

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Teoria de conjuntos *fuzzy* e regressão logística
na tomada de decisão para realização
de cintilografia das paratiróides**

Clóvis Arlindo de Sousa

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção do
título de mestre em Saúde Pública.**

Área de concentração: Epidemiologia

**Orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar Rodrigues
Pereira**

São Paulo
2007

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Teoria de conjuntos *fuzzy* e regressão logística
na tomada de decisão para realização
de cintilografia das paratiróides**

Clóvis Arlindo de Sousa

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública da Faculdade de
Saúde Pública da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Saúde Pública.**

Área de concentração: Epidemiologia

**Orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar Rodrigues
Pereira**

São Paulo

2007

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Michelle, meu único e eterno amor; sou o que sou porque foi ela que moldou.

Aos meus pais, Sr. Arlindo e D. Iolanda, deram-me a vida e são meus melhores amigos; devo a eles minha vida, meu caráter e minha dignidade.

À Talita, Diala e Tati minhas irmãs-mães que me cuidaram com carinho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar registrado meu profundo agradecimento às pessoas que participaram deste período inesquecível de minha vida. Com a sensação enganosa de estarmos caminhando sozinhos, são pessoas que foram imprescindíveis para o início e término deste trabalho. Muito obrigado:

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pela bolsa de estudos concedida;

Ao 'quadrado mágico' do Seminário de Lógica *Fuzzy* do IME-USP: Pedro, Laécio, Neli e Arthur, onde pude participar de excelentes aulas;

Ao grupo da sala de pesquisa de pós-graduação na Faculdade de Saúde Pública: Dalva, Rose, Natália, Anderson, Prof. Victor, Rossana e Ricardo, lugar que considero minha casa;

Aos orientandos do prof. Júlio e do grupo Journal Club: Camila, Angela, Rafael, Reinaldo, Paula e Augusto, parceiros com mesmo objetivo: apreender;

À Valéria, Camila, Valdir e Helena do LEE, onde comecei meus estudos e tive minha primeira professora de estatística em São Paulo: Val;

Aos professores Laécio de Barros, Jair Lício e Neli Ortega pelas orientações e por participarem de minha banca de qualificação e defesa final;

À Paulo Duarte por suas excelentes orientações e esforço em me ajudar. Tive o privilégio de ter informalmente em meu mestrado o co-orientador que com seu interesse e curiosidade em ciência, se tornou uma pessoa de alto nível na arte de pesquisar. Concordo com Júlio: "Paulo é o professor pardal"!

Ao Rick e Gi, por nos ambientalizar nesta cidade e proporcionar grandes momentos de descontração, além de serem nossos padrinhos de casamento!

À Rejane, Babel, Júlia, Vá, Val e Lara pelas longas e agradáveis caminhadas, e intermináveis e suáveis corridas no parque do Ibirapuera!

Ao Júnior, Gú, Thaís, Lucas, Gabriel, Juninho e Júlia - meus filhos adotivos;

Aos meus cunhados Vado, Rubens, Grazi, Kelly, Luiz Eugênio e Ed, que são antes de tudo, meus amigos. São pessoas de quem sinto uma saudade diretamente proporcional à distância que nos afasta;

Ao Sr. Luiz e D. Nair, sogro e sogra que me acolheram e me trataram com carinho e paciência em sua família. Duas pessoas merecidas de amor, amizade e persistência, reflexo de seus cultivos. Isso me empenha a emulá-los. Carinho incondicional é o que sinto por toda essa nova família;

À Michelle, minha esposa, quem devo toda minha formação, meu coração e minha eterna gratidão. Eu estou aqui porque foi ela quem escreveu este caminho de suaves contornos e simetria. Ela me faz perceber que a vida pode mais fácil se vivida com simplicidade e generosidade. Tenho soberba de ter conquistado o coração desta mulher: mais bondoso... mais perfeito coração;

Ao Ser Superior que rege as leis da natureza e faz com que sejamos curiosos o bastante para tentarmos entendê-la. Afinal, como disse Einstein: “Deus é sutil, mas não malicioso”, ou seja, é difícil, mas não impossível caminhar em direção ao entendimento do universo;

A um amigo que merece o agradecimento especial: que diz que já está cansado de trabalhar, afinal já trabalha há meio século; que diz que sabe do que vai morrer, pois come cigarro; que diz que não sabe um monte de coisas, mas o complementar deste conjunto é muito maior; que diz: “como pode na minha idade não ter lido ainda Grande Sertões: Veredas, de Guimarães Rosa”, mas tem uma cultura invejável; que diz que eu sou um cara de sorte, pois tudo que faço dá certo! Mas não sabia ele que utilizo a metodologia da Rainha Branca. Realmente uma mente brilhante que os alunos precisam se esforçar para acompanhar seu raciocínio. São muitas coisas em uma só pessoa e isso o faz uma pessoa excêntrica. Obrigado professor Júlio Cesar Rodrigues Pereira pelos ensinamentos e por ter me colocado neste desafio. Digo com muito orgulho: *foi você meu orienta-dor!*

EPIGRAFE

"Não posso acreditar nisso!" disse Alice.

"Não?" disse a Rainha, com muita pena.

"Tente de novo: respire fundo e feche os olhos".

Alice riu. "Não adianta tentar", disse; "não se pode acreditar em coisas impossíveis".

"Com certeza não tem muita prática", disse a Rainha. "Quando eu era da sua idade, sempre praticava meia hora por dia. Ora, algumas vezes cheguei a acreditar em até seis coisas impossíveis antes do café da manhã".

Lewis Carroll

*Estudantes são como Alices no "País das Maravilhas";
Esse 'País', é o universo, tão confuso que chega a ser incompreensível;
Essas 'Maravilhas', são as descobertas, reveladas através da
curiosidade.*

*Temos de admitir que pouco sabemos, e essa ignorância
é na realidade uma bênção. O pouco conhecimento é imprescindível, é
o que gera prazer, é a tensão entre o não-saber e o saber.*

**Financiamento de bolsa de mestrado da
Fundação de Amparo a Pesquisa do
Estado de São Paulo (FAPESP)
Processo número 05/52419-9**



RESUMO

Sousa CA de. Teoria de conjuntos *fuzzy* e regressão logística na tomada de decisão para cintilografia das paratiróides [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2007.

Introdução - Grande parte das cintilografias das paratiróides realizadas antes da primeira cirurgia (paratiroidectomia) resulta negativa, podendo sugerir uma inadequação na solicitação do exame. **Objetivo** - Desenvolver e comparar dois modelos matemáticos baseados em teoria de conjuntos *fuzzy* e regressão logística para tomada de decisão na realização de cintilografia das paratiróides, a partir de valores séricos de Cálcio (Ca) e Paratormônio (PTH). **Métodos** - Da base de registros de cintilografia de paratiróides realizadas no Centro de Medicina Diagnóstica Fleury, em São Paulo, foram identificados 194 pacientes (grupo desenvolvimento) que no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 tinham Ca e PTH séricos medidos. Foram desenvolvidos dois modelos matemáticos, um deles baseado em regressão logística e o outro em teoria de conjuntos *fuzzy*, com a finalidade de definir uma medida de indicação para a realização do exame cintilográfico. O desempenho dos modelos foi comparado utilizando curvas ROC pelo teste de Hanley e McNeil. Utilizou-se o grupo teste de 139 pacientes registrados de 2005 a 2006 para avaliar os modelos e verificar sua acurácia. **Resultados** - No grupo desenvolvimento, a área sob a curva ROC do modelo de regressão logística foi de 0,86 (IC 95%: 0,81-0,91) e do modelo *fuzzy* foi 0,89 (IC 95%: 0,84-0,93), avaliadas como estatisticamente distintas ($p=0,026$). O modelo *fuzzy* se destacou como particularmente útil porque, ao contrário do modelo logístico, mostrou capacidade de utilizar informações de PTH em intervalo em que os valores de Ca mostraram-se pouco discriminantes. No grupo teste, a área para o modelo logístico foi de 0,89 (IC 95%: 0,83-0,95) e para o modelo *fuzzy* foi de 0,91 (IC 95%: 0,85-0,96)

($p=0,128$). **Conclusões** - O modelo *fuzzy* apresentou desempenho igual ou superior ao modelo de regressão logística. O modelo matemático baseado em teoria de conjuntos *fuzzy*, no contexto deste estudo, obteve desempenho mais adequado do que o modelo baseado em regressão logística como método para decisão da realização de cintilografia das paratiróides. Por pertinente, destaque-se que, resultado de um exercício metodológico, inferências sobre o comportamento do objeto podem ser impróprias, dada a não representatividade populacional dos dados.

Descritores: Lógica *fuzzy*; Regressão logística; Modelos matemáticos; Cintilografia; Paratiróides; Cálcio; Paratormônio.

ABSTRACT

Sousa CA de. *Fuzzy sets theory and logistic regression in decision making for parathyroid scintigraphy investigation* [dissertation] São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2007.

Introduction - A great number of parathyroid scintigraphies performed before the first surgery (parathyroidectomy) results negative suggesting an inadequate use of this test. **Objective** - The aim of this study was to develop and compare two mathematical models based on logistic regression analysis and *fuzzy sets theory* to select patients to be submitted to parathyroid scintigraphy based on serum calcium and parathormone values. **Methods** - From the data registered on parathyroid scintigraphy database from Fleury - Medical Diagnostic Center, São Paulo, within the period between January 2000 to December 2004, 194 patients with available serum calcium and parathormone were identified. Two mathematical models based on logistic regression analysis and *fuzzy sets theory* were developed to recognize patients for parathyroid scintigraphy on the basis of laboratorial exams. The logistic regression model was developed using SPSS and the *fuzzy* model using MatLab. The performances of the models were compared using ROC curves with the test of Hanley e McNeil. The accuracies of both models were also analyzed and compared using a new database (test database) of 139 parathyroid scintigraphies performed between 2005 and 2006. **Results** - The performances of the models were statistically different ($p=0.026$). The area under the ROC curves were 0.86 (CI 95%: 0.81-0.91) for the logistic regression model and 0.89 (CI 95%: 0.84-0.93) for the *fuzzy* model. As an advantage over the logistic model, the latter has shown the ability to draw decision from parathormone information within a not discriminating interval of calcium values. In the test database the ROC area for the logistic regression model the ROC curve area was 0.89 (CI 95%: 0.83-0.95) and for the *fuzzy*

model was 0.91 (CI 95%: 0.85-0.96) ($p=0.128$). **Conclusions** - The mathematical model based on *fuzzy* sets theory fared better than the logistic model in decision making for scintigraphy indication. Nevertheless, one should take heed that inferences should be kept to what concerns model comparison and not the parathyroid scintigraphy itself, once the data analysed was not representative of any population.

Descriptors: *Fuzzy* logic; Logistic models; Mathematical models; Radionuclide imaging; Parathyroid; Calcium; Parathormone.

ÍNDICE

DEDICATÓRIA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
EPÍGRAFE.....	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Formalização da Lógica <i>fuzzy</i>	19
1.2 Teoria dos conjuntos <i>fuzzy</i>	30
1.3 Modelos linguísticos <i>fuzzy</i>	37
1.4 Regressão logística.....	38
1.5 Cintilografia de paratiróides.....	43
1.6 Glândulas paratiróides e Hiperparatiroidismo.....	46
2 OBJETIVOS.....	48
2.1 Objetivo Geral.....	48
2.2 Objetivos Específicos.....	48
3 MÉTODOS.....	49
3.1 Desenvolvimento do modelo <i>fuzzy</i>	50
3.2 Desenvolvimento do modelo de regressão logística.....	57
3.3 Avaliação dos Modelos.....	57

3.4 Acurácia dos modelos	59
4 RESULTADOS.....	60
5 DISCUSSÃO	71
6 CONCLUSÕES	75
7 REFERÊNCIAS.....	76

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 - Exemplo hipotético de conjuntos <i>fuzzy</i> para categorias de peso corporal	34
Tabela 1 - Exemplo hipotético ilustrando a união, intersecção e o complemento	36
Figura 2 - Função de distribuição acumulada logística.	43
Figura 3 - (A) Gráfico de dispersão dos pacientes com cintilografia das paratiróides positiva (□) e negativa (X) segundo os resultados dos exames de PTH e Ca séricos sobre cujos eixos mostram-se as funções de pertinência de cada conjunto <i>fuzzy</i> de expressão lingüística.	52
Tabela 2a - Conjuntos <i>fuzzy</i> para cálcio: tipo de função e valores (a, b, c, d) que definem as regiões das funções lineares, conforme ilustrado na figura 1	54
Tabela 2b - Conjuntos <i>fuzzy</i> para paratormônio: tipo de função e valores (a, b, c, d) que definem as regiões das funções lineares, conforme ilustrado na figura 1	55
Figura 4 - Modelo <i>fuzzy</i> do tipo Takagi-Sugeno-Kang (TSK) e funcionamento do modelo <i>fuzzy</i> para a indicação de cintilografia das paratiróides. Exemplo hipotético de um indivíduo com Ca=10,6 e PTH=118.	56
Tabela 3 - Característica dos pacientes, resultado da cintilografia e estatísticas descritivas dos valores séricos de Cálcio e Paratormônio – Grupo desenvolvimento.	60
Figura 5 - Superfície de indicação de cintilografia mapeada pelo modelo lingüístico <i>fuzzy</i>	62
Tabela 4 - Áreas abaixo das curvas das variáveis originais e modelos <i>fuzzy</i> e logístico no grupo desenvolvimento.	63
Tabela 5 - Superfície de indicação de cintilografia mapeada pelo modelo lingüístico <i>fuzzy</i>	64

Figura 6 - Curvas ROC: Desempenho de cálcio, paratormônio, modelo logístico e modelo <i>fuzzy</i> na indicação de cintilografia das paratiróides – Grupo desenvolvimento.	65
Tabela 6 - Significância estatística (p valores) da diferença das áreas abaixo das curvas ROC no grupo desenvolvimento.	65
Tabela 7 - Característica dos pacientes, resultado da cintilografia e estatísticas descritivas dos valores séricos de Cálcio e Paratormônio – Grupo teste.....	67
Tabela 8 - Pontos de corte e valores de sensibilidade e especificidade das variáveis originais de Ca e PTH e modelos <i>fuzzy</i> e logístico no grupo teste. ...	67
Tabela 9 - Valores de p entre as áreas das curvas ROC no grupo teste.....	66
Tabela 10 - Pontos de corte e valores de sensibilidade e especificidade das variáveis originais de Ca e PTH e modelos <i>fuzzy</i> e logístico no grupo teste. ...	68
Figura 7 - Curvas ROC: Desempenho de cálcio, paratormônio, modelo logístico e modelo <i>fuzzy</i> na indicação de cintilografia das paratiróides – Grupo teste. ...	69

1 INTRODUÇÃO

Nas ciências em geral, com freqüência deparamo-nos com diversos níveis de incerteza e imprecisão onde o processo de tomada de decisão acaba apoiando-se em conceitos vagos estranhos à lógica clássica e em parâmetros de natureza subjetiva.

