# ROBERTO CASTRO JÚNIOR

# GLICOSÍMETRO DE PULSO

Tese apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Engenharia.

## ROBERTO CASTRO JÚNIOR

## GLICOSÍMETRO DE PULSO

Tese apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Engenharia.

Área de Concentração: Sistemas Eletrônicos

Opção:

Engenharia Biomédica

Orientador:

Prof. Dr. José Carlos Teixeira de Barros Moraes

São Paulo 2010

Este exemplar foi revisado e alterado em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu orientador.
São Paulo,21 de maio de 2010.
A soingture de quiter
Assinatura do autor
Assinatura do orientador

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Castro Júnior, Roberto
Glicosímetro de pulso / R. Castro Júnior. – ed.rev. – São
Paulo, 2010.
165 p.

Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle.

1. Glicose (Medição; Instrumentos) 2. Diagnóstico I. Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle II. t.

We keep moving forward, opening up new doors and doing new things, because we're curious... and curiosity keeps leading us down new paths.

**Walt Disney** 

#### **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais Roberto e Maria de Lourdes e minha irmã Cibele pelo amor e dedicação sempre presentes.

Ao meu orientador e amigo Prof. José Carlos Teixeira de Barros Moraes pelo exemplo, confiança, oportunidade e grande apoio concedido.

Aos colegas do LEB/EPUSP e, em especial a grande dedicação do amigo Sandro Aureliano Miqueleti, que auxiliaram diretamente na realização dos experimentos.

A todos voluntários que literalmente "deram o sangue" pela pesquisa.

A Ventrix Tecnologia, a todos que nela trabalham e, em especial ao grande amigo e incentivador Cícero Augusto Motta, pelo apoio e amizade, sem os quais não atingiria os objetivos propostos.

À minha amada esposa Rosana e meus amados filhos Pedro Enrique e João Vítor pelo estímulo, compreensão e grande paciência que tornaram possível este trabalho

À todos que direta ou indiretamente possibilitaram o desenvolvimento desta pesquisa.

## **SUMÁRIO**

1. INTRODUÇÃO
1.1 Escopo e campo de aplicação
1.2 Objetivo
1.3 Justificativas
2. REVISÃO DA LITERATURA9
2.1 Metabolismo dos carboidratos e formação de trifosfato de adenosina
2.1.1 Alimentos e energia
2.1.2 Carboidratos
2.1.3 Digestão dos carboidratos
2.1.4 Papel da glicose no metabolismo dos carboidratos
2.2 Transporte da glicose através da membrana celular
2.2.1 A insulina e a difusão facilitada da glicose
2.2.2 O pâncreas
2.2.2.1 A insulina e o metabolismo da glicose no músculo
2.2.2.2 A insulina e a captação, armazenamento e utilização da glicose pelo fígado
2.2.2.3 A insulina e o metabolismo das gorduras e das proteínas
2.2.2.4 A insulina e a regulação da glicemia
2.2.2.5 O glucagon e o metabolismo da glicose
2.3 Importância da manutenção de níveis constantes de glicose no sangue
2.4 Diabetes Mellitus
2.4.1 Etiologia e evolução do Diabetes Mellitus
2.4.2 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus
2.4.3 Diagnóstico do Diabetes Mellitus

2.4.4 Tipos de Diabetes Mellitus	24
2.4.4.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 – DM1	24
2.4.4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 – DM2	25
2.4.4.3 Diabetes Mellitus Gestacional	26
2.4.5 Complicações do Diabetes Mellitus	27
2.4.6 Estatísticas sobre o Diabetes Mellitus	27
2.4.7 Verificação dos níveis de glicemia	29
2.5 Tipos de instrumentos para medição de glicose no sangue	30
2.5.1 Exames laboratoriais	30
2.5.2 Exame de "ponta de dedo"	31
2.5.3 Sensores contínuos semi-invasivos	32
2.6 Normas Técnicas brasileiras e internacionais	33
2.7 Patentes e pedidos de patentes	33
2.7.1 Patentes e pedidos de patentes nacionais	33
2.7.2 Patentes e pedidos de patentes internacionais	34
3. MATERIAIS E MÉTODOS.	40
3.1 Medição da absorvância de luz em um meio	40
3.1.1 Lei de Beer	40
3.1.1.1 Transmitância e absorvância da luz	41
3.2 A medição do glicosímetro de pulso	42
3.2.1 Critério para escolha dos comprimentos de onda	45
3.2.2 Normalização	47
3.2.3 Validade da Lei de Beer no Glicosímetro de Pulso	49
3.3.0 sistema para medição de glicemia de pulso	51

3.4 Aplicabilidade de Normas Técnicas brasileiras e internacionais
3.5 Calibração e avaliação clínica do sistema de medição
4. SISTEMA DE MEDIÇÃO DE GLICEMIA DE PULSO55
4.1 Processo de medição do sistema de medição da glicemia de pulso
4.1.1 O sensor do sistema para medição de glicemia de pulso
4.1.2 Desenvolvimento e implementação da placa de glicemia de pulso 59
4.1.2.1 Circuito de conversão tensão-corrente
4.1.2.2 Amplificador diferencial de transimpedância (amplificador analógico de ganho fixo)
4.1.2.3 Circuitos de filtragem e amplificação
4.1.2.4 Fonte e placa serial isoladas
4.1.3 Desenvolvimento e implementação do programa computacional em tempo rea de interface para o sistema operacional Windows XP®
4.1.4 Desenvolvimento e implementação do programa computacional para análise interpretação de dados para o sistema operacional Windows XP®
4.2 Avaliação clínica do sistema de glicemia de pulso
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS
ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO DA REVISTA IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING93
ANEXO B – PATENTE DEPOSITADA – INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DI GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS147

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 Lei de Beer (WEBSTER, 1996)
Figura 3.2 – Lei de Beer no sangue arterial (WEBSTER, 1996)
Figura 3.3 – Absorção e transmissão da luz em tecidos vivos (WEBSTER, 1996) 44
Figura 3.4 – Coeficientes de extinção dos tipos mais comuns de hemoglobina (WEBSTER, 1996)
Figura 3.5 – Coeficientes de extinção da glicose (Malin, 1999)46
Figura 3.6 – Normalização das intensidades dos sinais luminosos (WEBSTER, 1996) 48
Figura 4.1 – Visão geral do sistema para medição de glicemia de pulso
Figura 4.2 – Sensor transmissivo. A luz proveniente de dois LEDs passa através do dedo alternadamente e incide nos fotodetectores
Figura 4.3 – Sensor de dedo adulto utilizado
Figura 4.4 – Diagrama em blocos da placa de glicemia microcontrolada 60
Figura 4.5 – Circuito conversor tensão-corrente
Figura 4.6 – Diagrama de tempo do circuito de excitação dos LEDs
Figura 4.7 – Amplificador diferencial de transimpedância
Figura 4.8 – Circuito de amostragem e retenção
Figura 4.9 – Diagrama de tempo do circuito de multiplexação
Figura 4.10 – Amplificador de ganho programável
Figura 4.11 – Tela do programa computacional de interface
Figura 4.12 – Tela inicial do programa computacional de análise e interpretação 76
Figura 4.13 – Tela com análise gráfica do exame de um paciente do programa computacional de análise e interpretação
Figura 4.14 – Tela com análise gráfica dos dados iniciais do exame de um paciente do programa computacional de análise e interpretação
Figura 4.15 – Monitor de glicemia pessoal ACCU-CHECK ADVANTAGE (Roche Diagnóstica Brasil)

Figura 4.16 – Curva R	87
Figura 4.17 – Curva Identidade	88

## LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Dados coletados do voluntário ess1008	. 79
Tabela 4.2 – Dados coletados do voluntário rabs1308	79
Tabela 4.3 – Dados coletados do voluntário seas1408	79
Tabela 4.4 – Dados coletados do voluntário mcmm1708	80
Tabela 4.5 – Dados coletados do voluntário cc2008	80
Tabela 4.6 – Dados coletados do voluntário mlc0309	. 80
Tabela 4.7 – Dados coletados do voluntário css0809	. 81
Tabela 4.8 – Dados coletados do voluntário daor1509	81
Tabela 4.9 – Dados coletados do voluntário etk1609	. 81
Tabela 4.10 – Dados coletados do voluntário esf1709	82
Tabela 4.11 – Dados coletados do voluntário mrn1809	82
Tabela 4.12 – Dados coletados do voluntário fhm2109	82
Tabela 4.13 – Dados coletados do voluntário sam3009	83
Tabela 4.14 – Dados coletados do voluntário mvbg0810	83
Tabela 4.15 – Dados coletados do voluntário jctbm0910	83
Tabela 4.16 – Dados coletados do voluntário rcj1310	84
Tabela 4.17 – Dados coletados do voluntário aga1410	84
Tabela 4.18 – Dados coletados do voluntário gsm1510	84
Tabela 4.19 – Dados coletados do voluntário fr1610	85
Tabela 4.20 – Dados coletados do voluntário cam1910	85
Tabela 4.21 – Cálculos da exatidão (Arms), do desvio médio (B), do desvio pad (SDR) e da precisão (Ps) dos pares de medidas coletados do glicosímetro de puproposto em função das medições lidas com o glicosímetro comercial para os divervoluntários	ılso

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A: Absorvância não dispersa de luz

A/D: Analógico-digital

AC: Corrente alternada

ADC: Conversor analógico-digital

ADP: Difosfato de adenosina

ARMS: Exatidão

ATP: Trifosfato de adenosina

B: Desvio médio

c: Concentração de uma substância

D/A: Digital-analógico

d: Comprimento de caminho óptico

DC: Corrente contínua

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DMA: Acesso direto a memória

IDF: Federação Internacional de Diabetes

IEEE: Institute of Electrical and Electronics Engineers

*I*: Intensidade de luz

IV: Infravermelho

LED: Diodo emissor de luz

MEMS: Sistemas micro-eletro-mecânicos

Ps: Precisão

R: Razão das razões ou Razão da modulação

RAM: Memória de acesso aleatório

SaO<sub>2</sub>: Saturação de oxigênio do sangue arterial

SDR: Desvio padrão

*T*: Transmitância de luz

V: Vermelho

ε: Coeficiente de extinção ou absorção

 $\lambda$ : Comprimento de onda

#### **RESUMO**

Este trabalho descreve o desenvolvimento e a avaliação clínica de um instrumento para monitorização contínua e não-invasiva da concentração de glicose no sangue arterial adotando o mesmo método que a oximetria de pulso utiliza para determinação da saturação do sangue arterial.

O sistema para medição de glicemia de pulso desenvolvido neste trabalho foi projetado a partir da utilização de um sensor óptico similar aos sensores de oximetria de pulso utilizando os comprimentos de onda de 805 e 1350 nm.

Foi realizada uma avaliação clínica do instrumento com 20 voluntários masculinos e femininos entre 16 e 63 anos, de 48 a 112 kg e diferentes raças. Para estes voluntários, o instrumento apresentou uma exatidão (Arms) e desvio padrão (SDR) da ordem de 10 mg/dl, que podem ser considerados muito bons, quando comparado com monitores de glicemia do tipo "ponta de dedo", que apresentam uma exatidão da leitura da ordem de 15 mg/dl para a faixa de medidas utilizada.

#### **ABSTRACT**

This paper describes the development and the clinical evaluation of a continuous non-invasive monitoring device for blood glucose concentration in arterial blood. The adopted method was the same one used in pulse oximetry for determining arterial blood saturation.

The measurement system developed in this project to determine pulse blood glucose level was based on an optical sensor similar to the pulse oximetry sensors using wavelengths of 805 and 1350 nm.

A clinical trial of the device was performed with 20 volunteers, both male and female, aged 16 to 63, weighting 48 to 112 kg and of different races. For this group of volunteers the device presented an accuracy (Arms) e standard deviation (SDR) in the magnitude of 10 mg/dl, considered very good when compared to blood glucose monitors of the "fingertip" type, which presents a reading accuracy in the magnitude of 15 mg/dl for the range of measurements employed.

## 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Escopo e campo de aplicação

Esta tese descreve o desenvolvimento e a avaliação de um instrumento para monitorização contínua e não-invasiva da concentração de glicose no sangue arterial adotando o mesmo método que a oximetria de pulso utiliza para determinação da saturação de oxigênio do sangue arterial.

As medições de glicemia (concentração de glicose no sangue) capilar vêm ganhando cada vez mais espaço como ferramenta importante no controle de pessoas com diabetes, mas ainda apresentando limitações, tais como a adesão do paciente e dados incompletos com poucos valores medidos durante o dia. Devido a estes fatores, começou-se a pesquisar instrumentos mais confortáveis para a medição contínua de glicemia, pois um único teste de glicemia efetuado em uma clínica é muito pouco para se fazer uma boa avaliação do paciente. É preciso muito mais para manter o bom controle da diabetes, tornando-se necessárias várias medições dos níveis de glicose no sangue para ajustar o tratamento de acordo com as necessidades de cada paciente.

Este instrumento pretende ser um método totalmente não-invasivo, não causando dor ou desconforto ao paciente para monitorização contínua da concentração de glicose no sangue arterial do paciente, aumentando desta forma a adesão de pacientes diabéticos ao tratamento e permitindo monitorização contínua, ou em intervalos de tempo prédeterminados, em qualquer lugar que se faça necessário.

#### 1.2 Objetivo

O objetivo deste trabalho consistiu em:

- desenvolver um instrumento para medição da concentração de glicose no sangue arterial adotando o princípio utilizado na oximetria de pulso para determinação da saturação de oxigênio do sangue arterial (SaO<sub>2</sub>) através do uso de um sensor óptico ligado ao paciente e que atenda a todos os requisitos das Normas Técnicas vigentes para este tipo de instrumento.

-realizar a calibração e avaliação clínica do instrumento.

#### 1.3 Justificativas

As complicações agudas do diabetes são aquelas que acontecem rapidamente (hipoglicemia, hiperglicemia e cetoacidose) e as complicações crônicas se desenvolvem ao longo de anos, tais como a neuropatia, nefropatia, retinopatia e vasculopatia.

A hipoglicemia é a alteração metabólica e clínica caracterizada pela queda da concentração de glicose no sangue abaixo de 70 mg/dl e que se manifesta com variados sintomas, de acordo com a duração e seriedade da mesma. Entre os sintomas pode-se citar a sensação de fraqueza ou fome, tonturas, tremores, palpitações, sudorese, pele fria, convulsões e perda de consciência. As causas da hipoglicemia podem ser: dose de medicação superior ao que é necessário, omissão ou diminuição da refeição, mantendo a mesma dose de medicação, aumento da atividade física ou realização de exercícios físicos não previstos e vômitos ou diarréia, fazendo uso de doses de medicação habituais.

A hiperglicemia é a elevação da concentração de glicose no sangue acima de 126 mg/dl. Acontece principalmente quando o tratamento com medicamentos ou

insulina se torna insuficiente para determinadas alimentação e atividades físicas diárias. Entre os sintomas pode-se citar a sede intensa, desidratação, volume urinário excessivo, fraqueza e tonturas, respiração acelerada, face avermelhada e dor abdominal. As causas da hiperglicemia podem ser: doses de medicamentos ou insulina inferior ao necessário, abusos alimentares ou ingestão de doces e ocorrência de gripe, ou infecções de um modo geral.

O corpo utiliza a glicose como fonte de energia. A insulina ajuda a transferir a glicose do sangue para as células do corpo, de forma que ela possa ser utilizada como fonte de energia. Porém, caso a concentração de glicose no sangue aumente (hiperglicemia) e não possa passar para as células, o corpo queima gorduras como energia no lugar da glicose, produzindo cetonas, intoxicando o sangue, o que é muito perigoso. Sempre que a concentração de glicose no sangue estiver acima de 240 mg/dl durante alguns dias, é importante verificar o nível de cetonas. Além de todos os sintomas referentes ao estado de hiperglicemia, deve-se acrescentar o hálito cetônico e o emagrecimento. A presença de cetonas no sangue é muito perigosa e pode levar o diabético a um coma por cetoacidose, sendo que este tratamento deve ser realizado em um hospital, pois requer hidratação do paciente, além de reposição e normalização de eletrólitos e regularização dos níveis de glicemia. As causas da cetoacidose mais ocorrentes são: falta de insulina e aumento de hormônios contra reguladores. Esses hormônios aumentam em situações de estresse emocional e doenças agudas como as infecciosas, desde gripes até as mais graves. Assim o paciente diabético que usa insulina como meio de tratamento pode, em algumas situações, necessitar um aumento de dose para compensar o aumento dos hormônios que tem efeito contrário à insulina. Das causas de cetoacidose as mais importantes são as que resultam de processos infecciosos.

Assim, diabéticos que estão em situação de infecção, necessitam de uma avaliação mais frequente para que seja evitada a cetoacidose diabética.

A auto-monitorização glicêmica, que é a prática do paciente diabético medir regularmente a sua própria glicemia por meio de instrumentos de uso doméstico (glicosímetros), é uma oportunidade para o diabético assumir o controle da sua própria saúde. Medir freqüentemente a glicemia é uma das melhores maneiras de determinar se o tratamento para o diabetes está sendo efetivo, isto é, se a glicemia está sendo mantida o mais próximo do nível normal possível.

Os exames de laboratório solicitados regularmente pelo médico (glicemia venosa, hemoglobina glicada, etc.) fornecem uma estimativa da qualidade do controle glicêmico, mas apenas a monitorização domiciliar da glicemia pode permitir ao paciente o ajuste fino do plano de tratamento, conforme a variação do diabetes de um dia para o outro e com as diferentes situações do cotidiano.

Os níveis de glicemia elevados são responsáveis pelas complicações do diabetes. Portanto, o acompanhamento da glicemia ou a automonitorização é recomendado a todas as pessoas com diabetes, seja do tipo 1, tipo 2 e no diabetes gestacional.

O teste de glicemia capilar possibilita o conhecimento dos níveis de glicemia durante o dia, em momentos que interessam para acompanhar e avaliar a eficiência do plano alimentar, da medicação oral e, principalmente, da administração de insulina, assim como orientar as mudanças no tratamento.

Para quem tem diabetes, existem alguns fatores que ajudam na manutenção das taxas de glicemia próximas aos valores normais, tais como: controle no consumo de alimentos (qualidade, quantidade e regularidade de horários nas refeições); ajustes nas dosagens dos medicamentos; exercícios físicos regulares; uso correto da medicação

(insulina ou antidiabéticos orais); realização de testes de glicemia capilar em horários adequados para ajuste no tratamento.

A frequência do perfil glicêmico, como se chama o gráfico do conjunto de glicemias capilares realizadas em um dia, irá depender do objetivo que se queira atingir, do grau de controle emocional para realizar vários testes, da condição sócio-econômica, além dos medicamentos utilizados. Portanto, as metas devem ser individualizadas e determinadas de acordo com o nível desejado de glicemia e ser adequada para o profissional médico e para o portador de diabetes.

O paciente que utiliza a bomba de infusão contínua de insulina normalmente mede a glicemia várias vezes por dia para administrar a quantidade calculada de insulina em relação à quantidade de carboidrato a ser ingerida em cada refeição.

