

DESENVOLVIMENTO DE UM GLICOSÍMETRO INTEGRADO À APLICAÇÃO PARA AJUSTE AUTOMÁTICO DA DOSAGEM DE INSULINA

Nome do aluno: Luiz Fernando da Silva Borges

Nome do orientador: Prof. Leandro Poloni Dantas

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*, Glicosímetro, Smartphone

Descrição do problema:

O *Diabetes Mellitus* (diabetes) é uma doença que causa o aumento da concentração de glicose no sangue, fenômeno descrito como hiperglicemia. Esta doença pode ser causada pela deficiência na liberação de insulina pelas células beta pancreáticas (Diabetes do tipo 1) ou na própria deficiência da ação do hormônio insulina (Diabetes do tipo 2). O papel que a insulina desempenha no organismo é fundamental para que as moléculas de glicose dispersas no sangue possam penetrar nas células para servirem como fonte de energia do metabolismo celular. Sem a liberação ou a ação correta da insulina no organismo a glicose se acumula na corrente sanguínea, causando uma série de problemas (SBEM, 2007). Dentre estes problemas estão a neuropatia diabética (danos aos nervos periféricos cerebrais); amputação de membros inferiores (causada pela diminuição do fluxo de sangue para os pés); doença renal (afetando sua capacidade de filtração dos rins); escoriações na pele (ocasionada pelos problemas de circulação); problemas de visão (glaucoma, catarata e retinopatias); ansiedade; depressão e problemas sexuais (MS, 2019).

De acordo com dados de 2017 da Federação Internacional de Diabetes, 1 em cada 11 adultos no mundo tem diabetes, isto equivale a 425 milhões de pessoas. Destas pessoas, metade não sabem que possuem a doença. Estima-se também que 12% do gasto mundial com saúde, cerca de 727 bilhões de dólares, é com despesas relacionadas a diabetes. Segundo a IDF, no Brasil 12,5 milhões de pessoas são afetadas pela doença, sendo o Brasil o quarto país com o maior número de diabéticos no mundo. Até 2045, a IDF projeta 23 milhões de diabéticos no Brasil (IDF, 2017). Em 2015, o Brasil gastou 190 bilhões de reais com pacientes diabéticos, este gasto está previsto aumentar para 406 bilhões de reais (BOMMER, et al. 2018).

É de suma importância que pacientes diabéticos realizem o monitoramento glicêmico diário para que seu tratamento seja avaliado e ajustado. Este monitoramento é feito diariamente pelo próprio paciente com o teste de glicemia capilar. Neste teste uma gota de sangue extraída da ponta do dedo é inserida em uma fita de teste ligada a um dispositivo que exibe a concentração de glicose naquela amostra (CLARKE e FOSTER, 2012). O dispositivo mais utilizado para o cumprimento da rotina descrita é o glicosímetro eletroquímico digital (ALLEN III, 1988). Seus antecessores eram fitas indicadoras da concentração de glicose no sangue ou na urina por uma escala colorimétrica, técnica com menor acuraria (CLARKE e FOSTER, 2012).

Os glicosímetros eletroquímicos funcionam realizando a leitura de uma grandeza química (concentração de glicose) a partir de uma grandeza elétrica (corrente elétrica). Tal conversão é feita a partir de uma fita munida da enzima glicose oxidase e um mediador de transferência de elétrons entre eletrodos integrados na fita. Quando sangue entra em contato com a glicose oxidase na superfície da fita, esta converte a glicose para ácido glucônico e peróxido de hidrogênio, transferindo dois elétrons para o grupo flavina na glicose oxidase. Um mediador então é utilizado para mediar tal transferência de elétrons, sendo ferrocianeto o mais comum. Desta forma, a corrente elétrica que passa pela fita é diretamente proporcional a concentração de glicose na amostra de sangue aplicada na fita (HOENES, 2008).

A acurácia de um glicosímetro é uma de suas características mais importantes, visto que os pacientes diabéticos dependem das medidas de concentrações de glicose que registram várias vezes ao dia para que seus médicos regulem sua insulino terapia. Por causa disto, uma análise feita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em maio de 2018, cancelou o registro de 16 modelos de glicosímetros que não atendiam à Norma ISO 15197:2013. Encontra-se entre os modelos suspensos, algumas das marcas mais vendidas (ANVISA, 2018). A Norma ISO 15197:2013 rege que “95% dos testes de glicemia realizados nos glicosímetros vendidos no Brasil não podem apresentar variação glicêmica maior do que 15% quando comparados aos testes realizados em laboratórios” (ISO, 2003).