Em epidemiologia, a incerteza não se restringe apenas a variações aleatórias. Podemos distinguir as incertezas em duas categorias: variabilidade e ignorância parcial. A primeira se origina da heterogeneidade da população ou estocasticidade, onde se pode ter o uso estatístico do cálculo de probabilidade, pois depende ou resulta de uma variável aleatória. A ignorância parcial é originada do desconhecimento de parte do processo considerado, da subjetividade, ou ainda de erros sistemáticos de medida, da imprecisão (ORTEGA, 2004). Essa subjetividade e imprecisão estão intimamente ligadas à epistemologia das ciências da saúde.

A relação de causa e efeito entre exposição e doença é frequentemente expressa como risco em epidemiologia. Para se construir essa medida, precisa-se do diagnóstico da doença, que pode incluir diversos níveis de incertezas e imprecisões (WOODWARD, 1999).

Seja especificamente na epidemiologia ou em outros campos ou, até mesmo em nosso cotidiano, parece intuitivo pensar que raros sejam os eventos

em que temos certeza total, sendo intrínseco o julgamento sobre as coisas considerando a certeza parcial ou a verdade parcial presente a cada instante.

Feitas essas considerações iniciais, pode-se notar que ignorância parcial e variabilidade aleatória devam ser tratadas com diferentes métodos. A teoria de probabilidade não se destina a tratar o problema da ignorância parcial e da subjetividade, problemas que podem ser abordados por análise Bayseana e teoria dos conjuntos *fuzzy*, por exemplo (FERSON e GINZBURG, 1996; ORTEGA, 2004).

Nosso trabalho é um exercício de desenvolvimento metodológico para processamento de informações que viabilize uma otimização de tomada de decisão. Para isso, contrastamos medidas de indicação para o exame pelo modelo logístico, de larga familiaridade em Ciências da Saúde, com um modelo *fuzzy*, ainda com modestas aplicações neste campo.

A análise de regressão logística é largamente utilizada para modelos de variáveis dependentes dicotômicas e permite expressar os efeitos de variáveis independentes na forma de probabilidades, expressas no domínio do intervalo de zero a um (KLEINBAUM e col., 1998).

A lógica *fuzzy*¹ é um referencial teórico que neste sentido é utilizado principalmente de duas formas: uma para representar a extensão da lógica clássica para uma mais flexível, com objetivo de formalizar conceitos imprecisos, e outra onde se aplica a teoria dos conjuntos *fuzzy* a diversas

¹ Área de estudo que envolve conjuntos *fuzzy* e suas operações.

teorias e tecnologias para processar informações imprecisas, sendo os processos de tomada de decisão um exemplo (KLIR e YUAN, 1995; ZADEH, 1968). A teoria dos conjuntos *fuzzy* instrumenta analiticamente a lógica *fuzzy*. Utilizando expressões lingüísticas como alto, leve, rápido e infeccioso na sua aplicação, define-se conjuntos aos quais elementos são alocados com diferentes graus de pertinência entre o falso (zero) e o verdadeiro (um), o que rompe os limites da rígida dicotomia da lógica clássica (REZNIK, 1997; ZADEH, 1965).

KLIR (1995) esclarece que, sob a teoria de Dempster-Shafer, uma medida “m” de incerteza pode ser definida de forma geral por uma função do tipo

$$m: \mathcal{P}(X) \rightarrow [0,1] \quad (1)$$

onde X é o conjunto universo, $\mathcal{P}(X)$ é o conjunto dos subconjuntos de X (*Powerset* de X), sendo a medida “m” é nula para o subconjunto vazio (princípio da contradição) e igual a 1 para o conjunto universo (princípio da tautologia). Se a estas duas condições se agrega ainda que a reunião de uma família disjunta de subconjuntos tenha como medida “m” a soma das medidas de cada subconjunto, têm-se os três princípios básicos de Kolmogorov para a teoria de

probabilidade². Em lógica, este terceiro princípio representa a formalização do princípio do meio excluído e pressupõe que os dois subconjuntos sejam mutuamente exclusivos, disjuntos, ou, em linguagem de probabilidades, independentes. A inferência de conhecimento a partir de uma medida “m” de natureza probabilística se realiza por avaliação de sua plausibilidade e da crença que dela se tenha, dois aspectos complementares cujas medidas também podem ser formalizadas sob a teoria de Dempster-Shafer.

Quando os subconjuntos de X conhecem sobreposições que excluem o princípio do meio excluído, a incerteza passa a ser tratada por medidas de possibilidade e necessidade, que são formalizadas pela Teoria de Possibilidades. A teoria de conjuntos *fuzzy* é, segundo Klir, um referencial competente para medir possibilidades. Nela a medida “m” reconhecerá os princípios da contradição e da tautologia (*dada uma segmentação arbitrária, um ‘ α -cut*’), mas romperá com o princípio do meio excluído, fazendo com que ‘m’ perca a propriedade aditiva, que dá lugar a um supremo (*ou máximo quando X é finito*) entre as medidas de dois conjuntos em operação de disjunção.

Probabilidade e possibilidade, na forma de grau de pertinência *fuzzy*, são ambas medidas de incerteza, a primeira bem estabelecida como referencial epistemológico para ciências da saúde e a segunda ainda encontrando mais aplicação tecnológica do que científica neste campo. De fato, ABBOD e col. (2001) dão conta da larga aplicação de tecnologia *fuzzy* em medicina e

² Probabilidade é uma medida positiva, a probabilidade do todo é 1, e a medida da disjunção de elementos mutuamente exclusivos é a soma das medidas.

assistência médica, mas não é o mesmo seu saldo em aplicações para o conhecimento. Atendo-se exclusivamente à teoria de probabilidades, certamente as ciências da saúde e particularmente a epidemiologia, estarão renunciando a um conhecimento daquilo que não lhe é aparente, como enfatizaram PEREIRA e col. (2004) em estudo que sugeriu papéis complementares às duas abordagens.

1.1 Formalização da Lógica *fuzzy*

A capacidade de deduzir conclusões baseadas em respostas incertas e imprecisas, caracteriza uma das principais aplicações da lógica *fuzzy*. Esse conceito, que pode causar estranheza ainda em nosso tempo, influenciou um pensamento diverso em outras épocas.

Essa discussão remonta de muito tempo atrás, podendo ser traçada do século 5 a.C., onde Parmênides de Eléia, hoje Vélia na Itália, escreveu o poema filosófico chamado “On Nature”, dividido em duas partes: “The way of truth” e “The way of opinion/appearance”, em sua tradução para o inglês. Parmênides dividia e comparava as coisas em duas classes distintas, “Ser” e “não-Ser”, chamando-as positivas e negativas: luz/escuridão, vida/morte, quente/frio. A negativa era simplesmente uma negação da positiva. Suas máximas mais conhecidas são: “O Ser é, e o não-Ser não é” e “Tudo que é é, e não pode não ser”. É dele, portanto, a primeira versão do princípio da identidade-reflexiva,

onde o Ser seria sempre idêntico a si mesmo, imutável, invisível aos nossos sentidos e visível apenas para o pensamento. Também dele, a primeira versão da lei do terceiro excluído, onde uma afirmação deve ser ou verdadeira ou falsa (FAIRBANKS, 1898).

Paralelo a esse pensamento, Heráclito de Éfeso, outro filósofo pré-socrático que viveu nessa mesma época na região de Jônia, hoje Turquia, empregava a doutrina do fluxo constante e unidade dos opostos. Dizia ele que as coisas poderiam ser ao mesmo tempo verdade e não-verdade. Coisas quentes esfriam, coisas úmidas secam, o doente ganha saúde, o pequeno fica grande, e tudo isso num contínuo. Então, em tudo haveria mudança: “tudo flui”. Disse ele: “Não cruzarás o mesmo rio duas vezes, porque outras são as águas que correm nele”. Ao entrar no rio pela segunda vez, nem o rio nem a pessoa será a mesma (GRAHAM, 2005). Quando muito mais tarde a biologia, por exemplo, veio descobrir que nossas células estão em constante renovação, o que pode ser considerado uma mudança, e suas idéias encontrariam substrato empírico.

Aristóteles (384 a.C. - 322 a.C.), discípulo de Platão, queria rever e corrigir falhas e imperfeições das filosofias que o antecederam. Prestou inigualáveis contribuições ao pensamento humano. Seus escritos falam sobre praticamente todos os ramos do conhecimento de sua época. Ele e seus discípulos iniciaram estudos sobre lógica, concluindo leis e ensinamentos. Concluíram três princípios lógicos fundamentais: o princípio da não-contradição,

que diz que nenhuma afirmação pode ser ao mesmo tempo verdadeira e falsa, o princípio do terceiro excluído, dizendo que uma afirmação deve ser ou verdadeira ou falsa, e, o princípio da identidade-reflexiva, onde um ser é sempre idêntico a si mesmo. Essas três leis, combinadas, admitem exclusivamente dois valores de verdade. Esta lógica é atualmente conhecida por lógica aristotélica ou lógica bivalente clássica. O período daí em diante foi moldado pela filosofia de Aristóteles, caracterizada pela precisão, rigidez e certeza sobre as coisas (CANE, 1959).

A dificuldade de se pensar diferente da lógica clássica sempre foi um desafio, e o legado de Aristóteles foi determinante por muito tempo. Um bom retrato sobre essa dificuldade aparece no memorável livro “Alice's Adventures in Wonderland” do matemático e lógico inglês Charles Lutwidge Dodgson, sob o pseudônimo de Lewis Carroll, quando Alice em seu mundo subterrâneo encontra a Lagarta Azul:

“Who are you?” said the Caterpillar.

“...I -- I hardly know, sir, just at present -- at least I know who I was when I got up this morning, but I think I must have been charged several times since then.”

“What do you mean by that?” said the Caterpillar sternly. “Explain yourself!”

“I can't explain myself, I'm afraid, sir” said Alice, “because I'm not myself, you see.”

“I don't see,” said the Caterpillar.

“I'm afraid I can't put it more clearly,” Alice replied very politely, “for I can't understand it myself to begin with; and being so many different sizes in a day is very confusing.”

“It isn't,” said the Caterpillar.

“Well, perhaps you haven't found it so yet,” said Alice; “but when you have to turn into a chrysalis--you will some day, you know--and then after that into a butterfly, I should think you'll feel it a little queer, won't you?”

“Not a bit,” said the Caterpillar.

[.....]

“What size do you want to be?” said the Caterpillar.

“Oh, I'm not particular as to size,” Alice hastily replied; “only one doesn't like changing so often, you know.”

Esta estranheza sobre a possibilidade de imprecisão lingüística na descrição de uma coisa persistiu por muitos séculos e na mente de muitas pessoas, não somente na de Alice. Lewis Carroll tem seu nome inscrito na história da literatura mundial por ser autor dos livros “Alice's Adventures in Wonderland” e “Through the Looking-Glass, and What Alice Found There”, de 1865 e 1872, respectivamente. Estes são os mais estranhos e fascinantes livros para crianças jamais escritos. Atualmente bastante apreciados por adultos contendo inúmeros problemas de matemática e lógica ocultos no texto (CARROLL, 1999).

Podemos dar um salto para o século XIX, onde as tentativas ao tratamento das incertezas datam do matemático e filósofo alemão Gottlob Frege, nascido em 1848. Considerado o criador da matemática moderna, seus interesses refletiram no estabelecimento de um sistema simbólico para representar formalmente a estrutura dos enunciados lógicos e suas relações, com fortes contribuições na implementação do cálculo dos predicados. Seus trabalhos tiveram grandes influências na filosofia, influenciando também outro renomado filósofo-matemático, Bertrand Russell. Frege confrontou suas idéias com a linguagem lógica existente e criou inúmeras notações simbólicas, como quantificadores e variáveis que pudessem fornecer fundamentos para a lógica matemática moderna que estava sendo criada (FREGE, 1978).

Charles Sanders Peirce, filósofo, matemático, físico, astrônomo e historiador (somente para citar algumas áreas) norte-americano, nasceu em 1839 e estudou praticamente todas as ciências de sua época. Mas, as áreas pelas quais é mais lembrado são a lógica e a filosofia. Parte de sua vida foi dedicada ao estudo da Semiótica, que para Peirce era um sistema de lógica. A Semiótica Peirceana é considerada uma Filosofia Científica da Linguagem. Peirce afirmava que tudo que existe é contínuo e esse contínuo governa o conhecimento, e que os conceitos vagos se originam do contínuo (PEIRCE, 1980).

O filósofo, matemático e lógico inglês Bertrand Russell, publicou em 1923 o artigo intitulado *Vagueness*, no qual afirmou que tanto a incerteza quanto a

precisão são simples figuras de linguagem e não a realidade em si. Russel afirmou que “toda a linguagem é vaga”, defendendo a idéia de que os conceitos vagos têm números atribuídos que indicam graus para cada particular conjunto contínuo (MASSAD, 2001). A presença da incerteza foi percebida por muitos cientistas subseqüentes. Albert Einstein certa vez disse: “À medida que as leis matemáticas se referem à realidade, elas não são exatas, e quando são exatas, não se referem à realidade” (RUSSEL, 1923).

Foi um período interessante e com belas discussões. Houve a necessidade de se questionar as razões para o uso da dicotomia clássica. A primeira delas é a de que os objetos não são apenas pretos ou brancos, mas há gradações. “É difícil acreditar que isso possa ser encarado como argumento contra a negação clássica” (QUINE, 1972); Outra seria a confusão entre conhecimento e verdade que segundo QUINE (1972, p.115):

Há, naturalmente, um vasto domínio intermediário de sentenças entre as quais estão as que sabemos ou mesmo acreditamos serem verdadeiras e aquelas que sabemos ou acreditamos serem falsas. Entretanto, podemos ainda assegurar que cada uma dessas sentenças intermediárias são ou verdadeiras, desconhecidas para nós, ou falsas, desconhecidas para nós. Talvez parte dessa perturbação seja a confusão entre (a) saber que alguma coisa é verdadeira ou falsa e (b) saber que alguma coisa é verdadeira ou saber que é falsa.

Particularmente a discussão sobre este argumento já havia começado há algum tempo atrás com Kant em sua obra mais importante: “Crítica da razão

pura” de 1781, em que discorda de Locke e de outros filósofos empiristas ingleses, sobre a legitimidade dos diversos tipos de conhecimento científico. Neste livro ele faz uma distinção entre a realidade em si e o conhecimento sobre a realidade. Segundo ele, a primeira seria inalcançável por nosso entendimento. Kant desenvolveu o que chamou de argumento transcendental, para mostrar que, apesar de não podermos saber necessariamente a verdade sobre o mundo "como ele é em si", somos forçados a perceber e a pensar acerca do “mundo como ele nos aparece” (KANT, 1976).