O paciente portador de diabetes tipo 1 ou 2 e usa insulina, deve fazer medições de glicemia com mais frequência: jejum, antes da alimentação, antes e após o exercício físico, quando existe suspeita de hipoglicemia ou hiperglicemia, nas doenças intercorrentes (infecções, vômitos, diarréia) e nos ajustes de doses de insulina. O paciente que é orientado pelo médico a realizar a suplementação de insulina R (ação rápida) ou UR (ação ultra-rápida), deve realizar as glicemias capilares antes das refeições.

Para pacientes portadores de diabetes tipo 2, que utilizam hipoglicemiantes orais além de insulina noturna, o consenso brasileiro preconiza glicemia de jejum e antes do jantar. Porém, vale ressaltar que deve-se estar atento às glicemias após as refeições no diabetes tipo 2, cujo tratamento é feito com ou sem insulina, para avaliar a eficiência ou necessidade de mudança ou medicação. Portanto, embora nesse caso a monitorização possa ser menos rigorosa, é importante que, pelo menos um dia por semana, o portador de diabetes tipo 2 faça testes de glicemia após o almoço e o jantar. Isso irá ajudar a

entender melhor a absorção dos alimentos e a necessidade de um melhor controle alimentar.

A glicemia capilar deve ser realizada toda vez que houver suspeita de hipoglicemia e repetida sempre que os resultados ficarem fora dos objetivos determinados com o médico.

Os resultados obtidos com glicosímetros de uso doméstico são razoavelmente precisos. A maior parte dos erros acontece devido a procedimentos incorretos, tais como: limpeza inadequada do aparelho, utilizar o glicosímetro ou a fita em temperaturas diferentes da temperatura ambiente, utilizar fitas fora do período de validade, utilizar glicosímetros não calibrados para a caixa de fitas em uso ou utilizar uma gota de sangue muito pequena ou muito grande.

Tem-se então a necessidade do desenvolvimento de um instrumento capaz de realizar a medição da concentração de glicose no sangue de forma simples, que não dependa tanto do operador e seja não invasiva, para possibilitar a adesão do paciente a diversas medições durante o dia. Este instrumento deve também ser portátil para que o paciente possa levá-lo a seus lugares de convívio.

O método de medição utilizado pelo glicosímetro de pulso desenvolvido nesta pesquisa demanda experimentação para definição de coeficientes de calibração. Entretanto, com os avanços da instrumentação e com uma calibração inicial adequada, a correlação entre a medida indicada pelo glicosímetro de pulso e a concentração de glicose real do sangue arterial deve ser bem aceita em aplicações médicas onde é essencial a detecção de diferentes níveis de concentração de glicose.

Existem diversos glicosímetros já desenvolvidos e testados, desde relógios de pulso, que medem a glicose intersticial, e lentes de contato que mudam de cor de acordo com os níveis de glicose da lágrima, até sensores implantados e ensaiados no tecido

celular subcutâneo, mas nenhum ainda tão confortável e simples de utilizar como o instrumento proposto.

O glicosímetro de pulso difere dos demais instrumentos de medição da concentração de glicose por ser não-invasivo e confortável ao uso, permitindo monitorização contínua da concentração da glicose no sangue arterial praticamente em tempo real e, por poder ser desenvolvido miniaturizado, proporcionar maior conforto aos paciente diabéticos e seu uso discreto em praticamente qualquer ambiente.

A principal inovação está no fato de se utilizar um método já conhecido, utilizado pela oximetria de pulso, com comprimentos de onda ajustados para as novas características ópticas da molécula de glicose. Este ajuste que só foi possível graças aos constantes avanços de fabricação de semicondutores e principalmente de diodos emissores de luz, que são fabricados cada vez mais com comprimentos de onda variados e com um incremento constante da potência luminosa irradiada.

No Capítulo 2 deste texto, do início da seção 2.1 ao final da seção 2.4, encontrase uma descrição da importância da glicose e o problemas de saúde associados ao seu desequilíbrio no corpo humano. No caso de análise apenas do trabalho de pesquisa relativo ao instrumento proposta neste trabalho, não é necessária a leitura destas seções.

A partir da seção 2.5 do Capítulo 2 deste texto encontra-se uma vasta pesquisa relativa ao ineditismo do método, onde procurou-se por patentes nacionais e internacionais e também artigos em periódiocos relativos à medição da concentração de glicose no sangue, sendo que nenhum glicosímetro existente atualmente utiliza a característica da pulsatilidade do sangue arterial.

Os materiais e métodos utilizados no processo de medição do instrumento proposto nesta tese para medição da concentração de glicose no sangue arterial estão descritos no Capítulo 3 deste texto. O processo de medição utilizado no instrumento

proposto, bem como a validação do método estão descritos no Capítulo 4, com apresentação detalhada do funcionamento dos circuitos elétricos e programa computacional utilizado neste desenvolvimento. Neste Capítulo são também apresentados resultados estatísticos da avaliação clínica realizada com o instrumento proposto. No Capítulo 5 são apresentadas as conclusões e perspectivas futuras deste trabalho de pesquisa.

Esta tese possui ainda dois anexos, sendo o primeiro (Anexo A) uma cópia do artigo submetido à aprovação da revista IEEE Transactions on Biomedical Engineering e o segundo (Anexo B) uma cópia do pedido de patente referente a este trabalho de pesquisa depositado pelos autores.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

As principais substâncias de onde a célula de um ser humano extrai energia são o oxigênio e um ou mais tipos de alimentos – carboidrato, gordura e proteína. No corpo humano, em termos essenciais, os carboidratos são convertidos em glicose antes que atinjam as células, as proteínas são convertidas em aminoácidos e as gorduras em ácidos graxos. Uma vez no interior da célula, esses nutrientes reagem quimicamente com o oxigênio, sob ação de diversas enzimas – controladoras da velocidade dessas reações – e direcionam a energia liberada na direção adequada.

Quase todas essas reações oxidativas ocorrem dentro das mitocôndrias e a energia liberada é usada principalmente para formar trifosfato de adenosina (ATP). Em seguida, o ATP, e não os nutrientes originais, é usado em toda a célula para energizar quase todas as reações metabólicas intracelulares.

Todo o texto escrito neste Capítulo, do início da seção 2.1 ao final da seção 2.4, se baseia principalmente nas obras de GUYTON e HALL (1996), KRAUSE (1988), American Diabetes Association (2007), sítio da Internet www.tudosobrediabetes.com.br e sítio da Sociedade Brasileira de Diabetes (www.diabetes.org.br) que não serão mais referenciadas ao longo deste Capítulo.

# 2.1 Metabolismo dos carboidratos e formação de trifosfato de adenosina

## 2.1.1 Alimentos e energia

Alimentos são todas as matérias sólidas e líquidas que levadas ao trato digestivo são utilizadas pelo organismo para regular a temperatura, manter e formar tecidos e fornecer calor, mantendo a vida.

Os alimentos são constituídos por componentes orgânicos e inorgânicos. Orgânicos: proteínas, gorduras, carboidratos e vitaminas. Inorgânicos: água e minerais como o cálcio, fósforo, sódio, potássio, enxofre, magnésio, manganês, cloro, ferro, iodo, cobalto, zinco, cobre, dentre outros.

Metabolismo é o processo químico de transformar os alimentos em elementos tissulares complexos e de transformar substâncias complexas em simples, simultaneamente à produção de calor e energia. As duas principais fases do metabolismo são anabolismo e catabolismo. O anabolismo corresponde a síntese de material celular para o crescimento, manutenção e reparo dos tecidos do corpo, armazenamento de energia. O catabolismo corresponde a quebra do material celular para produção de energia ou para excreção. Esses dois processos ocorrem simultaneamente no corpo. Quando o anabolismo supera o catabolismo tem-se o crescimento e quando o catabolismo excede o anabolismo tem-se a destruição celular e, em conseqüência, perda de substâncias e peso.

A energia relacionada aos alimentos, principalmente química, é definida pela propriedade de permitir executar trabalho, devido às ligações químicas presentes nos

nutrientes. No homem, a energia utilizada pelas células é obtida do oxigênio e um ou mais tipos de alimentos – carboidrato, gordura e proteína.

No corpo humano, os alimentos dos quais a energia é liberada - carboidratos, gorduras e proteína - são convertidos nos nutrientes: glicose, ácidos graxos e aminoácidos, respectivamente, antes de serem utilizados pelas células.

Dentro da célula ocorre uma série de etapas que leva os nutrientes à produção de energia, através da ação de diversas enzimas, coenzimas e hormônios. Basicamente, os nutrientes combinam-se com o oxigênio formando dióxido de carbono e água. Quase todas as reações oxidativas ocorrem dentro das mitocôndrias e a energia produzida no processo forma as moléculas de ATP.

O ATP é um nucleotídeo formado por uma base nitrogenada *adenina*, a pentose *ribose e* por 3 radicais fosfato. O ATP pode liberar sua energia instantaneamente para o trabalho mecânico (contração muscular), transporte celular e síntese de componentes químicos. Na liberação de energia, o ATP perde um radical fosfato (ácido fosfórico) e forma o difosfato de adenosina (ADP) que pode ser fosforilado novamente em ATP em uma reação oxidativa num processo contínuo. O ATP é a energia corrente do organismo (ou *moeda energética*), passível de ser adquirida e consumida repetidamente.

As enzimas são os catalisadores das reações químicas e os hormônios são as secreções das glândulas endócrinas que regulam a produção de energia, bem como o início e controle da ação enzimática.

#### 2.1.2 Carboidratos

Os carboidratos são elementos orgânicos compostos por carbono, hidrogênio e oxigênio. A fórmula geral é  $C_nH_2O_n$ , sendo que há uma molécula de água para cada carbono. Eles variam desde açúcares simples até polímeros complexos, mas apenas as pentoses (açúcares de 5 carbonos), hexoses (açúcares de 6 carbonos) e os polímeros provenientes deles têm importância para a nutrição humana.

carboidratos classificados em monossacarídeos. são dissacarídeos. oligossacarídeos e polissacarídeos. Como monossacarídeos, não podem ser hidrolisados para uma forma mais simples. Os principais são: glicose, frutose e galactose. Os dissacarídeos podem ser hidrolisados em duas moléculas do mesmo monossacarídeo: maltose (glicose + glicose) ou de monossacarídeos diferentes: sacarose (glicose + frutose) e lactose (glicose + galactose). Os oligossacarídeos podem ser hidrolisados em 3 a 10 unidades de monossacarídeos e os polissacarídeos fornecem mais de 10 unidades, até 100.000 ou mais. Os polissacarídeos de interesse para a nutrição humana são: amido, dextrina, celulose e glicogênio, formados por unidades de glicose. O glicogênio é a forma de armazenamento de energia no homem e nos animais, principalmente no fígado e músculos, e é uma fonte primária de glicose mais facilmente utilizada. No músculo é usado diretamente como energia e no fígado é convertido em glicose antes de ser utilizado.

Os carboidratos constituem a maior fonte de energia para o corpo, em forma de glicose, para todas as reações metabólicas e exercem uma função economizadora de proteínas, para evitar a glicogênese (conversão de proteína em glicose).

Carboidratos suficientes garantem o metabolismo normal da gordura, pois o descontrole desse metabolismo pode provocar a formação de corpos cetônicos, resultando em acidose. A combinação do sódio com os corpos cetônicos, e sua excreção pela urina, pode levar a um desequilíbrio do sódio.

Os carboidratos também ajudam na excreção de toxinas químicas e bacterianas do fígado, bem como outros metabólitos normais e, sob condições normais, o sistema nervoso central, utiliza apenas a glicose como fonte de energia. Como não precisa sofrer modificações para ser utilizada, seu uso é imediato.

A lactose (glicose + galactose), por permanecer no intestino por mais tempo, favorece o desenvolvimento de bactérias responsáveis pela síntese de algumas vitaminas do Complexo B e vitamina K, bem como provoca uma ação laxativa.

Os carboidratos insolúveis e indigeríveis (celulose e outros) são responsáveis por estimular os movimentos peristálticos do trato gastrointestinal e pela absorção de água que aumenta a massa do conteúdo intestinal.

## 2.1.3 Digestão dos carboidratos

A digestão dos alimentos é constituída por uma séria de modificações físicas e químicas através das quais os alimentos são hidrolisados e quebrados para serem absorvidos do trato intestinal para a corrente sanguínea.

As modificações físicas se dão pela trituração, compressão e mistura dos alimentos aos sucos digestivos e pelo peristaltismo do trato gastrintestinal. As modificações químicas são determinadas pela ação das enzimas dos sucos digestivos. Todo o processo é regulado por processos neurais e hormonais.

Da dieta humana, pode-se citar três apresentações principais dos carboidratos: os dissacarídeos sacarose (cana-de-açúcar) e lactose (leite) e os polissacarídeos na forma de amidos (cereais e outros alimentos não-animais).

Na boca, o alimento misturado à saliva sofre a ação da enzima  $ptialina(\alpha-amilase)$ , secretadas pelas glândulas parótidas, hidrolizando o amido em maltose e outros pequenos polímeros de glicose. A ação permanece no estômago até que o alimento seja misturado às secreções gástricas. No intestino delgado a  $\alpha$ -amilase pancreática termina a hidrólise do amido antes de chegar a porção inicial do jejuno. Continuando no intestino delgado os dissacarídeos e pequenos polímeros de glicose sofrem ação possível de 4 enzimas – lactase, sacarase, maltase e  $\alpha$ -dextrinase, que desdobram a lactose, a sacarose e a maltose. Tais enzimas econtram-se nas membranas da borda em escova das microvilosidades das células que revestem o lúmen intestinal.

Assim, todos os produtos finais da digestão são monossacarídeos (glicose, frutose e galactose), que são absorvidos imediatamente para o sangue portal.

#### 2.1.4 Papel da glicose no metabolismo dos carboidratos

A glicose representa 80% do produto final da digestão dos carboidratos e boa parte dos demais monossacarídeos (frutose e galactose), durante a passagem pelo tubo intestinal ou no fígado, também acabam sendo convertidos em glicose. Por isso a glicose constitui a via final comum para o transporte de quase todos os carboidratos até as células teciduais. Quando o fígado libera monossacarídeos de volta para o sangue, o produto final consiste quase exclusivamente de glicose. A razão é que as células hepáticas possuem grande quantidade de *glicose fosfatase*, que converte a glicose-6-

fosfato (forma fosforilada da glicose para que a mesma não possa difundir-se para fora das células) em glicose e fosfato, de modo que a glicose passa a ser transportada de novo para o sangue circulante. Consequentemente, a glicose representa 95% de todos os monossacarídeos circulantes no sangue.

Depois que os carboidratos são carregados pelo sangue portal até o fígado, a glicose poderá ser utilizada para:

- 1. necessidades imediatas de energia por oxidação em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O;
- 2. armazenamento sob forma de glicogênio no fígado e no tecido muscular;
- conversão de uma pequena parte em ácidos graxos e armazenamento como triglicerídeos no tecido adiposo;
- 4. conversão de uma pequena quantidade em ribose, frutose, desoxirribose, glucosamina e galactosamina.
- servir de esqueleto de carbono para produção de aminoácidos não essenciais para o organismo.

## 2.2 Transporte da glicose através da membrana celular

Para ser utilizada pelas células, a glicose deve ser transportada através da membrana celular para o citoplasma.

A glicose passa para o interior da célula através da difusão facilitada. Isso ocorre quando as moléculas de glicose ligam-se às moléculas protéicas transportadoras, sendo carregadas para o interior das células e liberadas, passando de uma área de maior concentração para regiões de menor concentração. Apenas no caso das membranas gastrintestinais e do epitélio renal, a glicose é transportada pelo processo de co-

transporte ativo de sódio-glicose, onde o sódio e a glicose ou a galactose se combinam com o transportador. O complexo açúcar-carregador-íon sódio é transportado através da membrana celular para o interior da célula; uma vez no interior, a glicose se difunde passivamente através da membrana aquosa e o sódio é ativamente bombeado para fora da célula.

#### 2.2.1 A insulina e a difusão facilitada da glicose

A insulina aumenta a velocidade do transporte da glicose. Quando secretada pelo pâncreas, a insulina pode aumentar essa velocidade em até 10 vezes ou mais. Sem a insulina, porém, a quantidade de glicose que pode difundir-se é insuficiente para as necessidades celulares. A velocidade de utilização dos carboidratos pela maioria das células depende diretamente da secreção de insulina pelo pâncreas.

#### 2.2.2 O pâncreas

Além da função digestiva, o pâncreas também é responsável pela produção dos hormônios *insulina e glucagon*. O pâncreas é constituído por dois tipos principais de tecidos: *os ácinos*, que secretam sucos digestivos no duodeno, e *Ilhotas de Langerhans*, que secretam a *insulina e o glucagon* diretamente no sangue. A *insulina* é produzida pelas células *beta* dessas ilhotas, que correspondem a 60% de todas as células do pâncreas e o *glucagon* é produzido pelas células *alfa*, que correspondem a cerca de 25% das células. As células restantes, *delta e PP*, se dividem na produção de outros dois hormônios, *a somatostatina* e o *polipeptídeo pancreático*, respectivamente.

#### 2.2.2.1 A insulina e o metabolismo da glicose no músculo

Em repouso, as membranas do músculo apresentam pouca permeabilidade à glicose, fazendo com que a energia utilizada pelos músculos nesse intervalo de tempo seja fornecida pelos ácidos graxos. Em duas situações pode-se observar a utilização da glicose, sendo a primeira durante o exercício moderado e intenso, onde a permeabilidade da membrana muscular aumenta, por razões ainda desconhecidas, e a segunda após as refeições, quando os níveis de glicose se apresentam elevados e o pâncreas passa a secretar uma quantidade maior de insulina, que acelera o transporte da glicose para o interior da célula muscular e passa a ser a fonte preferencial de energia.

Quando não há atividade muscular pós-prandial, a glicose é armazenada no músculo sob a forma de glicogênio, que é especialmente útil em situações de utilização extrema e curtos intervalos de tempo de utilização.

A insulina, como citado anteriormente, facilita o transporte da glicose, agindo diretamente sobre a membrana da célula muscular.

# 2.2.2.2 A insulina e a captação, armazenamento e utilização da glicose pelo fígado

O processo de captação da glicose pelo fígado e seu armazenamento sob a forma de glicogênio hepático consiste em um dos efeitos mais importantes da insulina, visto que, durante o intervalo entre as refeições, é o glicogênio que será degradado novamente em glicose, voltando à corrente sanguínea e mantendo a glicemia em níveis regulares.

Esse processo inclui várias etapas, a saber:

- a insulina inibe a fosforilase hepática, enzima responsável pela degradação do glicogênio no fígado, para que a glicose armazenada na células hepáticas não seja liberada;
- 2. a insulina provoca o aumento da captação de glicose do sangue pelas células hepáticas; por aumentar a ação da enzima glicoquinase, que induz a fosforilação da glicose dentro dos hepatócitos (células hepáticas), impede que a glicose seja novamente difundida para fora dessas células, inibindo a ação da enzima glicose fosfatase.
- a insulina também aumenta a atividade das enzimas fosfofrutoquinase e a glicogênio sintetase, responsáveis pela síntese de glicogênio dentro do fígado.

