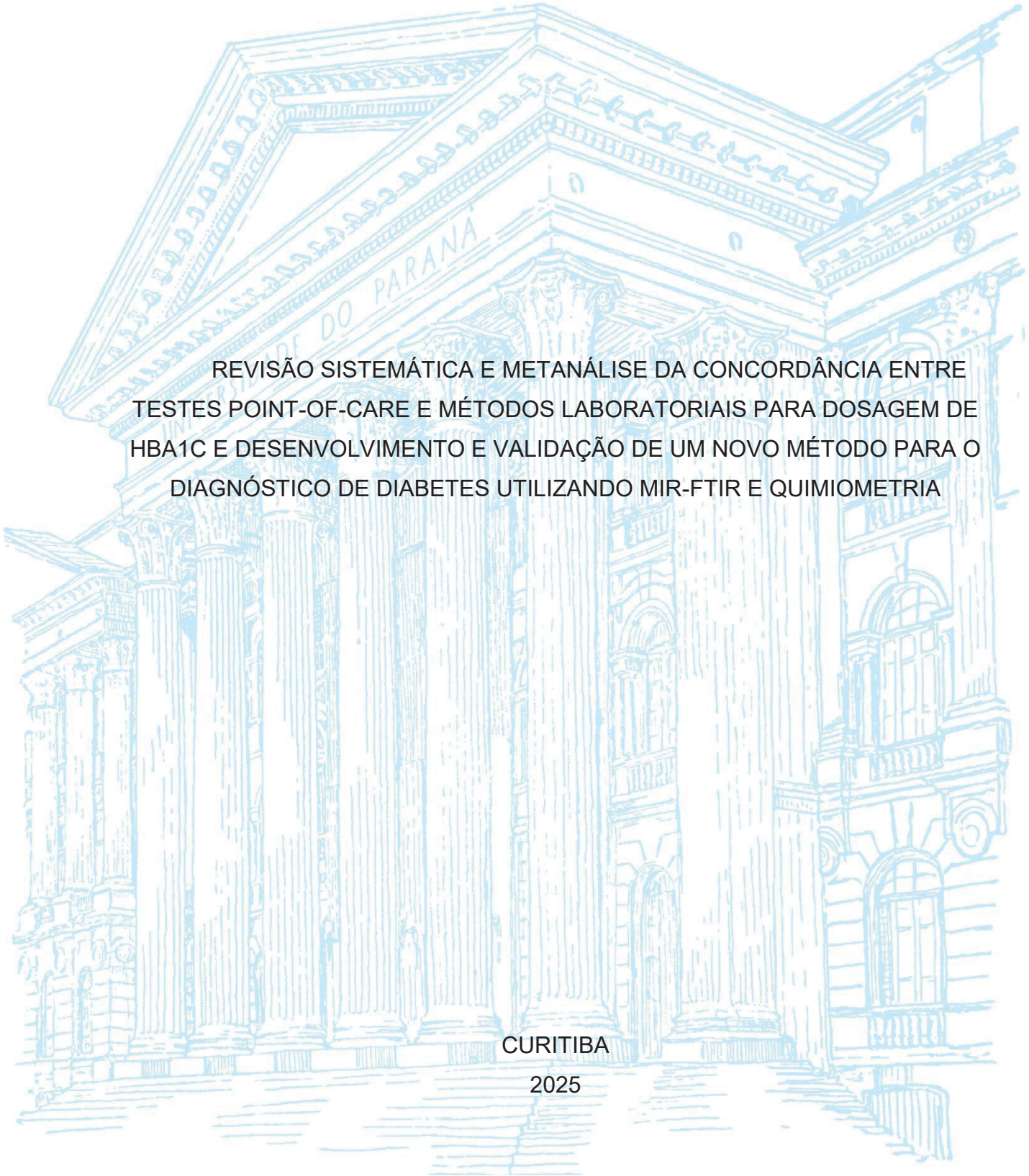
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALINE EMMER FERREIRA FURMAN



REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE TESTES POINT-OF-CARE E MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DOSAGEM DE HBA1C E DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM NOVO MÉTODO PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES UTILIZANDO MIR-FTIR E QUIMIOMETRIA

CURITIBA

2025

ALINE EMMER FERREIRA FURMAN

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE TESTES POINT-OF-CARE E MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DOSAGEM DE HBA1C E DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM NOVO MÉTODO PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES UTILIZANDO MIR-FTIR E QUIMIOMETRIA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2025

Furman, Aline Emmer Ferreira
Revisão sistemática e metanálise da concordância entre testes *point-of-care* e métodos laboratoriais para dosagem de HbA1c e desenvolvimento e validação de um novo método para o diagnóstico de diabetes utilizando MIR-FTIR e quimiometria [recurso eletrônico] / Aline Emmer Ferreira Furman. – Curitiba, 2025.
1 recurso online : PDF

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

1. Quimiometria. 2. Diabetes *mellitus*. 3. Inteligência artificial. 4. Revisão sistemática. I. Pontarolo, Roberto. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 543.015195

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ALINE EMMER FERREIRA FURMAN**, intitulada: **"REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE TESTES POINT-OF-CARE E MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DOSAGEM DE HBA1C E DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM NOVO MÉTODO PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES UTILIZANDO MIR-FTIR E QUIMIOMETRIA"**. , sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 24 de Abril de 2025.

ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora

MARCEL HENRIQUE MARCONDES SARI
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARIANA MILLAN FACHI
Avaliador Externo (UNIBRASIL CENTRO UNIVERSITÁRIO)

RAUL EDISON LUNA LAZO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - UFPR)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me sustentar nos momentos de dúvida, renovar minhas forças diante dos desafios e iluminar o meu caminho até aqui.

À minha família, meu alicerce: ao meu esposo Adriano, por todo amor, paciência e apoio inabalável ao longo dessa caminhada; aos meus filhos, Heloise e Mateus, por me ensinarem diariamente o verdadeiro significado de persistência e esperança. Aos meus pais, Ivonete e Osny, meus maiores exemplos de dedicação, honestidade e coragem. Foram vocês que sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu mesma duvidava. Obrigada por cada palavra de incentivo, por me lembrarem do meu valor e por estarem presentes em todos os momentos — dos almoços compartilhados nos dias corridos até a generosidade de irem buscar as crianças na escola quando eu não conseguia estar presente. Sem o amor e o apoio de vocês, eu não teria chegado até aqui.

Ao meu orientador, Professor Roberto Pontarolo, pela confiança, orientação segura e generosidade intelectual. Sua escuta atenta e incentivo constante foram fundamentais para que esta tese ganhasse forma e consistência.

À equipe do Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC), pela convivência, apoio e pela paciência ao longo desta jornada. À Fernanda Bovo, pelos incentivos e conversas encorajadoras. O apoio de cada um foi essencial para viabilizar esta pesquisa.

Aos colegas do GEATS e do CEB, minha profunda gratidão pelo convívio, pelas trocas generosas e pelos aprendizados que levarei comigo para além da vida acadêmica. Um agradecimento especial ao Alexandre Cobre, que me abriu as portas para o fascinante universo da quimiometria e acreditou no meu potencial desde o início. À Daniela Gorski e ao Eric Luiz Domingos, pelos ensinamentos preciosos durante a revisão sistemática, à Caroline Mensor Folchini, pela parceria e pela amizade.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta trajetória, deixo meu sincero agradecimento.

"O real não está na saída nem na chegada: ele se dispõe para a gente é no meio da travessia” – Guimarães Rosa

"O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas - mas que elas vão sempre mudando. Afinam ou desafinam, verdade maior. É o que a vida me ensinou." – Guimarães Rosa, 1956, Grande Sertão Veredas

RESUMO

O diabetes e as dislipidemias são doenças metabólicas de natureza silenciosa, frequentemente assintomáticas em seus estágios iniciais, e representam fatores de risco significativos para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares. A detecção precoce dessas condições é fundamental para a adoção de medidas terapêuticas eficazes. A hemoglobina glicada (HbA1c) é um marcador importante para o diagnóstico e monitoramento do diabetes, pois reflete os níveis médios de glicose sanguínea nos últimos dois a três meses. Dada a ampla utilização dos testes *point-of-care* (PoCT) para dosagem de HbA1c em contextos clínicos descentralizados, o primeiro capítulo desse estudo visa sintetizar as evidências disponíveis sobre a concordância analítica dos testes com os métodos laboratoriais. Para isso, uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados *PubMed, Web of Science* e *Embase* visando incluir estudos primários observacionais. Foram encontrados 1496 registros, dos quais 30 contemplaram os critérios de inclusão. As análises estatísticas foram estratificadas de acordo com o tipo de amostra utilizada**,** a metodologia empregada nos testes PoCT e nos testes de referência**,** a unidade de relato do viés e o ambiente de realização dos testes em cada estudo. Os vieses médios combinados variaram de –0,4% e +0,1% HbA1c nos subgrupos avaliados, sugerindo boa concordância entre os métodos comparados. No entanto, os limites de concordância mostraram-se amplos em alguns subgrupos, com amplitudes variando de -1,9% a 1,6% HbA1c, refletindo imprecisão de alguns testes PoCT, como os que utilizaram a metodologia biossensores, limitando a sua aplicabilidade clínica para o diagnóstico**.** Um segundo objetivo deste trabalho foi desenvolver um método diagnóstico alternativo baseado na espectroscopia de infravermelho médio com transformada de Fourier (MIR-FTIR) associada à quimiometria. Diferentemente dos métodos laboratoriais, que demandam infraestrutura complexa e apresentam limitações quanto à acessibilidade e rapidez, a MIR-FTIR é uma técnica rápida, não destrutiva e livre de reagentes. Após a aquisição dos espectros de infravermelho médio de amostras de soro (n = 60), a Análise de Componentes Principais (PCA) demonstrou que o soro de pacientes diabéticos e com dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e dislipidemia mista) apresenta perfis espectrais distintos, passíveis de diferenciação por meio de quimiometria, e identificou as regiões espectrais mais importantes para o agrupamento das amostras, associadas principalmente às bandas de lipídios e amidas. O modelo treinado com Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) identificou os números de onda mais relevantes para o diagnóstico das desordens metabólicas, com base nos escores de importância das variáveis na projeção (VIP). As variáveis selecionadas foram posteriormente validadas por algoritmos supervisionados de *machine learning*, utilizando um conjunto independente de amostras (n=213). Entre eles, o modelo Xtreme Gradient Boosting obteve as melhores métricas preditivas no diagnóstico de diabetes e dislipidemias, com AUCs >0,90 para todas as classes. Esses achados reforçam a viabilidade do uso integrado de PCA, PLS-DA e *machine learning* na triagem metabólica baseada na espectroscopia no infravermelho médio.

Palavras-chave: HbA1c; teste laboratorial remoto; concordância; Bland-Altman; quimiometria; MIR-FTIR; inteligência artificial; dislipidemia; diabetes; revisão sistemática; meta-análise.

ABSTRACT

Diabetes and dyslipidemias are silent metabolic diseases, often asymptomatic in their early stages, and represent significant risk factors for the development of cardiovascular complications. Early detection of these conditions is essential for the adoption of effective therapeutic measures. Glycated hemoglobin (HbA1c) is an important biomarker for the diagnosis and monitoring of diabetes, as it reflects average blood glucose levels over the previous two to three months. Given the widespread use of point-of-care testing (PoCT) for HbA1c measurement in decentralized clinical settings, the first chapter of this study aims to synthesize the available evidence regarding the analytical agreement between PoCT devices and laboratory-based methods. To this end, a systematic review was conducted using the PubMed, Web of Science, and Embase databases to include observational primary studies. A total of 1,496 records were identified, of which 30 met the inclusion criteria. Statistical analyses were stratified by sample type, methodology used in both PoCT and reference tests, bias reporting units, and the testing environment described in each study. The combined mean biases ranged from –0.4% to +0.1% HbA1c across evaluated subgroups, suggesting good agreement between the compared methods. However, the limits of agreement were wide in some subgroups, with ranges from –1.9% to +1.6% HbA1c, indicating imprecision in certain PoCT devices—particularly those using biosensor technology—thus limiting their clinical applicability for diagnostic purposes. The second objective of this work was to develop an alternative diagnostic method based on mid-infrared Fourier-transform infrared (MIR-FTIR) spectroscopy combined with chemometrics. Unlike laboratory methods, which require complex infrastructure and face limitations in terms of accessibility and speed, MIR-FTIR is a rapid, reagent-free, and non-destructive technique. After acquiring mid-infrared spectra from serum samples (n = 60), Principal Component Analysis (PCA) revealed that the serum of patients with diabetes and dyslipidemia (hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, and mixed dyslipidemia) presented distinct spectral profiles. These profiles were differentiable through chemometric approaches and enabled identification of the most relevant spectral regions for sample grouping, mainly associated with lipid and amide bands. The model trained with Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) identified the most relevant wavenumbers for diagnosing metabolic disorders, based on variable importance in projection (VIP) scores. These selected variables were subsequently validated using supervised machine learning algorithms with an independent sample set (n = 213). Among them, the Xtreme Gradient Boosting model achieved the best predictive performance for diagnosing diabetes and dyslipidemias, with AUCs greater than 0.90 for all classes. These findings reinforce the feasibility of integrating PCA, PLS-DA, and machine learning for MIR-based metabolic screening.

Keywords**:** HbA1c; point-of-care; agreement; Bland-Altman; chemometrics; MIR-FTIR; artificial intelligence; dyslipidemia; diabetes.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES 22
FIGURA 2 - FISIOPATOLOGIA DO DM1 E DM2 23
FIGURA 3 - GLICAÇÃO DA HEMOGLOBINA.....27
FIGURA 4 – METODOLOGIAS LABORATORIAIS PARA DOSAGEM DE HBA1c ...28
FIGURA 5 - CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE DM 31
FIGURA 6 – METAS NO MONITORAMENTO DO DIABETES 34
FIGURA 7 - NÚMERO ESTIMADO DE ADULTOS COM DIABETES 35
FIGURA 8 – QUANTIFICAÇÃO DA HBA1C ATRAVÉS DA CAB.....48
FIGURA 9 - ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DO IMUNOBIOSSENSOR 49
FIGURA 10 – HISTÓRICO DOS TESTES POCT 50
FIGURA 11 – EXEMPLO DE GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN.....56
FIGURA 12– HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS.....61
FIGURA 13 – REGIÕES DO ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO.....64
FIGURA 14 – MODOS VIBRACIONAIS MOLECULARES 65
FIGURA 15– ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA 76
FIGURA 16 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE PoCT 87
FIGURA 17 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O ANO.....91
FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O PAÍS 92
FIGURA 19– DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O MÉTODO 93
FIGURA 20 – MODELO DE POCT 94
FIGURA 21 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR ESTUDO 98
FIGURA 22 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (SUMÁRIO).....99
FIGURA 23 - AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE POR ESTUDO 100
FIGURA 24 - AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE (SUMÁRIO) 101
FIGURA 25 – FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....118
FIGURA 26 - ESPECTROS DE ABSORBÂNCIA.....133
FIGURA 27 - VARIÂNCIA EXPLICADA PELO MODELO PCA 135
FIGURA 28 – GRÁFICO DOS ESCORES DE PC1XPC2 136
FIGURA 29 – CONCENTRAÇÕES DOS ANALITOS.....138
FIGURA 30 - GRÁFICO DE T^2 *VS* Q DO MODELO PCA 140
FIGURA 31 - GRÁFICO DE LOADINGS DAS 3 COMPONENTES PRINCIPAIS ...141
FIGURA 32 – GRÁFICO DOS LOADINGS APÓS A FUNÇÃO ANTI-DERIVADA ..142

FIGURA 33 - FIGURAS DE MÉRITO DO MODELO DE DIABETES 143
FIGURA 34 - FIGURAS DE MÉRITO DO MODELO DE DISLIPIDEMIA 144
FIGURA 35 - GRÁFICO DE T^2 *VS* Q DO MODELO PLS-DA DE DIABETES 146
FIGURA 36- GRÁFICO DE T^2 *VS* Q DO MODELO PLS-DA DE DISLIPIDEMIA 147
FIGURA 37 - TESTE DE PERMUTAÇÃO DO PLS-DA DE DIABETES 148
FIGURA 38 - TESTE DE PERMUTAÇÃO DO PLS-DA DE DISLIPIDEMIA 149
FIGURA 39 – GRÁFICO DE VIP DOS MODELOS PLS-DA 151
FIGURA 40 – NÍVEIS DE HBA1C DE ACORDO COM A CLASSE.....152
FIGURA 41 - NÍVEIS DE GLICOSE DE ACORDO COM A CLASSE.....153
FIGURA 42 - NÍVEIS DE TRIGLICERÍDEOS DE ACORDO COM A CLASSE 153
FIGURA 43 – NÍVEIS DE LDLC DE ACORDO COM A CLASSE.....154
FIGURA 44 – CURVA DE APRENDIZADO PARA O MODELO XGB 156
FIGURA 45 – MATRIZ DE CONFUSÃO DO MODELO XGB 157
FIGURA 46 – FIGURAS DE MÉRITO DO MODELO XGB.....158
FIGURA 47 – ERRO DE PREDIÇÃO PARA O MODELO XGB 159
FIGURA 48 – CURVAS ROC PARA O MODELO XGB 160

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE LDL.....41
QUADRO 2 – LISTA DE POCT DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE 51
QUADRO 3 – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA.....79

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS 37
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA 88
TABELA 3 – DESFECHOS REPORTADOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS 95
TABELA 4 - RESULTADOS DA META-ANÁLISE 102
TABELA 5 - META-ANÁLISE POR RISCO DE VIÉS METODOLÓGICO 104
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DE AMOSTRAS NO CONJUNTO DE TREINAMENTO E TESTE 128
TABELA 7 - EXEMPLO DE UMA TABELA DE CONTINGÊNCIA PARA DUAS CLASSES 129
TABELA 8 - DADOS DA POPULAÇÃO INVESTIGADA DE ACORDO COM OS GRUPOS 132
TABELA 9 - DADOS DO GRUPO NÃO DIABÉTICO (N-DM) 132
TABELA 10 - FIGURAS DE MÉRITO DOS MODELOS DE MACHINE LEARNING 155

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ADA	- American Diabetes Association
CV	- Coeficiente de variação
DCV	- Doenças cardiovasculares
DM1	- Diabetes mellitus tipo 1
DM2	- Diabetes mellitus tipo 2
DP	- Desvio padrão
FTIR	- Espectrômetro com transformada de Fourier
HbA1c	- Hemoglobina glicada
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HPLC	- *High performance liquid chromatography*
IDL	- Lipoproteína de média densidade
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LoA	- Limites de concordância
MIR	- Infravermelho médio
NGSP	- *National Glycohemoglobin Standardization Program*
PocT	- *Point-of-care test*
VLDL	- Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 18

1.1 REVISÃO DE LITERATURA 21

1.1.1 Definição do diabetes 21

1.1.2 Classificação do diabetes 22

1.1.3 Diagnóstico do diabetes 25

1.1.3.1 Hemoglobina glicada 26

1.1.4 Critérios laboratoriais para o diagnóstico do DM 31

1.1.5 Critérios laboratoriais para o monitoramento glicêmico do DM 32

1.1.6 Epidemiologia do diabetes mellitus 34

1.1.7 Fatores de risco associados ao DM2 35

1.1.8 Dislipidemias e sua relação com o DM2 36

1.1.8.1 Critérios e métodos diagnósticos para a dislipidemia 37

1.1.9 Limitações dos métodos laboratoriais tradicionais 42

1.1.10 Testes *Point-of-Care* (PoCT) 45

1.1.10.1 Conceito e funcionamento dos testes PoCT 45

1.1.10.2 Métodos dos testes PoCT 46

1.1.10.3 Histórico dos testes PoCT 49

1.1.10.4 Principais testes PoCT comercialmente disponíveis 50

1.1.10.5 Limitações dos testes PoCT 53

1.1.10.6 Revisão de estudos sobre os dispositivos PoCT para HbA1c 54

1.1.11 Análise de concordância entre métodos 55

1.1.12 Saúde Baseada em Evidências 57

1.1.13 Radiação Eletromagnética 62

1.1.13.1 Espectroscopia no infravermelho 63

1.1.13.2 Espectroscopia no infravermelho médio por transformada de Fourier com refletância total atenuada (ATR-FTIR) 66

1.1.14 Quimiometria 67
1.1.14.1 Métodos não supervisionados para reconhecimento de padrões.....68
1.1.14.2 Métodos supervisionados para reconhecimento de padrões 69
1.1.14.3 Espectroscopia no infravermelho médio aliada à quimiometria no diagnóstico de doenças metabólicas 71
2. CAPÍTULO 1 74
2.1 INTRODUÇÃO 74
2.2 OBJETIVOS 75
2.2.1 Objetivo Geral.....75
2.2.1 Objetivos Específicos 75
2.3 MÉTODOS 75
2.3.1 Revisão sistemática de estudos primários 75
2.3.1.1 Pergunta de pesquisa.....76
2.3.1.2 Critérios de inclusão 77
2.3.1.3 Critérios de exclusão 77
2.3.1.4 Estratégias de busca 78
2.3.1.5 Seleção dos estudos 80
2.3.1.6 Extração dos dados.....80
2.3.1.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos 82
2.3.1.8 Estratégia para síntese dos dados 83
2.3.2 Meta-análise 84
2.4 RESULTADOS 86
2.4.1 Revisão sistemática de estudos primários 86
2.4.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos 97
2.4.3 Meta-análise 102
2.5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS DO CAPÍTULO 1 105
3 CAPÍTULO 2 115
3.1 INTRODUÇÃO 115

3.2 OBJETIVO 116
3.2.1 Objetivo geral 116
3.2.2 Objetivos específicos 116
3.3 MATERIAL E MÉTODOS 117
3.3.1 Seleção de amostras representativas 117
3.3.2 Obtenção dos espectros MIR-FTIR 120
3.3.3 Pré-tratamento dos dados espectrais 120
3.3.4 Análise não supervisionada dos dados 121
3.3.5 Análise supervisionada dos dados 124
3.3.5.1 Validação cruzada por exclusão de sujeito 124
3.3.5.2 Avaliação de amostras anômalas 125
3.3.5.3 Teste de permutação 126
3.3.5.4 Identificando regiões importantes 127
3.3.6 Modelos de Machine Learning (ML) 127
3.3.6.1 Seleção de amostras representativas 127
3.3.6.2 Obtenção dos espectros 128
3.3.6.3 Construção dos modelos de ML 128
3.3.6.4 Figuras de mérito 130
3.4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS 131
3.4.1 Dados populacionais 131
3.4.2 Espectros MIR-FTIR 133
3.4.3 Análise de componentes principais 135
3.4.3.1 Escolha do número de componentes principais 135
3.4.3.2 Escores das componentes principais 136
3.4.3.3 Avaliação de amostras anômalas (outliers) 140
3.4.3.4 Identificando regiões importantes 141
3.4.4 Análise discriminante – PLS-DA 143

3.4.4.1 Validação cruzada nos modelos PLS-DA 143
3.4.4.2 Avaliação de amostras anômalas nos modelos PLS-DA 146
3.4.4.3 Validação interna dos modelos PLS-DA utilizando testes de permutação 148
3.4.4.4 Identificação de variáveis importantes nos modelos PLS-DA 150
3.4.5 Construção dos modelos de machine learning 152
3.4.5.1 Dados populacionais 152
3.4.5.2 Construção dos modelos de ML 154
3.5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS DO CAPÍTULO 2 162
4 CONCLUSÃO 169
REFERÊNCIAS 171
APÊNDICE 1 – ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E APLICABILIDADE - CRITÉRIOS DO QUADAS-2 ADAPTADOS PARA O ESTUDO 185
APÊNDICE 2 – RAZÕES DE EXCLUSÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA 190
APÊNDICE 3 – GRÁFICO DE ESCORES PC1 x PC3 200
APÊNDICE 4 – ACURÁCIA DOS MODELOS PLS-DA DE DISLIPIDEMIA 201
APÊNDICE 5 - RESULTADO DO TESTE DE PERMUTAÇÃO DO MODELO DE DISLIPIDEMIA (AMOSTRAS DIABÉTICAS E PRÉ-DIABÉTICAS) 202

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. De acordo com o *International Diabetes Federation*, estima-se que atualmente 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos convivam com diabetes em todo o mundo, o que corresponde a aproximadamente 11% da população nessa faixa etária. O estudo *Global Burden of Disease* (GBD) 2021 apresenta projeções epidemiológicas que estimam que o número de indivíduos com diabetes poderá alcançar 1,3 bilhão até 2050, destacando a crescente epidemia e o impacto significativo dessa doença na saúde pública global. Esse cenário impõe desafios significativos aos sistemas de saúde, que precisam lidar com o aumento da demanda por diagnóstico, tratamento e acompanhamento contínuo de uma condição complexa e multifatorial (International Diabetes Federation, 2025a; Ong; Stafford; Mclaughlin; Boyko *et al.*, 2023).

A hiperglicemia crônica está fortemente associada a danos progressivos em diversos sistemas do organismo, especialmente o cardiovascular, renal e nervoso, contribuindo para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares. Indivíduos com diabetes apresentam risco significativamente aumentado de doenças cardiovasculares, o que se reflete em uma elevação expressiva da mortalidade relacionada a essas condições. O estudo *Diabetes Control and Complications Trial*, realizado entre 1983 e 1993, demonstrou que o controle rigoroso da glicemia em pacientes com diabetes tipo 1 reduz significativamente o risco de complicações microvasculares. Segundo a Organização Mundial da Saúde, as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 18 milhões de mortes por ano em todo o mundo. No Brasil, dados do estudo GBD revelam que aproximadamente 30% dos óbitos por doenças crônicas não transmissíveis estão associados às doenças cardiovasculares, evidenciando uma tendência global alarmante que reforça a necessidade de estratégias integradas de prevenção e manejo do diabetes e suas comorbidades (Diabetes Control and Complications Trial, 1987; Fox; Coady; Sorlie; D'agostino *et al.*, 2007; Hanssen, 1997; Ong; Stafford; Mclaughlin; Boyko *et al.*, 2023; Stamler; Vaccaro; Neaton; Wentworth, 1993).

Considerando que o diagnóstico precoce e o controle glicêmico adequado são fundamentais para a prevenção de complicações e para a melhoria da qualidade de

vida dos pacientes com diabetes, é essencial dispor de métodos diagnósticos acessíveis e eficientes. Entre os principais exames utilizados para o diagnóstico da doença estão a glicemia de jejum, o teste de tolerância à glicose oral e a hemoglobina glicada. Esta última reflete a média dos níveis glicêmicos ao longo dos últimos dois a três meses e é atualmente é recomendada tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento do diabetes mellitus (Rodacki; Cobas; Zajdenverg; Silva Júnior *et al.*, 2024).

No entanto, os métodos laboratoriais convencionais requerem infraestrutura especializada e tempo considerável para processamento e liberação dos resultados, o que pode dificultar o acesso ao diagnóstico, especialmente em populações de regiões mais remotas. Além disso, a demora na obtenção dos resultados pode atrasar o ajuste terapêutico necessário, comprometendo o controle glicêmico adequado e aumentando o risco de desfechos adversos (Sacks; Kirkman; Little, 2024).

Nesse contexto, os testes *point-of-care* (PoCT) surgem como uma alternativa viável ao oferecer vantagens importantes, como a rapidez na obtenção dos resultados durante o atendimento ao paciente, eliminando a necessidade de visitas adicionais. A coleta por punção digital confere praticidade e facilita o acesso ao diagnóstico em populações com acesso limitado a serviços de saúde, o que viabiliza decisões clínicas imediatas e melhora do controle glicêmico a médio e longo prazo (Sacks; Kirkman; Little, 2024). A popularização dos dispositivos PoCT para dosagem da HbA1c reflete uma tendência crescente de incorporação de tecnologias rápidas e acessíveis ao cuidado em saúde. Diante da ampla adoção dos testes PoCT no monitoramento e, em alguns contextos, até na triagem diagnóstica do diabetes (Sacks; Kirkman; Little, 2024), é fundamental compreender em que medida os resultados fornecidos por esses dispositivos diferem dos métodos padronizados, e qual o impacto clínico potencial dessas diferenças.

A análise de viés entre métodos analíticos é um componente essencial na avaliação entre métodos, especialmente quando se pretende validar uma nova técnica frente a um método de referência. Nesse contexto, a análise de condordância, proposta originalmente por Altman e Bland (1983) se destaca como uma das abordagens mais utilizadas para examinar a concordância entre dois métodos de mensuração, permitindo identificar de forma direta a presença de viés sistemático. O gráfico de Bland-Altman representa as diferenças entre os métodos em função da média das medições, permitindo visualizar a dispersão dos erros, calcular os limites

de concordância e identificar padrões de viés. Essa abordagem é especialmente útil na comparação de métodos clínicos, como os dispositivos PoCT, em que pequenas diferenças podem impactar diretamente decisões terapêuticas. Assim, a análise de Bland-Altman fornece uma base sólida para julgar a intercambialidade entre métodos, indo além de correlações e testes de média que não capturam adequadamente a presença de viés.

Dessa forma, o objetivo do primeiro capítulo deste trabalho foi investigar o viés analítico entre métodos PoCT de hemoglobina glicada e os métodos laboratoriais de referência, etapa fundamental para assegurar a confiabilidade dos resultados e, consequentemente, a segurança das decisões clínicas baseadas nesses valores no contexto do atendimento *point-of-care*.

Em paralelo à avaliação das tecnologias já existentes, destaca-se a necessidade de explorar novas metodologias capazes de oferecer diagnósticos rápidos, sensíveis e acessíveis. A espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (MIR-FTIR) surge como uma abordagem promissora no diagnóstico de doenças metabólicas como o diabetes e as dislipidemias, por oferecer análise rápida, mínima preparação de amostra e potencial para detecção simultânea de múltiplos biomarcadores em matrizes biológicas como o soro (Coates, 2006; Movasaghi; Shazza; And Ur Rehman, 2008). No entanto a complexidade dos dados espectrais, por sua vez, exige o uso de ferramentas estatísticas avançadas para extração de informações relevantes e construção de modelos preditivos robustos.

A quimiometria, representada por técnicas como a Análise de Componentes Principais e a Análise Discriminante por Mínimos Quadrados Parciais, permite a redução da dimensionalidade dos dados e a identificação de padrões associáveis a estados fisiopatológicos distintos. Quando aliada a algoritmos de *machine learning*, essa abordagem viabiliza o desenvolvimento de modelos classificatórios preditivos com alta acurácia, sensibilidade e especificidade, mesmo em dados multivariados e não lineares.

Portanto, o segundo capítulo concentrou-se no desenvolvimento e validação de um novo método para o diagnóstico de diabetes e dislipidemias utilizando espectroscopia no MIR-FTIR associada à quimiometria e algoritmos de *machine learning*, com o objetivo de propor uma abordagem alternativa, rápida e precisa com potencial de contribuição para a inovação diagnóstica dessas doenças metabólicas.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Definição do diabetes

O diabetes é uma doença metabólica crônica caracterizada pela presença de hiperglicemia, definida como a elevação persistente e anormal dos níveis de glicose no sangue. Essa condição resulta de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou na combinação de ambos os mecanismos, comprometendo a regulação normal do metabolismo da glicose (World Health Organization, 2012).

Quando não adequadamente controlado, o diabetes pode levar a uma série de complicações crônicas ao longo do tempo. A hiperglicemia persistente resulta em disfunções metabólicas complexas e duradouras que afetam o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, contribuindo para o surgimento e a progressão de diversas comorbidades. Entre os principais efeitos estão o desenvolvimento de retinopatia, nefropatia e neuropatia, que comprometem, respectivamente, a visão, a função renal e o sistema nervoso periférico. Além disso, pessoas com diabetes apresentam risco significativamente aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo cardiopatias, doença arterial periférica e acidentes cerebrovasculares, tornando o manejo rigoroso da glicemia essencial para a prevenção dessas complicações (Alberti; Zimmet, 1998; Fox; Coady; Sorlie; D'agostino *et al.*, 2007; Hanssen, 1997).

Pré-diabetes (Pré-DM) é uma condição caracterizada por um estágio intermediário de alteração da glicemia, situado entre a normoglicemia e o diabetes. O termo é utilizado para identificar indivíduos com risco aumentado de progressão para o diabetes, mas sua relevância clínica vai além da previsão diagnóstica. Evidências crescentes indicam que o pré-DM já está associado a uma elevada carga de fatores de risco cardiometabólicos e a desfechos clínicos adversos, incluindo maior incidência de doenças cardiovasculares e comprometimento da função endotelial (Echouffo-Tcheugui; Selvin, 2021).

1.1.2 Classificação do diabetes

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a classificação do diabetes pode ser realizada com base na sua etiopatogenia, que compreende o diabetes tipo 1 (DM1), o diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de diabetes, como pode ser observado na FIGURA 1 (Rodacki; Teles; Gabbay; Montenegro *et al.*, 2024).

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

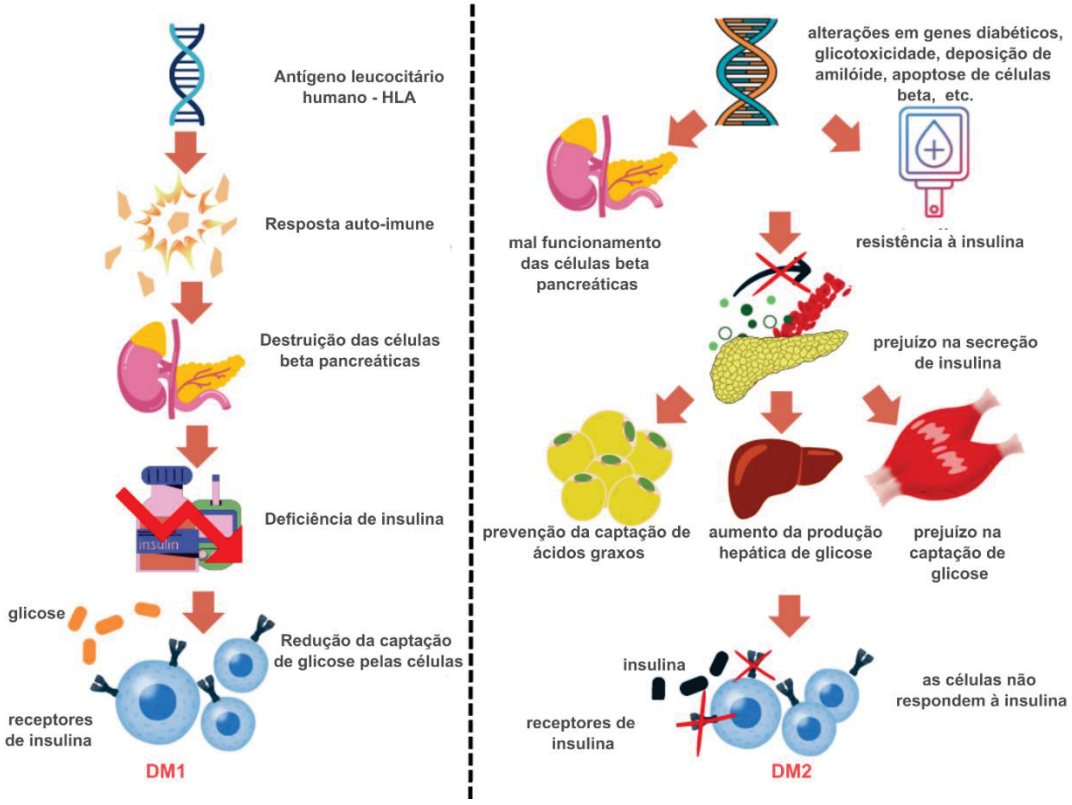
FONTE: Adaptado de (Sameer; Banday; Nissar, 2020)

O DM2 é um distúrbio metabólico complexo associado à disfunção das células β e a diferentes graus de resistência à insulina. A resistência à insulina também é observada em outras condições metabólicas, incluindo hipertensão, obesidade e síndrome dos ovários policísticos, podendo coexistir em indivíduos com diabetes tipo 2 (Egan; Dinneen, 2019). O DM2 está frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento. Tem início insidioso e é caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células ß pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas. Apresenta frequentemente características clínicas associadas à resistência à insulina, como acantose nigricans e hipertrigliceridemia (Rodacki; Teles; Gabbay; Montenegro *et al.*, 2024).

O DM1 resulta da destruição das células β, geralmente de origem auto-imune, levando a uma deficiência grave na secreção de insulina. Embora o DM1 possa ser diagnosticado em qualquer idade, é o tipo mais comum em crianças e adolescentes.

No entanto, dados recentes mostram que atualmente há mais casos novos de DM1 diagnosticados na vida adulta do que na infância e adolescência. Em muitos casos, pacientes com DM1 diagnosticado na vida adulta são incorretamente classificados como portadores de DM2. A forma clássica de apresentação do DM1 costuma ser abrupta, com tendência à cetose e cetoacidose, exigindo insulinoterapia plena desde o diagnóstico ou após um curto período. Contudo, em pacientes diagnosticados na fase adulta, a doença pode evoluir de maneira mais lenta e apresentar um quadro clínico mais leve (Rodacki; Teles; Gabbay; Montenegro *et al.*, 2024),(Leslie; Evans-Molina; Freund-Brown; Buzzetti *et al.*, 2021). A FIGURA 2 ilustra a fisiopatologia do DM1 e do DM2.

FIGURA 2 - FISIOPATOLOGIA DO DM1 E DM2



FONTE: Adaptado de Siam; Snigdha; Tabasumma e Parvin (2024). LEGENDA: DM, diabetes mellitus. NOTA: Esta figura ilustra os mecanismos fisiopatológicos distintos subjacentes ao desenvolvimento do DM1 e do DM2. Os processos autoimunes no DM1 levam à eliminação das células β pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Esse processo envolve células T, assim como a infiltração de macrófagos, que danificam as ilhotas pancreáticas, resultando em uma secreção inadequada de insulina. No DM2, a disfunção das células β pancreáticas prejudica a secreção de insulina, enquanto a resistência à insulina compromete a sua ação.

De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF) (2025b), além dos tipos mais comuns de diabetes — tipo 1, tipo 2 e gestacional — existem formas raras que representam aproximadamente 1,5% a 2% de todos os casos. As formas raras de diabetes podem ser agrupadas em nove categorias principais:

a) **Síndrome de Alström**: Distúrbio genético raro e incurável que pode levar ao desenvolvimento de DM2.
b) **Diabetes insipidus**: Caracteriza-se por sede extrema e micção frequente devido à incapacidade dos rins de reter água, sem afetar os níveis de glicose no sangue.
c) **LADA (Diabetes Autoimune Latente do Adulto)**: Forma de DM1 que se desenvolve na idade adulta e progride mais lentamente que o tipo 1 clássico.
d) **Diabetes neonatal**: Ocorre nos primeiros seis meses de vida e é semelhante ao DM1 em crianças mais velhas.
e) **Diabetes secundário**: Desenvolve-se devido a outras condições médicas ou uso de medicamentos, como fibrose cística, pancreatite ou uso de corticosteróides.
f) **Diabetes induzido por esteróides**: Pode ocorrer em algumas pessoas que utilizam esteroides, sendo mais comum naquelas com maior risco de desenvolver DM2.
g) **Diabetes tipo 3c**: Descreve uma possível ligação entre a doença de Alzheimer e a resistência à insulina, sugerindo que o Alzheimer poderia ser uma forma de diabetes, embora ainda não seja oficialmente reconhecida.
h) **Síndrome de Wolfram (DIDMOAD)**: Distúrbio genético raro e incurável que causa diabetes mellitus, diabetes insipidus, atrofia óptica e surdez.
i) **Diabetes tipo 5**: Anteriormente conhecido como “Diabetes de Início na Maturidade dos Jovens” (MODY), foi reconhecido oficialmente pela IDF em abril de 2025, e é caracterizado por deficiência severa de insulina devido à desnutrição crônica, especialmente durante a infância ou adolescência. Afeta principalmente adolescentes e adultos jovens magros em países de baixa e média renda, como na Ásia e África. Estima-se que entre 20 a 25 milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente. Diferencia-se do DM1 e DM2 por não ser autoimune nem associado à resistência à insulina, sendo frequentemente gerenciado com medicamentos orais em vez de insulina injetável (**IDF launches new type 5 diabetes working group**, 2025).

Essas formas raras de diabetes, embora menos comuns, representam desafios significativos para o diagnóstico e manejo, exigindo atenção especializada para garantir um tratamento adequado.

1.1.3 Diagnóstico do diabetes

A detecção precoce do diabetes é essencial para o manejo eficaz e prevenção de complicações microvasculares graves, como nefropatia, neuropatia e retinopatia, assim como as complicações macrovasculares, que envolvem a aterosclerose de grandes vasos (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e acidente vascular cerebral (Fowler, 2008).

O diagnóstico de DM deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia. De acordo com a SBD, para isso podem ser utilizados a glicemia plasmática de jejum de no mínimo 8 horas (GJ), o teste de tolerância à glicose por via oral (TTGO) e a hemoglobina glicada (HbA1c) (Rodacki; Cobas; Zajdenverg; Silva Júnior *et al.*, 2024).

Esses métodos apresentam vantagens específicas que justificam seu uso clínico. A glicemia de jejum destaca-se por ser um exame simples, de baixo custo e amplamente disponível, adequado para triagens iniciais. Já o TTGO, embora mais demorado e com maior variabilidade, é considerado o padrão de referência para o diagnóstico do diabetes, especialmente em estágios iniciais, por sua alta sensibilidade em detectar alterações no metabolismo da glicose (Jagannathan; Sevick; Fink; Dankner *et al.*, 2016). O TTGO permite identificar tanto casos de diabetes quanto estados intermediários, como a intolerância à glicose, que frequentemente passam despercebidos pelos outros métodos. Essa capacidade diagnóstica mais abrangente justifica sua indicação como exame de referência, principalmente quando os resultados de outros testes são inconclusivos ou quando se deseja uma avaliação mais precisa da função glicêmica (Anghebem; Zonattom; Leite; Marques *et al.*, 2024).

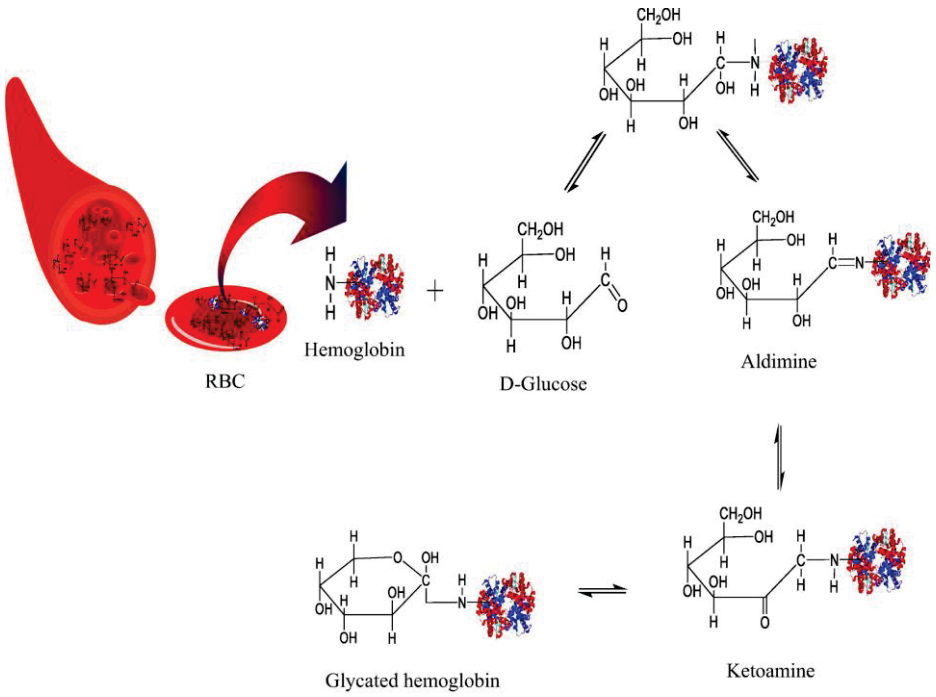
O TTGO inicia-se com o paciente em jejum de 8 a 12 horas e previamente orientado a manter uma dieta habitual rica em carboidratos nos dias anteriores. Primeiramente, é realizada a coleta de sangue para medir a glicemia de jejum. Em seguida, o paciente ingere 75 g de glicose anidra dissolvida em 250 a 300 mL de água, consumida em até 5 minutos. São então realizadas coletas adicionais aos 60 minutos (1 hora) e 120 minutos (2 horas) após a ingestão da glicose.

A HbA1c é formada pela ligação não enzimática da glicose à hemoglobina A ao longo da vida dos eritrócitos, que dura cerca de 120 dias (Bunn; Haney; Kamin; Gabbay *et al.*, 1976). A quantidade de glicose ligada é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue, permitindo que a dosagem forneça uma estimativa retrospectiva do controle glicêmico nos 90 a 120 dias anteriores ao exame (Koenig; Peterson; Jones; Saudek *et al.*, 1976). Descoberta no final da década de 1960, a HbA1c foi inicialmente utilizada como marcador de controle glicêmico e, ao longo das décadas de 1970 e 1980, consolidou-se na prática clínica, sendo padronizada internacionalmente nas décadas seguintes (Gillery, 2012). Sua principal vantagem é permitir a avaliação do controle glicêmico sem a necessidade de jejum, o que facilita a adesão dos pacientes e otimiza o atendimento em saúde (Anghebem; Zonattom; Leite; Marques *et al.*, 2024).

1.1.3.1 Hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada (HbA1c) foi inicialmente descrita em 1961, quando pesquisadores demonstraram que frações da hemoglobina poderiam ser separadas da fração principal utilizando resinas de troca catiônica (Schnek; Schroeder, 1961). No final da década de 1960, estudos in vitro e in vivo confirmaram que a fração A1c resultava da ligação da glicose à valina amino-terminal da cadeia beta da hemoglobina A, refletindo a média da glicemia durante a vida útil dos eritrócitos (Holmquist; Schroeder, 1966). A HbA1c é definida como uma forma modificada da hemoglobina A (HbA), resultante da ligação irreversível de uma molécula de glicose ao grupo amino-terminal da cadeia β da globina (Yadav; Kumar Mandal, 2023). Esse processo ocorre por meio de uma reação de glicação não enzimática conhecida como rearranjo de Amadori (FIGURA 3).

FIGURA 3 - GLICAÇÃO DA HEMOGLOBINA



FONTE: Yadav e Kumar Mandal (2023)

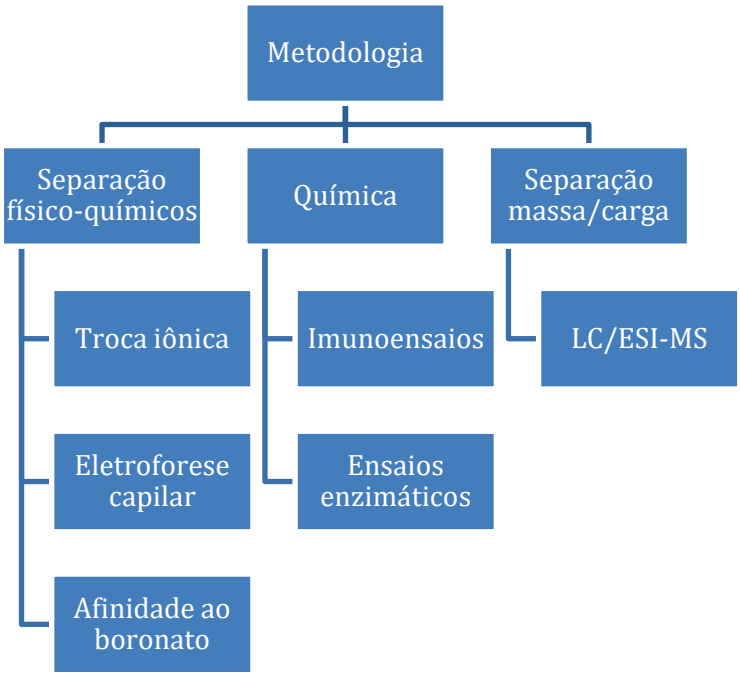
Em 1977, a HbA1c foi proposta pela primeira vez como marcador para o monitoramento dos níveis de glicose em pacientes diabéticos (Gonen; Rochman; Rubenstein; Tanega *et al.*, 1977). O reconhecimento da HbA1c como indicador de risco de complicações associadas ao diabetes foi fortalecido por estudos de grande impacto, como o *Diabetes Control and Complications Trial* - DCCT (1995) e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* - UKPD (1999). Entretanto, devido à falta de padronização global, seu uso inicial foi restrito ao monitoramento do controle glicêmico.

A harmonização das medições de HbA1c teve início com programas como o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), que se baseou no método de HPLC por troca iônica utilizado no DCCT (Little; Rohlfing; Sacks, 2011) (Little; Rohlfing; Sacks, 2011). Em 2009, um comitê internacional - envolvendo a *American Diabetes Association (ADA), a European Association for the Study of Diabetes e a Internacional Diabetes Federation* (IDF) - *(International Expert Committee)* recomendou oficialmente o uso da HbA1c como ferramenta diagnóstica para o diabetes, com ponto de corte de 6,5%, baseado na associação entre HbA1c elevada e maior prevalência de retinopatia. Essa recomendação foi endossada pela

OMS (2012), consolidando a HbA1c como critério diagnóstico, desde que utilizados métodos laboratoriais padronizados e rigorosamente controlados (Egan; Dinneen, 2019). Atualmente, a HbA1c é amplamente empregada para monitorar o controle glicêmico a longo prazo, orientar ajustes terapêuticos, avaliar o risco de complicações microvasculares, realizar o diagnóstico e triagem de diabetes, mensurar a qualidade da assistência ao paciente diabético e validar a eficácia de novos medicamentos (Sacks; Kirkman; Little, 2024).

A dosagem de HbA1c pode ser realizada por três conceitos analíticos principais: 1) separação das frações de hemoglobina, 2) reações químicas e 3) espectroscopia de massas, conforme a FIGURA 4.

FIGURA 4 – METODOLOGIAS LABORATORIAIS PARA DOSAGEM DE HBA1c



FONTE: Adaptado de (Weykamp, 2013). LEGENDA: LC/ESI-MS - Espectrometria de massas por ionização por eletrospray acoplada a uma plataforma de cromatografia líquida.

As diferentes propriedades químicas da HbA1c e da hemoglobina não glicada permitem a separação das frações e a quantificação da HbA1c, um princípio utilizado em técnicas como cromatografia de troca iônica, eletroforese capilar e cromatografia de afinidade (Weykamp, 2013):

- **Cromatografia de troca iônica** (IEC): Separa as diferentes formas de hemoglobina, como a hemoglobina glicada, com base nas cargas superficiais.

A HbA1c elui primeiro na cromatografia de troca iônica devido à sua carga positiva ligeiramente menor, resultado de uma diferença de aproximadamente 0,02 unidades no ponto isoelétrico em relação à hemoglobina não glicada, o que permite sua separação eficaz. Além de permitir a separação da HbA1c, a IEC possibilita a visualização de outras frações, como a hemoglobina fetal (HbF), hemoglobinas rápidas menores (HbA1a/b), hemoglobina carbamilada (HbCarb) e variantes genéticas, incluindo a hemoglobina falciforme (Weykamp; John; Mosca, 2009).

- **Eletroforese capilar** (CE): Este método explora a diferença de carga entre a *HbA1c* e outras frações de Hb. A separação é realizada por meio de um campo elétrico de alta voltagem e fluxo eletrosmótico em capilares finos (Jaisson; Leroy; Meurice; Guillard *et al.*, 2012).
- **Cromatografia de afinidade por boronato** (CAB): Enquanto a Hb não glicada passa livremente por uma coluna preenchida com partículas revestidas de ácido borônico, as moléculas de Hb glicada têm afinidade com o ácido borônico, o que faz com que a HbA1c fique retida na coluna. Esse é o princípio da separação. Além da valina N-terminal da cadeia β (HbA1c), a glicose também se liga a cerca de 15 outros resíduos de lisina na Hb. No total, essas outras hemoglobinas glicadas correspondem a aproximadamente metade de todas as moléculas de HbA1c detectadas. Esta técnica isola toda a fração glicada da hemoglobina, independentemente da posição de glicação nas cadeias globínicas. Como essas hemoglobinas glicadas são formadas proporcionalmente à HbA1c, a calibração permite que os resultados do teste de CAB sejam expressos em termos de HbA1c (Mallia; Hermanson; Krohn; Fujimoto *et al.*, 1981).

Nos testes químicos, a concentração de HbA1c é determinada por meio de uma reação específica com a valina N-terminal glicada da cadeia β. Simultaneamente, a concentração total de hemoglobina é obtida por fotometria. Dessa forma, o cálculo da concentração de HbA1c requer dois testes independentes: um para HbA1c e outro para a hemoglobina total. Esse método é utilizado em ensaios imunológicos e enzimáticos (Weykamp, 2013):

- **Imunoensaios** (IE): Nos imunoensaios, os anticorpos reconhecem um trecho dos oito primeiros aminoácidos N-terminais e o resíduo de glicose da cadeia β-

globina glicada. Um excesso de anticorpos anti-HbA1c é adicionado a uma amostra hemolisada. Quando esses anticorpos se ligam à HbA1c, ocorre a aglutinação. A turbidez dos imunocomplexos formados é medida fotometricamente utilizando um turbidímetro ou nefelômetro. Simultaneamente, a concentração total de Hb é determinada de forma bicromática na fase de pré-incubação (John, W. G.; Gray; Bates; Beacham, 1993).

- **Ensaios enzimáticos** (EE): Uma enzima protease quebra a cadeia β, liberando peptídeos, geralmente di-peptídeos, que reagem com a frutosil peptídeo oxidase. O peróxido de hidrogênio gerado a partir dessa reação é utilizado para quantificar a HbA1c. Paralelamente, a concentração total de Hb é medida fotometricamente (Liu, L.; Hood; Wang; Bezverkov *et al.*, 2008).

A **espectrometria de massas** é uma técnica de análise e identificação baseada na separação de íons pela razão massa/carga (m/z), e possibilita a quantificação de moléculas como a HbA1c, mesmo na presença de variantes genéticas. A espectrometria de massas por ionização por eletrospray (ESI-MS) oferece plataforma adequada para o estudo de biomoléculas de grande porte sem a necessidade de fragmentá-las. Quando acoplada a uma plataforma de cromatografia líquida (LC/ESI-MS) é apropriada para a quantificação de proteínas (Muralidharan, 2020).

Na espectrometria de massas, apenas a massa molecular é a unidade fundamental de detecção, o que torna o método livre de vieses. Além disso, a preparação das amostras a partir de sangue total é simples: a lise dos glóbulos vermelhos, isolados do sangue total utilizando água destilada dupla e posterior centrifugação, fornece a solução de hemoglobina que é utilizada como amostra analítica (Yadav; Kumar Mandal, 2023). O método LC/ESI-MS é atualmente utilizado como **método de referência para a quantificação da hemoglobina glicada** pela *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), definindo de forma mais precisa a HbA1c e recomendando a expressão dos resultados em mmol/mol, para evitar confusões com a unidade tradicional em porcentagem (Braga; Panteghini, 2013).

1.1.4 Critérios laboratoriais para o diagnóstico do DM

De acordo com a SBD e a ADA (FIGURA 5) é recomendado utilizar, como critérios de diagnóstico de DM, glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, e HbA1c maior ou igual a 6,5%, a glicemia no TTGO de 1h maior ou igual a 209 mg/dl ou a glicemia no TTGO de 2h maior ou igual a 200 mg/dl. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, caso apenas um dos exames estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação. Para o DM2, se a concentração de glicose plasmática aleatória for igual ou superior a 200 mg/dl, na presença de sintomas como poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada, o diagnóstico pode ser estabelecido sem a necessidade de uma segunda medida anormal (Elsayed; Aleppo; Bannuru; Bruemmer *et al.*, 2023; Rodacki; Cobas; Zajdenverg; Silva Júnior *et al.*, 2024).

Para critério de pré-diabetes é recomendado utilizar, de acordo com a SBD e ADA, a glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl e HbA1c entre 5,7 e 6,4%, a glicemia no TTGO de 1h entre 155 e 209 mg/dl ou a glicemia no TTGO de 2h entre 140 e 199 mg/dl (Elsayed; Aleppo; Bannuru; Bruemmer *et al.*, 2023).

FIGURA 5 - CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE DM E PRÉ-DIABETES

Critérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl) + sintomas	-	-	≥ 200
Glicemia de 1 hora no TTGO (mg/dl)	< 155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2 horas no TTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

FONTE: Rodacki; Cobas; Zajdenverg; Silva Júnior *et al.* (2024).

Entretanto, apesar dos avanços na compreensão do pré-diabetes, ainda não existe um consenso internacional em relação aos critérios diagnósticos para o pré-diabetes. Enquanto a ADA define a glicemia de jejum alterada como valores entre 100 e 125 mg/dL, a *International Diabetes Federation* (IDF) adota um ponto de corte mais restritivo, entre 110 e 125 mg/dL. Adicionalmente, a presença de glicemia plasmática entre 140 a 199 mg/dL duas horas após a sobrecarga oral de 75g de glicose caracteriza o estado de hiperglicemia intermediária, segundo a definição

proposta pela IDF (International Diabetes Federation, 2025a). Embora o TOTG de duas horas seja amplamente utilizado, evidências recentes favorecem o uso de uma abordagem baseada no TOTG de uma hora. Os pontos de corte sugeridos indicam que uma glicemia de 1 hora iguais ou superiores a 155 mg/dL sugere hiperglicemia intermediária, enquanto valores iguais ou superiores a 209 mg/dL são altamente sugestivos de DM2. Essa abordagem permite maior sensibilidade na identificação de indivíduos em risco, possibilitando intervenções precoces e mais eficazes (Bergman; Manco; Satman; Chan *et al.*, 2024).

No que se refere aos níveis de HbA1c, tanto a IDF quanto a OMS não recomendam, até o momento, seu uso para o diagnóstico de pré-diabetes. Essa posição se deve à ausência de consenso internacional e às limitações na disponibilidade de métodos padronizados para a medição da HbA1c em diversas regiões do mundo (Elsayed; Aleppo; Bannuru; Bruemmer *et al.*, 2023; John, W. Garry; Hillson; Alberti, 2012).

1.1.5 Critérios laboratoriais para o monitoramento glicêmico do DM

A avaliação da glicemia crônica pode ser realizada por meio da mensuração de glicemias capilares (ou plasmáticas) determinadas em jejum, nos períodos pré-prandiais, duas horas após as refeições e ao deitar. No entanto, a introdução de marcadores mais integradores tem se mostrado essencial para uma melhor compreensão do controle glicêmico a longo prazo (Pititto; Dias; Moura; Lamounier *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a estreita associação dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) com o risco de complicações crônicas, demonstrada em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos clássicos, como o Diabetes Control and Complications Trial (1987), consolidou o uso do teste de HbA1c como padrão para avaliação da glicemia crônica. Essa evidência fundamentou a definição de metas específicas de HbA1c no manejo do diabetes, com o objetivo de prevenir ou retardar o desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares.