E sobre as aparências, o poeta Mario de Andrade exprimiu uma das coisas que mais fascinam a Filosofia: a ilusão. Fica-se com algumas perguntas ao acompanhar os versos de seu poema, “Lira Paulistana” de 1946 (ANDRADE, 2005):

Garoa do meu São Paulo
Um negro vem vindo, é branco!
Só bem perto fica negro,
Passa e torna a ficar branco.
Meu São Paulo da garoa,
- Londres das neblinas frias -
Um pobre vem vindo, é rico!
Só bem perto fica pobre,
Passa e torna a ficar rico.

Como a ilusão é possível?! O pobre de longe é rico, o negro de longe é branco. Somente de perto sem o véu da garoa, o pobre é pobre e o negro é

negro. Mas, o que é isso que faz com que, apesar de vê-los de perto tais como são, de longe voltam a ser o que não são?! Como podemos ver o que não é? Mas, conseqüentemente, como a verdade é possível? Como podemos ver o que é, tal como é? (CHAUÍ, 2003). Qual é a “garoa” que se interpõe entre o nosso pensamento e a realidade? Será que em nossos estudos científicos existe esta “garoa” que se interpõe entre nosso olhar e as coisas? O pesquisador curioso é aquele que frequentemente reproduz uma frase que Cantor certa vez escreveu a Dedekind: “Eu vejo isso, mas não consigo acreditar!”. Esta é uma discussão filosófica profunda e não se pretende fazer aqui, pois não é o propósito deste trabalho.

O que se gostaria de deixar registrado é que “conhecimento - científico - é crença, verdadeira e justificada”, e a presença da crença já envolve um componente subjetivo ao conhecimento científico. O conhecimento é um subconjunto da verdade, e se crê que seja freqüentemente menor que a verdade. Diremos que a afirmação “Logo, Sócrates é mortal”, é verdadeira, porque foi concluída de outras afirmações que já sabemos serem verdadeiras. A importância disso envolve o fato do pesquisador perceber que a verdade na ciência não é a verdade do fato, mas a verdade das leis que vemos nos fatos. E perceber que “a ciência é uma criação, uma invenção do homem”, na qual “captamos e explicamos o real via conceitos e redes conceituais que edificamos” (COSTA, 1997; PEREIRA, 2001).

Uma razão mais respeitável sobre o uso genérico da dicotomia clássica refere-se aos paradoxos³ da Teoria dos Conjuntos e da Semântica. O paradoxo de Russel proposto em 1901 por Bertrand Russel prova que a teoria dos conjuntos de Cantor e Frege é contraditória. Os paradoxos emergiram com a Teoria dos Conjuntos e com a Semântica e se tentou resolvê-los dentro das mesmas (QUINE, 1972). Outra razão bem aceita na literatura refere-se ao Princípio Paradoxal da Incerteza na Mecânica Quântica de Heisenberg, onde certas grandezas são incapazes de serem medidas conjuntamente com precisão absoluta: como posição e velocidade de uma partícula (HAWKING, 1988).

O Princípio da Incerteza de Heisenberg, além das contribuições para seu campo de estudo, mecânica quântica, ofereceu importante contribuição à filosofia da ciência e a uma nova lógica que estava sendo criada, “advertindo o pesquisador de qualquer campo da necessidade de incorporação da incerteza como estratégia de produção de conhecimento” (PEREIRA, 2001). Essa impossibilidade de precisão constitui um elemento “não apenas inerente à fragilidade humana, mas à lei da física” (QUINE, 1972).

Jan Lukasiewicz, lógico polonês, foi quem deu o primeiro passo para um modelo formal de incerteza, na década de 1920, 1930. Ele propôs uma nova lógica, baseada em outros valores, além de verdadeiro e falso somente, incluindo três valores (0, $\frac{1}{2}$, 1), um completamente verdadeiro, um

³ Paradoxo é um conceito usado para significar tanto uma contradição apenas aparente e que pode ser resolvida, como para denominar uma contradição verdadeira e sem solução.

completamente falso e outro intermediário ou possível (BRULE, 1985; REZNIK, 1997).

Quem tratou corretamente e estabeleceu o problema dos conceitos vagos foi Lotfi Asker Zadeh, num artigo em 1965 (ZADEH, 1965). Nesse artigo, ele detalhou o que se chamou então de teoria dos conjuntos *fuzzy* ou conjuntos nebulosos. A idéia dele era a noção de graus de pertinência, onde um conjunto poderia conter elementos que pertenciam parcialmente a ele. Atualmente Zadeh é professor do Departamento de Engenharia Elétrica e Ciências da Computação e diretor do Berkeley Initiative in Soft Computing (BISC), na Universidade da Califórnia, em Berkeley (REZNIK, 1997).

Depois da década de 60, quando a teoria foi apresentada, encontraram-se seguidores em outros países, a começar pelo Japão que em 1972 formou-se o primeiro grupo de pesquisas sobre sistemas *fuzzy* sob orientação do prof. Toshiro Terano. No Reino Unido em 1974, foi apresentado o primeiro controlador *fuzzy* criado por Ebrahim Mamdani. Em 1976, houve a primeira aplicação industrial da teoria *fuzzy*, na Dinamarca, com objetivo de controlar fornos das fábricas de cimento. Em 1977, Didier Dubois aplicou os conjuntos *fuzzy* em um estudo sobre tráfego urbano, e neste ano Hans Zimmermann criou o primeiro sistema especialista *fuzzy*. Em 1987 foi inaugurado o primeiro trem controlado com teoria *fuzzy* em Sendai. A partir de então vários foram os pesquisadores que buscaram aplicar a teoria *fuzzy* para controlar sistemas de engenharia (REZNIK, 1997; ORTEGA, 2004).

O uso da teoria *fuzzy* em epidemiologia começou a ser proposto e aplicado em quantidade modesta na década de 1990, com alguns trabalhos, por exemplo, sobre Alzheimer (CORDER e WOODBURY, 1993), taxa de incidência e risco relativo (STONE, YATES e PARKER, 1994), tomada de decisão em diagnóstico médico (BELLAMY, 1997), Câncer (MOORE, KUNIMOTO e TSUDA, 1999) e doenças do sono (OHAYON, 1999). Neste século, houve alguns trabalhos sobre metodologia *fuzzy* com aplicação em epidemiologia. A perspectiva está em aumentar esse saldo (SCHERM, 2000; ORTEGA e col., 2000; ORTEGA e col., 2003; BARROS e col., 2003; MASSAD e col., 2003; BOLOTIN, 2004).

De forma mais instrutiva, podemos dizer que a lógica *fuzzy* é uma ferramenta capaz de capturar informações vagas, em geral descritas em uma linguagem natural e convertê-las para um formato numérico. Considere-se, por exemplo, a seguinte afirmativa: *Se o nível de cálcio no sangue está médio e o nível de paratormônio sérico está muito alto, então o risco de hiperparatiroidismo primário é alto*. Os termos, “médio”, “muito alto” e “alto” trazem consigo informações imprecisas e a extração destas informações pode-se dar através do uso de conjuntos *fuzzy* (ZADEH, 1968).

A lógica *fuzzy* tem como apoio a teoria dos conjuntos *fuzzy* para sua representação, tendo a intenção de fornecer “um tratamento matemático a certos termos lingüísticos subjetivos, como *aproximadamente*, *em torno de*, dentre outros” (BARROS e BASSANEZI, 2006).

Formalmente, essa lógica trabalha de forma mais acessível, aproximando uma função por associações lingüísticas de entrada e saída dos dados e aplicando regras da teoria dos conjuntos *fuzzy* para resolver problemas onde uma teoria mais rígida teria dificuldade para modelar.

Devido a esta propriedade e a possibilidade de instruir inferências, a lógica *fuzzy* tem encontrado grandes aplicações nas seguintes áreas: Computação com Palavras, Raciocínio Aproximado, Controle de Processos, Robótica, Rede Neurais, Processamento de Imagens, Reconhecimento de Padrões, Sistemas Operacionais, Ecologia, Sistemas de Controle e Processos de Tomada de Decisão, Medicina e Epidemiologia (KLIR e FOLGER, 1988; COX, 1998).

1.2 Teoria dos conjuntos *fuzzy*

Os conceitos da lógica clássica conferido a Aristóteles, instruíram os conceitos da teoria dos conjuntos tradicionais ou teoria dos conjuntos clássica. Os conceitos da teoria dos conjuntos, tais como funções e relações, aparecem em cada ramo da matemática como parte fundamental (CANE, 1959; LIPSCHUTZ, 1976).

A chamada lógica clássica de Aristóteles, é definida como binária baseada em “sim” ou “não”. Na teoria clássica, um elemento pertence ou não

pertence ao conjunto, para cada proposição, existe a oposta, chamada negação.

Na teoria clássica, sendo U o conjunto universo (clássico), a função característica relativa ao subconjunto A (subconjunto de U) de x (elemento de U) é definida como:

$$\chi_A: U \rightarrow \{0,1\} \quad (2)$$

Para qualquer elemento $x \in U$, $\chi_A(x)=1$ se e somente se x está em A , e $\chi_A(x)=0$ se e somente se x não é elemento de A . Assim, a caracterização dos elementos de U está entre ser membro e não ser membro do subconjunto A , dividindo o conjunto em duas partes com fronteira bem definida (KLIR e FOLGER, 1988).

Quem primeiro falou livremente de conjuntos em Matemática foi Bernhard Bolzano em um livro publicado em 1859 sobre questões filosóficas e matemáticas acerca dos conjuntos infinitos. Richard Dedekind (1831-1916) avançou um pouco mais utilizando a noção de conjunto na construção de números reais. Mas foi Georg Cantor, que viveu entre 1845 e 1918, quem mais avançou no estudo dos conjuntos. Mas, o próprio Cantor descobriu um dos primeiros paradoxos na teoria dos conjuntos, seguido de Russel. Para Cantor, o conceito de conjunto foi concebido de modo muito livre, o que o levou a um paradoxo insolúvel. Os paradoxos surgiram em virtude de o universo de

discurso ser muito amplo, levando a algumas contradições (ÁVILA, 2000). Exemplo popular do Paradoxo de Russel da teoria dos conjuntos é o paradoxo do barbeiro (JOYCE, 2002; SIEGEL 2005):

Em uma vila, um barbeiro faz a barba de todos (e apenas desses) que não fazem a própria barba. Pergunta: Quem faz a barba do barbeiro?

Se ele fizer a barba, então ele não deve ser um de seus clientes e, portanto, não deveria fazê-la! Mas se ele não a fizer, deve ser um de seus clientes e deveria fazê-la! É interessante notar que a eliminação das palavras *e apenas desses*, no enunciado do paradoxo, elimina sua natureza paradoxal mais profunda, já que deixa de haver problema caso o barbeiro faça a própria barba.

O matemático Ernest Zermelo (1871-1953) querendo corrigir imperfeições da teoria dos conjuntos, formulou o que ficou conhecido como *axioma da especificação*, demonstrando que todo conjunto poderia ser bem ordenado. “Zermelo percebeu que duas coisas não poderiam coexistir – a consideração livre de conjuntos, como o conjunto universal, e a caracterização de um conjunto por uma propriedade de seus elementos.” – apresentando uma solução aos paradoxos de Cantor e Russel. Mas, o matemático Jules Richard em 1905, esteve diante de um novo paradoxo, resultante da estrutura de um conjunto com *axioma da especificação* (ÁVILA, 2000).

Os matemáticos e lógicos perceberam então que a linguagem que usamos para nos comunicar é cheia de imprecisões e ambigüidades, e isto seria um problema fundamental. Assim como disse certa vez Kurt Gödel, um

renomado lógico do século passado: “Quanto mais reflito sobre a linguagem, tanto mais me admiro que as pessoas consigam se entender umas com as outras” (ÁVILA, 2005).

A teoria dos conjuntos *fuzzy* é em grande parte uma extensão da teoria dos conjuntos tradicionais. Com desenvolvimento da lógica *fuzzy* tornou-se possível a aplicação do conceito de verdade parcial, podendo-se apresentar qualquer valor entre os extremos, somente verdadeiro ou somente falso.

Assim, um conjunto pode ser formado por elementos que lhe “pertencem” parcialmente. Dessa forma, dado agora um conjunto universo U (clássico), o subconjunto *fuzzy* F em U apresenta a função característica denominada função de pertinência:

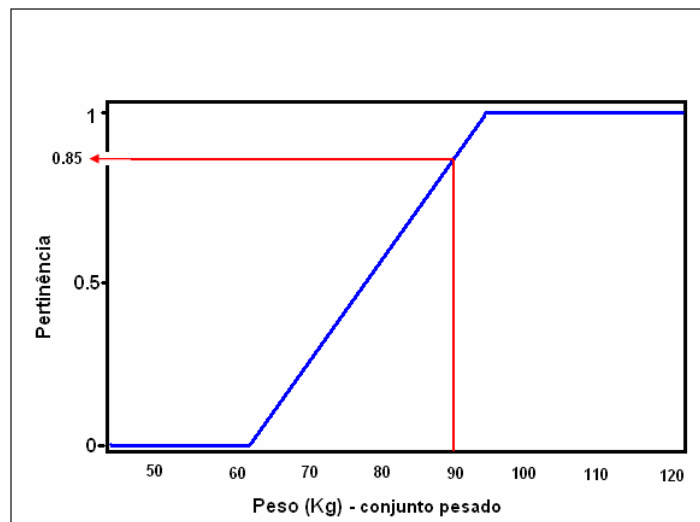
$$\mu_F : U \rightarrow [0,1] \quad (3)$$

O grau com que o elemento x de U está no subconjunto *fuzzy* F é indicado por $\mu_F(x) \in [0,1]$. Esta função mapeia o grau de pertinência do elemento x no subconjunto F , representando, por exemplo, $\mu_F(x)=0$ e $\mu_F(x)=1$ a não pertinência e a pertinência total de x em F , respectivamente. Formalizando a definição de subconjunto *fuzzy*, este foi obtido ampliando-se a imagem da função característica que era o conjunto $\{0,1\}$, para o intervalo $[0,1]$, fazendo com que o conjunto clássico seja um caso particular do conjunto *fuzzy* (ZADEH, 1965,1990; BARROS e BASSANEZI, 2006).

Dessa maneira, um conjunto *fuzzy* estende um conjunto clássico convencional, na medida em que possa assumir outros valores além de completamente verdadeiro ou completamente falso (REZNIK, 1997).

A idéia principal dos conjuntos *fuzzy* é o grau de pertinência (valor que indica o grau com que um elemento pertence ao conjunto). Os conjuntos são denominados de forma qualitativa e os elementos destes conjuntos são caracterizados variando o grau de atribuição. Por exemplo, um indivíduo de 100 quilos e outro de 90 são membros do conjunto *fuzzy* “Pesado”. Porém o indivíduo de 100 quilos tem um grau de pertinência maior neste conjunto (Figura 1).