No intervalo entre as refeições, quando é necessário regular a glicemia, o processo de liberação da glicose pelo fígado segue as seguintes etapas:

- 1. a diminuição da glicemia faz o pâncreas reduzir a produção de insulina;
- a falta de insulina, inverte o efeito mencionado acima, impedindo a captação da glicose, bem como o a síntese e o armazenamento do glicogênio;
- a falta de insulina e o aumento do glucagon, ativa a enzima fosforilase, que converte o glicogênio em glicose-fosfato.
- 4. a enzima glicose fosfatase, antes inibida pela insulina, retira o radical fosfato da glicose, que agora pode ser difundido para o sangue.

Cerca de 60% da glicose ingerida em uma refeição sofre esse processo de armazenamento no fígado e posterior liberação para a corrente sanguínea.

Quando a quantidade de glicose a ser armazenada é maior que a capacidade de armazenamento do fígado, a insulina promove a conversão da glicose excedente em ácidos graxos, que são armazenados no tecido adiposo sob a forma de triglicerídeos.

## 2.2.2.3 A insulina e o metabolismo das gorduras e das proteínas

Apesar de sua extrema importância no metabolismo dos carboidratos, a insulina também tem papel relevante no metabolismo das gorduras e das proteínas.

Pode-se citar com importância, a relação direta da falta de insulina a longo prazo com o desenvolvimento de aterosclerose extrema, podendo resultar em diversos tipos de acidentes vasculares (cardíacos, cerebrais e outros). Outra situação é o efeito da falta de insulina e o aumento da concentração de corpos cetônicos, que no Diabetes, pode levar à acidose grave, coma e muito provavelmente à morte.

Como a insulina favorece a síntese de proteínas e impede a sua degradação, na falta de insulina ocorre o aumento do catabolismo das proteínas e o cessamento da síntese protéica. A proteína passa a ser utilizada sob a forma de aminoácidos na gliconeogênese, levando a um aumento na excreção urinária de uréia. Tal situação leva a um quadro de depleção protéica, que no Diabetes pode causar uma situação crítica de fraqueza extrema e comprometimento de múltiplas funções do organismo.

## 2.2.2.4 A insulina e a regulação da glicemia

Em níveis normais de glicemia em jejum, que variam de aproximadamente 70 a 100 mg/dl, a velocidade da secreção de insulina é mínima. A concentração de insulina pode aumentar até 10 vezes de 3 a 5 minutos após uma elevação aguda da glicemia, se reduz pela metade no próximos 5 a 10 minutos e, depois de aproximadamente 15 minutos, sofre um segundo aumento, atingindo um platô em 2 a 3 horas.

Quando o índice de glicemia atinge valores superiores a 100 mg/dl, a velocidade e o nível de secreção da insulina são diretamente elevados, e tão rápida quanto a elevação é a cessação da secreção da insulina, que ocorre em minutos após a glicemia alcançar novamente os valores normais de jejum.

Essa ação de realimentação é muito importante no processo de regulação da glicemia: elevação da glicemia – aumento da secreção de insulina – transporte da glicose para o fígado, músculo e outras células – regulação dos níveis normais de glicose no sangue.

Outros fatores que podem estimular a secreção de insulina são: presença de aminoácidos em excesso, hormônios gastrintestinais, que estimulam o aumento da secreção de insulina antecipadamente para preparar a absorção da glicose e outros hormônios, e o sistema nervoso autônomo.

#### 2.2.2.5 O glucagon e o metabolismo da glicose

O glucagon é um hormônio secretado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans. Seu efeito é diretamente oposto ao da insulina, pois diante de uma diminuição dos níveis de glicose no sangue, em situações de ingestão diminuída ou de utilização excessiva, atua sobre a degradação do glicogênio hepático (glicogenólise) e

no aumento da gliconeogênese no fígado a fim de regularizar os níveis de glicemia. É habitualmente chamado de hormônio hiperglicêmico.

Também é importante ressaltar que o glucagon, juntamente com a insulina, tem papel importantíssimo na realimentação de regulação da glicemia.

# 2.3 Importância da manutenção de níveis constantes de glicose no sangue

Apesar de quase todos os tecidos do organismo terem a capacidade de desviar os nutrientes necessários para a utilização de energia na ausência da glicose, esta ainda é o único nutriente utilizado pelo cérebro, retina e epitélio germinativo das gônadas. Daí ser imprescindível manter os níveis aceitáveis de glicemia para garantir a energia necessária.

De outra forma, níveis elevados de glicemia poderiam elevar a pressão osmótica no líquido extracelular, causando desidratação celular. Níveis elevados de glicose também podem levar à perda de glicose pela urina, causando diurese osmótica pelos rins, levando à depleção de líquidos e eletrólitos pelo corpo.

#### 2.4 Diabetes Mellitus

## 2.4.1 Etiologia e evolução do Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (comumente chamado apenas de Diabetes) na maioria das situações pode ser explicado como a diminuição ou cessação da secreção de insulina pelas células beta das Ilhotas de Langerhans, devido a qualquer tipo de distúrbio sério do pâncreas que interfere na produção deste hormônio.

Alguns fatores estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes, entre eles:

- 1. a hereditariedade: fator importante para a predisposição diabética;
- o fator viral: infecções virais no pâncreas estão associadas ao desenvolvimento de diabetes (juvenil e insulino-dependente); tais viroses parecem ser favorecidas por fatores genéticos;
- 3. a obesidade: as células beta parecem ficar menos estimuladas a produzir insulina, mesmo na presença de níveis elevados de glicose no sangue e a insulina parece incapaz de se ligar aos seus receptores (também pela diminuição do número desses), e a insulina torna-se ineficiente na indução dos efeitos metabólicos normais;
- 4. os oligoelementos envolvidos: zinco e cromo.

A doença pode desenvolver-se de meses a anos, de acordo com o fatores ambientais envolvidos.

# 2.4.2 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus

A deficiência de insulina leva à capacidade diminuída de utilização da glicose pelas células, levando a um aumento da concentração de glicose no sangue (hiperglicemia), anormalidades no metabolismo das gorduras, deposição de colesterol na paredes das artérias (aterosclerose) e depleção de proteínas.

Os principais problemas fisiopatológicos no diabetes são os seguintes:

- 1. perda de glicose na urina (glicosúria);
- desidratação extra e intracelular e diurese osmótica, fatores com contribuem para o choque circulatório;

- 3. acidose e coma, que ocorre quando o organismo está utilizando praticamente apenas a gordura como fonte de energia e provoca um aumento no nível dos cetoácidos que são excretados na urina, bem como a perda de sódio neste processo e sua substituição no líquido extracelular por íons hidrogênio;
- 4. poliúria: eliminação excessiva de urina;
- 5. polidpsia: ingestão descontrolada de água;
- 6. polifagia: ingestão excessiva de alimentos;
- 7. perda de peso e astenia (fraqueza);
- 8. infecções de pele ou irritações;
- 9. distúrbios visuais (ex.: vista embaçada);
- 10. inabilidade regenerativa dos tecidos (em casos avançados).

# 2.4.3 Diagnóstico do Diabetes Mellitus

O diagnóstico do diabetes envolve testes químicos de sangue e urina. Esses testes determinam a quantidade de glicose na urina e auxiliam no diagnóstico e na confirmação do diabetes, visto que em um indivíduo sem a doença as quantidade de glicose são muito pequenas. Em contrapartida, o diabético apresentará quantidades entre pequenas e grandes, de acordo com a gravidade da doença. A cetonúria, presença de corpos cetônicos na urina, indica falha na oxidação das gorduras e requer tratamento imediato. Em casos de diabetes grave, pode-se sentir o odor de acetona na respiração do paciente.

A glicemia de jejum é relevante para a determinação do diabetes, pois valores acima do limites superiores considerados aceitáveis (em torno de 100mg/dl), podem sugerir desde algum tipo de intolerância à glicose até o diabetes propriamente dito.

A prova oral de tolerância à glicose, ou curva glicêmica, também é utilizada no diagnóstico da doença, pois nela se observa a resposta da secreção de insulina após a ingestão de grande quantidade de carboidratos. Nos diabéticos, os valores apresentam-se aumentados desde o jejum até o final da curva (após 4 ou 6 horas), quando a glicemia teria que alcançar os valores de controle. Quando isso não acontece, observa-se que não ocorreu o aumento da secreção de insulina para a normalização da glicemia.

# 2.4.4 Tipos de Diabetes Mellitus

Existem basicamente três tipos de diabetes, que são: diabetes mellitus tipo1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e diabetes mellitus gestacional.

O diabetes melittus tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela dependência da insulina, enquanto que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) surge como uma consequência de uma produção insuficiente de insulina ou quando há uma resistência do organismo à ação da insulina produzida pelo pâncreas.

O diabetes melittus gestacional está relacionado a alterações hormonais que acontecem com algumas mulheres durante a gravidez, fazendo com que o corpo fique resistente aos efeitos da insulina, por exemplo, pela produção do hormônio do crescimento (GH). Estes hormônio são essenciais a uma gravidez saudável e ao feto, mas eles podem bloquear parcialmente a ação de insulina.

# **2.4.4.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 – DM1**

O diabetes Mellitus tipo 1 ocorre quando o pâncreas deixa de produzir insulina, ou produz em quantidades insuficientes para realizar a captação satisfatória da glicose.

Pode ser considerada uma doença auto-imune, visto que o organismo pode desenvolver anticorpos auto-imunes que destroem as células beta. Sua etiologia não está ainda definida, mas existem casos em que a predisposição genética é observada. Em outros casos, acredita-se que a influência de fatores externos (estresse, infecções virais por cocsaquie, por exemplo) esteja relacionada ao seu desenvolvimento. Apesar de estar associada a indivíduos com idade menor que 35 anos, pode aparecer em qualquer época da vida.

Devido à falta da insulina, os pacientes necessitam receber quantidades terapêuticas de insulina para regular a glicemia e poder levar uma vida saudável. Sem a insulina, as taxas elevadas de glicemia podem, ao longo do tempo, comprometer a visão, os rins e os sistemas nervoso e cardíaco.

O DM1 apresenta manifestação rápida, com sintomas acentuados de perda de peso, poliúria, polifagia e polidipsia, desidratação, náuseas e vômitos, e em caso de crianças e adolescentes pode levar à internação antes do diagnóstico.

O tratamento envolve programa alimentar, atividade física regular, uso de insulina e automonitorização dos valores de glicemia.

# 2.4.4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 – DM2

No DM2 não ocorre deficiência acentuada de insulina, que é produzida continuamente, mas sim uma resistência à ação da insulina sobre o metabolismo da glicose nas células.

O DM2 pode levar anos para ser diagnosticado, pois os sintomas apresentam-se de forma leve a algumas vezes ausentes. Normalmente se observa alterações na

glicemia pós-prandial e não na de jejum, e como não é um exame de rotina, muitas vezes esse fator passa sem ser notado.

O DM2 é mais comum do que o DM1 e responde bem ao tratamento com programa alimentar e atividade física. Em alguns casos associa-se hipoglicemiantes orais e em outros insulina. A automonitorização é indicada para o controle dos níveis de glicemia.

Acredita-se que o fator hereditário seja maior no DM2 do que no DM1, e que a relação do DM2 com a obesidade e o sedentarismo sejam determinantes. Sua incidência maior é após os 40 anos e de 60 a 90% dos pacientes também apresentam obesidade.

#### 2.4.4.3 Diabetes Mellitus Gestacional

Também de etiologia desconhecida, o diabetes gestacional parece estar relacionado ao DM2, por suas semelhanças clínicas. Acredita-se que os hormônios produzidos pela placenta podem levar à resistência insulínica. É um tipo de diabetes de curta duração, visto que, na maioria dos casos, após o nascimento, os níveis de glicemia voltam ao normal.

O diabetes gestacional responde bem ao tratamento com programa alimentar e atividade física orientada pelo médico. Em alguns casos em que não se consegue manter os níveis aceitáveis de glicemia, a insulina pode ser utilizada.

Durante o tratamento, o controle dos níveis de glicose no sangue deve seguir metas estabelecidas com o médico. O monitoramento torna-se imprescindível nesse intervalo de tempo, que deve combinar exames laboratoriais periódicos e a automonitorização com auxílio de glicosímetro e tiras reagentes. Em casos de uso de

insulina, pode ser solicitado o controle da glicemia até 4 vezes por dia ou mais, para o ajuste das doses.

### 2.4.5 Complicações do Diabetes Mellitus

As complicações do diabetes incluem: aterosclerose, arteriosclerose, coronariopatia grave, lesões da microcirculação, retinopatia diabética, catarata, hipertensão, doença renal crônica. Observou-se que essas complicações estão relacionadas ao metabolismo das gorduras, mais do que ao metabolismo dos carboidratos. No início do tratamento do diabetes acreditava-se que era necessário reduzir drasticamente os carboidratos da dieta, afim de reduzir a necessidade de insulina. Atualmente sabe-se que isso não funciona, porque acaba aumentando os níveis sanguíneos de colesterol e aumenta o risco de desenvolver as complicações citadas. O objetivo atual é oferecer as quantidades praticamente normais de glicose e a insulina suficiente para que a concentração sanguínea de lipídios fique normalizada.

#### 2.4.6 Estatísticas sobre o Diabetes Mellitus

O Diabetes não escolhe sexo, raça nem idade. Engloba grande parcela da população mundial, independentemente do desenvolvimento econômico, nível social ou grau de escolaridade. Muitas vezes a doença pode ter causas fisiológicas e ser agravada pelo desconhecimento do problema e dos hábitos de vida que auxiliam a manter os níveis de glicose equilibrados. A pobreza e a exclusão social aumentam o risco de desenvolver diabetes. Países em desenvolvimento estão enfrentando o fardo duplo da

desnutrição e taxas crescentes de obesidade e diabetes – causados pela rápida urbanização, falta de atividade física e uma mudança de padrão alimentar.

O diabetes está se tornando a epidemia do século e segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), o diabetes já afeta cerca de 246 milhões de pessoas em todo mundo. A estimativa é de que até 2025, esse número aumente para 380 milhões. No Brasil, a ocorrência média de diabetes na população adulta é de 5,2 % (aproximadamente 6 milhões de pessoas). A seguir encontram-se alguns dados relacionados a diabetes:

- O diabetes é uma das principais causas de mortes no mundo: 3,2 milhões de mortes/ano.
- A cada 10 segundos, 1 pessoa morre em consequência do Diabetes. (Diabetes Atlas, 2003).
- O diabetes tipo 2 é sub-diagnosticado, com 53,5% de casos desconhecidos e inadequadamente tratado: 46,5% (Fonte: MS, CNPq, SBD).
- 4. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2006 havia cerca de 171 milhões de pessoas portadoras de Diabetes, e esse índice aumenta rapidamente. É estimado que esse número dobre em 2030.
- 5. O Diabetes é de ocorrência mundial, sendo mais comum (especialmente o tipo 2) nos países mais desenvolvidos. Um maior aumento é esperado atualmente na Ásia e na África, onde ocorrerá um grande número de diabéticos em 2030. O aumento do índice de Diabetes em países em desenvolvimento deve-se à urbanização e mudança de estilos de vida (sedentarismo).

6. Há cerca de 20 anos, o número de diabéticos na América do Norte vem aumentando consideravelmente. Em 2005 eram em torno de 20,8 milhões de pessoas com diabetes somente nos Estados Unidos. De acordo com a American Diabetes Association existem cerca de 6,2 milhões de pessoas não diagnosticadas e cerca de 41 milhões de pessoas que poderiam ser consideradas "pré"-diabéticas. Os Centros de Controles de Doenças classificaram o aumento da doença como epidêmico.

# 2.4.7 Verificação dos níveis de glicemia

A dieta, a medicação quando necessário, os exercícios físicos, o exame oftalmológico, o auto-exame para identificação de qualquer tipo de lesão ou ferimento, a monitorização do níveis de glicosúria e cetonúria e a monitorização dos níveis de glicose (laboratorial e automonitorização) são cuidados que não podem ser negligenciados para o sucesso do tratamento e a melhoria da qualidade de vida do indivíduo diabético.

A dosagem da glicose plasmática e da hemoglobina glicada em laboratório é muito importante para a prevenção de complicações do diabetes. Igualmente importante são as dosagens de colesterol total, frações e triglicérides.

A periodicidade das consultas com a equipe multidisciplinar deve ser de 3 a 4 meses, para que sejam avaliadas as condições do paciente, solicitados exames e feitas as reorientações necessárias.

A automonitorização, em todos os tipos de diabetes, é de extrema importância para a manutenção dos níveis normais de glicemia. O mais preciso dos testes é a

medição do sangue capilar. Outros métodos alternativos podem ser utilizados, como as fitas reagentes. Porém, os testes que utilizam fitas reagentes e urina são métodos indiretos de avaliação da glicemia, visto que quando aparecem na urina os valores já estão acima de 180 mg/dl no sangue. Valores "negativos" também podem esconder níveis muito baixos, mascarando a hipoglicemia.

A desvantagem no monitoramento pelo sangue capilar reside na necessidade de usar uma lanceta ou agulha para conseguir o sangue necessário para fazer a dosagem, e no fato de alguns pacientes, por razões psicológicas ou econômicas, não optarem pela utilização deste método.

## 2.5 Tipos de instrumentos para medição de glicose no sangue

Como visto anteriormente, a medição da glicemia é um fator de muita importância para tratamento de pacientes diabéticos. Os métodos atualmente utilizados na medição da glicemia podem ser divididos em três grandes grupos: os exames laboratoriais, os exames de "ponta de dedo" e a medição por sensores contínuos semi invasivos (MURAKAMI, 2007).

#### 2.5.1 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais são invasivos, pois necessitam de uma amostra de sangue colhida do paciente. Estas amostras são então enviadas para análise em um laboratório específico. Os erros encontrados neste método são estimados entre 2 e 3% (aproximadamente 2 a 4 mg/dl para a faixa de medição) (BÖHME et al., 2003).

Vários são os métodos utilizados em exames laboratoriais para a medição da concentração da glicose no sangue. Em geral é feita uma separação do plasma

sanguíneo por centrifugação e aplicação de enzimas específicas, como a glicose oxidase ou a hexoquinase. As enzimas causam reações químicas que levam à degradação da glicose, com a formação de algum produto que seja facilmente medido, seja através da geração de corrente elétrica (reação de oxi-redução) ou mudança de cor da mistura (MURAKAMI, 2007).

Este método apresenta diversos inconvenientes no controle diário da glicemia. Entre eles, pode-se citar o fato de ser invasivo, necessitando de uma grande quantidade de sangue quando comparado com outros métodos. Também o fato do tempo de espera para o resultado e a necessidade de deslocamento até um centro especializado para a realização do exame são incovenientes importantes.

# 2.5.2 Exame de "ponta de dedo"

O exame de "ponta de dedo" é feito a partir de uma pequena amostra de sangue capilar (uma ou duas gotas), colhida através de um pequeno furo realizado no dedo do paciente. A amostra de sangue é aplicada a uma fita que, por sua vez, é inserida em um dispositivo portátil de medição. Diferentes métodos de medição são utilizados nesse tipo de aparelho. Em geral, de maneira semelhante aos exames laboratoriais, utilizam fitas com enzimas específicas para a degradação da glicose e a medição dos produtos formados é realizada pelo aparelho (MURAKAMI, 2007).

Este método permite que o próprio paciente realize o exame de forma rápida e prática, sendo que do início da realização do exame até a obtenção do resultado são gastos aproximadamente 5 minutos. Isto faz com que este método seja o mais difundido e utilizado entre os pacientes diabéticos, existindo diversos modelos de equipamentos para esta finalidade.