Complementarmente, a glicemia média pode ser estimada a partir dos valores de HbA1c, utilizando uma relação linear que permite expressar esses resultados nas mesmas unidades empregadas no automonitoramento glicêmico. Essa conversão, denominada glicemia média estimada (eAG), facilita a interpretação dos resultados

tanto por pacientes quanto por profissionais de saúde, promovendo uma comunicação mais clara e alinhada com a prática clínica diária (Nathan, D. M.; Kuenen; Borg; Zheng *et al.*, 2008). Considerando que níveis de HbA1c em torno de 7% correspondem a glicemias médias diárias de aproximadamente 154 mg/dL, com variações entre 122 e 184 mg/dL, esse valor tem sido amplamente utilizado como meta terapêutica no controle do diabetes.

Apesar dessas vantagens, é importante destacar que a HbA1c apresenta limitações. Estudos demonstram que esse marcador não reflete adequadamente a variabilidade glicêmica, visto que pacientes com grandes oscilações nos níveis de glicose podem apresentar valores de HbA1c semelhantes aos de indivíduos com glicemias estáveis. Dessa forma, recomenda-se que a avaliação da HbA1c seja complementada por medidas de glicemia capilar e/ou por dados obtidos através de sensores de monitoramento contínuo da glicose (CGM), com o objetivo de proporcionar uma caracterização mais precisa do perfil glicêmico (Beck; Connor; Mullen; Wesley *et al.*, 2017).

Com o advento da tecnologia CGM, novos parâmetros foram incorporados à avaliação do controle glicêmico, entre os quais se destacam o tempo no alvo (TIR – Time in Range), o tempo em hipoglicemia e o coeficiente de variação da glicose. Esses indicadores oferecem uma visão mais dinâmica e abrangente do comportamento glicêmico ao longo do dia. Por fim, ressalta-se que o controle glicêmico deve ser sempre individualizado, levando em consideração a situação clínica, o perfil do paciente e as metas terapêuticas estabelecidas (Pititto; Dias; Moura; Lamounier *et al.*, 2023) (FIGURA 6).

FIGURA 6 – METAS INDIVIDUALIZADAS NO MONITORAMENTO DO DIABETES

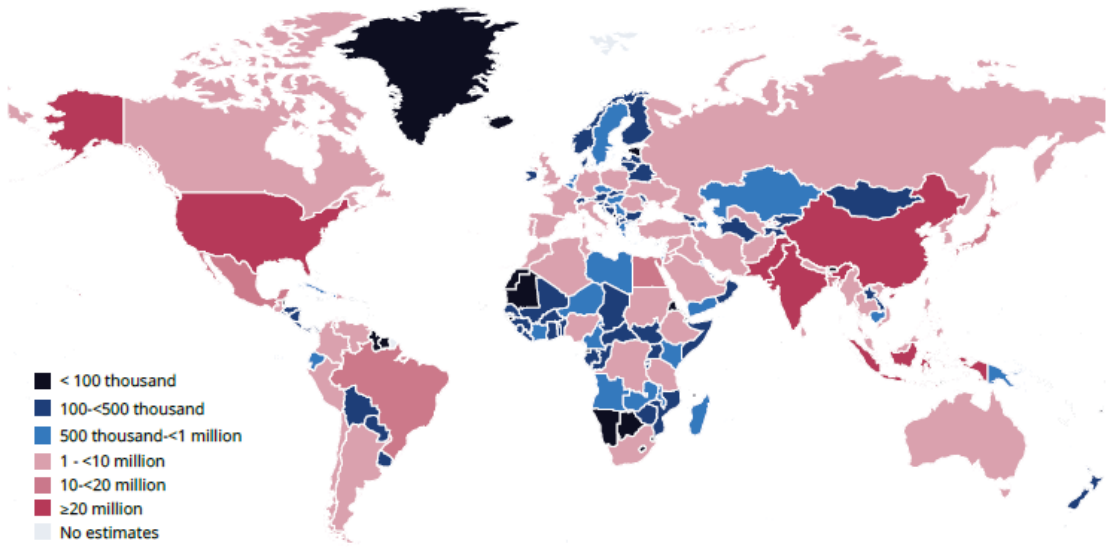
	Pacientes DM1 ou DM2	Idoso Saudável*	Idoso Comprometido (Frágil)*	Idoso Muito Comprometido*	Criança e adolescente
HbA1c %	<7,0	<7,5	<8,0	Evitar sintomas de hiper ou hipoglicemia	<7,0
Glicemia de Jejum e Pré Prandial	80-130	80-130	90-150	100-180	70-130
Glicemia 2h Pós-Prandial	<180	<180	<180	-	<180
Glicemia ao deitar	90-150	90-150	100-180	110-200	90-150
TIR 70-180 mg/dL	>70%	>70%	>50%	-	>70%
T Hipog <70 mg/dL	<4%	<4%	<1%	0	<4%
T Hipog <54 mg/dL	<1%	<1%	0	0	<1%

FONTE: Pititto; Dias; Moura; Lamounier *et al.* (2023). LEGENDA: TIR: Tempo no alvo ("*Time in Range*"); T Hipog: Tempo em hipoglicemia.

1.1.6 Epidemiologia do diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que impõe desafios significativos aos sistemas de saúde, afetando milhões de pessoas no mundo. Estima-se que 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos estejam vivendo com DM, o que representa 11,1% da população mundial nessa faixa etária. Além disso, mais de 9,5 milhões de pessoas apresentavam DM1, incluindo 1,9 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos. As projeções indicam que o número total de indivíduos vivendo com DM poderá alcançar 853 milhões até 2050 (International Diabetes Federation, 2025a). A FIGURA 7 representa o número estimado de adultos (20–79 anos) com DM por país, 2024.

FIGURA 7 - NÚMERO ESTIMADO DE ADULTOS COM DIABETES



FONTE: International Diabetes Federation (2025a). NOTA: Número estimado de adultos (20-79 anos) com diabetes por país, 2024.

A prevalência de DM é significativa aos 35 anos e aumenta com a idade. No Brasil, de acordo com dados do VIGITEL 2019, a prevalência de DM vai de 5,5 em indivíduos entre 35 a 44 anos a 10,4% em indivíduos com idade entre 45 anos e 54 anos, 22,4% em indivíduos com idade entre 55 anos e 64 anos e a 30,3% em indivíduos com idade acima dos 65 anos (Ministério Da Saúde, 2023).

As taxas de prevalência de DM são na sua maioria impulsionadas pelo DM2, que representa cerca de 90% dos casos de diabetes (International Diabetes Federation, 2021; 2025a). **Considerando essa predominância, o presente estudo será direcionado à análise do DM2.**

1.1.7 Fatores de risco associados ao DM2

O aumento do DM2 está relacionado a mudanças no estilo de vida que resultaram em sobrepeso, obesidade e diminuição dos níveis de atividade física. Essas mudanças ambientais, sobrepostas à idade, predisposição genética (origem étnica ou histórico familiar), aumentam a resistência à insulina, que, em conjunto com a falência progressiva das células β, resulta no aumento da glicemia (Nathan, David M.; Davidson; Defronzo; Heine *et al.*, 2007).

1.1.8 Dislipidemias e sua relação com o DM2

As dislipidemias são distúrbios no metabolismo dos lipídios, caracterizadas por alterações nos níveis plasmáticos de lipoproteínas. Podem ser classificadas como hiperlipidemias (aumento de LDL ou triglicerídeos) ou hipolipidemias (redução de HDL), com causas primárias (genéticas) ou secundárias (associadas ao estilo de vida, doenças ou uso de medicamentos), e são importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares (Faludi; Izar; Saraiva; Chacra *et al.*, 2017).

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte do colesterol no sangue. As partículas de lipoproteínas podem ser classificadas em cinco classes diferentes: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), partículas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Ferrier, 2019).

No contexto do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), destaca-se um padrão característico de dislipidemia, frequentemente denominado **tríade lipídica aterogênica**, composta por hipertrigliceridemia**,** redução do HDL-colesterol **e** presença de partículas de LDL pequenas e densas, altamente aterogênicas. Embora os níveis totais de LDL possam permanecer dentro da faixa de referência, essas partículas modificadas exibem maior suscetibilidade à oxidação e permanecem mais tempo na circulação, favorecendo o acúmulo lipídico na parede arterial (Taskinen, 2003; Vergès, 2015).

A **resistência à insulina**, condição central no DM2, desempenha papel fundamental na gênese dessa dislipidemia. Ela promove o aumento da produção hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (especialmente VLDL1) e reduz a depuração plasmática das lipoproteínas. Três mecanismos principais contribuem para esse processo: (i) prejuízo na sinalização da insulina via PI-3 quinase, resultando em maior acúmulo de lipídios em partículas de VLDL nascente; (ii) superexpressão da SREBP-1C, que estimula a lipogênese de novo; e (iii) estabilização da apo B-100 nos hepatócitos, essencial para montagem e secreção das VLDL (Syvänne; Taskinen, 1997). O resultado é um ambiente plasmático repleto de lipoproteínas aterogênicas.

Além das alterações quantitativas, a dislipidemia diabética também envolve **modificações qualitativas e funcionais**, como a presença de HDL menos funcionais, aumento do conteúdo de triglicerídeos em LDL e HDL, maior glicação das apolipoproteínas e prolongada hiperlipidemia pós-prandial. Esses fatores, em

conjunto com outras alterações metabólicas como obesidade, hipertensão e hipercoagulabilidade, integram o quadro da **síndrome metabólica**, aumentando ainda mais o risco cardiovascular (Krauss; Siri, 2004).

Por fim, destaca-se que os métodos laboratoriais convencionais, baseados na dosagem de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos**,** não capturam integralmente a complexidade da dislipidemia diabética, o que pode dificultar sua identificação e manejo adequado (Taskinen, 2003).

1.1.8.1 Critérios e métodos diagnósticos para a dislipidemia

De acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), as dislipidemias podem ser laboratorialmente classificadas de acordo com a fração lipídica alterada, conforme a TABELA 1:

TABELA 1 - CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS

Dislipidemia	**Critério laboratorial**
Hipertrigliceridemia isolada	Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL em jejum ou Triglicerídeos ≥ 175 mg/dL sem jejum
Hipercolesterolemia isolada	LDLc ≥ 160 mg/dL
Dislipidemia mista	Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL em jejum ou Triglicerídeos ≥ 175 mg/dL sem jejum e LDLc ≥ 160 mg/dL
HDL baixo	HDLc < 40 mg/dL (homens) HDLc < 50 mg/dL (mulheres

FONTE: Adaptado de Faludi; Izar; Saraiva; Chacra *et al.* (2017). LEGENDA: LDL: *Low-density lipoprotein.* HDL: *High-density lipoprotein.*

O diagnóstico de dislipidemias pode ser realizado através da determinação direta ou indireta do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDLc) e baixa densidade (LDLc) após a dosagem de colesterol total. O método disponível para a dosagem de colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG) é de natureza enzimática, apresentando boa precisão, sendo preferível o uso de calibradores baseados em soros humanos (Faludi *et al.*, 2017).

O *Center for Diseases Control* (CDC), em parceria com o National Heart, Lung, and Blood Institute, apoia há mais de 30 anos programas de padronização de medições de lipídios. Mais de 500 laboratórios, nacionais e internacionais, participaram desses programas. O foco desses programas é garantir a precisão nas medições por meio de materiais de referência e métodos desenvolvidos pelo CDC,

incluindo o método de referência para CT, TG, HDLc e apolipoproteínas A-I e B. O método de referência do CDC foi adotado como o padrão nacional nos Estados Unidos, formando o *Cholesterol Reference Method Laboratory Network* (CRMLN), que inclui métodos e materiais certificados pelo CDC e pelo National Bureau of Standards (NBS) (Myers *et al.*, 1989).

Dada a importância dos resultados dos LDLc na avaliação do risco de DAC e na definição das metas terapêuticas nutricionais ou medicamentosas, os laboratórios clínicos devem utilizar apenas testes certificados pela CRMLN, com metodologias com exatidão e precisão iguais ou melhores que os propostos pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001).

A ultracentrifugação com precipitação química, também conhecida por β-quantificação, é considerado como o método de referência para dosagem de LDLc pelo CDC. Por ser um método demorado e que necessita de equipamentos específicos, não é utilizado na rotina laboratorial. Como esse processo não isola exclusivamente o LDL, mas também inclui outras lipoproteínas, como a lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e a lipoproteína A, que possuem densidades semelhantes ao LDL, pode apresentar resultados discordantes com métodos que medem especificamente o LDLc (como por exemplo, os ensaios homogêneos) (Langlois; Nordestgaard; Langsted; Chapman *et al.*, 2019).

A determinação de LDc e HDLc por ensaios homogêneos ou diretos substituíram em grande parte as técnicas de ultra-centrifugação e precipitação, especialmente no caso do HDc. No entanto, apesar do avanço na precisão analítica graças à automação, os dados mostram que, além de apresentar um erro sistemático em relação ao método de referência, os resultados desses ensaios ainda podem variar significativamente entre os kits de diferentes fabricantes, possivelmente devido à ambiguidade na definição de LDLc e HDLc, e da heterogeneidade do tamanho e composição das lipoproteínas (Contois; Warnick; Sniderman, 2011).

Alternativamente, o LDLc pode ser estimado por cálculos matemáticos. A equação de Friedewald (FW) (Friedewald; Levy; Fredrickson, 1972), utilizada mundialmente desde 1972 para o cálculo de LDLc devido à sua simplicidade e facilidade de implementação, é conhecida por apresentar problemas de imprecisão, especialmente em níveis de TG superiores a 400 mg/dl e quando combinada com

níveis de colesterol não HDL inferiores a 100 mg/dl. Com a introdução de novas classes de medicamentos, como os inibidores de PCSK9 — capazes de reduzir drasticamente os níveis de LDL-C para menos de 50 mg/dL — as limitações da equação de Friedewald tornam-se cada vez mais evidentes. Além disso, as recentes mudanças nas diretrizes, que passaram a recomendar a triagem inicial de dislipidemia em estado de não jejum, desafiam ainda mais a utilidade clínica dessa equação (Narasimhan; Cao; Meeusen; Remaley *et al.*, 2025).

O estudo de Martin *et al*. propôs uma nova equação para estimar o LDLc de forma mais precisa do que a tradicional equação de FW, utilizando um fator fixo para a razão triglicerídeos / VLDLc. Utilizando mais de 1,3 milhão de perfis lipídicos nos EUA, os autores derivaram e validaram um modelo que ajusta essa razão com base nos níveis de triglicerídeos e colesterol não-HDL, criando uma tabela com 180 combinações possíveis. O novo método apresentou maior concordância com o método de referência, especialmente na classificação de risco em pacientes com LDLc abaixo de 70 mg/dL e triglicerídeos elevados. A concordância do novo método foi de 91,7%, contra 85,4% da equação de FW, indicando um avanço significativo na estimativa do LDLc com potencial de fácil aplicação clínica e sem custos adicionais, embora ainda requeira validação externa (Martin, S. S.; Blaha Mj Fau - Elshazly; Elshazly Mb Fau - Toth; Toth Pp Fau - Kwiterovich *et al.*, 2013).

Em 2020, outra equação para estimativa de LDLc foi proposta a partir da análise de dados de 8.656 pacientes atendidos no NIH entre 1976 e 1999, totalizando 18.715 resultados de LDLc obtidos por β-quantificação como método de referência. Esses dados foram divididos em conjuntos de treinamento e validação, e a nova equação foi desenvolvida por meio de regressão linear múltipla, utilizando os níveis de triglicerídeos e colesterol não-HDL como variáveis independentes. A fórmula resultante foi posteriormente validada em bases de dados internas e externas, incluindo mais de 280 mil resultados de LDLc. Em comparação com as equações de Friedewald e Martin, a nova abordagem demonstrou maior acurácia, especialmente em pacientes com hipertrigliceridemia, apresentando erro médio absoluto (MAD) de 24,9 mg/dL, em contraste com 56,4 mg/dL e 44,8 mg/dL nas equações de Friedewald e Martin, respectivamente. Além disso, possibilitou uma redução de 35% nas classificações incorretas em pacientes com triglicerídeos entre 400 e 800 mg/dL (Sampson, M.; Ling; Sun; Harb *et al.*, 2020).

Uma nova versão, chamada "equação Sampson-NIH aprimorada", foi recentemente criada, incluindo a apolipoproteína B como variável independente (Sampson, Maureen; Wolska; Meeusen; Donato *et al.*, 2022).

Estudos que compararam as equações de Martin/Hopkins e Sampson mostram uma precisão semelhante no cálculo das concentrações de LDLc em doentes com diabetes, e ambas as equações foram melhores do que a equação de FW (Naser; Isgandarov; Güvenç; Güvenç Rç *et al.*, 2022).

Como podemos observar no QUADRO 1, as equações para estimar o LDLc, incluindo a Sampson-NIH (até 800 mg/dL de TG) e a Martin/Hopkins (LDLc < 70 mg/dL), demonstraram boa precisão em diferentes populações. Em casos de TG superior a 500 mg/dL, a prioridade clínica deve ser reduzir os níveis de TG para prevenir pancreatite aguda. Embora essas equações reduzam a necessidade de medições diretas de LDLc, elas não eliminam completamente essa necessidade, especialmente para níveis de TG superiores a 800 mg/dL, LDLc extremamente baixos (<40 mg/dL) ou em dislipidemias raras (como a hiperlipidemia tipo III), devido à dificuldade na estimativa precisa do VLDL-C. As equações mais recentes, ao contrário da equação de FW, funcionam bem tanto em amostras de jejum quanto não em jejum. No entanto, ainda podem apresentar resultados discordantes com as medições diretas de LDLc, especialmente em pacientes com alto risco cardiovascular ou dislipidemia (Narasimhan; Cao; Meeusen; Remaley *et al.*, 2025).

Como os ensaios homogêneos de dosagem direta de LDLc apresentam viés sistemático em relação ao método de referência — frequentemente superestimando os níveis de LDLc em pacientes com dislipidemia — e seu desempenho analítico ainda não foi suficientemente validado frente às terapias hipolipemiantes mais potentes e às metas cada vez mais rigorosas, sua aplicação clínica permanece limitada. Além disso, esses testes estão sujeitos a discrepâncias decorrentes de variações metodológicas e da composição heterogênea das partículas de LDL em diferentes condições clínicas. Diante disso, ainda persiste o desafio de se estabelecer uma padronização confiável para os testes de LDLc (Narasimhan; Cao; Meeusen; Remaley *et al.*, 2025).

QUADRO 1 – MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE LDL

Método	Abordagem metodológica	Prós	Contras
Medição direta	Utiliza procedimento enzimático colorimétrico homogêneo. Precipita seletivamente partículas não-LDL (VLDL-C e quilomícrons) para expor e medir o LDLc.	-Os ensaios são automatizados, permitindo alto rendimento. - Funciona bem em amostras em jejum e não em jejum. - Confiável em TG acima de 400 mg/dL. - Supera o método de FW e permite melhor monitoramento do risco de doenças cardiovasculares.	- Aumenta o custo e o tempo. - Hemólise, manuseio inadequado da amostra e lipoproteínas residuais afetam a precisão do resultado. -Falta de padronização entre laboratórios. - Pode apresentar viés em níveis extremos de TG.
Equação de FW	LDLc = Colesterol total (TC) – HDL-C – TG ÷ 5	Amplamente utilizado e aceito. Simples de calcular, portanto, com baixo custo. Razoavelmente preciso para perfis lipídicos normais. Permite comparação com pesquisas anteriores e está incorporado em muitas diretrizes clínicas.	Utiliza uma relação fixa TG:VLDL de 5:1. Menos confiável quando TG > 150 mg/dL e em pacientes com hiperlipoproteinemia tipo I ou tipo III. Impreciso em baixos níveis de LDLc (<100 mg/dL). Requer amostra em jejum para resultados precisos.
Martin/Hopkins	LDLc = TC – HDLc – TG ÷ fator ajustável Usa uma razão ajustável TG:VLDL-C baseada nos níveis individuais de TG e colesterol não-HDL.	Preciso em amostras em jejum e não em jejum. AHA/ACC recomenda para LDLc < 70 mg/dL e TG até 400 mg/dL.	Cálculo mais complexo. Requer fator ajustável. Não adequado para níveis muito elevados de TG (>400 mg/dL). Pode ser menos preciso em casos de hipertrigliceridemia familiar.
NIH-Sampson	- LDLc = TC × 0,948 – HDL-C × 0,971 – TG ÷ 8,56 + TG × não-HDLc ÷ 2.140 – TG² ÷ 16.100 – 9,44	Válido para níveis de TG de até 800 mg/dL. Derivado do padrão dereferência β-quantificação, aumentando a confiabilidade. Diretrizes de múltiplas sociedades recomendam para triagem lipídica sem jejum.	Fórmula mais complexa em comparação com a equação de FW. Necessita de mais validação para valores baixos de LDLc. Não considera variações genéticas que afetam o metabolismo lipídico.

FONTE: Adaptado de Narasimhan; Cao; Meeusen; Remaley *et al.* (2025) NOTA: **AHA** = American Heart Association; **ACC** = American College of Cardiology; **apoA-I** = apolipoproteína A-I; **apoB** = apolipoproteína B; **CV** = cardiovascular; **FW** = Friedewald; **HDLc** = colesterol de lipoproteína de alta densidade; **LDLc** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; **não-HDL-C** = colesterol de lipoproteína de não alta densidade; **TC** = colesterol total; **TG** = triglicerídeos.

1.1.9 Limitações dos métodos laboratoriais tradicionais

Os métodos diagnósticos atualmente utilizados para identificar o DM2 apresentam limitações significativas que comprometem a detecção precoce da doença, especialmente em indivíduos assintomáticos ou em estágios iniciais do comprometimento metabólico. Os principais parâmetros adotados globalmente – glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) – têm sido questionados quanto à sensibilidade e especificidade, além de apresentarem variações nas recomendações entre organizações como a *American Diabetes Association* (*ADA*) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

A glicemia em jejum é amplamente utilizada como teste inicial para o diagnóstico do diabetes por ser simples, de baixo custo e amplamente disponível; no entanto, apresenta importantes limitações. Uma das principais restrições é a necessidade de jejum prévio de 8 a 12 horas e a influência da dieta recente. Além disso, trata-se de um exame com sensibilidade limitada, especialmente nos estágios iniciais da disfunção glicêmica, podendo não identificar casos de intolerância à glicose ou pré-diabetes. A variabilidade dos resultados também é uma preocupação, já que fatores como estresse, doenças intercorrentes e uso de medicamentos podem interferir nos níveis de glicose. Outra limitação significativa é o fato de refletir apenas o estado glicêmico no momento da coleta, sem oferecer informações sobre a média glicêmica ao longo do tempo, o que restringe sua utilidade em avaliações mais abrangentes do controle metabólico (Anghebem; Zonattom; Leite; Marques *et al.*, 2024).

Diversos fatores podem influenciar os resultados do TTGO, comprometendo sua precisão diagnóstica. A prática recente de atividade física intensa pode melhorar temporariamente a sensibilidade à insulina, reduzindo os níveis glicêmicos e levando a resultados falso-negativos. Da mesma forma, dietas hipocalóricas ou com baixo teor de carboidratos nos dias que antecedem o teste pode alterar a resposta glicêmica, prejudicando a interpretação dos dados. Além disso o uso de determinados medicamentos, como corticoides, diuréticos tiazídicos e anticoncepcionais orais, também pode interferir nos níveis de glicose plasmática. Além disso, condições clínicas como infecções, estados febris, estresse físico ou emocional, e alterações hormonais podem afetar a glicemia, assim como o consumo recente de cafeína ou nicotina. O exame também apresenta limitações práticas: é um teste demorado,

exigindo permanência de pelo menos duas horas na unidade de saúde, o que pode ser inconveniente para o paciente; além disso, a solução oral de glicose administrada durante o exame é frequentemente descrita como impalatável, podendo causar náuseas ou desconforto. Essas variáveis reforçam a importância da padronização das condições prévias ao exame e da interpretação cuidadosa dos resultados, especialmente em populações com risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes (Anghebem; Zonattom; Leite; Marques *et al.*, 2024).

Embora a HbA1c apresente vantagens como simplicidade, padronização e confiabilidade, seu uso para triagem de diabetes ainda é debatido, pois pode ser afetado por outros fatores, como processos hemolíticos que alterem o tempo de sobrevida dos eritrócitos, e pela presença de variantes estruturais das hemoglobinas α e β, como HbS, HbC, HbE e HbD, que alteram a carga elétrica ou a conformação da molécula, podendo comprometer a separação e quantificação da HbA1c (Yadav; Kumar Mandal, 2023). Pacientes com insuficiência renal também apresentaram resultados conflitantes de HbA1c devido à redução da vida útil dos eritrócitos e ao aumento da formação de hemoglobina carbamilada (cHb), resultante da ligação do ácido isociânico — um subproduto da ureia — às cadeias β N-terminais da hemoglobina (Jaisson; Pietrement; Gillery, 2011).

As limitações variam conforme a metodologia analítica utilizada. A cromatografia de troca iônica, apesar de amplamente utilizada, é sensível a variantes genéticas que alteram a carga elétrica da hemoglobina, podendo gerar superestimação ou subestimação dos níveis de HbA1c. A cromatografia de afinidade ao boronato, por sua vez, é menos afetada pelas variantes, mas mede toda a hemoglobina glicada, independentemente da posição da glicação, o que pode resultar na superestimação da verdadeira fração de HbA1c. O imunoensaio, que utiliza anticorpos específicos para reconhecer o N-terminal da cadeia β-globina glicada, também é vulnerável a mutações genéticas que modificam essa região e comprometem a acurácia da dosagem. Em contraste, a espectrometria de massas destaca-se por minimizar essas limitações, ao quantificar a glicação diretamente pela diferença de massa molecular, sem dependência de carga elétrica, reconhecimento imunológico ou posição específica da glicação, sendo, por esse motivo, considerada o método de referência internacional para a padronização da HbA1c pelo IFCC (Yadav; Kumar Mandal, 2023).

Diante das limitações da HbA1c em condições que afetam a dinâmica das hemácias, métodos alternativos têm sido propostos para avaliação do controle glicêmico e identificação de distúrbios metabólicos. A albumina glicada e a frutosamina destacam-se entre essas alternativas. A albumina glicada, expressada em relação à albumina total, tem demonstrado maior confiabilidade em situações de perda proteica ou alteração na concentração de hemoglobina. Estudos apontam que níveis entre 13,35% e 16% podem indicar pré-diabetes e diabetes, especialmente quando associados à glicemia de jejum. Embora ela seja influenciada por alterações no metabolismo da albumina — como as observadas na obesidade —, evidências sugerem que sua combinação com a HbA1c pode melhorar a detecção de distúrbios glicêmicos em estágios iniciais (Zhi; Xie; Wei, 2025).

Já a frutosamina, que reflete a glicação de proteínas plasmáticas (majoritariamente albumina) ao longo de 2 a 4 semanas, oferece vantagens como baixo custo, aplicabilidade em pacientes que não estão em jejum e utilidade em casos em que a HbA1c não é confiável. No entanto, ela apresenta maior variabilidade interindividual e pode ser menos precisa em condições que aceleram o *turnover* proteico, como doenças hepáticas ou síndrome nefrótica. Apesar de ambas as metodologias ainda carecerem de padronização e de maior validação para o diagnóstico do pré-diabetes, elas se mostram promissoras como ferramentas complementares na avaliação glicêmica, sobretudo em populações com condições clínicas que comprometem a acurácia da HbA1c (Zhi; Xie; Wei, 2025).

Adicionalmente, os critérios diagnósticos atualmente vigentes baseiam-se em limiares fixos que, muitas vezes, não refletem adequadamente a complexidade e a progressividade do risco metabólico. Como resultado, muitos indivíduos em risco elevado podem não ser identificados até que o quadro glicêmico esteja mais avançado, perdendo-se uma janela crítica para intervenções preventivas. Zhang; Zhang; Zhang; Ge *et al.* (2023) argumentam que a detecção precoce deve ir além dos parâmetros laboratoriais tradicionais, incorporando uma abordagem mais sensível e multifatorial, que inclua aspectos genéticos, clínicos, comportamentais e possivelmente moleculares ou espectrais. Dessa forma, torna-se urgente o desenvolvimento de novos critérios diagnósticos capazes de refletir com maior precisão o risco individual, permitindo intervenções mais precoces e eficazes para reduzir a carga global do diabetes tipo 2.

Além das limitações intrínsecas à sensibilidade e especificidade dos métodos tradicionais, também devem ser considerados aspectos logísticos que impactam diretamente sua aplicabilidade em larga escala. O tempo de processamento de alguns exames, especialmente o TTGO, pode ser incompatível com a rotina de unidades de saúde com alta demanda ou recursos limitados. Exames como a HbA1c, embora não exijam jejum, dependem de equipamentos específicos, métodos padronizados e profissionais capacitados, o que eleva o custo e restringe sua realização a laboratórios mais estruturados. Esse cenário se agrava em regiões remotas ou com infraestrutura laboratorial precária, onde o acesso a exames laboratoriais sofisticados é limitado, dificultando a triagem adequada e o diagnóstico precoce da população em risco. Assim, as barreiras operacionais e econômicas associadas aos métodos convencionais de diagnóstico evidenciam a necessidade de estratégias diagnósticas mais acessíveis, rápidas e adaptáveis a diferentes contextos socioeconômicos e geográficos, estimulando o uso de dispositivos *point-of-Care* em contextos clínicos específicos.

1.1.10 Testes *Point-of-Care* (PoCT)

1.1.10.1 Conceito e funcionamento dos testes PoCT

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 26 de agosto de 2015, define o termo *Point-of-Care Testing* (PoCT) como a testagem conduzida próxima ao local de cuidado ao paciente, realizada por profissionais de saúde ou pessoal capacitado pelo Ministério da Saúde e/ou Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais (Ministério Da Saúde, 2015).

A RDC nº 786, de 5 de maio de 2023, publicada pela Anvisa, estabelece os requisitos técnico-sanitários para o funcionamento de laboratórios clínicos, laboratórios de anatomia patológica e outros serviços que realizam exames de análises clínicas (EAC) no Brasil. Ela substitui a antiga RDC 302/2005, atualizando as normas para acompanhar as mudanças tecnológicas e as necessidades do setor de saúde. Entre as principais mudanças, destaca-se a criação da categoria de Serviço Tipo I, que autoriza a realização de exames com dispositivos PoCT em locais como farmácias, consultórios e ambulatórios, desde que atendam a requisitos técnicos e operacionais mínimos. A norma também exige a presença de profissional habilitado,

padronização de procedimentos, rastreabilidade dos resultados e implementação de controles de qualidade, equiparando, em termos de exigências sanitárias, os exames PoCT àqueles realizados em laboratórios centrais. Essas medidas visam garantir a segurança e a confiabilidade dos resultados, mesmo fora do ambiente laboratorial tradicional (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2023).

O uso de PoCT tem aumentado substancialmente em todo o mundo, com o mercado global anual passando de cerca de $3 bilhões em 2000 para mais de $52 bilhões em 2023 (POCT Market Source, 2023).

Os dispositivos PoCT para dosagem de HbA1c apresentam diversas vantagens que os tornam especialmente relevantes no contexto do diagnóstico e monitoramento do DM. A principal vantagem é a obtenção de resultados imediatos durante a própria consulta, o que possibilita decisões clínicas mais ágeis e reduz a necessidade de múltiplas visitas médicas. Além disso, esses dispositivos são particularmente úteis em áreas remotas ou com infraestrutura laboratorial limitada, como regiões rurais ou países em desenvolvimento, pois funcionam com pequenas amostras de sangue capilar coletadas por punção digital, um procedimento menos invasivo do que a coleta venosa. A praticidade dos PoCT também favorece seu uso em programas de triagem populacional e em unidades descentralizadas de saúde, como farmácias, ampliando o acesso ao diagnóstico precoce e contribuindo para o controle mais eficaz da doença. Essas características reforçam o potencial dos dispositivos PoCT como ferramentas estratégicas para o enfrentamento da epidemia global de diabetes (English; Schaffert-Stone; Lenters-Westra, 2018; Sacks; Kirkman; Little, 2024).

1.1.10.2 Métodos dos testes PoCT

Os dispositivos PoCT para dosagem de HbA1c utilizam diferentes metodologias analíticas que exploram distinções estruturais ou de carga elétrica entre a hemoglobina glicada e a não glicada. Entre as principais técnicas empregadas estão:

Imunoensaio:

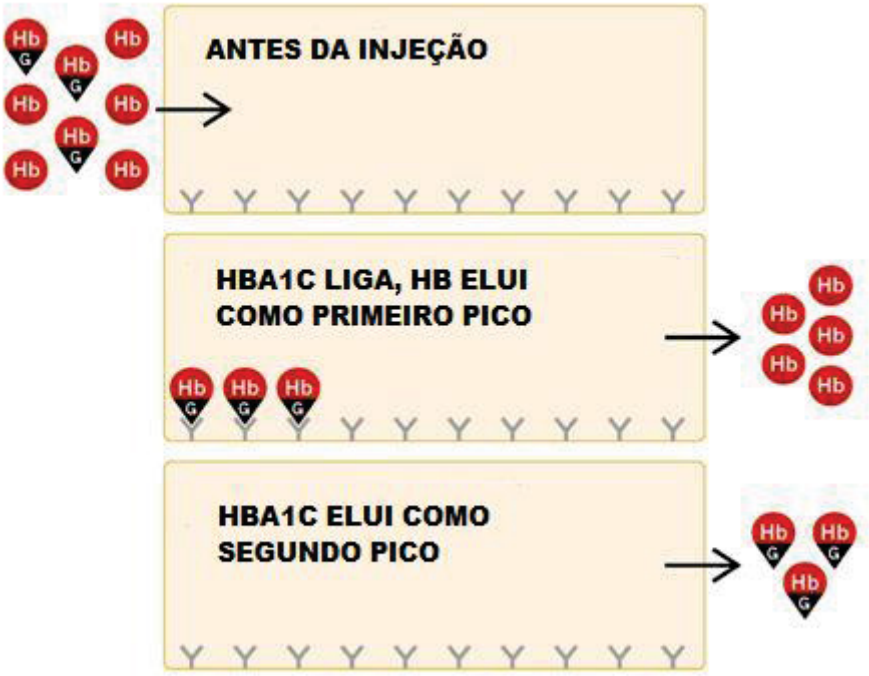
- Emprega anticorpos específicos que se ligam a peptídeos glicados (tetrapeptídeos ou hexapeptídeos) no N-terminal da cadeia beta da hemoglobina (seqüências que variam de 3 a 8 aminoácidos) e são específicos

para a fração HbA1c. A formação do imunocomplexo é detectada por métodos como turbidimetria ou nefelometria. Os resultados são expressos com porcentagem de HbA1c em relação à Hb total (Camargo; Gross, 2004).

Cromatografia por afinidade ao boronato:

- A interação básica na cromatografia com boronato é a esterificação entre ligantes de boronato e grupos cis-diol. O principal requisito estrutural para que essa reação ocorra é que os dois grupos hidroxila estejam em carbonos adjacentes e em uma configuração aproximadamente coplanar, ou seja, formem um 1,2-cis-diol. Em solução aquosa, sob condições básicas, o boronato — que normalmente apresenta geometria trigonal coplanar — é hidroxilado, formando um ânion boronato com geometria tetraédrica. Esse ânion pode então formar ésteres com cis-dióis. O diéster cíclico resultante pode ser hidrolisado em meio ácido, revertendo a reação (Liu, X.-C.; Scouten, 2000).
- A glicose ligada à hemoglobina na HbA1c apresenta uma estrutura cíclica com grupos hidroxila (–OH) em carbonos adjacentes, ou seja, grupos 1,2-cis-diol. Como podemos observar na FIGURA 8, esses grupos reagem com o ligante de boronato (geralmente ácido fenilborônico ou seus derivados) formando ligações de éster cíclico reversíveis, o que permite a retenção seletiva da HbA1c em uma coluna de afinidade ao boronato (Camargo; Gross, 2004).

FIGURA 8 – QUANTIFICAÇÃO DA HBA1C ATRAVÉS DA CAB



FONTE: Adaptado de Trinity Biotech (Trinity Biotech, 2025)
NOTA: A amostra de sangue é aplicada em uma coluna cromatográfica com ligantes de boronato imobilizados. A HbA0 (não glicada) passa direto pela coluna, pois não tem grupos cis-diol. A HbA1c é retida, pois sua glicose terminal interage com o boronato. Depois, a HbA1c pode ser eluída (liberada) da coluna mudando o pH (geralmente para ácido), o que quebra a ligação boronato–diol.

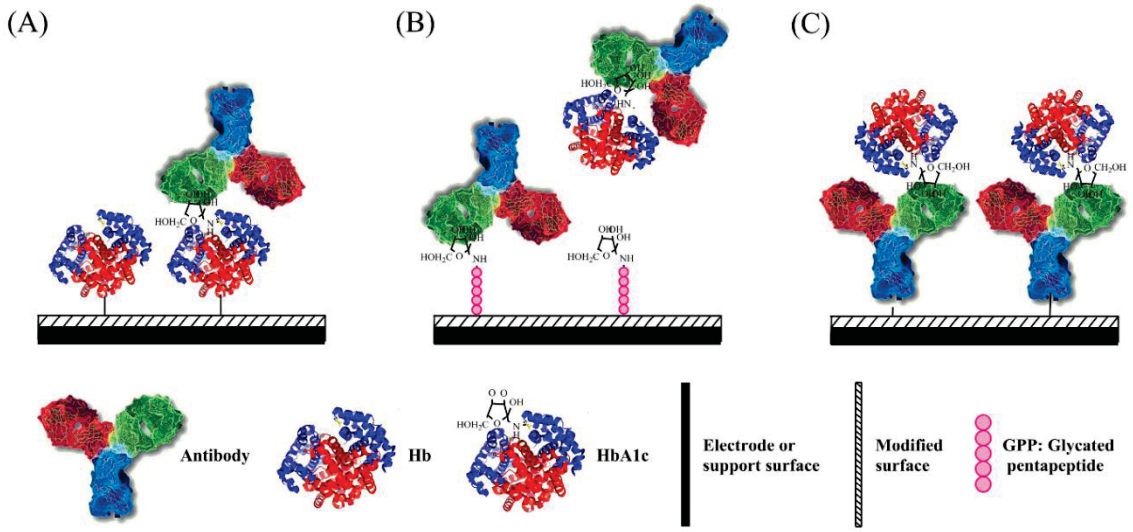
Método enzimático:

- Baseia-se na clivagem da cadeia beta da hemoglobina por proteases específicas. Os peptídeos liberados reagem quimicamente para produzir um sinal mensurável, proporcional à quantidade de HbA1c. Por exemplo, a hemoglobina pode ser digerida a "frutosil-aminoácido", que pela ação de uma oxidase, produz peróxido de hidrogênio, que reage com cromogênios na presença de peroxidase. A hemoglobina total é medida espectrofotometricamente e o resultado é expresso com porcentagem de HbA1c em relação à Hb total (Camargo; Gross, 2004).

Biossensores:

- Dispositivos analíticos que combinam um elemento de reconhecimento biológico, como enzimas ou anticorpos (imunobiossensores), com um transdutor que converte a interação bioquímica em um sinal elétrico mensurável (Zhan; Li; Zhao; Zhang *et al.*, 2022). Como podemos observar na FIGURA 9, um imunobiossensor de HbA1c pode ser construído de três formas, dependendo de como os componentes são fixados no sensor.

FIGURA 9 - ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DO IMUNOBIOSSENSOR DE HBA1C

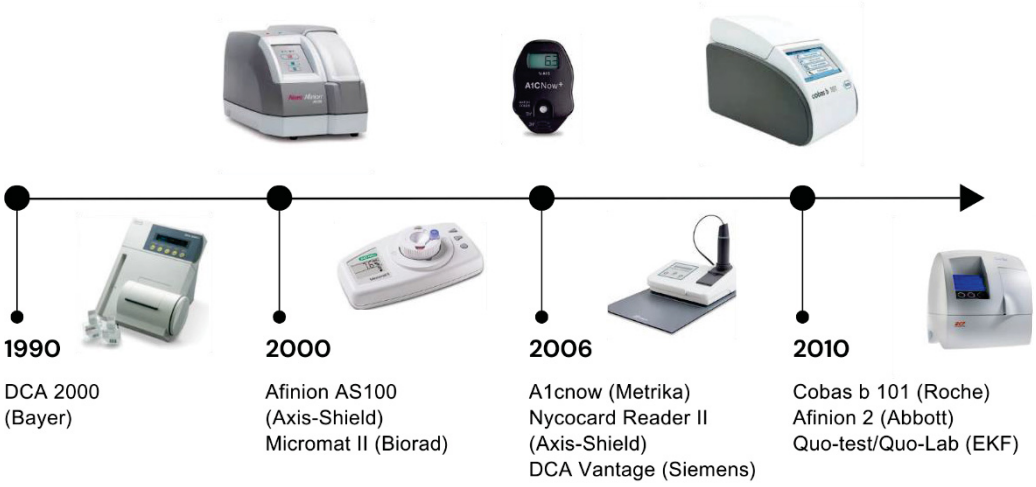


FONTE: Zhan, 2022. NOTA: Ilustração esquemática da construção do imunobiossensor de HbA1c. Os imunobiossensores podem ser divididos em três tipos, dependendo de como os componentes são fixados (imobilizados) no sensor (A) Hb e HbA1c fixadas; (B) O análogo da HbA1c - Pentapeptídeo glicado (GPP) compete com a HbA1c pelos pontos de ligação; e (C) Anticorpo fixo específico para o reconhecimento de HbA1c.

1.1.10.3 Histórico dos testes PoCT

Na década de 1990, o DCA 2000 (Siemens Diagnostics) foi o primeiro dispositivo amplamente utilizado, baseado em imunoensaio e química geral. No início dos anos 2000, surgiram o Micromat II (Bio-Rad/Cholestech), e o Afinion™ (Axis-Shield), que trouxe maior automação e menor tempo de análise. Em 2007, o A1CNow+™ (Metrika/Bayer) consolidou a portabilidade e a simplicidade no uso, introduzindo um dispositivo descartável de baixo custo, calibrado ao padrão NGSP (Bode; Irvin; Pierce; Allen *et al.*, 2007). O histórico dos testes PoCT está ilustrado na FIGURA 10:

FIGURA 10 – HISTÓRICO DOS TESTES POCT



FONTE: A autora (2025)

1.1.10.4 Principais testes PoCT comercialmente disponíveis

Com base em um relatório recente da Foundation for Innovative New Diagnostics, atualmente estão disponíveis no mercado 19 equipamentos que se enquadram como PoCT para HbA1c, entre eles modelos fabricados por Abbott, Roche, Siemens, EKF Diagnostics e Nova Biomedical. Para a inclusão, os dispositivos deveriam utilizar amostras de sangue capilar, ser portáteis ou de bancada reduzida, incorporar todos os reagentes necessários, possuir certificação de uma autoridade regulatória reconhecida, apresentar avaliação clínica publicada em periódico revisado por pares e estar disponível comercialmente (Foundation for Innovative New Diagnostics, 2022) . A aplicação desses critérios resultou na listagem descrita no QUADRO 2:

QUADRO 2 – LISTA DE POCT DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE

	Modelo	**Fabricante**	**Método**	**Design do Teste**
	Afinion 2	Abbott	Afinidade ao boronato	Cartucho único
	NycoCard Reader II	Abbott	Afinidade ao boronato	Cartucho
	QuikRead go	Aidian Oy	Imunoensaio	Cartucho único
	InnovaStar	DiaSys	Enzimático	Cartucho
	Quo-Lab	EKF Diagnostics	Afinidade ao boronato	Cartucho
	Quo-Test	EKF Diagnostics	Afinidade ao boronato	Cartucho único
	Allegro	Nova Biomedical	Imunoensaio	Cartucho

	Cobas b 101	Roche Diagnostics	Imunoensaio	Disco rotatório
	DCA Vantage	Siemens Healthineers	Imunoensaio	Cartucho
	A1CNow+	PTS Diagnostics	Biossensores (sensor amperométrico baseado em anticorpos)	Cartucho descartável
	Clover A1c Plus	OSANG Healthcare	Afinidade ao boronato	Cartucho
	A1C EZ 2.0	Wuxi BioHermes	Afinidade ao boronato	Cartucho
	HbA1c 501	HemoCue	Imunoensaio	Cartucho único
	A1Care	i-SENS	Imunoensaio	Cartucho
	PixoTest	iXensor	Imunoensaio	Tira de teste
	Ichroma II	Boditech Med	Imunoensaio	Cartucho

	AFIAS-6	Boditech Med	Imunoensaio	Cartucho
	INCLIX	Sugentech	Imunoensaio	Cartucho
	Skyla Hi	Skyla Corporation	Imunoensaio	Cartucho

FONTE: Adaptado de Foundation for Innovative New Diagnostics (2022).

1.1.10.5 Limitações dos testes PoCT

Apesar das inúmeras vantagens associadas ao uso de dispositivos PoCT para a dosagem de HbA1c, algumas limitações importantes devem ser consideradas. Primeiramente, ainda não há diretrizes clínicas amplamente aceitas que recomendem o uso desses dispositivos para o diagnóstico do diabetes, o que restringe sua aplicação formal nessa etapa do cuidado. Além disso, a qualidade analítica dos PoCT deve ser avaliada por programas de controle externo de qualidade, sem os quais os resultados podem ser imprecisos ou inconsistentes. O desempenho dos dispositivos pode variar consideravelmente entre diferentes fabricantes, entre países e até entre locais que utilizam o mesmo modelo, tornando necessária uma avaliação criteriosa antes de sua adoção (English; Schaffert-Stone; Lenters-Westra, 2018).

Alguns desses métodos vêm apresentando bom desempenho em ensaios de proficiência. No entanto, como nos Estados Unidos a participação em programas de proficiência não é obrigatória, e a maioria dos usuários de dispositivos PoCT não participa desses testes, isso limita a disponibilidade de dados para avaliação sistemática do desempenho dos dispositivos na prática clínica. Por esse motivo, até o momento, a *American Diabetes Association* (ADA) não recomenda o uso de dispositivos PoCT para o diagnóstico de diabetes, embora reconheça sua utilidade

para o monitoramento glicêmico e screening em determinadas situações (American Diabetes Association Professional Practice, 2022).

1.1.10.6 Revisão de estudos sobre os dispositivos PoCT para HbA1c

Embora os dispositivos PoCT para a dosagem de HbA1c apresentem importantes vantagens no contexto do cuidado em saúde, estudos recentes têm apontado limitações e desafios relevantes à sua implementação, especialmente na atenção primária. Como facilitadores, destacaram-se o aumento da certeza diagnóstica, o direcionamento mais eficaz do tratamento, a redução de reconsultas, maior confiança e satisfação no trabalho, melhor comunicação com os pacientes e maior participação dos pacientes na autogestão de doenças crônicas. No entanto, existem barreiras importantes, como preocupações com a precisão dos testes, possibilidade de resultados enganosos, dependência excessiva (que pode enfraquecer a expertise clínica), custos e manutenção de equipamentos, e a ansiedade dos pacientes diante de resultados intermediários (Jones; Howick; Roberts; Price *et al.*, 2013).

Em relação ao impacto do uso de dispositivos PoCT para HbA1c na gestão do diabetes, os estudos que avaliaram como desfechos principais a variação nos níveis de HbA1c e a intensificação do tratamento não observaram diferenças significativas em comparação ao grupo controle, embora tenha sido relatada maior satisfação por parte dos pacientes com o uso desses dispositivos. A heterogeneidade das populações estudadas e dos métodos de mensuração empregados dificultou a análise integrada da proporção de pacientes que atingiram o alvo glicêmico e da efetiva intensificação terapêutica. Até o momento, não existem evidências robustas que confirmem a eficácia dos PoCT para HbA1c na melhora do controle glicêmico, o que reforça a necessidade de estudos futuros com melhor delineamento metodológico e coleta de dados padronizada (Al-Ansary; Farmer; Hirst; Roberts *et al.*, 2011).

Com base nesses estudos, observa-se que o acesso imediato aos resultados por meio dos dispositivos PoCT aprimora a comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, favorecendo decisões clínicas mais ágeis, individualizadas e centradas no paciente. Além disso, os dispositivos PoCT desempenham um papel importante na promoção da educação em saúde e do autocuidado (Sacks; Kirkman; Little, 2024). Apesar dos benefícios relatados, sua incorporação mais ampla na prática clínica ainda

demanda a superação de barreiras financeiras, bem como evidências consistentes de custo-efetividade. No Brasil ainda existem controvérsias quanto ao real benefício dos dispositivos PoCT de HbA1c na prática clínica. Até o momento, a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde foi desfavorável à incorporação dos dispositivos PoCT para HbA1c no SUS devido às barreiras relacionadas ao quantitativo das demandas e as incertezas em relação à melhora dos resultados clínicos (Conitec, 2023).

Para que os dispositivos PoCT alcancem o objetivo de melhorar os desfechos clínicos eles precisam ser avaliados rigorosamente quanto à metodologia analítica, já que a eficácia dos dispositivos PoCT para HbA1c no manejo clínico do diabetes depende diretamente de acurácia e precisão dos métodos, que devem ser comparáveis às dos métodos laboratoriais convencionais. Estudos que avaliaram o desempenho de diferentes dispositivos, como A1cgear, A1cNow, Afinion, B-analyst, Clover, Cobas b101, DCA 2000/Vantage, HemoCue, Innovastar, Nycocard, Quo-Lab, Quo-Test e SDA1c Care, demonstraram variações substanciais no viés entre os modelos, sendo que nove apresentaram viés negativo e, entre eles, três com diferença estatisticamente significativa em relação aos valores laboratoriais de referência (Hirst; Mclellan; Price; English *et al.*, 2016).

Ressalta-se, contudo, que esses dispositivos se encontram em constante aprimoramento tecnológico, o que pode contribuir para mitigar limitações operacionais atualmente existentes. Diante desse cenário, torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos comparativos, que avaliem a concordância entre os métodos e assegurem que os testes PoCT atuais fornecem resultados comparáveis aos obtidos por análises laboratoriais padronizadas.

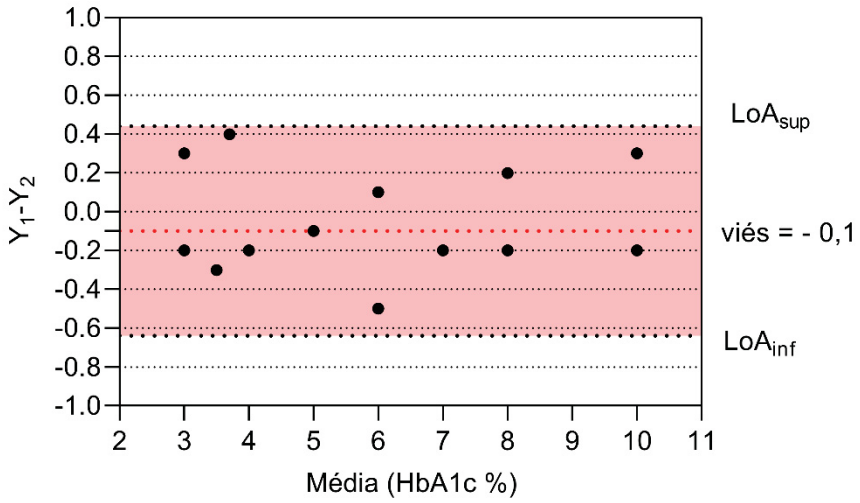
1.1.11 Análise de concordância entre métodos

Estudos de comparação de métodos têm como finalidade avaliar o nível de concordância entre dois métodos analíticos laboratoriais que quantificam a mesma substância, visando verificar o desempenho de um método recém-introduzido em um sistema de saúde, em relação a um método de referência já estabelecido. Para garantir a comparabilidade dos resultados é necessário que os profissionais avaliem o novo método em relação ao atualmente utilizado e validado. O método vigente é considerado a referência enquanto o novo método é classificado como teste índice;

ambos estão sujeitos a certo grau de imprecisão nas medições. Essa abordagem difere da calibração, na qual quantidades conhecidas são medidas pelo novo método e comparadas com os resultados esperados (Magari, 2002).

Altman e Bland (1983) propuseram uma ferramenta estatística para a análise de concordância entre dois métodos de medição. As diferenças entre as duas medições pareadas para cada sujeito são plotadas em relação à média das medições. O gráfico resultante é um diagrama de dispersão XY, no qual o eixo Y mostra a diferença entre as duas medições pareadas ($Y_1 – Y_2$) e o eixo X representa a média entre as duas medições Y_1 e Y_2. À medida em que vão se acrescentando dados ao gráfico, a linha central irá representar a média das diferenças entre os métodos (viés) (FIGURA 11).

FIGURA 11 – EXEMPLO DE GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN



FONTE: A autora, 2025.

O gráfico de Bland-Altman mostra claramente a relação entre os valores medidos e o erro de medição (sistemáticos e aleatórios). Uma dispersão das diferenças ao longo da linha zero indica concordância entre os dois métodos, ou seja, os dois métodos fornecem resultados similares. Altman e Bland recomendam que 95% dos pontos de dados devem estar dentro dos limites de concordância, definidos como 1,96xDP. Intervalos estreitos indicam melhor concordância, enquanto intervalos mais largos sugerem maior variabilidade e pior concordância (Altman; Bland, 1983).

A aplicação adequada da análise de Bland-Altman exige alguns cuidados metodológicos específicos para garantir interpretações confiáveis. É essencial

verificar se as diferenças entre os métodos seguem distribuição normal e se não há heterocedasticidade, ou seja, variação da dispersão das diferenças ao longo da faixa de medições. Também se deve observar a presença de tendências sistemáticas, como o aumento ou diminuição das diferenças conforme a magnitude dos valores. Os limites de concordância devem ser interpretados à luz de critérios clínicos previamente estabelecidos, e o tamanho da amostra precisa ser adequado para garantir a precisão das estimativas. Além disso, as medições devem ser independentes. Por fim, o autor reforça que uma boa correlação entre métodos não garante boa concordância, e, portanto, a análise de Bland-Altman é preferível à correlação simples quando se busca avaliar se dois métodos podem ser usados de forma intercambiável (Giavarina, 2015).

Considerando a ampla utilização dos testes *point-of-care* em farmácias, clínicas e outros ambientes descentralizados de saúde, torna-se essencial avaliar de forma sistemática sua concordância em relação aos métodos laboratoriais de referência. Diante da crescente demanda por diagnósticos rápidos e acessíveis, especialmente no contexto do manejo do diabetes, é necessário compreender o desempenho real desses dispositivos no cenário prático. A realização de uma meta-análise permite reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis, identificando possíveis vieses sistemáticos, variabilidade entre estudos e fatores que influenciam a concordância entre os métodos, contribuindo para embasar decisões clínicas e políticas públicas de saúde.

1.1.12 Saúde Baseada em Evidências

A saúde baseada em evidências, também conhecida como medicina baseada em evidências (MBE), reforça os princípios fundamentais da medicina e dos cuidados em saúde ao exigir evidências de eficácia, eficiência e segurança para orientar a tomada de decisões, aumentando a probabilidade de decisões corretas. O conceito de MBE foi introduzido no início da década de 1990, sendo seguido pela criação da *Cochrane Colaboration* em 1992, pelo professor Iain Chalmers, em Oxford. No Brasil, a Cochrane Brasil foi fundada em 1996, sob o nome de Centro Cochrane do Brasil (Atallah, 2018).

De acordo com o *Centre for Evidence-Based Medicine* (2025)**,** os tipos de estudos em pesquisa clínica podem ser classificados em diferentes categorias, conforme seus objetivos e métodos. Os estudos observacionais incluem os

descritivos, que têm como finalidade caracterizar uma população ou fenômeno, como os estudos transversais, que oferecem um "retrato" em um ponto específico no tempo, estimando, por exemplo, a prevalência de uma doença. Já os estudos analíticos observacionais, como os coortes e os caso-controle, são usados para testar hipóteses. Nos estudos de coorte, grupos são acompanhados ao longo do tempo para avaliar a ocorrência de desfechos em função de exposições prévias. Em contraste, os estudos caso-controle partem de um desfecho conhecido e buscam retrospectivamente identificar exposições associadas. Há também os ensaios clínicos randomizados, que são estudos experimentais nos quais os participantes são distribuídos aleatoriamente entre grupos de intervenção e controle, permitindo uma avaliação mais robusta da causalidade. Por fim, as revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, sintetizam criticamente os achados da literatura existente, fornecendo uma visão abrangente da melhor evidência disponível para determinada questão de pesquisa.

As revisões sistemáticas oferecem um resumo claro e detalhado de todos os estudos sobre uma intervenção específica, permitindo a incorporação de uma gama mais ampla de resultados relevantes, em vez de restringir as conclusões à análise de apenas alguns artigos (Sampaio; Mancini, 2007). Entre outras vantagens, destacam-se a possibilidade de avaliar a consistência e a aplicabilidade dos resultados em diferentes populações ou grupos clínicos, além de considerar as variações e particularidades dos protocolos de tratamento. Vale ressaltar que esse tipo de estudo é retrospectivo e secundário, ou seja, a revisão é geralmente planejada e realizada após a publicação de diversos estudos experimentais sobre o tema. Assim, a qualidade de uma revisão sistemática está diretamente relacionada à qualidade das fontes primárias utilizadas (Sampaio; Mancini, 2007).