Figura 1 - Exemplo hipotético de conjunto *fuzzy* para categoria de peso corporal.



A pergunta que se pode fazer é: Em que grau um indivíduo com 90 kg é “*Pesado*”? Um indivíduo com 90 kg está no conjunto “*Pesado*” com grau de pertinência de 0,85. Esta expressão pode ser interpretada como grau de verdade.

Se assumirmos que A e B são dois subconjuntos *fuzzy* do conjunto universo U , as operações sobre os conjuntos *fuzzy* união, intersecção e complemento resultam também em conjuntos *fuzzy*. Seguindo as operações padrão para união, intersecção e complemento de conjuntos *fuzzy*, definidas por Zadeh, obtêm-se as seguintes funções de pertinência:

$$\begin{aligned}\mu_{A \cup B}(x) &= \text{máximo} [\mu_A(x), \mu_B(x)], x \in U; \\ \mu_{A \cap B}(x) &= \text{mínimo} [\mu_A(x), \mu_B(x)], x \in U; \\ \mu_{A'}(x) &= 1 - \mu_A(x), x \in U.\end{aligned}\tag{4}$$

Estas são operações padrão de um conjunto de operadores possíveis⁴. Se A e B forem conjuntos clássicos, então as funções de pertinência descritas acima satisfazem estas igualdades, mostrando a coerência destas definições. Por exemplo, se A é um subconjunto clássico de U , então a função característica, do seu complementar é tal que $\mu_{A'}(x)=0$, se $\mu_A(x)=1$ (isto é, $x \in A$) e $\mu_{A'}(x)=1$ se $\mu_A(x)=0$ (isto é, $x \notin A$). Assim, ou $x \in A$ ou $x \notin A$. Na teoria de conjuntos *fuzzy* não se tem obrigatoriamente essa dicotomia, nem sempre é

⁴ Operadores de intersecção: t-norma; Operadores de união: t-conorma.

verdade que $A \cap A' = \phi$, assim como nem sempre $A \cup A' = U$ (ORTEGA, 2004; BARROS e BASSANEZI, 2006). O exemplo a seguir esclarece esse fato:

Suponha que o conjunto universo U seja composto por crianças de um hospital com as identificações 1, 2, 3 e 4. Sejam A e B os subconjuntos *fuzzy* que representam as crianças com Dispneia e Toxemia, respectivamente (Tabela 1).

Os valores de cada coluna, exceto os da primeira, indicam os graus com que cada criança pertence aos conjuntos *fuzzy* A , B , $A \cup B$, $A \cap B$, A' e $A \cap A'$, respectivamente, onde A e B são primeiramente dados.

Tabela 1 - Exemplo hipotético ilustrando a união, intersecção e o complemento.

Criança	Dispneia(A)	Toxemia(B)	$A \cup B$	$A \cap B$	A'	$A \cap A'$
1	0,80	0,70	0,80	0,70	0,20	0,20
2	0,40	0,20	0,40	0,20	0,60	0,40
3	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
4	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

Na última coluna, o grau 0,20 indica que a criança 1 está tanto no conjunto de Dispneia como no de não-Dispneia. Esse fato, para a teoria clássica de conjuntos é inadmissível, na qual se tem a lei do terceiro excluído ($A \cap A' = \phi$) (BARROS e BASSANEZI, 2006).

Utilizando a forma lingüística, a lógica *fuzzy* se aproxima ao raciocínio humano, expressando os resultados pelo conceito de grau de pertinência,

diferindo da lógica clássica à medida que as proposições *fuzzy* assumirem valores além de verdadeiro e falso (KLIR, 1997; REZNIK, 1997).

1.3 Modelos lingüísticos *fuzzy*

Os modelos lingüísticos *fuzzy* representam uma grande parte da aplicabilidade da teoria dos conjuntos *fuzzy*. Os modelos lingüísticos podem ser entendidos como sistemas especialistas que descrevem linguisticamente um determinado objeto complexo que se está examinando. A base desses modelos é um conjunto de regras do tipo *Se-Então* cujos predicados são vagos. Os conjuntos *fuzzy* são parâmetros do modelo que associados às regras formam a sua estrutura (ORTEGA, 2001).

Sua estrutura básica inclui quatro componentes: Conjunto *fuzzy* de entrada - estágio inicial onde as entradas do sistema são construídas por conjuntos *fuzzy* e são formulados os tipos de funções de pertinência; Base de regras *fuzzy* - é considerado o “núcleo” do modelo lingüístico *fuzzy*. O conhecimento é expresso através de um conjunto de regras composto pelas proposições *fuzzy* descritas de forma lingüística⁵; Inferência *fuzzy* - cada proposição do componente anterior é “traduzida” matematicamente por técnicas da lógica *fuzzy*. Aqui são definidas quais t-normas, t-conormas e regras de inferência serão utilizadas para se obter a relação *fuzzy* que modela a base de

⁵ Exemplo de proposição condicional *fuzzy*: SE <antecedentes> ENTÃO <conseqüentes>. Antecedentes e conseqüentes são conjuntos *fuzzy*.

regras; Defuzzificação - processo final que permite representar um conjunto *fuzzy* por um número real. Destacam-se dois métodos de inferência amplamente aplicados: O Método de Inferência de Mamdani e o de Takagi-Sugeno-Kang (TSK). De forma resumida, este último caracteriza-se por seu conseqüente ser uma função dos valores de entrada de cada regra. Se o conseqüente é um conjunto *fuzzy* e a inferência é do tipo mim-max, então o modelo é do tipo Mamdani (ORTEGA, 2004; BARROS e BASSANEZI, 2006).

Naturalmente, cada método tem suas vantagens. O método de Mamdani é considerado mais simples e intuitivo, sendo facilmente compreendido por um especialista humano. O método de TSK é mais eficiente que o de Mamdani quanto à rapidez computacional e possui mais propriedades matemáticas. Os modelos lingüísticos *fuzzy* avançaram bastante e tem sido usados em larga escala em problemas de Biomedicina, Biomatemática e epidemiologia. Existem textos específicos sobre este assunto, caso o leitor desejar se aprofundar na teoria desses modelos (REZNIK, 1997; SUGENO, 1985; ORTEGA, 2001; BARROS e BASSANEZI, 2006).

1.4 Regressão logística

Em muitos problemas de pesquisa, interessa ao pesquisador estudar o efeito que algumas variáveis exercem sobre outras. Em estudos epidemiológicos, muitas vezes a variável de interesse, dita dependente,

apresenta-se como dicotômica, assumindo apenas dois valores (CLAYTON e HILLS, 1993).

A regressão logística é considerada uma técnica de regressão disponível para modelos que se caracterizam por uma abordagem que descreve a relação entre diversas variáveis independentes e uma variável dependente binária (KLEINBAUM, 1996).

O modelo de regressão logística, juntamente com os modelos de regressão linear simples e múltipla, regressão de Poisson, modelos log-lineares para dados categorizados, e muitos outros, está classificado como Modelo Linear Generalizado (GLM da sigla em inglês). Foram primeiramente apresentados por NELDER e WEDDERBURN (1972), nos quais se supõe que a variável dependente apresenta uma distribuição de probabilidade membro da família exponencial e uma função de ligação que relaciona a variável dependente à estrutura do modelo.

A origem da regressão logística em epidemiologia foi na década de 60, com trabalhos de CORNFIELD e col. (1961) sobre risco de doença coronariana, e WALKER e DUNCAN, (1967), que abordaram a probabilidade de ocorrência de um evento em função de diversas outras variáveis. No entanto, seu uso aumentou muito na década de 80 com o avanço e melhora do acesso a computadores e criação de pacotes estatísticos mais sofisticados.

Mas, para CRAMER (2003), a origem desse modelo vem do século XIX com descrições sobre crescimento populacional. Os exemplos são os trabalhos

de Thomas R. Malthus (1766-1834) sobre aumento da população em progressão geométrica e Alphonse Quetelet (1795-1874) que se preocupava com a extrapolação do crescimento exponencial. Quetelet experimentou alguns ajustes da equação, que mais tarde seriam estudados por seu aluno na Bélgica, Pierre François Verhulst (1804-1849). Em 1838, Verhulst publicou um artigo sobre a concordância das curvas de crescimento de alguns países como França, Bélgica e Rússia para o período de 1833. Em seu segundo artigo publicado na revista "*Proceedings*" em 1845, Verhulst define tal função de forma mais complexa, apresentando todas suas propriedades e chamando-a de "logística". Esta equação foi conhecida também como "equação de Verhulst-Pearl" por ter sido redescoberta em 1920 por Raymond Pearl (1879-1940) e Lowell Reed (1886-1966) em estudo sobre crescimento populacional nos Estados Unidos.

Alfred J. Lotka publicou, em 1925, o livro "*Elements of Physical Biology*" e estendeu os trabalhos de Verhulst e Vito Volterra (1860-1940), avançou no estudo da dinâmica populacional e chamou a equação "logística" de "*law of population growth*" (BERRYMAN, 1992).

Atualmente as aplicações da regressão logística são amplas. Em epidemiologia, o modelo de regressão logística fornece um arsenal metodológico poderoso e amplamente aplicável.

O modelo de regressão logística pode ser usado para descrever a relação entre variáveis preditoras X_1, X_2, \dots, X_j em direção à variável dependente

dicotômica Y , onde Y é caracteristicamente codificado como 1 ou 0 para suas duas possíveis categorias. Este modelo descreve o valor esperado de Y ($E(Y)$) de acordo com a fórmula seguinte:

$$E(Y) = \frac{1}{1 + \exp\left[-\left(\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_j\right)\right]}. \quad (5)$$

No campo da epidemiologia é considerada uma técnica familiar que possui um importante papel. Por exemplo, o pesquisador pode ter interesse em uma particular doença sobre a população humana e usa o modelo logístico para descrever a probabilidade de um indivíduo com certas características desenvolver ($Y = 1$) ou não ($Y = 0$) a doença durante o período de seguimento do estudo.

Então, a fórmula para o modelo logístico pode ser descrita como a probabilidade de ocorrência de Y ($p(Y = 1)$) dado X_j :

$$p(Y = 1 | X_j) = \frac{1}{1 + \exp\left[-\left(\beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_j\right)\right]}. \quad (6)$$

O passo inicial na análise de regressão logística seria descrever o modelo matemático de Y como uma função dos valores de X_j e de β_j . Os

parâmetros do modelo são então ajustados utilizando o método da máxima verossimilhança. Assim, a partir de um banco de dados é possível estimar os parâmetros β_j . Este método fornece os valores dos parâmetros a serem estimados (β_j), elevando ao máximo a probabilidade de se obter o conjunto de dados existente, com vistas a torná-lo mais semelhante à verdade (verossímil) (HOSMER e LEMESHOW, 1989).

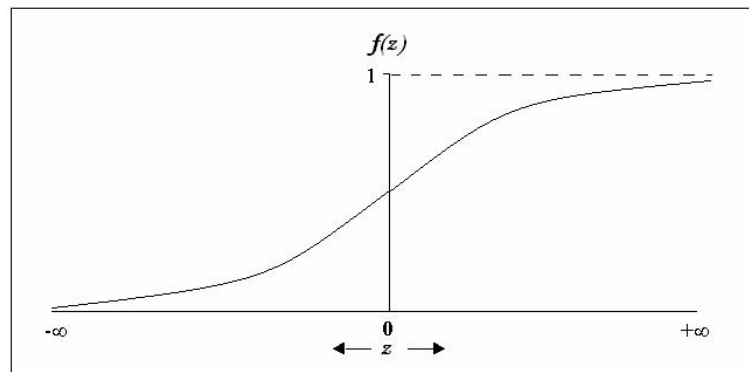
A expressão geral matemática do modelo logístico é dada por:

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (7)$$

onde $z = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j X_j$. O domínio z , conhecido como log odds, é a soma do produto das variáveis independentes X_j pelos seus respectivos coeficientes de regressão β_j somados a uma constante β_0 . O log odds varia entre $-\infty$ a $+\infty$ como se pode observar na Figura 2. A função logística (7) tem sido muito utilizada não apenas porque suas propriedades teóricas são mais simples, mas, também, por conta de sua interpretação da transformação logito, que expressa o logaritmo natural do odds de desenvolvimento da doença para um grupo de pessoas com determinadas características nas variáveis independentes. A função logística $f(z)$ normaliza a saída do modelo para o intervalo $[0,1]$ informando probabilidade.

A representação gráfica da curva da função logística tem forma sigmóide, e é ilustrada na Figura 2 abaixo:

Figura 2 - Curva característica da função logística.



Como se observa na figura acima, a imagem da função logística varia entre 0 e 1, ($0 \leq f(z) \leq 1$), razão da popularidade do modelo logístico pois pode informar probabilidade (KLEINBAUM e col. 1998).

1.5 Cintilografia de paratiróides

A cintilografia de paratiróides é um exame de imagem cervical, e tem sido empregada para auxiliar o cirurgião na localização de uma ou mais glândulas paratiróides aumentadas. Essas glândulas comprometidas já não fazem mais sua função normal, que seria a produção de paratormônio (PTH) para homeostase do cálcio (Ca) no sangue.

Classicamente, as cintilografias são solicitadas em pacientes com recorrência de hiperparatiroidismo após a primeira cirurgia (paratiroidectomia), com objetivo de detectar glândulas patológicas ectópicas ou remanescentes, auxiliando um segundo ato cirúrgico.

A realização de cintilografia antes da primeira cirurgia é feita na tentativa de localizar previamente as glândulas comprometidas e abreviar a duração da cirurgia. Isso acontece especialmente nos casos em que há dificuldades no ato cirúrgico (obesos com pescoço curto, desvios na coluna cervical com dificuldade para realizar extensão e cirurgias cervicais prévias), e em pacientes de alto risco que não toleram cirurgias prolongadas, como cardiopatas (IRVIN e col. 1994; CARTY e col. 1997). Algumas vezes o exame de cintilografia das paratiróides é ainda solicitado como uma tentativa de confirmar suspeitas clínicas da patologia em casos de pacientes cujo quadro laboratorial não é evidente de hiperparatiroidismo (DUARTE e col., 2005).

No entanto, é muito comum que a cintilografia das paratiróides realizadas antes da primeira cirurgia (cirurgia de paratiroidectomia) seja negativa, não auxiliando o médico no seu ato cirúrgico. Em decorrência do alto custo deste exame, é importante que ele seja solicitado para aqueles pacientes que apresentam uma chance mais expressiva de ter resultados positivos.