Como inconvenientes pode-se citar o fato de ainda ser um exame invasivo, apesar da pequena quantidade de sangue requerida para a realização da medição e a exatidão da leitura que pode apresentar desvios da ordem de 15 mg/dl (BÖHME et al., 2003). Outro ponto a se considerar é a necessidade de treinamento do paciente que realiza o exame, pois de acordo com sua habilidade pode-se ter uma variação considerável das leituras (SKEIE et al., 2002).

#### 2.5.3 Sensores contínuos semi-invasivos

Nos últimos anos, surgiram os primeiros dispositivos de medição contínua de glicemia. Tais dispositivos utilizam técnicas semi-invasivas ou não-invasivas, geralmente obtendo as medidas através de sensores cutâneos ou subcutâneos, de modo a minimizar o desconforto do paciente. Apesar da denominação de "contínuos", os dispositivos existentes geram, na realidade, leituras pontuais em intervalos de tempo curtos, da ordem de cinco a quinze minutos (MURAKAMI, 2007).

Os métodos utilizados por estes sensores são bastante diversos. Os sensores enzimáticos geram uma corrente elétrica proporcional à concentração de glicose no sangue através de uma reação química de oxidação da glicose, causada por meio de uma enzima de cobertura do eletrodo. Este sensor necessita ser inserido através da pele ficando em contato com o líquido intersticial.

A iontoforese reversa também é um outro método bastante utilizado, onde dois eletrodos colocados sobre a pele, ao serem submetidos a uma diferença de potencial forçam um fluxo do líquido intersticial para a superfície da pele, que é utilizado para a medição da concentração de glicose utilizando-se um sensor enzimático.

O grande inconveniente destes instrumentos é o erro apresentado nas leituras, sendo que estes erros são da ordem de 15% a 20% em comparação aos exames laboratoriais (GOLDBERG et al, 2004), podendo chegar em certas condições a um erro de 50% (METZGER et al., 2002; MASTROTOTARO; GROSS, 2003).

### 2.6 Normas Técnicas brasileiras e internacionais

Foram pesquisadas e estudas as Normas Técnicas brasileiras e internacionais pertinentes ao tema da pesquisa a fim de se obter as prescrições de segurança e desempenho essencial necessárias ao sistema em desenvolvimento, sendo seguidas todas as prescrições da Norma Geral NBR IEC 60601-1 (1994) e suas colaterias. Não foram encontradas Normas Particulares e específicas referentes a instrumentos para medição da concentração de glicose no sangue.

# 2.7 Patentes e pedidos de patentes

Foi realizada uma busca de patentes e pedidos de patentes nacionais e internacionais dos instrumentos para medição da concentração de glicose no sangue, sendo analisados os pedidos de patentes com datas de depósito nos últimos 20 anos.

# 2.7.1 Patentes e pedidos de patentes nacionais

O pedido de patente PI0413762-0 de 09/08/2004 trata da monitorização da glicose do sangue de modo não-invasivo e inclui medições da velocidade do som através do sangue, da condutividade do sangue e da capacidade térmica do sangue.

Os pedidos de patente PI0409488-3 de 20/04/2004 e PI9704928-0 de 30/09/1997 tratam de métodos de fabricação de tiras de teste para medição de glicose em amostra de sangue para instrumentos do tipo "ponta de dedo".

O pedido de patente PI0306653-3 de 22/10/2003 trata de um sensor para determinação da concentração de glicose no sangue implantável e, portanto, também invasivo.

O pedido de patente PI0008499-9 de 28/07/2000 trata de um dispositivo de monitorização de glicose no sangue adequado para uso em um ambiente de escuridão ou de luz limitada, também utilizando tiras de teste.

O pedido de patente PI9903626-6 de 12/08/1999 trata de uma tira de teste visual da glicose no sangue, que possui duas membranas, cada qual com um reagente para ocasionar uma alteração de cor. Necessita também de uma amostra de sangue.

O pedido de patente PI9714562-9 de 05/06/1997 trata de um instrumento para medição do nível de glicose no sangue de forma não-invasiva. O instrumento utiliza diversas fontes de luz (4 comprimentos de onda diferentes), mas não utiliza a característica pulsátil do sangue arterial, apenas os níveis constantes de transmissão de cada fonte de luz.

# 2.7.2 Patentes e pedidos de patentes internacionais

As patentes 4.890.621 de 19/01/1988 e 4.979.509 de 19/07/1989 tratam de um método de monitorização contínuo da glicose no sangue que utiliza também emissão de luz através do sangue, mas utiliza um sensor implantável.

As patentes 4.901.728 de 01/05/1989, 5.009,230 de 12/02/1990 e 5.209.231 de 02/11/1990 tratam de um instrumento para determinação não-invasiva da glicose do

sangue de um paciente que utiliza emissão de luz infravermelha polarizada, não utilizando também a pulsatilidade do sangue arterial.

As patentes 5.028.787 de 19/01/1989, 5.070.874 de 30/01/1990, 5.077.476 de 10/08/1990 e 5.086.229 de 27/06/1990, 5.222.496 de 14/08/1992, 5.459.317 de 14/02/1994, 5.529.755 de 16/02/1995, 5.710.630 de 10/10/1995, 5.910.109 de 20/02/1997, 5.957.841 de 24/03/1998, 6.016.435 de 25/11/1997, 6.025.597 de 23/10/1997, 6.601.582 de 11/06/1997, 6.067.463 de 05/01/1999, 6.110.522 de 16/04/1998, 6.124.134 de 23/08/1996, 6.181.957 de 12/07/1999, 6.424.848 de 22/07/2000, 6.466.807 de 17/07/2000, 6.489.133 de 15/02/2001, 6.675.030 de 17/08/2001, 6.775.564 de 12/08/1999, 6.836.678 de 13/02/2003, 6.917.422 de 22/01/2003, 7.133.710 de 07/03/2003, 7.251.516 de 11/05/2004, 7.409.239 de 05/05/2005 utilizam também a emissão de luz infravermelha de forma não-invasiva, porém não utilizam a propriedade pulsátil do sangue arterial.

As patentes 4.949.400 de 31/03/1988, 4.953.552 de 21/04/1989, 4.981.779 de 26/06/1986, 4.986.271 de 22/01/1991, 5.001.054 de 31/07/1990, 5.028.542 de 07/02/1990, 5.056.521 de 29/06/1989, 5.077.199 de 03/01/1985, 5.101.814 de 11/08/1989, 5.119.819 de 02/05/1990, 5.139.023 de 02/06/1989, 5.140.985 de 21/10/1991, 5.165.407 de 09/04/1991, 5.168.046 de 05/07/1990, 5.168.325 de 28/02/1990, 5.174.291 de 15/05/1990, 5.174.963 de 07/01/1991, 5.215.887 de 02/12/1991, 5.243.983 de 14/12/1990, 5.267.152 de 26/10/1990, 5.271.815 de 26/12/1991, 5.272.060 de 16/01/1992, 5.277.870 de 11/08/1992, 5.278.047 de 16/10/1991, 5.304.468 de 26/01/1993, 5.306.623 de 26/07/1991, 5.337.747 de 07/01/1993, 5.341.805 de 06/04/1993, 5.342.789 de 14/12/1989, 5.372.133 de 03/02/1993, 5.378.332 de 14/04/1993, 5.383.452 de 01/07/1993, 5.431.160 de 09/11/1993, 5.443.197 de 04/09/1992, 5.448.992 de

01/06/1993, 5.497.772 de 19/11/1993, 5.510.266 de 05/05/1995, 5.522.977 de 07/10/1994, 5.543.024 de 25/09/1990, 5.582.696 de 31/05/1994, 5.593.852 de 01/09/1994, 5.605.152 de 18/07/1994, 5.605.837 de 14/02/1996, 5.685.300 de 10/03/1995, 5.704.354 de 23/06/1995, 5.730.714 de 26/07/1994, 5.743.262 de 07/06/1995, 5.795.305 de 12/06/1996, 5.820.557 de 27/02/1997, 5.823.966 de 20/05/1997, 5.835.215 de 15/05/1997, 5.890.489 de 30/07/1996, 5.941.821 de 25/11/1997, 5.961.449 de 24/08/1998, 5.964.993 de 19/12/1996, 5.965.380 de 12/01/1999, 5.968.760 de 19/10/1999, 5.969.815 de 24/08/1998, 5.971.922 de 16/10/1998, 5.989.409 de 11/09/1995, 6.043.492 de 27/10/1997, 6.049.728 de 12/11/1998, 6.6064.896 de 06/05/1998, 6.088.605 de 31/12/1998, 6.091.976 de 28/10/1998, 6.097.975 de 13/05/1998, 6.098.615 de 29/04/1998, 6.102.872 de 04/05/1998, 6.113.537 de 15/10/1997, 6.152.875 de 28/12/1998, 6.167.290 de 03/02/1999, 6.219.565 de 03/12/1998, 6.226.089 de 26/07/1999, 6.232.609 de 01/12/1995, 6.261.280 de 17/04/2000, 6.309.884 de 07/12/1999, 6.343.225 de 14/09/1999, 6.383.767 de 21/01/2000, 6.424.847 de 23/02/2000, 6.424.849 de 22/07/2000, 6.424.850 de 16/10/2000, 6.442.410 de 09/06/2000, 6.445.938 de 2/07/2000, 6.448.067 de 31/03/2000, 6.475.750 de 23/08/2000, 6.477.393 19/07/2000. 6.514.460de 28/07/1999. 6.514.718 de 29/11/2001. 6.517.482 01/11/2000, 6.522.903 de 19/10/2000, 6.531.322 de 27/11/2000, 6.546.268 02/06/2000, 6.574.490 de 11/04/2001, 6.579.498 de 11/10/2000, 6.587.199 25/02/2000, 6.704.588 de 14/06/2002, 6.723.048 de 24/06/2002, 6.743.635 de 01/11/2002, 6.773.564 de 28/07/1999, 6.804.002 de 11/12/2002, 6.815.186 de 28/01/2002, 6.835.553 de 11/04/2002, 6.836.337 de 19/07/2002, 6.841.389 de 05/02/2002, 6.852.500 de 20/07/2000, 6.865.408 de 03/03/2003, 6.885.882 de 27/05/2003, 6.893.552 de 23/10/2001, 6.895.264 de 15/08/2003, 6.902.905 de 14/05/2003, 6.946.299 de 21/04/2003, 6.949.070 de 21/08/2003, 6.953.693 de 12/11/2003, 6.954.662 de 19/08/2003, 6.959.247 de 12/11/2003, 6.968.221 de 14/03/2003, 6.990.364 de 25/01/2002, 7.029.443 de 21/10/2002, 7.041.468 de 29/03/2002, 7.054.514 de 07/02/2005, 7.160.251 de 12/11/2003, 7.169.600 de 19/02/2004, 7.184.810 de 02/03/2005, 7.222.024 de 10/04/2003, 7.308.293 de 01/08/2002, 7.316.649 de 12/04/2004, 7.371.217 de 17/06/2005, 7.439.080 de 23/03/2006, 7.462.264 de 15/07/2005, 7.468.125 de 17/10/2005, 7.497.940 de 01/09/2004, 7.510.528 de 16/09/2004, 7.534.208 de 02/03/2005 tratam de métodos que não utilizam emissão de luz através do sangue arterial, como por exemplo: métodos colorimétricos, adesivos condutores, contrastes fluorescentes, sensores eletro-químicos implantáveis, reagentes específicos, outros parâmetros físicos, biosensores e, portanto, não adotam o mesmo método de medição do instrumento proposto.

A patente 5.137.023 descreve um sistema para medição da concentração de analíticos, como a glicose de forma não-invasiva e utilizando a característica pulsátil do sangue, mas utilizando lasers ou uma lâmpada de halogêneo como fontes de luz, filtros ópticos ou espelhos para selecionar os comprimentos de luz adequados, colimadores e rodas dentadas. Esta patente utiliza também um método diferente para determinação da concentração de glicose no sangue arterial, baseado na realimentação de uma fonte de luz para equalização da intensidade de luz incidente nos detectores ópticos para todos os comprimentos de onda.

Várias pesquisas têm sido relatadas em artigos científicos com o propósito de medição da glicemia, tendo sido propostos instrumentos que fazem uma análise da concentração da glicose no líquido intersticial através de um sensor que utiliza plasmon de superfície (Li et al, 2007) e também com o uso de células amperométricas (Dudde et al, 2006). Um sensor que utiliza polímeros biocompatíveis foi proposto (Kudo et al,

2006) e instrumentos que utilizam sistemas micro-eletro-mecânicos (MEMS) foram sugeridos por Zhao et al. (2005) e Huang et al. (2009). Sensores que utilizam os olhos como local de medição também foram divulgados (Ergin, Thomas, 2005; Geddes, 2004). Liu et al.(2007) propuseram um sensor subcutâneo que utiliza iontoforese reversa. Jacobs et al. (2008) realizaram um estudo da emissão otoacústicas em diversos níveis de glicose, Lumbroso et al. (2007) desenvolveram um sensor de bioimpedância, Maruo et al. (2003) publicaram um artigo descrevendo um sistema utilizando infravermelho próximo, Chaudhary et al. (2009) utilizaram micro esferas de alginato como uma tatuagem para medição da glicose, Park et al. (2008) utilizaram um sensor de glucose não enzimático, Lee e Cui (2009) construiram um sensor a partir de nanotubos de carbono e Garret et al. (2007) desenvolveram um indicador de glicose não sensível ao ph, dentre outros.

Foram encontradas também diversas publicações relatando o desenvolvimento de um instrumento não invasivo para medição da concentração de glicose no sangue utilizando especialmente espectroscopia infravermelha (Khalil, 2004). Recentemente, Yamakoshi et. al. (2006; 2007) desenvolveram uma nova técnica para medição não invasiva utilizando a característica pulsátil do sangue, com comprimentos de onda de 900 a 1700nm, escaneando a uma taxa espectral máxima de 1800 spectra/s, com um tempo mínimo de exposição de 20 µs, diferindo do método proposto que utiliza apenas dois comprimentos de onda fixos para realizar a medição. Várias outras pesquisas também utilizaram a espectroscopia como base para medição da concentração de glicose no sangue (Yun-Lan et al, 2008; Amir et al, 2007; Xu et al, 2005; Hahn et al, 2003; Petibois et al, 1999; Ham et al, 1991; Mendelson et al, 1990). Maruo et. al. também tem realizado pesquisas utilizando infravermelho próximo (2003; 2002; 2000; 1999) mas todas estas e outras sem utilizar a característica pulsátil do sangue arterial.

Concluindo, o método proposto nesta tese para medição de glicose no sangue não foi encontrado em nenhum equipamento comercial, em pesquisa realizada nos bancos de patentes disponíveis para consulta e em artigos pesquisados em periódicos e em revistas digitais publicadas na Internet. Consequentemente, uma patente internacional já foi requerida pelos autores.

# 3. MATERIAIS E MÉTODOS

A medição utilizada no instrumento proposto para monitorização contínua e nãoinvasiva da concentração de glicose no sangue arterial adota os mesmos princípios do método utilizado pela oximetria de pulso para determinação da saturação de oxigênio do sangue arterial.

### 3.1 Medição da absorvância de luz em um meio (WEBSTER, 1996)

#### 3.1.1 Lei de Beer

A lei de Beer (também chamada de Lei de Beer-Lambert ou Lei de Bouguer) descreve a atenuação da luz que se propaga através de um meio uniforme contendo uma substância absorvedora. Se uma luz monocromática com uma intensidade  $I_0$  incide em um meio, uma parte dessa luz é transmitida através do meio e uma outra parte é absorvida. A intensidade I da luz que se propaga através do meio decai exponencialmente com a distância, de acordo com a seguinte expressão:

$$I = I_0 e^{-\varepsilon(\lambda)cd} \tag{3.1}$$

onde  $\varepsilon(\lambda)$  é o coeficiente de extinção ou absorção da substância absorvedora em um comprimento de onda  $\lambda$  específico, c é a concentração da substância absorvedora, constante no meio e d é o comprimento do caminho óptico através do meio (Figura 3.1). A concentração c é medida em mmol  $L^{-1}$  e o coeficiente de extinção é expresso em L mmol $^{-1}$  cm $^{-1}$ .

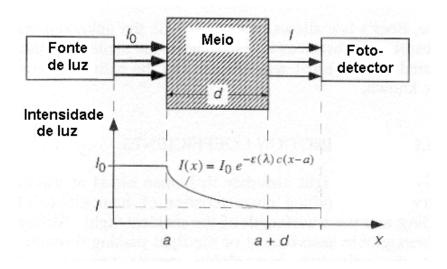


Figura 3.1 Lei de Beer (WEBSTER, 1996)

A lei de Beer é baseada na propriedade de que a soma da intensidade da luz transmitida e absorvida é igual à intensidade da luz incidente, não levando em conta os processos físicos que incluem reflexão da luz na superfície do meio ou a dispersão da luz no meio.

### 3.1.1.1. Transmitância e absorvância da luz

A transmitância (T) da luz se propagando através de um meio com uma substância absorvedora é definida como a razão da luz transmitida I em relação a luz incidente  $I_0$ , ou seja,

$$T = \frac{I}{I_0} = e^{-\varepsilon(\lambda)cd} \tag{3.2}$$

A absorvância não dispersa, normalmente mencionada simplesmente por absorvância (A) desse processo, é definida por:

$$A = -\ln T = \varepsilon(\lambda)cd \tag{3.3}$$

A absorvância é algumas vezes chamada de densidade óptica do meio.

As propriedades da Lei de Beer são válidas também se mais de uma substância absorvedora de luz estão presentes no meio. Cada absorvedor contribui com sua parte na absorvância total. A representação matemática desse sistema de absorvedores é a superposição dos absorvedores individuais, ou seja, a absorvância total  $A_t$  resultante da luz em um meio com n substâncias absorvedoras é a soma das n absorvâncias independentes, de acordo com a seguinte equação:

$$A_{t}(\lambda) = \varepsilon_{1}(\lambda)c_{1}d_{1} + \varepsilon_{2}(\lambda)c_{2}d_{2} + \dots + \varepsilon_{n}(\lambda)c_{n}d_{n} = \sum_{i=1}^{n} \varepsilon_{i}(\lambda)c_{i}d$$
(3.4)

onde  $\varepsilon_i(\lambda)$  e  $c_i$  representam, respectivamente, o coeficiente de extinção e a concentração da substância i e d representa o comprimento do caminho óptico, constante para todos os comprimentos de onda e substâncias dentro do meio.

Consequentemente, a lei de Beer permite determinar concentrações desconhecidas de *n* diferentes substâncias absorvedoras em um meio homogêneo, se a absorvância da luz é medida em *n* diferentes comprimentos de onda e se conhece os coeficientes de extinção das substâncias, obtendo-se as concentrações por meio da solução de um sistema de *n* equações e *n* incógnitas.

O instrumento proposto determina a concentração de glicose no sangue arterial pela medição da absorvância da luz nos tecidos vivos em dois comprimentos de onda diferentes ( $\lambda_1$  e  $\lambda_2$ ), pois, considerando-se que os demais absorvedores mantenham suas concentrações constantes, tem-se um sistema com 2 equações e 2 incógnitas.