De acordo com *Cochrane Colaboration* (Higgins; Thomas; Chandler; Cumpston *et al.*, 2019), uma revisão sistemática envolve o trabalho de pelo menos dois pesquisadores, que selecionam, de forma independente, evidências que atendam a critérios de elegibilidade previamente definidos para responder a uma questão de pesquisa específica, com o objetivo de minimizar o viés por meio de métodos explícitos e sistemáticos, documentados previamente em um protocolo. Devem seguir os passos abaixo:

1. Elaboração da pergunta de pesquisa

2. Busca da evidência
3. Seleção crítica dos estudos
4. Extração dos dados
5. Análise da qualidade dos estudos
6. Apresentação dos resultados
7. Interpretação dos resultados
8. Aprimoramento e atualização da revisão

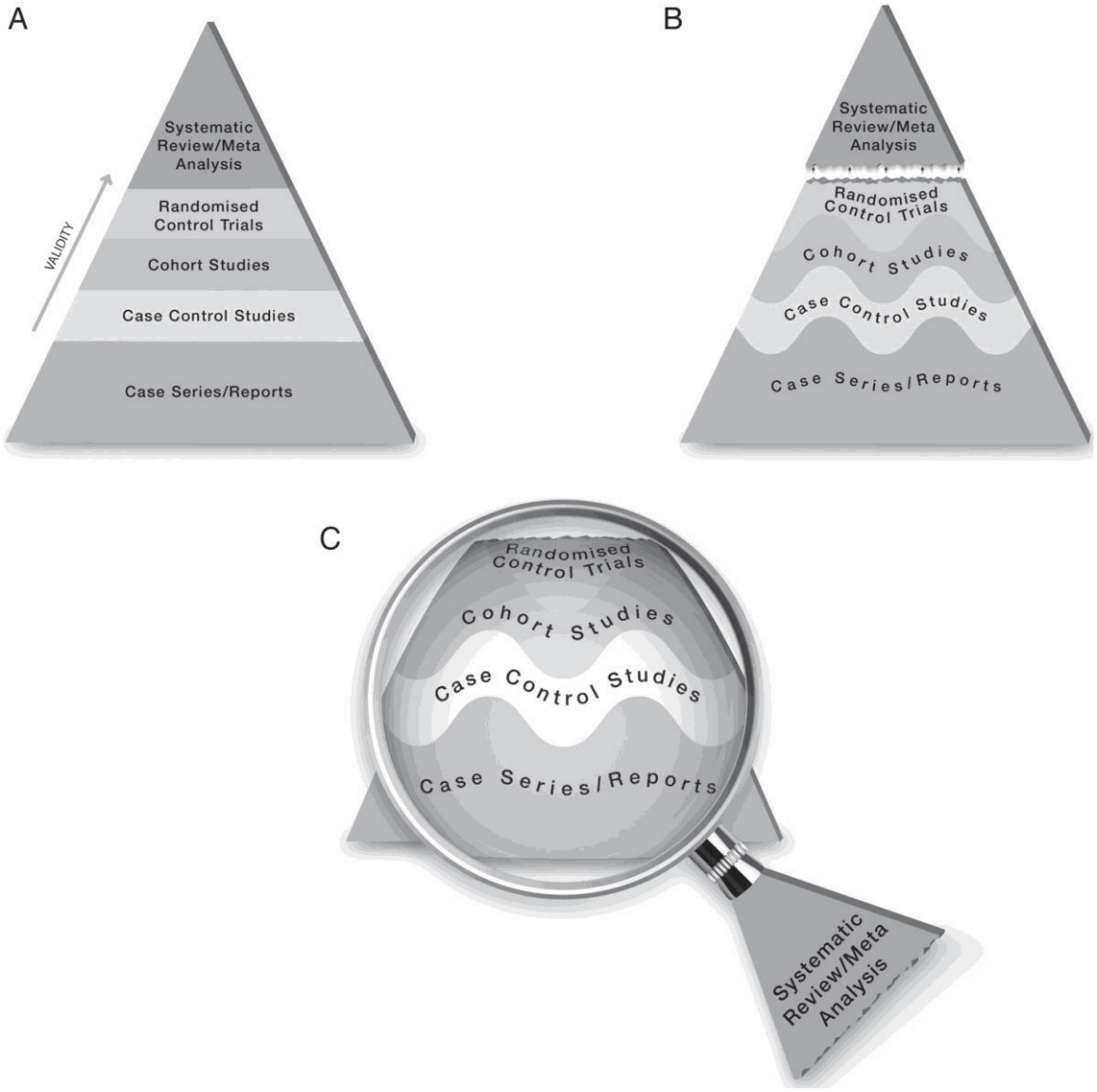
As revisões sistemáticas podem avançar na compreensão da acurácia dos testes diagnósticos. Neste tipo de revisões são analisados e sintetizados dados de estudos primários com o objetivo de avaliar a capacidade dos testes em detectar uma condição-alvo. Além disso permite estimar o desempenho diagnóstico, comparar a acurácia entre diferentes testes e identificar possíveis fontes de variabilidade nos resultados (Mcinnes; Moher; Thombs; Mcgrath; Bossuyt; Clifford *et al.*, 2018).

Embora as revisões sistemáticas de estudos de acurácia de testes diagnósticos compartilhem elementos com as de estudos de intervenção, existem diferenças importantes. O desenho do estudo e as medidas de efeito diferem dos ensaios clínicos randomizados. A acurácia dos testes pode variar entre os estudos devido a fatores como características dos pacientes, ambiente clínico, tratamentos prévios e diferença nos padrões de referência adotados. Consequentemente, as ferramentas para avaliar o risco de viés e os métodos para sintetizar os resultados e explorar a heterogeneidade em estudos de acurácia diagnóstica diferem daqueles usados em revisões sistemáticas de intervenção. Assim, foi desenvolvido um check-list específico para as revisões de acurácia, que deve ser seguido para garantir maior rigor metodológico e resultados mais confiáveis - o *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement* (2018).

Nesse contexto, a meta-análise desempenha um papel fundamental, ao possibilitar a combinação estatística dos resultados de múltiplos estudos independentes. Essa técnica permite gerar uma uma estimativa única que represente o efeito de uma determinada intervenção ou acurácia de um teste diagnóstico, ampliando o tamanho da amostra total, e consequentemente, aumentando do poder estatístico da análise e a precisão das estimativas (Sampaio; Mancini, 2007).

A tradicional pirâmide de evidências, que hierarquizava os diferentes tipos de estudos de forma rígida, foi revista por Murad; Asi; Alsawas e Alahdab (2016) para refletir uma abordagem mais dinâmica e contextualizada. Na nova proposta, a evidência não é mais avaliada unicamente com base no desenho do estudo, mas sim na confiança que se pode ter nas estimativas dos efeitos, considerando fatores como risco de viés, consistência, precisão, relevância e viés de publicação, conforme o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. (GRADE) As revisões sistemáticas com meta-análise continuam sendo fontes importantes de evidência, desde que baseadas em estudos de alta qualidade. Assim, a nova pirâmide abandona a estrutura fixa e adota uma perspectiva centrada na aplicabilidade da evidência à prática clínica, reconhecendo que a qualidade metodológica e o contexto da pergunta de pesquisa são determinantes para a hierarquia das evidências. Podemos observar a estruturada nova pirâmide na FIGURA 12.

FIGURA 12– HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS



FONTE**:** Murad; Asi; Alsawas e Alahdab (2016). NOTA: (A) A pirâmide tradicional. (B) Revisando a pirâmide: (1) as linhas que separam os delineamentos dos estudos tornam-se onduladas (conforme o GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), (2) as revisões sistemáticas são "destacadas" do topo da pirâmide. **(C)** A pirâmide revisada: as revisões sistemáticas passam a ser uma lente através da qual a evidência é visualizada (aplicada).

Revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA) são consideradas os desenhos de estudo de maior qualidade quando conduzidas de maneira rigorosa. O objetivo das RS é fornecer uma resposta a uma questão clínica com base na síntese das evidências disponíveis, avaliadas a partir de múltiplos estudos distintos. As RS podem abordar qualquer tipo de questão de pesquisa, seja relacionada a diagnóstico, tratamento, prognóstico, educação ou melhoria da qualidade. As MA fazem parte da fase de síntese das RS. Esse processo estatístico quantitativo combina dados

numéricos de desfecho de diversos estudos como se fossem o resultado de um único estudo maior. Os métodos para conduzir RS e MA envolvem a formulação de uma pergunta clínica, definição de critérios de inclusão e exclusão dos estudos, busca abrangente na literatura de estudos publicados e não publicados, avaliação do risco de viés nos estudos, determinação da qualidade da evidência para cada desfecho analisado e síntese dos dados de forma qualitativa e/ou quantitativa (Wallace; Barak; Truong; Parker, 2022).

1.1.13 Radiação Eletromagnética

Considerando que o diabetes e as dislipidemias são doenças metabólicas assintomáticas, cuja detecção precoce é essencial para reduzir a frequência e a gravidade das complicações cardiovasculares, e que a radiação eletromagnética, mais especificamente, o infravermelho médio se destaca como uma técnica analítica rápida, não destrutiva, de mínima preparação de amostra e livre de reagentes químicos, sua aplicação em contextos clínicos e laboratoriais mostra-se especialmente promissora.

A radiação eletromagnética é uma forma de energia que se propaga no espaço em forma de ondas eletromagnéticas, resultantes da oscilação simultânea de campos elétrico e magnético perpendiculares entre si. Essas ondas são caracterizadas por suas frequências, comprimentos de onda, e velocidade de propagação (Beć; Grabska; Huck, 2022).

A natureza corpuscular da radiação eletromagnética, associada ao fóton, é caracterizada principalmente pela

energia da partícula, representada por E. Existe uma relação direta entre a energia do fóton, a frequência (ν) e o comprimento de onda (λ) da radiação eletromagnética, expressa pela equação 1. Nessa equação, h representa a constante de Planck, uma constante fundamental da física que estabelece a relação entre a energia de um fóton e a frequência da radiação associada. Essa constante é um dos pilares da mecânica quântica e descreve como a energia é quantizada na interação entre luz e matéria (Beć; Grabska; Huck, 2022).

Isso significa que a energia eletromagnética não é absorvida ou emitida de forma contínua, mas sim em valores discretos — chamados quanta — que são múltiplos inteiros de hv. Ou seja, uma molécula ou átomo só pode absorver (ou emitir) energia

em pacotes definidos, de acordo com as diferenças entre níveis de energia específicos. Esse comportamento discreto da energia é uma das principais características dos sistemas quânticos.

$$E = h\nu = hc/\lambda \quad \text{(Equação 1)}$$

A radiação eletromagnética abrange uma ampla faixa do espectro, que inclui, entre outras, as ondas de rádio, micro-ondas, radiação infravermelha, luz visível, radiação ultravioleta, raios X e raios gama (FIGURA 13). Cada tipo de radiação possui propriedades distintas e interage de forma diferente com a matéria (Beć; Grabska; Huck, 2022).

No contexto das ciências químicas e biológicas, diferentes faixas da radiação eletromagnética são utilizadas para investigar a composição, estrutura e propriedades das substâncias. Dentre essas faixas, destaca-se a região do infravermelho, especialmente por sua aplicação na espectroscopia vibracional.

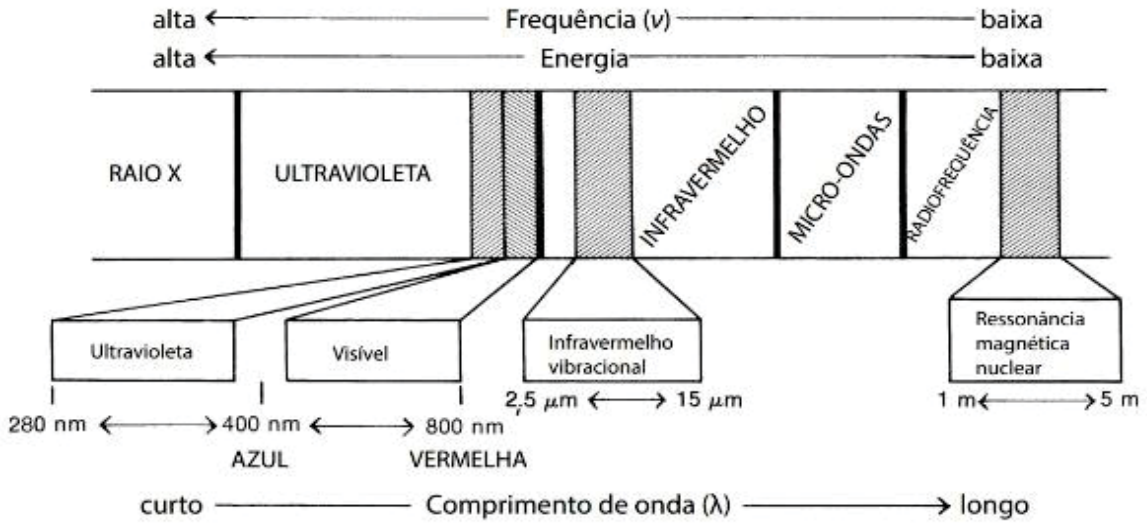
1.1.13.1 Espectroscopia no infravermelho

A espectroscopia no infravermelho é baseada na absorção de radiação eletromagnética por ligações químicas presentes nas moléculas, resultando em transições vibracionais características (Thompson, 2018). Quando a matéria absorve radiação eletromagnética na região do infravermelho, ocorrem ampliações das vibrações das ligações entre átomos das moléculas, resultando na formação de bandas específicas no espectro. Cada tipo de ligação ou cada grupo funcional que absorve essa radiação apresenta uma banda de absorção característica, que pode ser influenciada por bandas próximas (acoplamentos), atuando como uma impressão digital de uma amostra (Farmacopeia Brasileira, 2019).

A região do infravermelho é tradicionalmente dividida em três zonas, conforme a faixa de comprimento de onda: o infravermelho próximo (NIR), que se estende aproximadamente de 0,78 a 2,5 μm; o infravermelho médio (MIR), de 2,5 a 25 μm; e o infravermelho distante (FIR), que abrange de 25 até 1.000 μm, como ilustrado na FIGURA 13 (Spragg, 2010). Essa classificação é amplamente utilizada por

espectroscopistas por refletir diferenças nas características espectrais e nas aplicações de cada sub-região. A espectrofotometria no MIR é um ensaio de identificação por excelência, sendo capaz de diferenciar substâncias com base em sutis variações estruturais. Dentre as três regiões do infravermelho — próximo, médio e distante, a região compreendida entre 4000 a 400 cm^{-1}, correspondente ao infravermelho médio é a mais empregada para fins de identificação (Farmacopeia Brasileira, 2019).

FIGURA 13 – REGIÕES DO ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO

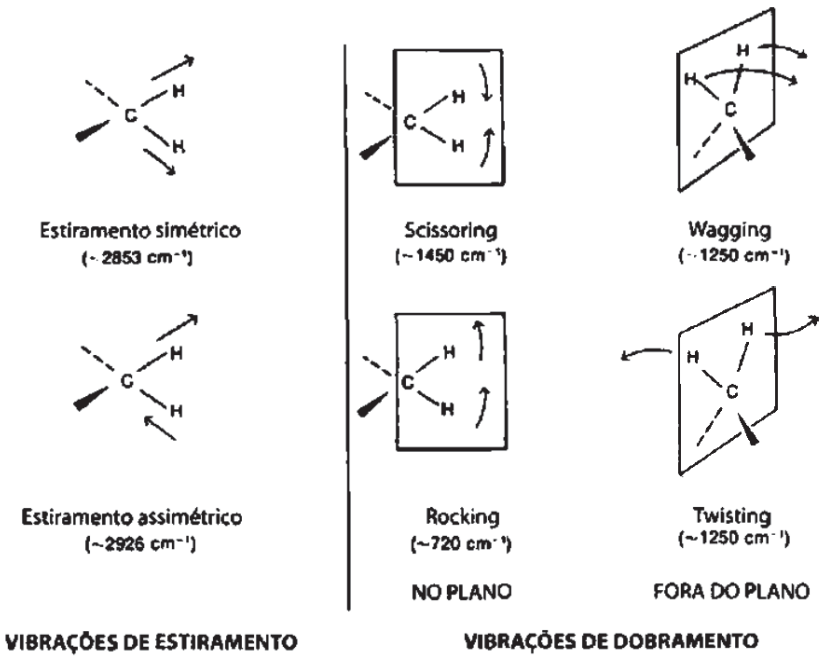


FONTE: Pavia; Lampman; Kriz e Vyvyan (2010).

Na espectroscopia de infravermelho, os modos vibracionais moleculares são classificados principalmente em modos de estiramento (stretching) e modos de dobramento (bending) (FIGURA 14). Os modos de estiramento envolvem variações no comprimento da ligação entre dois átomos, podendo ocorrer de forma simétrica, quando os átomos se afastam ou se aproximam simultaneamente do centro molecular, ou de forma assimétrica, quando um átomo se aproxima enquanto o outro se afasta. Já os modos de dobramento referem-se a variações no ângulo entre ligações químicas, sendo observados em frequências mais baixas que os de estiramento. Esses movimentos incluem subtipos de movimento no plano, do tipo tesoura e balanço e fora do plano, como abano e torção. Cada tipo de movimento vibracional fornece informações específicas sobre a geometria e o ambiente químico

dos grupos funcionais. A análise combinada dos modos de estiramento e dobramento é fundamental para a identificação de grupos funcionais e a caracterização estrutural de moléculas por espectroscopia no infravermelho, pois permite reconhecer padrões específicos de absorção associados a diferentes tipos de ligações químicas e geometrias moleculares (Coates, 2006; Pavia; Lampman; Kriz; Vyvyan, 2010).

FIGURA 14 – MODOS VIBRACIONAIS MOLECULARES



FONTE: Pavia; Lampman; Kriz e Vyvyan (2010)

1.1.13.2 Espectroscopia no infravermelho médio por transformada de Fourier com refletância total atenuada (ATR-FTIR)

A espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier com refletância total atenuada (ATR-FTIR) é uma técnica que permite a análise de amostras por meio da interação da luz infravermelha com a superfície da amostra. Nessa modalidade, a radiação infravermelha é direcionada a cristal de alta densidade óptica e alto índice de refração, conhecido como elemento de reflexão interna (IRE), geralmente um prisma de diamante, germânio ou seleneto de zinco (ZnSe). O feixe incide sobre a interface entre o IRE e a amostra com um ângulo maior que o ângulo crítico, promovendo a reflexão total interna. Nessa condição, forma-se uma onda estacionária chamada de onda evanescente, que penetra superficialmente na amostra (tipicamente de 0,5 a 2 μm) e interage com seus componentes moleculares, atenuando o feixe refletido. Como essa interação ocorre apenas nas camadas superficiais da amostra, a técnica é particularmente vantajosa para o estudo de substâncias em meio aquoso, pois evita a forte absorção da água presente em técnicas de transmitância, além de exigir preparo mínimo da amostra. Por essas características, a ATR-FTIR é amplamente empregada em análises químicas e estruturais rápidas, com destaque para aplicações em amostras biológicas e estudos de proteínas (Glassford; Byrne; Kazarian, 2013).

A ATR-FTIR tem se consolidado como uma ferramenta promissora para o estudo de tecidos biológicos, com aplicações relevantes na área biomédica. Segundo Movasaghi; Shazza e And Ur Rehman (2008), essa técnica tem sido amplamente empregada na diferenciação entre tecidos normais, pré-malignos e malignos, especialmente em neoplasias de mama, cólon, pulmão, pele e cérebro, por meio da detecção de alterações bioquímicas características, como modificações nas bandas de amida I e II e no conteúdo relativo de nucleotídeos. Além disso, a ATR-FTIR permite a análise conformacional de ácidos nucleicos (DNA e RNA), fornecendo subsídios para a detecção precoce de alterações genéticas. A técnica também tem sido utilizada na investigação da composição e organização de proteínas estruturais, como o colágeno, em doenças inflamatórias e degenerativas, bem como na quantificação de glicogênio e lipídios de membrana, importantes marcadores metabólicos. Essas aplicações demonstram a versatilidade e sensibilidade da técnica, reforçando seu

papel como uma ferramenta complementar de diagnóstico e caracterização bioquímica de tecidos.

A aquisição de dados experimentais atingiu um alto grau de sofisticação, combinando a obtenção rápida de informações com mínima preparação de amostra — como ocorre na técnica ATR-FTIR — ao uso de instrumentos computadorizados capazes de armazenar grandes volumes de dados em curtos intervalos de tempo. Entretanto, uma grande matriz de dados não teria por si mesma o menor significado para o entendimento do problema químico, e a demanda por ferramentas específicas que possam ser utilizadas pra extrair informação química reletante de tais dados, como a quimiometria, aumentou rapidamente, consolidando-se como um recurso essencial para a interpretação e aplicação dos resultados em diversos contextos analíticos (Ferreira, 2015).

1.1.14 Quimiometria

A quimiometria é a disciplina química que utiliza métodos matemáticos, estatísticos e outras abordagens baseadas em lógica formal para planejar ou selecionar procedimentos de medição ideais, além de extrair o máximo de informação química relevante a partir da análise de dados experimentais. Em outras palavras, trata-se do conjunto de métodos apropriados para obter informações significativas, sob o ponto de vista químico**,** a partir de grandes conjuntos de dados. Essa integração entre a química e ferramentas quantitativas torna a quimiometria essencial para a interpretação eficiente de dados complexos, especialmente em contextos analíticos, industriais e de pesquisa (Kowalski, 1975).

Na química analítica moderna, a sofisticação da química instrumental possibilita que os instrumentos obtenham uma grande quantidade de dados multidimensionais de forma rápida e eficiente, a partir de uma única medida. Como consequência, temos um aumento da complexidade dos conjuntos de dados gerados e a necessidade de extrair informações relevantes de forma rápida e eficiente (Ferreira, 2015).

Os métodos de reconhecimento de padrões podem ser classificados como supervisionados ou não supervisionados.

1.1.14.1 Métodos não supervisionados para reconhecimento de padrões

Nos métodos não supervisionados a separação de classes acontece sem a necessidade de informações iniciais sobre a natureza das amostras e o objetivo é identificar agrupamentos naturais entre as amostras. Como exemplos de métodos não supervisionados temos: *Principal Component Analysis* (PCA) e *Hierarchical Cluster Analysis* (HCA) (Ferreira, 2015).

Na PCA, os dados originais são transformados em um novo sistema de eixos, chamados componentes principais, que concentram a maior parte da variância dos dados e possibilitam a visualização de sua estrutura multivariada em poucas dimensões. Seus principais objetivos incluem visualizar padrões, identificar similaridades entre amostras, detectar *outliers* e reduzir a dimensionalidade dos dados (Wold; Esbensen; Geladi, 1987).

A PCA é especialmente útil quando o número de variáveis é superior ao número de amostras, pois permite representar as amostras, originalmente distribuídas em um espaço n-dimensional, em espaços de menor dimensão — como gráficos bi- ou tridimensionais — preservando as principais características dos dados.

Os escores representam as coordenadas das amostras no sistema de eixos formados pelos componentes principais. Cada componente principal é constituído pela combinação linear das variáveis originais e os coeficientes da combinação são denominados pesos. Matematicamente, os pesos são os cossenos dos ângulos entre as variáveis originais e as componentes principais (PC), representando, portanto, o quanto cada variável original contribui para uma determinada PC. A primeira componente principal (PC1) é traçada no sentido da maior variação no conjunto de dados; a segunda (PC2) é traçada ortogonalmente à primeira, com o intuito de descrever a maior porcentagem da variação não explicada pela PC1 e assim por diante; enquanto os escores representam as relações de similaridade entre as amostras. A avaliação dos pesos permite entender quais variáveis mais contribuem para os agrupamentos observados no gráfico dos escores. Através da análise conjunta do gráfico de escores e pesos, é possível verificar quais variáveis são responsáveis pelas diferenças observadas entre as amostras. O número de componentes principais a ser utilizado no modelo PCA é determinado pela

porcentagem de variância explicada. Assim, seleciona-se um número de componentes de tal maneira que a maior porcentagem da variação presente no conjunto de dados originais seja capturada (Wold; Esbensen; Geladi, 1987).

1.1.14.2 Métodos supervisionados para reconhecimento de padrões

Nos métodos supervisionados são construídos modelos de classificação que determina a qual classe pertence uma amostra desconhecida a partir das informações fornecidas ao sistema. Os principais métodos supervisionados são: *Linear Discriminant Analysis* (LDA), *K-Nearest Neighbor* (KNN), *Partial Least Square Discriminant Analysis* (PLS-DA) e *Soft-Independent Modeling of Class Analogy* (SIMCA), *Random Forest, Gradient Boost Machines,* entre outros.

O PLS-DA é um método de calibração inversa, no qual se busca uma relação direta entre a resposta instrumental (matriz X) e a propriedade de interesse (matriz Y ou vetor y). O procedimento utilizado para a construção do modelo de classificação é o mesmo utilizado pelo algoritmo de regressão (PLS). No entanto, a propriedade de interesse em modelos de classificação é uma variável categórica que descreve a atribuição de classe da amostra. Geralmente, o valor 1 é atribuído à classe de interesse e o valor 0 é atribuído à outra classe (Santana; Souza; Almeida; Breitkreitz *et al.*, 2020).

Algumas das vantagens reconhecidas do PLS-DA são que os dados originais multidimensionais são projetados em um subespaço de menor dimensão através das variáveis latentes, que são variáveis independentes entre si, resolvendo problemas de colinearidade, isto é, elimina a interação entre as variáveis independentes originais. Além disso, as variáveis latentes ajudam a predizer quais são as variáveis mais importantes para o modelo, como por exemplo, números de onda importantes para o diagnóstico de uma doença (Gromski; Muhamadali; Ellis; Xu *et al.*, 2015).

Algumas advertências sobre o método PLS-DA são que a validação interna do modelo é essencial e frequentemente negligenciada, e que o gráfico de resultados pode oferecer uma visão excessivamente otimista da separação entre as classes. Além disso, o método apresenta uma tendência ao *overfitting* — isto é, à construção de modelos excessivamente ajustados aos dados de treinamento, que capturam

variações específicas ou ruídos da amostra em vez de padrões generalizáveis, comprometendo seu desempenho em novos conjuntos de dados (Gromski; Muhamadali; Ellis; Xu *et al.*, 2015).

Por outro lado, o PLS-DA pode agregar valor na etapa exploratória da análise de dados, uma vez que permite identificar e visualizar quais variáveis são mais relevantes para a discriminação entre classes. Essa capacidade interpretativa é especialmente útil em áreas como a metabolômica, por exemplo, na visualização de metabólitos ou na espectroscopia, na identificação de bandas espectroscópicas responsáveis pela separação entre os grupos, auxiliando na geração de hipóteses e na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes. Assim, o PLS-DA pode ser uma ferramenta poderosa quando utilizado com consciência de suas limitações e integrado a procedimentos estatísticos mais robustos para fins de validação e previsão (Brereton; Lloyd, 2014).

Os algoritmos de *Machine Learning* (ML) consistem em sistemas computacionais que utilizam métodos estatísticos avançados para analisar grandes volumes de dados, identificar padrões complexos e gerar inferências preditivas. No contexto do diabetes, esses algoritmos têm sido progressivamente utilizados em diversas etapas do gerenciamento clínico, incluindo a estratificação de risco, o suporte ao diagnóstico e a previsão de desfechos clínicos demonstrando elevado potencial para auxiliar na tomada de decisão em saúde baseada em dados (Kavakiotis; Tsave; Salifoglou; Maglaveras *et al.*, 2017; Mujumdar; Vaidehi, 2019; Oikonomou; Khera, 2023).

O Random Forest é um tipo de método de ML supervisionado por *ensemble* (isto é, o modelo final é construído a partir da combinação de diversos modelos individuais), que usa várias árvores de decisão para tarefas de classificação ou regressão. Ele introduz aleatoriedade, considerando apenas um subconjunto de variáveis em cada nó da árvore, o que aumenta a diversidade e melhora a previsão. A previsão final é a média (para regressão) ou o voto majoritário (para classificação) das árvores. O modelo é mais resistente ao *overfitting*, tem poucos parâmetros sensíveis e permite estimar o erro de classificação por meio das observações fora da amostra (OOB) (Liaw; Wiener, 2002).

O Gradient Boosting é um outro tipo de algoritmo de ML supervisionado por *ensemble* que combina diversos modelos fracos (geralmente árvores de decisão) para formar um modelo final robusto. A principal característica desse método é o

treinamento sequencial dos modelos (*boosting*), em que cada novo modelo é ajustado com base nos erros cometidos pelos modelos anteriores. O primeiro modelo é treinado, e inevitavelmente comete erros em algumas previsões. O próximo modelo é treinado com maior ênfase nas observações mal previstas anteriormente, atribuindo-lhes maior peso ou importância. Com isso, o algoritmo concentra seus esforços nos casos mais difíceis, promovendo um aprendizado iterativo orientado pela redução dos erros residuais. A cada iteração, as previsões do modelo atual são comparadas com os valores reais, e a diferença entre eles define a função de perda. Essa função é então diferenciada para se obter o gradiente, que representa a direção e a magnitude da correção necessária para minimizar os erros. Esse gradiente orienta o ajuste dos parâmetros do novo modelo, que é treinado para compensar os erros do conjunto anterior. O processo se repete até que a função de perda seja suficientemente minimizada ou até atingir um número pré-definido de iterações (Belyadi; Haghighat, 2021).

1.1.14.3 Espectroscopia no infravermelho médio aliada à quimiometria no diagnóstico de doenças metabólicas

A identificação precoce de doenças metabólicas é essencial para a adoção de intervenções terapêuticas oportunas, com potencial para reduzir significativamente a morbidade, a mortalidade e os custos associados aos sistemas de saúde. Nesse contexto, técnicas analíticas rápidas, não invasivas e de alta sensibilidade têm despertado crescente interesse, especialmente aquelas capazes de refletir alterações no metabolismo de forma abrangente. A espectroscopia, em particular no infravermelho médio (MIR), tem se destacado como uma ferramenta promissora nesse cenário, por permitir a análise de perfis metabólicos complexos por meio da técnica de *metabolic fingerprinting*. Essa abordagem possibilita a diferenciação entre estados fisiológicos e patológicos com base na composição química global das amostras biológicas, superando limitações de métodos tradicionais que se baseiam em marcadores isolados. Assim, a espectroscopia surge como uma alternativa inovadora e eficaz no diagnóstico de doenças metabólicas, alinhando-se aos avanços da metabolômica na medicina de precisão (Ellis; Goodacre, 2025).

Diversos estudos evidenciam o potencial da espectroscopia vibracional, especialmente as técnicas de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier com reflectância total atenuada (ATR-FTIR), aliadas a métodos quimiométricos, como ferramentas promissoras para o diagnóstico não invasivo do diabetes (Ralbovsky; Lednev, 2021). As pesquisas abordam desde a detecção direta de glicose em sangue e saliva até a identificação de biomarcadores alternativos, como alterações estruturais em unhas e tecidos, além da quantificação de compostos associados a complicações do diabetes, como o metilglioxal. Os modelos quimiométricos desenvolvidos alcançaram altos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia, inclusive na identificação de casos de pré-diabetes, reforçando a viabilidade da aplicação da espectroscopia vibracional, integrada à quimiometria, como uma ferramenta eficaz, rápida e de baixo custo para triagem, diagnóstico e monitoramento do diabetes.

Com base em evidências recentes (Tuppad; Patil, 2022), algoritmos de ML vêm sendo aplicados com sucesso no desenvolvimento de modelos preditivos para o prognóstico do diabetes, especialmente na identificação de indivíduos em risco de progressão de pré-DM para DM2. Métodos como *logistic regression*, *gradient boosting machines* e plataformas baseadas em engenharia reversa e simulação direta têm sido empregados para explorar variáveis clínicas e metabólicas, revelando associações relevantes entre fatores de risco (como variações no índice de massa corporal e níveis de colesterol HDL) e o desenvolvimento do DM2 (Anderson; Parikh; Shenfeld, 2015; Cahn; Shoshan; Sagiv; Yesharim *et al.*, 2020; Perveen; Shahbaz; Keshavjee; Guergachi, 2019; Yokota; Miyakoshi; Sato; Nakasone *et al.*, 2017).

A implementação de um modelo de tomada de decisão baseado em características individuais e diretrizes clínicas pode facilitar a identificação de grupos de alto risco e a adoção de estratégias de intervenção personalizadas (Zhang; Zhang; Zhang; Ge *et al.*, 2023). Nesse contexto, há uma demanda crescente por novas tecnologias que possam oferecer métodos de diagnóstico mais apropriados.

CAPÍTULO 1 - REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE TESTES POINT-OF-CARE E MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DOSAGEM DE HBA1C

2. CAPÍTULO 1

2.1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico do diabetes mellito (DM) é tradicionalmente realizado com base na dosagem de glicose plasmática em jejum, no teste de tolerância à glicose oral ou na dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) (American Diabetes Association, 2010), (Rodacki; Cobas; Zajdenverg; Silva Júnior *et al.*, 2024). Os níveis de HbA1c refletem com precisão os níveis médios de glicose no sangue e apresentam forte correlação com riscos de complicações micro e macrovasculares, sendo amplamente utilizados por sua confiabilidade e precisão em refletir a hiperglicemia crônica (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1994; International Expert Committee, 2009; Leslie, 1999),

Atualmente, a dosagem de HbA1c é utilizada para monitorar a glicemia a longo prazo (90 a 120 dias antes do exame) (Koenig; Peterson; Jones; Saudek *et al.*, 1976), ajustar e avaliar a terapia, avaliar o risco de complicações microvasculares, realizar triagens e diagnósticos de diabetes. Também é utilizada no monitoramento da qualidade do tratamento e da eficácia de novas intervenções terapêuticas (Sacks; Kirkman; Little, 2024). No entanto, os métodos laboratoriais tradicionais para a determinação da HbA1c requerem infraestrutura especializada, tempo de processamento e logística de transporte, o que pode limitar o acesso ao diagnóstico em determinadas populações.

Os dispositivos PoCT surgiram como uma alternativa para superar esses desafios, proporcionando resultados rápidos e facilitando o acesso ao diagnóstico em ambientes descentralizados, como farmácias, unidades básicas de saúde e consultórios médicos. Suas principais vantagens incluem a facilidade na coleta de amostras de sangue capilar e a rapidez na obtenção dos resultados, permitindo intervenções clínicas imediatas e contribuindo para a melhora no manejo da doença (Sacks; Kirkman; Little, 2024).

Considerando a crescente utilização de dispositivos point-of-care (PoCT) em ambientes descentralizados, como farmácias, clínicas e unidades de atenção primária, torna-se essencial avaliar sua confiabilidade frente aos métodos laboratoriais de referência. Embora esses dispositivos ofereçam vantagens como praticidade, rapidez e maior acesso ao diagnóstico, diversos estudos têm apontado a presença de

erros sistemáticos (viés analítico) e variações na precisão entre diferentes tecnologias e ambientes de aplicação. Essas discrepâncias podem comprometer a segurança clínica, especialmente em situações que exigem alta exatidão, como o diagnóstico do diabetes mellitus por meio da dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c). Diante disso, uma revisão sistemática é necessária para reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre a concordância entre os resultados dos testes PoCT e os métodos laboratoriais padrão, fornecendo subsídios robustos para orientar a prática clínica, a tomada de decisão regulatória e futuras pesquisas na área.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo Geral

Avaliar sistematicamente o desempenho dos dispositivos PoCT para medição de HbA1c em comparação com os métodos laboratoriais de referência, com foco na concordância, a fim de determinar a viabilidade de sua utilização para o diagnóstico e monitoramento do diabetes.

2.2.1 Objetivos Específicos

- Avaliar a concordância entre os dispositivos PoCT de HbA1c e os métodos laboratoriais de referência, incluindo a estimativa do viés médio entre os métodos e os limites de concordância combinados.
- Investigar a influência das características metodológicas dos estudos (como tipo de amostra utilizada, metodologia, população estudada e condições de teste) na concordância dos dispositivos PoCT.

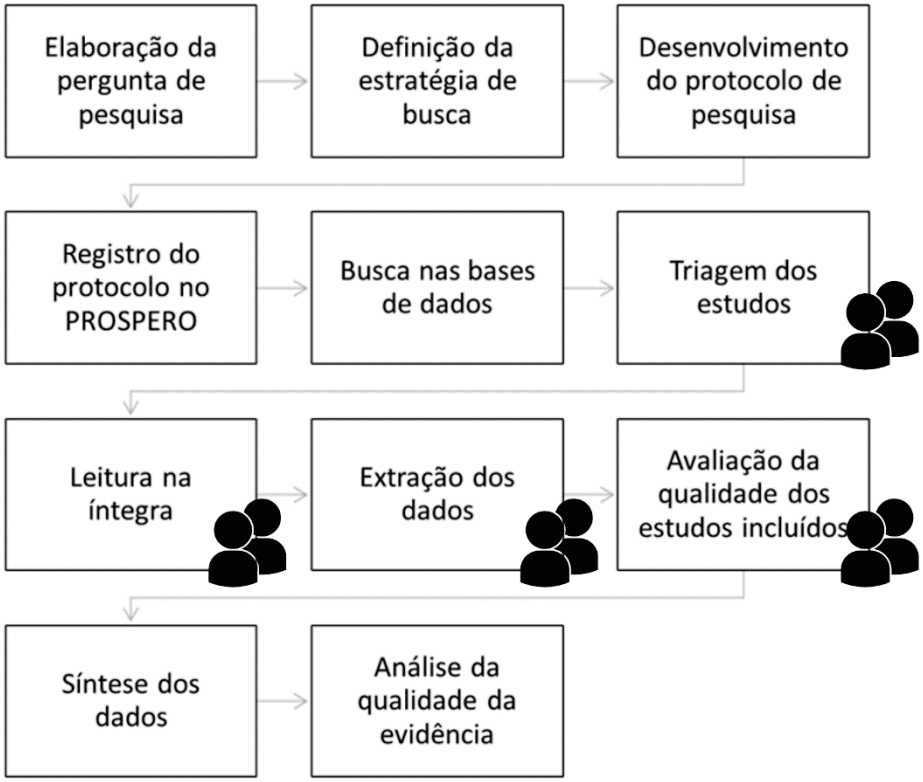
2.3 MÉTODOS

2.3.1 Revisão sistemática de estudos primários

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes internacionais do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* and Meta-Analyses (Higgins *et al.*, 2019) e reportada de acordo com o *Preferred Reporting*

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTAS) *checklist* (McInnes *et al.*, 2018). O protocolo deste estudo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (número de registro CRD42024627317). A FIGURA 15 apresenta um esquema resumido das etapas do processo para a realização da revisão sistemática de estudos primários:

FIGURA 15– ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: Adaptado de Tonin, 2015.
NOTA: As etapas realizadas por dois revisores foram sinalizadas.

2.3.1.1 Pergunta de pesquisa

"Qual é a concordância analítica entre dispositivos point-of-care para dosagem de HbA1c e métodos laboratoriais de referência certificados?"

2.3.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos observacionais primários que atendessem os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS (do inglês *population, index test, comparator, outcome, study design)* descritos a seguir:

• **P** - População: pacientes diabéticos ou não-diabéticos (sangue venoso ou capilar), de qualquer etnia, idade e sexo.

• **I** - teste índice: dispositivos PoCT de HbA1c, definidos como qualquer instrumento projetado para fornecer uma medição quantitativa rápida de HbA1c no ponto de atendimento

• **C** - Comparador: métodos analíticos laboratoriais de quantificação de HbA1c, certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* ou calibrados pelo *Internacional Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)*.

• **O** - *outcome* / desfechos: concordância entre os métodos, utilizando análise de Bland e Altman – *viés* (diferença média entre os métodos), desvio padrão das diferenças e limites de concordância).

• **S** - *Study design* / desenho de estudo: Estudos primários observacionais

2.3.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos não revisados por pares (cartas, editoriais, resumos de congresso), estudos em que a coleta de sangue entre os métodos comparados tenha ocorrido em momentos distintos, estudos em que a amostra não foi claramente descrita (se sangue capilar ou venoso), estudos em que a marca e o modelo dos dispositivos PoCT e dos equipamentos comparadores não foram descritos, estudos em que não foi possível confirmar se o método comparador era certificado pelo NGSP ou calibrado pelo IFCC por falta de declaração explícita pelo autor ou impossibilidade de verificação na lista atualizada do site do NGSP (2025b), estudos que focaram apenas na análise da interferência de hemoglobinopatias, e artigos em caracteres não romanos.

2.3.1.4 Estratégias de busca

As buscas para essa revisão sistemática foram realizadas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase* e *Web of Science* (artigos publicados até dia 12 de dezembro de 2024). Os resultados da pesquisa não foram limitados por filtros, data de publicação ou país de origem, e a busca foi complementada manualmente por meio da análise das listas de referências dos artigos dos artigos selecionados.

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida de acordo com as características de cada banco de dados, usando descritores relacionados à hemoglobina glicada e seus sinônimos, nomes de dispositivos PoCT e seus sinônimos, termos de concordância e acurácia, usando os operadores booleanos AND e OR quando necessário. A estratégia de busca para cada base de dados está apresentada no QUADRO 3:

QUADRO 3– ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	**#1** “Glycated Hemoglobin”[MH] OR “glycated hemoglobin”[TIAB] OR “glycated haemoglobin”[TIAB] OR “glycohemoglobin”[TIAB] OR “glycohaemoglobin”[TIAB] OR “glycosylated hemoglobin”[TIAB] OR “Hemoglobin A1c”[TIAB] OR “HbA1c”[TIAB] OR “Hb A1”[TIAB] OR 'haemoglobin a 1'[TIAB] OR 'hemoglobin a 1'[TIAB] AND A1cgear[Title/Abstract] OR A1cNow[Title/Abstract] OR Afinion[Title/Abstract] OR B-analyst[Title/Abstract] OR Clover[Title/Abstract] OR Cobas b101[Title/Abstract] OR DCA 2000[Title/Abstract] OR DCA Vantage[Title/Abstract] OR HemoCue[Title/Abstract] OR Innovastar[Title/Abstract] OR Nycocard[Title/Abstract] OR Quo-Lab[Title/Abstract] OR Quo-Test[Title/Abstract] OR SDA1cCare[Title/Abstract] OR "Point-of-Care Testing"[MH] OR "point of care"[TIAB] OR "point-of-care"[TIAB] OR "poct"[TIAB] OR "near-patient testing"[TIAB] OR "bed side testing"[TIAB] OR "bed-side testing"[TIAB] OR "bedside testing"[TIAB] **#2** "Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms] OR "Sensitivity" OR "Specificity" OR "Predictive Value of Tests"[MeSH Terms] OR "predictive value*" OR "accuracy" OR "Diagnosis"[MeSH Terms] OR "Diagnos*" OR bias OR performance **#1** AND **#2**
Embase	**#1** ('glycated haemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycated hemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycated hemoglobin a':ti,ab,kw OR 'glycohaemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycohemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosyl haemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosyl hemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosylated haemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosylated hemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosylhaemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosylhemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosylised haemoglobin':ti,ab,kw OR 'glycosylized hemoglobin':ti,ab,kw OR 'haemoglobin a1':ti,ab,kw OR 'haemoglobin a 1':ti,ab,kw OR 'haemoglobin a, glycosylated':ti,ab,kw OR 'haemoglobin ai':ti,ab,kw OR 'haemoglobin alpha 1':ti,ab,kw OR 'haemoglobin glycoside':ti,ab,kw OR 'haemoglobin glycosylation':ti,ab,kw OR 'hemoglobin a, glycosylated':ti,ab,kw OR 'hemoglobin glycoside':ti,ab,kw) AND ('point-of-care testing':ti,ab,kw OR 'bed-side testing':ti,ab,kw OR 'bedside testing':ti,ab,kw OR 'point of care':ti,ab,kw OR 'point-of-care':ti,ab,kw) **#2** ('sensitivity and specificity' OR 'sensitivity analysis' OR 'specificity' OR 'predictive value' OR 'diagnostic accuracy' OR 'performance' OR 'statistical bias') **#1** AND **#2**
Web of Science	**#1** “Glycated Hemoglobin” OR “glycated hemoglobin” OR “glycated haemoglobin” OR “glycohemoglobin” OR “glycohaemoglobin” OR “glycosylated

	hemoglobin” OR “glycohemoglobin” OR “Hemoglobin A1c” OR “HbA1c” OR “Hb A1” OR 'haemoglobin a 1' OR 'hemoglobina a 1' AND A1cgear OR A1cNow OR Afinion OR B-analyst OR Clover OR Cobas b101 OR DCA 2000 OR DCA Vantage OR HemoCue OR Innovastar OR Nycocard OR Quo-Lab OR Quo-Test OR SDA1cCare OR "Point-of-Care Testing" OR "point of care" OR "point-of-care" OR "poct" OR "near-patient testing" OR "bed side testing" OR "bed-side testing" OR "bedside testing" **#2** "Sensitivity and Specificity" OR "Sensitivity" OR "Specificity" OR "Predictive Value of Tests" OR "predictive value*" OR "accuracy" OR "Diagnosis" OR "Diagnos*" OR bias OR performance **#1** AND **#2**

FONTE: A autora (2025).

2.3.1.5 Seleção dos estudos

A triagem dos estudos — por meio da leitura dos títulos e resumos — e a leitura completa dos estudos considerados elegíveis foram realizadas de forma independente por dois revisores com o objetivo de identificar aqueles que potencialmente atendiam aos critérios de inclusão. Ao final de cada etapa foi realizado o consenso entre os dois revisores e em casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado. O software Zotero (versão 7.0.14) foi utilizado para recuperação dos estudos. A remoção dos registros duplicados, a triagem dos estudos e a elegibilidade foram realizadas utilizando a ferramenta *online* Rayyan (Rayyan web app, free version, Rayyan Systems, Inc.) (Ouzzani; Hammady; Fedorowicz; Elmagarmid, 2016).

2.3.1.6 Extração dos dados

Na etapa de extração, foi utilizado uma planilha padronizada do *software Microsoft® Excel* versão 2019, sendo extraídos os seguintes dados:

a) Informações gerais do estudo: título do estudo, nome dos autores, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, tipo de estudo (ex.: estudo transversal, coorte, ensaio clínico), desenho do estudo (ex.: prospectivo, retrospectivo), fonte de financiamento (se disponível), conflito de interesse declarado.

b) Características metodológicas: tipo de amostra utilizada (ex.: sangue venoso ou capilar), tamanho da amostra, características da população estudada (se adulto ou criança, se presença de comorbidades), ambiente de teste (laboratório ou clínico), intervalo de tempo entre a coleta e as análises.
c) Descrição dos dispositivos PoCT e métodos laboratoriais de referência: marca e modelo do dispositivo PoCT, princípio de funcionamento do dispositivo PoCT (ex.: imunoensaio, cromatografia líquida), método laboratorial de referência utilizado (ex.: HPLC, imunoensaio), unidade de medida utilizada para HbA1c (ex.: % ou mmol/mol), faixa de medição do dispositivo PoCT, certificação (se NGSP ou IFCC).
d) Resultados de concordância (análise de Bland-Altman): viés combinado, desvio padrão (SD) e limites de concordância entre dispositivo PoCT e método de referência.

Se as análises foram realizadas usando lotes de equipamentos diferentes, os dados de ambos foram incluídos. Os dados que não estavam descritos no texto, mas que estavam disponíveis em gráficos, foram extraídos utilizando a ferramenta *online plot digitizer* disponível no site https://plotdigitizer.com/app. A imagem do gráfico é carregada pelo usuário, os eixos são calibrados com valores conhecidos e os pontos desejados são marcados. As posições dos pontos são então convertidas pelo software em coordenadas numéricas, que podem ser exportadas para análise estatística. Os dados extraídos foram conferidos visualmente para garantir sua fidelidade em relação ao gráfico original (Aydin; Yassikaya, 2022).

2.3.1.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação do risco de viés metodológico dos estudos incluídos foi conduzida com o objetivo de estimar o grau de confiança nos resultados, considerando possíveis vieses relacionados ao desenho, condução e análise dos estudos de concordância. Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés por meio da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2* (QUADAS-2), conforme recomendado pela colaboração *Cochrane*. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso, com a participação de um terceiro avaliador quando necessário.

Embora o QUADAS-2 tenha sido originalmente desenvolvido para avaliar estudos de acurácia diagnóstica, seus domínios foram interpretados para o contexto de estudos de concordância entre métodos, como os que utilizam o gráfico de Bland-Altman. A ferramenta avalia quatro domínios principais: seleção dos pacientes, teste índice, padrão de referência e fluxo e tempo. Os três primeiros domínios também foram avaliados quanto à aplicabilidade.

Com base na ferramenta, as questões de sinalização e as interpretações de cada domínio estão detalhadas no APÊNDICE 1. No domínio 1, seleção dos pacientes, foram considerados não apenas aspectos demográficos e clínicos da população, mas também a representatividade da distribuição dos valores do parâmetro avaliado ao longo da faixa de interesse clínico.

No domínio 2, teste índice, a questão sobre *“threshold”* foi reinterpretada à luz da análise de concordância como a definição prévia de limites de concordância ou critérios de aceitabilidade clínica, que, se não especificados previamente, podem introduzir viés na interpretação dos resultados. A aplicabilidade desse domínio foi julgada com base na compatibilidade entre o teste índice e seu uso clínico previsto, incluindo tipo de amostra (sangue capilar), ambiente (ponto de atendimento) e operador (profissional treinado no local de uso).

No domínio 3, padrão de referência, a primeira questão avaliou se o método de referência utilizado era tecnicamente confiável e rastreável ao NGSP e/ou IFCC, critério aplicado como critério de inclusão desta revisão sistemática. Quanto à aplicabilidade, considerou-se se o teste padrão-referência estava em conformidade com a referência laboratorial, especialmente em relação ao tipo de amostra (preferencialmente venosa), ambiente (laboratório) e operador (técnico especializado).

Por fim, o domínio 4, fluxo e tempo, foi avaliado quanto à sincronia entre os métodos comparados, assumindo que em estudos de concordância idealmente ambos devem ser realizados de forma simultânea ou em condições clinicamente equivalentes, dada a possibilidade de variação temporal do parâmetro medido. Também foram avaliadas a uniformidade na aplicação dos testes e a inclusão completa dos participantes na análise final.

O risco de viés foi classificado como baixo, alto ou incerto. Estudos foram classificados como de baixo risco quando todas as questões de sinalização de um domínio foram respondidas positivamente. A presença de uma ou mais respostas negativas indicou alto risco de viés. A categoria “incerto” foi atribuída quando as informações disponíveis não foram suficientes para permitir julgamento adequado.

Os gráficos de risco de viés e aplicabilidade foram elaborados com a ferramenta *online Rob 2* disponível em https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool (Mcguinness; Higgins, 2020).

2.3.1.8 Estratégia para síntese dos dados

Os dados extraídos de cada estudo — incluindo (a) informações gerais do estudo, (b) características metodológicas e (c) descrição dos dispositivos e métodos laboratoriais de referência — foram sintetizados de forma narrativa, proporcionando uma descrição detalhada das características dos estudos incluídos, das metodologias empregadas e dos principais resultados obtidos. A síntese narrativa seguiu uma abordagem estruturada para assegurar consistência e clareza na apresentação das informações. Os dados foram organizados em gráficos e em tabelas descritivas para facilitar a comparação entre os estudos. Para construção dos gráficos foi utilizada a ferramenta *online datawrapper* disponível em https://app.datawrapper.de/.

Os fatores que potencialmente influenciam os resultados foram analisados de forma narrativa, considerando: tipo de amostra (capilar ou venosa), ambiente de teste (clínico ou laboratorial), ano de publicação e possíveis mudanças nos métodos ou tecnologias ao longo do tempo, operador (profissional de saúde ou técnico de laboratório), desenho dos estudos (estudos transversais versus longitudinais), tamanho de amostra e possíveis limitações associadas à generalização dos resultados, diferenças nos métodos de medição e nas condições experimentais entre os estudos, viés de seleção e viés de publicação.

Como conclusão da síntese narrativa foi apresentada uma síntese qualitativa dos resultados, destacando tendências gerais nos resultados de *viés* combinado e limites de concordância, identificação de dispositivos PoCT com melhor desempenho em termos de viés e precisão, consistência (ou inconsistência) entre os estudos e possíveis explicações para a variabilidade nos resultados, lacunas na literatura e recomendações para futuras investigações.

2.3.2 Meta-análise

Para avaliar a concordância entre dispositivos PoCT e o método laboratorial de referência na dosagem da HbA1c, foi conduzida uma meta-análise dos parâmetros derivados da abordagem de Bland-Altman, conforme proposto por Tipton e Shuster (2017). Essa abordagem permite a síntese dos parâmetros de concordância entre métodos — viés médio e limites de concordância (LoA) — em uma estrutura hierárquica, considerando tanto a variação dentro dos estudos quanto a heterogeneidade entre estudos.

Para cada estudo incluído, foram extraídos o viés médio (diferença entre as médias dos métodos comparados), o desvio padrão (SD) das diferenças, e o tamanho amostral. Com base nesses valores, calcularam-se a variância do *viés*, o log da variância do desvio padrão e sua variância estimada. Essas medidas foram utilizadas como entrada nos modelos para estimação dos parâmetros combinados da meta-análise (*viés* médio combinado, os limites de concordância combinados e os respectivos intervalos de confiança).

Os modelos estatísticos foram ajustados com base em uma abordagem de efeitos mistos, conforme proposto por Tipton e Shuster (2017), que permite combinar resultados de diferentes estudos levando em consideração suas variações individuais. Para estimar o viés médio entre os métodos, utilizou-se um modelo de efeitos aleatórios, apropriado para situações em que os estudos apresentam diferenças em suas populações ou procedimentos. A estimativa da variância entre os estudos (τ^2) foi obtida por meio do método de DerSimonian-Laird modificado, e a variância da média combinada foi calculada tanto pela abordagem tradicional (modelo) quanto pela estimativa robusta da variância (RVE – *Robust Variance Estimation*), conforme descrito pelos autores. Essa abordagem frequentista foi implementada diretamente em R e não se baseia em modelos bayesianos nem em estimação por máxima

verossimilhança. Já os limites de concordância combinados foram calculados com base nas equações da abordagem de Bland-Altman, considerando a variação dos dados dentro e entre os estudos. Para aumentar a confiabilidade dos intervalos de confiança obtidos, especialmente diante da presença de heterogeneidade (τ^2), foram aplicadas técnicas estatísticas de variância robusta. Esse método ajusta os cálculos para que os intervalos de confiança reflitam melhor a incerteza real dos dados, mesmo quando os estudos diferem entre si ou apresentam variações não previstas pelo modelo estatístico tradicional.

As análises foram realizadas no *software RStudio* (2020) integrado à linguagem R (2022) (versão 4.4.2)**,** com base nos *scripts* suplementares ao artigo de Tipton & Shuster (2017), adaptados aos dados da presente revisão. As análises foram conduzidas respeitando-se o tipo de amostra (PoCT capilar e comparador venoso, PoCT venoso e comparador venoso, PoCT capilar e comparador capilar). Foram realizadas análises de subgrupos de acordo com unidade de HbA1c (% ou mmol/mol), método de referência, metodologia analítica do PoCT (imunoensaio, cromatografia ou biossensores) e local de realização da análise PoCT (laboratório ou clínica).

Alguns estudos contribuíram com mais de uma comparação, ao avaliarem diferentes tipos de amostras (capilar ou venoso) ou diferentes metodologias de dispositivos PoCT. Cada uma dessas comparações foi tratada como uma unidade independente de análise, conforme a abordagem estatística adotada.

Os estudos classificados como de alto risco de viés em algum dos domínios não foram excluídos nas meta-análises, sendo a avaliação da qualidade metodológica utilizada apenas como referência para interpretação crítica da robustez das evidências incluídas.

2.4 RESULTADOS

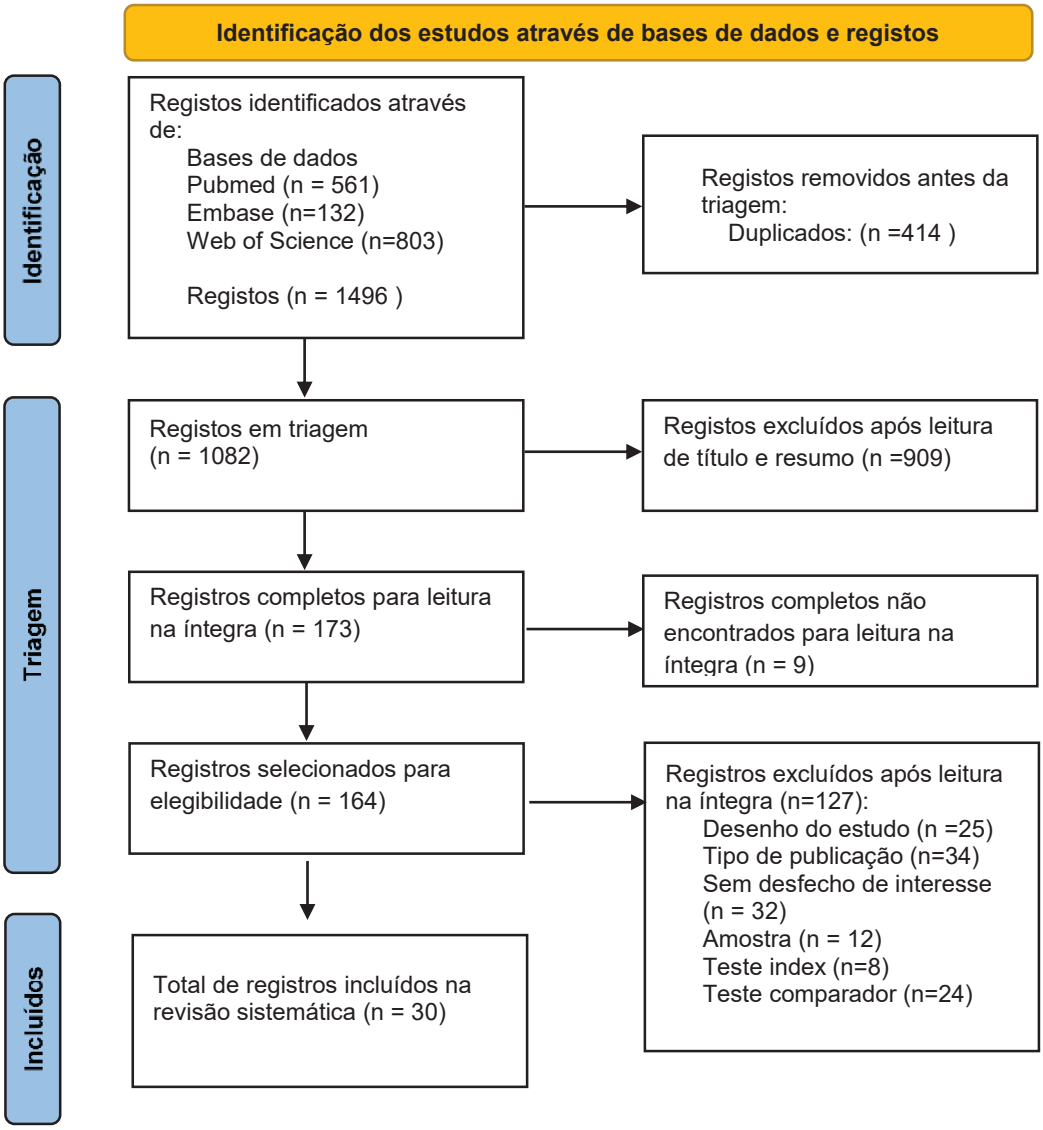
2.4.1 Revisão sistemática de estudos primários

Foram recuperados 1496 registros, dos quais 414 foram excluídos por duplicidade. A triagem por títulos e resumos foi realizada entre os 1082 estudos restantes, resultando na exclusão 909 artigos por não serem relevantes para a pesquisa. Dos 173 artigos selecionados para leitura na íntegra, 9 artigos não foram recuperados e 134 não se enquadraram nos critérios de inclusão (seus motivos de exclusão foram registrados e estão disponíveis no APÊNDICE 2). Após essa etapa, 30 estudos foram elegíveis e incluídos na revisão sistemática (FIGURA 16). As principais características dos estudos incluídos estão disponíveis na TABELA 1.

Dos 30 estudos incluídos nesta revisão sistemática, dois estudos (6,3%) foram realizados com crianças. Em relação ao ambiente de realização, predominou o contexto clínico (n = 20/30, 67%) enquanto dez estudos (33%) foram conduzidos em ambientes laboratoriais.

O tamanho amostral variou significativamente entre os estudos, desde estudos pequenos com 24 participantes (Agrawal; Reinert; Baird; Quintos, 2018), até estudos com grande população, como Jiang; Hou; Lu; Zhou *et al.* (2014) com n=1618 e Valdez-González; Méndez-Padrón; Gómez-Díaz; Valladares-Salgado *et al.* (2018) Valdez-González et al., 2018 (n=1103), totalizando um número de 8.258.