DUARTE e col. (2002) analisaram um grupo de 74 pacientes submetidos à cintilografia das paratiróides e não observaram nenhum exame positivo naqueles que apresentavam níveis plasmáticos de PTH < 79 pg/ml ou de

cálcio < 10 mg/dl, e concluíram que cintilografias das paratiróides realizadas antes da cirurgia de paratiroidectomia em pacientes com níveis de Ca sérico abaixo do limite de normalidade ou níveis de PTH pouco aumentados são, na grande maioria das vezes, negativas.

Depois, PARIKSHAK e col. (2003) analisaram os níveis séricos de cálcio e PTH em um grupo de 102 pacientes com hiperparatiroidismo primário que foram submetidos à cirurgia de paratiroidectomia examinando os verdadeiros positivos na cintilografia das paratiróides. Eles observaram que em pacientes com níveis de Ca superior a 11,3 mg/dl, a cintilografia apresentou sensibilidade de 95%, enquanto para pacientes com níveis inferior a este valor a sensibilidade do método foi de 60%, o que corrobora com os resultados de DUARTE e col. (2002) citado acima. Estes autores observaram também que pacientes com PTH acima de 157 pg/ml, apresentam sensibilidade de 93% para cintilografia positiva, enquanto que pacientes com PTH abaixo deste valor apresentam sensibilidade de somente 57%.

Feitas essas considerações, parece que resultados positivos na cintilografia das paratiróides estão relacionados aos níveis séricos de Ca e PTH, sendo importante, portanto, criar modelos que possam estabelecer a pertinência para realização do exame de cintilografia partindo dos resultados destes exames laboratoriais.

1.6 Glândulas paratiróides e Hiperparatiroidismo

As glândulas paratiróides localizadas atrás da glândula tiróide e em número médio de quatro, têm como função, regular o equilíbrio de Ca sérico, pela síntese e secreção de PTH. A redução da concentração de Ca estimula a produção de PTH (SPIEGEL, 2000).

O hiperparatiroidismo primário é uma doença relativamente comum, caracterizada pelo aumento da síntese e secreção de PTH por uma ou mais das glândulas paratiróides, com conseqüente aumento da concentração sérica de Ca, o que pode levar, por exemplo, à formação de cálculos renais, diminuição de massa óssea (osteopenia), condrocalcinose e fraqueza muscular. Na maioria das vezes, esta patologia se apresenta como uma hipercalcemia assintomática, detectada em exames laboratoriais de rotina. O diagnóstico do hiperparatiroidismo é realizado, inicialmente, pelas dosagens de Ca e PTH séricos. A exploração cirúrgica do pescoço e a retirada das glândulas acometidas é o tratamento de escolha para esta patologia. O sucesso da cirurgia depende de vários fatores, como a localização exata das glândulas paratiróides sadias e patológicas, e a habilidade do cirurgião que realizará o ato cirúrgico (SPIEGEL, 2000). Uma vez que o sucesso da localização das glândulas acometidas por cirurgiões experientes durante o ato cirúrgico excede os 95%, a realização de exames que visam à localização das glândulas

patológicas na fase pré-operatória é muito questionada (KAPLAN e col. 1992; RUIJS e col. 1994).

Algumas metodologias podem ser utilizadas para desenvolver modelos matemáticos com objetivo de auxiliar o médico na tomada de decisão. O uso da regressão logística para identificação dos fatores de risco tem contribuído para o processo de tomada de decisão com base na consideração de riscos de um dado evento. Atualmente uma das principais metodologias utilizadas em epidemiologia é a regressão logística, no entanto, a lógica *fuzzy*, apoiada e representada pela teoria dos conjuntos *fuzzy*, tem se mostrado bastante promissora neste tipo de tarefa (ORTEGA, 2001; DUARTE, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e comparar dois modelos matemáticos para tomada de decisão, baseados em teoria de conjuntos *fuzzy* e regressão logística, com a finalidade de definir os pacientes que devam ser submetidos à cintilografia das paratiróides a partir dos valores séricos de cálcio (Ca) e paratormônio (PTH).

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Desenvolver um modelo de regressão logística.

2.2.2 Desenvolver um modelo lingüístico a partir da teoria de conjuntos *fuzzy*.

2.2.3 Avaliar os modelos por suas comparações de desempenho.

3 MÉTODOS

Para construção dos modelos, foram identificados da base de registros de cintilografia de paratiróides no Fleury, Centro de Medicina Diagnóstica, São Paulo, 194 pacientes (grupo desenvolvimento) que no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 tinham Cálcio e Paratormônio séricos medidos.

O tipo de hiperparatiroidismo não foi utilizado como critério de seleção dos pacientes e alguns deles não apresentavam quadro laboratorial de hiperparatiroidismo, sugerindo que tenham sido submetidos ao exame por motivos outros. Esta justificativa permitiu uma quantidade maior de pacientes e um largo espectro de sujeitos.

A cintilografia foi realizada após a administração intravenosa de 740 MBq (20 mCi) de metoxi-isobutil-isonitrila marcada com tecnécio-99m (MIBI^{99m}Tc); as imagens planas em gama-câmera foram adquiridas após 15 minutos e após cerca de 3 horas, utilizando-se colimador de alta resolução. As imagens foram interpretadas por dois médicos nucleares experientes e os exames foram considerados positivos se uma ou mais áreas com captação significativa fossem observadas na fase tardia do exame, conforme rotina laboratorial que prevê consenso entre dois especialistas para conclusão diagnóstica.

A coleta e análise de Ca e PTH séricos foram realizadas no mesmo período do exame cintilográfico (entre 1 mês antes e até 2 semanas depois). A dosagem de PTH sérico foi realizada por ensaio imunoquimioluminométrico,

com os valores de normalidade entre 10 e 65 pg/ml. A dosagem de Ca sérico foi realizado por técnica colorimétrica com valores de referência para normalidade entre 8,4 e 10,2 mg/dl.

Pacientes que tiveram mais de 1 exame realizado no período foi considerado somente o primeiro deles.

Foi utilizado como critério de exclusão pacientes que tiveram creatinina sérica anormal ($\geq 1,2$), dado que pacientes com insuficiência renal (creatinina aumentada), têm maior chance de apresentar um hiperparatiroidismo secundário.

Todos os pacientes foram submetidos a estes exames por solicitação do médico responsável e não se realizaram exames extras em decorrência desse estudo.

3.1 Desenvolvimento do modelo *fuzzy*

O modelo *fuzzy* foi desenvolvido utilizando o pacote *Fuzzy Logical Toolbox 2.1* do programa Matlab[®] 6.1 (The MathWorks, Inc.). O Matlab se caracteriza por um sistema interativo feito através de uma “Janela de Comando”, onde o usuário fornece os comandos e os resultados são apresentados. A linguagem de programação utilizada é o Fortran, largamente usada em ciências da computação e análise numérica. Pode-se fazer distintos usos do Matlab com seus vários aplicativos Toolbox, que são reuniões de

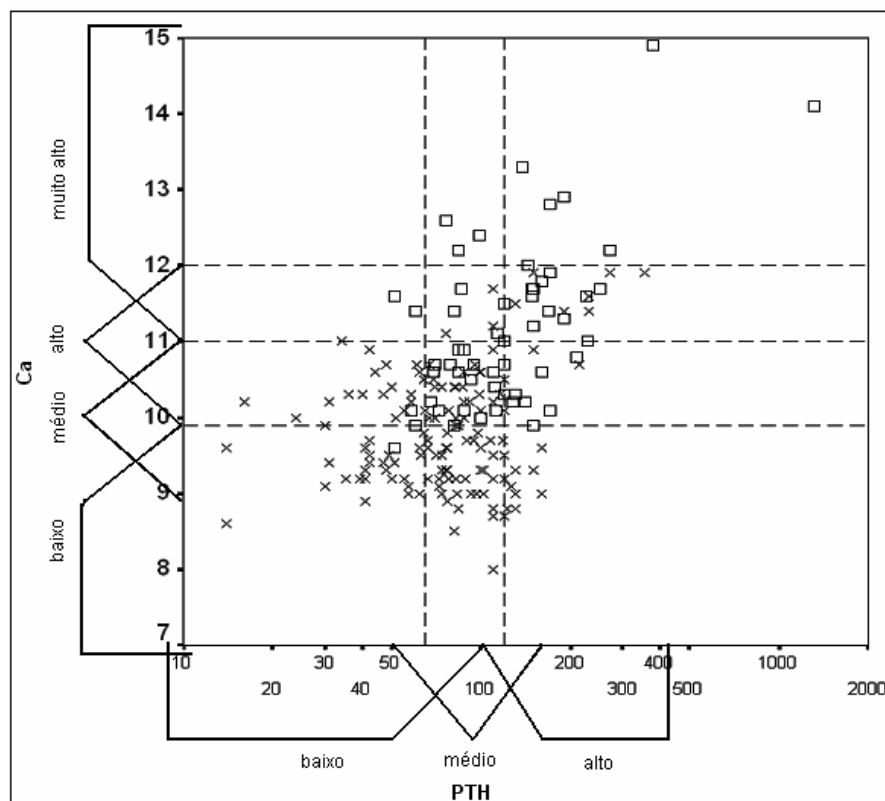
arquivos destinados a tratar de diferentes problemas. Dentre eles, o *Fuzzy Logic Toolbox* disponibiliza arquivos e funções destinados a algumas aplicações da teoria de conjuntos *fuzzy*. O pacote *Fuzzy Toolbox* permite particularmente o desenvolvimento de modelos lingüísticos baseados em lógica *fuzzy*, oferecendo duas alternativas de métodos de inferência, Sugeno e Mamdani.

Dois médicos especialistas em medicina nuclear definiram os conjuntos *fuzzy*, as funções de pertinência e as regras. Nessa etapa eles utilizaram conhecimento prévio sobre o fenômeno (subjetividade) bem como a observação do comportamento das ocorrências do evento na amostra estudada (Figura 3 e descrição detalhada nas tabelas 2a e 2b). Este trabalho foi cooperativo, as decisões tendo sido tomadas por consenso.

Um modelo lingüístico *fuzzy* do tipo Sugeno foi utilizado (SUGENO, 1985). O modelo de Sugeno ou Takagi-Sugeno-Kang, desenvolvido em 1985, é um método de inferência *fuzzy*, associado a um conjunto de regras do tipo “se...então...”, com a característica particular de permitir juízos sobre a forma dos conseqüentes de cada regra. No modelo criado, foram usadas constantes (*singletons*) como conseqüentes de cada regra. O conseqüente (*então...*) de cada regra é dado pela interseção *fuzzy* (t-norma, sendo aqui utilizado o mínimo) das variáveis de entrada e seu valor representou o grau de ativação da regra. A saída final do modelo é um número real, uma média ponderada das regras segundo seu grau de ativação, que representa, com valores entre [0,1], o grau de pertinência da situação conseqüente segundo todas as condições que

se aplicaram ao caso examinado. Embora a saída de um modelo Sugeno não seja uma probabilidade, nem necessariamente se expressa no intervalo $[0,1]$, buscou-se com os *singletons* construir a saída do modelo no intervalo $[0,1]$, a razão da escolha foi feita para auxiliar as comparações que se buscou fazer.

Figura 3 - Gráfico de dispersão dos pacientes com cintilografia das paratiróides positiva (\square) e negativa (\times) segundo os resultados dos exames de PTH e Ca séricos sobre cujos eixos mostram-se as funções de pertinência de cada conjunto *fuzzy* de expressão lingüística.



Os conjuntos *fuzzy*, tanto para as variáveis de entrada quanto de saída, representam matematicamente expressões lingüísticas. Analisando o gráfico de dispersão da figura 3 acima, os especialistas definiram quatro conjuntos para a variável antecedente Ca (baixo, médio, alto e muito alto) e três para a variável antecedente PTH (baixo, médio e alto). Para a variável de saída, indicação de cintilografia, os mesmos especialistas definiram cinco categorias lingüísticas: muito baixa, baixa, média, alta e muito alta, para as quais atribuíram valores singulares de graus de pertinência (*singletons*) de 0,0; 0,45; 0,60; 0,75 e 1,0; respectivamente. Estes valores singulares são a tradução do que deva ser interpretado numericamente por uma expressão lingüística, por exemplo, é muito baixa pertinência para cintilografia um grau de pertinência zero (0,0); ou é alta pertinência, um grau de pertinência de 0,75, etc.

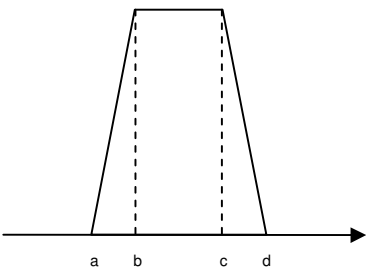
As tabelas 2a e 2b, mostram o tipo da função e os valores que definem os conjuntos *fuzzy* das variáveis de entrada. O conjunto de regras que processam implicações do tipo “se, então” entre variáveis de entrada e saída foi definido pelos mesmos especialistas como:

1. Se Ca é BAIXO então a pertinência para cintilografia é MUITO BAIXA;
2. Se Ca é MÉDIO e PTH é BAIXO então a pertinência para cintilografia é BAIXA;
3. Se Ca é MÉDIO e PTH é MÉDIO então a pertinência para cintilografia é MÉDIA;
4. Se Ca é MÉDIO e PTH é ALTO então a pertinência para cintilografia é ALTA;
5. Se Ca é ALTO então a pertinência para cintilografia é ALTA;
6. Se Ca é MUITO ALTO então a pertinência para cintilografia é MUITO ALTA.

Tabela 2a - Conjuntos *fuzzy* para cálcio: tipo de função e valores (a, b, c, d) que definem as regiões das funções lineares, conforme ilustrado na figura 1.