# 3.2 A medição do glicosímetro de pulso

O método utiliza também o efeito da pulsação arterial para diferir a absorvância do sangue arterial daquela apresentada pelos outros absorvedores. Essa pulsação arterial é relacionada com o ciclo cardíaco.

A luz que se propaga através de tecidos biológicos (como no dedo ou no lóbulo da orelha) é absorvida por diferentes substâncias absorvedoras. Os absorvedores de luz na região de interesse são a pigmentação da pele e o osso, sangue arterial e sangue venoso. A Figura 3.2 mostra a quantidade de luz absorvida e transmitida em tecidos vivos em relação à distância percorrida.

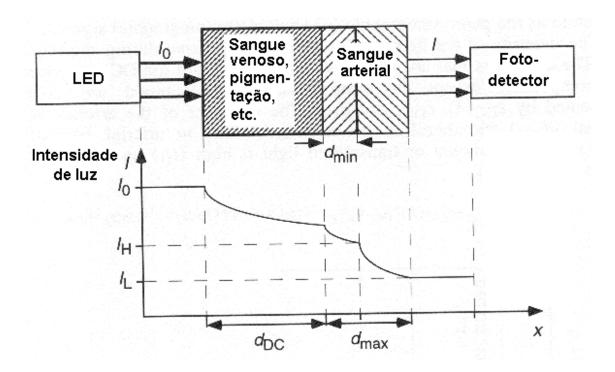


Figura 3.2 - Lei de Beer no sangue arterial (WEBSTER, 1996)

As artérias contêm mais sangue durante a sístole do que durante a diástole e, por conseqüência, seu diâmetro aumenta devido ao aumento da pressão. Esse efeito ocorre apenas nas artérias e nas arteríolas, mas não nas veias e outras substâncias absorvedoras. A absorvância da luz em tecidos contendo artérias aumenta durante a sístole, principalmente devido ao aumento da quantidade de substâncias absorvedoras e pelo fato de o comprimento do caminho óptico nas artérias aumentar. Essa parte alternada da absorvância total permite diferenciar a absorvância devido ao sangue venoso (uma quantidade constante do sangue arterial), e outros componentes não pulsáteis como a

pigmentação da pele (componente contínuo da absorvância total, DC) da absorvância relativa ao componente pulsátil do sangue arterial (componente alternado da absorvância total, AC). A parte alternada da luz absorvida pelo tecido vivo normalmente não excede 1% a 2% da absorvância constante (WEBSTER, 1996). O sinal elétrico resultante da luz transmitida, que é variante no tempo, é conhecido como sinal pletismográfico, tendo a dependência indicada na equação 3.5.

$$At = f(AC, DC) (3.5)$$

A intensidade de luz que se propaga através de um tecido durante a diástole é alta ( $I_H$ ). Os absorvedores que estão presentes durante a diástole constituem os componentes contínuos (DC). Todos os componentes DC, exceto o sangue arterial não pulsátil, são representados por  $\epsilon_{DC}(\lambda)$ ,  $c_{DC}$ , e  $d_{DC}$  O diâmetro dos vasos arteriais é mínimo ( $d_{min}$ ), a absorvância relativa à hemoglobina arterial é mínima e a quantidade de luz transmitida é alta ( $I_H$ ) e tem um pico como apresentado na Figura 3.3.

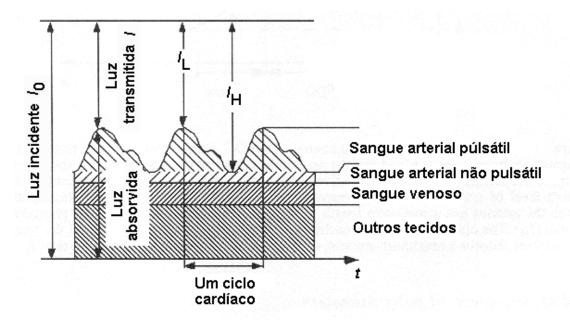


Figura 3.3 – Absorção e transmissão da luz em tecidos vivos (WEBSTER, 1996).

A intensidade de luz I que incide no fotodetector é uma função do diâmetro d das artérias e arteríolas. Durante um ciclo cardíaco esse diâmetro se altera de  $d_{min}$  à  $d_{max}$ .

## 3.2.1 Critério para escolha dos comprimentos de onda

Diferentes motivos levaram à escolha para os comprimentos de onda utilizados na determinação da concentração de glicose no sangue arterial. A pigmentação vermelha da pele absorve uma grande parte da luz com comprimentos de onda abaixo de 600nm e, portanto, não é adequado que se meça a absorvância da luz nessa faixa. Para servir de referência foi utilizado o comprimento de onda de 805nm, pois, neste valor há uma baixa influência das hemoglobinas, uma vez que as curvas espectrais de absorvância da hemoglobina reduzida e da hemoglobina oxigenada apresentam trechos relativamente planos e muito próximos (MOYLE, 1994), como apresentado na Figura 3.4, onde claramente observa-se o cruzamento das curvas de oxiemoglobina e hemoglobina reduzida.

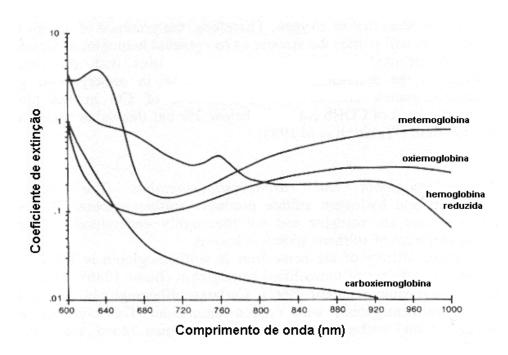


Figura 3.4 - Coeficientes de extinção dos tipos mais comuns de hemoglobina (WEBSTER, 1996).

A Figura 3.5 mostra a absorvância da molécula de glicose para os comprimentos de onda de interesse no instrumento proposto para medição da concentração de glicose no sangue arterial.

Para variações significativas da intensidade de luz transmitida através da glicose, deve-se ter um comprimento de onda na faixa de 1.400 nm a 2.400 nm (MALIN et al, 1999), tendo-se escolhido o comprimento de onda de 1.350 nm, pois somente existiam na época desta pesquisa diodos emissores de luz comerciais para este valor, razoavelmente próximo da faixa de valores recomendada.

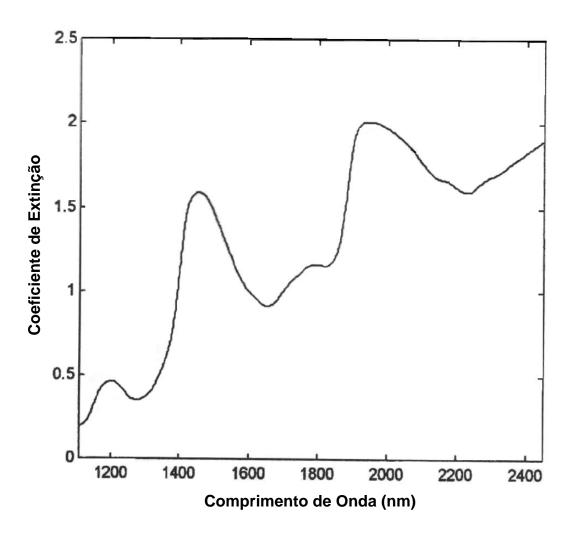


Figura 3.5 - Coeficientes de extinção da glicose (Malin, 1999).

A leitura do glicosímetro de pulso será uma estimativa da concentração de glicose no sangue arterial baseada na Lei de Beer em função da razão das absorvâncias em dois comprimentos de onda, ou seja,

$$C_G = f\left(\frac{At_1}{At_2}\right) \tag{3.6}$$

### 3.2.2 Normalização

Devido à não linearidade dos LEDs, dos fotodetectores e da absorção de luz pelos tecidos, as absorvâncias  $At_1$  e  $At_2$  têm de ser normalizadas em uma razão (WEBSTER, 1996). A intensidade de luz medida em um dado comprimento de onda  $\lambda$  tem que ser normalizada antes de ser comparada com o resultado da medição realizada em outro comprimento de onda, devido ao fato de cada LED emitir luz com diferentes intensidades em função de  $\lambda$ , devido às características de absorção dos componentes contínuos e à sensibilidade dos fotodetectores, bem como à absorção do tecido e ao comprimento do absorvedor poderem variar de paciente para paciente (KOCK; TARASSENKO, 1991). O sinal normalizado  $I_n$  é calculado pela divisão da intensidade de luz transmitida pelo valor de seu pico máximo no ciclo cardíaco ( $I_{\rm H,1}$  para o comprimento de luz de 805nm e  $I_{\rm H,2}$  para o comprimento de luz de 1350nm), ou seja,

$$I_n = \frac{I}{I_H} \tag{3.7}$$

Os sinais normalizados da intensidade de luz transmitida para os comprimentos de onda são independentes do nível de luz incidente e da não linearidade do fotodetector, como mostrado na Figura 3.6. A componente AC do sinal normalizado representa apenas as variações da luz transmitida causadas pela pulsatilidade do sangue arterial e pode ser comparada com outras componentes AC. Essas componentes AC

dependem dos absorvedores presentes no sangue arterial (Glicose e Outros) e do comprimento óptico d através da variação de volume das artérias.

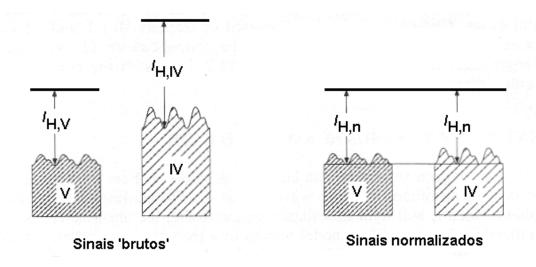


Figura 3.6 - Normalização das intensidades dos sinais luminosos (WEBSTER, 1996)

A absorvância da luz é então obtida de forma normalizada calculando o logaritmo natural da intensidade de luz transmitida normalizada (WEBSTER, 1996). Dividindo o sinal incidente pela intensidade de luz transmitida durante a diástole e calculando a absorvância total, calcula-se então a absorvância total devido apenas às componentes alternadas. A razão R dessas absorvâncias normalizadas nos comprimentos de onda  $\lambda_1$ =805nm e  $\lambda_2$ =1350nm, dependentes apenas dos absorvedores de luz presentes no sangue arterial, é dada por:

$$R = \frac{A_{t,1}}{A_{t,2}} = \frac{\ln\left(\frac{I_{L,1}}{I_{H,1}}\right)}{\ln\left(\frac{I_{L,2}}{I_{H,2}}\right)}$$
(3.8)

onde  $I_{L,1}$  e  $I_{L,2}$  correspondem ao valor de mínimo do sinal transmitido durante a diástole para os comprimentos de onda de 805nm e 1350nm, respectivamente, e  $I_{H,1}$  e  $I_{H,2}$  correspondem ao valor de máximo do sinal transmitido durante a sístole para os comprimentos de onda de 805nm e 1350nm, respectivamente.

### 3.2.3 Validade da Lei de Beer no Glicosímetro de Pulso

A luz incidente que se propaga através de um tecido humano não é decomposta apenas em luz absorvida e luz transmitida como propõe a Lei de Beer. Com alguns componentes da luz ocorrem os fenômenos da reflexão e da dispersão.

A superfície da pele, os tecidos, os músculos, o osso e especialmente o sangue causam a dispersão da luz, que aumenta a absorvância da luz. O sangue não é um líquido homogêneo e é capaz de absorções não lineares da luz, como, por exemplo, quando a concentração de glicose varia (WUKITSCH et al, 1988).

A relação entre as propriedades da dispersão da luz e as concentrações de glicose no sangue foram apresentadas originalmente por Kohl et al. (1994; 1995). O aumento da concentração de glicose no sangue diminui a dispersão do meio, criando um caminho óptico menor. Como resultado, com o aumento da concentração de glicose, uma quantidade menor de fótons é absorvida e a intensidade luminosa transmitida aumenta. (AMIR et al, 2007).

Em particular, a maioria dos equipamentos que utilizam o método de medição baseado na Lei de Beer utilizam a relação R, conhecida como razão das razões ou razão da modulação, que pode ser definida exatamente pela equação 3.8 e, devido a implementação do processo de medição, é aproximada para o valor de R indicado na seguinte equação:

$$R \approx \frac{AC_1/DC_1}{AC_2/DC_2} \tag{3.9}$$

onde a componente AC é a variação alternada pico a pico do sinal na frequência cardíaca do paciente e a componente DC é a média de toda a intensidade de luz transmitida para os comprimentos de onda utilizados.

Para relacionar os valores calculados da razão R com o valor de concentração de glicose apresentado pelo glicosímetro de pulso, a equação da curva de calibração teórica baseada na Lei de Beer pode ser modificada como descrito por Mendelson and Kent (1989), resultando em:

$$C_G = \frac{k_1 - k_2 R}{k_3 - k_4 R} \tag{3.10}$$

Uma outra aproximação para a representação matemática da curva de calibração é o uso de um polinômio como encontrado em diversos oxímetros de pulso (FINE; WEINREB, 1995), ou seja,

$$C_G = k_1 + k_2 R + k_3 R^2 (3.11)$$

sendo que as constantes  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  e  $k_4$  são determinadas por meio de avaliação clínica, a fim de se obter o melhor ajuste para a curva de calibração.

Para o cálculo do valor R nesta pesquisa foi utilizada a média dos valores R de 12 ciclos cardíacos consecutivos, gerando um atraso médio de 6 ciclos cardíacos (aproximadamente 6 segundos) para apresentação do valor estimado pelo instrumento, o que se mostrou aceitável para a medição da glicemia. A detecção do batimento cardíaco do instrumento sob ensaio foi realizada utilizando-se um algoritmo em tempo real para qualificação de sinais biológicos oscilatórios proposto por Navakatian et al. (2002).

# 3.3 O sistema para medição de glicemia de pulso

O sistema para medição de glicemia de pulso desenvolvido neste trabalho foi projetado a partir da utilização de um sensor óptico similar aos sensores de oximetria de pulso comerciais já existentes, utilizando-se apenas outros comprimentos de onda (805 e 1350 nm). A partir da construção deste sensor projetou-se uma placa microcontrolada capaz de excitar os diodos emissores de luz e tratar as informações provenientes dos fotodetectores deste sensor a fim de calcular o valor R, discutido anteriormente neste Capítulo, para então estimar o valor da concentração de glicose no sangue arterial.

A placa desenvolvida foi alimentada por uma fonte isolada de acordo com as exigências das Normas Técnicas nacionais e internacionais para equipamentos eletromédicos.

O sistema previu também o uso de um computador pessoal, que pode ser qualquer computador que utilize o sistema operacional Windows® da MICROSOFT CORPORATION, como por exemplo um "notebook" ou um "desktop".

A comunicação entre a placa desenvolvida e o computador pessoal foi realizada utilizando-se o padrão RS-232C, sendo neste caso também necessária uma isolação do canal de comunicação a fim de se garantir a segurança do paciente e do operador. Esta isolação foi conseguida através do uso de opto-acopladores.

Foram desenvolvidos dois programas computacionais utilizando o ambiente de programação CODE GEAR Delphi 2009 for Win32 (Embarcadero Technologies, Inc).

O primeiro programa computacional foi desenvolvido para servir de interface entre o sistema de glicemia e o operador e a captação e gravação dos dados adquiridos para posterior análise. Para tanto, é capaz de apresentar informações gráficas, valores numéricos e informações sobre a condição de monitorização. O segundo programa

computacional foi desenvolvido para análise e interpretação dos dados adquiridos pelo primeiro programa. Com este programa é possível realizar filtragens, correções e análise gráfica dos dados importados.

### 3.4 Aplicabilidade de Normas Técnicas brasileiras e internacionais

De acordo com a pesquisa realizada e apresentada no Capítulo 2 sobre Normas Técnicas brasileiras e internacionais pertinentes ao tema da pesquisa, adotou-se para o desenvolvimento do instrumento proposto para medição da concentração de glicose no sangue arterial as prescrições de segurança e desempenho constantes na Norma Geral NBR IEC 60601-1 (1994) e suas colaterais.

# 3.5 Calibração e avaliação clínica do sistema de medição

Os ensaios necessários para validação do instrumento proposto são tipicamente realizados em um ambiente clínico, sendo necessário que a população demográfica inclua pelo menos pessoas de sexos diferentes, com diversas idades e com várias pigmentações de pele.

Para realização desta validação foi realizado um experimento com 20 voluntários humanos, onde o desempenho do glicosímentro sob ensaio foi verificado comparando suas leituras com valores de glicemia determinados por um monitor de glicemia comercial considerado como referência.

Vinte voluntários humanos, masculinos e femininos, entre 16 e 63 anos, de 48 a 112 kg e diferentes raças foram utilizados para a realização dos ensaios. Os voluntários foram orientados a manter dieta habitual, sem restrição de carboidrato nas 72 horas que antecederam o exame, não realizar esforço físico no mesmo dia do exame, não se

alimentar durante o exame e se apresentar em jejum de 8 a 12 horas. O protocolo estabelecia que caso a glicemia de jejum apresentasse valor acima de 140 mg/dl o ensaio não seria realizado, o que não ocorreu com nenhum voluntário.

O ensaio foi realizado por meio do acompanhamento da glicemia (concentração da glicose no sangue) durante 3 horas contínuas por meio do instrumento desenvolvido e de nove medições também de glicemia utilizando um monitor de glicemia pessoal do tipo "ponta de dedo" comercial (ACCU-CHECK ADVANTAGE – Roche Diagnóstica Brasil). Para cada medição com o monitor de glicemia pessoal comercial foi necessária uma pequena perfuração no dedo do voluntário para coleta de amostra sanguínea utilizando-se uma lanceta descartável. Foram coletadas amostras em jejum, e após 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a ingestão de 75 gramas de glicose.

A exatidão (Arms), o desvio médio (B), o desvio padrão (SDR) e a precisão (Ps), como sugeridos por Severinghaus (ISO 9919:2005), foram calculados de acordo com as seguintes expressões matemáticas:

$$Arms = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gr_i)^2}{n}}$$
 (3.12)

$$B = \frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gr_i)}{n}$$
 (3.13)

$$SDR = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gfit_i)^2}{n-2}}$$
 (3.14)

$$Ps = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gr_i - B)^2}{n-1}}$$
(3.15)

onde n é o número de pares de medidas utilizado,  $G_i$  é o i-ésimo valor de glicemia estimado pelo glicosímetro de pulso proposto neste trabalho,  $Gr_i$  é o i-ésimo valor de referência apresentado pelo monitor de glicemia pessoal do tipo "ponta de dedo" comercial e  $Gfit_i$  é o i-ésimo valor de glicemia ajustado pela curva polinomial.