FIGURA 16 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE PoCT



FONTE: Adaptado de Page; Mckenzie; Bossuyt; Boutron *et al.* (2021)

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor(es), ano	Localização do estudo	Ambiente	População	Estado glicêmico/ comorbidades	Range avaliado
Abbai; Nyirenda; Reddy e Ramjee (2017)	África do Sul	Clínica	Adultos >50 anos	Não diabéticos, com e sem HIV	4 a 14%
Abildgaard; Knudsen; Bjerg; Lund *et al.* (2022)	Dinamarca	Clínica	Adultos	DM e não DM	30 a 110 mmol/mol
Affret; Griz; Cesse; Specht *et al.* (2015)	Brasil	Clínica	Adultos ~62 anos	DM2	
Agrawal; Reinert; Baird e Quintos (2018)	Estados Unidos	Clínica	Adultos	DM2	9 a 13,9%
Arnold; Kupfer; Little; Amar *et al.* (2020)	Estados Unidos	Clínica	Adultos	DM2	4 a 12%
Berbudi; Rahmadika; Tjahjadi e Ruslami (2020)	Estados Unidos	Clínica	não informado	DM e não DM	5 a 15%
Dubach; Christ e Diem (2019)	Inglaterra	Clínica	Adultos, mulheres 38%	DM	5.2 a 12.8%
Erdal; Nilgün; Murat e Nursel (2020)	Turquia	Clínica	Adultos ≈53 anos, mulheres 62,7%	DM2	4 a 16%
Greaves; Northfield e Cameron (2005)	Inglaterra	Clínica	Crianças	DM1	4 a 14%
Jain; Rao; Sharifi; Bhatt et al. (2017)	Inglaterra	Clínica	Adultos ~ 56 anos	estado glicêmico misto (diabéticos e triagem populacional)	27.9 a 85 mmol/mol
Jiang; Hou; Lu; Zhou et al. (2014)	Estados Unidos	Laboratório	Adultos	estado glicêmico misto	4 a 16%
St John; Davis; Goodall; Townsend et al. (2006)	Inglaterra	Clínica	Adultos	DM, hiperlipidemia ou distúrbios de coagulação	4 a 14%

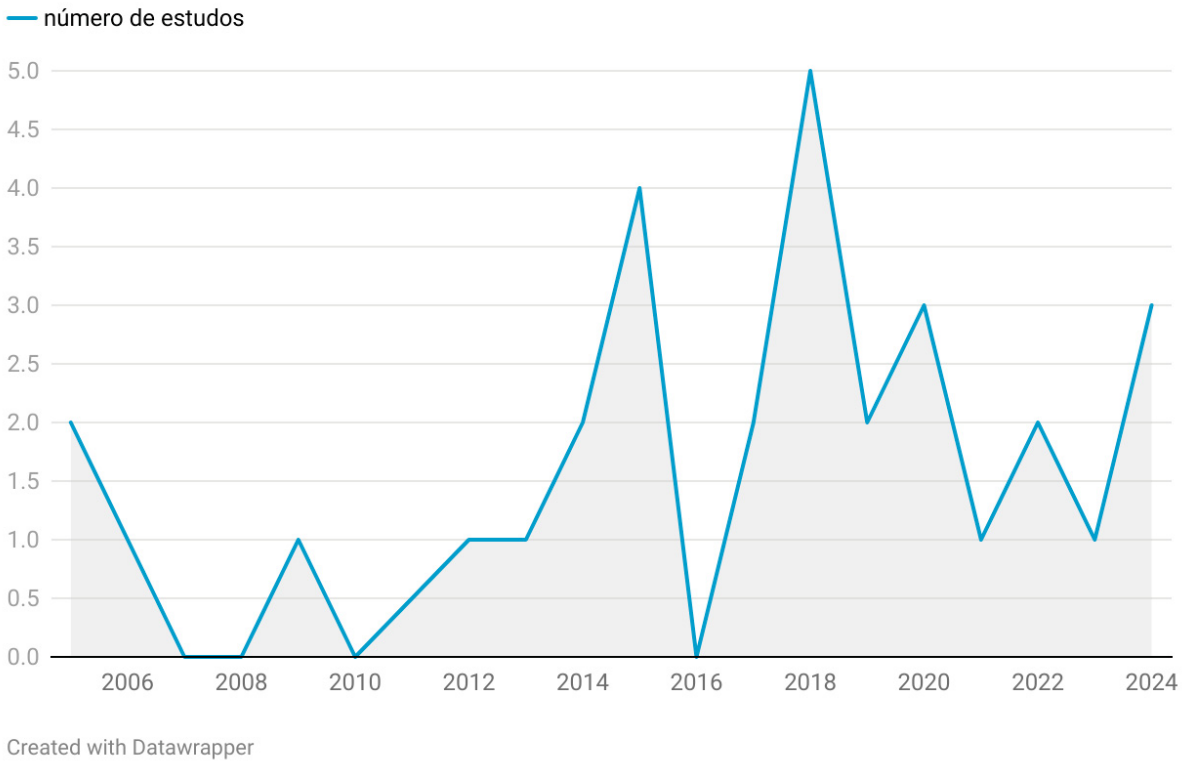
Lee; Jun; Han; Song et al. (2015)	Coréia do Sul	Laboratório	Adultos	estado glicêmico misto	4 a 13%
Linko-Parvinen; Dahlström e Pallari (2023)	Finlândia	Laboratório	Jovens e adultos (14-97 anos), 49% mulheres	estado glicêmico misto	20 a 140 mmol/mol
Manley; Hikin; Round; Manning *et al.* (2014)	Irlanda	Laboratório	Adultos	DM	4.9 a 11%
Martin, D. D.; Jones; Davis; Shephard *et al.* (2005)	Austrália	Clínica	Crianças e adultos (11 a 76 anos), 58% mulheres	DM e não DM	4 a 14%
Menéndez-Valladares; Fernández-Riejos; Sánchez-Mora; Pérez-Pérez *et al.* (2015)	Espanha	Laboratório	Sem informações (foco analítico)	estado glicêmico misto	4 a 12.6%)
Milinković; Sarić-Matutinović; Dmitrašinović e Ignjatović (2022)	Sérvia	Laboratório	Adultos (18-92 anos), 63,3% mulheres	DM2 e não DM	4 a 12%
Nathan, David M.; Griffin; Perez; Basque *et al.* (2019)	Estados Unidos	Clínica	Adultos (18-75 anos), 44% mulheres	DM1 e DM2	5 a 11%
Radley; Beer; Rushdi; Close *et al.* (2024)	Inglaterra	Laboratório	Adultos (média 65 anos)	Diabéticos	40 a140 mmol/mol
Rathod; Khan; Shubham; Bisne et al. (2024)	Índia	Clínica	Adultos 30-70 anos, 40,5% mulheres	DM, pré-DM e não DM	4 a 14%
Saxton; Miranda; Ortiz e Pan (2018)	Peru	Clínica	Adultos	DM2	5 a 9%
Sobolesky; Smith; Saenger; Schulz et al. (2018)	Estados Unidos	Clínica	Adultos, 50% mulheres	estado glicêmico misto	5,1 a 12,7%
Tjahjadi e Giantini (2019)	Indonésia	Laboratório	Adultos, 57% mulheres	DM2	5 a 13%

Torregrosa; Molina; Argente e Ena (2015)	Espanha	Laboratório	Adultos	DM e pré-DM	4.4 a 9.7%
Valdez-González; Méndez-Padrón; Gómez-Díaz; Valladares-Salgado *et al.* (2018)	México	Clínica	Adultos		
Wang; Peng; Tang; Dong *et al.* (2018)	China	Clínica	Adultos	DM2	5 a 15.8%
				DM e não DM	4.4 a 13%
Wood; Kaminski; Kollman; Beck et al. (2012)	Estados Unidos	Clínica	Adultos	estado glicêmico misto	4 a 14%
Yeo; Tan e Jacob (2009)	Singapura	Clínica	Adultos	DM2	
Zhou; Yang; Zhou; Pan *et al.* (2024)	Estados Unidos	Clínica	Adultos, 51% mulheres	DM2	4 a 16%
Zin; Kamil; Soh; Embong *et al.* (2013)	Inglaterra	Laboratório	Adultos, 52,4% mulheres	estado glicêmico misto	4 a 7%

FONTE: A autora (2025). LEGENDA:HPLC, *high performance liquid chromatography*; afinidade com boronato (cromatografia por afinidade por boronato).

Os estudos incluídos foram conduzidos entre o ano de 2005 e 2024, como um maior número de estudos nos anos de 2015 e 2018 (FIGURA 17):

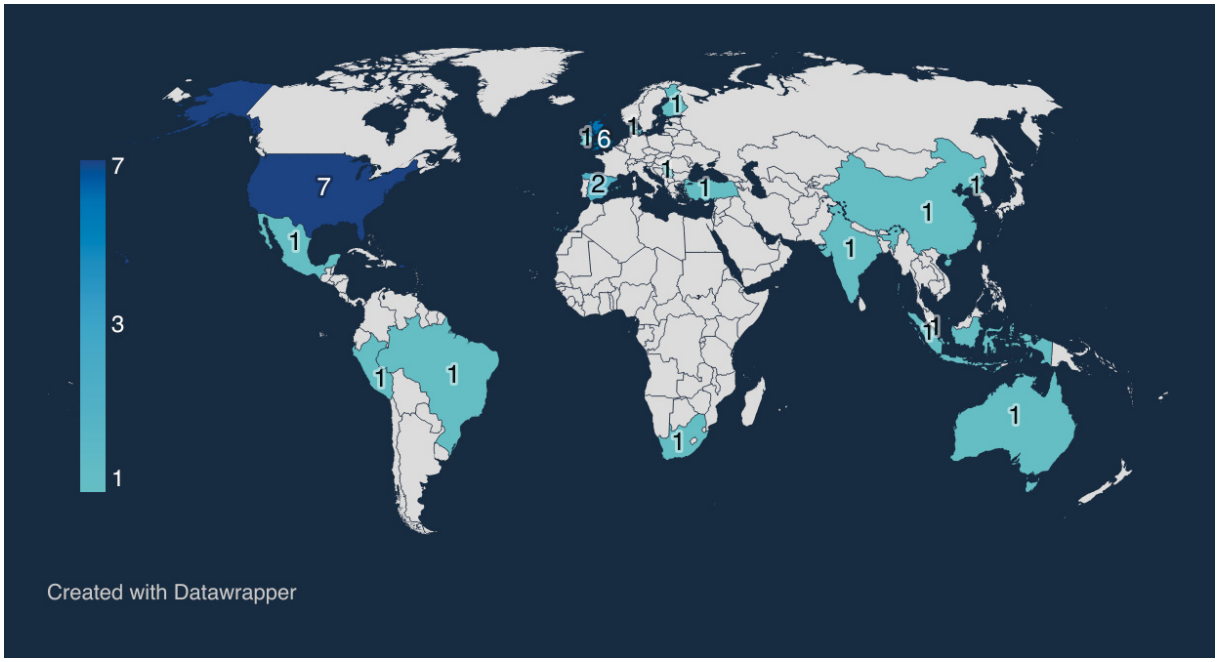
FIGURA 17 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O ANO DE PUBLICAÇÃO



FONTE: A autora, 2025.

Os estudos foram conduzidos principalmente nos Estados Unidos (7; 23%), Inglaterra (6; 20%) e Espanha (2; 6%), e abrangeram os continentes da América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia, África e Oceania (FIGURA 18).

FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O PAÍS

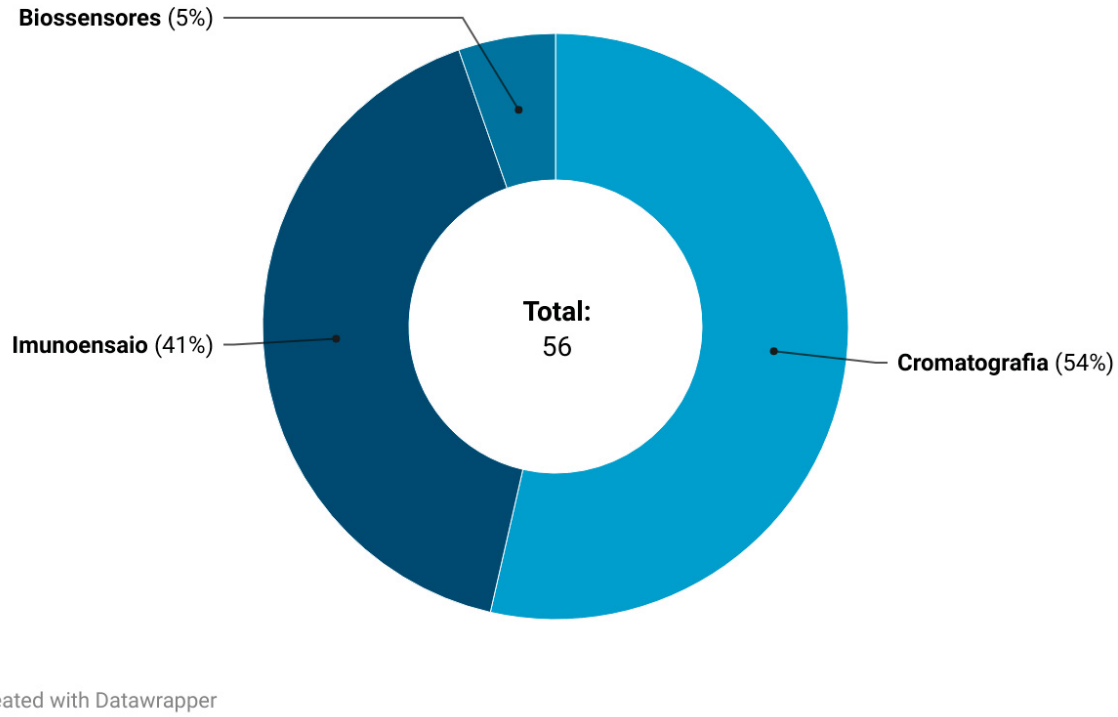


FONTE: A autora, 2025.

Na TABELA 2 podem ser observados os resultados dos testes de concordância utilizando o método de Bland-Altman reportados pelos estudos. Dos 30 estudos incluídos, 4 estudos (13%) relataram os resultados de viés em mmol/mol e os demais em porcentagem. Em relação ao equipamento de referência utilizado como comparador, 3 estudos (10%) utilizaram a metodologia imunoensaio, e os demais (90%) utilizaram a metodologia HPLC. Os estudos incluídos abrangeram mais de uma comparação, totalizando 56 comparações. Os métodos empregados nos dispositivos PoCT foram a cromatografia por afinidade com boronato (30; 54%), seguidos pelos imunoensaios (23; 41%) e biossensores (3; 10%), como pode ser observado na FIGURA 19.

A amostra utilizada nos dispositivos PoCT foi predominantemente venosa (n=31; 555), enquanto 25 estudos utilizaram amostras capilares (n = 25; 45%). Já no método laboratorial de referência, observou-se uma clara predominância da amostra venosa (n = 49; 88%), enquanto 7 comparações (12%) utilizaram amostras capilares na análise comparativa (Wood, Greaves e Yeo).

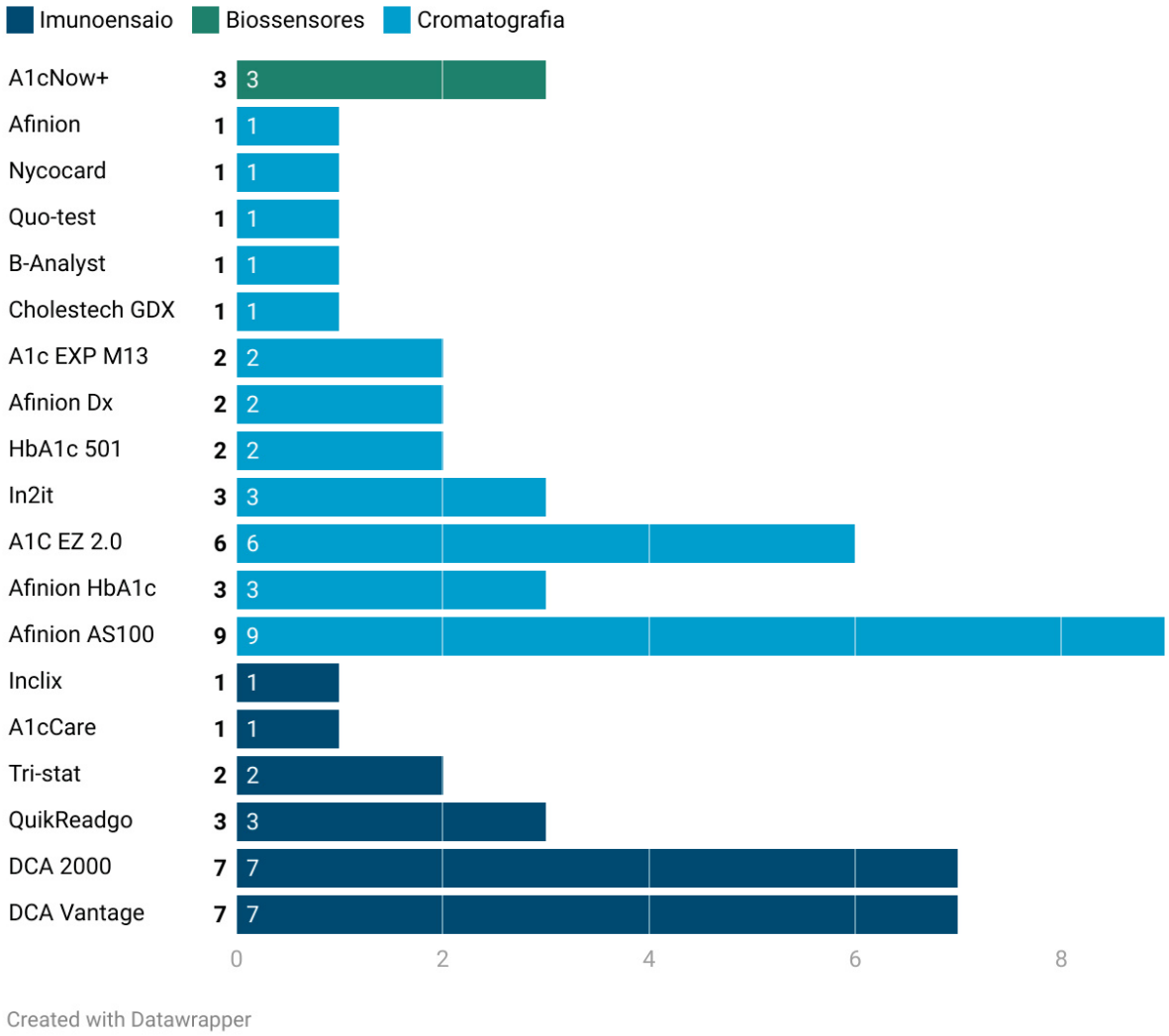
FIGURA 19– DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM A METODOLOGIA



FONTE: A autora, 2025.

De acordo com a FIGURA 20, entre as 56 comparações realizadas, os modelos de PoCT mais frequentemente avaliados foram: DCA Vantage/DCA 2000 (14; 25%), Afinion AS100/ Afinion HbA1c/Afinion Dx (15; 27%), A1cNow+ (3; 5%), In2it (3; 5%), A1CEZ2.0 (6; 10%) e outros modelos com menor frequência.

FIGURA 20 – MODELO DE POCT



FONTE: A autora, 2025.

Como método comparador de referência, 53 comparações (95%) utilizaram o HPLC, com modelos como Tosoh G8/GX/G11, Bio-Rad Variant II / D10 / D100, e Menarini Adams HA-8160, sendo os mais citados, e 3 comparações utilizaram imunoensaio.

TABELA 3 – DESFECHOS REPORTADOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Autor	n	viés	SD	Amostra	Método PoCT	Modelo PoCT	Método referência	unidade
Abildgaard	97	-0.18	0.28	C-V	IE	DCA vantage	HPLC	%
Affret	55	0.67	0.57	C-V	BS	A1cNow+	IE	%
Agrawal	24	0.11	0.52	C-V	IE	DCA 2000/DCA Vantage	HPLC	%
Arnold_1	120	-0.02	0.18	C-V	CAB	Afinion Dx	HPLC	%
Berbudi	108	-0.19	0.76	C-V	CAB	HbA1c 501	HPLC	%
Erdal_1	51	-0.06	0.48	C-V	IE	Tri-stat	HPLC	%
Jain_1*	255	2.10	2.05	C-V	CAB	Afinion AS100	HPLC	mmol/mol
Jain_2*	256	0.60	2.14	C-V	CAB	Afinion AS101	HPLC	mmol/mol
Jain_3*	257	-0.10	2.46	C-V	CAB	Afinion AS102	HPLC	mmol/mol
Jiang	1618	-0.09	0.60	C-V	BS	A1cNow+	HPLC	%
Manley_1	128	-0.70	0.67	C-V	BS	A1cNow+	HPLC	%
Manley_2	128	-0.13	0.28	C-V	IE	DCA vantage	HPLC	%
Martin	88	0.00	0.34	C-V	IE	DCA 2000+	HPLC	%
Valdez-Gonzalez	1103	0.27	0.80	C-V	IE	DCA vantage	HPLC	%
Yeo_1*	80	12.00	6.63	C-V	CAB	In2it	HPLC	mmol/mol
Yeo_2*	80	10.00	6.63	C-V	CAB	In2it	HPLC	mmol/mol
Yeo_3*	80	5.00	5.51	C-V	IE	DCA 2000	HPLC	mmol/mol
Yeo_4*	80	2.00	5.97	C-V	IE	DCA 2000	HPLC	mmol/mol
Greaves_1	228	0.10	0.29	C-C	IE	DCA 2000	HPLC	%
Greaves_2	228	0.03	0.39	C-C	IE	DCA 2000	HPLC	%
Wang_2	196	0.06	0.35	C-C	CAB	A1C EZ 2.0	HPLC	%
Wang_4	196	-0.04	0.29	C-C	CAB	A1C EZ 2.0	HPLC	%
Wang_6	196	0.00	0.33	C-C	CAB	A1C EZ 2.0	HPLC	%
Wood_1	688	0.15	0.28	C-C	CAB	Afinion HbA1c	HPLC	%
Wood_2	688	-0.19	0.25	C-C	IE	DCA Vantage	HPLC	%
Abbai	308	0.22	0.84	V-V	CAB	Afinion AS100	IE	%
Arnold_2	120	-0.01	0.18	V-V	CAB	Afinion Dx	HPLC	%
Dubach_1	100	-0.27	0.29	V-V	CAB	Afinion AS100	HPLC	%
Dubach_2	100	-0.21	0.26	V-V	IE	DCA Vantage	HPLC	%
Erdal_2	51	-0.09	0.48	V-V	IE	Tri-stat	HPLC	%
Lee	150	0.12	0.26	V-V	BS	A1cCare	HPLC	%
Linko-Parvinen_1*	98	-1.90	1.60	V-V	IE	QuikReadgo	HPLC	mmol/mol
Linko-Parvinen_2*	152	-2.10	5.80	V-V	IE	QuikReadgo	HPLC	mmol/mol
Linko-Parvinen_3*	155	-2.00	4.74	V-V	IE	QuikReadgo	HPLC	mmol/mol
Menendez-Valladares	117	0.19	0.21	V-V	IE	B-Analyst	HPLC	%
Milinković	44	-0.23	0.64	V-V	IE	INCLIX	IE	%
Radley*	80	-4.27	2.31	V-V	CAB	Afinion HbA1c	HPLC	mmol/mol
Rathod	121	0.10	0.31	V-V	CAB	HbA1c 501	HPLC	%

Saxton_1	187	0.56	0.21	V-V	CAB	Afinion HbA1c	HPLC	%
Saxton_2	203	0.59	0.06	V-V	IE	DCA vantage	HPLC	%
Sobolesky	618	-0.60	0.11	V-V	CAB	Afinion AS100	HPLC	%
StJohn_1	112	0.16	0.41	V-V	IE	DCA 2000	HPLC	%
StJohn_2	91	-0.31	0.72	V-V	IE	Cholestech GDX	HPLC	%
StJohn_3	112	0.39	0.70	V-V	CAB	Nycocard	HPLC	%
Tjahjadi_1	120	-0.25	0.17	V-V	CAB	Afinion AS100	HPLC	%
Tjahjadi_2	120	-0.32	0.37	V-V	CAB	Afinion AS100d	HPLC	%
Torregrosa_1	40	-0.04	0.19	V-V	CAB	Afinion AS100	HPLC	%
Torregrosa_2	40	-0.28	0.17	V-V	IE	DCA vantage	HPLC	%
Torregrosa_3	40	0.06	0.61	V-V	CAB	In2it	HPLC	%
Wang_1	197	0.24	0.33	V-V	CAB	A1C EZ 2.0	HPLC	%
Wang_3	197	0.09	0.31	V-V	CAB	A1C EZ 2.0	HPLC	%
Wang_5	197	-0.05	0.31	V-V	CAB	A1C EZ 2.0	HPLC	%
Zhou_1	305	-1.40	3.72	V-V	CAB	A1c EXP M13	HPLC	%
Zhou_2	300	-0.40	3.47	V-V	CAB	A1c EXP M13	HPLC	%
Zin_1	135	0.23	0.21	V-V	CAB	Afinion	HPLC	%
Zin_2	139	0.29	0.20	V-V	CAB	Quo-test	HPLC	%

FONTE: A autora (2025).

LEGENDA: NOTA: SD – desvio padrão; C-V - Capilar-venoso; V-V - Venoso-venoso; C-C – capilar-capilar; CAB -cromatografia por afinidade ao boronato; IE – imunoensaio; BS – biossensores, HPLC – *high performance liquid chromatograph;* * não incluídos na metanálise

2.4.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

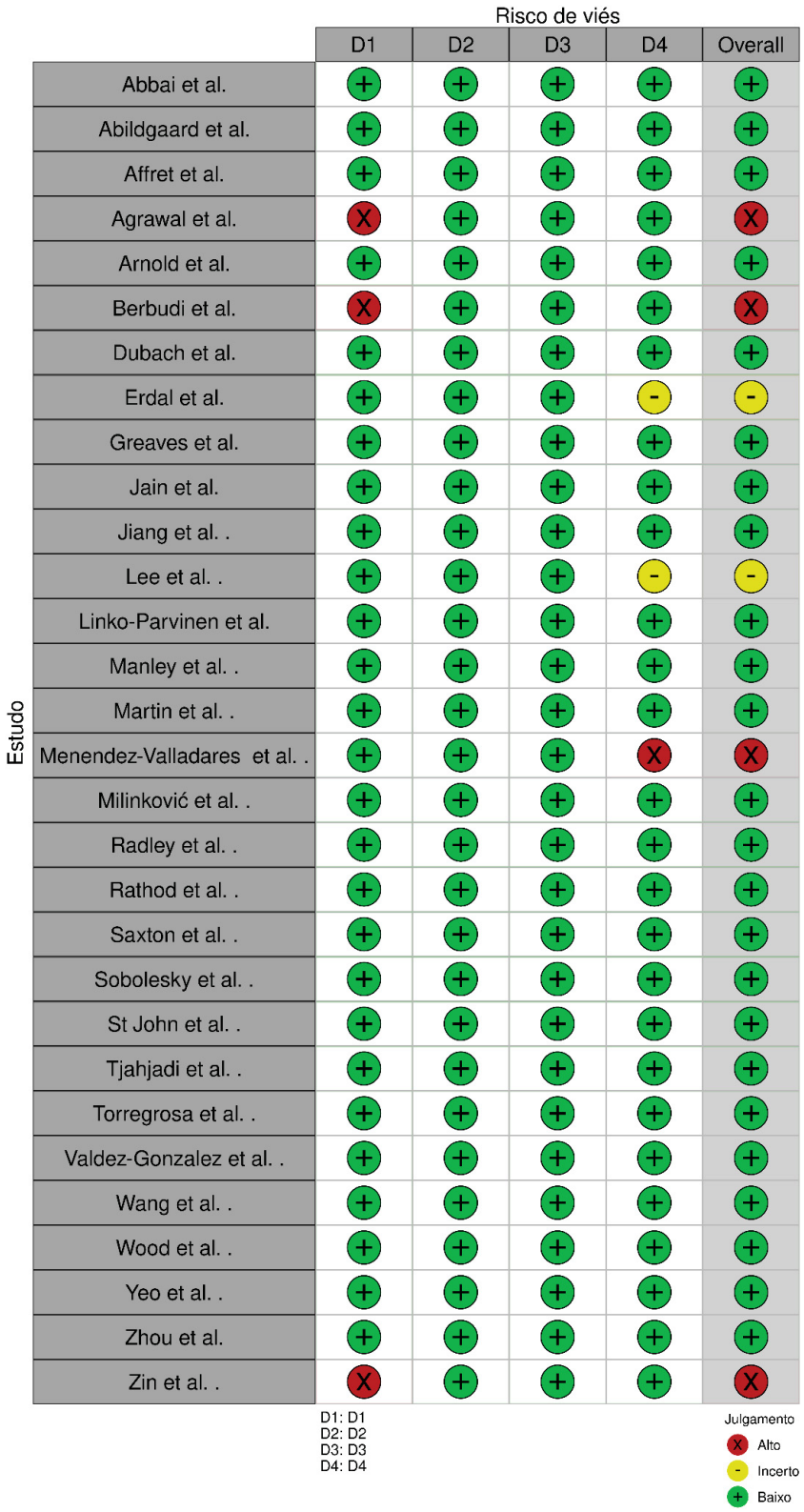
O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos em relação ao risco de viés nos domínios 1 a 4 estão ilustrados nas FIGURAS 21 e 22.

No domínio 1, entre os 30 estudos avaliados, 27 (90%) foram classificados como de baixo risco de viés, e 3 (10%) como de alto risco. Os estudos foram classificados como de alto risco por limitações na representatividade da amostra, especialmente no que diz respeito à cobertura adequada da faixa de valores do parâmetro avaliado.

Nos domínios 2 e 3 foi avaliado o risco de viés relacionado à forma como os métodos comparados foram conduzidos e interpretados. Todos os estudos avaliados foram classificados como de baixo risco de viés. Todos os estudos incluídos utilizaram métodos de referência com rastreabilidade a padrões internacionais (NGSP ou IFCC).

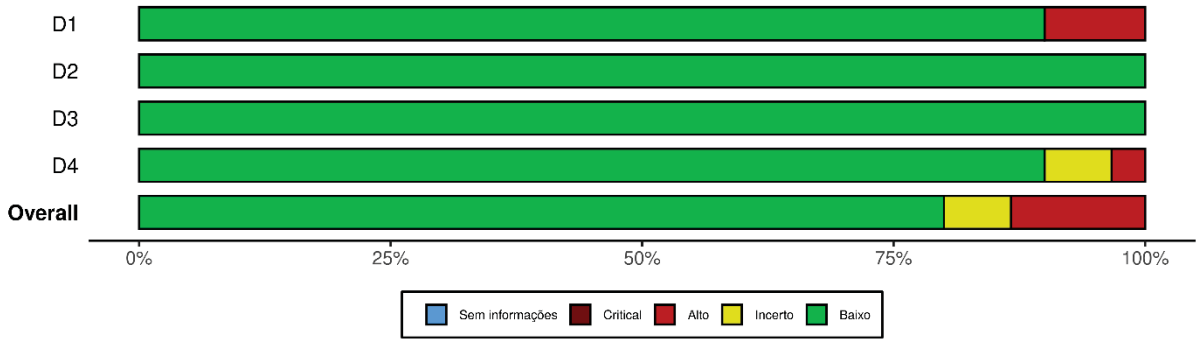
No Domínio 4, dos 30 estudos avaliados, 27 (90%) foram classificados como de baixo risco de viés, 2 (6%) como de risco incerto e 1 (4%) como de alto risco de viés. O estudo classificado como de alto risco excluiu pacientes outliers da análise final, enquanto os dois estudos com risco incerto não descreveram com clareza o momento da coleta ou o total de amostras analisadas.

FIGURA 21 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR ESTUDO



FONTE: A autora, 2025.
NOTA: D1 – Domínio 1 - Seleção de pacientes. D2 – Domínio 2 - Teste Índice. D3 – Domínio 3 - Teste de Referência. Amarelo: incertoo. Verde: baixo risco de viés. Vermelho: Alto risco de viés.

FIGURA 22 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (SUMÁRIO)

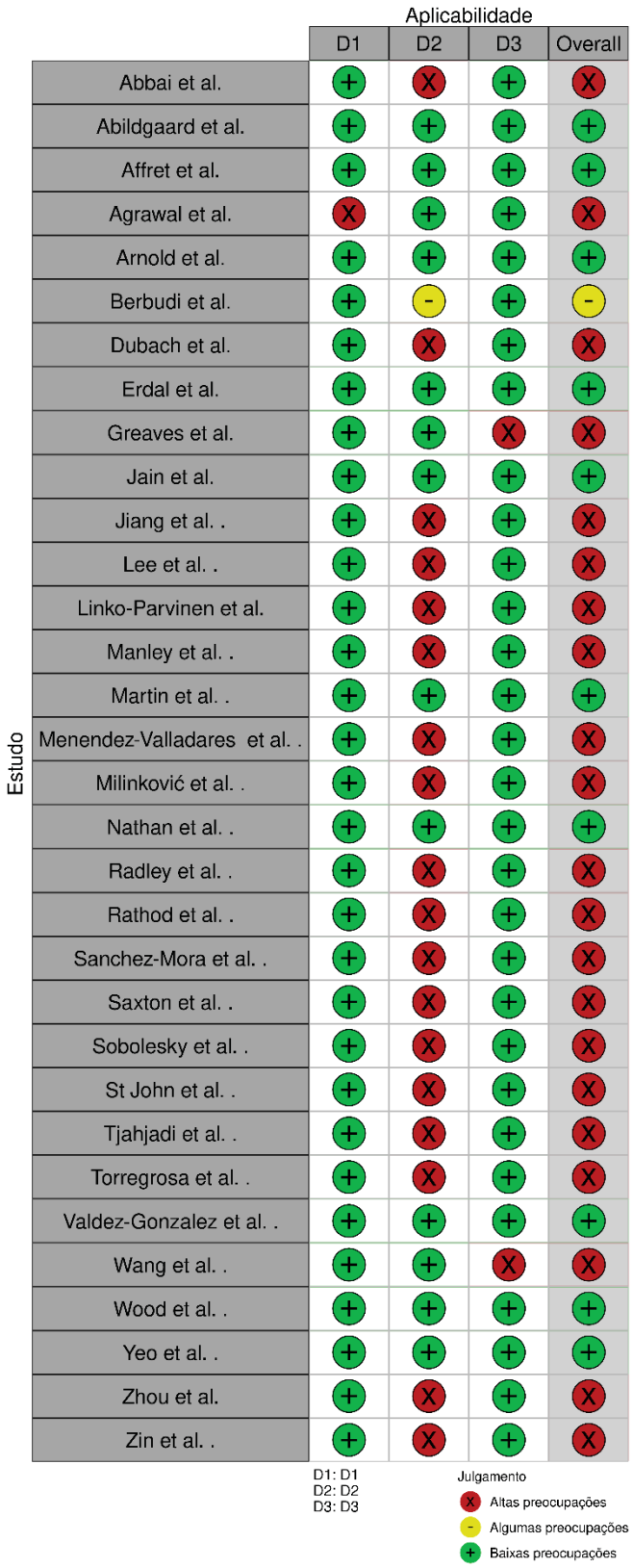


NOTA: D1 – Domínio 1 - Seleção de pacientes. D2 – Domínio 2 - Teste Índice. D3 – Domínio 3 - Teste de Referência. Amarelo: incertoo. Verde: baixo risco de viés. Vermelho: Alto risco de viés.
FONTE: A autora, 2025.

Os resultados da aplicabilidade dos estudos estão ilustrados nas FIGURAS 23 e 24. No que se refere à aplicabilidade do Domínio 1, entre os 30 estudos analisados, 29 (96%) foram classificados como de baixa preocupação com aplicabilidade, e 1 estudo (4%) como de alta preocupação devido à limitação na composição da amostra ou na faixa de valores mensurados.

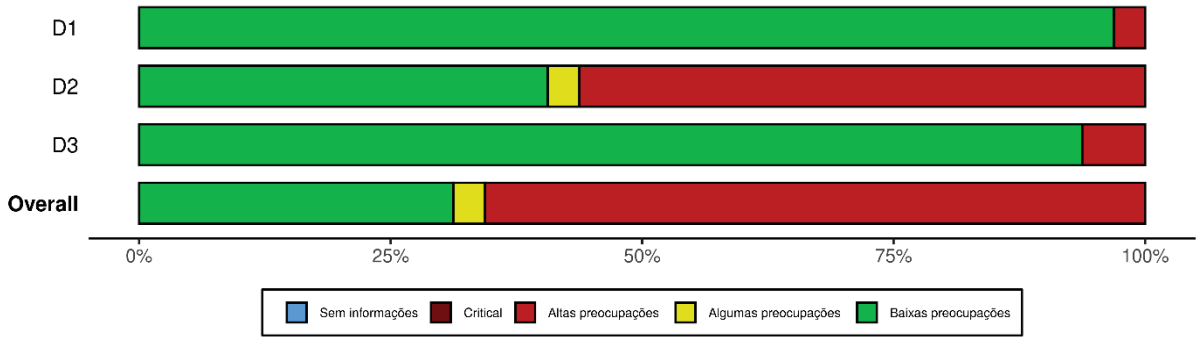
Em relação à aplicabilidade no Domínio 2, dos 30 estudos avaliados, 12 (40%) foram classificados como de baixa preocupação quanto à aplicabilidade, 17 (56%) como de alta preocupação e um estudo (4%) como de algumas preocupações. A alta preocupação identificada em mais da metade dos estudos decorre, principalmente, de divergências metodológicas em relação à prática clínica, como uso de amostras venosas e realização dos testes em laboratório central ao invés de ambientes reais de ponto de atendimento. No domínio 3, 2 (6%) dos estudos foram classificados como de alta preocupação com a aplicabilidade, devido à realização da dosagem do método de referência apenas em amostras capilares, em desacordo com o padrão laboratorial para HbA1c, realizado em amostras venosas.

FIGURA 23 - AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE POR ESTUDO



FONTE: A autora, 2025.
NOTA: D1 – Domínio 1 - Seleção de pacientes. D2 – Domínio 2 - Teste Índice. D3 – Domínio 3 - Teste de Referência. Amarelo: pouco claras. Verde: baixas preocupações. Vermelho: Altas preocupações.

FIGURA 24 - AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE (SUMÁRIO)



FONTE: A autora, 2025.
NOTA: D1 – Domínio 1 - Seleção de pacientes. D2 – Domínio 2 - Teste Índice. D3 – Domínio 3 - Teste de Referência. Amarelo: incerto. Verde: baixas preocupações. Vermelho: Altas preocupações.

2.4.3 Meta-análise

Foram incluídos 25 estudos na meta-análise, totalizando 46 comparações metodológicas entre dispositivos PoCT e métodos laboratoriais de referência. Como podemos observar na TABELA 4, foram obtidos valores de viés médios combinados inferiores a ±0,1 para todas os grupos de amostra analisadas.

TABELA 4 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE

Grupo	subgrupo	n	*bias*	sd	tau²	LoA_{inf}	LoA_{sup}	IC_Im	IC_Sm	CI_Ir	CI_Sr
C-V	geral	10	-0.10	0.45	0.03	-1.06	0.86	-1.34	1.15	-1.40	1.21
	CAB	2	-0.09	0.37	0.01	-0.87	0.69	-7.47	7.29	-7.46	7.29
	IE	6	0.00	0.42	0.04	-0.94	0.94	-1.48	1.48	-1.32	1.32
	BS	2	-0.39	0.63	0.18	**-1.91**	**1.13**	-5.89	5.10	-5.88	5.10
	laboratório	4	-0.22	0.44	0.03	-1.17	0.73	-1.76	1.32	-1.91	1.47
	clínica	6	-0.01	0.45	0.04	-0.99	0.97	-1.62	1.60	-1.53	1.50
V-V	geral	23	-0.02	0.33	**0.42**	**-1.47**	**1.43**	-1.83	1.79	-1.73	1.69
	Geral*	21	0.06	0.27	0.42	**-1.34**	**1.45**	-1.68	1.79	-1.55	1.67
	CAB	16	-0.06	0.40	0.29	**-1.39**	**1.28**	-1.84	1.72	-1.75	1.63
	CAB*	14	0.05	0.29	0.29	-1.17	1.27	-1.51	1.61	-1.39	1.49
	IE	7	0.07	0.22	0.18	-0.88	1.02	-1.31	1.45	-1.20	1.33
	Clínica	16	-0.07	0.38	0.50	**-1.68**	**1.55**	-2.20	2.07	-2.08	1.95
	Laboratório	9	0.00	0.24	0.06	-0.70	0.69	-0.91	0.91	-0.91	0.90
C-C	geral	7	0.02	0.31	0.03	-0.68	0.71	-0.86	0.89	-0.81	0.84
	CAB	4	0.04	0.31	0.01	-0.61	0.70	-0.81	0.89	-0.78	0.87
	IE	3	-0.02	0.30	0.03	-0.73	0.69	-1.27	1.23	-1.21	1.17

FONTE: A autora, 2025. NOTA: C-V - Capilar-venoso; V-V - Venoso-venoso; C-C – capilar-capilar; CAB -cromatografia por afinidade ao boronato; IE – imunoensaio; BS - biossensores. *Análise sem o estudo de Zhou. **n**: número de comparações incluídas no grupo; ***viés***: viés médio combinado entre os métodos; **sd**: desvio padrão combinado estimado; **tau²**: estimativa da heterogeneidade entre os estudos; **LoA_{inf}:** limite inferior de concordância combinado; **LoA_{sup}:** limite superior de concordância combinado; IC**_Im / IC_Sm**: intervalo de confiança (IC 95%) dos limites de concordância estimado pelo modelo de efeitos aleatórios; **CI_Ir / CI_Sr**: intervalo de confiança (IC 95%) dos limites de concordância estimado com variância robusta (RVE).

.

No grupo C-V a estimativa do *viés* médio combinado foi de –0,10, com desvio-padrão das diferenças de 0,46 e variância entre estudos (τ²) de 3%. Os limites de concordância combinados variaram de –1,06 a 0,86 (amplitude do intervalo de 1,92). Foi possível observar que a metodologia cromatografia por afinidade ao boronato (CAB) e imunoensaio (IE) obtiveram um viés entre -0,01 e +0,01, e limites de concordância equilibrados e baixa heterogeneidade (1 e 4%), respectivamente). Já a metodologia biossensores (BS) apresentou um viés superior às demais metodologias

(-0,39) e amplos limites de concordância (-1,91 a +1,13), indicando baixa precisão. Os intervalos de confiança (IC) para os limites de concordância foram amplos nos subgrupos CAB e BS, indicando incertezas nas estimativas (provavelmente devido ao pequeno número de estudos nesses subgrupos). O desempenho dos dispositivos entre os ambientes laboratório e clínica foram bem semelhantes.

Os estudos realizados com amostras venosas foram mais heterogêneos (τ^2 de 42%). O viés médio estimado foi de –0,02, com desvio-padrão das diferenças de 0,33. Os limites de concordância agrupados variaram de –1,47 a 1,43 (amplitude do intervalo de 2,90), indicando imprecisão. Em relação à metodologia do PoCT, as duas tecnologias PoCT avaliadas apresentaram boa concordância analítica, com viés entre -0,1 e +0,1. Entretanto, os limites de concordância dos testes CAB foram mais amplos (LoA = –1,39 a 1,28; τ^2 = 28,6) do que os testes IE (LoA = –0,88 a 1,02; τ^2 = 17,6). Os estudos realizados em ponto de atendimento apresentaram um tau de 50%, e limites de concordância amplos, enquanto os estudos realizados em laboratórios clínicos apresentaram uma heterogeneidade de 6% e limites de concordância mais estreitos. Portanto, nesse grupo, o tipo de ambiente de teste pode ser considerado uma fonte de heterogeneidade e imprecisão.

Foi realizada uma análise de sensibilidade com a exclusão hipotética do estudo de Zhou; Yang; Zhou; Pan *et al.* (2024) que avaliou o dispositivo A1c EXP M13, classificado no subgrupo V-V/CAB. A retirada desse estudo resultou em redução do desvio padrão combinado (de 0,40 para 0,29), e discreta melhora dos intervalos de concordância do grupo, indicando que outros estudos podem estar impactando a estimativa agrupada entre os dispositivos CAB.

No grupo C–C o viés médio estimado foi de 0,02, com desvio-padrão das diferenças de 0,31 e baixa heterogeneidade entre estudos (τ^2 = 3%). Os limites de concordância combinados variaram de –0,684 a 0,714 (amplitude do intervalo de 1,398). Foi observado um viés entre -0,1 e +0,1 e limites de concordância estreitos para os subgrupos de metodologias do PoCT para a comparação C-C, com um viés de 0,04 (LoA = –0,61 a 0,70; τ^2 = 1%) e -0,02 (LoA = –0,73 a 0,69; τ^2 = 3%) para o CAB e IE, respectivamente. Como todos os dispositivos PoCT analisados em amostras do grupo C-C foram analisados em ambiente clínico, não foi possível realizar a análise estatística desses estudos em relação ao local.

Devido ao número insuficiente de estudos, não foi possível conduzir análises dos estudos que reportaram os resultados na unidade mmol/mol (Jain; Rao; Sharifi;

Bhatt *et al.*, 2017; Linko-Parvinen; Dahlström; Pallari, 2023; Radley; Beer; Rushdi; Close *et al.*, 2024; Yeo; Tan; Jacob, 2009). Também não foi possível comparar os estudos que não utilizaram o HPLC como método de referência (Abbai; Nyirenda; Reddy; Ramjee, 2017; Affret; Griz; Cesse; Specht *et al.*, 2015; Milinković; Sarić-Matutinović; Dmitrašinović; Ignjatović, 2022).

A TABELA 5 apresenta os resultados da meta-análise agrupada conforme a **classificação do risco de viés metodológico** dos estudos (baixo, incerto e alto), baseada na ferramenta QUADAS-2**.** Foram analisadas 42 comparações metodológicas entre dispositivos PoCT e métodos laboratoriais de referência, considerando os parâmetros típicos de Bland-Altman.

TABELA 5 – META-ANÁLISE POR RISCO DE VIÉS METODOLÓGICO

Risco	Grupo	n	*bias*	sd	tau^2	LoA_{inf}	LoA_{sup}	IC_Im	IC_Sm	CI_Ir	CI_Sr
Baixo	**global**	**14**	**0.02**	**0.63**	**0.03**	**-1.29**	**1.32**	**-1.48**	**1.51**	**-1.48**	**1.52**
	C-V	2	0.09	0.83	0.06	-1.65	1.83	-4.34	4.52	-4.34	4.52
	V-V	9	0.01	0.61	0.05	-1.29	1.30	-1.53	1.54	-1.56	1.57
	C-C	3	0.01	0.57	0.00	-1.14	1.15	-1.33	1.34	-1.33	1.34
Incerto	**global**	**20**	**-0.12**	**0.57**	**0.37**	**-1.78**	**1.54**	**-2.15**	**1.90**	**-2.07**	**1.82**
	C-V	4	-0.20	0.58	0.03	-1.41	1.01	-1.99	1.58	-2.10	1.70
	V-V	12	-0.15	0.57	**0.53**	-2.00	1.70	-2.65	2.36	-2.51	2.22
	C-C	4	0.02	0.54	0.04	-1.14	1.18	-1.48	1.53	-1.42	1.46
Alto	**global**	**8**	**0.04**	**0.59**	**0.03**	**-1.19**	**1.27**	**-1.49**	**1.58**	**-1.49**	**1.58**
	C-V	4	-0.10	0.70	0.01	-1.51	1.31	-2.12	1.91	-2.03	1.83
	V-V	4	0.18	0.50	0.01	-0.82	1.19	-1.11	1.48	-1.19	1.55

FONTE: A autora, 2025. NOTA: **n**: número de comparações incluídas no grupo; ***viés***: viés médio combinado entre os métodos; **sd**: desvio padrão combinado estimado; **tau^2**: estimativa da heterogeneidade entre os estudos; **LoA_{inf}:** limite inferior de concordância combinado; **LoA_{sup}:** limite superior de concordância combinado; IC**_Im / IC_Sm**: intervalo de confiança (IC 95%) dos limites de concordância estimado pelo modelo de efeitos aleatórios; **CI_Ir / CI_Sr**: intervalo de confiança (IC 95%) dos limites de concordância estimado com variância robusta (RVE).

O viés médio combinado entre os estudos ficou entre -0,1 e +0,1, independente do risco de viés metodológico. O grupo com risco incerto apresentou os LoA mais amplos (-1,783 a 1,536) e maior heterogeneidade entre os resultados dos estudos (τ^2=36,8%)**.**

2.5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS DO CAPÍTULO 1

A análise sistemática com meta-análise realizada teve como objetivo avaliar a concordância entre dispositivos PoCT e os métodos laboratoriais de referência na dosagem de HbA1c. Para isso, uma revisão sistemática foi conduzida e 30 estudos contemplaram os critérios de inclusão. A variabilidade dos tipos de amostra, contextos de aplicação e as diferentes abordagens metodológicas adotadas nos estudos foram avaliadas em uma meta-análise, que incluiu 25 estudos (n=5.479).

A abordagem metodológica adotada nesta meta-análise seguiu o modelo proposto por Tipton e Shuster (2017), que utiliza estimativas robustas de variância para a combinação dos parâmetros de Bland-Altman. Considerou-se como referência para o viés o limite de aceitabilidade proposto pelo NGSP (2025a) para laboratórios de alto desempenho, segundo o qual o *viés* médio entre o método avaliado e o método de referência não deve exceder ±0,30% HbA1c. Além disso, foi adotado como critério de aceitabilidade clínica o limite de concordância de ±1% de HbA1c.

As análises foram conduzidas respeitando-se a matriz da amostra avaliada no dispositivo PoCT (capilar–capilar, capilar–venoso e venoso–venoso), e estratificadas por tipo de tecnologia empregada nos dispositivos PoCT (imunoensaio - IE, cromatografia por afinidade ao boronato - CAB e biossensores - BS), método de referência utilizado, unidade de relato do viés e local de realização dos testes (ambiente clínico ou laboratorial). Essa abordagem permitiu uma avaliação detalhada do desempenho dos dispositivos em diferentes condições de uso, revelando variações relevantes nos limites de concordância (LoA) e heterogeneidade (tau^2). Os resultados dessa estratificação evidenciaram padrões distintos entre as metodologias avaliadas, permitindo identificar quais configurações apresentaram maior consistência analítica.

Todas os grupos de amostra analisadas obtiveram valores de viés médios combinados entre -0,1 e +0,1%, variando entre -0,10 a 0,02%. Entretanto, estudos que utilizaram amostras venosas no ponto de atendimento apresentaram resultados mais heterogêneos, com amplos limites de concordância analítica, caracterizando imprecisão nos resultados. Portanto, o ambiente de ponto de atendimento pode ter sido uma fonte de heterogeneidade para os estudos analisados. Estudos realizados em laboratórios clínicos tiveram resultados mais homogêneos.

Em relação à tecnologia avaliada, tanto a CAB quanto o IE apresentaram viés inferior a ±0,10% de HbA1c em todos os grupos de amostras. O subgrupo IE manteve

limites de concordância dentro ou muito próximos do limite clínico sugerido entre -1% e +1% de HbA1c em todas as combinações de amostra e ambiente, indicando boa precisão e pequena variabilidade. Os dispositivos PoCT baseados nessa metodologia incluem modelos amplamente utilizados na prática clínica, como o DCA Vantage, DCA 2000, Tri-stat, A1cCare e B-Analyst. Esses analisadores utilizam anticorpos específicos para reconhecer e quantificar a fração glicada da hemoglobina, geralmente por meio de reações imunoquímicas que envolvem etapas de ligação antígeno-anticorpo e detecção por sinais colorimétricos, fluorimétricos ou outros. A metodologia de imunoensaio é reconhecida por sua alta sensibilidade e especificidade, e apresentou, no presente estudo, maior precisão e menor variabilidade nas diferenças individuais em relação às outras metodologias.

Os dispositivos CAB operam com base na interação seletiva do boronato com a fração glicada da hemoglobina, o que permite a separação e quantificação específicas da HbA1c, e estão representados nesse estudo pelos modelos da linha Afinion (Dx, AS100, HbA1c), HbA1c 501, Cholestech GDX, Nycocard, In2it, A1C EZ 2.0, A1c EXP M13 e Quo-test. A análise de sensibilidade, com exclusão hipotética do estudo que avaliou o A1c EXP M13, resultou em modesta melhora dos parâmetros de precisão no subgrupo V-V/CAB, sugerindo que outros dispositivos CAB estão impactando na imprecisão, reforçando as limitações já apontadas na literatura quanto à calibração e estabilidade de alguns equipamentos baseados em CAB, especialmente os que não permitem ajustes de calibração pelos usuários (Lenters-Westra; Slingerland, 2010).

Os biossensores, como o A1CNow+, utilizam a metodologia de imunoensaio aliada à detecção eletroquímica em cartuchos descartáveis. Essa metodologia permite análises rápidas e portáteis, mas pode apresentar maior variabilidade em comparação a métodos laboratoriais convencionais (Hirst; Mclellan; Price; English *et al.*, 2016). Os biossensores apresentaram o pior desempenho entre as metodologias analisadas, com viés superior a ±0,30% HbA1c e limites de concordância amplos (-1,9 a 1,0% HbA1c). Os valores amplos dos LoA representam uma variabilidade clinicamente relevante, especialmente em valores próximos aos pontos de corte diagnósticos. Contudo, a quantidade reduzida de estudos incluídos que avaliaram essa tecnologia (n=2) resultou em elevada incerteza nas estimativas, refletida na ampla dispersão dos intervalos de confiança observados para esse subgrupo.

Os resultados desta meta-análise mostraram-se consistentes com os achados da revisão sistemática conduzida por Hirst; Mclellan; Price; English *et al.* (2016), especialmente no que se refere ao desempenho diferencial entre tecnologias de dispositivos PoCT para HbA1c. A revisão avaliou o desempenho analítico de 13 dispositivos PoCT para HbA1c, comparando-os com métodos laboratoriais de referência. O estudo incluiu 60 publicações e os autores também observaram boa concordância entre dispositivos PoCT para HbA1c e métodos laboratoriais de referência, aliada a variabilidade significativa entre os dispositivos. Assim como nesta análise, os autores ressaltaram a importância do tipo de amostra, do ambiente de testagem e do perfil do operador como fatores que influenciam diretamente a confiabilidade dos resultados. Os autores relataram viés médio negativo para a maioria dos dispositivos, com amplitude significativa nos desvios individuais (desvios-padrão entre 0,21% e 0,53% HbA1c) e heterogeneidade elevada (τ^2 entre 67% e 99%). Dispositivos como Afinion e DCA Vantage apresentaram os melhores desempenhos, enquanto equipamentos como A1cNow e Quo-Test demonstraram imprecisão significativa e viés sistematicamente negativo.

A influência do ambiente também foi consistente entre os dois estudos, pois a maior variabilidade e imprecisão nos estudos realizados no ponto de atendimento em relação aos estudos realizados em laboratórios também foi enfatizado na revisão de Hirst e colaboradores. Essa instabilidade entre os estudos reflete o que já foi observado na literatura sobre dispositivos PoCT em outras áreas, como a quantificação de bilirrubina em neonatos (Westenberg; Been; Willemsen; Vis *et al.*, 2023), e reforça que a confiabilidade clínica desses dispositivos depende da consistência operacional. Lembrando que o ambiente laboratorial pode proporcionar condições mais controladas de análise, favorecendo a acurácia e a consistência dos resultados, porém não reflete a prática clínica.

Ainda que nossa revisão compartilhe objetivos semelhantes com a de Hirst; Mclellan; Price; English *et al.* (2016), a presente revisão adotou uma abordagem metodológica mais detalhada em alguns aspectos, como critérios de inclusão mais restritivos, estratificação na meta-análise refinada por tipo de amostra e tecnologia empregada, além da aplicação de ferramentas padronizadas para avaliação do risco de viés e de aplicabilidade. Além disso, Hirst e colaboradores não utilizaram a análise estatística com estimativas robustas de variância para a combinação dos parâmetros de Bland-Altman, conforme proposto por Tipton e Shuster (2017), e, portanto, não

estimaram os limites de concordância populacionais nem consideraram a heterogeneidade entre os estudos, o que limita a interpretação da precisão e da variabilidade clínica dos dispositivos PoCT. Desse modo, nossa revisão complementa a contribuição de Hirst et al., ampliando a compreensão sobre os fatores que afetam o desempenho dos dispositivos PoCT na prática clínica.

Um dos aspectos relevantes a ser discutido nesta revisão sistemática diz respeito à exclusão de uma série de estudos amplamente reconhecidos na literatura internacional, conduzidos por Lenters-Westra e colaboradores entre os anos de 2009 e 2021 (2018; 2021; 2009; 2010; 2014). Embora esses trabalhos apresentem rigor metodológico elevado e tenham contribuído significativamente para a avaliação analítica de dispositivos PoCT para HbA1c, não atenderam a critérios definidos no protocolo desta revisão sistemática, o que justificou sua não inclusão. A exclusão desses estudos deveu-se, principalmente, à ausência de especificação clara do tipo de amostra utilizada (capilar ou venosa), comprometendo sua comparabilidade com os demais incluídos nesta revisão. Ainda assim, os achados da presente meta-análise corroboram com as evidências já descritas por esse grupo, especialmente quanto à variabilidade no desempenho analítico dos dispositivos PoCT para HbA1c, com ênfase na imprecisão significativa em dispositivos específicos, sobretudo os baseados em biossensores. Os resultados de desempenho dos dispositivos baseados em imunoensaio e cromatografia também dialogam com os obtidos por Lenters-Westra em 2014 e 2021, que destacaram o desempenho mais robusto de dispositivos como os da linha Afinion (Abbott/Axis-Shield) e Cobas B101 (Roche), e DCA Vantage (Siemens), em contraste com modelos com falhas sistemáticas como o Quo-Test, In2it (Bio-Rad) e NycoCard Reader II (Axis-Shield).

As avaliações conduzidas por Lenters-Westra e colaboradores demonstraram que, em comparação com estudos anteriores de 2009 e 2010, houve avanços relevantes no desempenho analítico de dispositivos PoCT mais recentes, especialmente em relação à precisão e à conformidade com os critérios da NGSP e IFCC (Lenters-Westra; Slingerland, 2014). Em uma revisão posterior, as autoras destacam que a qualidade analítica de muitos dispositivos melhorou consideravelmente ao longo dos anos; no entanto, ainda persistem limitações importantes, como a ausência de ajustes de calibração, problemas de rastreabilidade ao sistema de referência da IFCC e a não participação de diversos dispositivos em programas formais de avaliação externa da qualidade (English; Lenters-Westra,

2018). O estudo mais recente (Lenters-Westra; English, 2021) reforça essas fragilidades, apontando ainda a instabilidade entre lotes, a interferência por variantes de hemoglobina e a baixa comutabilidade com materiais congelados como fatores críticos que podem comprometer o desempenho, especialmente fora do ambiente laboratorial. Tais limitações afetam diretamente a confiabilidade dos resultados quando os dispositivos são utilizados para fins diagnósticos, podendo introduzir viés negativo na prática clínica. Esses achados complementam os resultados da presente revisão, que também identificou ampla variabilidade entre tecnologias e contextos de uso, reforçando a necessidade de avaliações criteriosas do viés e da precisão, além da adoção de regulamentações mais rigorosas e monitoramento contínuo para garantir a segurança no uso de dispositivos PoCT na rotina assistencial.