Termo lingüístico	Tipo da função	Valores de mudança de região da função		Forma analítica da função	
		a	b		c
Baixo	Trapezoidal à direita	a=0; b=0; c=8,9; d=9,9	$\text{pertinência}(\mu_{\text{baixo}}(Ca)) = \begin{cases} 1, & \text{para } Ca \leq 8,9 \\ \frac{Ca - 9,9}{8,9 - 9,9}, & \text{para } 8,9 < Ca \leq 9,9 \\ 0, & \text{para } Ca > 9,9 \end{cases}$		
Médio	Triangular	a=8,9; b=9,9; c=9,9; d=11	$\text{pertinência}(\mu_{\text{médio}}(Ca)) = \begin{cases} \frac{Ca - 8,9}{9,9 - 8,9}, & \text{para } 8,9 < Ca \leq 9,9 \\ \frac{Ca - 11}{9,9 - 11}, & \text{para } 9,9 < Ca \leq 11 \\ 0, & \text{para } Ca \leq 8,9 \text{ ou } Ca > 11 \end{cases}$		
Alto	Triangular	a=9,9; b=11; c=11; d=12	$\text{pertinência}(\mu_{\text{alto}}(Ca)) = \begin{cases} \frac{Ca - 9,9}{11 - 9,9}, & \text{para } 9,9 < Ca \leq 11 \\ \frac{Ca - 12}{11 - 12}, & \text{para } 11 < Ca \leq 12 \\ 0, & \text{para } Ca \leq 9,9 \text{ ou } Ca > 12 \end{cases}$		
Muito alto	Trapezoidal à esquerda	a=11; b=12; c=15; d=15	$\text{pertinência}(\mu_{\text{muito alto}}(Ca)) = \begin{cases} 1, & \text{para } Ca > 12 \\ \frac{Ca - 11}{12 - 11}, & \text{para } 11 < Ca \leq 12 \\ 0, & \text{para } Ca \leq 11 \end{cases}$		

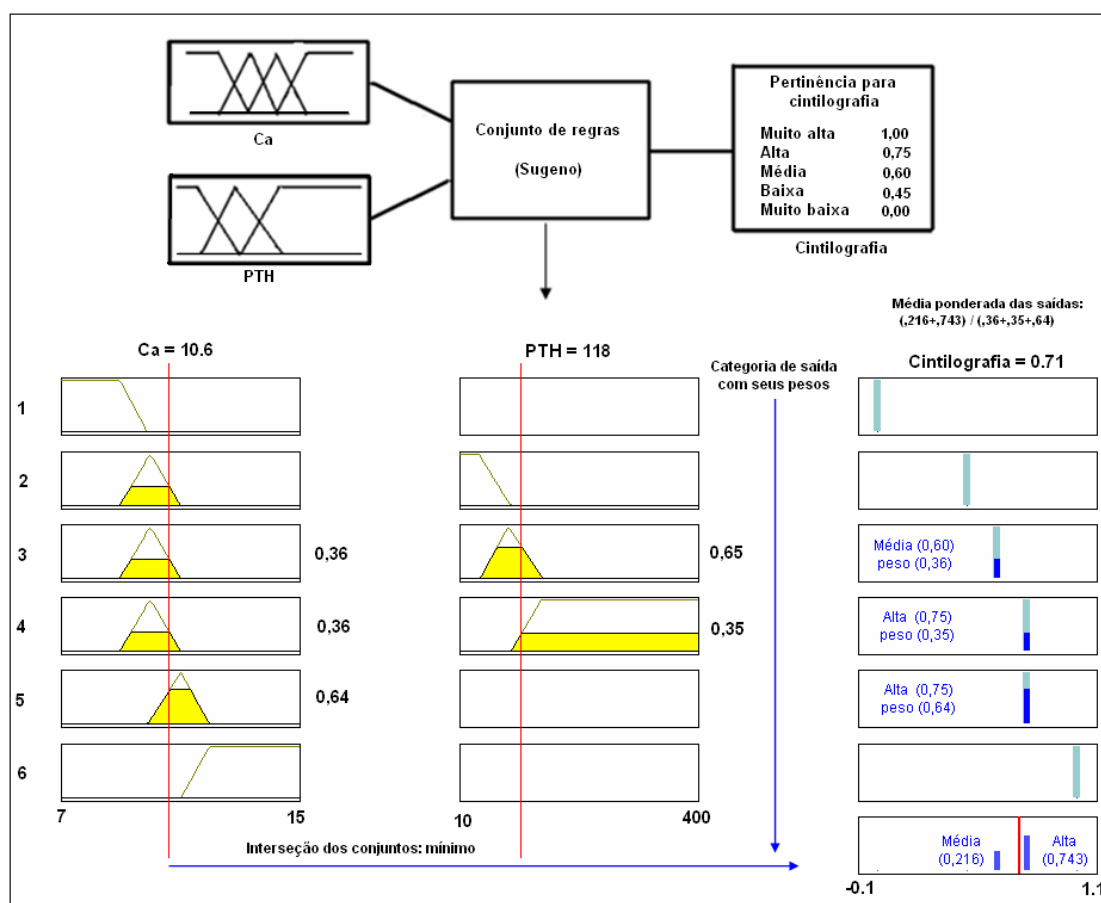
Tabela 2b - Conjuntos *fuzzy* para paratormônio: tipo de função e valores (a, b, c, d) que definem as regiões das funções lineares, conforme ilustrado na figura 1.

Termo lingüístico	Tipo da função	Valores de mudança de região da função		Forma analítica da função
		a	b	
Baixo	Trapezoidal à direita	a=0; b=0; c=50; d=101		
Médio	Triangular	a=50; b=101; c=101; d=150	$\text{pertinência}(\mu_{\text{baixo}}(PTH)) = \begin{cases} 1, & \text{para } PTH \leq 50 \\ \frac{PTH - 101}{50 - 101}, & \text{para } 50 < PTH \leq 101 \\ 0, & \text{para } PTH > 101 \end{cases}$	
Alto	Trapezoidal à esquerda	a=101; b=150; c=400; d=400	$\text{pertinência}(\mu_{\text{médio}}(PTH)) = \begin{cases} \frac{PTH - 50}{101 - 50}, & \text{para } 50 < PTH \leq 101 \\ \frac{PTH - 150}{101 - 150}, & \text{para } 101 < PTH \leq 150 \\ 0, & \text{para } PTH \leq 50 \text{ ou } PTH > 150 \end{cases}$	
			$\text{pertinência}(\mu_{\text{alto}}(PTH)) = \begin{cases} 1, & \text{para } PTH > 150 \\ \frac{PTH - 101}{150 - 101}, & \text{para } 101 < PTH \leq 150 \\ 0, & \text{para } PTH \leq 101 \end{cases}$	

A figura 4 mostra esquematicamente o funcionamento do modelo *fuzzy* do tipo Takagi-Sugeno-Kang (TSK), bem como um hipotético exemplo de processamento de informações de um paciente com 10,6 mg/dl de cálcio e 118 pg/ml de paratormônio: três regras foram ativadas (3, 4 e 5) com diferentes

graus. O resultado final para pertinência de realizar a cintilografia é de 0,712. Este valor, que é a média ponderada pelo grau de ativação das saídas em cada regra, aproxima-se da categoria “Alta”, sugerindo a interpretação de que para este hipotético paciente a pertinência de indicação de cintilografia seria alta.

Figura 4 - Modelo *fuzzy* do tipo Takagi-Sugeno-Kang (TSK) e funcionamento do modelo *fuzzy* para a indicação de cintilografia das paratiróides. Exemplo hipotético de um indivíduo com $Ca=10,6$ e $PTH=118$.



3.2 Desenvolvimento do modelo de regressão logística

A regressão logística foi processada pelo programa SPSS[®] 12.0, um software estatístico largamente utilizado em ciências da saúde. Para expressar os valores de saída no intervalo [0,1], do logito, variável dependente desta regressão, separou-se a estimativa de probabilidade numa função da seguinte forma:

$$P(x) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot \text{cálcio} + \beta_2 \cdot \text{paratormônio})}} \quad (8)$$

onde β_0 é uma constante e os β_j são coeficientes de regressão das variáveis de entrada.

Esta função (8) estima a probabilidade de um exame de cintilografia positiva com base nos resultados de cálcio e paratormônio séricos.

3.3 Avaliação dos Modelos

Foram utilizadas curvas “Receiver Operating Characteristic” (ROC) para avaliar o desempenho dos modelos *fuzzy* e regressão logística na indicação das cintilografias das paratiróides. O “padrão ouro” utilizado foi o resultado positivo do exame cintilográfico, definido segundo os procedimentos descritos acima sobre a realização deste exame. Definidas as categorias positivo e

negativo, calculou-se a sensibilidade e a especificidade dos diferentes valores de saída dos modelos com vistas a gerar a curva ROC. Além de serem comparados entre si, os modelos foram também comparados aos níveis de Ca e PTH séricos tomados isoladamente como discriminantes para a solicitação de cintilografia.

A curva ROC é uma ferramenta estatística utilizada para medir a performance de um teste ou de um observador. Também pode ser utilizada para determinar o ponto de operação de um teste com a melhor relação entre a sensibilidade e a especificidade. A apresentação gráfica é da proporção de resultados verdadeiros positivos (sensibilidade) versus a proporção de resultados falsos positivos (1 - especificidade) (KNAPP e MILLER, 1992; METZ, 1978).

A área sob a curva foi utilizada para determinar a performance dos modelos. Do ponto de vista matemático, a melhor relação entre sensibilidade e especificidade pode ser obtida no ponto da curva que apresentar o maior resultado da multiplicação destes parâmetros, ou seja, aquele mais distante da linha de chance ou o par ordenado mais próximo da posição (0,1).

Foram utilizados os softwares estatísticos SPSS[®] 12.0, para calcular às áreas abaixo das curvas e seus intervalos de confiança, e MedCalc[®], para definir o grau de significância estatística das diferenças entre as áreas pelo método de HANLEY e MCNEIL (1982, 1983).

3.4 Acurácia dos modelos

Para testar os modelos e avaliar sua acurácia, utilizou-se 139 pacientes que chamamos de grupo teste. Nesta fase utilizamos os mesmos parâmetros desenvolvidos para construção dos modelos no grupo desenvolvimento e comparamos seus desempenhos. O grupo teste foi extraído dos registros do mesmo laboratório de janeiro de 2005 a outubro de 2006.

Em resumo, foram utilizadas duas bases de dados: A primeira base com 194 pacientes (período de 2000-2004) utilizada para a construção dos modelos, e a segunda, com 139 pacientes (período de 2005-2006), para avaliação dos modelos.

4 RESULTADOS

O grupo desenvolvimento dos modelos se caracterizou por apresentar uma maior proporção de pacientes do sexo feminino, coerente com literatura que registra maior prevalência da doença em mulheres. A maior parte das cintilografias realizadas resultou negativa (Tabela 3).

Tabela 3 - Característica dos pacientes, resultado da cintilografia e estatísticas descritivas dos valores séricos de Cálcio e Paratormônio – Grupo desenvolvimento.

		Sexo		Total	(%)
		Masculino	Feminino		
Resultado cintilografia	negativa	21	117	138	71,13
	positiva	8	48	56	28,87
Total		29	165	194	100,00

	Min	Mediana	Máx	Média	DP
Cálcio	8,00	10,10	14,90	10,21	1,07
Paratormônio	14,00	84,00	1318,00	104,40	103,69

O modelo logístico pôde ser satisfatoriamente ajustado aos dados (Teste de Hosmer & Lemeshow $p=0,202$) e, embora se detectasse uma correlação entre Cálcio (Ca) e Paratormônio (PTH), a interação entre ambos não alcançou significância estatística para ser considerada ($p=0,095$) nem tampouco quando considerada melhorava o ajuste do modelo.

Para estimar os parâmetros do modelo e verificar sua adequação foi utilizado o método de máxima verossimilhança. Foi feito o processo iterativo

tendo início somente o β_0 e repetido o processo até o último coeficiente. Utilizou-se a estatística da razão de verossimilhança para testar a hipótese nula de igualdade:

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = 0$$

H_a : o modelo é adequado, isto é, existe algum $\beta_j \neq 0$.

A estatística tem distribuição de qui-quadrado com k graus de liberdade, sendo k o número de β_j na função (KLEINBAUM e col. 1998).

Realizado o processo descrito, no modelo completo, rejeitou-se a hipótese nula dos β_j iguais à zero. O modelo foi adequado ($\chi^2=72,664$; $p<0,001$).

Calculados os parâmetros da regressão o resultado foi o seguinte:

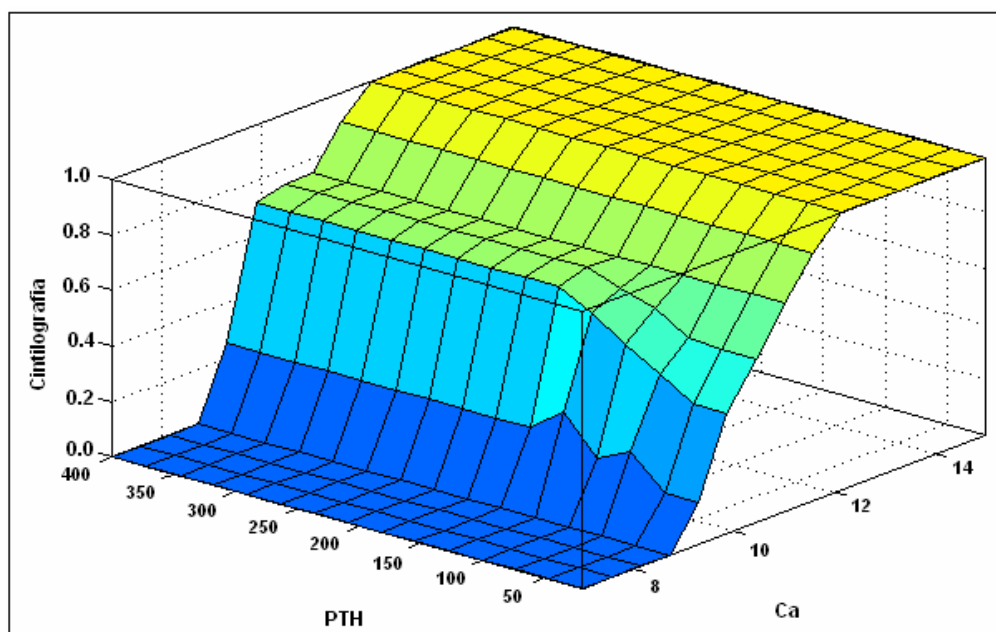
$$P(x) = \frac{1}{1 + e^{-(-17,930 + (\text{cálcio} * 1,624) + (\text{paratormônio} * 0,001))}} \quad (9)$$

O coeficiente de regressão do PTH, embora incluído no modelo para servir ao desenho original do estudo, não aportou contribuição estatisticamente significativa ($p=0,744$). No intervalo de valores de Ca entre 9,8 e 11 mg/dl, este modelo não discrimina casos positivos e negativos de cintilografia e se um modelo é ajustado para este intervalo restrito, o PTH é que passa a ter um

parâmetro significativo ($p=0,008$) enquanto o Ca perde significância ($p=0,902$). Este intervalo de valores foi do conhecimento produzido na análise do banco de dados.

O resultado do modelo *fuzzy* pode ser apresentado num gráfico de superfície como mostrado na figura 5. Ali nota-se que, como no modelo logístico, valores crescentes de Ca levam a valores crescentes de pertinência de realização de cintilografia, mas em adendo, nota-se que para o intervalo de valores de Ca entre 9 mg/dl e 11 mg/dl, a informação sobre os valores de PTH torna-se contribuição importante, particularmente abaixo de 150 pg/ml.

Figura 5 - Superfície de indicação de cintilografia mapeada pelo modelo lingüístico fuzzy.