# 4. SISTEMA DE MEDIÇÃO DE GLICEMIA DE PULSO

As medições da concentração de glicose no sangue arterial utilizam dois diferentes comprimentos de ondas, como explicado no Capítulo 3. Dois diodos emissores de luz (LEDs), um com comprimento de onda de 805 nm e outro com comprimento de onda de 1350 nm, emitem luz através dos tecidos do dedo de um paciente até encontrar seu respectivo fotodetector. Cada fotodetector apresenta uma curva de resposta centralizada no comprimento de onda do diodo emissor correspondente. Os LEDs devem ser alternadamente ativados a fim de se evitar influência cruzada entre os emissores e seus receptores. O sinal proveniente dos fotodetectores, proporcional à luz incidente proveniente dos LEDs deve ser amplificado separadamente. Estes sinais são então filtrados para remover a os ruídos provenientes da freqüência de chaveamento, da rede elétrica e do ambiente.

As componentes contínua e alternada de cada sinal proveniente do fotodetector são então separadas por meio de filtros específicos e então amplificadas. Também existe uma separação da interferência luminosa do ambiente, sinal este que é amplificado quando os dois LEDs estão desligados. Os sinais são então digitalizados por um conversor analógico digital, sendo lidos por um microcontrolador que envia estes dados a um computador para análise através de uma porta serial padrão RS-232C.

Um programa em execução no computador lê os dados provenientes da porta serial e estima o valor da concentração de glicose no sangue arterial por meio do cálculo

da razão das razões, ou seja, da razão dos sinais provenientes do LED de comprimento de 805 nm e do LED de comprimento de onda de 1350 nm.

# 4.1 Processo de medição do sistema de medição da glicemia de pulso

O sistema desenvolvido para a realização deste trabalho, mostrado na Figura 4.1, utiliza um sensor com dois diodos emissores de luz e dois fotodetectores alinhados, sendo um conjunto para o comprimento de onda de 805 nm e outro para 1350 nm. A partir desta definição, projetou-se uma placa microcontrolada contendo os circuitos necessários para controlar os LEDs do sensor, condicionar o sinal captado pelos fotodetectores do sensor, controlar conversores A/D e D/A, dentre outras funções. Esta placa também tem a capacidade de realizar uma pré-filtragem digital dos sinais convertidos e de se comunicar com um computador pessoal utilizando um protocolo de comunicação próprio, através de uma porta serial do tipo RS-232C. Esta placa trabalha com terra flutuante de acordo com as exigências das Normas Técnicas nacionais e internacionais para equipamentos eletromédicos, garantindo a segurança do paciente e do operador que utilizará este sistema. O programa desenvolvido para o computador pessoal foi planejado para ser utilizado com o sistema operacional Windows XP<sup>®</sup>.

### 4.1.1 O sensor do sistema para medição de glicemia de pulso

O sensor de glicemia utilizado consiste de dois LEDs e dois fotodetectores, sendo um conjunto para o comprimento de onda de 805nm e outro para 1350nm. A luz emitida pelos LEDs é parcialmente refletida, transmitida, absorvida e dispersada pela pele, por outros tecidos e pelo sangue antes de incidir no fotodetector. A montagem do sensor deve ser feita de tal forma a proteger os fotodetectores da ação da luz ambiente,

na faixa de resposta espectral do fotodetector. Deve existir um cabo flexível que conecta o sensor ao glicosímetro de pulso e seja capaz tanto de fornecer energia suficiente ao funcionamento dos LEDs como também conduzir o sinal elétrico proveniente dos fotodetectores. Optou-se por utilizar um sensor transmissivo para medir a concentração de glicose no sangue. A Figura 4.2 mostra um sensor transmissivo genérico.

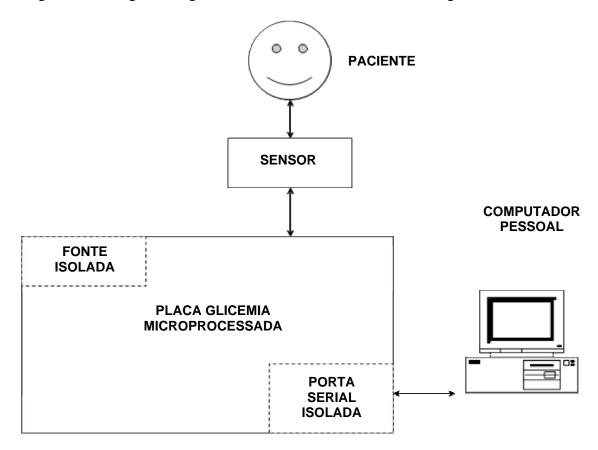


Figura 4.1 - Visão geral do sistema para medição de glicemia de pulso

Em sensores transmissivos, o fotodetector tem que detectar a luz transmitida através do tecido. Portanto, deve ser colocado alinhado com os LEDs de modo que a maior quantidade de luz transmitida lhe seja incidente, garantindo assim a maior detecção possível de energia luminosa. O fotodetector deve ser colocado o mais perto possível da pele, exercendo a mínima força possível sobre o tecido. Se a força exercida pelo sensor for elevada, o sangue sob o tecido pode coagular devido à pressão externa

aplicada (WEBSTER, 1997). Além disso, se a distância entre os LEDs e os fotodetectores for aumentada (aumentando o caminho óptico), a quantidade de luz detectada decresce de acordo com a Lei de Beer, como visto anteriormente no Capítulo 3.

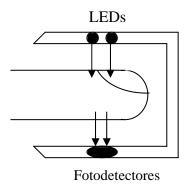


Figura 4.2 - Sensor transmissivo. A luz proveniente de dois LEDs passa através do dedo alternadamente e incide nos fotodetectores.

Normalmente os sensores transmissivos são colocados nos dedos, na orelha ou no nariz do paciente. No caso do instrumento proposto, foi utilizado um sensor para colocação no dedo do paciente.

O sensor montado utilizou um gabinete comercial para sensores de oximetria de pulso, sendo montado internamente dois LEDs como fonte de luz, com comprimentos de onda de 805 nm e 1350 nm, ambos na faixa do infravermelho. Os LEDs são ativados alternadamente, de forma que apenas um comprimento de onda atravesse o tecido por vez e sua luz transmitida seja detectada pelo fotodetector correspondente. A Figura 4.3 apresenta o sensor de dedo adulto utilizado no projeto.



Figura 4.3 - Sensor de dedo adulto utilizado.

### 4.1.2 Desenvolvimento e implementação da placa de glicemia de pulso.

A Figura 4.4 apresenta o diagrama em blocos da placa de glicemia microcontrolada utilizada no sistema para medição de glicemia de pulso apresentado na Figura 4.1

O microcontrolador utilizado para implementação da placa de oximetria de pulso foi o ADμC812 da ANALOG DEVICES, INC., por ser completo para a aplicação em questão. Este microcontrolador, que têm seu núcleo compatível com a família 8051 da INTEL CORPORATION, têm internamente um conversor analógico-digital de 12 bits de resolução com um multiplexador para 8 entradas analógicas e taxa máxima de conversão de 200.000 amostras por segundo, um controlador de acesso direto a memória (DMA) para as conversões analógico-digital de alta velocidade, dois conversores digital-analógico também de 12 bits de resolução, tensão de referência

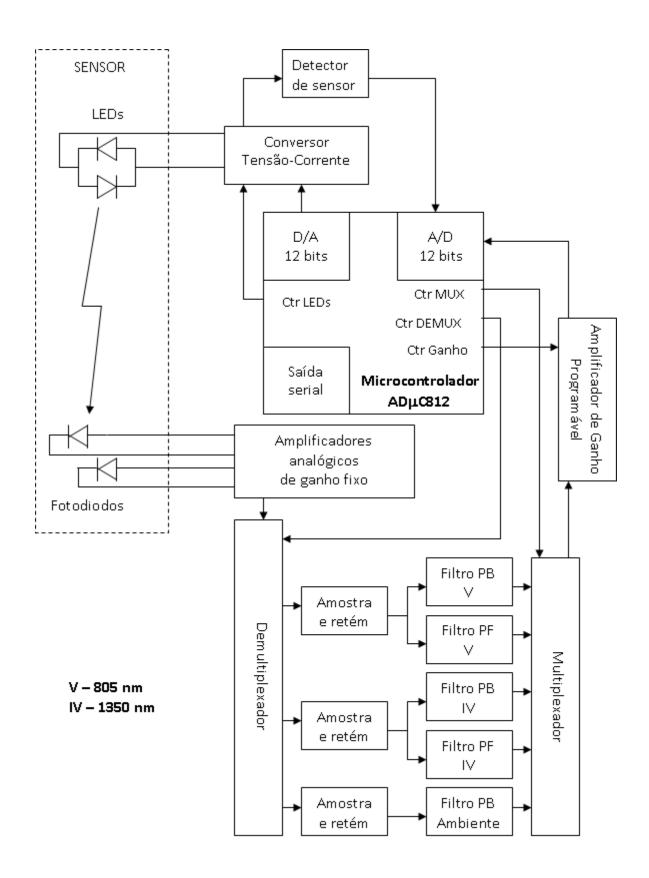


Figura 4.4 – Diagrama em blocos da placa de glicemia microcontrolada

interna com variação máxima de 40 partes por milhão por grau centígrado, sensor de temperatura embutido e ligado ao conversor analógico-digital, 8 kbytes internos de memória flash programável pela porta serial para armazenamento de código de programa, 640 bytes internos de memória flash para armazenamento de dados sem necessidade de fonte extra para escrita dos dados, 256 bytes internos de memória RAM para armazenamento de dados, possibilidade de acesso a 16 Mbytes de memória RAM externa, possibilidade de acesso a 64 kbytes de memória com código de programa, 3 circuitos de temporizadores/contadores de 16 bits, 32 linhas de entrada/saída programáveis, 9 fontes de interrupção com 2 níveis de prioridade, capacidade para operar em três níveis de consumo de energia, um canal de comunicação serial assíncrona, um canal de comunicação compatível com o padrão I<sup>2</sup>C da PHILIPS CORPORATION, um canal de comunicação compatível com o padrão SPI da MOTOROLA, Inc, circuito de "watchdog" interno e monitor para fonte de alimentação.

O microcontrolador é responsável pela geração de todos os sinais para sincronismo dos circuitos da placa.

#### 4.1.2.1 Circuito de conversão tensão-corrente

O circuito de conversão tensão-corrente é o responsável pela excitação dos LEDs (Figura 4.5). Esse circuito é capaz de fornecer aos LEDs uma corrente pulsada de 120 mA para cada LED. O microprocessador determina a corrente a ser fornecida a cada LED em função da absorção da luz por parte dos tecidos onde o sensor está sendo utilizado, quando então disponibiliza em um de seus conversores digital-analógico interno uma tensão (V) equivalente à corrente desejada. A corrente deve ser a maior possível sem que se atinja a saturação do fotodetector.

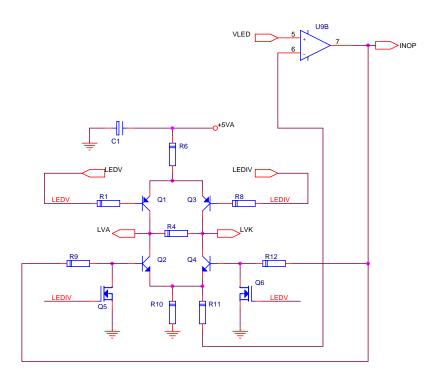


Figura 4.5 - Circuito conversor tensão-corrente

O microcontrolador controla a corrente que será fornecida a cada LED, ajustando dinamicamente a tensão (VLED) entregue ao circuito conversor tensão-corrente na entrada não inversora do amplificador operacional U9B, sendo que esta tensão é mudada toda vez que se alterna o LED que está aceso.

O microcontrolador também controla os sinais LEDV e LEDIV, quando em nível baixo ativam o LED de 805 nm e o LED de 1350 nm, respectivamente. Os LEDs nunca estão ligados simultâneamente, mas existe um intervalo de tempo no qual ambos estão desligados, permitindo que o microcontrolador possa também obter as influências da luz ambiente.

Quando a linha LEDV está em nível lógico baixo, com a linha LEDIV em nível lógico alto, o microcontrolador disponibiliza em seu conversor digital-analógico a

tensão proporcional à corrente desejada para o LED de 805 nm. Com a linha LEDV em nível lógico baixo, o transistor Q6 está desligado, permitindo assim que o transistor Q4 se ligue e conduza a corrente do LED através do resistor R10. Ainda com a linha LEDV em nível lógico baixo, o transistor Q1 liga, permitindo o fluxo de corrente da fonte positiva (+5VA), através do resistor R6, em direção ao anodo do LED de 805 nm (LVA), ligando então o LED de 805 nm. Estando a linha LEDIV em nível lógico alto, o transistor Q3 está desligado, sem condução de corrente, e o transistor Q5 está ligado, aterrando a base do transistor Q2, mantendo-o desligado. Neste caso o fluxo de corrente é da fonte positiva (+5VA), através de R6, do transistor Q1, do led de 805 nm, do transistor Q4 e do resistor de realimentação R10. A diferença de potencial em R10 é realimentada ao amplificador operacional U9B, que a compara com a tensão de referência VLED e altera a condução de corrente de Q4 de acordo com o necessário.

Quando a linha LEDIV está em nível lógico baixo, com a linha LEDV em nível lógico alto, o microcontrolador disponibiliza em seu conversor digital-analógico a tensão proporcional à corrente desejada para o LED de 1350 nm. Com a linha LEDIV em nível lógico baixo, o transistor Q5 está desligado, permitindo assim que o transistor Q2 se ligue e conduza a corrente do LED através do resistor R10. Ainda com a linha LEDIV em nível lógico baixo, o transistor Q3 liga, permitindo o fluxo de corrente da fonte positiva (+5VA), através do resistor R6, em direção ao anodo do LED de 1350 nm (LVK), ligando então o LED de 1350 nm. Estando a linha LEDV em nível lógico alto, o transistor Q1 está desligado, sem condução de corrente, e o transistor Q6 está ligado, aterrando a base do transistor Q4, mantendo-o desligado. Neste caso o fluxo de corrente é da fonte positiva (+5VA), através de R6, do transistor Q3, do LED de 1350 nm, do transistor Q2 e do resistor de realimentação R10. A diferença de potencial em R10 é

realimentada ao amplificador operacional U9B, que a compara com a tensão de referência VLED e altera a condução de corrente de Q2 de acordo com o necessário.

No caso das linhas LEDV e LEDIV estarem ambas em nível lógico alto, todos os transistor bipolares estão desligados, não havendo condução de corrente através de nenhum dos LEDs.

O circuito de detecção do sensor, que detecta se há ou não sensor conectado, verifica simplesmente a saturação do amplificador operacional U9B através da conversão analógico-digital da linha INOP, sendo que está saturado quando o sensor não está conetado.

Na Figura 4.6 é apresentado o diagrama de tempo do circuito demultiplexador que aparece na Figura 4.4. Cada fase apresentada na Figura 4.6 equivale a um intervalo de tempo de aproximadamente 520 μs. O sinal "LED V" corresponde ao acionamento do LED de 805 nm, enquanto que o sinal "LED IV" corresponde ao acionamento do LED de 1350 nm. O demultiplexador necessita de um atraso no seu acionamento em relação aos LEDs, devido ao tempo de resposta dos circuitos analógicos que estão entre os fotodetectores e o demultiplexador. Sendo assim, os sinais de acionamento do demultiplexador apresentam um atraso em relação ao sinal de acionamento do LED correspondente. Existe também um sinal que é demultiplexado e corresponde à fase em que ambos os LEDs estão desligados. Esse sinal corresponde à interferência da luz ambiente somada aos "offsets" dos circuitos analógicos, devendo este sinal ser também lido pelo microcontrolador a fim de eliminá-lo dos sinais correspondentes aos LEDs.

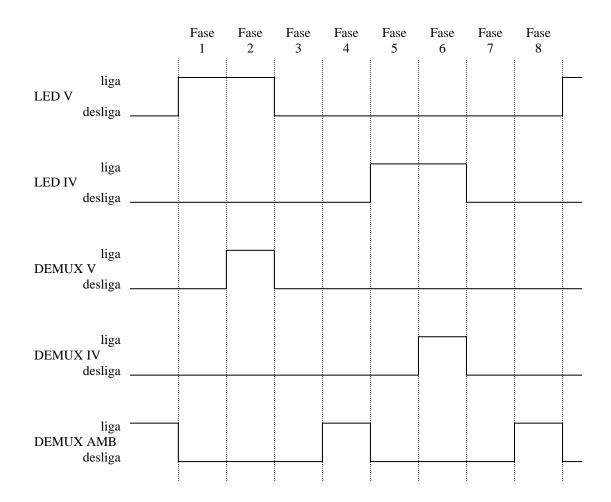


Figura 4.6 - Diagrama de tempo do circuito de excitação dos LEDs

Na fase 1 é acionado o LED de 805 nm, permanecendo o LED de 1350 nm desligado, desabilita-se a saída do demultiplexador e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico anterior ao demultiplexador. Na fase 2, ainda com o LED de 805 nm acionado e o LED de 1350 nm desligado, habilita-se o demultiplexador e libera-se sua saída correspondente ao circuito de amostra e retém do LED de 805 nm. Na fase 3 desliga-se os dois LEDs, desabilita-se a saída do demultiplexador e novamente aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico anterior ao demultiplexador. Na fase 4, mantendo a mesma condição dos LEDs da fase 3, habilita-

se o demultiplexador e libera-se sua saída correspondente ao circuito de amostra e retém da interferência da luz ambiente. Na fase 5 é acionado o LED de 1350 nm, permanecendo o LED de 805 nm desligado, desabilita-se a saída do demultiplexador e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico anterior ao demultiplexador. Na fase 6, ainda com o LED de 1350 nm acionado e o LED de 805 nm desligado, habilita-se o demultiplexador e libera-se sua saída correspondente ao circuito de amostra e retém do LED de 1350 nm. As fases 7 e 8 são idênticas às fases 3 e 4, onde novamente amostra-se a interferência da luz ambiente. Após a fase 8 volta-se a executar a fase 1.

### 4.1.2.2 Amplificador diferencial de transimpedância (amplificador analógico de ganho fixo)

Como o sinal de interesse proveniente dos fotodetectores, implementado por dois fotodiodos, é uma corrente, deve-se utilizar um amplificador diferencial de transcondutância como mostrado na Figura 4.7. O fotodetector do sensor é ligado diretamente neste circuito, sendo seu anodo ligado à linha FDA e seu catodo à linha FDK. Uma vantagem desta configuração é que consegue-se ganhos maiores com resistores menores, o que reduz o "offset" de saída do circuito. Outra vantagem deste circuito é a grande rejeição de modo comum, pois o ruído irá aparecer como um sinal de modo comum em ambas as entradas, sendo cancelado na saída do amplificador. É importante ressaltar que esta configuração não elimina a necessidade de uma blindagem eletrostática, mas trabalha bem em conjunto com ela, removendo o ruído que atravessa as imperfeições da blindagem.