A exclusão do estudo de Zhou; Yang; Zhou; Pan *et al.* (2024) foi motivada pelo desempenho analítico inferior do dispositivo A1c EXP M13 em comparação aos demais instrumentos do mesmo subgrupo. O dispositivo, baseado em cromatografia por afinidade ao boronato, apresentou viés negativo acentuado, ampla dispersão dos dados e limites de concordância excessivamente amplos, configurando um outlier com forte influência na heterogeneidade dos resultados. Uma limitação importante é que o A1c EXP M13 não foi avaliado nos estudos conduzidos por Lenters-Westra nem incluído na revisão sistemática de Hirst et al. (2016), o que dificulta a comparação direta de seu desempenho com os principais dispositivos validados e amplamente estudados na literatura. Além disso, de acordo com o autor, o estudo de Zhou et al. (2024), incluído nesta revisão, foi o primeiro a descrever e validar clinicamente esse modelo, com a proposta de avaliar sua performance inicial. Entretanto, os autores utilizaram apenas sangue venoso em ambiente laboratorial e apenas um lote de reagentes.

Outros estudos excluídos desta revisão por não atenderem aos critérios relacionados à amostra também trouxeram contribuições relevantes ao evidenciar a variabilidade entre os métodos PoCT e os laboratoriais. Petersen; Omoruyi; Mohammad; Shea *et al.* (2010) compararam os dispositivos DCA Vantage, Afinion e A1cNow+ com o método de referência Variant II Turbo (Bio-Rad, HPLC) e observaram que, enquanto DCA Vantage e Afinion apresentaram viés próximo de zero e limites de concordância estreitos, o A1cNow+ demonstrou viés negativo e maior dispersão nas medições. Szymezak; Leroy; Lavalard e Gillery (2008) também avaliaram o DCA Vantage, utilizando o HA-8160 (Menarini, HPLC) como referência, e relataram

excelente concordância, com viés reduzido e LoA estreitos. Por outro lado, Twomey; Rayman e Pledger (2008), ao comparar o Nycocard com o Variant II (Bio-Rad, HPLC), identificaram viés significativo e limites de concordância amplos, sugerindo menor confiabilidade desse equipamento. De forma semelhante, Weinel; Summers; Finnis; Poole *et al.* (2019) avaliaram o Quo-Test em comparação com o método de referência Tosoh G8 (HPLC) e observaram viés positivo de +0,23% HbA1c, além de limites de concordância considerados clinicamente relevantes, que indicam risco de superestimação dos valores e possível erro de classificação diagnóstica. Apesar de não terem sido incluídos na presente meta-análise por não atenderem ao critério populacional, os resultados desses estudos reforçam a variabilidade entre os diferentes dispositivos PoCT, especialmente em relação à precisão individual, e sustentam a necessidade de critérios rigorosos de avaliação antes de sua adoção em contextos clínicos.

Esta revisão sistemática apresenta pontos fortes importantes que reforçam a robustez dos resultados obtidos. Entre as principais forças deste estudo, destaca-se a consistência metodológica dos estudos incluídos. Todos os estudos incluídos utilizaram métodos de referência certificados pelo NGSP ou IFCC, assegurando a padronização e a rastreabilidade dos resultados laboratoriais. Além disso, o método de referência foi, na maioria dos estudos, conduzido conforme os padrões laboratoriais recomendados, o que reforça sua adequação para fins comparativos. Adicionalmente, todos os estudos seguiram métodos validados para análise de concordância (análise de Bland-Altman). A informação sobre o tipo de amostra utilizada (sangue venoso ou capilar) estava disponível em todos os estudos incluídos, permitindo análises estratificadas conforme o tipo de matriz. Outro aspecto positivo foi a adequada cobertura da faixa de valores esperada para a linearidade dos dispositivos PoCTs em mais de 90% dos estudos, o que reforça a representatividade dos dados analisados. Esses elementos conferem maior robustez e credibilidade às análises conduzidas nesta revisão.

Entretanto, este estudo apresenta algumas limitações importantes relacionadas à qualidade metodológica e à aplicabilidade dos estudos incluídos. Entre os principais problemas identificados, destacam-se a ausência de informações claras sobre as características dos indivíduos incluídos nos estudos e o uso de amostras homogêneas e restritas a uma faixa da linearidade. No que se refere à aplicabilidade, a maior limitação concentrou-se na execução do teste índice: em 18 dos 30 estudos, os

dispositivos PoCT foram utilizados em condições que não refletem o uso real em ponto de atendimento, como a utilização de sangue venoso, ambientes laboratoriais controlados e operadores fora do perfil clínico previsto. Essas divergências metodológicas dificultam a generalização dos achados para contextos práticos.

A meta-análise estratificada por risco de viés permitiu uma avaliação exploratória do impacto da qualidade metodológica sobre os resultados de concordância. Observou-se que os viés médios combinados permaneceram próximos de zero em todos os grupos, não sendo impactado pelo risco de viés. No entanto, estudos classificados como de risco incerto apresentaram, na estimativa combinada, limites de concordância mais amplos (–1,78 a +1,53%) e maior heterogeneidade (τ^2 = 36,8%), o que pode refletir a maior variabilidade metodológica entre os estudos.

Outra limitação importante desta revisão foi o número reduzido de estudos incluídos em alguns subgrupos específicos, como aqueles referentes a determinadas tecnologias (ex.: biossensores) ou combinações de tipo de amostra e ambiente de testagem. Essa limitação compromete a robustez estatística das estimativas obtidas, resultando em intervalos de confiança mais amplos e maior incerteza na interpretação dos parâmetros de concordância, como o viés e LoA. Além disso, a escassez de dados em alguns subgrupos reduz o poder de detecção de diferenças reais entre tecnologias ou contextos de aplicação, e torna os resultados mais suscetíveis à influência de estudos isolados com características discrepantes. Por essa razão, as estimativas desses subgrupos devem ser interpretadas com cautela, e não devem ser generalizadas para todos os dispositivos ou populações clínicas.

Embora o viés médio tenha se mostrado reduzido em grande parte dos dispositivos avaliados, os resultados desta meta-análise evidenciam que a proximidade do viés de zero não é suficiente para garantir uma boa concordância entre os métodos comparados. Em alguns subgrupos, especialmente entre os biossensores (BS), foram observados limites de concordância amplos e intervalos de confiança alargados, indicando baixa precisão e alta variabilidade entre as medições individuais. Essa imprecisão é particularmente preocupante em valores próximos ao ponto de corte diagnóstico de 6,5% para HbA1c, pois pode resultar em erro de classificação, como a identificação incorreta de um paciente como diabético ou não diabético. Os dispositivos baseados em imunoensaio apresentaram melhor desempenho, com limites de concordância mais estreitos e consistentes em diferentes cenários, enquanto os dispositivos baseados em cromatografia por afinidade ao boronato

apresentaram desempenho intermediário, com melhora nos resultados após a exclusão de um estudo com viés excessivo. Portanto, os limites de concordância amplos indicam que, apesar da boa concordância sistemática, a variabilidade entre as medições individuais pode comprometer a precisão em contextos clínicos.

Achados semelhantes aos desta revisão também foram observados na meta-análise conduzida por Westenberg; Been; Willemsen; Vis *et al.* (2023), que avaliou a concordância entre dispositivos PoCT (Bilistick e BiliSpec) e métodos laboratoriais de referência para quantificação de bilirrubina em neonatos. Assim como no presente estudo, os autores utilizaram o modelo proposto por Tipton e Shuster (2017) para estimar o viés e os limites de concordância combinados, identificando um viés próximo de zero (−14 µmol/L) acompanhado de limites amplos (−86 a +57 µmol/L), indicando alta variabilidade entre as medições individuais. Esses achados corroboram o achado de que, embora o viés médio possa sugerir boa veracidade, a ampla dispersão dos dados compromete a precisão e, consequentemente, a aplicabilidade clínica dos dispositivos. Em ambos os estudos, reforça-se a necessidade de considerar não apenas o valor médio do viés, mas também a variabilidade individual como parâmetro crítico para a avaliação da confiabilidade dos dispositivos PoCT.

Diante dessas observações, destaca-se a necessidade de que futuras investigações sejam conduzidas em ambientes clínicos reais, com protocolos alinhados às diretrizes internacionais de qualidade, como as propostas por Lenters-Westra & English (2019), a fim de refletir com maior fidelidade o uso rotineiro desses dispositivos. Além disso, é fundamental que as avaliações utilizem métodos de comparação rastreáveis à IFCC, preferencialmente realizados em laboratórios de referência, com o uso de materiais certificados. A inclusão de dispositivos recentemente lançados no mercado, ainda sem histórico robusto de desempenho, deve ser priorizada em estudos independentes. Também se destaca a necessidade de que os dispositivos PoCT participem de forma sistemática de esquemas de avaliação externa da qualidade (EQA)**,** o que é essencial para garantir a confiabilidade dos resultados na prática clínica. Por fim, as futuras publicações devem apresentar os resultados de forma transparente, reportando os valores tanto nas unidades NGSP/DCCT quanto nas unidades padronizadas pelo SI/IFCC, para garantir comparabilidade internacional e favorecer a adoção segura dessas tecnologias em diferentes contextos de cuidado.

Em síntese, esta revisão sistemática com metanálise evidenciou que, embora muitos dispositivos point-of-care (PoCT) para dosagem de HbA1c apresentem viés médio próximo de zero, tal característica não é, por si só, indicativa de boa concordância entre os métodos. A presença de limites de concordância amplos, especialmente em dispositivos baseados em biossensores, demonstra alta variabilidade entre as medições individuais e levanta preocupações importantes quanto à aplicabilidade clínica, sobretudo em valores próximos ao ponto de corte diagnóstico. A análise estratificada também mostrou que os dispositivos baseados em imunoensaio tendem a apresentar melhor desempenho, enquanto os baseados em cromatografia por afinidade ao boronato exibiram resultados mais heterogêneos. Futuras investigações sobre dispositivos PoCT para HbA1c devem ser conduzidas em ambientes clínicos reais, com métodos rastreáveis à IFCC, priorizando dispositivos recentes, participação em esquemas de qualidade externa e apresentação padronizada dos resultados, conforme diretrizes internacionais.

CAPÍTULO 2 - DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES E DISLIPIDEMIAS UTILIZANDO MIR-FTIR E QUIMIOMETRIA

3 CAPÍTULO 2

3.1 INTRODUÇÃO

O diabetes e as dislipidemias são importantes fatores de risco para as doenças cardiovasculares, principal causa de morte no Brasil e no mundo (Ong; Stafford; Mclaughlin; Boyko *et al.*, 2023; Stamler; Vaccaro; Neaton; Wentworth, 1993). Como os pacientes não apresentam sintomas específicos, no seu diagnóstico já poderão apresentar complicações clínicas graves associadas à hiperglicemia ou à aterosclerose. Uma vez diagnosticados, a maioria dos casos já apresentam complicações graves associadas, que afetarão a saúde física e mental dos pacientes (Diabetes Control and Complications Trial, 1987; Fox; Coady; Sorlie; D'agostino *et al.*, 2007; Hanssen, 1997).

A detecção precoce do diabetes é essencial para o manejo eficaz e prevenção de complicações micro e macrovasculares. Atualmente, os métodos convencionais de diagnóstico para o diabetes, como a dosagem de glicose no sangue e o teste de hemoglobina glicada (HbA1c), apresentam algumas limitações em termos de custo, acessibilidade e rapidez dos resultados, e requerem equipamentos sofisticados e profissionais treinados para serem realizados com precisão (Anghebem; Zonattom; Leite; Marques *et al.*, 2024). Nesse contexto, há uma demanda crescente por novas tecnologias que possam oferecer métodos de diagnóstico mais rápidos, acessíveis e menos invasivos.

A *Mid-Infrared Fourier Transform Infrared* (MIR-FTIR) é uma técnica analítica baseada na espectroscopia de infravermelho médio (MIR) associada à transformada de Fourier (FTIR). O princípio da MIR-FTIR baseia-se na absorção de radiação infravermelha por moléculas, o que resulta na excitação de vibrações moleculares específicas. Essa metodologia permite a análise qualitativa e quantitativa da composição química de uma amostra, fornecendo informações detalhadas sobre suas ligações moleculares e grupos funcionais (Farmacopeia Brasileira, 2019). Quando aplicada a amostras biológicas (como sangue, urina, tecidos, etc.), a técnica permite a identificação de padrões característicos de metabólitos associados a condições como diabetes, dislipidemias e outras doenças metabólicas.

A quimiometria envolve a aplicação de métodos matemáticos e estatísticos para interpretar dados multivariados, como os obtidos a partir de espectros. Esses

métodos ajudam a reduzir a complexidade dos dados espectrais e a identificar padrões subjacentes que podem não ser evidentes em uma análise simples. Dois métodos amplamente utilizados para análise de dados espectrais são o PCA *(Principal Component Analysis)* e o PLS-DA (*Partial Least Squares Discriminant Analysis*), que são eficazes na diferenciação de grupos e na obtenção de informações sobre as relações entre variáveis espectrais e propriedades químicas ou biológicas das amostras (Ferreira, 2015).

Nesse contexto, a espectroscopia no infravermelho surge como uma metodologia analítica promissora, por ser rápida, não destrutiva, isenta de reagentes químicos e exigir preparação mínima de amostras. Com o intuito de contribuir para o aprimoramento do diagnóstico dessas doenças, este capítulo propõe uma abordagem inovadora que combina a espectroscopia FTIR-MIR com métodos quimiométricos multivariados, visando identificar padrões bioquímicos característicos das disfunções metabólicas e, assim, fornecer subsídios para um diagnóstico mais sensível, específico e acessível. complicações relacionadas ao diagnóstico tardio.

3.2 OBJETIVO

3.2.1 Objetivo geral

Desenvolver e validar um método de análise multivariada para o diagnóstico precoce de diabetes e dislipidemias utilizando espectroscopia no infravermelho médio e quimiometria em uma população.

3.2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma análise não supervisionada (análise exploratória) dos dados espectrais obtidos através da análise de infravermelho médio com transformada de Fourier (MIR-FTIR), utilizando a técnica de Análise de Componentes Principais (PCA).
- Realizar uma análise supervisionada dos dados espectrais obtidos através da análise de MIR-FTIR e *Partial Least Squares Discriminant Analysis* (PLS-DA).

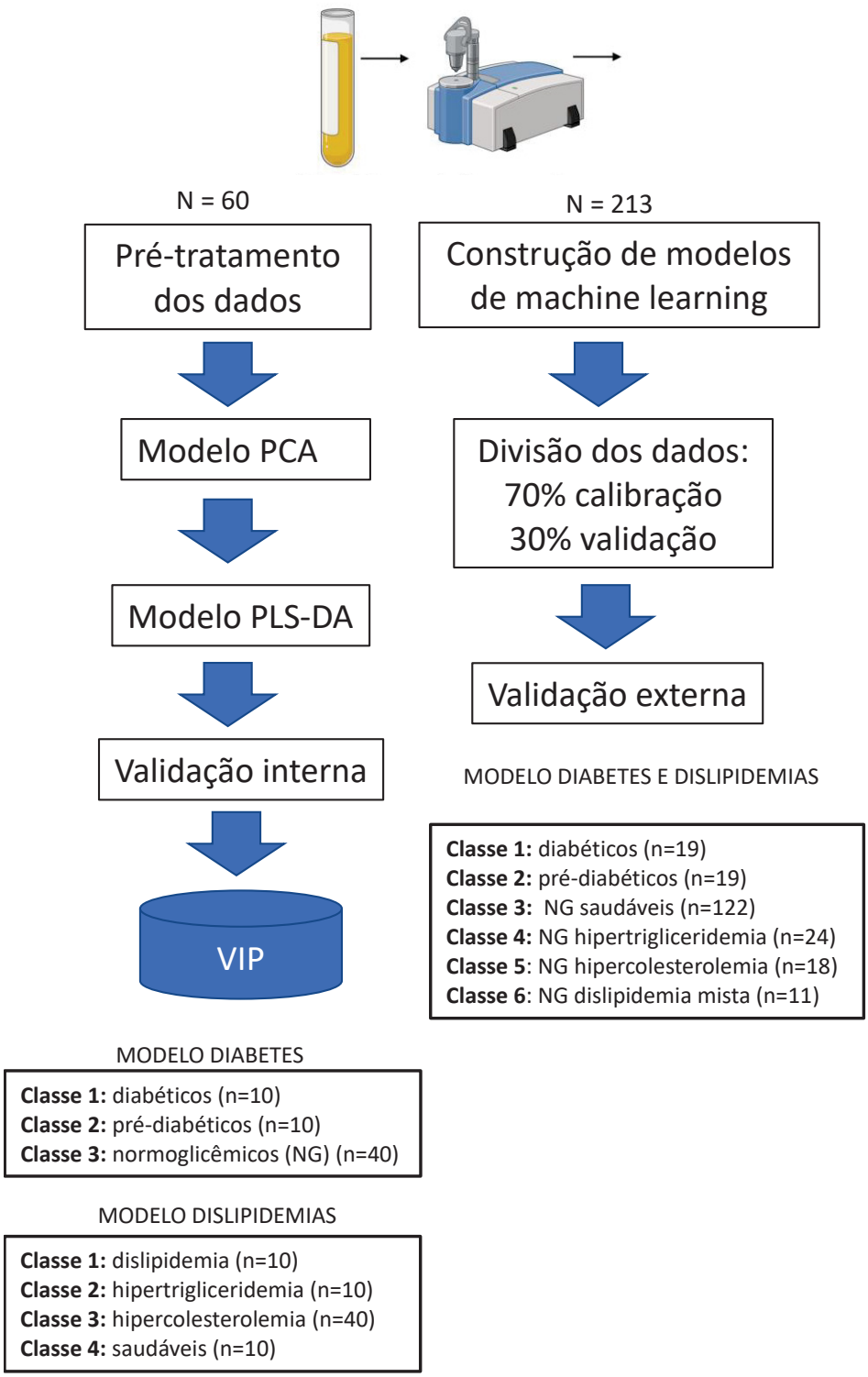
- Desenvolver um modelo para o diagnóstico rápido de diabetes e dislipidemias utilizando MIR-FTIR e modelos de *Machine Learning*.

3.3 MATERIAL E MÉTODOS

3.3.1 Seleção de amostras representativas

Como demonstrado na FIGURA 25, na primeira etapa do estudo foram selecionadas 60 amostras de soro humano coletadas no Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR para análise espectral. Dessas amostras, 40 eram de amostras de indivíduos sem diabetes (n-DM), 10 amostras de pré-diabetes (pré-DM) e 10 amostras de pacientes com diabetes (DM). Os critérios de atribuição dos grupos foram baseados nos dados pré-analíticos e analíticos dos pacientes. Os dados pré-analíticos englobam os dados autorreferidos dos servidores sobre o uso de medicamentos e doenças pré-existentes, coletados em um questionário do *Microsoft Forms* no momento da coleta.

FIGURA 25 – FLUXOGRAMA DO ESTUDO



FONTE: A autora (2025). NOTA: Fluxograma usado para coleta de dados, pré-processamento de dados, treinamento e validação de modelos quimiométricos não supervisionados e supervisionados.

As amostras foram estratificadas com base no diagnóstico prévio de diabetes (sim ou não) somados ao relato de uso de alguma medicação antihiperglicemiante (sim ou não), e aos critérios laboratoriais de diagnóstico de diabetes. Os critérios laboratoriais utilizados para classificar as amostras foram os estabelecidos na "Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes" (Cobas et al., 2022) como base de referência: (a) glicemia normal: glicose em jejum < 100 mg/dl e HbA1c < 5,7%; (b) diabetes: glicose em jejum ≥ 126 mg/dl e HbA1c ≥ 6,5% (pacientes com diagnóstico de diabetes); (c) pré-diabetes: faixa de glicose em jejum: 100 mg/dL ≤ glicemia de jejum > 126 e 5,7% ≤ HbA1c > 6,5%.

Com o objetivo de avaliar a influência do status lipídico na habilidade do modelo em diferenciar as amostras diabéticas, pré-diabetes e não diabéticas, as amostras de indivíduos não-diabéticos foram incluídas de acordo com coortes de dislipidemia mista (n=10), hipercolesterolemia isolada (n=10), hipertrigliceridemia isolada (n=10) e não dislipidêmicos (n=10). Os critérios de atribuição de grupos para dislipidemia foram baseados no relato de uso de hipolipemiantes (sim ou não), somados ao diagnóstico prévio de dislipidemia (sim ou não), e nos critérios laboratoriais estabelecidos pela "Atualização das Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia" (Faludi et al., 2017) como base de referência: (a) hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c (LDL-c ≥ 160mg/dL); (b) hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicerídeos em jejum (TG ≥ 150mg/dL); (c) hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c (LDL-c ≥ 160mg/dL) e TG em jejum (TG ≥ 150mg/dL).

A análise estatística dos parâmetros bioquímicos foi realizada após o teste de normalidade de Shapiro Wilk com o teste não paramétrico de Kruskal Wallis - quando os resultados indicaram, as diferenças significativas entre pares foram calculadas usando o teste de comparações múltiplas de Dass-Steel-Critchlow-Fligner. Os parâmetros laboratoriais não tiveram distribuição normal em nosso estudo e foram expressos como mediana e intervalo interquartil. Os valores de P < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises estatísticas foram feitas no software Jamovi versão 2.3.21 (Sydney, Austrália) e GraphPad Prisma.

3.3.2 Obtenção dos espectros MIR-FTIR

As amostras foram analisadas por um espectrômetro de infravermelho Bruker Alpha (Ettlingen, Alemanha) com um acessório de transformada de Fourier por infravermelho de reflexão difusa (FTIR), sob temperatura (25,0 ± 0,2 ºC) e umidade (45-55%) controladas.

O espectro foi adquirido no modo de transmitância usando o software OPUS (versão 6.0) para Windows da Brucker Optics (Billerica, MA, EUA), na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1}, com 32 varreduras e uma resolução de 4 cm^{-1} (Surek; Cobre; Fachi; Santos *et al.*, 2022), resultando em um total de 2540 variáveis. Antes da leitura de cada amostra, o espectro do ar foi obtido e tomado como a medida do branco. Entre as aquisições dos espectros, o dispositivo foi limpo com álcool isopropílico e papel macio.

Cada amostra foi analisada dez vezes para reduzir estatisticamente a variabilidade intra-paciente. As análises espectroscópicas foram realizadas ao longo de vários dias, conforme a disponibilidade das amostras e do equipamento. Para minimizar possíveis variações associadas à manipulação e ao tempo de análise, as amostras foram mantidas congeladas a –80 °C e somente descongeladas imediatamente antes da análise. Todas as aquisições espectrais foram conduzidas sob as mesmas condições instrumentais e operacionais, reduzindo o impacto de fatores externos, como variação entre analistas ou mudanças ambientais.

A média das dez replicatas foi calculada por indivíduo correspondendo a uma matriz final X com dimensões (60x2540).

3.3.3 Pré-tratamento dos dados espectrais

A etapa de pré-processamento dos sinais foi realizada de acordo com as recomendações metodológicas apresentadas por Oliveri; Malegori; Simonetti e Casale (2019), de forma a evitar distorções na interpretação dos resultados causadas por transformações matemáticas inadequadas. As etapas de pré-processamento aplicadas visaram a correção de efeitos indesejados como ruído instrumental, variações de baseline e dispersão de luz, e incluíram:

a) Conversão de unidade: Os espectros de transmitância foram convertidos para absorbância, para assegurar que os loadings da PCA refletissem corretamente a contribuição positiva ou negativa das variáveis originais;
b) Derivadas de Savitzky-Golay: Os espectros de absorbância média (60x2540) foram pré-processados usando o alisamento e a 1ª derivada, utilizando o algoritimo de Savitzky-Golay com janela de 15 pontos e um polinômio de 2 graus foram empregados, visando à correção de linha de base e resolução de bandas sobrepostas.
c) *Mean-center*: Os dados foram centrados na média, a fim de eliminar o efeito da variação média entre as variáveis;
d) Anti-derivada: Ciente dos efeitos das derivadas sobre a interpretação dos loadings, foi utilizada a função antiderivada, permitindo a reconstrução e interpretação das contribuições originais das variáveis.

Em todos os casos, evitou-se a aplicação cega de múltiplos pré-processamentos combinados, seguindo a recomendação do tutorial de Oliveri; Malegori; Simonetti e Casale (2019) de que o uso excessivo de transformações pode introduzir artefatos e dificultar a interpretação direta da variabilidade química real.

Antes e depois do pré-processamento dos dados, foi realizada uma análise visual dos dados espectrais para identificar possíveis erros grosseiros nos dados. Todas as análises foram realizadas no ambiente MATLAB R2007 versão 7.0.115 (MathWorks, Natick, MA, EUA).

3.3.4 Análise não supervisionada dos dados

O método escolhido para a análise não supervisionada dos dados foi a análise de componentes principais (PCA). A PCA foi utilizada como ferramenta de análise exploratória, com o objetivo de investigar a estrutura multivariada dos dados espectrais, identificar padrões de agrupamento entre as amostras e reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados. A PCA seguiu as recomendações metodológicas de Souza e Poppi (2012).

Os espectros pré-processados foram organizados em uma matriz (matriz X) onde nas linhas foram colocadas as amostras e nas colunas os valores de absorbância. Dois vetores de classes (vetor C) foram criados para identificar a classe de cada amostra (vetor diabetes e vetor dislipidemia). Um vetor de variáveis foi criado

com os números de comprimentos de onda (vetor V). A matriz X, o vetor de variáveis V e o vetor de classes C foram importados para a área de trabalho do software.

A matriz de dados pré-processada foi submetida à PCA utilizando o ambiente computacional MATLAB com a decomposição baseada no método Eigenvalue Decomposition (EVD)**.** Matematicamente, na PCA, a matriz **X** é decomposta em um produto de duas matrizes, denominadas escores (**T**) e pesos (**P**), mais uma matriz de erros (**E**), como mostrado na equação 2:

$$X = TP^T + E \quad \text{(Equação 2)}$$

Onde:

- T representa os **escores** (projeções das amostras nos novos eixos);
- P representa os **pesos (loadings)**, que indicam a contribuição de cada variável para os componentes principais;
- E representa os resíduos (informação não explicada pelo modelo).

O número ótimo de componentes principais foi definido com base na variância explicada cumulativa, priorizando-se a retenção de componentes que explicassem conjuntamente mais de 90% da variância total dos dados. Os gráficos de escores foram utilizados para verificar agrupamentos naturais entre amostras, distinguindo diferentes perfis espectrais. Os gráficos de pesos (loadings) foram analisados para identificar as variáveis espectrais mais relevantes para a separação entre grupos, sendo associados a regiões químicas específicas dos espectros.

A qualidade do modelo de PCA e a identificação de amostras anômalas foram avaliadas por meio de critérios estatísticos baseados nas distâncias de Hotelling (T^2) e nas distâncias ortogonais (Q residual), conforme proposto por Rodionova (2021):

- Distância de Hotelling (T^2): representa a posição relativa das amostras no espaço dos componentes principais. Amostras com valores elevados de T^2 situam-se mais distantes do centro do modelo, podendo indicar variações sistemáticas no espaço modelado.
- Distância ortogonal (Q residual): quantifica a variabilidade residual não explicada pelo modelo PCA, ou seja, o quanto da estrutura original dos dados permanece fora do espaço definido pelos componentes principais. Valores elevados de Q indicam que a amostra não está bem representada pelo modelo.

- Gráfico Q vs T^2 (distance plot): os valores de T^2 e Q foram combinados em um gráfico bidimensional, permitindo a classificação visual das amostras em três categorias:
    - Regulares: amostras dentro dos limites de confiança (p. ex., 95%) para T^2 e Q;
    - Extremas: amostras dentro do modelo, mas com valores elevados de T^2 (próximas ao limite superior);
    - Outliers: amostras com valores elevados tanto de T^2 quanto de Q, situando-se fora da região esperada para variabilidade natural do sistema.

Os limites críticos para T^2 e Q foram definidos com base em distribuições teóricas para um nível de significância de 5% (p = 0,05) e, quando indicado, de 1% (p = 0,01). Essa abordagem permitiu uma avaliação objetiva e estatisticamente fundamentada da adequação do modelo e da presença de amostras potencialmente problemáticas. As amostras detectadas como anômalas foram investigadas quanto ao motivo das pontuações extremas, para descobrir se elas estão relacionadas a alguma informação adicional disponível (Ferreira, 2015).

A interpretação conjunta dos gráficos de scores e loadings seguiu as recomendações de Oliveri; Malegori; Simonetti e Casale (2019). Para dados com derivadas, os máximos e mínimos dos loadings foram interpretados à luz das regiões de maior variação nos sinais originais, e a antiderivação foi utilizada para reconstrução qualitativa da contribuição das variáveis.

A interpretação das regiões espectrais definidas como de maior importância para o modelo seguiu a abordagem sistemática proposta por Coates (2006), que organiza a análise com base nas frequências vibracionais características de grupos funcionais, e as atribuições espectrais apresentadas por Movasaghi; Shazza e And Ur Rehman (2008).

Todas as análises foram realizadas no software Matlab versão R2007b (MathWorks, Natick, MA, EUA) utilizando o toolbox PLS 3.0.16.

3.3.5 Análise supervisionada dos dados

O método escolhido para a análise supervisionada dos dados foi a análise discriminante de mínimos quadrados parciais (PLS-DA). A análise seguiu o tutorial proposto por Santana; Souza; Almeida; Breitkreitz *et al.* (2020).

A construção do modelo PLS-DA foi conduzida com base nas recomendações metodológicas propostas por Lopez; Etxebarria-Elezgarai; Amigo e Seifert (2023). Optou-se por realizar apenas a validação interna do modelo, utilizando estratégias robustas de *resampling* (validação cruzada e teste de permutação). Essas abordagens foram adotadas para assegurar a robustez, a generalização e a significância estatística do modelo de classificação, respeitando a estrutura dos dados (como sujeitos com réplicas). De acordo com os autores, em em conjuntos de dados de pequeno porte, uma validação interna por reamostragem bem estruturada é preferível à separação de conjuntos de teste para validação externa, já que a divisão entre treino e teste pode gerar variabilidade muito alta nos resultados e modelos instáveis.

3.3.5.1 Validação cruzada por exclusão de sujeito

A validação cruzada por exclusão de sujeito (*Leave-One-Subject-Out*, LOSO-CV) foi considerada a estratégia mais apropriada para nossos dados, que contêm replicatas. A validação cruzada tradicional, por exclusão de objeto (LOO-CV) pode levar a resultados excessivamente otimistas quando há replicatas de um mesmo indivíduo. Isso acontece porque amostras do mesmo sujeito podem estar simultaneamente nos conjuntos de treino e teste, violando a independência necessária entre eles.

Na LOSO-CV, por sua vez, todas as replicatas associadas a um mesmo sujeito (ou amostra, no nosso caso) são excluídas simultaneamente em cada iteração da validação, sendo utilizadas como conjunto de teste, enquanto o restante das amostras compõe o conjunto de calibração. Essa técnica assegurou que a avaliação do modelo fosse baseada na variabilidade interindividual real**,** minimizando o risco de superestimação da performance por influência de replicatas. Esse processo é repetido para cada observação no conjunto de dados, permitindo que o modelo fosse testado em diferentes conjuntos de dados de treinamento (Lopez; Etxebarria-Elezgarai; Amigo; Seifert, 2023)

Considerando que a escolha adequada do número de variáveis latentes é uma etapa crucial na construção de modelos preditivos, foram avaliados modelos com diferentes números de componentes (variando de 1 a 8). A seleção desse parâmetro é essencial, pois um número insuficiente de variáveis pode resultar em **subajuste** do modelo, deixando de captar informações relevantes; por outro lado, um número excessivo leva ao **sobreajuste**, incorporando ao modelo variações não relacionadas à propriedade de interesse, como ruído experimental. Para cada modelo, foram calculados a média e o desvio padrão da acurácia obtida por validação cruzada, os quais foram representados graficamente para visualizar a evolução do desempenho em função do número de variáveis latentes. O modelo com maior acurácia média — isto é, com o maior número de amostras corretamente classificadas — foi selecionado para a etapa de validação externa (Ferreira, 2015).

3.3.5.2 Avaliação de amostras anômalas

Antes de iniciar a construção do modelo multivariado de classificação realizamos uma análise visual dos dados espectrais para identificar possíveis erros grosseiros dos dados. Esta visualização foi realizada antes e após o pré-processamento dos dados. Amostras com erros grosseiros de análise foram removidas antes de iniciar a construção do modelo de classificação.

Os parâmetros Hotelling's T² e Q residual foram utilizados como ferramentas de diagnóstico para avaliar o comportamento das amostras em relação ao modelo de PLS-DA, a nível de significância de 5%, ou seja, nível de confiança de 95%, conforme descrito por Santana; Souza; Almeida; Breitkreitz *et al.* (2020).

O T² quantifica a distância das amostras no espaço dos componentes latentes, permitindo identificar amostras influentes ou extremas dentro do modelo. A medida de T^2 de *Hotelling* está relacionada com a distância da amostra até o centro dos dados, e seu cálculo é realizado para cada amostra empregando a equação 3:

$$(T)^2_{Hotelling} = \frac{t_i^T (T^T T)^{-1} t_i}{I-1} \quad \text{(Equação 3)}$$

em que **T** é a matriz de escores das amostras do conjunto de treinamento com I amostras e R variáveis latentes e $\mathbf{t}_i$ é a i-linha da matriz **T**.

O Q residual mede a variância não explicada, apontando amostras mal representadas. Os resíduos da soma quadrática, também conhecidos como resíduos Q, representam a parte do bloco **X** não modelada pelo PLS-DA, sendo Q calculado, para cada amostra, utilizando a equação:

$$Q = r_i r_i^T \quad \text{(Equação 4)}$$

A análise conjunta desses parâmetros por meio do gráfico T² vs Q permitiu classificar as amostras como as que pertencem o modelo (baixas T² e Q), extremas, mas ainda explicadas (alta T², baixa Q) ou as que não pertencem ao modelo (alta Q e/ou alta T²) (Lopez; Etxebarria-Elezgarai; Amigo; Seifert, 2023).

3.3.5.3 Teste de permutação

Para avaliar a significância estatística do modelo, foi conduzido o teste de permutação com 1000 iterações. O objetivo deste teste foi verificar se a performance observada é melhor do que a obtida por mero acaso.

Nesta abordagem, os rótulos das classes (vetor y) foram aleatoriamente embaralhados, mantendo-se a matriz de preditores inalterada. A cada permutação, um novo modelo foi gerado e avaliado. Os desempenhos desses modelos aleatórios foram então comparados ao desempenho do modelo original. Quando a performance do modelo original excedeu significativamente os modelos permutados (por exemplo, com **p < 0,05**, via teste de Wilcoxon), considerou-se que o modelo era estatisticamente significativo e não fruto do acaso.

Os valores de R² (coeficiente de determinação) e Q² (coeficiente de previsão) foram calculados para cada um dos 1000 modelos permutados. Esses valores foram comparados com os valores de R² e Q² do modelo original (não permutado). A distribuição dos valores de R² e Q² obtidos das 1000 permutações foi analisada para verificar se os valores do modelo original eram significativamente maiores do que os valores obtidos das permutações aleatórias. O valor de P foi então calculado como a proporção de permutações que resultaram em valores de R² e Q² maiores ou iguais aos valores reais do modelo original. Um valor de P baixo (geralmente < 0,05) foi considerado como altamente improvável que os valores observados de R² e Q²

tenham ocorrido por acaso, confirmando assim a significância do modelo PLS-DA. O procedimento foi realizado na ferramenta *online MetaboAnalys*t (Pang; Chong; Zhou; De Lima Morais et al., 2021).

3.3.5.4 Identificando regiões importantes

As regiões do espectro mais importantes para diferenciação dos grupos foram evidenciadas no gráfico de variáveis importantes na projeção (VIP).

Um gráfico das VIP foi construído a partir do modelo PLS-DA que apresentou o melhor desempenho, com o objetivo de identificar os números de onda mais significativos para prever o diagnóstico de diabetes e dislipidemia. Os picos foram corrigidos com a aplicação da função anti-derivada aos loadings (Oliveri; Malegori; Simonetti; Casale, 2019).

Para a interpretação das regiões importantes identificadas pelo modelo, adotou-se a abordagem sistemática proposta por Coates (2006), que organiza a análise com base nas frequências vibracionais características de grupos funcionais, e as atribuições espectrais apresentadas por Movasaghi; Shazza e And Ur Rehman (2008), que consolidam um extenso banco de dados com as principais frequências de absorção observadas em tecidos biológicos, relacionando-as a grupos funcionais específicos presentes em biomoléculas como proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e polissacarídeos.

3.3.6 Modelos de Machine Learning (ML)

3.3.6.1 Seleção de amostras representativas

Para construção dos modelos de ML foram selecionadas 213 amostras de soro humano coletadas no Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR. As amostras foram divididas em 6 grupos: diabéticas (n=19), pré-diabéticas (n=19), normoglicêmicas com dislipidemia mista (n=11), hipercolesterolemia (n=18), hipertrigliceridemia (n=24) e saudáveis (n=122). Os critérios de atribuição dos grupos foram baseados nos dados pré-analíticos e analíticos dos pacientes.

3.3.6.2 Obtenção dos espectros

As amostras foram analisadas por um espectrômetro de infravermelho Bruker Alpha (Ettlingen, Alemanha) com um acessório de transformada de Fourier por infravermelho de reflexão difusa (FTIR), sob temperatura (25,0 ± 0,2 ºC) e umidade (45-55%) controladas.

O espectro foi adquirido no modo de transmitância usando o software OPUS (versão 6.0) para Windows da Brucker Optics (Billerica, MA, EUA), na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1}, com 32 varreduras e uma resolução de 4 cm^{-1} (Surek; Cobre; Fachi; Santos *et al.*, 2022), resultando em um total de 2540 variáveis. Antes da leitura de cada amostra, o espectro do ar foi obtido e tomado como a medida do branco. Entre as aquisições dos espectros, o dispositivo foi limpo com álcool isopropílico e papel macio. Cada amostra foi analisada três vezes para reduzir estatisticamente a variabilidade intra-paciente.

3.3.6.3 Construção dos modelos de ML

Para construção da matrix X, apenas as colunas dos números de onda mais importantes identificados pelos modelos PLS-DA de diabetes e dislipidemia através das variáveis importantes na projeção foram utilizados para construção dos modelos de machine learning. O conjunto de dados (639 espectros x 13 números de onda) foi dividido em subconjuntos de treinamento/calibração (70%) e teste/validação (30%) conforme a TABELA 6:

TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DE AMOSTRAS NO CONJUNTO DE TREINAMENTO E TESTE

	n-DM (DIS)	**n-DM (HC)**	**n-DM (HT)**	**n-DM (n-DIS)**	**DM**	**Pré-DM**	**Total**
Treinamento	24	36	55	262	40	21	447
Teste	**9**	**16**	**23**	**113**	**17**	**14**	**192**
Total	33	51	78	375	57	45	639

FONTE: A autora (2025)
NOTA: Divisão do conjunto total de espectros em conjunto de treinamento e teste de acordo com os grupos não-diabéticos e não dislipidêmicos (n-DIS), Pré-diabetes (Pré-DM), diabetes (DM), dislipidemia mista (DIS), hipercolesterolemia (HC), e hipertrigliceridemia (HT).

Com o objetivo de selecionar os modelos com o melhor desempenho preditivo, 14 (quatorze) algoritmos de *machine learning* (ML) foram construídos no *Python* (Google Colab) utilizando a biblioteca *PyCaret.* Entre eles, os modelos *Quadratic Discriminant Analsys, Decision Tree Classifier, Random Forest Classifier, Extreme Gradient Boosting, Extra Trees Classifier, LightGradientBoosting Machine, Linear Discriminant Analysis, K Neighbors Classifier, Naive Bayes, Logistic Regression, Ada Boost Classifier, Ridge Classifier, SVM - Linear Kernel e Dummy Classifier.*

Os modelos de treinamento foram avaliados e os resultados obtidos foram comparados qualitativamente. As seguintes performances métricas foram utilizadas para avaliar os modelos: acurácia, sensibilidade (recall), precisão, AUC e tempo de processamento. O melhor modelo foi selecionado para validação através do método StratifiedKFold, e as figuras de mérito do modelo foram analisadas.

Para calcular a taxa de erros cometidos pelo classificador, os resultados foram organizados na forma de uma tabela de contingência (ou matriz de confusão), que mostram o número de amostras de cada classe e como elas foram classificadas pelo modelo. Um exemplo desse tipo de tabela para um conjunto de duas classes está ilustrado no TABELA 7. Uma amostra verdadeiramente positiva (VP) é uma amostra da classe 1 (alvo) que foi corretamente classificada como positiva. Amostras falso positivas (FP) são amostras negativas (classe 0) que foram erroneamente previstas como positivas (classe 1). O mesmo raciocínio foi aplicado às amostras verdadeiramente negativas (VN) e falso negativas (FN). Como no presente trabalho temos mais de duas classes a serem previstas, a tabela de contingência foi dada pelo número de amostras previstas em cada classe.

TABELA 7 - EXEMPLO DE UMA TABELA DE CONTINGÊNCIA PARA DUAS CLASSES

		Previsto pelo modelo	
		Classe 1	**Classe 0**
Referência	**Classe 1**	VP	FP
	Classe 0	FN	VP

FONTE: A autora (2025)

3.3.6.4 Figuras de mérito

Da tabela de contingência foi possível calcular as figuras de méritos utilizadas para avaliar os modelos de classificação. Em problemas de classificação, a sensibilidade (*recall*) é a habilidade do modelo classificar corretamente amostras positivas dado que elas são realmente positivas, e é calculada empregando a equação abaixo, onde VP = Verdadeiros Positivos; FP = Falsos Positivos e FN = Falsos Negativos.

$$Sensibilidade\ (recall) = \frac{VP}{VP+FN} \times 100 \quad \text{(Equação 5)}$$

A especificidade (também denominada seletividade) é a capacidade do modelo em identificar corretamente as amostras negativas dado que elas são negativas, e é calculada através da equação abaixo:

$$Especificidade = \frac{VN}{VN+FP} \times 100 \ \text{(Equação 6)}$$

A acurácia (também denominada eficiência) é um parâmetro estatístico que fornece um único valor global para medir o desempenho do modelo de classificação. Seu cálculo é realizado através do número de amostras classificadas corretamente independentemente da classe dividido pelo número total de amostras, conforme mostra a equação abaixo:

$$Acurácia = \frac{VP+VN}{VP+VN+FN+FP} \times 100 \ \text{(Equação 7)}$$

A precisão indica, entre todas as vezes que o modelo previu a classe positiva, quantas vezes ele acertou. É útil quando o custo de um falso positivo é alto — por exemplo, em diagnósticos de doenças, onde indicar que um paciente tem a doença (quando na verdade não tem) pode levar a tratamentos desnecessários.

$$Precisão = \frac{VP}{VP+FP} \times 100 \ \text{(Equação 8)}$$

O F1-score é uma métrica que combina precisão e *recall* em um único valor, especialmente útil quando há desequilíbrio entre as classes ou quando é importante considerar tanto os falsos positivos quanto os falsos negativos.

$$Equação\ 5 - F1 - score = \ 2\ \frac{Precisão\ x\ Recall}{Precisão + Recall}$$ (Equação 9)

A AUC (*area under the curve*) refere-se à área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A curva ROC plota no Eixo Y a sensibilidade e no Eixo X a especificidade, e representa a probabilidade de que o classificador classifique corretamente uma instância positiva como mais provável do que uma negativa. Valores de AUC iguais a 1,0 equivalem a um classificador perfeito.

O tempo de processamento (*processing time*) é a quantidade de tempo que um modelo ou sistema leva para realizar uma determinada tarefa, como treinar um modelo, fazer uma predição ou executar um algoritmo. Em machine learning, essa métrica é importante para avaliar a eficiência computacional, especialmente ao comparar modelos com desempenhos semelhantes

Os modelos de treinamento foram avaliados no treinamento e os resultados obtidos foram comparados qualitativamente. O melhor modelo foi selecionado para validação, e as figuras de mérito do modelo foram analisadas.

3.4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

3.4.1 Dados populacionais

A TABELA 8 mostra os valores de hemoglobina glicada, glicose e o perfil lipídico de cada grupo. De acordo com o critério laboratorial, as concentrações medianas de glicose em jejum foram significativamente mais altas nos grupos pré-diabetes (P<0,001) e diabetes (P<0,001), quando comparadas ao grupo sem diabetes. A mediana da HbA1c, como parâmetro de glicemia de longo prazo, foi significativamente maior nos grupos pré-diabetes e diabetes (P<0,001), quando comparada à mediana do grupo sem diabetes. Não houve diferença estatística entre os níveis medianos de triglicerídeos (P=0,65) e colesterol LDL (P=0,09) no grupo sem

diabetes e nos grupos com pré-diabetes e diabetes. A TABELA 9 apresenta os valores do perfil lipídico do grupo normoglicêmico.

TABELA 8 - DADOS DA POPULAÇÃO INVESTIGADA DE ACORDO COM OS GRUPOS

	Grupos		
Parâmetro	**Grupo pré-DM (n=10)**	**Grupo DM (n=10)**	**Grupo n-DM (n=40)**
Idade, anos	56 (39-64)	50 (35-57)	46 (32-65)
Sexo feminino, n/total	3/10	1/10	17/40
HbA1C (%)	5.85 (5.80-6.05)	8.70 (8.03-10.38)	**5.00 (4.73-5.18)***
Glicose (mg/dL)	113 (109-117)	230 (183-278)	**91 (86-95)***
Perfil lipídico (mg/dL):			
Triglicerídeos	145 (89-173)	168 (108-236)	158 (85-211)
Colesterol HDL	34 (29-46)	44 (41-51)	55 (43-59)
Colesterol LDL	126 (95-144)	102 (85-133)	157 (102-176)
Dislipidemia, n (%)	5 (50)	7 (70)	30 (75)

FONTE: A autora (2025). NOTA: As amostras foram agrupadas de acordo com as classes: não-diabéticos (nDM), pré-diabetes (pré-DM) e diabéticos (DM). Os resultados laboratoriais estão em mediana (intervalos interquartis) após o teste de normalidade de Shapiro Wilk. A idade está reportada em mediana e range (mín-max). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os doentes com os controles não diabéticos. Quando os resultados indicarem, as diferenças significativas entre pares foram calculadas usando o teste de comparações múltiplas DSCF (não diabéticos x outros grupos), *P < 0,05 estão sinalizadas em negrito.

TABELA 9 - DADOS DO GRUPO NÃO DIABÉTICO (N-DM)

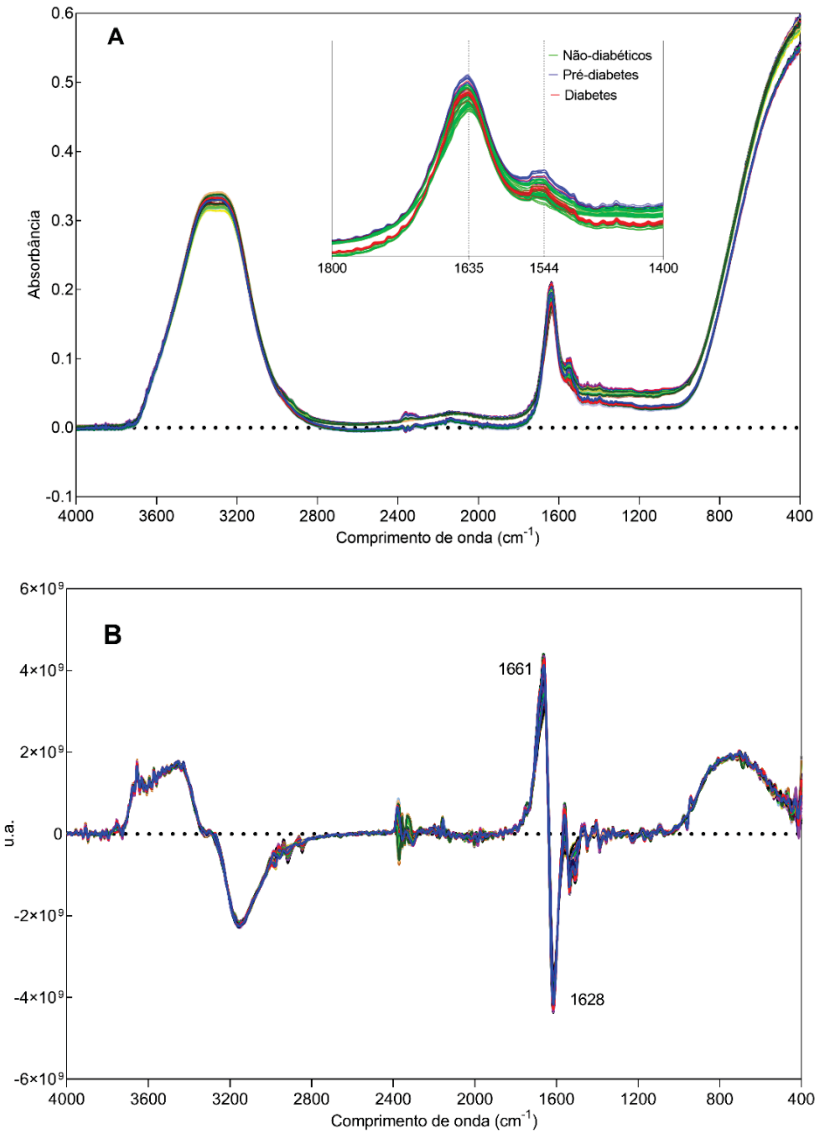
Parâmetro	**n-DM Sem dislipidemia**	**n-DM Com DIS- mista**	**n-DM Com HC**	**n-DM Com HT**
Idade	43 (±12)	47 (±7)	52 (±9)	44 (±9)
n	10	10	10	10
A1C (%)	4.4 (4.2-4.8)	5.2 (5-5.4)	5.1 (4.9-5.1)	5.1 (4.8-5.2)
Glicose (mg/dL)	87 (80-92)	94 (88-98)	93 (89-95)	90 (81-94)
Triglicerídeos (mg/dL)	62 (43-107)	**201 (176-268)***	111 (76-133)	**213 (170-232)***
Colesterol HDL (mg/dL)	57 (51-69)	47 (33-55)	59 (54-72)	49 (36-56)
Colesterol LDL(mg/dL)	110 (82-121)	**175 (163-188)***	**161 (150-175)***	104 (81-119)

FONTE: A autora (2025). NOTA: As amostras foram agrupadas de acordo com tipo de dislpidemia: dislipidemia mista (DIS), hipercolesterolemia (HC) e hipertrigliceridemia (HT). Os resultados laboratoriais estão em mediana (intervalos interquartis) após o teste de normalidade de Shapiro Wilk. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os doentes com os controles saudáveis. Quando os resultados indicarem, as diferenças significativas entre pares foram calculadas usando o teste de comparações múltiplas DSCF (saudável x outros grupos), *P < 0,05 sinalizados em negrito.

3.4.2 Espectros MIR-FTIR

Os espectros médios de absorbância no infravermelho médio, apresentados na FIGURA 26, ilustram a evolução dos sinais antes (A) e após o pré-processamento (B).

FIGURA 26 – ESPECTROS DE ABSORBÂNCIA



FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Média dos espectros de absorbância no infravermelho médio das amostras de indivíduos não-diabéticos (n=40), indivíduos pré-diabéticos (n=10), e indivíduos diabéticos (n=10), representados pelas linhas verdes, azuis e vermelhas, respectivamente. NOTA: a absorbância do espectro pós-tratado (esquerda) foi dada em unidades arbitrárias (u.a.).

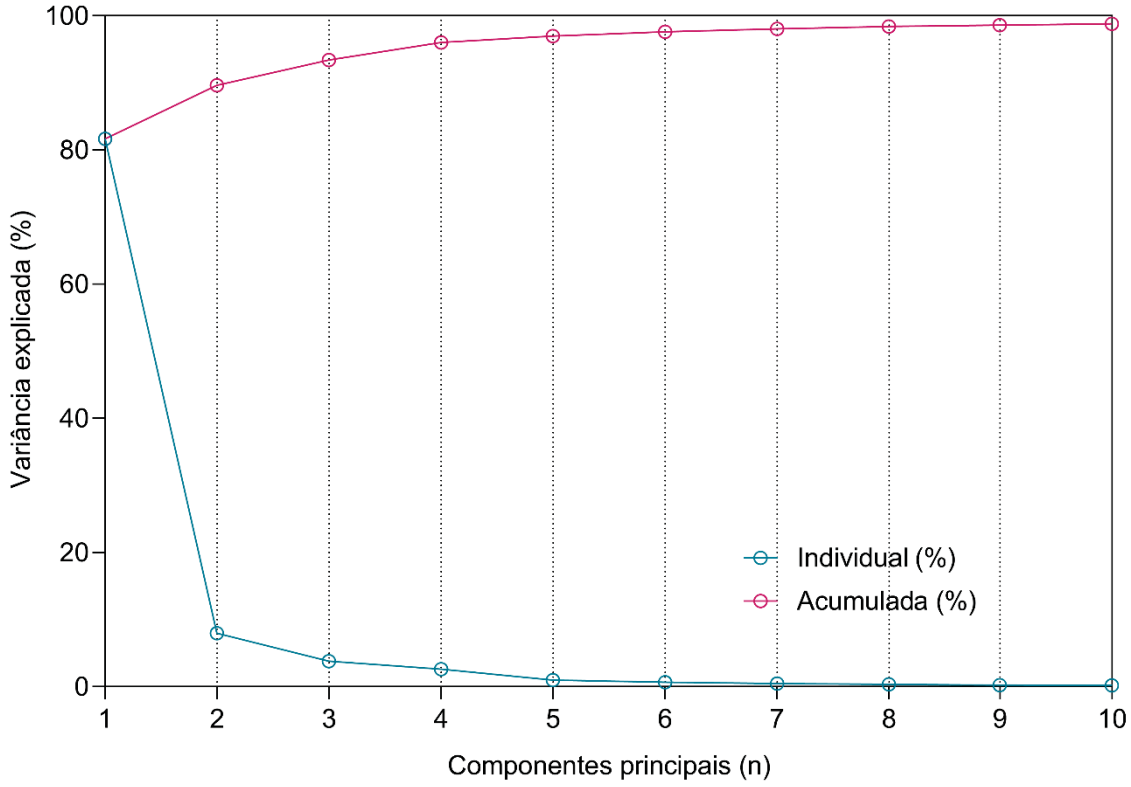
O pré-processamento foi realizado por meio da aplicação da 1ª derivada de Savitzky-Golay, com polinômio de 2º grau e janela de 15 pontos, precedido de suavização. Observa-se que, após o tratamento, houve correção eficaz da linha de base e acentuação das diferenças espectrais sutis entre os grupos**,** especialmente em regiões associadas a vibrações de grupos funcionais relevantes. Esse pré-processamento foi vantajoso para destacar variações estruturais e resolver bandas sobrepostas, contribuindo para a construção de modelos mais sensíveis na discriminação entre os estados glicêmicos.

3.4.3 Análise de componentes principais

3.4.3.1 Escolha do número de componentes principais

O modelo de análise de componentes principais construído conseguiu efetivamente reduzir a dimensionalidade das variáveis, com três componentes principais explicando 93,41% da variância total do conjunto de dados. A porcentagem de variância explicada individualmente pelas três primeiras componentes foi de, respectivamente 81,66%, 7,96% e 3,79% (FIGURA 27).

FIGURA 27 - VARIÂNCIA EXPLICADA PELO MODELO PCA

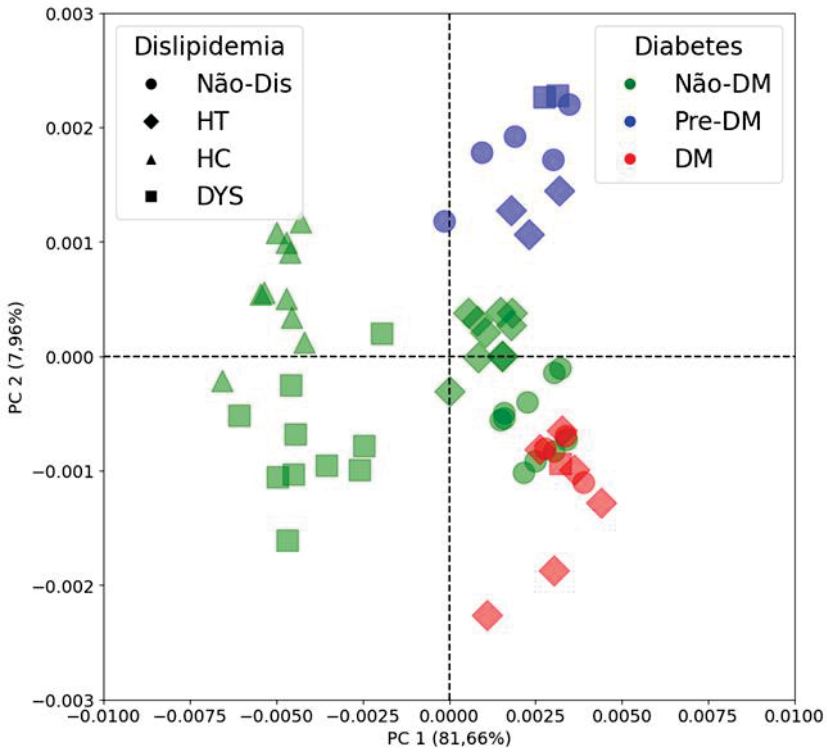


FONTE: A autora (2025).
LEGENDA: O eixo X reprenta o número de componentes principais. O eixo Y representa a porcentagem de variância explicada pelo modelo. A variância individual % está representada pela linha azul e a variância acumulada está representada pela linha vermelha.

3.4.3.2 Escores das componentes principais

A FIGURA 28 apresenta o gráfico de dispersão dos escores das amostras nas duas primeiras componentes principais. As classes das amostras foram representadas pelas cores verde (não-diabéticos), azul (pré-diabetes) e vermelho (diabetes), e o *status* lipídico das amostras foi representado pelas diferentes formas geométricas, de acordo com a legenda. O gráfico evidenciou a formação de agrupamentos distintos entre as três classes de amostras. No quadrante superior direito estão as amostras pré-diabéticas, no quadrante inferior direito estão as amostras diabéticas, e em uma posição intermediária, as amostras não diabéticas.