De fato, fora deste intervalo, independentemente do valor de PTH, se o valor de Ca é definitivamente baixo (grau de pertinência igual a 1 para o conjunto baixo como mostra a tabela 2), a pertinência de realização de cintilografia é nula e, se o valor de Ca é definitivamente muito alto (grau de pertinência igual a 1 para o conjunto muito alto como mostra a Tabela 2), a pertinência de realização de cintilografia é total.

Os valores das áreas abaixo das curvas ROC são apresentadas na tabela 4. A área abaixo da curva do modelo *fuzzy* apresentou menor variabilidade com intervalo de confiança mais estreito, seguido pelo modelo logístico e pelas variáveis Ca e PTH sozinhas. A curva ROC para os valores de cálcio obteve uma área de 0,86 (IC 95%: 0,81-0,91) e para os valores de PTH de 0,74 (IC 95%: 0,67-0,82).

Tabela 4 - Áreas abaixo das curvas das variáveis originais e modelos fuzzy e logístico no grupo desenvolvimento.

Variáveis e modelos	Área	Erro padrão	Intervalo de confiança (95%)	
			Inferior	Superior
Cálcio	0,86	0,03	0,81	0,91
Paratormônio	0,74	0,04	0,67	0,82
Mod. logístico	0,86	0,03	0,81	0,91
Mod. <i>fuzzy</i>	0,89	0,02	0,84	0,93

O melhor ponto de operação para o nível sérico de Ca foi 10,05, correspondendo a uma sensibilidade de 0,91 e uma especificidade de 0,64.

Para o nível de PTH foi 59, sensibilidade 0,95 e especificidade 0,28. O melhor ponto de operação para o modelo logístico foi 0,17, correspondendo a uma sensibilidade de 0,93 e uma especificidade de 0,64. Para o modelo *fuzzy*, o melhor ponto de operação foi 0,62, correspondendo a uma sensibilidade de 0,86 e uma especificidade de 0,79 (Tabela 5).

Tabela 5 – Pontos de corte e valores de sensibilidade e especificidade das variáveis originais de Ca e PTH e modelos *fuzzy* e logístico no grupo desenvolvimento.

Variáveis e modelos	Ponto de corte	Sensib.	1 - Espec.	Espec.	Sensib. x Espec.
Cálcio	10,05	0,91	0,36	0,64	0,58
Paratormônio	59,00	0,95	0,72	0,28	0,26
Mod. Logístico	0,17	0,93	0,36	0,64	0,59
Mod. <i>Fuzzy</i>	0,62	0,86	0,21	0,79	0,68

A figura 6 mostra as curvas ROC de ambos os modelos, *fuzzy* e logístico, bem como de cada variável de entrada quando considerada isoladamente, o Ca e PTH. Nestas abordagens univariadas os desempenhos são menores com vantagem estatisticamente significativa para o Ca ($p=0,014$). A área abaixo da variável nível sérico de paratormônio foi a menor (Tabela 6), caracterizando-a como frágil medida para tomada de decisão ao pedido do exame de cintilografia das paratiróides.

Figura 6 - Curvas ROC: Desempenho de cálcio, paratormônio, modelo logístico e modelo *fuzzy* na indicação de cintilografia das paratiróides – Grupo desenvolvimento.

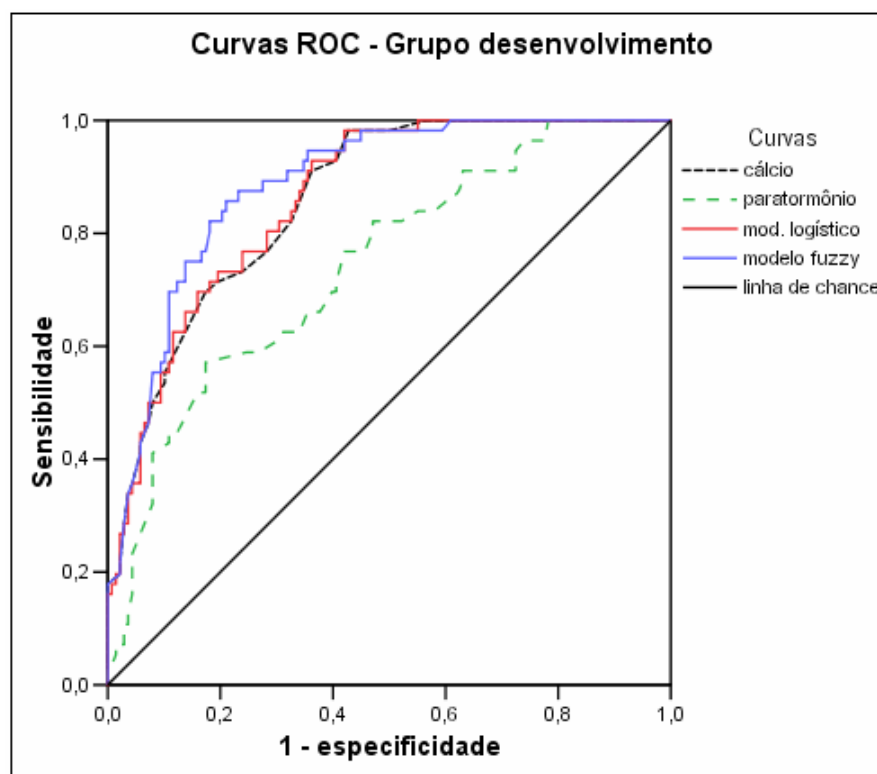


Tabela 6 – Significância estatística (p valores) da diferença das áreas abaixo das curvas ROC no grupo desenvolvimento.

Variáveis e modelos	Cálcio	Paratormônio	Mod. Logístico	Mod. Fuzzy
Cálcio	1	0,014	0,13	0,023
Paratormônio		1	0,01	0,001
Mod. Logístico			1	0,026
Mod. Fuzzy				1

Na comparação dos modelos, logístico e *fuzzy*, encontraram-se desempenhos com diferenças estatisticamente significantes ($p=0,026$). A área

sob a curva ROC do modelo de regressão logística foi de 0,86 (IC 95%: 0,81-0,91) e do modelo *fuzzy* foi 0,89 (IC 95%: 0,84-0,93). Se observarmos os intervalos de confiança, estes sugerem que modelos sejam iguais, mas, o teste de hipótese utilizado foi pelo método de Hanley e McNeil, que utiliza estatística não paramétrica para comparação das curvas.

Comparando-se as áreas destas curvas ROC com as áreas das variáveis originais, encontrou-se que o modelo *fuzzy* supera tanto o Ca quanto o PTH quando considerados isoladamente ($p=0,023$ e $p=0,001$, respectivamente) enquanto que o modelo logístico, embora supere o PTH ($p=0,01$), tem desempenho semelhante ao do Ca isoladamente ($p=0,13$), de forma coerente com os resultados da regressão logística que sugeriu somente esta variável como significante (Tabela 6). Como corolário, para a tomada de decisão, o modelo de regressão logística resulta semelhante a simplesmente consultar os valores de Ca dos pacientes.

O grupo teste a exemplo do grupo desenvolvimento, caracterizou-se por apresentar uma maior proporção de pacientes do sexo feminino. Neste grupo a proporção de cintilografias negativas foi de 59%, menor que a proporção no grupo desenvolvimento ($\chi^2=4,27$; $p=0,039$).

Tabela 7 - Característica dos pacientes, resultado da cintilografia e estatísticas descritivas dos valores séricos de Cálcio e Paratormônio – Grupo teste.

		Sexo		Total	(%)
		Masculino	Feminino		
Resultado cintilografia	negativa	20	62	82	58,99
	positiva	10	47	57	41,01
Total		30	109	139	100,00

	Min	Mediana	Máx	Média	DP
Cálcio	7,70	9,60	12,60	9,71	0,93
Paratormônio	11,00	87,00	283,00	98,37	52,16

No teste de acurácia dos modelos, o grupo teste apresentou a mesma relação de ordem nos valores das áreas sob as curvas ROC. A área sob a curva ROC para o modelo *fuzzy* foi de 0,91 (IC 95%: 0,85-0,96) e para o modelo logístico foi de 0,89 (IC 95%: 0,83-0,95) ($p=0,128$). Em relação às variáveis isoladas Ca e PTH, os valores das áreas foram de 0,89 e 0,72 respectivamente ($p<0,001$) (Tabelas 8 e 9). A área sob a curva ROC do PTH apresentou maior variabilidade em relação às outras áreas e também foi a de menor área.

Tabela 8 - Pontos de corte e valores de sensibilidade e especificidade das variáveis originais de Ca e PTH e modelos *fuzzy* e logístico no grupo teste.

Variáveis	Área	Erro padrão	Intervalo de confiança (95%)	
			Inferior	Superior
Cálcio	0,89	0,03	0,83	0,95
Paratormônio	0,72	0,04	0,63	0,81
Mod. logístico	0,89	0,03	0,83	0,95
Mod. <i>fuzzy</i>	0,91	0,03	0,85	0,96

Tabela 9 - Valores de p entre as áreas das curvas ROC no grupo teste.

Variáveis e modelos testes	Cálcio	Paratormônio	Mod. Logístico	Mod. Fuzzy
Cálcio	1	<0,001	0,215	0,085
Paratormônio		1	<0,001	<0,001
Mod. Logístico			1	0,128
Mod. Fuzzy				1

A área sob a curva da variável Ca melhorou muito em relação ao grupo desenvolvimento. Em virtude do modelo de regressão logística sugerir como parâmetro significante somente esta variável, uma melhora do Ca sobre o desempenho em relação à positividade do exame faz com que o modelo logístico também melhore.

O melhor ponto de operação para utilização de escore *fuzzy* na indicação de cintilografia das paratiróides no grupo teste foi de 0,49, com sensibilidade de 79% e especificidade de 91%, apresentando melhor relação (0,72). O melhor ponto de operação para o modelo logístico foi de 0,10, com sensibilidade de 88% e especificidade de 79% (Tabela 10).

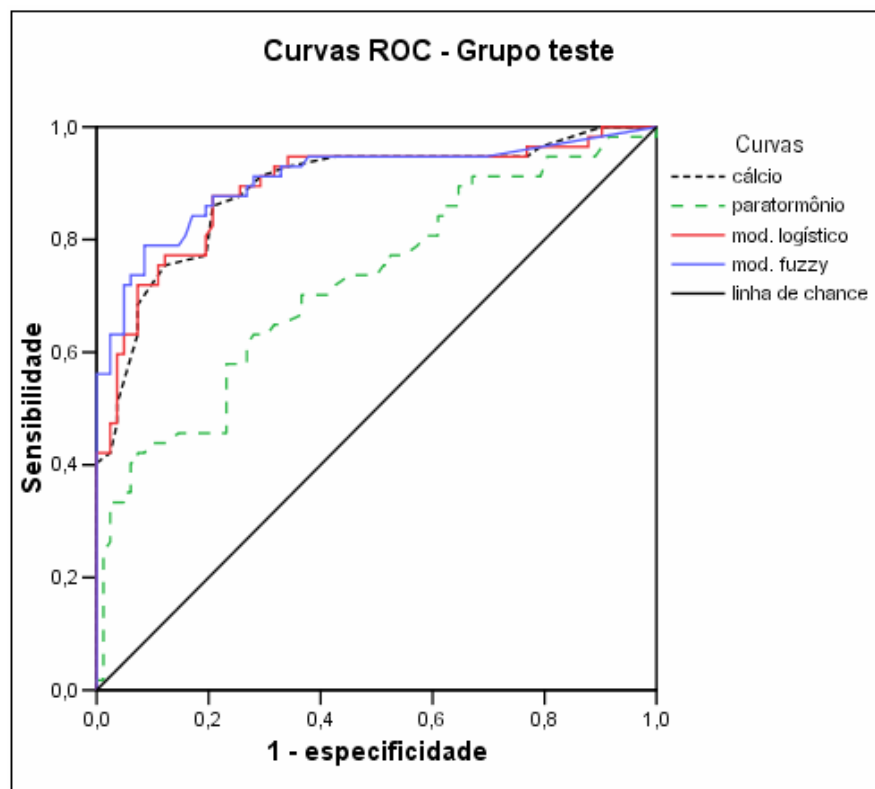
Tabela 10 - Pontos de corte e valores de sensibilidade e especificidade das variáveis originais de Ca e PTH e modelos *fuzzy* e logístico no grupo teste.

Variáveis e modelos testes	Ponto de corte	Sensib.	1 - Espec.	Espec.	Sensib. x Espec.
Cálcio	9,65	0,86	0,21	0,79	0,68
Paratormônio	92,50	0,63	0,28	0,72	0,45
Mod. Logístico	0,10	0,88	0,21	0,79	0,70
Mod. Fuzzy	0,49	0,79	0,09	0,91	0,72

A figura 7 mostra as curvas ROC dos modelos *fuzzy* e logístico, bem como de cada variável Ca e PTH. Ali nota-se que, a variável PTH ainda apresenta como frágil medida para tomada de decisão sobre este exame, com vantagem para Ca quando comparada a ele ($p < 0,001$).

O modelo *fuzzy* apresentou maior área, mas estatisticamente diferente somente da variável PTH ($p < 0,001$), o que se fez perceber alguns detalhes.

Figura 7 - Curvas ROC: Desempenho de cálcio, paratormônio, modelo logístico e modelo *fuzzy* na indicação de cintilografia das paratiróides – Grupo teste.



Notou-se que o modelo logístico supera o *fuzzy* em indicar os verdadeiros positivos, mas é superado em relação aos verdadeiros negativos. Este detalhe foi percebido quando os modelos foram feitos para o grupo desenvolvimento. Este detalhe foi também umas das primeiras justificativas para desenvolvimento de uma ferramenta alternativa na decisão da prática de cintilografia, pois, dos pacientes que foi pedido tal exame, 71% apresentaram cintilografia negativa no grupo desenvolvimento (ver tabela 3) e 59% no grupo teste (Tabela 7).

Apesar das áreas dos modelos *fuzzy* e logístico não apresentarem diferença estatística significativa no grupo teste (Tabela 9), o modelo *fuzzy* conseguiu observar melhor os pacientes com cintilografia negativa, ou seja, os pacientes que não deveriam fazer tal exame. A pergunta que se poderia fazer em relação à especificidade seria a seguinte: O quanto o modelo é adequado em excluir indivíduos com cintilografia das paratiróides negativa?

Analisando de forma mais detalhada a tabela 10, para uma especificidade do modelo logístico igual ao modelo *fuzzy*, neste caso, 0,91, a sensibilidade do modelo logístico diminuiria para 0,71, inferior a sensibilidade do modelo *fuzzy*. Demonstrando este último, melhor desempenho geral quando comparado ao modelo de regressão logística.

5 DISCUSSÃO

A exemplo da indicação de cintilografia para paratireóides, a tomada de decisão para a realização de exames complementares é matéria que interessa tanto à prática clínica quanto à Saúde Pública. De fato, a incorporação de sofisticação tecnológica nos procedimentos diagnósticos argüi a economia do Sistema Único de Saúde quanto à relação custo benefício destes procedimentos. A garantia do direito constitucional a assistência médica tem que ser cotejada vis-à-vis a viabilidade econômica do Sistema, que não pode ser perdulário sob pena de violar a universalidade do direito.