Uma vez que a acurácia dos glicosímetros mais comuns ser posta em xeque, a rotina de registro feita pelo próprio paciente está sujeita a erros de transcrição, prejudicando a confiabilidade de seu relatório e possíveis intervenções na insulino terapia que

podem ser fatais. Além disso, um relatório do Instituto Nacional De Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) de 2014, classificou 15 marcas como regulares ou insatisfatórias nos quesitos de usabilidade de glicosímetros e seus acessórios. Este relatório demonstrou que alguns modelos de glicosímetros apresentavam informações incompletas ou de difícil compreensão como suas instruções.

Levando em conta as limitações descritas, julga-se como relevante a aplicação de tecnologias que pudessem superá-las. Tais tecnologias permitiriam o desenvolvimento de um glicosímetro com: interface eletrônica de precisão; protocolo de calibração que garantisse a acurácia clínica descrita na Norma ISO 15197:2013; geração automática dos relatórios de índices glicêmicos de fácil acesso ao médico responsável e usabilidade que tirasse proveito das técnicas de *User Experience* (Experiência de Usuário) presente no desenvolvimento de aplicativos para dispositivos móveis. De posse de tais dados, a mesma aplicação poderia integrar programas que analisassem os padrões glicêmicos e, sob supervisão do médico responsável, calculasse a dosagem de insulina para o paciente.

Objetivo:

Desenvolver um glicosímetro-*gadget* para dispositivos móveis, com acurácia clínica, cujas leituras sejam feitas a partir de uma aplicação que gere relatórios automáticos para o ajuste automático da dosagem de insulina sob supervisão médica.

Materiais e métodos:

O elemento sensor empregado no desenvolvimento do glicosímetro será uma tira de teste de glicose por cronoamperometria comercial que já atenda as especificações de mencionadas. Esta tira será conectada a um circuito amplificador da corrente elétrica que percorre a fita quando a amostra de sangue é adicionada (AMER, 2002). Tal circuito amplificador consistirá de amplificadores operacionais simples, seguindo os princípios de design de circuitos de glicosímetros amperométricos (DALVI, 2013). O sinal da corrente amplificado será digitalizado com um microcontrolador que enviará os dados digitalizados para um aplicativo hospedado em um *smartphone* com o sistema operacional Android. Este sistema possibilitará o monitoramento da corrente elétrica na fita durante o processo de aferição da concentração de glicose de uma solução.

Uma curva de calibração será obtida utilizando soluções de glicose pura em diversas concentrações, variando desde a quantidade mínima de glicose que um glicosímetro comercial pode marcar, até a máxima. Em um primeiro momento, o padrão de calibração primário a ser utilizado será um glicosímetro comercial que já atende às normas descritas. Uma amostra de cada solução será inserida na fita conectada ao glicosímetro comercial e na fita conectada ao circuito amplificador integrado ao *smartphone*. A série de valores para a concentração de glicose obtida pelo glicosímetro comercial e a série de valores de corrente elétrica obtida pelo circuito integrado ao *smartphone*, para cada solução, alimentarão uma regressão linear que gerará a curva de calibração pretendida. A curva de calibração, por sua vez, será implementada no aplicativo, tornando-o seja capaz de inferir a concentração de glicose das amostras adicionadas à fita, a partir de corrente elétrica obtida pelo circuito.

Novas soluções com concentrações de glicose ligeiramente diferentes das utilizadas no processo de calibração serão preparadas para a realização de um teste comparativo entre o glicosímetro comercial e o glicosímetro que será desenvolvido neste trabalho. A similaridade das leituras será analisada por análise variância (ANOVA) (CUEVAS, et al. 2004), bem como desvio da raiz quadrada média (RMSE) (WILLMOTT e MATSUURA, 2005) entre a série de medidas de ambos dispositivos. Quando estas atingirem os patamares desejados, o glicosímetro desenvolvido será recalibrado levando em conta medidas das concentrações de glicose nas primeiras soluções feitas por equipamentos de análises clínicas, visando obter uma maior acurácia.