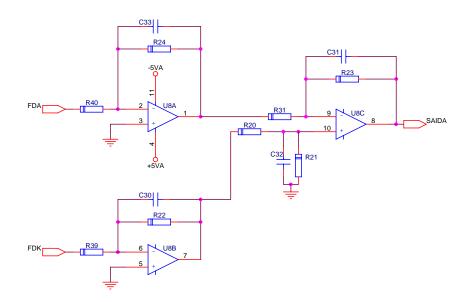


Figura 4.7 - Amplificador diferencial de transimpedância

### 4.1.2.3 Circuitos de filtragem e amplificação

Como o sinal proveniente do amplificador diferencial de transimpedância tem informações a respeito do sinais referentes aos LEDs e à luz ambiente, os diferentes conteúdos deste sinal necessitam ser separados para serem tratados separadamente pelos circuitos de filtragem. Para demultiplexar estes sinais, foi utilizado o componente integrado CD4051B (PHILIPS CORPORATION), desenvolvido exatamente para esta finalidade, controlado pelo microcontrolador, como descrito anteriormente no item 4.1.1. Após os sinais serem demultiplexados, entram em um circuito simples e convencional de amostragem e retenção, que pode ser visto na Figura 4.8. Este circuito amostra o sinal, carregando o capacitor no intervalo de tempo em que o demultiplexador está com sua saída direcionada para ele, e mantém a carga quando o demultiplexador coloca a saída direcionada a ele em um estado de alta impedância, pois tanto do lado do demultiplexador quanto do lado do amplificador operacional, nesta situação, o circuito

apresenta uma impedância muito elevada, da ordem de  $10^{12}~\Omega$ . A temporização do circuito demultiplexador também está apresentada na Figura 4.6 e a sincronização é realizada com o circuito de excitação dos LEDs.

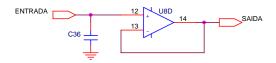


Figura 4.8 - Circuito de amostragem e retenção

Os sinais já demultiplexados são então filtrados para eliminação de ruídos e separação das componentes alternada e contínua de cada sinal. No caso da componente alternada, é realizada uma filtragem adicional para se eliminar a componente contínua, pois a componente alternada representa, na maioria dos casos, uma variação de 1% a 3% do sinal total recebido pelo fotodetector e se não for realizada esta filtragem antes de passar pelo circuito de amplificação, a componente alternada ocuparia uma pequena faixa do conversor analógico-digital, o que ocasionaria grandes imprecisões no cálculo de R (razão das razões). Já no caso da componente contínua, realiza-se uma filtragem adicional para se eliminar a componente alternada do sinal.

Os filtros passa baixas (Filtro PB) são filtros comuns do tipo Butterworth de segunda ordem com freqüência de corte de 5 Hz, sendo a filtragem adicional do sinal, para total eliminação da componente AC, feita pelo microcontrolador. Este filtro é aplicado nos sinais do LED de 805 nm, do LED de 1350 nm e da luz ambiente. Os filtros passa faixas (Filtro PF) foram implementados com um filtro passa-baixa seguido de um filtro passa-alta, ambos do tipo Butterworth de segunda ordem, tendo o filtro passa-baixa uma freqüência de corte de 40Hz e o filtro passa-alta uma freqüência de

corte de 0,05Hz. Esta topologia foi escolhida para o filtro passa-faixa devido à dificuldade de componentes para a configuração utilizando um único circuito.

Após os sinais serem filtrados, são novamente multiplexados a fim de passar por um amplificador de ganho programável, onde cada sinal pode ser amplificado com um ganho diferente, e finalmente chegar à entrada do conversor analógico-digital do microcontrolador. Novamente foi escolhido o componente integrado CD4051B da PHILIPS CORPORATION para este circuito, controlado também pelo microcontrolador.

A Figura 4.9 apresenta o diagrama de tempo do circuito multiplexador, sendo que também neste diagrama cada fase tem um tempo de aproximadamente 520 μs. Cada sinal fica ativo na saída do multiplexador durante 3 fases, sendo que a letra 'c' dentro de cada sinal representa a fase em que é realizada a leitura do conversor analógico-digital. O atraso relativo ao aparecimento do sinal no conversor e o início da conversão é devido ao tempo de resposta dos circuitos de multiplexação e ganho programável. Ainda na Figura 4.9, MUX PF V representa a saída do sinal relativo ao LED de 805 nm filtrado por seu filtro passa-faixa, MUX PB V representa a saída do sinal relativo ao LED de 805 nm filtrado por seu filtro passa-baixas, MUX PF IV representa a saída do sinal relativo ao LED de 1350 nm filtrado por seu filtro passa-faixa, MUX PB IV representa a saída do sinal relativo ao LED de 1350 nm filtrado por seu filtro passa-baixas e MUX PB AMB representa a saída do sinal relativo à luz ambiente filtrado por seu filtro passa-baixas.

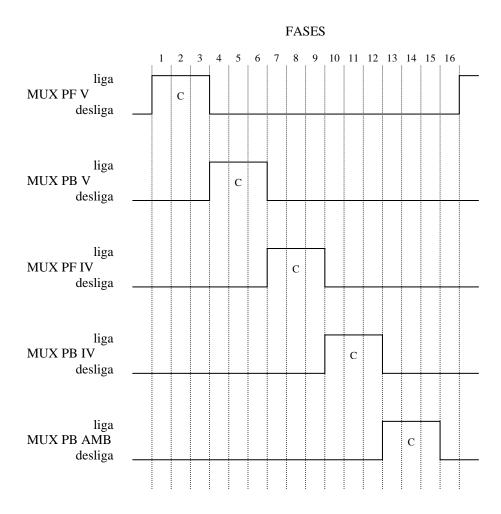


Figura 4.9 - Diagrama de tempo do circuito de multiplexação

Na fase 1 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-faixa do sinal do LED de 805 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 2, mantêm-se as mesmas condições da fase 1 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 3, mantêm-se as mesmas condições da fase 2 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente alternada do LED de 805 nm.

Na fase 4 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-baixa do sinal do LED de 805 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o

valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 5 mantêm-se as mesmas condições da fase 4 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 6 mantêm-se as mesmas condições da fase 5 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente contínua do LED de 805 nm.

Na fase 7 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-faixa do sinal do LED de 1350 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 8 mantêm-se as mesmas condições da fase 7 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 9 mantêm-se as mesmas condições da fase 8 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente alternada do LED de 1350 nm.

Na fase 10 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-baixa do sinal do LED de 1350 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 11 mantêm-se as mesmas condições da fase 10 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 12 mantêm-se as mesmas condições da fase 11 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente contínua do LED de 1350 nm.

Na fase 13 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-baixa do sinal da interferência da luz ambiente, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 14 mantêm-se as mesmas condições da fase 13 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 15 mantêm-se as mesmas condições da fase 14 e lê-se o

conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente contínua da interferência da luz ambiente.

Na fase 16 é lido o sinal proveniente da linha INOP pelo conversor analógico digital do microcontrolador, que serve para detectar a presença ou não do sensor de glicemia.

Para o amplificador de ganho programável foi escolhido um circuito com um conversor digital-analógico multiplicador de 12 bits com entrada serial DAC8043 (ANALOG DEVICES, INC), como mostrado na Figura 4.10. Com este circuito é possível ajustar ganhos de 1 à 4095, o que nos permite uma grande faixa de ganhos com um circuito bastante simples.

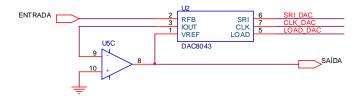


Figura 4.10 - Amplificador de ganho programável

As linhas de controle SRI\_DAC, CLK\_DAC e LOAD\_DAC são controladas pelo microcontrolador e são relativas ao carregamento do dado do conversor. Os ganhos são trocados para cada sinal e estes estão em fase com os sinais apresentados na Figura 4.9.

### 4.1.2.4 Fonte e placa serial isoladas

Para os circuitos de isolação foi utilizado um módulo já disponível da empresa Ventrix Tecnologia Ltda, denominado MP.V101.0002, que têm uma fonte isolada dentro das prescrições da família de Normas Técnicas NBR IEC 60601. Alimentando o módulo com +5V, este fornece duas fontes de +5V (uma para os circuitos analógicos e outra para os circuitos digitais) e uma outra fonte de -5V para os circuitos analógicos, todas já isoladas. Dentro deste módulo também é realizada a isolação dos sinais de comunicação serial, com o uso de opto-acopladores H11N1-M da FAIRCHILD SEMICONDUCTOR CORPORATION. Na saída da placa serial, e utilizando a mesma fonte de +5V utilizada para alimentar o módulo S.FNT.0002-4, foi incluído um circuito para conversão dos níveis de tensão da saída de comunicação serial ao padrão RS-232C, utilizando-se o circuito integrado MAX232C da MAXIM INTEGRATED PRODUCTS, INC.

## 4.1.3 Desenvolvimento e implementação do programa computacional em tempo real de interface para o sistema operacional Windows XP®

O programa computacional foi desenvolvido para ser executado em tempo real no sistema operacional Windows XP®. Esse programa se comunica com a placa de glicemia através da porta serial padrão RS-232C do computador pessoal, trocando informações nos dois sentidos. O programa computacional é capaz de traçar na tela do computador até 4 curvas simultâneas na velocidade de 25mm/s. Além disto, o programa também é capaz de enviar comandos de configuração à placa de glicemia a fim de ajustar a placa para as condições de monitorização necessárias, sempre com intervenção

do operador. Para o desenvolvimento central do programa foi utilizada a ferramenta de programação Delphi 2009 for win32 (CODE GEAR).

O programa computacional é capaz de detectar a frequência cardíaca do paciente e também os picos do sinal AC referentes aos dois LEDs, o valor médio DC também referente aos dois LEDS e a interferência da luz ambiente.

O programa desenvolvido mostra os resultados em apenas uma tela (apresentada na Figura 4.11). Nesta tela tem-se todos os controles necessários para aquisição de dados para estimação do valor da concentração de glicose no sangue.

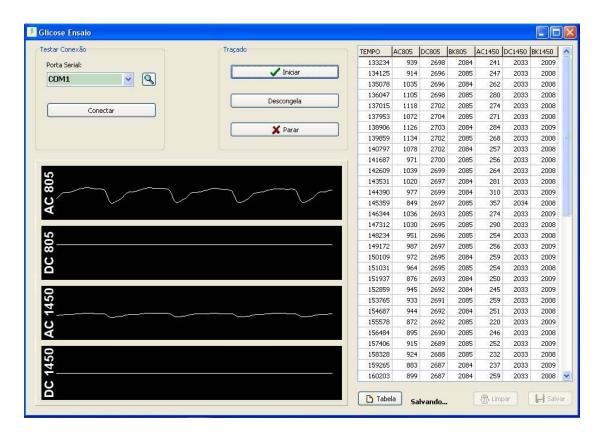


Figura 4.11 - Tela do programa computacional de interface

O programa desenvolvido inicia sua execução com a tela apresentada na Figura 4.11 sem os sinais apresentados. Inicialmente, deve-se pressionar o botão "Conectar"

para que o programa computacional encontre a placa de glicemia de forma automática.

Para tanto, a placa deve estar ligada e conectada ao computador pessoal.

Após posicionar o sensor no dedo do paciente, deve-se pressionar o botão "Inicar", para começar a captura dos sinais pelo programa computacional. Se necessário, pode-se também pressionar o botão "Parar" e interromper a aquisição de dados, por exemplo, para que o paciente possa se ausentar do exame por qualquer motivo. O botão "Congelar" / "Descongelar" tem a função de parar / continuar com a atualização do traçado na tela do computador pessoal, sem interromper a aquisição de sinal.

Os valores adquiridos pelo programa computacional são mostrados em uma tabela no lado direito da tela. Esta tabela pode então ser salva em qualquer mídia de armazenamento do computador pessoal para então ser utilizado pelo segundo programa computacional desenvolvido para análise e interpretação dos dados.

# 4.1.4 Desenvolvimento e implementação do programa computacional para análise e interpretação de dados para o sistema operacional Windows XP®

O programa computacional foi desenvolvido para ser executado no sistema operacional Windows XP®. Esse programa lê os dados salvos pelo programa computacional de interface em uma mídia de armazenamento do computador pessoal e realiza filtragens, correções e apresentações gráficas necessárias ao sinal. Para o desenvolvimento central do programa foi utilizada a ferramenta de programação Delphi 2009 for win32 (CODE GEAR).

A tela inicial desse programa computacional pode ser vista na Figura 4.12, onde tem-se a leitura dos dados gerados pelo programa computacional de interface já realizada e também já aplicadas as rotinas de processamento dos dados.

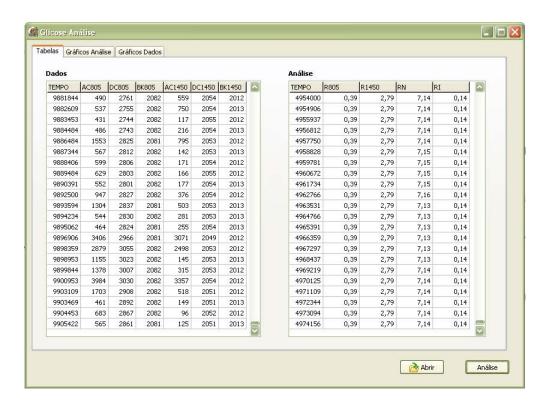


Figura 4.12 - Tela inicial do programa computacional de análise e interpretação.

Na tela acessada pela aba superior "Gráficos Análise", apresentada na Figura 4.13, pode-se ver a evolução dos valores de R (razão das razões) durante o exame de um paciente, enquanto que na tela acessada pela aba superior "Gráficos Dados", apresentada na Figura 4.14, pode-se ver os gráficos referentes aos dados originais adquiridos pelo programa computacional de interface e visualizar de forma clara os artefatos (principalmente de movimentação) ocorridos durante o exame.



Figura 4.13 - Tela com análise gráfica do exame de um paciente do programa computacional de análise e interpretação.

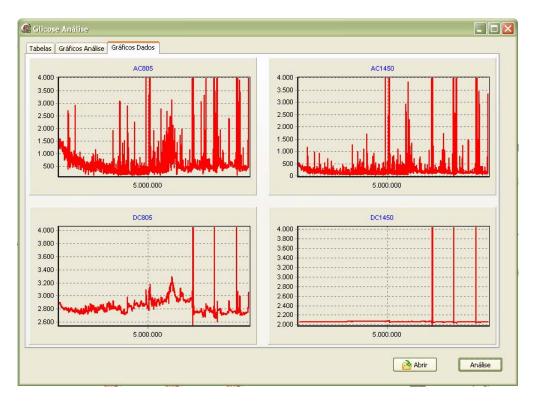


Figura 4.14 - Tela com análise gráfica dos dados iniciais do exame de um paciente do programa computacional de análise e interpretação.

### 4.2 Avaliação clínica do sistema de glicemia de pulso

Todos os resultados apresentados nesta seção se referem às medições realizadas com 20 voluntários no Laboratório de Engenharia Biomédica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo realizadas pelo sistema de glicemia de pulso desenvolvido.

Um total de 180 medidas do valor da glicemia foi utilizado, tendo sido anotado o valor referente à leitura da concentração de glicose realizada pelo monitor de glicemia comercial e o valor R apresentado pelo instrumento proposto, sendo realizadas sempre nove medições por voluntário. O monitor de glicemia utilizado foi o monitor de glicemia pessoal ACCU-CHECK ADVANTAGE (ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL) que pode ser visto na Figura 4.15.



Figura 4.15 - Monitor de glicemia pessoal ACCU-CHECK ADVANTAGE (Roche

Diagnóstica Brasil)

A validação foi realizada comparando-se o resultado obtido pelo sistema de glicemia proposto apresentado na Figura 4.1 com o resultado obtido pelo monitor de glicemia pessoal utilizado nas medições, apresentado na Figura 4.15.

As Tabelas de 4.1 a 4.20 apresentam os dados coletados dos vinte voluntários.

Tabela 4.1 – Dados coletados do voluntário ess1008

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	100	4,9481
2	0:16	117	5,3404
3	0:31	163	6,2407
4	0:47	184	6,5308
5	1:04	188	6,8101
6	1:31	176	6,4227
7	2:00	178	6,5939
8	2:30	174	6,6783
9	2:59	125	5,6103

Tabela 4.2 – Dados coletados do voluntário rabs1308

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	90	5,0880
2	0:15	123	5,7602
3	0:30	159	6,4938
4	0:48	153	5,8747
5	1:01	147	6,2115
6	1:30	114	5,6186
7	2:01	113	4,9588
8	2:30	67	4,0951
9	3:00	69	4,4378

Tabela 4.3 – Dados coletados do voluntário seas 1408

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	88	4,9377
2	0:15	126	5,7276
3	0:30	164	6,4931
4	0:45	181	6,7063
5	1:00	172	6,7247
6	1:31	159	6,0591
7	2:00	119	5,6589
8	2:30	132	5,5517
9	2:58	118	5,1762

Tabela 4.4 – Dados coletados do voluntário mcmm1708

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	97	4,7209
2	0:16	142	6,2262
3	0:31	191	6,5814
4	0:47	205	6,9118
5	1:02	215	7,5127
6	1:31	181	6,3244
7	2:02	168	6,7055
8	2:32	142	6,0607
9	3:00	160	5,6358

Tabela 4.5 – Dados coletados do voluntário cc2008

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	90	4,8530
2	0:16	116	5,8319
3	0:30	122	5,4451
4	0:46	137	5,8634
5	1:00	146	5,7118
6	1:32	135	5,8007
7	2:00	126	5,5629
8	2:30	116	5,5612
9	2:59	109	5,4235

Tabela 4.6 – Dados coletados do voluntário mlc0309

Medição	Instante de Medição	Glicosímetro Comercial	Valor R Instrumento
	(hora:minuto)	(mg/dl)	Proposto
1	0:00	96	5,1064
2	0:15	138	5,7713
3	0:30	174	6,3548
4	0:45	182	6,6171
5	1:01	175	6,6265
6	1:30	112	5,8313
7	2:00	121	5,6250
8	2:31	97	4,9145
9	2:59	75	4,4887

Tabela 4.7 – Dados coletados do voluntário css0809

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	92	4,8454
2	0:16	111	5,3760
3	0:30	152	6,0398
4	0:45	158	6,3197
5	1:00	150	5,9765
6	1:32	149	6,0570
7	2:00	119	5,5821
8	2:30	108	5,3625
9	2:59	95	4,9438

Tabela 4.8 – Dados coletados do voluntário daor1509

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	99	5,0403
2	0:15	129	5,6714
3	0:30	145	5,7920
4	0:45	164	6,1006
5	1:00	159	6,2417
6	1:30	154	6,2630
7	1:59	135	5,7461
8	2:32	130	5,6325
9	3:02	123	5,4625

Tabela 4.9 – Dados coletados do voluntário etk1609

NA 11 ~	Instante de	Glicosímetro	Valor R
Medição	Medição	Comercial	Instrumento
	(hora:minuto)	(mg/dl)	Proposto
1	0:00	110	5,3655
2	0:15	138	5,8765
3	0:30	186	6,6079
4	0:45	216	7,2064
5	1:00	208	7,0189
6	1:30	169	6,3378
7	2:00	139	5,9046
8	2:30	84	4,7396
9	2:59	64	4,1289

Tabela 4.10 – Dados coletados do voluntário esf1709

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	99	4,8490
2	0:15	109	5,4590
3	0:30	143	5,6652
4	0:46	180	6,8249
5	1:00	205	6,9791
6	1:29	192	6,7899
7	2:01	140	6,1068
8	2:36	131	6,4697
9	2:59	137	5,3680

Tabela 4.11 – Dados coletados do voluntário mrn1809

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	96	4,9272
2	0:16	135	5,7487
3	0:31	148	5,8399
4	0:46	197	7,0024
5	1:00	173	6,6104
6	1:38	163	6,1886
7	2:05	151	6,1143
8	2:34	125	5,4831
9	3:04	78	4,5922