FIGURA 28 – GRÁFICO DOS ESCORES DE PC1XPC2

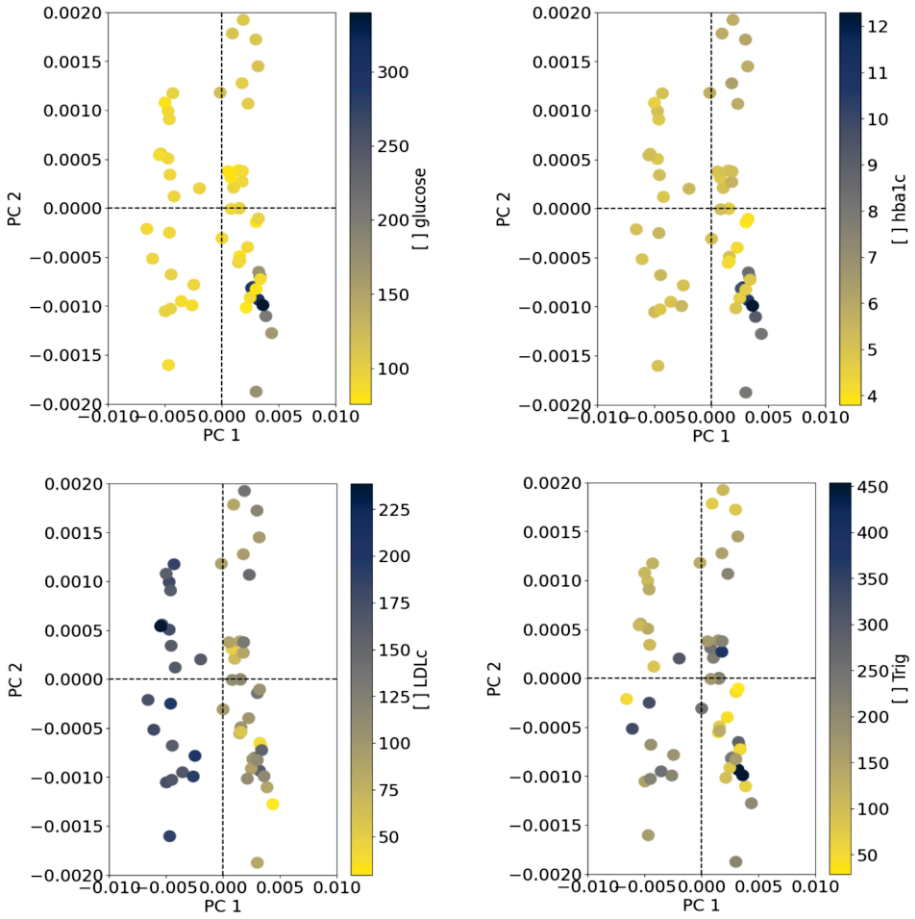


FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Gráfico de dispersão dos escores das amostras nos componentes principais 1 *versus* 2. As cores representam o status diabético (não diabético = azul, pré-diabético = verde, diabético = vermelho) e as formas geométricas representam o status dislipidêmico (triângulo = hipercolesterolemia, quadrado = dislipidemia mista, losango = hipertrigliceridemia, círculo = não dislipidêmico).

Podemos observar uma distribuição gradativa dos grupos glicêmicos ao longo do eixo PC1, com indivíduos não diabéticos posicionados predominantemente à esquerda (valores negativos), pré-diabéticos no centro e diabéticos à direita (valores positivos), indicando que este componente pode estar refletindo a progressão do estado glicêmico. Já no eixo PC2, há distribuição vertical diferenciada entre os símbolos que representam o estado lipídico, indicando que o PC2 foi sensível à variação no perfil lipídico, **principalmente entre os indivíduos sem diabetes.**

A FIGURA 29 exibe o gráfico de dispersão dos escores das amostras nas componentes principais 1 *versus* 2, conforme a concentração dos analitos. Observa-se um claro gradiente de cor ao longo do PC1 para glicose e HbA1c, indicando que este componente está associado às variações glicêmicas. Em contraste, o PC2 demonstra relação mais visível com os níveis de triglicerídeos, especialmente em indivíduos não diabéticos. Já o LDLc não apresentou padrão de distribuição evidente nos dois primeiros componentes, sugerindo influência menos pronunciada ou variância dispersa em PCs secundários. Esses resultados confirmam que os principais componentes extraídos via PCA refletem padrões metabólicos relevantes, com potencial para discriminação entre perfis clínicos a partir de dados espectrais.

FIGURA 29 – CONCENTRAÇÕES DOS ANALITOS DE ACORDO COM OS ESCORES DE PC1xPC2



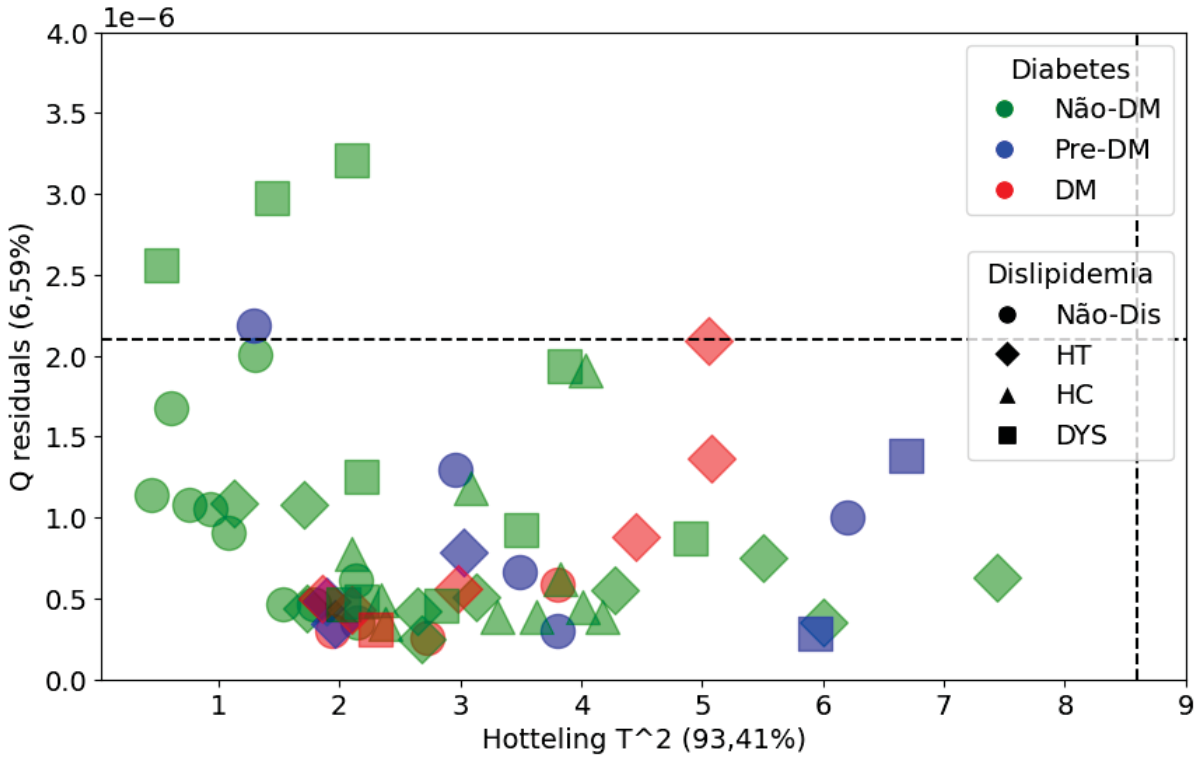
FONTE: A autora (2025). NOTA: Gráfico de dispersão dos escores das amostras nas componentes principais 1 versus 3 de acordo com as concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c), triglicérides (trig) e colesterol LDL (LDLc). LEGENDA: As cores tornam-se mais escuras quanto maior a concentração dos analitos nas amostras. HbA1c = hemoglobina glicada; Trig = triglicerídeos. PC = componente principal

Embora a componente principal 3 (PC3) tenha explicado apenas uma fração modesta da variância total dos dados (3,79%), sua análise foi conduzida com o intuito de investigar possíveis padrões adicionais não capturados pelos dois primeiros componentes. Os escores das amostras nos gráficos PC1 × PC3 foram avaliados em relação às concentrações de glicose, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol LDL (LDLc) e triglicerídeos. Verificou-se que a PC3 contribuiu de forma pontual e limitada para a diferenciação dos grupos, com alguma separação visual entre concentrações elevadas de triglicerídeos e HbA1c, mas sem evidência clara de associação com os níveis de LDLc (APÊNDICE 4).

3.4.3.3 Avaliação de amostras anômalas (outliers)

Como podemos observar na FIGURA 30, não houve amostras *outliers* (anômalas) quando utilizado o limite de confiança de 95%. As amostras 14, 19, 20 (não diabéticos com dislipidemia) e 48 (pré-diabetes) tiveram valores de resíduos superiores ao limite de confiança ao usar três componentes principais. Essas amostras apresentaram altos níveis de colesterol LDL e triglicerídeos, mas foram consideradas significativas para o modelo e não foram excluídas. Nenhuma amostra apresentou valores de Hotteling acima do intervalo de confiança.

FIGURA 30 - GRÁFICO DE T^2 *HOTELLING VS* RESÍDUOS Q DO MODELO PCA

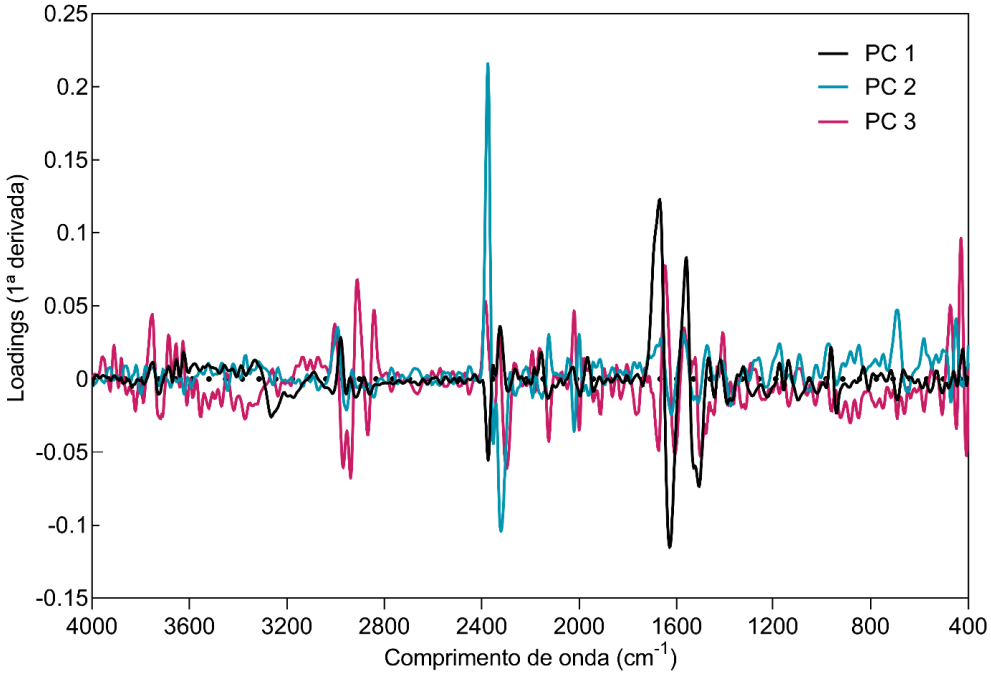


FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Gráfico dos valores de Hotteling T^2 *versus* Resíduos Q do modelo PCA utilizando 3 componentes principais. As cores representam o status diabético (não diabético = azul, pré-diabético = verde, diabético = vermelho) e as formas geométricas representam o status dislipidêmico (triângulo = hipercolesterolemia, quadrado = dislipidemia mista, losango = hipertrigliceridemia, círculo = não dislipidêmico).

3.4.3.4 Identificando regiões importantes

A FIGURA 31 representa o gráfico de loadings dos três primeiros componentes obtido após o pré-processamento (1ª derivada). O gráfico indica as regiões espectrais que tiveram importância significativa no agrupamento das amostras. Em particular, as regiões de 1800-1400 e 3000-2800 cm^{-1} parecem ser de grande importância.

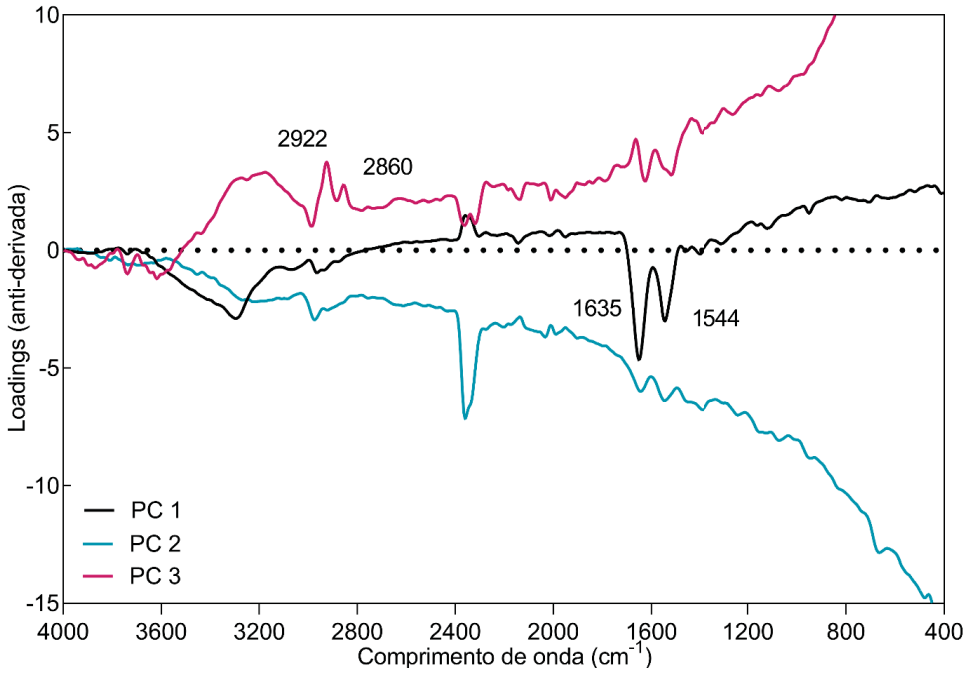
FIGURA 31 - GRÁFICO DE LOADINGS DAS 3 COMPONENTES PRINCIPAIS



FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Gráfico de loadings das componentes principais 1, 2 e 3 do conjunto de dados dos espectros das amostras do laboratório escola. A PC1 é representada pela linha preta, a PC2 é representada pela linha azul e a PC3 é representada pela linha magenta. O pré-processamento aplicado foi suavização (Savitz Goulay) + 1ª derivada.

Após aplicação da função anti-derivada aos loadings para correção dos sinais e possibilitar a interpretação direta dos picos, podemos observar na FIGURA 32 os principais comprimentos de onda responsáveis pela formação dos agrupamentos observados no gráfico de escores. Os números de onda espectrais mais importantes foram 1544 cm^{-1} (banda de amida II), 1635 cm^{-1} (banda de amida I), 2860 cm^{-1} (alongamento de CH - lipídios) e 2922 cm^{-1} (vibração de alongamento assimétrico de CH_2 de cadeias de acila - lipídios).

FIGURA 32 – GRÁFICO DOS LOADINGS APÓS A FUNÇÃO ANTI-DERIVADA



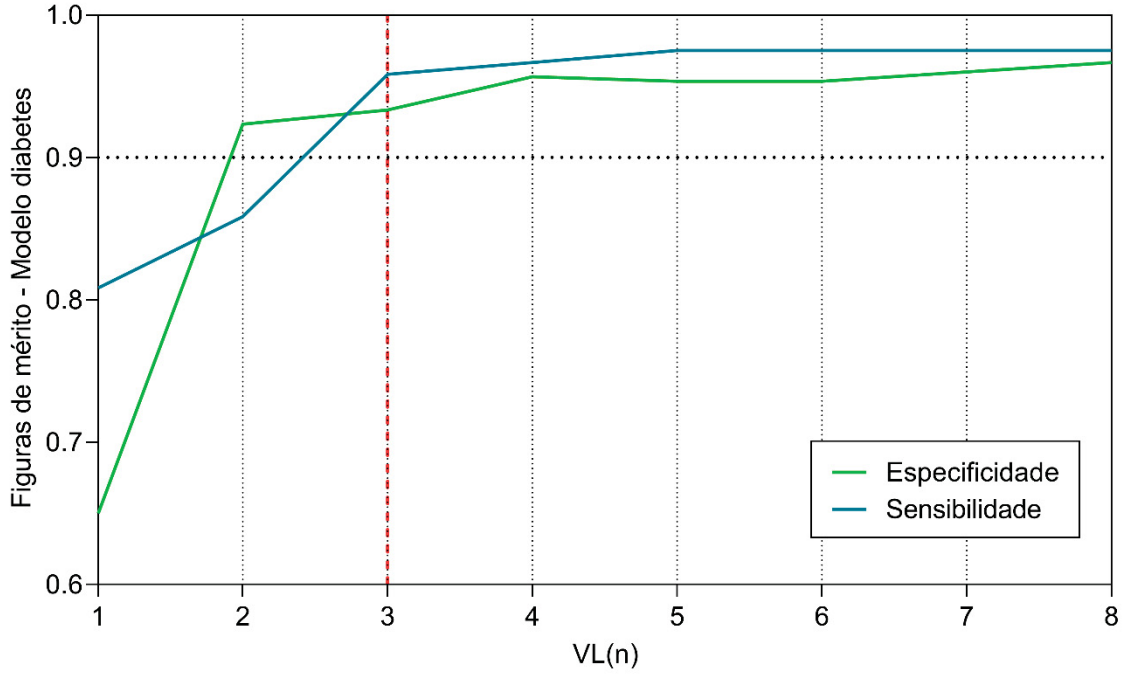
FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Gráfico de loadings das componentes principais 1, 2 e 3 do conjunto de dados dos espectros das amostras após a aplicação da função anti-derivada para correção dos picos. A PC1 é representada pela linha preta, a PC2 é representada pela linha azul e a PC3 é representada pela linha magenta. O pré-processamento aplicado foi suavização (Savitz Goulay) + 1ª derivada.

3.4.4 Análise discriminante – PLS-DA

3.4.4.1 Validação cruzada nos modelos PLS-DA

A FIGURA 33 apresenta os valores médios de sensibilidade e especificidade, com seus respectivos desvios padrão, em função do número de variáveis latentes (VL) utilizadas na validação cruzada (*leave one subject out*) do modelo PLS-DA de **diabetes.** No gráfico do diabetes, observa-se uma tendência de melhora progressiva tanto da sensibilidade quanto da especificidade à medida que se aumenta o número de VLs. Com apenas uma VL, a sensibilidade é moderada (0,81 ± 0,16), enquanto a especificidade é mais baixa (0,65 ± 0,21), indicando desempenho inicial limitado do modelo. A partir de três VLs, já se nota um desempenho elevado, com sensibilidade de 0,96 ± 0,72 e especificidade de 0,93 ± 0,09.

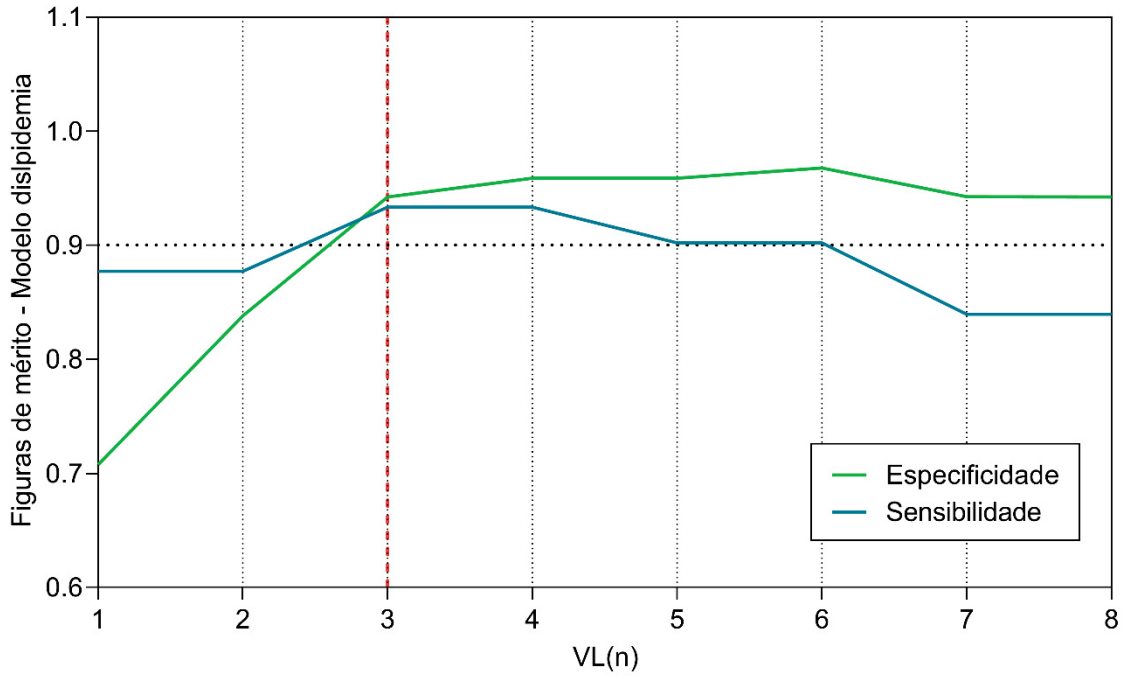
FIGURA 33 - FIGURAS DE MÉRITO DO MODELO DE TREINAMENTO DE DIABETES



FONTE: A autora (2025). NOTA: Figuras de mérito dos modelos PLS-DA durante a validação cruzada conforme o número de variáveis latentes (de 1 a 8). Os resultados são apresentados como mediana e desvio padrão entre as classes no modelo de diabetes. LEGENDA: A linha verde representa a especificidade. A linha azul representa a sensibilidade (capacidade de identificar corretamente os indivíduos com diabetes). A linha tracejada vertical vermelha destaca o ponto correspondente a 3 variáveis latentes. A linha tracejada horizontal preta marca o valor de 0,90, servindo como referência de alto desempenho.

. Como podemos observar na FIGURA 34, os modelos de treinamento de PLS-DA de dislipidemia construído apenas com as amostras não diabéticas alcançou acurácia superior a 95% a partir de 3 variáveis latentes. Os gráficos de validação cruzada demonstram que os modelos com 3 variáveis latentes são os mais apropriados, pois atingem altos níveis de sensibilidade e especificidade (ambos > 0,94), com desempenho estável e sem indícios de sobreajuste. O aumento do número de VLs além desse ponto não traz melhorias significativas, indicando que 3 VLs são suficientes para capturar a variabilidade relevante do sistema.

FIGURA 34 - FIGURAS DE MÉRITO DO MODELO DE TREINAMENTO DE DISLIPIDEMIA



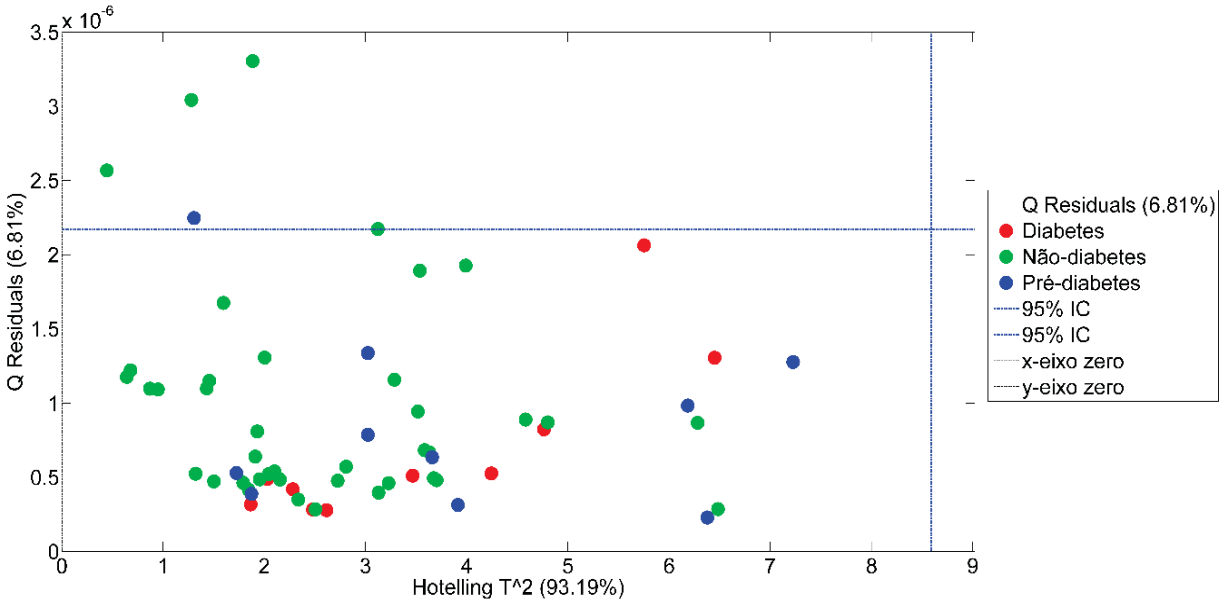
FONTE: A autora (2025). NOTA: Figuras de mérito dos modelos PLS-DA durante a validação cruzada conforme o número de variáveis latentes (de 1 a 8). Os resultados são apresentados como mediana e desvio padrão entre as classes do modelo de dislipidemia. LEGENDA: A linha verde representa a especificidade. A linha azul representa a sensibilidade (capacidade de identificar corretamente os indivíduos com diabetes). A linha tracejada vertical vermelha destaca o ponto correspondente a 3 variáveis latentes. A linha tracejada horizontal preta marca o valor de 0,90, servindo como referência de alto desempenho.

Ao construirmos o modelo PLS-DA para discriminação de dislipidemia apenas com as amostras diabéticas e pré-diabéticas, a acurácia máxima alcançada foi de 65%, utilizando 8 variáveis latentes (APÊNDICE 5). Essas amostras sistematicamente apresentaram erros de predição altos no diagnóstico de dislipidemia, sugerindo que a presença de diabetes interfere nos perfis espectrais relacionados à dislipidemia. Como já demonstrado na análise exploratória (FIGURA 28), os dados espectrais dessas amostras não se agruparam de acordo com o seu *status* lipídico

3.4.4.2 Avaliação de amostras anômalas nos modelos PLS-DA

Com o número de variáveis latentes previamente definido, foi construído um gráfico de T² de Hotelling versus Q residual para avaliar a presença de amostras anômalas com 3 variáveis latentes (FIGURA 35). No modelo de diabetes (gráfico superior) observa-se que todas as amostras estão dentro dos limites estabelecidos para o T² de Hotelling; entretanto, quatro amostras apresentaram valores elevados de Q residual, ao nível de significância de 5% (95% de confiança), representado pelas linhas tracejadas azuis, considerando-se o modelo com 3 variáveis latentes. O alto valor de Q residual indica que essas amostras não foram adequadamente representadas pelo modelo, apesar de não serem influentes no modelo (baixo T²).

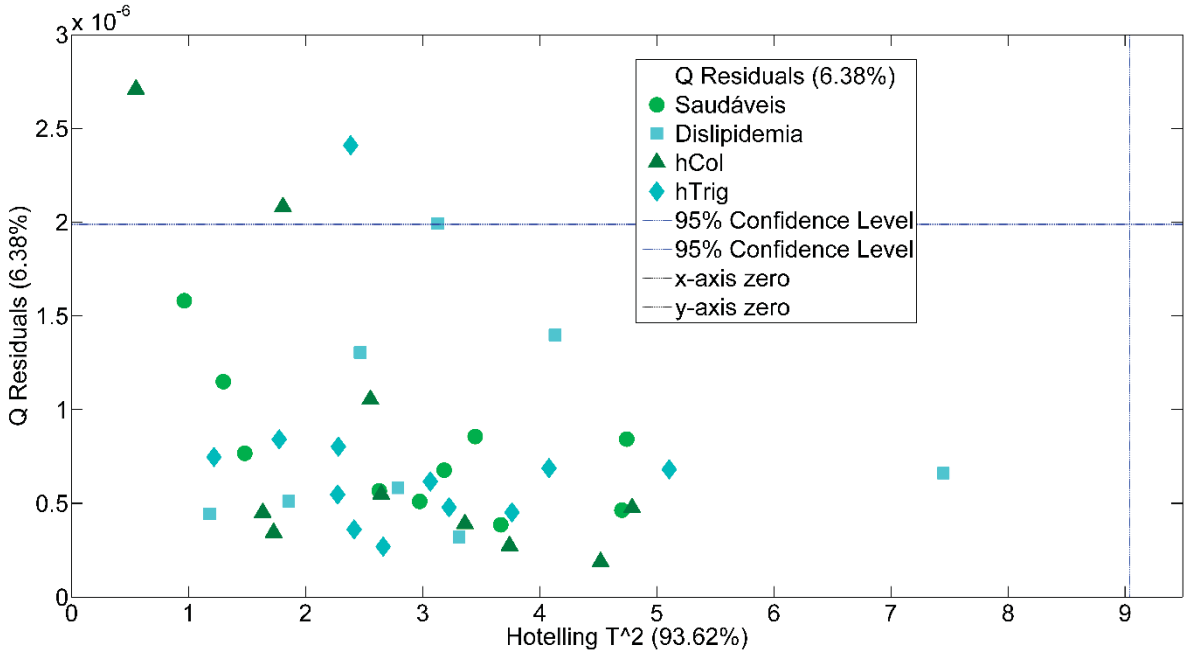
FIGURA 35 - GRÁFICO DE T^2 *HOTELLING VS* Q RESIDUAL DO MODELO PLS-DA DE DIABETES



FONTE:A autora (2025). NOTA: Gráficos dos valores de Hotteling T^2 versus Resíduos Q dos modelos utilizando 3 variáveis latentes. Eixo X (Hotelling T²): representa o quanto a amostra está distante do centro do modelo no espaço das variáveis latentes (VLs). Valores maiores indicam amostras extremas, mas ainda bem explicadas. Eixo Y (Q residuals): indica a parte da variância da amostra que não foi explicada pelo modelo. Valores altos sugerem que o modelo não conseguiu representar bem essas amostras. LEGENDA: As linhas verticais e horizontais indicam os limites críticos (IC 95%) para T² e Q residual, respectivamente. As cores representam o status diabético (não diabético = azul, pré-diabético = verde, diabético = vermelho).

No modelo de dislipidemia (FIGURA 36) todas as amostras estão dentro dos limites do T^2 de Hotelling e do Q resíduals, a nível de significância de 5%, ou seja, nível de confiança de 95% (linhas tracejadas azuis nas figuras). entretanto, quatro amostras apresentaram valores elevados de Q residual, indicando que essas amostras não foram adequadamente representadas pelo modelo, apesar de não serem influentes no modelo (baixo T^2). Nenhuma amostra foi excluída dos modelos.

FIGURA 36- GRÁFICO DE T^2 *HOTELLING VS* Q RESIDUAL DO MODELO PLS-DA DE DISLIPIDEMIA

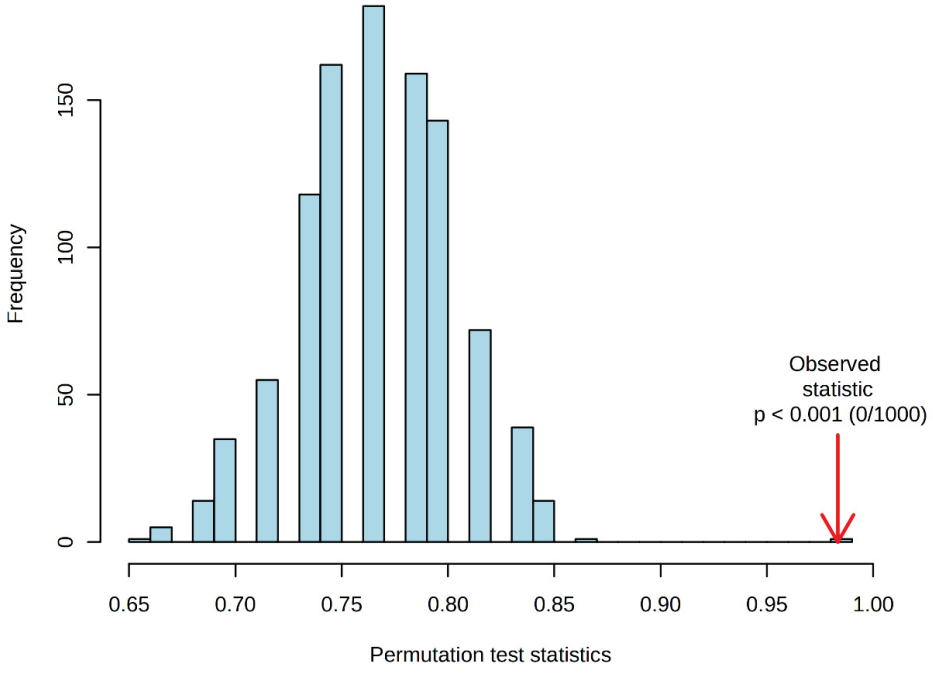


FONTE:A autora (2025).
NOTA: Gráficos dos valores de Hotteling T^2 versus Resíduos Q dos modelos utilizando 3 variáveis latentes. Eixo X (Hotelling T^2): representa o quanto a amostra está distante do centro do modelo no espaço das variáveis latentes (VLs). Valores maiores indicam amostras extremas, mas ainda bem explicadas. Eixo Y (Q residuals): indica a parte da variância da amostra que não foi explicada pelo modelo. Valores altos sugerem que o modelo não conseguiu representar bem essas amostras. LEGENDA: As linhas verticais e horizontais indicam os limites críticos (IC 95%) para T^2 e Q residual, respectivamente. As formas geométricas representam o status lipídico (saudáveis – círculos, dislipidemia mista – quadrados, hipercolesterolemia – triângulos, hipertrigliceridemia – losangos).

3.4.4.3 Validação interna dos modelos PLS-DA utilizando testes de permutação

Na FIGURA 37 podemos observar o resultado dos testes de permutação dos modelos PLS-DA de diabetes. O histograma mostra a distribuição estatística de desempenho. Os valores elevados de acurácia do modelo original (seta vermelha) em relação às permutações aleatórias sugerem que a relação entre as variáveis preditoras e as classes é real e não fruto de coincidências aleatórias, já que nenhum dos modelos permutados superou o desempenho do modelo verdadeiro. Por isso, o teste de permutação indica que a probabilidade de esse resultado ter ocorrido por acaso é menor que 0,001 (ou seja, $p < 0,001$). Esses resultados indicam que a probabilidade de o desempenho do modelo ter ocorrido ao acaso é extremamente baixa, o que reforça sua validade estatística e sugere que ele está capturando uma relação real entre os dados espectrais e a presença das alterações metabólicas.

FIGURA 37 - TESTE DE PERMUTAÇÃO DO MODELO PLS-DA DE DIABETES



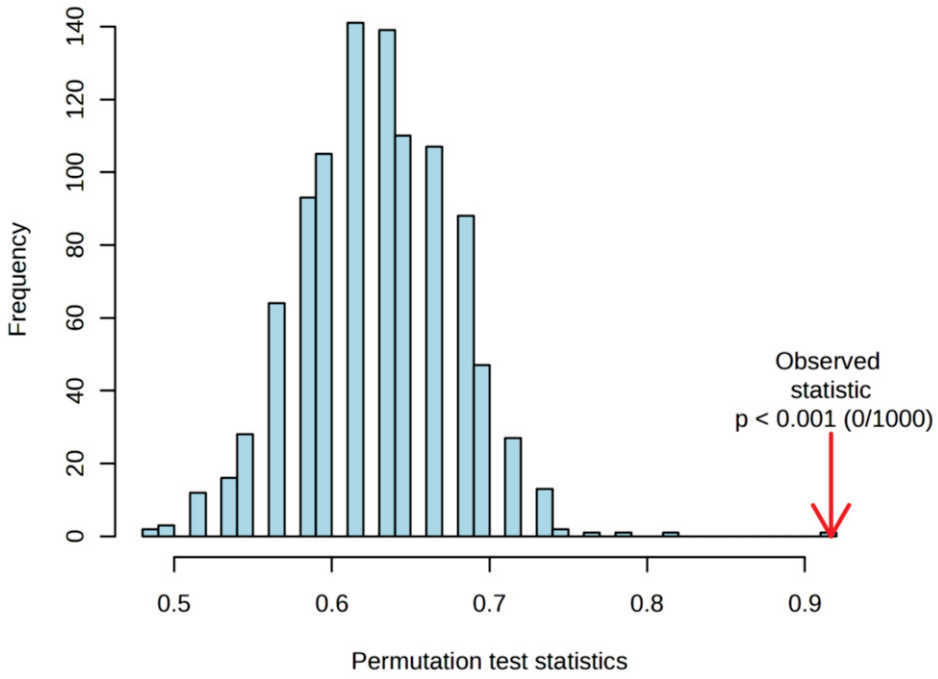
FONTE: A autora (2025). NOTA: O gráfico refere-se ao teste de permutação do modelo de diabetes.

De acordo com os resultados dos testes de permutação dos modelos PLS-DA de dislipidemia contendo as amostras diabéticas e pré-diabéticas (APÊNDICE 6) podemos afirmar que os modelos PLS-DA desenvolvidos com essas amostras não foram estatisticamente significativos no diagnóstico de dislipidemia, sugerindo que a

relação entre as variáveis preditoras e as classes não é real e pode ser fruto de coincidências aleatórias. Portanto, não podemos ter confiança na validade das previsões feitas pelos modelos PLS-DA para o diagnóstico de dislipidemia em amostras diabéticas e pré-diabéticas. Portanto, apenas o modelo de dislipidemia com amostras não diabéticas foi validado.

Como podemos observar na FIGURA 38, os modelos PLS-DA de dislipidemia contendo as amostras não diabéticas apresentaram resultados estatísticos significativos (P<0,001). Os valores elevados de R^2 e Q^2 em comparação com as permutações aleatórias sugere que a relação entre as variáveis preditoras e as classes é real e não fruto de coincidências aleatórias. Portanto, podemos ter confiança na validade das previsões feitas pelos modelos PLS-DA para o diagnóstico de dislipidemia, em amostras não diabéticas.

FIGURA 38 - TESTE DE PERMUTAÇÃO DO MODELO PLS-DA DE DISLIPIDEMIA



FONTE: A autora (2025). NOTA: O gráfico refere-se ao teste de permutação do modelo dislipidemia contendo apenas amostras normoglicêmicas.

3.4.4.4 Identificação de variáveis importantes na projeção nos modelos PLS-DA

O gráfico de escores das variáveis importantes na projeção mostra os comprimentos de onda mais promissores na criação dos modelos, permitindo a correlação com a fisiopatologia das doenças. Os picos acima da linha de base em y=1,00 foram considerados importantes para a discriminação das amostras. Os picos destacados foram corrigidos pela aplicação da função anti-derivada aos *loadings*. As áreas mais importantes do espectro relacionadas a cada uma das classes dos modelos construídos com 3 variáveis latentes estão representadas na FIGURA 39.

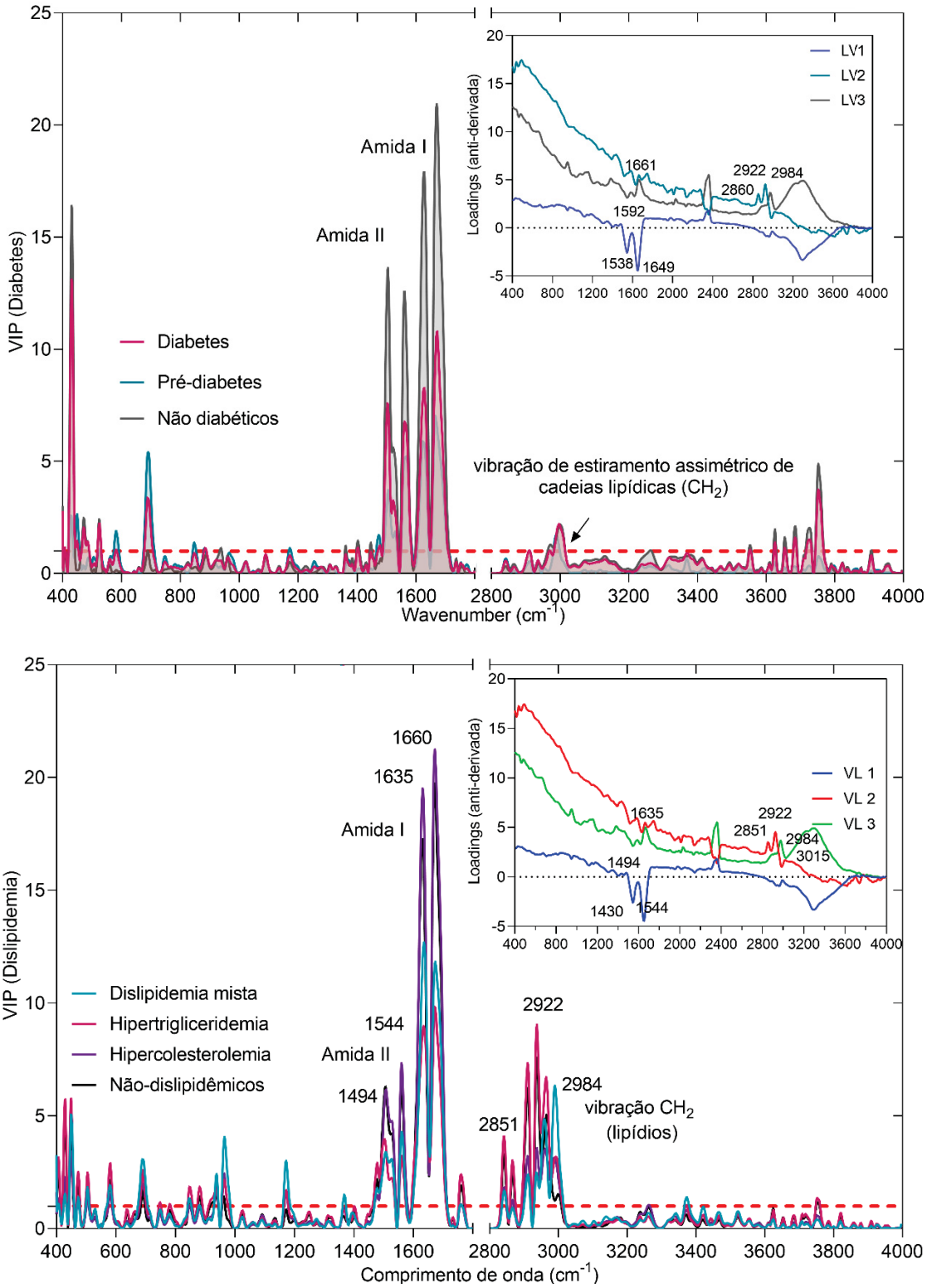
A correspondência química das vibrações dos grupos funcionais das biomoléculas desses picos selecionados foi realizada de acordo com Coates (2006); Movasaghi; Shazza e And Ur Rehman (2008). De acordo com as referências citadas, a região de 2400-2000 cm^{-1} é frequentemente associada à água ou a bandas de segunda ordem e, portanto, foi excluída das figuras.

As variáveis mais importantes identificadas pelos modelos de PLS-DA corresponderam a bandas espectrais em regiões associadas a funções químicas relevantes para os estados metabólicos analisados. No modelo voltado à discriminação do **diabetes**, destacaram-se os comprimentos de onda **1538 cm^{-1}**, **1592 cm^{-1}**, **1649 cm^{-1}** e **1661 cm^{-1}**, todos localizados na **região das amidas I e II**, com contribuições atribuídas principalmente a vibrações de **C=O**, **C=N** e **N–H**, além de bandas associadas às bases nitrogenadas **adenina, timina, guanina e citosina** — componentes estruturais de proteínas e ácidos nucleicos.

Para o modelo de **dislipidemia**, as variáveis mais influentes incluíram os comprimentos de onda **1430 cm^{-1}** (associado a grupos metileno em polissacarídeos e celulose), **1494 cm^{-1}** (CH), **1544 cm^{-1}** (Amida II), **1635 cm^{-1}** (Amida I) e **2651 cm^{-1}** (estiramento N–H de grupos amina, como NH_3).

Por fim, bandas **comuns aos dois modelos** foram observadas em **2922 cm^{-1}** e **2984 cm^{-1}**, associadas ao estiramento assimétrico de **CH_2** de cadeias lipídicas e a vibrações **CH**, respectivamente. A banda em **3015 cm^{-1}**, específica do modelo de dislipidemia, corresponde à vibração de **CH** presente em lipídios.

FIGURA 39 – GRÁFICO DE VIP DOS MODELOS PLS-DA



FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Gráfico das variáveis importantes na projeção no modelo PLS-DA. O limiar está representado pela linha tracejada vermelha. **Gráfico superior:** Os comprimentos de onda importantes para as classes diabetes, pré-diabetes e não diabéticos estão representados pelas linhas rosa, verde e cinza, respectivamente. **Gráfico inferior**: Os comprimentos de onda importantes para as classes dislipidemia mista, hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada e indivíduos saudáveis estão representados pelas linhas vermelha, verde, azul escuro e azul claro, respectivamente.

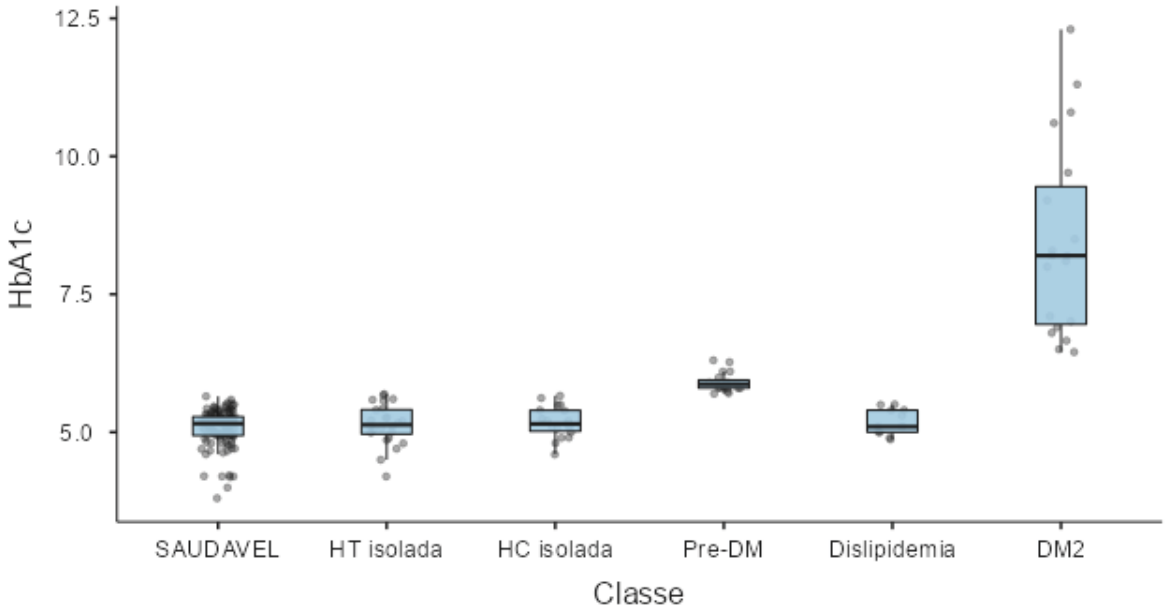
3.4.5 Construção dos modelos de machine learning

3.4.5.1 Dados populacionais

As FIGURAS 40 a 43 ilustram os níveis de hemoglobina glicada, glicose e o colesterol LDL e triglicerídeos de cada grupo. De acordo com o critério laboratorial, as concentrações medianas de glicose em jejum foram significativamente mais altas nos grupos pré-diabetes (P<0,001) e diabetes (P<0,001), quando comparadas ao grupo sem diabetes. A mediana da HbA1c, como parâmetro de glicemia de longo prazo, foi significativamente maior nos grupos pré-diabetes e diabetes (P<0,001), quando comparada à mediana do grupo sem diabetes.

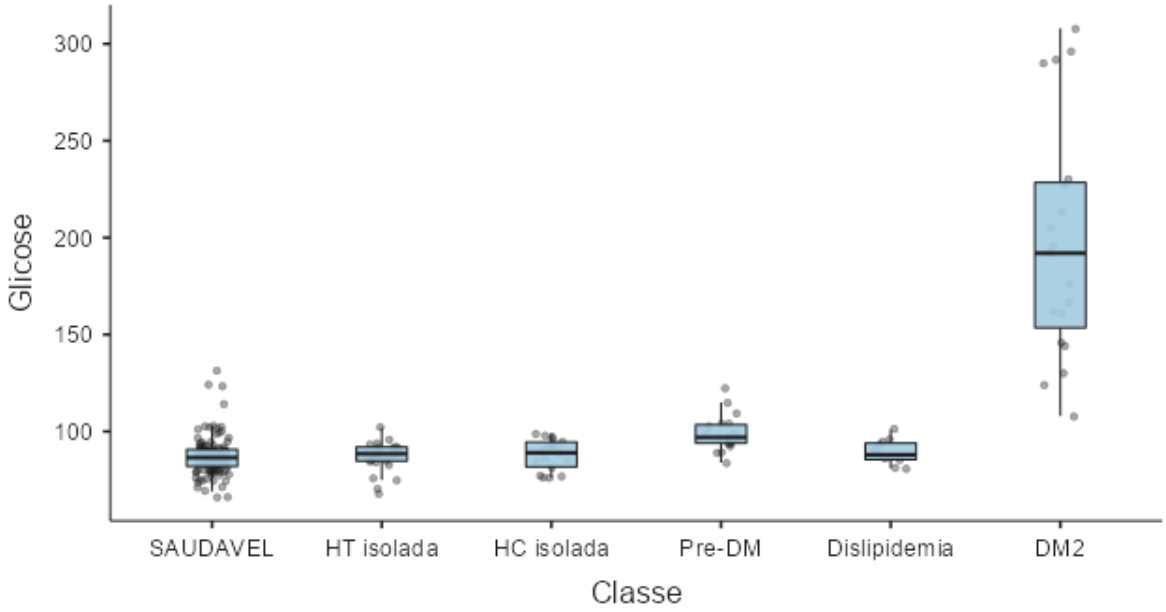
Os níveis de colesterol LDL foram significativamente maiores nos grupos hipercolesterolemia isolada e dislipidemia mista. Os níveis de triglicérides foram significativamente maiores nos grupos hipertrigliceridemia isolada, dislipidemia mista, pré-diabéticos e diabéticos.

FIGURA 40 – NÍVEIS DE HBA1C DAS AMOSTRAS DE ACORDO COM A CLASSE



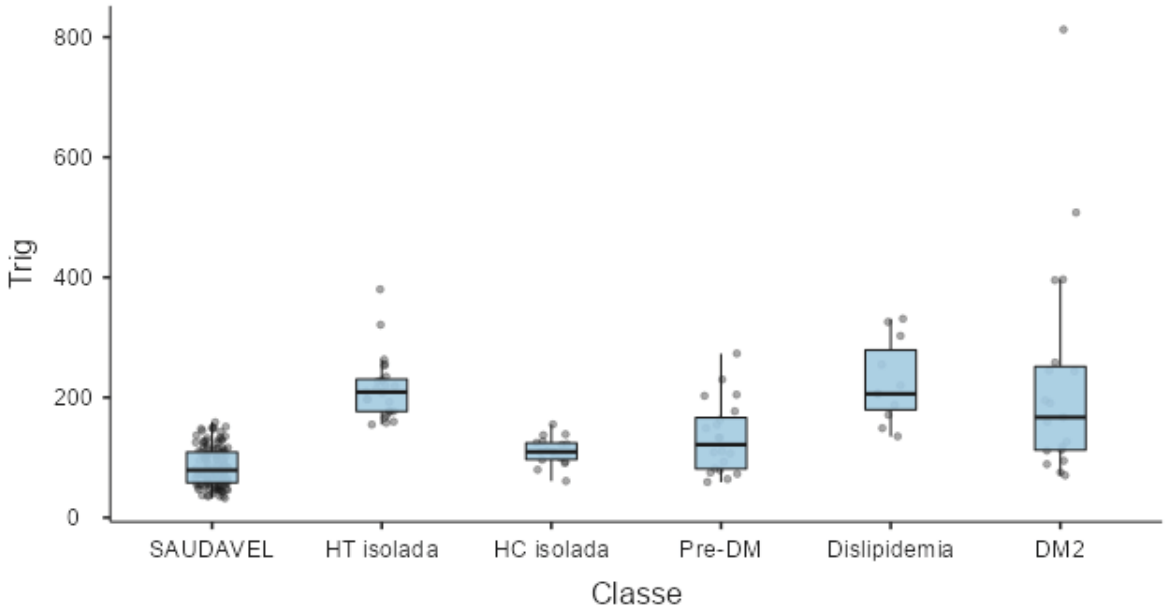
FONTE: A autora (2025).

FIGURA 41 - NÍVEIS DE GLICOSE DAS AMOSTRAS DE ACORDO COM A CLASSE



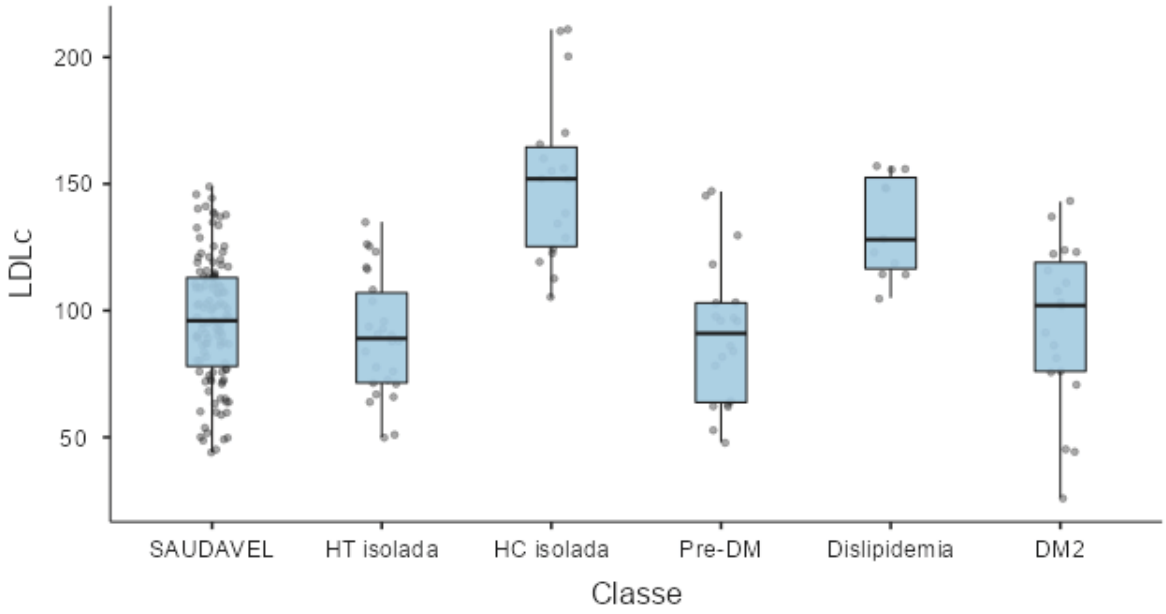
FONTE: A autora (2025).

FIGURA 42 - NÍVEIS DE TRIGLICERÍDEOS DAS AMOSTRAS DE ACORDO COM A CLASSE



FONTE: A autora (2025).

FIGURA 43 – NÍVEIS DE LDLC DAS AMOSTRAS DE ACORDO COM A CLASSE



FONTE: A autora (2025).

3.4.5.2 Construção dos modelos de ML

Os resultados da performance métrica dos modelos estão detalhados na TABELA 10. Os modelos de boosting, especialmente o Extreme Gradient Boosting Classifier (XGB) demonstraram-se os mais eficazes para a tarefa de previsão. A combinação entre alto desempenho preditivo (acurácia, recall, precisão e F1) e capacidade de generalização (Kappa e MCC elevados) justificou sua seleção como modelo final.

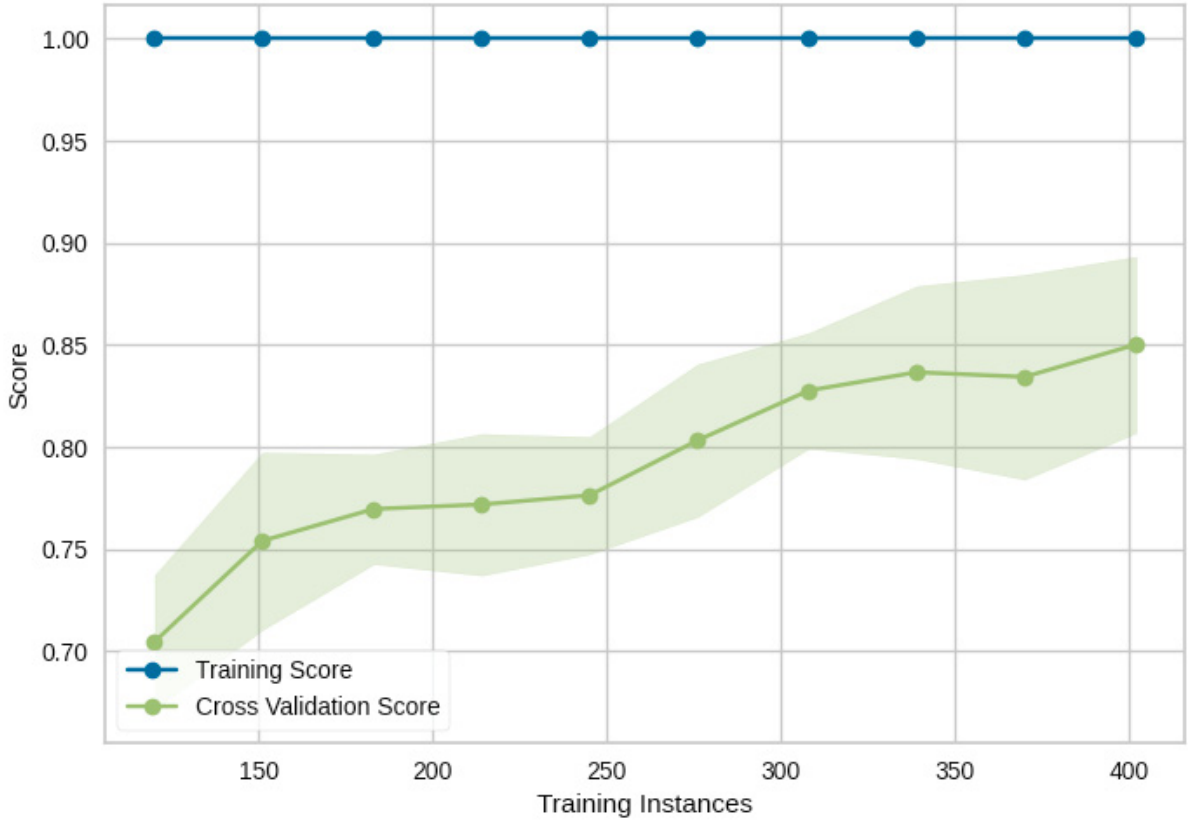
TABELA 10 – FIGURAS DE MÉRITO DOS MODELOS DE MACHINE LEARNING

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
xgboost	Extreme Gradient Boosting	0.8410	0.9364	0.8410	0.8422	0.8268	0.7338	0.7452	0.2500
gbc	Gradient Boosting Classifier	0.8252	0.0000	0.8252	0.8294	0.8083	0.7025	0.7170	1.4370
lightgbm	Light Gradient Boosting Machine	0.8054	0.9409	0.8054	0.8117	0.7915	0.6761	0.6858	1.0410
dt	Decision Tree Classifier	0.7871	0.8330	0.7871	0.8026	0.7862	0.6706	0.6749	0.0520
et	Extra Trees Classifier	0.7721	0.9311	0.7721	0.7658	0.7459	0.6109	0.6276	0.1920
rf	Random Forest Classifier	0.7564	0.9205	0.7564	0.7388	0.7282	0.5827	0.6001	0.3860
knn	K Neighbors Classifier	0.7494	0.8953	0.7494	0.7565	0.7379	0.5861	0.5935	0.0540
ada	Ada Boost Classifier	0.6643	0.0000	0.6643	0.6021	0.6128	0.4074	0.4317	0.1460
lda	Linear Discriminant Analysis	0.6421	0.0000	0.6421	0.5627	0.5846	0.3652	0.3866	0.0340
qda	Quadratic Discriminant Analysis	0.6288	0.0000	0.6288	0.6539	0.6208	0.4041	0.4091	0.0370
lr	Logistic Regression	0.5682	0.0000	0.5682	0.3230	0.4118	0.0000	0.0000	0.6850
ridge	Ridge Classifier	0.5682	0.0000	0.5682	0.3237	0.4124	0.0025	0.0066	0.0570
dummy	Dummy Classifier	0.5682	0.5000	0.5682	0.3230	0.4118	0.0000	0.0000	0.0350
svm	SVM - Linear Kernel	0.4060	0.0000	0.4060	0.3697	0.3360	0.0277	0.0442	0.0840
nb	Naive Bayes	0.2726	0.6539	0.2726	0.4679	0.2899	0.0938	0.1188	0.0390

FONTE: A autora (2025).