Com o glicosímetro desenvolvido e calibrado, a aplicação para dispositivos móveis que realizará o registro dos índices glicêmicos medidos por seus futuros usuários será desenvolvida como parte da disciplina de “Co-design de aplicativos”, presente no currículo comum aos cursos de engenharia do Instituto de Ensino e Pesquisa (INSPER). Durante seu desenvolvimento, elementos que garantam a usabilidade da interface do aplicativo de forma intuitiva serão incorporados. A mesma aplicação deverá ser capaz de registrar automaticamente os índices glicêmicos e os horários em que foram medidos, gerando relatórios que serão transmitidos ao médico responsável pelo paciente. O médico terá acesso a estes relatórios por meio de um *website* onde poderá acompanhar os relatórios de vários pacientes em um mesmo

local. De posse dos relatórios, o médico poderá ajustar a insulino-terapia do paciente, que receberia tal informação no mesmo aplicativo que usou para registrar seus índices glicêmicos. Posteriormente, o algoritmo para ajuste da insulina (já presentes em bombas de insulina automáticas e softwares médicos) (HUCKVALE, et al. 2015) será implementado no aplicativo, tornando-o capaz de ajustar automaticamente a insulino-terapia do paciente, sob a supervisão de seu médico.

Por fim, testes clínicos comparativos serão realizados alimentando amostras de sangue, que terão suas concentrações de glicose analisadas por equipamentos de análises clínicas, no glicosímetro a ser desenvolvido. A análise dos dados deste teste avaliará o possível atendimento dos padrões clínicos e comerciais pelo glicosímetro a ser desenvolvido.

Cronograma:

2020												
Atividades	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Construção do protótipo		●	●	●								
Calibração					●	●						
Testes							●	●				
Análise dos resultados									●	●		
Redação do relatório final											●	●

Resultados esperados

- Um glicosímetro de acurácia clínica que atenda a Norma ISO 15197:2013 por ter um *design* eficiente de circuito amplificador da corrente elétrica da fita de teste e processo de calibração rigoroso.
- Um aplicativo com interface intuitiva que registre e monte relatórios dos índices glicêmicos dos usuários do glicosímetro a ser desenvolvido.

- Um portal médico que receberá os dados do aplicativo integrado ao glicosímetro onde um médico poderá ter acesso aos dados de diversos pacientes simultaneamente e intervir em suas insulinoterapias enviando instruções ao paciente que serão exibidas no aplicativo.
- A integração do algoritmo que ajusta a insulinoterapia a partir dos relatórios dos índices glicêmicos dos pacientes de forma automática, sob supervisão do médico responsável.

Bibliografia:

SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. O que é diabetes? **Portal da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. Humaitá, mar. de 2007. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>>. Acesso em: 25 de out. de 2019.

MS: Ministério da Saúde. Diabetes (diabetes mellitus): Sintomas, Causas e Tratamentos. **Portal do Ministério da Saúde**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>>. Acesso em: 25 de out. de 2019.

IDF: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8ª edição. Bruxelas, Bélgica: **International Diabetes Federation**, 2017. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em: 25 de out. de 2019.

BOMMER, Christian et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. **Diabetes care**, v. 41, n. 5, p. 963-970, 2018.

CLARKE, S. F.; FOSTER, J. R. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. **British journal of biomedical science**, v. 69, n. 2, p. 83-93, 2012.

ALLEN III, Lyle M. Patient-operated glucose monitor and diabetes management system. **U.S. Patent n. 4,731,726**, 15 de mar. de 1988.

HOENES, Joachim; MÜLLER, Peter; SURRIDGE, Nigel. The technology behind glucose meters: test strips. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 10, n. S1, p. S-10-S-26, 2008.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cancelado registro de 16 modelos de glicosímetros. **Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Dez. de

2018. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_2_2018_.pdf/4381cad6-3c9f-4a1d-9ccc-ca07f9234539>. Acesso em: 27 de out. de 2019.

ISOÇ International Organization For Standardization. **In vitro diagnostic test systems: requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus**. ISO, 2003.

INMETRO: Instituto Nacional De Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Programa de análise de produtos: Relatório sobre a análise em manuais de instrução de uso de glicosímetros e seus acessórios. **Ministério Do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior**. 2014. Disponível em: < <http://estatico.redeglobo.globo.com/204/11/16/RelatorioFinalManualGlicosimetro.pdf>>. Acesso em: 27 de out. de 2019.

AMER, Mashhour M. Bani. An accurate amperometric glucose sensor based glucometer with eliminated cross-sensitivity. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 26, n. 5, p. 208-213, 2002.

DALVI, Namrata. Glucose meter reference design. **Application Note**, n. 1560, 2013.

CUEVAS, Antonio; FEBRERO, Manuel; FRAIMAN, Ricardo. An anova test for functional data. **Computational statistics & data analysis**, v. 47, n. 1, p. 111-122, 2004.

WILLMOTT, Cort J.; MATSUURA, Kenji. Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance. **Climate research**, v. 30, n. 1, p. 79-82, 2005.

HUCKVALE, Kit et al. Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment. **BMC medicine**, v. 13, n. 1, p. 106, 2015.