O presente estudo, menos comprometido com o objeto específico da indicação de cintilografia de paratireóides, foi um exercício de desenvolvimento metodológico para processamento de informações que viabilize uma otimização de tomada de decisão. Contrastando medidas de indicação para o exame pelo modelo logístico, de larga familiaridade em Ciências da Saúde, com um modelo *fuzzy*, ainda com modestas aplicações neste campo, pôde-se demonstrar vantagem deste último sobre o primeiro.

Neste trabalho, pretendeu-se apresentar um modelo que reduzisse a quantidade de cintilografia das paratiróides negativas, ou os resultados falso-positivos. Para tanto, um aspecto importante para o modelo de teoria dos conjuntos *fuzzy* foi sua medida de especificidade. Uma especificidade de 91%,

no caso do modelo *fuzzy*, expressou alta chance deste modelo em indicar os pacientes verdadeiro-negativos.

Assim, quanto maior a especificidade, maiores serão as chances de pacientes com cintilografia negativa serem excluídos de fazerem tal exame. Isso faz com que a indicação seja maior para aqueles pacientes com maiores chances de cintilografia positiva.

Mais do que um melhor desempenho medido como área sob a curva ROC, o modelo *fuzzy* demonstrou habilidade para classificar casos em situações onde a distinção não é perceptível ao modelo logístico. De fato, este último, ao proceder ajustes de função segundo o princípio estocástico de variabilidade, para dar conta de uma dispersão periférica, faz tabula rasa de pequenas variações em espaços específicos onde a discriminação requer refinamento. O modelo logístico não conseguiu conciliar informações de cálcio e paratormônio: para considerar todos os casos, ignora o PTH e fica com desempenho igual ao do Ca isolado e se alternativamente é utilizado no espaço restrito de valores críticos de Ca entre 9,8 mg/dl e 11 mg/dl, ignora o Ca.

O modelo *fuzzy* permitiu a incorporação dos juízos subjetivos de especialistas no processo de formação da decisão a ser tomada. A incerteza, que de resto estará sempre presente quando a decisão for tomada já que o evento (exame positivo) não se manifestará parcialmente, mas sim como presente ou ausente, sendo considerada a priori, estará mais reduzida no fim do processo, no momento em que a decisão é tomada. Embora ambos os

modelos se expressem no domínio $[0,1]$, o que auxilia a comparação, cada um expressa incerteza de forma diferente: o modelo logístico mede probabilidade de ocorrência do evento “exame positivo”, o modelo *fuzzy* dimensiona o grau de verdade de uma proposição lógica, “o exame é positivo”. Destaque-se por pertinente, que as inferências que este estudo propõe se limitam a juízos sobre o comportamento dos métodos e não sobre o objeto em si, a indicação de cintilografia, para cujo perfeito conhecimento se demandaria uma amostra representativa de população.

MAJUNDER e MAJUNDAR (2004) estudando análise de complexidade revêem teorias sobre incerteza sugerindo uma tipologia que distingue incerteza probabilística, incerteza de resolução (não-especificidade no reconhecimento de uma coisa) e incerteza *fuzzy* (imprecisão lingüística na descrição da coisa). Eles relacionam a habilidade de lidar com incerteza de um dado modelo com a complexidade do objeto estudado, hierarquizando em ordem crescente os modelos determinísticos, probabilísticos e *fuzzy*. Este último, destacam eles, num modelo dinâmico para representar a complexidade da combinação de espaço e tempo, tem o privilégio de prescindir tanto da especificação de valor inicial quanto da probabilidade de localização de pontos.

Não descartada a hipótese de super-treinamento na construção do modelo *fuzzy* para o grupo desenvolvimento, pois o modelo foi construído para aquela base de dados, essa metodologia pareceu ser mais adequada por

conciliar informações de cálcio e paratormônio de forma menos rígida se aproximando ao raciocínio médico.

Todavia, sendo resultado de um exercício metodológico, inferências sobre o comportamento do objeto podem ser impróprias, dada a não representatividade populacional dos dados.

6 CONCLUSÕES

No presente estudo, o modelo *fuzzy* apresentou desempenho igual ou superior ao modelo de regressão logística. O modelo *fuzzy* obteve desempenho mais adequado como método para tomada de decisão a respeito do fenômeno abordado.

Mais do que um desempenho global estatisticamente superior, o modelo *fuzzy* mostrou-se capaz de contribuir para decisão justamente onde a dúvida é maior, como foi o caso do intervalo de valores de Ca entre 9,8 mg/dl e 11 mg/dl.

Este resultado, menos que sugerir hierarquia entre os modelos, deve sugerir que, dada complexidade do problema tratado, a ferramenta de melhor desempenho foi aquela melhor preparada para lidar com esta complexidade. Como diria Ítalo Calvino na voz de seu personagem Palomar (CALVINO, 2004) “é da coisa observada que deve partir a trajetória que a conecta com a coisa que observa”.

7 REFERÊNCIAS

Abbod MF, Keyserlingkb Dg von, Linkens Da, Mahfoufa M. Survey of utilization of fuzzy technology in Medicine and Healthcare. *Fuzzy Sets and Systems*. 2001; 120:331-349.

Andrade M de. *Poesias completas*. Belo Horizonte: Itatiaia; 2005.

Ávila, G. Cantor e a teoria dos conjuntos. *Revista do professor de matemática*. 2000; 43:6-14.

Ávila, G. *Análise matemática para licenciatura*. São Paulo: Edgard Blücher, 2005.

Barros LC, Leite MBF, Bassanezi RC. The SI epidemiological models with a fuzzy transmission parameter. *Computers & Mathematics with Applications*. 2003;45:1619-1628.

Barros LC, Bassanezi RC. *Tópicos de lógica fuzzy e biomatemática*. Campinas, SP: UNICAMP/IMECC, 2006.

Bellamy JEC. Medical diagnosis, diagnostic spaces, and fuzzy systems. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1997;210:390-396.

Berryman AA. The origins and evolution of predator-prey theory. *Ecology*. 1992; 73:1530-1535.

Bolotin A. Replacing indicator variables by fuzzy membership functions in statistical regression models: Examples of epidemiological studies. *Biological*

and Medical Data Analysis, Proceedings Lecture Notes in Computer Science. 2004;3337:251-258.

Brule JF. Fuzzy systems: a tutorial. [homepage na internet]. Copyright James F. Brule 1985; [acesso em 13 jan. 2007]. Disponível em: <http://www.austinlinks.com/Fuzzy/tutorial.html/>

Calvino Í. Palomar. São Paulo: Companhia das Letras; 2004.

Cane P. Gigantes da ciência. Rio de Janeiro: Editora Tecnoprint S.A.; 1959.

Carroll L. The Annotated Alice. First edition. Note: Martin Gardner. W.W. Norton; 1999.

Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. Surgery. 1997; 122:1107-14.

Chauí M. Um convite à filosofia. São Paulo: Ática; 2003.

Clayton D, Hills M. Statistical Models in Epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 1993.

Cramer JS. Logit Models from Economics and Other Fields. Cambridge: Cambridge University Press, 2003

Corder EH, Woodbury MA. Genetic-heterogeneity in alzheimers-disease - a grade of membership analysis. Genetic Epidemiol. 1993;10:495-499.

Cornfield J, Gordon T, Smith WN. Quantal response curves for experimentally uncontrolled variables. *Bull Intern Stat Inst.* 1961; 38:97-115.

Costa NCA da. *O conhecimento científico.* São Paulo: Discurso Editorial; 1997.

Cox E. *The Fuzzy Systems Handbook.* AP Professional; 1998.

Duarte PS, Fujikawa GY, Aldighieri FC, Brandão CMA, Hauacha OM, Martins LRF, et al. Relação dos níveis séricos de cálcio e paratormônio com a positividade da cintilografia das paratiróides. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46:654-660.

Duarte PS. Definição de conduta na investigação de doença coronariana obstrutiva utilizando teoria dos conjuntos fuzzy aplicada a dados clínico-epidemiológicos, ergométricos e cintilográficos [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2004.

Duarte PS, Decker HH, Aldighieri FC, Brandão CMA, Alonso G, Vieira JGH. Relação entre os níveis séricos de cálcio e paratormônio com a positividade da cintilografia das paratiróides com Sestamibi – Análise de 194 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:930-937.

Fairbanks A. Parmenides: Fragments and Commentary. In: Fairbanks A, ed. and trans. *The First Philosophers of Greece* [homepage na internet]. London: K. Paul, Trench, Trubner; 1898. p. 86-135; [acesso em 31 jan. 2007] Disponível em: <http://www.history.hanover.edu/texts/presoc/parmends.html/>.

Ferson S, Ginzburg LR. Different methods are need to propagate ignorance and variability. *Reliability Engineering and System Safety*. 1996; 54:133-144.

Frege G. *Lógica e Filosofia da Linguagem*. São Paulo: Editora Cultrix e Editora da Universidade de São Paulo; 1978.

Graham DW. Heraclitus. In: Fieser J, Dowden B, ed. *The internet encyclopedia of philosophy* [homepage na internet]. Department of Philosophy. Brigham Young University; 2005; [acesso em 27 jan. 2007]. Disponível em: <http://www.iep.utm.edu/h/heraclit.htm/>

Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143:29-36.

Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983; 148:839-843.

Hawking SW. *A brief history of time*. London: Bantam Books; 1988.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and Sons; 1989.

Irvin GL, III, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SK. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg*. 1994; 219:574-9.

Joyce, H. *Mathematical mysteries: The Barber's Paradox*. [homepage na internet]. May 2002; [acesso em 30 março 2007]. Disponível em: <http://plus.maths.org/issue20/xfile/index.html/>

Kant I. O pensamento vivo de Kant. Apresentado por Julien Benda. São Paulo: Martins, Ed. da Universidade de São Paulo; 1976.

Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg.* 1992; 215:300-17.

Kleinbaum DG. Logistic regression: a self-learning text. New York: Springer; 1996.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods. 3^a ed. California: Duxbury Press; 1998.

Klir GJ, Folger TA. Fuzzy sets: uncertainty, and Information. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, N.J.; 1988.

Klir GJ. Principles of uncertainty: What are they? Why do we need them? *Fuzzy Sets and Systems.* 1995; 74:15-31.

Klir GJ, Yuan B. Fuzzy Sets and Fuzzy Logic: Theory and Applications. Prentice Hall: USA; 1995.

Klir GJ. Fuzzy set theory: foundations and applications. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, N.J.; 1997.

Knapp RG, Miller MC. Describing the performance of a diagnostic test. Knapp RG, Miller MC. *Clinical Epidemiology and Biostatistics.* Baltimore: Williams&Wilkins; 1992: 31-52.

Lipschutz S. Teoria dos conjuntos. São Paulo: McGraw-Hill; 1976.

Majunder DD, Majundar KK. Complexity analysis, uncertainty management and fuzzy dynamical systems. *Kybernetes*. 2004; 33: 1143-1184.

Massad E. Prefácio. In: Pereira JCR. *Análise de dados qualitativos*. São Paulo: EDUSP; 2001.

Massad E, Ortega NRS, Struchiner CJ, et al. Fuzzy epidemics. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2003;29:241-259.

Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978; 8:283-298.

Moore MA, Kunimoto T, Tsuda H. Cancer associations at the country level and shared risk factors - a fuzzy concept. *European Journal of Cancer Prevention*. 1999;8: 63-65.

Nelder JA, Wedderburn RWM. Generalized Linear Models. *J R Stat Soc A*. 1972; 135:370-384.

Ohayon MM. Improving decisionmaking processes with the fuzzy logic approach in the epidemiology of sleep disorders. *Journal of Psychosomatic Research*. 1999;47:297-311.

Ortega NRS, Sallum PC, Massad E. Fuzzy dynamical systems in epidemic modeling. *Kybernetes*. 2000;29:201-218.

Ortega NRS. *Aplicação da teoria dos conjuntos fuzzy a problemas da biomedicina [tese de doutorado]*. São Paulo: Instituto de Física da USP; 2001.

Ortega NRS, Barros LC, Massad E. Fuzzy gradual rules in epidemiology. *Kybernetes*. 2003;32:460-477.

Ortega NRS. Lógica Fuzzy. In: Massad E, Menezes, RX, Silveira PSP, Ortega NRS, editores. *Métodos quantitativos em medicina*. São Paulo: Manole;2004, p. 469-492.

Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2003; 69:393-8.

Peirce CS. *Selected writings: values in a universe of change*. New York: Dover publications; 1980.

Pereira JCR. *Análise de dados qualitativos*. São Paulo: EDUSP; 2001.

Pereira JCR, Tonelli PA, Barros LC, Ortega NR. Clinical signs of pneumonia in children: association with and prediction of diagnosis by fuzzy sets theory. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37:701-9.

Quine WV. *Filosofia da Lógica*. Rio de Janeiro: Zahar Editores; 1972.

Reznik L. *Fuzzy Controlers*. Oxford: Newnes; 1997.

Rujis CD, Ottow RT, Van Vroonhoven TJ. Unnecessary localization studies in primary hyperparathyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994; 138:1665-8.

Russel B. Vagueness. The Australasian Journal of Psychology and Philosophy 1923; June 1: 84-92. In: Muhamma R. [homepage na internet] Kent, Ohio, EUA. Department of Computer Science, Kent State University; [acesso em 26 março 2007]. Disponível em: <http://www.personal.kent.edu/~rmuhamma/Philosophy/RBwritings/vagueness.htm/>

Siegel, J. Set Theory and Metric Spaces. [homepage na internet]. University of Missouri - St. Louis. Jan 2005; [acesso em 30 março 2007]. Disponível em: <http://www.umsl.edu/~siegel/SetTheoryandTopology/TheBarber.html/>

Spiegel AM. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: Goldman L , Bennett JC, ed. Cecil Textbook of Medicine. 21th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:1398-406.

Stone ER, Yates JF, Parker AM. Risk communication - absolute versus relative expressions of low-probability risks. Organizational behavior human decision processes. 1994;60:387-408.

Sugeno M. Industrial applications of fuzzy control: Elsevier Science Pub. Co.; 1985

Walter S, Duncan D. Estimation of the probability of an event as a function of several variables. Biometrika. 1967; 54:167-79.

Woodward M. Epidemiology: study design and data analysis. Florida: Chapman & Hall/CRC; 1999.

Zadeh LA. Fuzzy sets. Information and Control 1965; 8:338-353.

Zadeh LA. Probability measures and fuzzy events. J Math Appl. 1968; 23:421-427.

Zadeh LA. The birth and evolution of fuzzy logic. Intern J General Systems. 1990; 17:95-105.