A Figura 44 mostra a curva de aprendizado do modelo XGB. O desempenho no conjunto de treinamento manteve-se próximo de 1.00 em todas as etapas, indicando alto ajuste aos dados. A pontuação em validação cruzada aumentou progressivamente com mais instâncias de treino, alcançando cerca de 0,85 com 400 amostras. Esse comportamento sugere overfitting moderado, mas com tendência de melhora na generalização à medida que mais dados são adicionados. Assim, o modelo demonstrou bom desempenho e potencial para uso em triagem, especialmente com ampliação da base de dados.

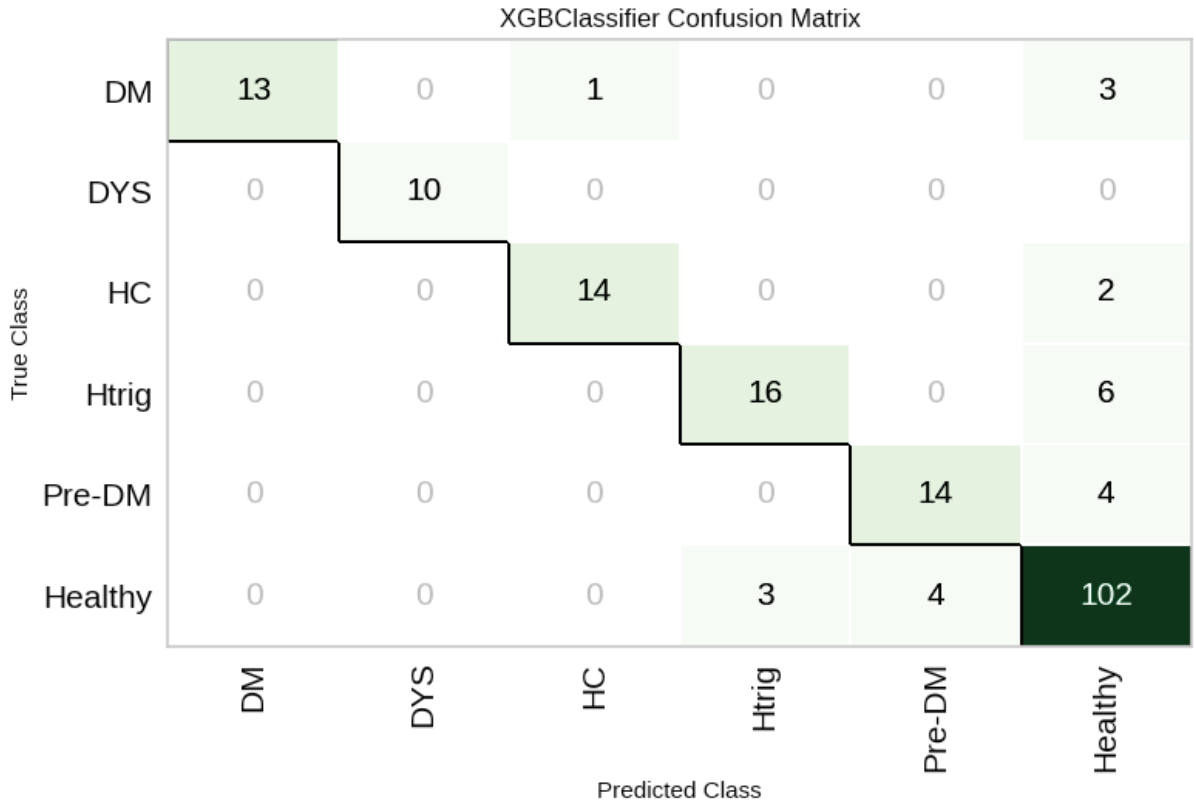
FIGURA 44 – CURVA DE APRENDIZADO PARA O MODELO XGB



FONTE: A autora (2025). NOTA: A linha azul representa a *Training Score* - desempenho do modelo nos dados de treinamento. A linha verde representa o *Cross Validation Score* - desempenho médio em validação cruzada (dados de teste).

Como podemos observar na matriz de confusão do modelo (FIGURA 45). O modelo XGB demonstrou altas taxa de acertos nas classes saudável (102/109), pré-diabetes (14/18), hipercolesterolemia (14/16) e dislipidemia (10/10). A classe diabetes teve 13 acertos em 17 casos, enquanto a hipertrigliceridemia teve 16 acertos em 20. Os erros mais comuns foram a classificação incorreta de indivíduos com alguma condição como saudáveis, o que pode comprometer a sensibilidade do modelo. Ainda assim, o padrão geral indica boa capacidade de identificação das classes, com destaque para o desempenho na detecção de dislipidemia, e ressalva quanto à necessidade de melhorias na detecção de diabetes e hipertrigliceridemia para uso mais robusto em triagem clínica.

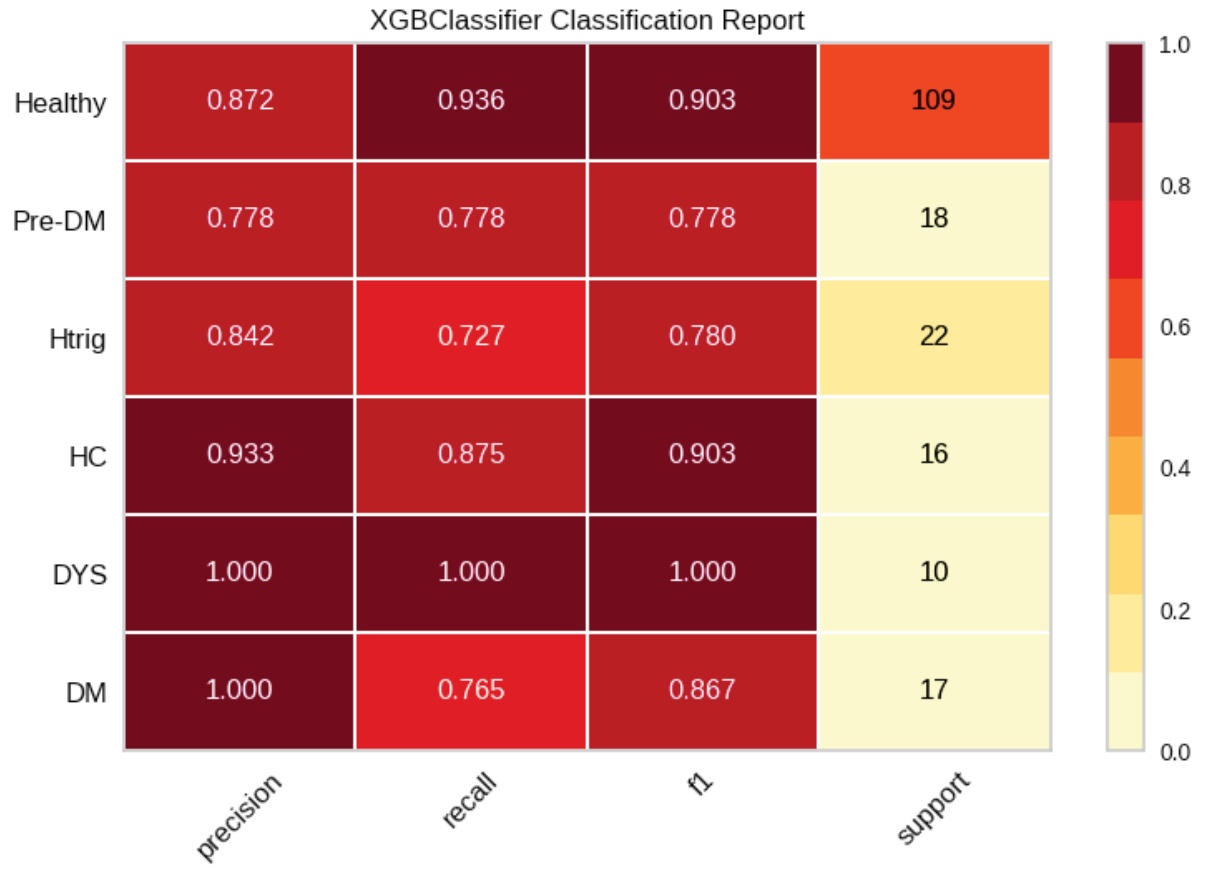
FIGURA 45 – MATRIZ DE CONFUSÃO DO MODELO XGB



FONTE: A autora (2025). NOTA: As linhas representam as classes reais e as colunas, as classes preditas pelo modelo. Os valores na diagonal principal indicam os acertos de classificação, enquanto os valores fora da diagonal correspondem aos erros.

Na FIGURA 46, observamos que o modelo XGB obteve valores de F1-score acima de 0,77 para todas as classes**.** O melhor resultado foi para dislipidemia, com classificação perfeita (F1 = 1,00), seguido das classes saudável, hipercolesterolemia e pré-diabetes. O desempenho foi um pouco inferior nas classes diabetes e hipertrigliceridemia, com destaque negativo para o recall de trigliceridemia (0,727) e diabetes (0,765), indicando maior chance de falsos negativos nessas condições. Esses resultados indicam que o modelo é adequado para triagem, mas deve ser aprimorado para a detecção de diabetes e hipertrigliceridemia.

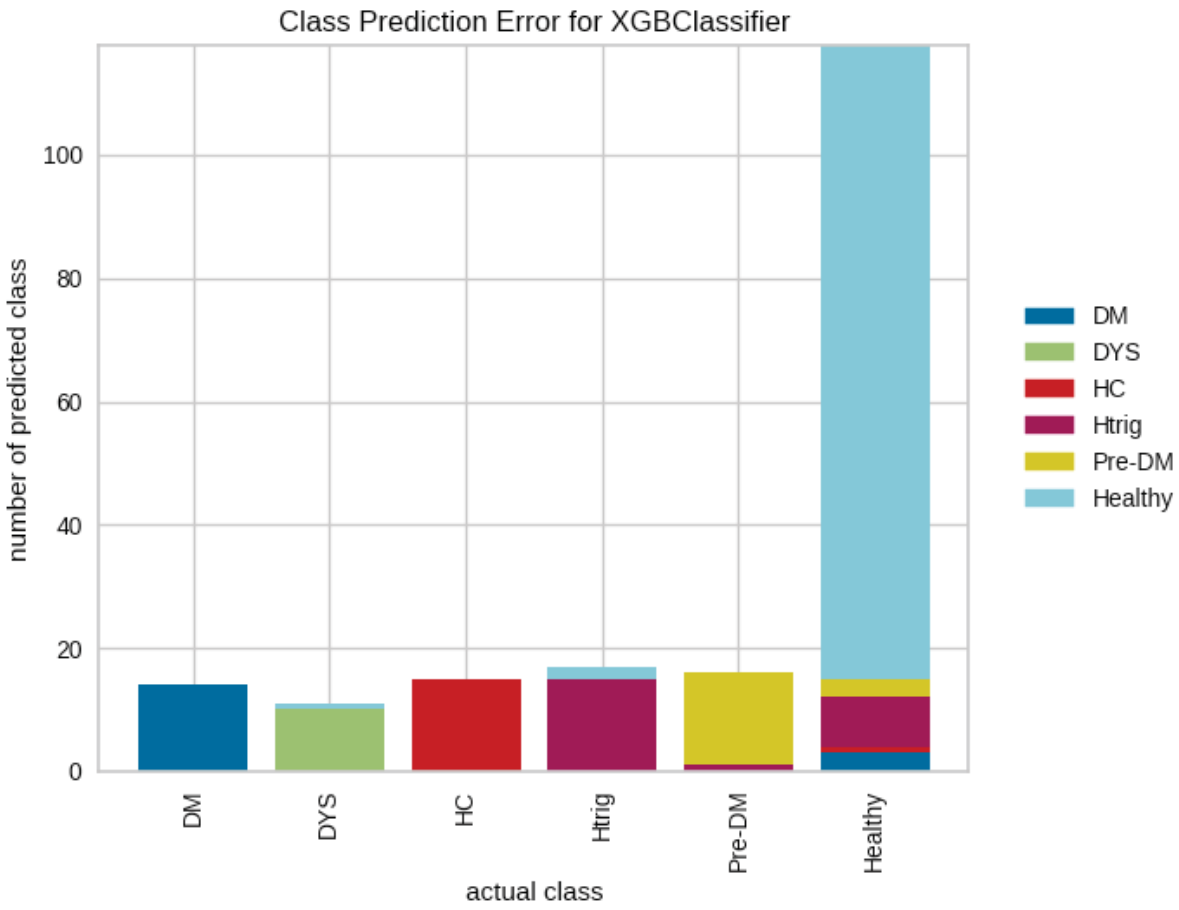
FIGURA 46 – FIGURAS DE MÉRITO DO MODELO XGB



FONTE: A autora (2025). NOTA: A figura apresenta os valores de **precisão**, **recall**, **F1-score** e **número de amostras (support)** por classe, com coloração proporcional ao desempenho (quanto mais escura, melhor a métrica). O modelo foi avaliado nas classes: saudável, pré-diabetes, hipercolesterolemia (Hcol), hipertensão (HT), diabetes (DM) e dislipidemia.

Na FIGURA 47 podemos observar que a maioria dos erros do modelo ocorreu pela classificação incorreta de indivíduos com distúrbios metabólicos como saudáveis, o que reduz a sensibilidade do modelo. As amostras com valores limítrofes podem ter contribuído para esse resultado. Apesar disso, o número de acertos na classe saudável foi elevado, indicando boa especificidade.

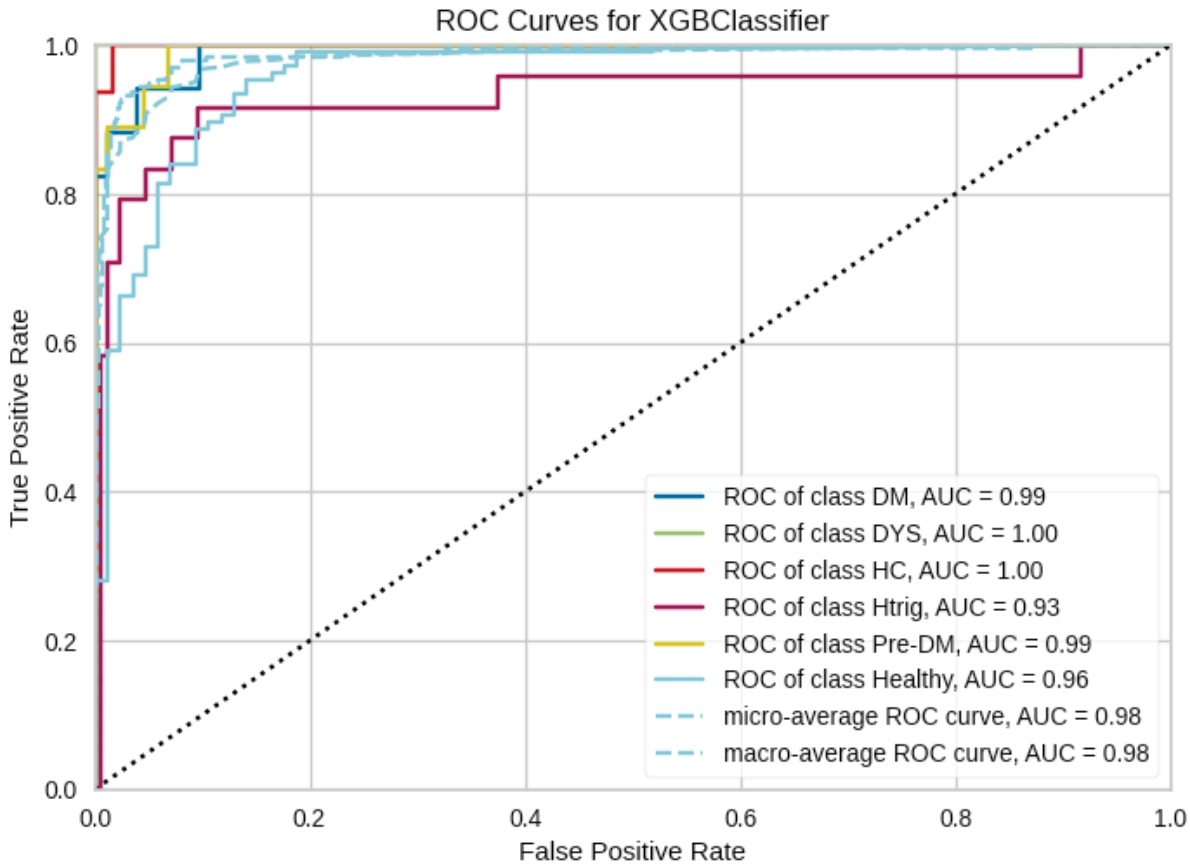
FIGURA 47 – ERRO DE PREDIÇÃO PARA O MODELO XGB



FONTE: A autora (2025). NOTA: O eixo X representa as classes reais, enquanto o eixo Y mostra o número total de predições realizadas para cada classe. As barras são empilhadas por classe predita, permitindo visualizar os erros de classificação (partes coloridas diferentes da classe real) e os acertos (segmento da cor correspondente à classe verdadeira).

A Figura 48 apresenta as curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para o modelo XGB, aplicadas às diferentes classes do problema de classificação multiclasses. Observa-se que o modelo apresentou boa capacidade discriminativa para todas as condições avaliadas, com valores de área sob a curva (AUC) superiores a 0,90. Em especial, a dislipidemia mista e a hipercolesterolemia obtiveram AUC igual a 1,00, indicando desempenho perfeito na distinção dessas condições em relação às demais. As classes pré-diabetes e diabetes também apresentaram AUCs elevados (0,99), sugerindo alta acurácia na detecção precoce dessas alterações metabólicas. A classe saudável obteve AUC de 0,96, reforçando a capacidade do modelo em reconhecer corretamente indivíduos sem alterações. A menor AUC foi observada na classe de hipertrigliceridemia (0,93).

FIGURA 48 – CURVAS ROC PARA O MODELO XGB



FONTE: A autora (2025).
NOTA: Cada curva representa a capacidade do modelo de diferenciar uma classe específica das demais, ou seja, quanto melhor ele é em identificar corretamente cada condição clínica em comparação com todas as outras. O eixo Y mostra a taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) e o eixo X mostra a taxa de falsos positivos (1 - especificidade). Quanto mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo, melhor a performance do modelo para aquela classe.

O modelo *Xtreme Gradient Boosting Machine* (XGB) foi o mais indicado para fins de triagem clínica**,** por apresentar o melhor equilíbrio entre sensibilidade, capacidade discriminativa (AUC), estabilidade de predição (F1-score e MCC) e tempo de treinamento. Seu desempenho favoreceu a detecção de indivíduos com possíveis distúrbios metabólicos sem comprometer excessivamente a precisão, sendo ideal para uso como ferramenta preliminar de rastreamento.

3.5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS DO CAPÍTULO 2

O diabetes e a dislipidemia são doenças que podem não apresentar sintomas em seus estágios iniciais, o que pode dificultar sua detecção antes que progridem para estágios mais graves (Figorilli; Mannarino; Sahebkar; Pirro, 2023). O estudo apresentado neste capítulo teve por objetivo construir subsídios para um método de diagnóstico precoce para diabetes e dislipidemia. Devido à semelhança das características espectrais nos grupos, a quimiometria foi utilizada para identificar características espectrais relacionadas à disfunção metabólica e para fornecer regiões espectrais associadas à alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce**.**

Nossos resultados demonstraram a viabilidade do uso de espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR-MIR), quimiometria e algoritmos de *machine learning* para caracterizar e discriminar os perfis bioquímicos de pacientes com pré-diabetes, diabetes e tipos distintos de dislipidemia.

Nesse contexto, o pré-processamento foi uma etapa fundamental no desenvolvimento do modelo e na melhoria da qualidade dos dados para as análises quimiométricas. A primeira derivada foi capaz de corrigir os deslocamentos da linha de base e melhorar a resolução dos recursos de sinal sobrepostos, o que permitiu o destaque de pequenas diferenças estruturais entre perfis de sinal semelhantes. O algoritmo de suavização Savitzky-Golay também foi integrado para redução de ruído. A função anti-derivativa foi usada para interpretar corretamente os *loadings* (Oliveri; Malegori; Simonetti; Casale, 2019)

Em nosso estudo, usamos a análise de componentes principais (PCA) para análise exploratória. A PCA conseguiu reduzir com sucesso a dimensionalidade das variáveis, onde as três primeiras componentes principais foram capazes de explicar 93% da variância total do nosso conjunto de dados. O modelo evidenciou agrupamentos distintos entre as três classes (diabéticos, pré-diabéticos, normoglicêmicos). Nenhuma amostra *outlier* foi detectada. Nenhuma amostra foi excluída do modelo. Por meio da análise dos *loadings* no PCA, conseguimos identificar regiões espectrais significativas. A região do infravermelho médio selecionada apresentou características potencialmente associadas a distúrbios metabólicos. Vários estudos de interesse biomédico também usaram essas regiões

em sua modelagem quimiométrica (Chesne *et al.*, 2006; Movasaghi; Rehman; ur Rehman, 2008; Yang *et al.*, 2019).

A PCA revelou que as amostras não diabéticas se organizaram em *clusters* distintos de acordo com seu status lipídico, indicando uma correlação entre os perfis espectrais e as variações nos níveis de lipídios. Em contrapartida, as amostras diabéticas não apresentaram essa mesma organização, sugerindo uma maior complexidade nos perfis lipídicos associados ao diabetes.

Corroborando com essas observações**,** Untereiner; Garnotel; Thiéfin e Sockalingum (2020) investigaram o impacto da variação das concentrações de lipídios nos perfis espectrais do plasma e seu impacto na classificação espectral. Os espectros de plasmas lipidêmicos exibiram maior absorbância nas bandas lipídicas e perfis espectrais diferentes em comparação com o plasma de controle.

O *Partial Least Squares Discriminant Analysis* (PLS-DA), embora amplamente empregado na análise de dados ômicos e em outras áreas com conjuntos de dados de alta dimensionalidade, apresenta limitações críticas quando utilizado como método principal de classificação, especialmente em problemas com múltiplos grupos. Conforme discutido por Brereton e Lloyd (2014), seu uso indiscriminado, impulsionado pela popularidade nos pacotes de softwares quimiométricos, pode resultar em interpretações equivocadas, sobretudo na ausência de validação estatística adequada e no uso por não especialistas. No entanto, apesar de suas limitações para fins classificatórios, o PLS-DA tem valor significativo como ferramenta exploratória, especialmente por sua capacidade de gerar visualizações intuitivas, como os gráficos de scores e loadings, que auxiliaram na identificação de variáveis responsáveis pela separação entre os grupos (Brereton; Lloyd, 2014). Essa propriedade foi particularmente útil em nosso estudo, no qual a interpretação das variáveis discriminantes é tão importante quanto a própria classificação

Os resultados obtidos neste estudo reforçaram a importância da escolha adequada da estratégia de validação dos modelos de classificação, especialmente em conjuntos de dados que apresentam estrutura interna, como replicatas de uma mesma amostra ou sujeito. De acordo com Lopez; Etxebarria-Elezgarai; Amigo e Seifert (2023), métodos tradicionais como a validação cruzada do tipo leave-one-out (LOO-CV) podem superestimar a performance de modelos preditivos quando não consideram essa estrutura, permitindo que informações do mesmo indivíduo estejam simultaneamente nos conjuntos de treino e teste. Essa situação pode gerar resultados

otimistas artificiais, comprometendo a capacidade real de generalização do modelo. Nesse sentido, a validação cruzada por exclusão de sujeito (LOSO-CV) foi selecionada como uma estratégia mais rigorosa e adequada, por garantir a independência entre as replicatas. Além disso, o uso do teste de permutação mostrou-se essencial para confirmar a significância estatística do modelo, assegurando que o desempenho obtido não seja fruto do acaso. Essas abordagens forneceram uma base confiável na avaliação da robustez dos modelos PLS-DA construídos.

A capacidade do modelo PLS-DA de identificar diretamente as variáveis mais relevantes para a discriminação entre grupos, por meio da análise dos escores e dos loadings, justificou seu uso como uma etapa exploratória no presente estudo. Essa abordagem permitiu selecionar os comprimentos de onda mais importantes dos dados espectrais associados ao diagnóstico de diabetes e dislipidemia. Com base nessas variáveis discriminantes, foram construídas novas matrizes reduzidas que preservam as informações mais relevantes para a separação entre os grupos. Esses dados refinados foram então utilizados como entrada na biblioteca PyCaret, possibilitando a comparação de diferentes algoritmos de aprendizado de máquina e a seleção dos modelos com melhor desempenho para previsões em dados reais. Essa estratégia integrativa aliou a capacidade interpretativa do PLS-DA ao poder preditivo de modelos supervisionados, otimizando o processo de desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais eficientes e direcionadas.

Inicialmente, o gráfico de T^2 versus Q residual do modelo PLS-DA de diabetes mostrou que o modelo com três variáveis latentes apresentou bom ajuste para a maior parte das amostras, sendo que apenas quatro amostras exibiram valores elevados de *Q residual*, indicando uma possível variabilidade específica não capturada pelo modelo. Nenhuma amostra ultrapassou o limite de T^2, o que sugere a ausência de amostras altamente influentes. Esses resultados apontam para um modelo estável, com boa capacidade de generalização, embora alguns casos individuais mereçam investigação adicional.

A análise das figuras de mérito obtidas por validação cruzada no modelo de diabetes indicou que o modelo de PLS-DA com três variáveis latentes apresentou um desempenho equilibrado, com alta sensibilidade (~0,97) e especificidade (~0,94). Esses valores demonstraram que o modelo foi eficaz tanto na identificação correta de indivíduos com diabetes quanto na exclusão dos não diabéticos. A partir desse ponto, o acréscimo de novas variáveis latentes não resultou em ganhos expressivos, o que

reforçou a escolha de três variáveis como o número ideal. Essa observação foi consistente com a boa prática em modelagem preditiva, segundo a qual a complexidade do modelo deve ser minimizada sem comprometer sua performance (Ferreira, 2015). Além disso, o comportamento das curvas sugeriu ausência de sobreajuste, já que as métricas se estabilizaram e não apresentaram flutuações bruscas, mesmo com o aumento do número de componentes.

No que se refere à dislipidemia, a avaliação da acurácia dos modelos de PLS-DA na validação cruzada revelou diferenças significativas de desempenho entre os subgrupos analisados. O modelo aplicado exclusivamente a detecção de dislipidemia em indivíduos não diabéticos atingiu acurácia superior a 95% com apenas três variáveis latentes, mantendo estabilidade com baixa variabilidade nas iterações de validação cruzada. Esse resultado indica que, na ausência de diabetes, os padrões espectrais associados à dislipidemia são bem definidos e permitem uma separação clara entre as classes.

Em contraste, o modelo PLS-DA para discriminação da dislipidemia aplicado ao grupo diabético demonstrou desempenho substancialmente inferior, com acurácia variando entre 40 a 60%, mesmo com o aumento do número de variáveis latentes. Isso sugere que a presença do diabetes pode mascarar ou sobrepor as assinaturas espectrais típicas da dislipidemia, dificultando a correta classificação.

Fatores como a heterogeneidade metabólica dos indivíduos diabéticos, o uso de medicamentos ou a coexistência de outras alterações bioquímicas podem ter contribuído para esse resultado. A dislipidemia diabética é caracterizada por disfunções quantitativas e qualitativas no metabolismo lipídico. Segundo Krauss e Siri (2004) indivíduos com diabetes tipo 2 frequentemente apresentam um perfil lipídico alterado, marcado por hipertrigliceridemia, redução dos níveis de HDL-colesterol e predominância de partículas de LDL pequenas e densas, que são mais aterogênicas. Além dessas alterações quantitativas, há modificações qualitativas importantes nas lipoproteínas, como a glicosilação induzida pela hiperglicemia, o aumento da suscetibilidade à oxidação e alterações na composição de ácidos graxos. Essas mudanças comprometem a estrutura e a função das lipoproteínas, tornando o perfil lipídico dos indivíduos diabéticos mais heterogêneo e difícil de caracterizar com base apenas em parâmetros tradicionais. Assim, enquanto os indivíduos não diabéticos apresentam variações lipídicas mais previsíveis e organizadas, permitindo a formação de agrupamentos espectrais mais claros, a dislipidemia no diabetes tipo 2 apresentou

perfis dispersos e sobrepostos. A ausência de *clusters* bem definidos em relação ao perfil lipídico nas amostras diabéticas reflete a natureza multifacetada e instável da dislipidemia diabética, como descrito por Krauss e Siri (2004) e Taskinen (2003), destacando a necessidade de abordagens analíticas mais robustas para capturar essa complexidade metabólica.

Os modelos de PLS-DA de diabetes e de dislipidemia desenvolvidos reduziram com eficiência o número de variáveis originais, preservando o máximo de informações relevantes para a discriminação de classes. Através do gráfico de variáveis importantes na projeção (VIP) foi possível a identificação dos números de onda mais importantes no diagnóstico de diabetes e aos tipos de dislipidemia, relacionados principalmente às regiões amida I e II e regiões lipídicas (1800 – 1600 cm^{-1} e 3000 a 2800 cm^{1}). Esses achados reforçaram o papel de alterações nas regiões de proteínas, lipídios e compostos nitrogenados como marcadores espectrais diferenciadores dos perfis metabólicos associados ao diabetes e à dislipidemia. Do ponto de vista químico, as porcentagens de triglicerídeos, colesterol e ácidos graxos presentes nas amostras podem estar mais ou menos aumentadas de acordo com a classe de lipoproteína envolvida na dislipidemia.

Particularmente, as regiões de amida I [1720-1600 cm-1, ν(C=O)] e amida II [1570-1480 cm-1, δ(N-H) + ν(C-H)] foram as mais importantes para discriminar pacientes com diabetes e pré-diabetes. Chesne *et al*. analisaram os espectros de absorção (1700-1500 cm-1) da albumina incubada com concentrações variáveis de glicose. Eles encontraram redução significativa na altura dos picos na área da banda de amida I (1659-1649 cm-1), indicando modificações estruturais possivelmente induzidas por glicação (Chesne *et al.*, 2006). Outro estudo correlacionou o início e a progressão do diabetes com o número de ligações de hidrogênio em espécies de água. Combinando espectros de infravermelho com máquina de vetor de suporte (SVM) e aquafotômica, eles encontraram diferenças distintas na região de 1400-1500 cm-1 (1408, 1416, 1462 e 1522 cm-1) (Li *et al.*, 2020).

Corroborando com nossos resultados, um modelo de diagnóstico rápido de pré-diabetes já foi anteriormente estabelecido com o uso de MIR-FTIR combinado com o algoritmo de aprendizado de conjunto de Árvores de Classificação e Regressão (CART) e eXtreme Gradient Boosting (XGBoost), com precisão de 86,67% e 93,33%, respectivamente. A suavização pelo algoritmo Savitz Goulay e a extração de recursos PCA melhoraram o desempenho do modelo (Yang *et al.*, 2019).

Entre os algoritmos testados para o diagnóstico simultâneo de diabetes e dislipidemias, os de boosting, especialmente o Light Gradient Boosting Classifier**,** demonstraram-se mais eficazes quando utilizaram os comprimentos de onda selecionados pelo PLS-DA. A combinação entre alto desempenho preditivo (acurácia, recall, precisão e F1) e capacidade de generalização (*Kappa* e MCC elevados) justificou sua seleção como modelo final. A matriz de confusão e o relatório de classificação por classe indicaram altas taxas de acerto nas classes saudável, dislipidemia, pré-diabetes e hipercolesterolemia, com destaque para a dislipidemia, que obteve classificação perfeita. As curvas ROC reforçam a excelente capacidade discriminativa do modelo, com AUCs superiores a 0,90 para todas as classes. O modelo apresentou um AUC médio ponderado (micro-AUC) de 0,99 e macro-AUC de 0,98, refletindo alta performance tanto global quanto equilibrada entre as classes, o que o torna adequado para aplicação em triagens clínicas, onde a capacidade de identificar múltiplas condições com elevada sensibilidade é essencial. Portanto, o modelo XGB demonstrou bom desempenho para aplicação em triagem de distúrbios metabólicos, com potencial de aprimoramento por meio de ajustes no limiar de decisão ou aumento da base de dados.

Apesar do bom desempenho geral, o modelo XGB desenvolvido apresentou algumas limitações relevantes. A principal delas é a tendência à ocorrência de falsos negativos, especialmente nas classes diabetes e hipertrigliceridemia, o que pode comprometer a sensibilidade desejada em contextos de triagem. Além disso, a diferença de desempenho entre as classes sugere que o modelo pode estar mais ajustado a padrões específicos, o que limita sua generalização em populações mais heterogêneas. A presença de *overfitting* moderado, evidenciada pela diferença entre as curvas de aprendizado de treino e validação, também indica que o modelo ainda depende de um volume maior de dados para melhorar sua capacidade de generalização. Por fim, o desempenho pode ser influenciado pelo eventual desbalanceamento entre as classes e pela qualidade das variáveis de entrada, reforçando a necessidade de validação em diferentes conjuntos de dados e contextos clínicos.

Apesar dos resultados promissores, este estudo constitui uma *proof of concept* e apresenta limitações que merecem consideração. A definição dos grupos com base em critérios diagnósticos tradicionais pode restringir a sensibilidade do modelo na detecção de riscos metabólicos em fases iniciais. Além disso, a variabilidade no

desempenho entre classes, reforça a necessidade de validação externa em coortes maiores, mais heterogêneas e longitudinais. A adoção de critérios diagnósticos mais dinâmicos e contínuos, integrando aspectos funcionais e espectrais, pode representar um avanço no refinamento de modelos preditivos voltados à medicina personalizada e à intervenção precoce em doenças metabólicas. Nesse contexto, a abordagem proposta neste estudo oferece um caminho promissor para o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais sensíveis, acessíveis e integradas à realidade clínica.

Diante dos resultados promissores obtidos neste estudo, uma perspectiva futura relevante é o desenvolvimento de um dispositivo point-of-care (PoCT) portátil baseado em espectroscopia MIR-FTIR integrada a modelos quimiométricos supervisionados. A identificação de bandas espectrais específicas, com elevado poder discriminativo para diferentes perfis metabólicos, abre caminho para a miniaturização de sistemas de detecção e a implementação de algoritmos de classificação embarcados. Um dispositivo com essas características poderia permitir a triagem rápida, não invasiva e de baixo custo de alterações glicêmicas e lipídicas diretamente no ambiente clínico ou em unidades de atenção primária à saúde. Além disso, o uso de modelos previamente calibrados e otimizados para populações-alvo específicas aumentaria a precisão diagnóstica e contribuiria para a detecção precoce de distúrbios metabólicos, especialmente em indivíduos ainda não diagnosticados. Estudos futuros devem focar na validação externa dos modelos preditivos e na viabilidade técnica da aplicação em amostras reais, como sangue total ou fluido salivar, com vistas à sua transferência para a prática clínica.

4 CONCLUSÃO

Os dois capítulos desta tese abordam, de forma complementar, os desafios e oportunidades relacionados ao diagnóstico de distúrbios metabólicos, com ênfase no diabetes e na dislipidemia. No primeiro capítulo, por meio de uma revisão sistemática com metanálise baseada na análise de Bland-Altman, foi possível demonstrar que, embora muitos dispositivos PoCT para HbA1c apresentem viés analítico médio próximo de zero, essa medida isolada não garante boa concordância com os métodos laboratoriais de referência. Limites de concordância amplos e alta variabilidade entre as medições individuais foram observados em diversos dispositivos, especialmente os baseados em biossensores, o que pode comprometer sua aplicabilidade clínica, sobretudo em situações próximas ao ponto de corte diagnóstico. Os dispositivos baseados em imunoensaio apresentaram melhor desempenho geral, enquanto os baseados em cromatografia por afinidade ao boronato mostraram resultados intermediários. Tais achados ressaltam a importância de considerar não apenas a concordância média, mas também a precisão individual dos dispositivos PoCT, reforçando a necessidade de avaliações conduzidas em ambientes clínicos reais e com protocolos rigorosos de validação.

No segundo capítulo, foi explorada uma abordagem alternativa para diagnóstico precoce do diabetes e dislipidemias, fundamentada na combinação entre espectroscopia no infravermelho médio (MIR-FTIR), quimiometria e aprendizado de máquina. Os resultados demonstraram que essa estratégia é viável para discriminar perfis metabólicos distintos, mesmo em estágios iniciais da doença, como no pré-diabetes. A análise exploratória por PCA permitiu identificar regiões espectrais relevantes e distinguir padrões bioquímicos associados a diferentes estados glicêmicos e perfis lipídicos, enquanto o PLS-DA foi essencial na seleção de variáveis espectrais relevantes, servindo como ponte entre a interpretação bioquímica dos sinais e a modelagem preditiva. As regiões amida I, amida II e bandas lipídicas foram consistentemente apontadas como marcadores espectrais de relevância bioquímica, corroborando evidências anteriores sobre as alterações estruturais em proteínas e lipoproteínas nesses distúrbios. A integração desses dados com algoritmos supervisionados, especialmente modelos de boosting como o XGB, resultou em

classificadores robustos, com desempenho elevado para triagem de diabetes e dislipidemias, com valores de área sob a curva (AUC) superiores a 0,90.

Ainda que promissora, essa abordagem se configura como *proof of concept* e requer validação em coortes maiores. Além disso, limitações associadas ao uso de critérios diagnósticos fixos e à heterogeneidade dos perfis metabólicos reforçam a necessidade de modelos mais dinâmicos e personalizados.

Em conjunto, os dois capítulos desta tese convergem para a conclusão de que, apesar dos avanços tecnológicos nos dispositivos PoCT e nas abordagens quimiométricas, a confiabilidade e a aplicabilidade clínica de novos métodos diagnósticos dependem diretamente de estratégias rigorosas de validação, da consideração da variabilidade individual e da adoção de critérios mais sensíveis e personalizados para a detecção precoce de distúrbios metabólicos. Ambos os caminhos investigados — o aprimoramento dos dispositivos existentes e o desenvolvimento de novas metodologias espectrais — apontam para um futuro promissor no qual a tecnologia pode ser integrada de forma mais precisa, acessível e eficaz à prática clínica.

REFERÊNCIAS

ABBAI; NYIRENDA; REDDY; RAMJEE. Good correlation between the Afinion AS100 analyser and the ABX Pentra 400 analyser for the measurement of glycosylated haemoglobin and lipid levels in older adults in Durban, South Africa. **South African Medical Journal**, 108, n. 1, p. 50, 2017.

ABILDGAARD; KNUDSEN; BJERG; LUND *et al.* Lot variation and inter-device differences contribute to poor analytical performance of the DCA Vantage™ HbA_{1c} POCT instrument in a true clinical setting. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 60, n. 1, p. 127-134, 2022.

AFFRET; GRIZ; CESSE; SPECHT *et al.* Assessment of a glycated hemoglobin point-of-care analyzer (A1CNow+) in comparison with an immunoturbidimetric method: a diagnostic accuracy study. **Sao Paulo Medical Journal**, 133, n. 6, p. 460-464, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 786, de 5 de maio de 2023. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2023.

AGRAWAL; REINERT; BAIRD; QUINTOS. Comparing HbA1C by POC and HPLC. **Rhode Island Medical Journal (2013)**, 101, n. 7, p. 43-46, 2018.

AL-ANSARY; FARMER; HIRST; ROBERTS *et al.* Point-of-Care Testing for Hb A1c in the Management of Diabetes: A Systematic Review and Metaanalysis. **Clinical Chemistry**, 57, n. 4, p. 568-576, 2011.

ALBERTI; ZIMMET. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, 15, n. 7, p. 539-553, 1998.

ALTMAN; BLAND. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. **The Statistician**, 32, n. 3, p. 307, 1983.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, 33, n. Supplement_1, p. S62-S69, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, 45, n. Supplement_1, p. S83-S96, 2022/01// 2022.

ANDERSON; PARIKH; SHENFELD. Reverse Engineering and Evaluation of Prediction Models for Progression to Type 2 Diabetes: An Application of Machine Learning Using Electronic Health Records. . **Journal of Diabetes Science and Technology**, 1, 10, 2015.

ANGHEBEM; ZONATTOM; LEITE; MARQUES *et al.* Exames laboratoriais para o diagnóstico do diabetes com ênfase nos testes de sobrecarga. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 3, 56, 2024.

ARNOLD; KUPFER; LITTLE; AMAR *et al.* Accuracy and Precision of a Point-of-Care HbA1c Test. **Journal of Diabetes Science and Technology**, 14, n. 5, p. 883-889, 2020.

ATALLAH. Evidence-based medicine. **Sao Paulo Medical Journal**, 136, n. 2, p. 99-100, 2018.

AYDIN; YASSIKAYA. Validity and Reliability Analysis of the PlotDigitizer Software Program for Data Extraction from Single-Case Graphs. **Perspectives on Behavior Science**, 45, n. 1, p. 239-257, 2022.

BEĆ; GRABSKA; HUCK. Chapter One - Physical principles of infrared spectroscopy. *In*: COZZOLINO, D. (Ed.). **Comprehensive Analytical Chemistry**: Elsevier, 2022. v. 98, p. 1-43.

BECK; CONNOR; MULLEN; WESLEY *et al.* The Fallacy of Average: How Using HbA(1c) Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. **Diabetes Care**, 40, n. 8, p. 994-999, 2017.

BELYADI; HAGHIGHAT. Chapter 5 - Supervised learning. *In*: BELYADI, H. e HAGHIGHAT, A. (Ed.). **Machine Learning Guide for Oil and Gas Using Python**: Gulf Professional Publishing, 2021. p. 169-295.

BERBUDI; RAHMADIKA; TJAHJADI; RUSLAMI. Performance of Point-of-Care Testing Compared with the Standard Laboratory Diagnostic Test in the Measurement of HbA1c in Indonesian Diabetic and Nondiabetic Subjects. **Journal of Diabetes Research**, 2020, p. 1-6, 2020.

BERGMAN; MANCO; SATMAN; CHAN *et al.* International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 209, p. 111589, 2024/3// 2024.

BODE; IRVIN; PIERCE; ALLEN *et al.* Advances in hemoglobin A1c point of care technology. **J Diabetes Sci Technol**, 1, n. 3, p. 405-411, 2007.

BRAGA; PANTEGHINI. Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, 51, n. 9, 2013.

BRERETON; LLOYD. Partial least squares discriminant analysis: Taking the magic away. **Journal of Chemometrics**, 28, n. 4, p. 213-225, 2014. Article.

BUNN; HANEY; KAMIN; GABBAY *et al.* The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. **Journal of Clinical Investigation**, 57, n. 6, p. 1652-1659, 1976.

CAHN; SHOSHAN; SAGIV; YESHARIM *et al.* Prediction of progression from pre-diabetes to diabetes: Development and validation of a machine learning model. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, 36, n. 2, p. e3252, 2020.

CAMARGO; GROSS. Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 48, n. 4, p. 389-399, 2004.

COATES. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *In*: **Encyclopedia of Analytical Chemistry**, 2006.

CONITEC. **Relatório de Recomendação do Produto n.834. Point-of-care testing de hemoglobina glicada para pacientes diabéticos**. Ministério da Saúde. Brasília. 2023.

CONTOIS; WARNICK; SNIDERMAN. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. **Journal of Clinical Lipidology**, 5, n. 4, p. 264-272, 2011.

DIABETES; COMPLICATIONS. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. **Diabetes**, 44, n. 8, p. 968-983, 1995.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL. Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. **Diabetes Care**, 10, n. 1, p. 1-19, 1987.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **The Endocrinologist**, 4, n. 2, p. 154, 1994.

DUBACH; CHRIST; DIEM. HbA1c-testing: Evaluation of two point-of-care analysers. **Primary Care Diabetes**, 13, n. 6, p. 583-587, 2019.

ECHOUFFO-TCHEUGUI; SELVIN. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. **Annual Review of Public Health**, 42, n. 1, p. 59-77, 2021.

EGAN; DINNEEN. What is diabetes? **Medicine**, 47, n. 1, p. 1-4, 2019.

ELLIS; GOODACRE. Metabolic fingerprinting in disease diagnosis: biomedical applications of infrared and Raman spectroscopy. n. 0003-2654 (Print), 2025.

ELSAYED; ALEPPO; BANNURU; BRUEMMER *et al.* 2. Diagnosis and Classification of Diabetes:Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care**, 47, n. Supplement_1, p. S20-S42, 2023/12/11/ 2023.

ENGLISH; LENTERS-WESTRA. HbA1c method performance: The great success story of global standardization. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, 55, n. 6, p. 408-419, 2018.

ENGLISH; SCHAFFERT-STONE; LENTERS-WESTRA. Point-of-care testing for HbA1c: clinical need and analytical quality. 2018.

FALUDI; IZAR; SARAIVA; CHACRA *et al.* ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 109, n. 1, 2017 2017.

Farmacopeia Brasileira. (ANVISA), A. N. D. V. S. Brasília. v.1 2019.

FERREIRA. **Quimiometria: conceitos, métodos e aplicações**. São Paulo: Editora da Unicamp, 2015.

FERRIER. **Bioquímica ilustrada. (Ilustrada).** . Porto Alegre: ArtMed, 2019. 9788582714867.

FIGORILLI; MANNARINO; SAHEBKAR; PIRRO. Lipid profile screening and ASCVD prevention. n. 1744-8344 (Electronic), 2023.

FOUNDATION FOR INNOVATIVE NEW DIAGNOSTICS. **Landscape of HbA1c point-of-care testing products**. FIND. Geneva, Switzerland. 2022.

FOWLER. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. **Clinical Diabetes**, 26, n. 2, p. 77-82, 2008.

FOX; COADY; SORLIE; D'AGOSTINO *et al.* Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. **Circulation**, 115, n. 12, p. 1544-1550, 2007.

FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

GIAVARINA. Understanding Bland Altman analysis. **Biochemia Medica**, 25, n. 2, p. 141-151, 2015.

GILLERY. A history of HbA1c through Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 51, n. 1, p. 65-74, 2012.

GLASSFORD; BYRNE; KAZARIAN. Recent applications of ATR FTIR spectroscopy and imaging to proteins. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics**, 1834, n. 12, p. 2849-2858, 2013.

GONEN; ROCHMAN; RUBENSTEIN; TANEGA *et al.* HAEMOGLOBIN A1: AN INDICATOR OF THE METABOLIC CONTROL OF DIABETIC PATIENTS. **The Lancet**, 310, n. 8041, p. 734-737, 1977.

GREAVES; NORTHFIELD; CAMERON. Haemoglobin A1C : Evaluation of three point of care analysers for use in a paediatric diabetes clinic. **Annals of Clinical**

Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine, 42, n. 2, p. 124-129, 2005.

GROMSKI; MUHAMADALI; ELLIS; XU *et al.* A tutorial review: Metabolomics and partial least squares-discriminant analysis – a marriage of convenience or a shotgun wedding. **Analytica Chimica Acta**, 879, p. 10-23, 2015.

HANSSEN. Blood Glucose Control and Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes. **Diabetes**, 46, n. Supplement_2, p. S101-S103, 1997.

HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON *et al.* **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. John Wiley & Sons, 2019/10/28/ 2019. 739 p. 9781119536628.

HIRST; MCLELLAN; PRICE; ENGLISH *et al.* Performance of point-of-care HbA1ctest devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 55, n. 2, p. 167-180, 2016.

HOLMQUIST; SCHROEDER. A New N-Terminal Blocking Group Involving a Schiff Base in Hemoglobin Alc*. **Biochemistry**, 5, n. 8, p. 2489-2503, 1966.

IDF launches new type 5 diabetes working group. 2025. Disponível em: https://idf.org/news/new-type-5-diabetes-working-group/. Acesso em: 28/04/2025.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas, 10th edn**. Belgium. 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. International Diabetes Federation. Brussels, Belgium. 2025a.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Rare forms of diabetes**. 2025b. Disponível em: https://idf.org/about-diabetes/types-of-diabetes/rare-forms-of-diabetes/.

INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, 32, n. 7, p. 1327-1334, 2009.

JAGANNATHAN; SEVICK; FINK; DANKNER *et al.* The 1-hour post-load glucose level is more effective than HbA1c for screening dysglycemia. **Acta Diabetologica**, 53, n. 4, p. 543-550, 2016.

JAIN; RAO; SHARIFI; BHATT *et al.* Evaluation of the point of care Afinion AS100 analyser in a community setting. **Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine**, 54, n. 3, p. 331-341, 2017.

JAISSON; LEROY; MEURICE; GUILLARD *et al.* First evaluation of Capillarys 2 Flex Piercing® (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, 50, n. 10, 2012.

JAISSON; PIETREMENT; GILLERY. Carbamylation-Derived Products: Bioactive Compounds and Potential Biomarkers in Chronic Renal Failure and Atherosclerosis. **Clinical Chemistry**, 57, n. 11, p. 1499-1505, 2011.

JIANG; HOU; LU; ZHOU *et al.* Assessment of the Performance of A1CNow^{+} and Development of an Error Grid Analysis Graph for Comparative Hemoglobin A1c Measurements. **Diabetes Technology & Therapeutics**, 16, n. 6, p. 363-369, 2014.

JOHN; GRAY; BATES; BEACHAM. Enzyme immunoassay-a new technique for estimating hemoglobin A1c. **Clinical Chemistry**, 39, n. 4, p. 663-666, 1993.

JOHN; HILLSON; ALBERTI. Use of haemoglobin A1c (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. The implementation of World Health Organisation (WHO) guidance 2011. **Practical Diabetes**, 29, n. 1, p. 12, 2012.

JONES; HOWICK; ROBERTS; PRICE *et al.* Primary care clinicians' attitudes towards point-of-care blood testing: a systematic review of qualitative studies. **BMC Family Practice**, 14, n. 1, p. 117, 2013.

KAVAKIOTIS; TSAVE; SALIFOGLOU; MAGLAVERAS *et al.* Machine Learning and Data Mining Methods in Diabetes Research. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, 15, p. 104-116, 2017.

KOENIG; PETERSON; JONES; SAUDEK *et al.* Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin AIcin Diabetes Mellitus. **New England Journal of Medicine**, 295, n. 8, p. 417-420, 1976.

KOWALSKI. Chemometrics: Views and Propositions. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, 15, n. 4, p. 201-203, 1975.

KRAUSS; SIRI. Dyslipidemia in type 2 diabetes. **Medical Clinics of North America**, 88, n. 4, p. 897-909, 2004.

LANGLOIS; NORDESTGAARD; LANGSTED; CHAPMAN *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 58, n. 4, p. 496-517, 2019/12/19/ 2019.

LEE; JUN; HAN; SONG *et al.* Performance evaluation of SD A1cCare as a HbA1c analyzer for point-of-care testing. **Clinical Biochemistry**, 48, n. 9, p. 625-627, 2015.

LENTERS-WESTRA; ENGLISH. Evaluation of Four HbA1c Point-of-Care Devices Using International Quality Targets: Are They Fit for the Purpose? **J Diabetes Sci Technol**, 12, n. 4, p. 762-770, 2018.

LENTERS-WESTRA; ENGLISH. Analysis: Investigating the quality of POCT devices for HbA1c, what are our next steps? **J Diabetes Sci Technol**, 13, n. 6, p. 1154-1157, 2019.

LENTERS-WESTRA; ENGLISH. Are hemoglobin A1C point-of-care analyzers fit for purpose? The story continues. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 59, n. 4, p. 765-774, 2021.

LENTERS-WESTRA; SLINGERLAND. Hemoglobin A1c point-of-care assays; a new world with a lot of consequences! **J Diabetes Sci Technol**, 3, n. 3, p. 418-423, 2009.

LENTERS-WESTRA; SLINGERLAND. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. **Clin Chem**, 56, n. 1, p. 44-52, 2010.

LENTERS-WESTRA; SLINGERLAND. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. **Clin Chem**, 60, n. 8, p. 1062-1072, 2014.

LESLIE. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): what now or so what? **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, 15, n. 1, p. 65-71, 1999.

LESLIE; EVANS-MOLINA; FREUND-BROWN; BUZZETTI *et al.* Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. **Diabetes Care**, 44, n. 11, p. 2449-2456, 2021/10/18/ 2021.

LIAW; WIENER. Classification and Regression by randomForest. **R News**, 2, n. 3, p. 18-22, 2002.

LINKO-PARVINEN; DAHLSTRÖM; PALLARI. Analytical performance of point-of-care device QuikRead go in HbA1c analysis. **Journal of Laboratory and Precision Medicine**, 8, p. 27-27, 2023.

LITTLE; ROHLFING; SACKS. Status of Hemoglobin A1c Measurement and Goals for Improvement: From Chaos to Order for Improving Diabetes Care. **Clinical Chemistry**, 57, n. 2, p. 205-214, 2011.

LIU; HOOD; WANG; BEZVERKOV *et al.* Direct enzymatic assay for %HbA1c in human whole blood samples. **Clinical Biochemistry**, 41, n. 7-8, p. 576-583, 2008.

LIU; SCOUTEN. Boronate Affinity Chromatography. *In*: BAILON, P.;EHRLICH, G. K.*, et al* (Ed.). **Affinity Chromatography: Methods and Protocols**. Totowa, NJ: Humana Press, 2000. p. 119-128.

LOPEZ; ETXEBARRIA-ELEZGARAI; AMIGO; SEIFERT. The importance of choosing a proper validation strategy in predictive models. A tutorial with real examples. **Anal Chim Acta**, 1275, p. 341532, 2023.

MAGARI. Statistics for Laboratory Method Comparison Studies. **BioPharm International**, 15, n. 1, 2002.

MALLIA; HERMANSON; KROHN; FUJIMOTO *et al.* Preparation and Use of a Boronic Acid Affinity Support for Separation and Quantitation of Glycosylated Hemoglobins. **Analytical Letters**, 14, n. 8, p. 649-661, 1981.

MANLEY; HIKIN; ROUND; MANNING *et al.* Comparison of IFCC-calibrated HbA1c from laboratory and point of care testing systems. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 105, n. 3, p. 364-372, 2014/09// 2014.

MARTIN; BLAHA MJ FAU - ELSHAZLY; ELSHAZLY MB FAU - TOTH; TOTH PP FAU - KWITEROVICH *et al.* Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. n. 1538-3598 (Electronic), 2013.

MARTIN; JONES; DAVIS; SHEPHARD *et al.* Point-of-care testing of HbA1c and blood glucose in a remote Aboriginal Australian community. **Medical Journal of Australia**, 182, n. 10, p. 524-527, 2005.

MCGUINNESS; HIGGINS. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, n/a, n. n/a, 2020.

MCINNES; MOHER; THOMBS; MCGRATH *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. **JAMA**, 319, n. 4, p. 388, 2018/01// 2018.

MCINNES; MOHER; THOMBS; MCGRATH *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. **JAMA**, 319, n. 4, p. 388, 2018/1/23/ 2018.

MEDICINE. **Study designs**. 2025. Disponível em: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/study-designs.

MENÉNDEZ-VALLADARES; FERNÁNDEZ-RIEJOS; SÁNCHEZ-MORA; PÉREZ-PÉREZ *et al.* Evaluation of a HbA1c point-of-care analyzer. **Clinical Biochemistry**, 48, n. 10-11, p. 686-689, 2015.

MILINKOVIĆ; SARIĆ-MATUTINOVIĆ; DMITRAŠINOVIĆ; IGNJATOVIĆ. Compliance of the POCT method with the fully automated method for HbA1c determination. **Arhiv za farmaciju**, 72, n. 1, p. 77-90, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 36, de 26 de agosto de 2015. pp.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023**. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária: 2023. 2023.

MOVASAGHI; SHAZZA; AND UR REHMAN. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy of Biological Tissues. **Applied Spectroscopy Reviews**, 43, n. 2, p. 134-179, 2008.

MUJUMDAR; VAIDEHI. Diabetes Prediction using Machine Learning Algorithms. **Procedia Computer Science**, 165, p. 292-299, 2019.

MURAD; ASI; ALSAWAS; ALAHDAB. New evidence pyramid. n. 1473-6810 (Electronic), 2016.

MURALIDHARAN. Structural analysis of glycated human hemoglobin using native mass spectrometry. **Federation of European Biochemical Societies Journal**, 287, p. 1247-1254. , 2020.

NARASIMHAN; CAO; MEEUSEN; REMALEY *et al.* Fatigued with Friedewald: why isn't everyone onboard yet with the new LDL-C equations? **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 12, 2025.

NASER; ISGANDAROV; GÜVENÇ; GÜVENÇ RÇ *et al.* Comparison of Novel Martin/Hopkins and Sampson Equations for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetic Patients. n. 1678-4170 (Electronic), 2022.

NATHAN; DAVIDSON; DEFRONZO; HEINE *et al.* Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. **Diabetes Care**, 30, n. 3, p. 753-759, 2007.

NATHAN; GRIFFIN; PEREZ; BASQUE *et al.* Accuracy of a Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay. **Journal of Diabetes Science and Technology**, 13, n. 6, p. 1149-1153, 2019.

NATHAN; KUENEN; BORG; ZHENG *et al.* Translating the A1C assay into estimated average glucose values. **Diabetes Care**, 31, n. 8, p. 1473-1478, 2008.

NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM. **Method Certification Protocol**. 2025a. Disponível em: https://ngsp.org/protcert.asp. Acesso em: 03 de abril

NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM. NGSP Certified Methods/Labs. 2025b.

OIKONOMOU; KHERA. Machine learning in precision diabetes care and cardiovascular risk prediction. **Cardiovascular Diabetology**, 22, n. 1, p. 259, 2023.

OLIVERI; MALEGORI; SIMONETTI; CASALE. The impact of signal pre-processing on the final interpretation of analytical outcomes - A tutorial. **Anal Chim Acta**, 1058, p. 9-17, 2019.

ONG; STAFFORD; MCLAUGHLIN; BOYKO *et al.* Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet**, 402, n. 10397, p. 203-234, 2023/07// 2023.

OUZZANI; HAMMADY; FEDOROWICZ; ELMAGARMID. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, 5, n. 1, p. 210, 2016.

PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, 372, p. n71, 2021.

PANG; CHONG; ZHOU; DE LIMA MORAIS *et al.* MetaboAnalyst 5.0: narrowing the gap between raw spectra and functional insights. **Nucleic Acids Research**, 49, p. W388-W396, 2021.

PAVIA; LAMPMAN; KRIZ; VYVYAN. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010. 9788522107087.

PERVEEN; SHAHBAZ; KESHAVJEE; GUERGACHI. Metabolic Syndrome and Development of Diabetes Mellitus: Predictive Modeling Based on Machine Learning Techniques. **IEEE Access**, 7, p. 1365-1375, 2019.

PETERSEN; OMORUYI; MOHAMMAD; SHEA *et al.* Hemoglobin A1c: assessment of three POC analyzers relative to a central laboratory method. **Clin Chim Acta**, 411, n. 23-24, p. 2062-2066, 2010.

PITITTO; DIAS; MOURA; LAMOUNIER *et al.* Metas no tratamento do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2023.

POCT Market Source. Point of Care Diagnostics Testing Market Source, 2023 2023. Disponível em: https://www.marketresearchfuture.com/reports/point-of-care-diagnostics-testing-market-10642/?utm_term=&utm_campaign=&utm_source=adwords&utm_medium=ppc&hsa_acc=2893753364&hsa_cam=20266715755&hsa_grp=151736942524&hsa_ad=661538375401&hsa_src=g&hsa_tgt=dsa-2204778233436&hsa_kw=&hsa_mt=&hsa_net=adwords&hsa_ver=3&gad_source=1.

RADLEY; BEER; RUSHDI; CLOSE *et al.* Implementation of point-of-care HbA1C instruments into community pharmacies: Initial development of a pathway for robust community testing. **Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine**, 61, n. 4, p. 273-283, 2024/07// 2024.

RALBOVSKY; LEDNEV. Vibrational Spectroscopy for Detection of Diabetes: A Review. n. 1943-3530 (Electronic), 2021.

RATHOD; KHAN; SHUBHAM; BISNE *et al.* A Comparative Evaluation of Point-of-Care and Laboratory HbA1c Testing in Diabetes Care: An Indian Perspective. **Cureus**, 2024.

RCORETEAM. **R: A language and environment for statistical computing.** . Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2022.

RODACKI; COBAS; ZAJDENVERG; SILVA JÚNIOR *et al.* Diagnóstico de diabetes mellitus. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2024 2024.

RODACKI; TELES; GABBAY; MONTENEGRO *et al.* Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2024.

RODIONOVA. Efficient tools for principal component analysis of complex data— A tutorial. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, 213, 2021.

RSTUDIO. **Desenvolvimento Integrado para R**. Boston, MA: PBC, 2020.

SACKS; KIRKMAN; LITTLE. Point-of-Care HbA1c in Clinical Practice: Caveats and Considerations for Optimal Use. **Diabetes Care**, 47, n. 7, p. 1104-1110, 2024.

SAMEER; BANDAY; NISSAR. Pathophysiology of diabetes: An overview. **Avicenna Journal of Medicine**, 10, n. 4, p. 174, 2020.

SAMPAIO; MANCINI. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SAMPSON; LING; SUN; HARB *et al.* A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. **JAMA Cardiol**, 5, n. 5, p. 540-548, May 1 2020.

SAMPSON; WOLSKA; MEEUSEN; DONATO *et al.* Identification of Dysbetalipoproteinemia by an Enhanced Sampson-NIH Equation for Very Low-Density Lipoprotein-Cholesterol. **Frontiers in Genetics**, 13, 2022.

SANTANA; SOUZA; ALMEIDA; BREITKREITZ *et al.* EXPERIMENTO DIDÁTICO DE QUIMIOMETRIA PARA CLASSIFICAÇÃO DE ÓLEOS VEGETAIS COMESTÍVEIS POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO MÉDIO COMBINADO COM ANÁLISE DISCRIMINANTE POR MÍNIMOS QUADRADOS PARCIAIS: UM TUTORIAL, PARTE V. **Química Nova**, 3, 43, 2020.

SAXTON; MIRANDA; ORTIZ; PAN. Assessment of Two Diabetes Point-of-care Analyzers Measuring Hemoglobin A1c in the Peruvian Amazon. **Annals of Global Health**, 84, n. 4, p. 618-624, 2018.

SCHNEK; SCHROEDER. The Relation between the Minor Components of Whole Normal Human Adult Hemoglobin as Isolated by Chromatography and Starch Block Electrophoresis. **Journal of the American Chemical Society**, 83, n. 6, p. 1472-1478, 1961.

SIAM; SNIGDHA; TABASUMMA; PARVIN. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, 25, n. 12, 2024.

SOBOLESKY; SMITH; SAENGER; SCHULZ *et al.* Multicenter assessment of a hemoglobin A1c point-of-care device for diagnosis of diabetes mellitus. **Clinical Biochemistry**, 61, p. 18-22, 2018.

SOUZA; POPPI. Experimento didático de quimiometria para análise exploratória de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho médio e análise de componentes principais: um tutorial, parte I. **Química Nova**, 35, 2012.

SPRAGG. IR Spectrometers. *In*: LINDON, J. C. (Ed.). **Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry (Second Edition)**. Oxford: Academic Press, 2010. p. 1199-1209.

ST JOHN; DAVIS; GOODALL; TOWNSEND *et al.* Nurse-based evaluation of point-of-care assays for glycated haemoglobin. **Clinica Chimica Acta**, 365, n. 1-2, p. 257-263, 2006.

STAMLER; VACCARO; NEATON; WENTWORTH. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, 16, n. 2, p. 434-444, 1993.

SUREK; COBRE; FACHI; SANTOS *et al.* Propolis authentication of stingless bees by mid-infrared spectroscopy and chemometric analysis. **LWT**, 161, p. 113370, 2022.

SYVÄNNE; TASKINEN. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **The Lancet**, 350, p. S20-S23, 1997.

SZYMEZAK; LEROY; LAVALARD; GILLERY. Evaluation of the DCA Vantage analyzer for HbA 1c assay. **Clin Chem Lab Med**, 46, n. 8, p. 1195-1198, 2008.

TASKINEN. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice*. **Diabetologia**, 46, n. 6, p. 733-749, 2003.

THOMPSON. **Infrared Spectroscopy** 2018. (Jenny Stanford Publishing.

TIPTON; SHUSTER. A framework for the meta-analysis of Bland-Altman studies based on a limits of agreement approach. n. 1097-0258 (Electronic).

TJAHJADI; GIANTINI. Comparison of HbA1c measurement methods between automatic boronate affinity point of care testing and high-performance liquid chromatography. **Bali Medical Journal**, 8, n. 1, p. 270, 2019.

TORREGROSA; MOLINA; ARGENTE; ENA. Evaluación de tres sistemas de determinación rápida de hemoglobina A1c para monitorización del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus. **Endocrinología y Nutrición**, 62, n. 10, p. 478-484, 2015.

Trinity Biotech. **Trinity Biotech**, 2025.

TUPPAD; PATIL. Machine learning for diabetes clinical decision support: a review. **Advances in Computational Intelligence**, 2, n. 2, p. 22, 2022.

TWOMEY; RAYMAN; PLEDGER. Implications of different DCCT-aligned HbA1c methods on GMS clinical indicators. **Diabet Med**, 25, n. 1, p. 97-100, 2008.

UNTEREINER; GARNOTEL; THIÉFIN; SOCKALINGUM. Interference of hemolysis, hyperlipidemia, and icterus on plasma infrared spectral profile. **Anal Bioanal Chem**, 412, n. 4, p. 805-810, 2020.

VALDEZ-GONZÁLEZ; MÉNDEZ-PADRÓN; GÓMEZ-DÍAZ; VALLADARES-SALGADO *et al.* Agreement between the 'point of care' tests for microalbuminuria and HbA1c performed in mexican family medicine units and the results of standard laboratory tests. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, 78, n. 1-2, p. 87-93, 2018/02// 2018.

VERGÈS. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? **Diabetologia**, 58, n. 5, p. 886-899, 2015.

WALLACE; BARAK; TRUONG; PARKER. Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. **Hospital Pediatrics**, 12, n. 8, p. 745-750, 2022.

WANG; PENG; TANG; DONG *et al.* Verification of a novel point-of-care HbA1c device in real world clinical practice by comparison to three high performance liquid chromatography instruments. **Biochemia Medica**, 28, n. 2, p. 020705, 2018.

WEINEL; SUMMERS; FINNIS; POOLE *et al.* Are point-of-care measurements of glycated haemoglobin accurate in the critically ill? **Aust Crit Care**, 32, n. 6, p. 465-470, 2019.

WESTENBERG; BEEN; WILLEMSEN; VIS *et al.* Diagnostic Accuracy of Portable, Handheld Point-of-Care Tests vs Laboratory-Based Bilirubin Quantification in Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, 177, n. 5, p. 479-488, 2023.

WEYKAMP. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. **Annals of Laboratory Medicine**, 33, n. 6, p. 393-400, 2013.

WEYKAMP; JOHN; MOSCA. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. **Journal of Diabetes Science and Technology**, 3, n. 3, p. 439-445, 2009.

WOLD; ESBENSEN; GELADI. Principal component analysis. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, 2, n. 1, p. 37-52, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of haemoglobin A1c (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. The implementation of World Health Organisation (WHO) guidance 2011. **Practical Diabetes**, 29, n. 1, p. 12, 2012.

YADAV; KUMAR MANDAL. Interference of hemoglobin variants in HbA1c quantification. **Clinica Chimica Acta**, 539, p. 55-65, 2023.

YEO; TAN; JACOB. Haemoglobin A1c: evaluation of a new HbA1c point-of-care analyser Bio-Rad in2it in comparison with the DCA 2000 and central laboratory analysers. **Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine**, 46, n. 5, p. 373-376, 2009.

YOKOTA; MIYAKOSHI; SATO; NAKASONE *et al.* Predictive models for conversion of prediabetes to diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, 31, n. 8, p. 1266-1271, 2017.

ZHAN; LI; ZHAO; ZHANG *et al.* A Review of Electrochemical Sensors for the Detection of Glycated Hemoglobin. **Biosensors**, 12, n. 4, p. 221, 2022.

ZHANG; ZHANG; ZHANG; GE *et al.* Early detection of type 2 diabetes risk: limitations of current diagnostic criteria. **Frontiers in Endocrinology**, 14, p. 1260623, 2023.

ZHI; XIE; WEI. Electrochemical biosensors for enhanced detection of diabetes mellitus. **Clinica Chimica Acta**, 571, p. 120221, 2025.

ZHOU; YANG; ZHOU; PAN *et al.* Performance evaluation of the glycated hemoglobin A1c analyzer for point-of-care testing compared with laboratory-based devices: a multicenter validation study. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, 84, n. 5, p. 356-361, 2024.

ZIN; KAMIL; SOH; EMBONG *et al.* Haemoglobin A1c: comparing performance of two point of care devices with laboratory analyser. **BMC research notes**, 6, 2013.

APÊNDICE 1 – ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E APLICABILIDADE - CRITÉRIOS DO QUADAS-2 ADAPTADOS PARA O ESTUDO

Domínio 1 – Seleção dos Pacientes (Risco de Viés)				
Questão	**Critério Adaptado**	**SIM**	**NÃO**	**INCERTO**
1. A amostra de pacientes foi recrutada de forma consecutiva ou aleatória?	A seleção da amostra foi conduzida de forma a representar a população-alvo e cobrir adequadamente a faixa de valores do parâmetro avaliado?	Amostragem consecutiva ou aleatória; ampla distribuição dos valores; seleção não baseada nos resultados.	Amostragem seletiva; restrição à faixa estreita de valores; inclusão com base em conveniência ou resultados prévios.	Sem informações sobre o método de recrutamento ou a distribuição dos valores.
2. Um delineamento do tipo caso-controle foi evitado?	O estudo não separou artificialmente grupos de participantes com base em status clínico, garantindo continuidade dos dados para avaliação da concordância?	Participantes recrutados de forma contínua, sem divisão prévia em casos/controles; análise em toda a faixa de valores.	Utilizou delineamento caso-controle ou segmentação artificial dos grupos, comprometendo a avaliação da concordância.	Não há descrição clara do delineamento ou da forma de agrupamento dos participantes.
3. O estudo evitou exclusões inapropriadas?	O estudo incluiu todos os dados relevantes, evitando a remoção injustificada de valores discrepantes ou subgrupos clínicos importantes?	Exclusões justificadas técnica ou clinicamente; manutenção de valores extremos; inclusão de subgrupos relevantes.	Exclusões com base na discordância entre os métodos; remoção de outliers sem justificativa; exclusão de subgrupos relevantes sem explicação.	Critérios de exclusão não descritos ou informações insuficientes para avaliar o impacto das exclusões.
Domínio 1 – Seleção dos Pacientes (Aplicabilidade)				
Questão	**Critério Adaptado**	**SIM**	**NÃO**	**INCERTO**

4. Há preocupações de que os pacientes incluídos não correspondam à pergunta de pesquisa da revisão?	Há preocupação de que a população e os valores medidos refletem a prática clínica e cobrem adequadamente a faixa de valores do parâmetro avaliado?	Pacientes representam adequadamente a população-alvo (diabéticos e não diabéticos); valores abrangem toda a linearidade do método, variabilidade clínica e distribuição do parâmetro condizente com a prática clínica real.	População não representativa; valores limitados a uma faixa estreita; ambiente artificial ou muito diferente do uso pretendido dos métodos.	Falta de informações sobre características dos pacientes, distribuição dos valores medidos ou cenário clínico do estudo.
Domínio 2 – Execução e Interpretação do Teste índex (Risco de Viés)				
Questão	**Critério Adaptado**	**SIM**	**NÃO**	**INCERTO**
1. Os resultados de um dos métodos foram interpretados sem conhecimento prévio dos resultados do outro método?	O teste índice foi realizado por sistema automatizado, de forma objetiva, sem possibilidade de influência pelo conhecimento dos resultados do padrão de referência	O teste índice consiste em análises quantitativas realizadas por sistema automatizado, sem subjetividade na interpretação	O teste índice consiste em análises com interferência humana na leitura, com subjetividade na interpretação	O estudo não informa se houve subjetividade na interpretação.
2. Se um critério de classificação ou transformação foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Os procedimentos analíticos seguiram métodos validados (B&A) ou quando modificados, as alterações foram pré-especificadas?	O estudo segue o método original de Bland-Altman e fornece as estatísticas principais (viés, DP, LOA =Viés±1,96×DP). Os procedimentos estatísticos estão descritos com clareza e padronização.. Qualquer alteração nos critérios analíticos foi pré-especificada Tendência proporcional foi avaliada formalmente, mesmo que não encontrada.	Critérios foram definidos após a análise; ajustes feitos para melhorar artificialmente os resultados.	O estudo não informa se os critérios foram pré-definidos ou escolhidos após a análise.

Domínio 2 – Execução e Interpretação do Teste índice (Aplicabilidade)				
Questão	**Critério Adaptado**	**SIM**	**NÃO**	**INCERTO**
3. Há preocupações de que o(s) método(s) testado(s), sua execução ou interpretação difere da pergunta de pesquisa da revisão?	Há preocupação de que o parâmetro avaliado pelo(s) teste(s) índice, bem como sua execução e interpretação, não sejam condizentes com a prática clínica ou laboratorial descrita na pergunta da revisão?	Métodos compatíveis com os especificados na revisão; execução e interpretação refletem o uso real (amostras = sangue capilar; ambiente = ponto de atendimento; operador = profissional treinado no ponto de atendimento)	Métodos diferentes do definido na pergunta; diferenças tecnológicas ou operacionais que comprometem a aplicabilidade (amostras = sangue venoso; ambiente = laboratório; operador = técnico de laboratório)	Estudo não fornece detalhes suficientes sobre modelo, execução ou interpretação.
Domínio 3 – Método de Comparação (Referência) – Risco de Viés e Aplicabilidade				
Questão	**Critério Adaptado**	**SIM**	**NÃO**	**INCERTO**
1. O método de comparação (referência) é adequado e suficientemente confiável para a avaliação da concordância?	O método de referência possui certificação NGSP ou IFCC?	Método certificado NGSP ou IFCC	Método não certificado NGSP ou IFCC	Não há informações suficientes para julgar a adequação do método de comparação.
2. Os resultados do método de comparação foram interpretados sem conhecimento prévio dos resultados do outro método?	O teste de referência foi realizado e interpretado de forma objetiva, sem possibilidade de influência pelo conhecimento dos resultados do teste índice?	O teste de referência consiste em análises quantitativas realizadas por sistema automatizado, sem subjetividade na interpretação	O teste de referência consiste em análises com interferência humana na leitura, com subjetividade na interpretação	Estudo não informa sobre subjetividadee na interpretação.

Domínio 3 – Método de Comparação (Referência) - Aplicabilidade				
3. Há preocupações de que a definição do parâmetro avaliado pelo método de comparação (referência) não corresponda à pergunta da revisão?	Há preocupações de que o parâmetro avaliado pelo método de referência não seja condizente com a prática clínica ou laboratorial descrita na pergunta da revisão? (considerando unidade, tipo de amostra, ambiente de aplicação, operador, tipo de amostra, momento da coleta)?	Métodos compatíveis com os especificados na revisão; execução e interpretação refletem o uso real (amostras = sangue venoso; ambiente = laboratório; operador = técnico de laboratório)	Métodos diferentes do definido na pergunta; diferenças tecnológicas ou operacionais que comprometem a aplicabilidade (amostras = sangue capilar)	Falta de informações sobre o parâmetro ou sobre sua operacionalização.
Domínio 4 – Fluxo e Tempo (Risco de Viés)				
Questão	**Critério Adaptado**	**SIM**	**NÃO**	**INCERTO**
1. O intervalo entre os métodos comparados foi apropriado?	Os dois métodos foram aplicados no mesmo momento ou em condições semelhantes?	Métodos aplicados ao mesmo tempo ou com pequeno intervalo; sem intervenções clínicas entre eles.	Intervalo longo entre os métodos; possível variação clínica no período; impacto provável nos resultados.	Estudo não informa o intervalo ou se houve interferência temporal relevante.
2. Todos os pacientes foram avaliados com os dois métodos comparados?	Todos os participantes recrutados realizaram ambos os métodos de forma padronizada.	Todos os pacientes realizaram os dois métodos.	Parte dos pacientes foi avaliada por apenas um método; uso seletivo dos testes.	Não está claro se todos os participantes foram submetidos aos dois métodos.

3. Todos os pacientes recrutados foram incluídos na análise?	Nenhum participante foi excluído da análise sem justificativa técnica; todos os dados relevantes foram incluídos.	Todos os recrutados foram analisados; exclusões foram mínimas e justificadas.	Exclusões com base nos resultados ou perdas sem justificativa; possíveis vieses de seleção.	O número de pacientes incluídos na análise não é informado ou não corresponde ao número recrutado.

FONTE: A autora (2025). Adaptado da ferramenta Quadas-2.

APÊNDICE 2 – RAZÕES DE EXCLUSÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA

Razão de exclusão	Título	Ano	Autores
desenho de estudo	Utility of immediate hemoglobin A1c in children with type I diabetes mellitus.	2010	Agus MS and Alexander JL and Wolfsdorf JI
comparador	Comparison of Point-of-Care and Laboratory Glycated Hemoglobin A1c and Its Relationship to Time-in-Range and Glucose Variability: A Real-World Study.	2023	Al Hayek A and Alzahrani WM and Sobki SH and Al-Saeed AH and Al Dawish M
desenho de estudo	Level of Agreement and Correlation Between the Estimated Hemoglobin A1c Results Derived by Continuous or Conventional Glucose Monitoring Systems Compared with the Point-of-Care or Laboratory-Based Measurements: An Observational Study.	2022	Al Hayek AA and Sobki SH and Al-Saeed AH and Alzahrani WM and Al Dawish MA
desenho de estudo	Comparison of longitudinal point-of-care and high-performance liquid chromatography HbA1c measurements in a multi-centre trial.	2011	Alleyn CR and Laffel LM and Volkening LK and Anderson BJ and Nansel TR and Wysocki T and Weissberg-Benchell J
desfecho	A Rapid Test Strip for Diagnosing Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) Based on Fluorescent Affinity Immunochromatography.	2018	Ang C and Lou D and Hu L and Chen W and Zhu Y and Guo Z and Gu N and Zhang Y
desfecho	Accuracy and Precision of a Point-of-Care HbA1c Test.	2020	Arnold WD and Kupfer K and Little RR and Amar M and Horowitz B and Godbole N and Hvidsten Swensen M and Li Y and San George RC
comparador	Assessment of glycated hemoglobin using A1CNow+ point-of-care device as compared to central laboratory testing.	2008	Arrendale JR and Cherian SE and Zineh I and Chirico MJ and Taylor JR
comparador	Evaluation of diagnostic reliability of DCA 2000 for rapid and simple monitoring of HbA1c.	2000	Arsie MP and Marchioro L and Lapolla A and Giacchetto GF and Bordin MR and Rizzotti P and Fedele D
comparador	Experience of point-of-care HbA1c testing in the English National Health Service Diabetes Prevention Programme: an observational study.	2020	Barron E and Misra S and English E and John WG and Sampson M and Bachmann MO and Barth J and Oliver N and Alberti KGMM and Bakhai C and O'Neill S and Young B and Wareham NJ and Khunti K and Jebb S and Smith J and Valabhji J
desenho de estudo	Validation of an electrochemical sensor based on gold nanoparticles as a point-of-care test for quantitative determination of glycated hemoglobin.	2023	Boonprasert K and Tharavanij T and Pechyen C and Ponsanti K and Tangnorawich B and Viyanant V and Na-Bangchang K
desenho de estudo	Electrochemical-biosensor Microchip Based on Gold Nanoparticles as a Point-of-Care Test	2022	Boonprasert, K. and Tharavanij, T. and Pechyen, C. and Ponsanti, K. and Tangnorawich, B. and Viyanant, V. and Na-Bangchang, K.

	(POCT) for Quantitative Determination of Glycated Hemoglobin (HbA1c)		
tipo de publicação	Few point-of-care hemoglobin A1c assay methods meet clinical needs.	2010	Bruns DE and Boyd JC
desfecho	Rapid HbA1c testing in a community setting.	1996	Carter JS and Houston CA and Gilliland SS and Perez GE and Owen CL and Pathak DR and Little RR
desfecho	Hemoglobin A1c assay variations and implications for diabetes screening in obese youth.	2014	Chan CL and McFann K and Newnes L and Nadeau KJ and Zeitler PS and Kelsey M
teste índice	Evaluation of an over-the-counter glycated hemoglobin (A1C) test kit.	2010	Chang A and Frank J and Knaebel J and Fullam J and Pardo S and Simmons DA
desfecho	An integrated microfluidic system for measurement of glycated hemoglobin levels by using an aptamer-antibody assay on magnetic beads.	2015	Chang KW and Li J and Yang CH and Shiesh SC and Lee GB
desfecho	Mobile Health for Diagnosis-PixoTest HbA1c POCT System	2020	Cheng, S.-Y. and Tsai, T.-M. and Chen, Y.-Y. and Lai, P.-J. and Chen, T.-I. and Hsu, C.-W. and Chen, C.-H.
desenho de estudo	Point-of-Care Amperometric Testing of Diabetic Marker (HbA1c) Using Specific Electroactive Antibodies	2014	Chopra, A and Rawat, S and Bhalla, V and Suri, CR
desfecho	Evaluation of Three Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments.	2016	Criel M and Jonckheere S and Langlois M
comparador	Accuracy of point-of-care HbA1c testing in pregnant women.	2018	Culliney K and McCowan LME and Okesene-Gafa K and Murphy R and Rowan J and Taylor RS and Mckinlay CJD
tipo de publicação	Evaluation of Point of Care Analyzer for Hemoglobin A1c.	2019	Dupuy AM and Badiou S and Bargnoux AS and Russelo J and Cristol JP
população	A1c Gear: Laboratory quality HbA1c measurement at the point of care.	2015	Ejilemele A, Unabia J, Ju H, Petersen JR
tipo de publicação	[Evaluation of DCA vantage for rapid in-clinic measurement of HbA1c on capillary blood in young type 1 diabetic patients].	2013	El Arabi H and Willems D and MÃ©lot C and Dorchy H
tipo de publicação	COMPARISON OF THREE HEMOGLOBIN A_{1C} POINT OF CARE ANALYSERS WITH A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) REFERENCE METHODS	2011	Fatas, M and Gasalla, JM and Garcia, B and JaÃ±ez, R and Hernando, C
comparador	Variation between Point-of-care and Laboratory HbA1c testing in Clinical Practice.	2019	Fellows SE and Cipriano GC

tipo de publicação	Comparison of hba1c values from the alere afinion and Tosoh G8 HbA1c analyzers before and after tosoh assay recalibration	2016	Ferguson, A.M. and Burford, D. and Johnson, T. and Vargas, L. and Stokes, L. and Heimberger, B. and Garg, U.
desfecho	[Capillary HbA1c determination on type 2 diabetes patients in a primary health centre].	2011	Font MT and Brichs MC and Ã• Ivarez MC and Olivella JM and TurÃ³ JS and FernÃ¡ndez MP
teste índice	Relative inaccuracy of the A1cNow in children with type 1 diabetes.	2007	Fox L and Dontchev M and Ruedy K and Beck R and Kollman C and Messer L and Coffey J and Wilson D and Doyle E and Tamborlane W and Steffes M
desfecho	HbA1c POC systems for therapy control and diagnostics of diabetes: is quality and quality control sufficient?	2017	Freckmann, G
tipo de publicação	Assessment of the performance of a1cnow+and development of an error grid analysis graph for comparative hemoglobin A1c measurements	2014	Fusong, J and Xuhong, H and Jia, WP and Lu, J and Zhou, J and Lu, FD and Kan, K and Tang, JL and Bao, YQ
desenho de estudo	Comparative study of glycated hemoglobin by ion exchange chromatography and affinity binding nycocard reader in type 2 diabetes mellitus.	2014	Gautam N and Dubey RK and Jayan A and Nepaune Y and Padmavathi P and Chaudhary S and Jha SK and Sinha AK
desenho de estudo	Performance and usability of cardiometabolic point of care devices in Nepal: A prospective, quantitative, accuracy study.	2024	Giachino M and Vetter B and Perone SA and Correia JC and Erkosar B and Heller O and Khanal VK and Lab B and Pataky Z and Poudel S and Rai M and Sharma SK
desenho de estudo	Point-of-care glucose and hemoglobin A1c in emergency department patients without known diabetes: implications for opportunistic screening.	2008	Ginde AA and Cagliero E and Nathan DM and Camargo CA Jr
comparador	Point-of-care capillary HbA1c measurement in the emergency department: a useful tool to detect unrecognized and uncontrolled diabetes.	2016	Gomez-Peralta F and Abreu C and Andreu-Urioste L and AntolÃ AC and Rico-FontsarÃ© C and MartÃn-FernÃ¡ndez D and Resina-Rufes R and PÃ©rez-GarcÃa JJ and Negrete-MuÃ±oz Ã• and MuÃ±oz-Ã• Ivarez D and Umpierrez GE
população	Comparison of a point-of-care analyser for the determination of HbA1c with HPLC method.	2017	Grant DA and Dunseath GJ and Churm R and Luzio SD
desfecho	Accuracy of diabetes screening methods used for people with tuberculosis, Indonesia, Peru, Romania, South Africa.	2018	Grint D and Alisjhabana B and Ugarte-Gil C and Riza AL and Walzl G and Pearson F and Ruslami R and Moore DAJ and Ioana M and McAllister S and Ronacher K and Koeseomadinata RC and Kerry-Barnard SR and Coronel J and Malherbe ST and Dockrell HM and Hill PC and Van Crevel R and Critchley JA
desfecho	A multisite physician's office laboratory evaluation of an immunological method for the measurement of HbA1c.	1992	Guthrie R and Hellman R and Kilo C and Hiar CE and Crowley LE and Childs B and Fisher R and Pinson MB and Suttner A and Vittori C

comparador	Determination of HbA1c concentrations in patients with acute myocardial infarction: comparison of the DCA 2000 device with the HPLC method.	2005	Hadjadj S and Duengler F and Barriere M and Mauco G and Coisne D and Warnier F and Sosner P and Torremocha F and Herpin D and Marechaud R
tipo de publicação	Basic evaluation of a novel glycohemoglobin analyzer RC20 for POCT	2016	Hamada, E. and Maekawa, M.
população	Comparison of four point-of-care HbA1c analytical systems against central laboratory analysis.	2003	Hawkins RC
desenho de estudo	Analytic bias among certified methods for the measurement of hemoglobin A1c: a cause for concern?	2008	Holmes EW and ErÅŸahin C and Augustine GJ and Charnogursky GA and Gryzbac M and Murrell JV and McKenna KM and Nabhan F and Kahn SE
desenho de estudo	Point of care HbA(1c) level for diabetes mellitus management and its accuracy among tuberculosis patients: a study in four countries.	2019	Huangfu P and Laurence YV and Alisjahbana B and Ugarte-Gil C and Riza AL and Walzl G and Ruslami R and Moore DAJ and Ioana M and McAllister S and Ronacher K and Koesoemadinata RC and Grint D and Kerry S and Coronel J and Malherbe ST and Griffiths U and Dockrell HM and Hill PC and van Crevel R and Pearson F and Critchley JA
tipo de publicação	Assessing the performance of point-of-care hemoglobin A1c systems.	2010	Irvin B and Knaebel J and Simmons D
tipo de publicação	A new point-of-care analyzer for rapid and precise determination of lipid profile and HbA1c	2014	Joergensen, B. and Sais Zidek, A.
comparador	Laboratory evaluation of the DCA 2000 clinic HbA1c immunoassay analyser.	1994	John WG and Edwards R and Price CP
tipo de publicação	The continuing case for point-of-care testing for HbA1c.	2016	Jones G
desfecho	iQuantâ„¢ Analyser: A rapid quantitative immunoassay reader.	2017	Joseph J and Vasan JK and Shah M and Sivaprakasam M and Mahajan L
comparador	Comparative evaluation of three different methods for HbA1c measurement with High-performance liquid chromatography in diabetic patients.	2014	Karami A and Baradaran A
tipo de publicação	HbA(1c) screening in the community: Lessons for safety and quality management of a point of care programme.	2019	Kenealy T and Herd G and Musaad S and Wells S
comparador	Glycated hemoglobin assessment in clinical practice: comparison of the A1cNow point-of-care device with central laboratory testing (GOAL A1C Study).	2005	Kennedy L and Herman WH
comparador	Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests Measuring Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) for Glycemic Control: A Field Study in India.	2021	Khadanga S and Singh G and Pakhare AP and Joshi R

desfecho	Accuracy and clinical utility of a point-of-care HbA1c testing device.	2013	Knaebel J and Irvin BR and Xie CZ
tipo de publicação	Performance of a point-of-care glycated hemoglobin testing device	2013	Knaebel, J. and Irvin, B.R. and Xie, C.Z.
teste índice	Application of a Nanotechnology-Based, Point-of-Care Diagnostic Device in Diabetic Kidney Disease.	2018	Kumar V and Hebbar S and Bhat A and Panwar S and Vaishnav M and Muniraj K and Nath V and Vijay RB and Manjunath S and Thyagaraj B and Siddalingappa C and Chikkamoga Siddaiah M and Dasgupta I and Anandh U and Kamala T and Srikanta SS and Krishnaswamy PR and Bhat N
teste índice	Faster HbA1c Turnaround Times Using a Dedicated Analyzer Based on Turbidimetric Inhibition Immunoassay Technology.	2021	Lau CS and Lim M and Hoo SP and Gan C and Aw TC
tipo de publicação	The point-of-care (POC) a1cnow+ device: Precision and accuracy of an improved version	2009	Lemke, C. and Matthaei, S.
população	Are hemoglobin A(1c) point-of-care analyzers fit for purpose? The story continues.	2021	Lenters-Westra E and English E
população	Evaluation of Four HbA1c Point-of-Care Devices Using International Quality Targets: Are They Fit for the Purpose?	2018	Lenters-Westra E and English E
tipo de publicação	Evaluation of the Quo-Test hemoglobin A1c point-of-care instrument: second chance.	2010	Lenters-Westra E and Slingerland RJ
população	Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria.	2010	Lenters-Westra E and Slingerland RJ
população	Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria.	2014	Lenters-Westra E and Slingerland RJ
desfecho	Hemoglobin A1c point-of-care assays	2009	Lenters-Westra E, Slingerland RJ
desfecho	Verification of point-of-care analysers for C-reactive protein, lipid studies and glycated haemoglobin.	2023	Li B and Kumar A and Finlay C and van Drimmelen M and Barnes E and Southby S and Florkowski C
desfecho	Portable liquid chromatography for point-of-care testing of glycated haemoglobin	2020	Li, D and Chen, HY and Ren, S and Zhang, YF and Yang, Y and Chang, HL
tipo de publicação	Point-of-care testing for measuring hemoglobin A1c: is it really worthwhile?	2008	Lippi G and Montagnana M and Targher G
tipo de publicação	Analysis of the accuracy and precision of the Axis-Shield Afinion hemoglobin A1c measurement device.	2012	Little RR

tipo de publicação	Point-of-care testing for glycated hemoglobin (GHB)	2005	Little, R.R.
desfecho	Accuracy and the Proper Use of the Point-of-Care Analysis in Hemoglobin A1C Measurement.	2018	Lynn L and Kay D and Younes N and Sen S and Jain V
desenho de estudo	Agreement of Point-of-Care Capillary Glycated Hemoglobin Levels with Conventional Screening Tests for Diabetes Mellitus in a Canadian First Nations Population.	2016	Mackenzie-Feder J and Jin A and Seccombe DW and Sirrs S and Neufeld C and Dawson KG
desfecho	Reducing analytical variation between point-of-care and laboratory HbA1c testing.	2013	Malkani S and Korpi-Steiner N and Rao LV
tipo de publicação	Retrospective Accuracy Study of Point-of-Care Hemoglobin A(1c) in Field Conditions.	2017	Manthei DM and Wesener N and Twarkowski D and Giacherio DA and Schroeder LF
comparador	Cross-sectional comparison of point-of-care with laboratory HbAâ,• c in detecting diabetes in real-world remote Aboriginal settings.	2015	Marley JV and Oh MS and Hadgraft N and Singleton S and Isaacs K and Atkinson D
desfecho	Evaluation of the In2it analyzer for HbA1c determination	2010	Martin, M. Leroy, N. Sulmont, V. Gillery, P.
comparador	With regard to glycohemoglobin measurement: are we sure that high-performance liquid chromatography currently works in the clinical routine?	1998	Matteucci E and Milioni C and Biasci E and Bertoni C and Boldrini E and Giampietro O
desfecho	Diabetes and abnormal glucose tolerance in subjects with tuberculosis in a South African urban center.	2017	Mcebula V and Crowther NJ and Nagel SE and George JA
tipo de publicação	Dried blood spot glycated haemoglobin	2023	Meara, C.O., Neylon, O.
tipo de publicação	Performance evaluation of the new siemens analyzer, atellica DCA for point of care HBA1C measurement	2021	Miler, E. and English, E. and John, G.
comparador	Utility of a point-of-care device in recruiting ethnic minorities for diabetes research with community partners.	2011	Nam S and Han HR and Song HJ and Song Y and Kim KB and Kim MT
comparador	Hemoglobin point-of-care testing in rural Gambia: Comparing accuracy of HemoCue and Aptus with an automated hematology analyzer	2020	Nass, SA and Hossain, I and Sanyang, C and Baldeh, B and Pereira, DIA
desfecho	Accuracy of a Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay	2019	Nathan, David M. Griffin, AP, Francesca M. B, Do, E. Steiner, L. B.
desenho de estudo	Long-Term Performance of Point-of-Care Hemoglobin A1c Assays.	2016	Paknikar S and Sarmah R and Sivaganeshan L and Welke A and Rizzo A and Larson K and Rendell M

população	Hemoglobin A1c: assessment of three POC analyzers relative to a central laboratory method.	2010	Petersen JR, Omoruyi FO, Mohammad AA, Shea TJ, Okorodudu AO, Ju H
tipo de publicação	Alternate site testing for HbA1c using the Primus CLC330 GHb analyzer.	1997	Phillipov G and Charles P and Beng C and Phillips PJ
desfecho	Using point-of-care HbA1c to facilitate the identification of diabetes and abnormal glucose regulation in primary healthcare settings.	2023	Pi L and Zheng Y and Shi X and Wang Z and Zhou Z
desenho de estudo	Pilot study involving the use of point-of-care glycated haemoglobin (HbA1c) testing for screening and monitoring of diabetes mellitus in the public healthcare sector in KwaZulu-Natal	2020	Pillay, S
tipo de publicação	Implications of point-of-care testing for hemoglobin A1c.	2000	Porter KH and Myers GL
desfecho	Development of a Colloidal Gold-based lateral flow immunoassay for the rapid detection of glycosylated hemoglobin (Hba1c) in whole blood	2018	Pyadala, N. and Mallepaddi, P.C. and Maity, S.N. and Raghavendra, S. and Ravi Kumar, B.N. and Vijayaraghavan, R. and Polavarapu, R.
desfecho	A comparative analysis of point of care lateral flow immune assay (LFA) with routine and optimized laboratory assays for the detection of hba1c levels in a human whole blood specimen	2018	Pyadala, N. and Mallepaddi, P.C. and Maity, S.N. and Ravi Kumar, B.N. and Vijayaraghavan, R. and Polavarapu, R.
tipo de publicação	Clinical-value precision, accuracy and feasibility of use of the DCA-2000, a rapid hba1c assay	1992	RAYMAN, G and METCALFE, J and MAGUIRE, G and DAVIES, M and DAY, JL
desfecho	Effect of the different assays of HbA1c on diabetic patients monitoring.	2015	Razi F and Nasli Esfahani E and Rahnamaye Farzami M and Tootee A and Qorbani M and Ebrahimi SA and Nahid M and Pasalar P
teste índice	Glycated hemoglobin (HbA1c) determination: A comparison of assay methods.	2001	Rebolledo, OR and Dato, SMA and Brizzio, AM and Gagliardino, JJ
tipo de publicação	Comparison between a new point-of-care HbA1c test and a routine laboratory method	2024	Relker, L. and Luppa, P.B.
desfecho	Evaluation of glycaemic control limits using the Ames DCA 2000 HbA1c analyser.	1993	Rumley AG and Kilpatrick ES and Dominiczak MH and Small M
desfecho	Diagnosing diabetes mellitus: performance of hemoglobin A1c point-of-care instruments in general practice offices.	2013	SÃ¸lvik UÃ¯ and RÃ¸raas T and Christensen NG and Sandberg S
tipo de publicação	Comparative analysis of glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) using tascom point-of-care testing (POCT) system and two automatic laboratory instrumentations	2024	Sammartano, A. and Frasanni, M. and Testa, G. and Ippolito, L.
desfecho	Evaluation of two HbA1c point-of-care analyzers	2011	Sánchez-Mora, C. S. Rodríguez-Oliva M Fernández-Riejos, P. Mateo, J.

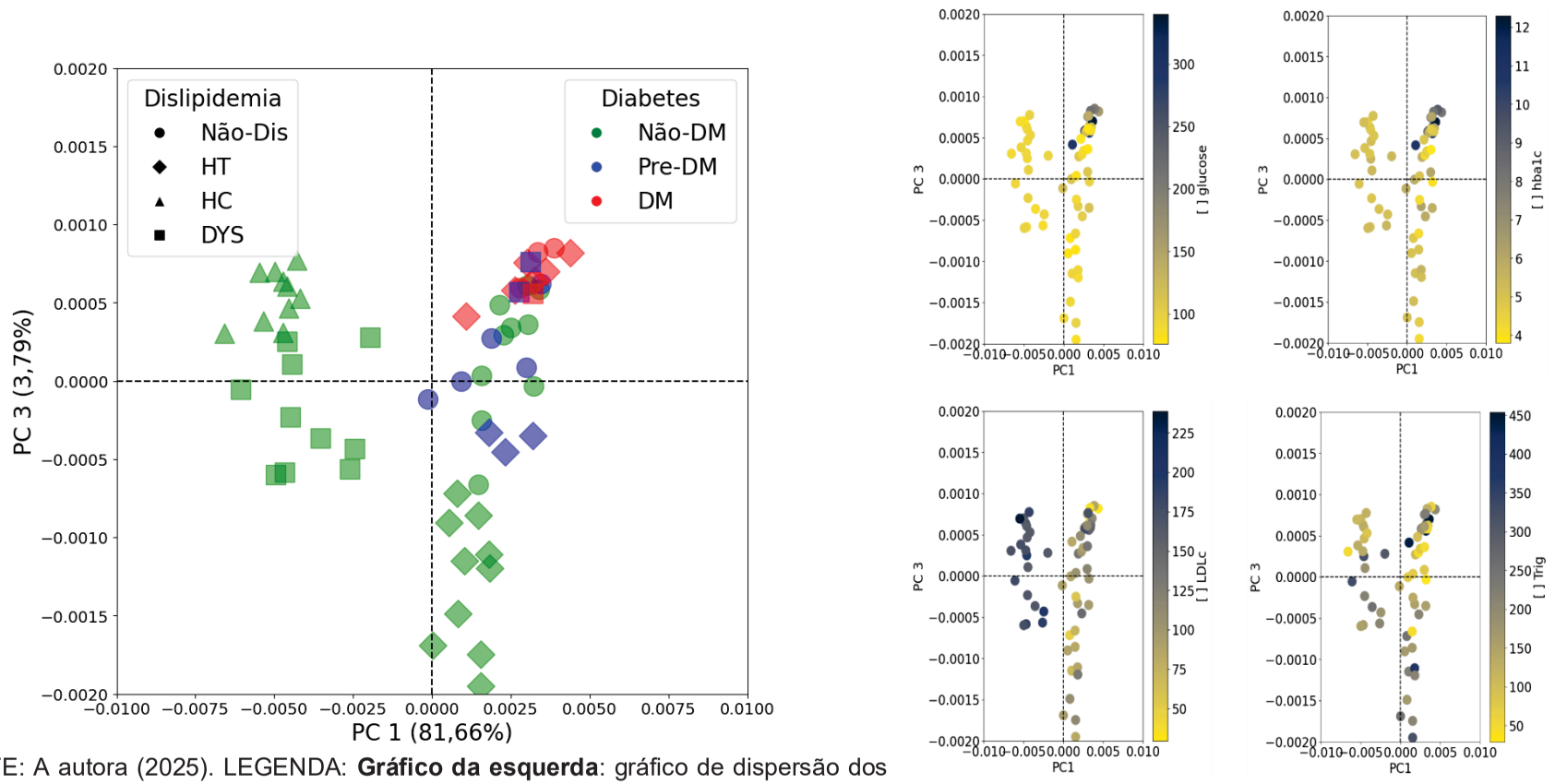
			Polo-Padillo, J. Goberna, R. Sánchez-Margalet, V.
tipo de publicação	Diagnosing and monitoring diabetic patients with a Siemens Healthineers end-to-end solution for HbA1c testing	2019	Schimenes, T.V. and Tyler, A. and Schaible, C. and Robinson, C. and Gisiora, J. and Navarro, F.M. and Urquhart, J. and Jones, J.
desfecho	Comparison of point of care and laboratory HbA1c analysis: a MetroNet study.	2009	Schwartz KL and Monsur J and Hammad A and Bartoces MG and Neale AV
teste índice	A Novel Approach for Glycosylated Hemoglobin Testing Using Microchip Affinity Electrophoresis.	2023	Sekyonda Z and An R and Avanaki A and Fraiwan A and Gurkan UA
população	Use of the Bayer DCA 2000+ for the measurement of glycated haemoglobin in a remote Australian Aboriginal community.	2003	Shemesh T and Piers LS and O'Dea K
comparador	Agreement between laboratory results and on-site pathology testing using Bayer DCA2000+ and Cholestech LDX point-of-care methods in remote Australian Aboriginal communities.	2006	Shemesh T, Rowley KG, Shephard M, Piers LS, O'Dea K
tipo de publicação	Development of point-of-care hemoglobin A1c assay based on enzyme method	2013	Shen, D. and Cho, J. and Kim, H. and Kim, J. and Park, K. and Sung, D. and Ha, J. and Nam, H.
comparador	Assessment of the practicability and analytical performance of a point-of-care affinity chromatography haemoglobin A1c analyser for use in the non-laboratory setting.	2006	Shephard M and Whiting M
desenho de estudo	The analytical quality of point-of-care testing in the 'QAAMS' model for diabetes management in Australian aboriginal medical services.	2006	Shephard MD and Gill JP
desenho de estudo	Standardization of HbA1c value and its comparison to immunoassay--two years of experience.	1996	Shiba T and Yano M and Maehata E and Kiyose H and Kotaki Y and Fukuzawa N and Hagura R
desfecho	Comparison of point-of-care HbA1c test versus standardized laboratory testing.	2005	Sicard DA and Taylor JR
comparador	Point-of-Care Hemoglobin A1C Testing System in Community Settings: Challenges, Opportunities, and Measurement Characteristics.	2020	Smith M and Rosenmoss S and Seligman HK
tipo de publicação	Multicenter performance evaluation of the DCA Vantage analyzer: A new point-of-care analyzer for HbA1c and albumin: creatinine ratio testing	2008	Smith, A and Wu, A and Wians, F and Little, R and Vallen-Thompson, M and Scotti, J and Volkir, SP
desenho de estudo	Glycosal: the first rapid, point-of-care test for the determination of hemoglobin A1c in patients with diabetes.	1999	Stevenson T

comparador	A miniaturized self-contained single-use disposable quantitatitve test for hemoglobin A1c in blood at the point of care.	2000	Stivers CR and Baddam SR and Clark AL and Ammirati EB and Irvin BR and Blatt JM
desfecho	Point-of-Care HbA1c Testing with the A1cNow Test Kit in General Practice Dental Clinics: A Pilot Study Involving Its Accuracy and Practical Issues in Its Use.	2014	Strauss SM and Rosedale M and Pesce MA and Juterbock C and Kaur N and DePaola J and Goetz D and Wolff MS and Malaspina D and Danoff A
desenho de estudo	Comparison of Point-of-Care Testing and Hospital-Based Methods in Screening for Potential Type 2 Diabetes Mellitus and Abnormal Glucose Regulation in a Dental Setting.	2021	Suwattipong M and Thuramonwong T and Tantipoj C and Fuangtharnthip P and Thanakun S and Khovidhunkit W and Khovidhunkit SP
tipo de publicação	Evaluation of the Alere Afinion HBa1c DX test: Can point of care HBa1c testing deliver the performance needed for diagnostic use?	2016	Swensen, M.H. and Stivers, D. and Arnold, W. and Amar, M. and Horowitz, B. and Little, R.
tipo de publicação	Hemoglobin A1C by Abbott diagnostics afinion 2 versus refence laboratory method - Method correlation studies	2022	Syed, D and Richards, E and Simpson, S
população	Evaluation of the DCA Vantage analyzer for HbA 1c assay.	2008	Szymezak J and Leroy N and Lavalard E and Gillery P
desenho de estudo	Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study.	2005	Tamborlane WV and Kollman C and Steffes MW and Ruedy KJ and Dongyuan X and Beck RW and Chase P and Fox LA and Wilson DM and Tsalikian E
desenho de estudo	Implementation of POCT in the diabetic clinic in a large hospital.	2015	Tanyanyiwa D and Dandara C and Bhana SA and Pauly B and Marule F and Ramokoka M and Bwititi P and Nwose U and Nkosi B
comparador	Rapid desktop method for the measurement of glycated haemoglobin HbA1c.	1993	Thai AC and Ng WY and Lui KF and Cheah JS
tipo de publicação	QuikRead go HbA1c test fulfils the German quality requirements for laboratory measurements	2023	Thaler, M. and TeirilÃ¤, L. and Heikkinen, A. and Kaspar-SchrÃ¶dl, S. and Wurst, J. and Spiess, P. and Leskinen, H. and MerilÃ¤inen, L. and Luppa, P.
tipo de publicação	Is point-of-care HBA1C testing suitable for diagnosis of diabetes mellitus?	2019	Tollaanes, M.C. and Flesche, K. and Stavelin, A.V. and Christensen, N.G. and Sandberg, S.
população	Implications of different DCCT-aligned HbA1c methods on GMS clinical indicators.	2008	Twomey PJ and Rayman G and Pledger DR
comparador	Level of agreement of point-of-care and laboratory HbA1c measurements in the preoperative outpatient clinic in non-diabetic patients who are overweight or obese.	2019	van Raalten F and Hiemstra YL and Keulen N and van Duivenvoorde Y and Stoecklein K and Verhagen EA and Boer C

desenho de estudo	Rapid Diagnosis and Effective Monitoring of Diabetes Mellitus in Central Vietnam Point-of-Care Needs, Improved Patient Access, and Spatial Care Paths for Enhanced Public Health	2019	Ventura, IJ and Zadran, A and Ho, AVD and Zadran, L and Thuan, DTB and Pham, TT and Kost, GJ
desenho de estudo	[Diagnostic agreement between two glycosylated a1b hemoglobin methods in Primary Care].	2014	Villar-del-Campo MC and RodrÃguez-Caravaca G and Gil-Yonte P and Cidoncha-CalderÃ³n E and GarcÃa-Cruces MÃ©ndez J and Donnay-PÃ©rez S
tipo de publicação	Performance-characteristics of the HEMOCUE b-glucose analyzer using whole-blood samples	1993	Voss, EM and Cembrowski, GS
população	Are point-of-care measurements of glycated haemoglobin accurate in the critically ill?	2019	Weinel LM and Summers MJ and Finnis ME and Poole A and Kar P and Chapman MJ and Deane AM and Ali Abdelhamid Y
desenho de estudo	Comparing point-of-care A1C and random plasma glucose for screening diabetes in migrant farm workers.	2013	Wensil AM and Smith JD and Pound MW and Herring C
desenho de estudo	Immediate assessment of HbA1c under field conditions in Tanzania.	1998	Wikblad K and Smide B and BergstrÃ¶m A and Wahren L and Mugusi F and Jeppsson JO
comparador	Hemoglobin A1C determination by point-of-care testing: its correlation to standard method.	2012	Wiwanitkit V
comparador	Feasibility and Performance of Hemoglobin A1C Self-Testing During COVID-19 Among African Americans With Type 2 Diabetes.	2022	Woo J and Whyne EZ and Wright JI and Lehrer HM and Alhalimi TA and Wang T and Saba VC and Dubois SK and Tanaka H and Brown SA and Steinhardt MA
tipo de publicação	Validation study and sigmametric performance of DCA vantage point-of-care analyzer for HbA1c measurement	2017	Yilmaz Demirtas, C. and Tuncel, A.F. and Kocabiyik, M. and Sen, B. and Elbeg, S.
desfecho	Improvement in the Quality of HbA1c Determination by Using Commutable Specimens With IFCC-Assigned Values.	2017	Zhou R and Gao ZQ and Tong Q and Zuo C and Song ZX and Wang W and Wang QT
desfecho	Evaluation of a new hemoglobin A1c analyzer for point-of-care testing.	2018	Zhou R and Wang W and Song ZX and Tong Q and Wang QT
desenho de estudo	Retrospective comparison of laboratory based versus point-of-care Haemoglobin a1c testing	2021	Zia, M. and Ijaz, A. and Blake, O. and Saunders, J. and Neylon, O. and Oâ€™Gorman, C.

APÊNDICE 3 – GRÁFICO DE ESCORES PC1 x PC3

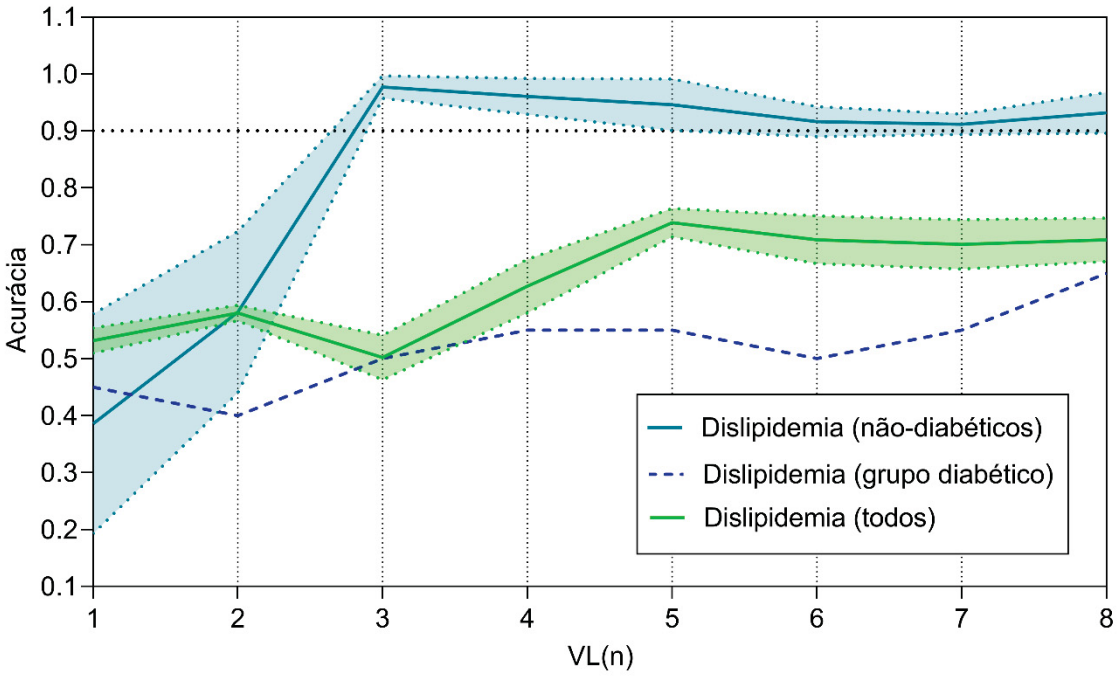
2



FONTE: A autora (2025). LEGENDA: **Gráfico da esquerda**: gráfico de dispersão dos escores das amostras nos componentes principais 1 *versus* 3. As cores representam o status diabético (não diabético = azul, pré-diabético = verde, diabético = vermelho) e as formas geométricas representam o status dislipidêmico (triângulo = hipercolesterolemia, quadrado = dislipidemia mista, losango = hipertrigliceridemia, círculo = não dislipidêmico). **Gráfico da direita:** Gráfico de dispersão dos escores das amostras de acordo com as concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c), triglicérides (trig) e colesterol LDL (LDLc). As cores tornam-se mais escuras quanto maior a concentração dos analitos nas amostras. HbA1c = hemoglobina glicada; Trig = triglicerídeos. PC = componente principal.

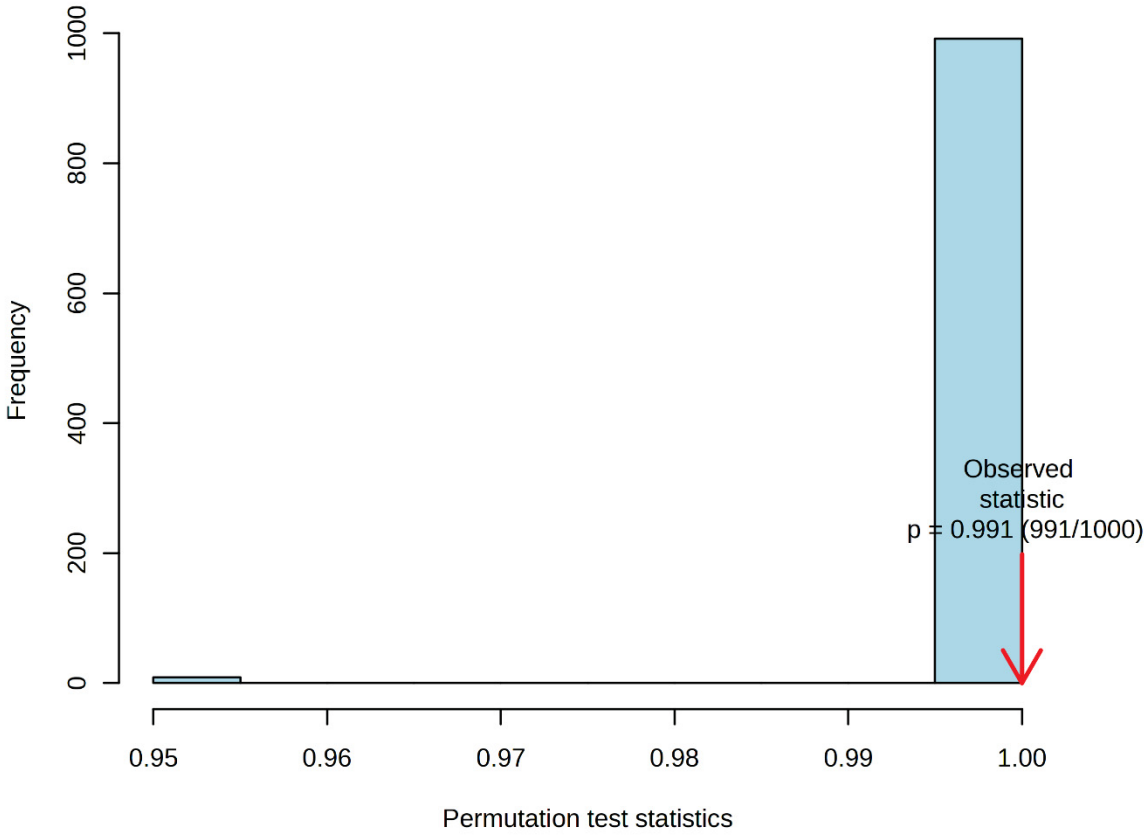
3

APÊNDICE 4 – ACURÁCIA DOS MODELOS PLSDA DE DISLIPIDEMIA



FONTE: A autora (2025). LEGENDA: Acurácia dos modelos PLS-DA durante a validação cruzada conforme o número de variáveis latentes (de 1 a 8) nos modelos de dislipidemia. Os resultados são apresentados como média e desvio padrão entre 10 iterações.

APÊNDICE 5 - RESULTADO DO TESTE DE PERMUTAÇÃO DO MODELO DE DISLIPIDEMIA (AMOSTRAS DIABÉTICAS E PRÉ-DIABÉTICAS)



FONTE: A autora (2025).