Tabela 4.12 – Dados coletados do voluntário fhm2109

	Instante de	Glicosímetro	Valor R
Medição	Medição	Comercial	Instrumento
	(hora:minuto)	(mg/dl)	Proposto
1	0:00	93	4,8505
2	0:14	139	5,9639
3	0:32	176	6,7343
4	0:45	153	6,1616
5	1:00	120	6,6581
6	1:31	160	6,4189
7	2:00	147	5,8114
8	2:31	97	5,1878
9	3:00	63	4,0195

Tabela 4.13 – Dados coletados do voluntário sam3009

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	101	5,1730
2	0:15	119	5,5689
3	0:30	166	6,4853
4	0:45	191	6,6684
5	1:00	176	6,4706
6	1:30	173	6,4453
7	2:00	151	6,1417
8	2:30	135	5,6412
9	2:59	99	4,8568

 $Tabela\ 4.14-Dados\ coletados\ do\ voluntário\ mvbg 0810$ 

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	102	5,1711
2	0:15	122	5,5523
3	0:30	155	6,1131
4	0:45	167	6,2963
5	1:00	157	6,1387
6	1:29	116	5,4185
7	2:00	113	5,3573
8	2:30	118	5,2144
9	2:59	102	5,1897

Tabela 4.15 – Dados coletados do voluntário jctbm0910

	Instante de	Glicosímetro	Valor R
Medição	Medição	Comercial	Instrumento
	(hora:minuto)	(mg/dl)	Proposto
1	0:00	110	5,1619
2	0:17	132	5,6912
3	0:31	179	6,4536
4	0:47	208	6,8087
5	1:09	211	7,2504
6	1:35	174	6,3811
7	2:02	159	6,3371
8	2:32	158	6,0635
9	3:01	128	5,6227

Tabela 4.16 – Dados coletados do voluntário rcj1310

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	96	5,0025
2	0:15	148	5,9341
3	0:31	220	7,1701
4	0:45	213	7,1115
5	1:00	188	6,5286
6	1:30	156	6,2765
7	2:00	127	5,7335
8	2:30	84	4,7628
9	2:58	73	4,4223

Tabela 4.17 – Dados coletados do voluntário aga1410

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	98	4,7146
2	0:15	120	5,3752
3	0:30	181	5,9033
4	0:45	179	7,1782
5	1:02	181	6,4772
6	1:30	131	5,4505
7	2:01	174	6,9951
8	2:30	103	5,3989
9	3:00	75	4,5187

Tabela 4.18 – Dados coletados do voluntário gsm1510

Medição	Instante de Medição	Glicosímetro Comercial	Valor R Instrumento
•	(hora:minuto)	(mg/dl)	Proposto
1	0:00	96	5,2334
2	0:15	140	5,8762
3	0:30	148	6,0787
4	0:45	171	6,5129
5	1:00	182	6,7277
6	1:32	129	5,7671
7	2:02	118	5,5945
8	2:31	165	5,6078
9	3:02	121	5,6751

Tabela 4.19 – Dados coletados do voluntário fr1610

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	96	5,0116
2	0:15	147	6,1041
3	0:30	186	7,0885
4	0:45	194	7,0834
5	1:00	183	6,4467
6	1:30	132	5,8124
7	2:02	158	5,5599
8	2:30	123	5,3813
9	2:59	117	5,6787

Tabela 4.20 – Dados coletados do voluntário cam1910

Medição	Instante de Medição (hora:minuto)	Glicosímetro Comercial (mg/dl)	Valor R Instrumento Proposto
1	0:00	104	5,2102
2	0:16	154	6,0308
3	0:30	203	6,9315
4	0:46	221	7,1636
5	1:00	220	7,2656
6	1:30	160	6,1915
7	2:00	124	5,5022
8	2:31	74	4,4540
9	2:59	62	4,1860

Após a coleta de dados dos 20 voluntários, foi realizado um ajuste polinomial, considerando todos estes dados coletados, a fim de se determinar a melhor curva de calibração R para este conjunto de medidas. A curva foi ajustada através do comando polyfit do programa computacional MATLAB, sendo que foi utilizado um polinômio de segundo grau no ajuste da curva R, como comumente utilizado em oxímetros de pulso e mostrando-se também a melhor opção para o glicosímetro desenvolvido.

Levando em conta todos os voluntários, o polinômio ajustado que melhor representou a curva R foi dado por:

$$C_G = -55.6606 + 16.9413R + 2.7869R^2 (4.1)$$

apresentando uma exatidão de  $\pm$  10.33 mg/dl e uma precisão de  $\pm$  10.40 mg/dl.

A Tabela 4.21 apresenta a exatidão (Arms), o desvio médio (B), o desvio padrão (SDR) e a precisão (Ps) para os pares de medidas coletados do glicosímetro de pulso proposto em função das medidas lidas com o monitor de glicemia comercial para os diversos voluntários. Os cálculos foram realizados de acordo com as equações 3.12 a 3.15 apresentadas no Capítulo 3.

Tabela 4.21 – Cálculos da exatidão (Arms), do desvio médio (B), do desvio padrão (SDR) e da precisão (Ps) dos pares de medidas coletados do glicosímetro de pulso proposto em função das medições lidas com o glicosímetro comercial para os diversos voluntários

¥7-14	В	Arms	SDR	$P_{S}$
Voluntários	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
ess1008	-2.0770	5.4912	7.4178	5.3916
rabs1308	3.3698	11.7406	15.6291	11.9288
seas1408	2.0996	8.9283	11.3226	9.2043
mcmm1708	-3.6411	16.6316	21.2093	17.2126
cc2008	3.1095	9.7693	12.0589	9.8230
mlc0309	3.0653	10.0404	13.5804	10.1410
css0809	1.8288	4.5300	6.6921	4.3959
daor1509	-2.1906	5.6842	7.9534	5.5633
etk1609	-1.6115	5.0367	9.1994	5.0614
esf1709	2.1662	17.2033	19.8997	18.1017
mrn1809	-1,1893	4.7615	4.9150	4.8903
fhm2109	8.6797	21.3250	29.9100	20.6603
sam3009	-1.3629	6.0252	7.9060	6.2250
mvbg0810	-0.6121	4.7760	7.6860	5.0239
jctbm0910	-4.7635	8.3891	13.8248	7.3244
rcj1310	-2.1158	7.3316	14.0709	7.4455
aga1410	-0.4889	20.3475	24.9199	21.5755
gsm1510	0.5984	14.2425	16.0635	15.0931
fr1610	0.1223	14.9896	17.9013	15.8983
cam1910	-3.3095	5.9212	12.9971	5.2079

Posteriormente foi realizada uma comparação entre os dados do glicosímetro sob ensaio e os dados do glicosímetro comercial, objetivando uma verificação da possibilidade de obtenção de uma curva linear com coeficiente angular próximo ao unitário (curva identidade).

A Figura 4.16 apresenta o ajuste polinomial da curva R, enquanto que a Figura 4.17 apresenta a curva identidade comparando o glicosímetro proposto e o glicosímetro comercial, ambas levando em conta todos os voluntários.

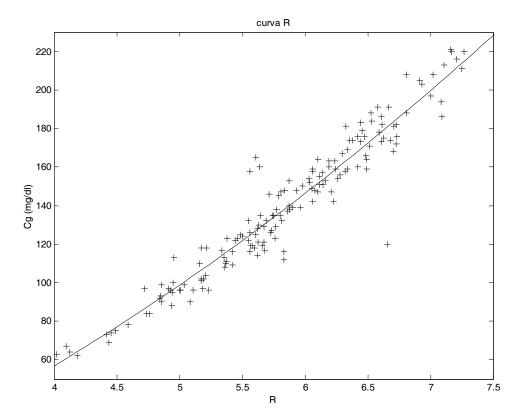


Figura 4.16 – Curva R

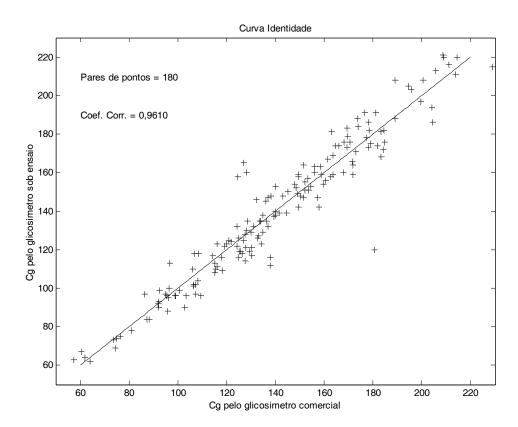


Figura 4.17 – Curva Identidade.

### 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A implementação e avaliação clínica do instrumento proposto, desenvolvido para monitorização contínua e não-invasiva da concentração de glicose no sangue arterial adotando o mesmo método que a oximetria de pulso, apresentou bons resultados (exatidão de ± 10,33 mg/dl e precisão de ± 10,40 mg/dl para faixa de 60 a 220 mg/dl) quando comparado com monitores de glicemia do tipo "ponta de dedo", que apresentam uma exatidão da leitura com desvios da ordem de 15 mg/dl para a faixa de medidas utilizadas (Böhme et al, 2003), o que é suficiente para o acompanhamento diário de pacientes diabéticos.

De acordo com as observações, a amplitude da componente contínua correspondente ao comprimento de onda de 1.350 nm aumenta junto com o aumento da concentração de glicose. Esta relação é inversa da observada quando utilizamos este método na oximetria de pulso utilizando o mesmo princípio.

Com relação aos equipamentos disponíveis comercialmente, esta implementação apresenta diversas vantagens. Dentre elas, pode-se destacar a facilidade de utilização pelo próprio paciente, a rapidez de obtenção da medida, o conforto proporcionado pelo sensor óptico utilizado e a capacidade de utilização por longos períodos, permitindo levantar facilmente o perfil glicemíco do paciente.

Com relação aos equipamentos que hoje estão sendo estudados, disponíveis na literatura, pode-se dizer que o instrumento proposto apresenta uma facilidade maior de utilização, podendo informar possíveis erros de utilização por meio de algorítmos

simples, apresenta uma maior capacidade de compactação, não necessita de ambiente específico para utilização, não utiliza descartáveis ou consumíveis, diminuindo o custo financeiro da monitorização contínua, não necessita de indução de corrente ou tensão elétrica no paciente, não necessita perfurar o paciente para medição ou implante de uma parte do instrumento.

O instrumento também pode ser construído com baixo custo financeiro, uma vez que utiliza como base uma tecnologia já bastante difundida no ambiente de saúde, não sendo necessário o desenvolvimento de algum ítem de baixo consumo e elevado custo.

Os circuitos elétricos adotados para implementação da placa de glicemia mostraram-se adequados à aplicação, tendo um desempenho satisfatório para a necessidade de acompanhamento de pacientes diabéticos. Estes circuitos também proporcionam uma excelente capacidade de miniaturização, permitindo a construção de instrumentos pequenos, como por exemplo, do tamanho de um sensor de dedo utilizado pela oximetria de pulso, facilitando a adesão do paciente ao controle da doença. Estes circuitos também permitem uma construção de baixo consumo, permitindo que seja alimentado por baterias ou pilhas.

Os programas computacionais desenvolvidos também apresentaram bons resultados, conseguindo executar suas tarefas de forma similar a um programa em tempo real, mesmo com o computador pessoal executando outras tarefas. Isso torna-se interessante, por exemplo, em um exame de curva glicêmica, onde o computador pessoal analisa os dados do paciente por um longo intervalo de tempo (até 6 horas), não limitando o uso do computador pessoal durante esse tempo. Este programas também podem ser aprimorados para permitir o armazenamento do acompanhamento diário do paciente, a fim de permitir uma análise mais profunda do controle da doença.

Uma ampla pesquisa relativa a artigos e patentes nacionais e internacionais foi realizada permitindo a conclusão que não houve qualquer publicação ou depósito de patente colidente com o método de medição utilizado neste trabalho. Conseqüentemente, um pedido de patente internacional já foi requerido pelos autores.

A sequência natural deste trabalho será a realização de outro estudo com comprimentos de ondas diferentes, aproximadamente em 1450nm ou 1900nm, onde se tem uma maior absorção das moléculas de glicose (Malin et al, 1999), utilizando também componentes com uma potência luminosa maior do que as disponíveis comercialmente na época de realização deste trabalho, pois nestes comprimentos de onda ocorre uma grande atenuação nos tecidos humanos.

Ainda poderão ser utilizados vários outros pares de glicosímetros de pulso e LEDs, a fim de se aumentar o número de medições realizadas e também conseguir captar as variações relativas a componentes eletrônicos utilizados na construção do instrumento em questão, bem como variações de comprimentos de onda e temperatura do sensor.

A realização de outro estudo de avaliação clínica desta vez em laboratório de análises clínicas é desejável, onde se conseguiria facilmente um maior número de voluntários e uma faixa mais ampla de valores de glicemia, além disso, poder-se-ía realizar a comparação com um padrão mais exato que o utilizado.

Também poderão ser desenvolvidas implementações que venham a aumentar o desempenho do sistema durante o transporte de pacientes, utilizando algoritmos que reduzam o efeito de artefatos de movimentação, diminuindo assim a ocorrência de falsos alarmes.

Novos tipos de sensores e a miniaturização do sistema também poderão ser implementados, a fim de melhorar a captação de sinais, e ampliar as aplicações para o

sistema e tornar o sistema portátil que opere com o uso de baterias de longa duração, permitindo sua utilização em qualquer ambiente onde o paciente necessite.

### **ANEXO** A

ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO DA REVISTA

IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING.

# Pulse Glucometer

Roberto Castro Jr., José Carlos T. de B. Moraes

Abstract - This paper describes the development and the clinical evaluation of a continuous non-invasive monitoring device for blood glucose concentration in arterial blood. The adopted method was the same one used in pulse oximetry for determining arterial blood saturation. The measurement system developed in this project to determine pulse blood glucose level was based on an optical sensor similar to the pulse oximetry sensors using wavelengths of 805 and 1350 nm. A clinical trial of the device was performed with 20 volunteers, both male and female, aged 16 to 63, weighting 48 to 112 kg and of different races. For this group of volunteers the device presented an accuracy (Arms) e standard deviation (SDR) in the magnitude of 10 mg/dl, considered very good when compared to blood glucose monitors of the "fingertip" type, which presents a reading accuracy in the magnitude of 15 mg/dl for the range of measurements employed.

Index Terms— Blood Glucose monitoring, Non-invasive measurement, Diabetes, Near-infrared

### I. INTRODUCTION

CAPILLARY blood glucose level (the concentration of glucose in the blood) measurements are gaining more and more importance as a tool for patients controlling diabetes, but there are still limitations, such as patient adhesion to treatment and incomplete data from very few measurements taken throughout the day. As a result, new measurement methods and processes and more comfortable devices for the continuous measuring of blood glucose levels are being researched, since a single blood glucose level test such as the ones currently performed in clinics does not provide enough information for good patient evaluation. A lot more is necessary to keep diabetes well controlled, and several measurements of glucose levels are necessary to adjust treatment according to each patient's needs.

The developed device is based on a completely non-invasive, painless and discomfort-free method for continuous monitoring of glucose concentration in arterial blood using the same method as pulse oximetry [33, 34].

Pulse oximeters became commercially available in the 80s and have experienced an enormous growth in use ever since because the information they supply allows the early discovery of problems in oxygen supply to tissues. Oximeters estimate the saturation of oxygen in arterial blood, providing vital information about the patient's cardio-respiratory system. Pulse oximeters estimate the saturation of oxygen in a simple,

non-invasive form, directly in arterial blood, hence the motivation for this study.

A lot of research is being made about blood glucose level measurements, and devices which analyze glucose concentrations in interstitial liquid using micro surface resonance sensor [1] and micromachine amperometric cells [2] have been proposed. A glucose sensor using biocompatible polymers was also proposed [3], and devices employing micro-electro-mechanical (MEMS) have been suggested by Zhao et al. [4] and Huang et al. [5]. Sensors using the eyes as measurement sites have also been divulged [6, 7]. Liu et al. [8] proposed a subcutaneous sensor using reverse iontophoresis. Jacobs et al. [9] studied otoacoustic emission with blood glucose levels, Lumbroso et al. [10] developed a bioimpedance sensor for glucose recognition, whereas Maruo et al. [11] have published an article describing a system using near-infrared, Chaudhary et al. [12] used dissolved core alginate microspheres as "smarttatto" for glucose measurements, Park et al. [13] used a nonenzymatic glucose sensor, Lee and Cui [14] built layer-bylayer self-assembled single-walled carbon nanotubes and Garret et al. [15] developed PH-insensitive glucose indicator, among many others. The measuring methods adopted in those studies differ in their proposed instrumentation methods because they do not use optics as a measurement principle, or because they do not use the pulsing characteristic of arterial blood in the described methods.

Several studies were also found regarding the development of a non-invasive instrument for blood glucose concentration measurements, especially those using infrared spectroscopy [16]. Recently, Yamakoshi et al. [17-20] developed a new technique for non-invasive measurements using the pulsing characteristic of blood, covering the wavelength from 900 to 1700nm, scanning at a maximal spectral rate of 1800 spectra/s, with a minimum exposure time of 20  $\mu s$ , differing from the method proposed in this article, which employs only two fixed wavelengths to perform the measurements.

Several other studies also used spectroscopy as basis for measuring blood glucose concentration [21-27]. Maruo et al. have also been researching the use of near-infrared [28-32], but those (and some others) do not use the pulsing characteristic of arterial blood.

No patents were found to use the same measuring method for pulse glicosimeters as the one in this study.

Patents of non-invasive methods to estimate blood glucose concentration have been found, however, based on the speed of sound through blood and conductivity and technical capacity of blood for such. Patents for manufacturing methods

of test strips for glucose measurements in blood samples with measurement devices of the "fingertip" type were also found.

Several of the other patents found describe, as yet, invasive methods for measuring blood glucose levels, which also employ test strips that need dark or limited lighting environments.

The search also yielded patents which propose non-invasive methods using several light sources, but which do not use the pulsing characteristic of arterial blood, only the DC levels of transmission for each light source. There are also methods proposed for the continuous monitoring of blood glucose which use light emission through blood, but those use implanted sensors.

Several other patents prescribe methods which do not employ light emission through arterial blood, such as colorimetric methods, conductive adhesives, fluorescent contrasts, (implanted) electric-chemical sensors, implants, specific reagents, other physical parameters and biosensors.

In conclusion, a broad search of world patents and articles was made, and no other publication or patent suggesting a similar method to the one presented in this paper was found. Therefore, an international patent has been requested by the authors.

#### II. MATERIALS AND METHODS

The Beer Law (also called Beer-Lambert Law or Bouguer Law) describes the attenuation of light passing through a uniform medium which contains an absorbent substance. If monochromatic light with an intensity  $I_0$  falls upon a medium, part of this light is transmitted through the medium and another part is absorbed. The intensity I of light propagating through the medium is reduced exponentially with distance, according to the following equation:

$$I = I_0 e^{-\varepsilon(\lambda)cd} \tag{1}$$

where  $\varepsilon(\lambda)$  is the extinction or absorption coefficient of the absorbent substance for a specific wavelength  $\lambda$ , c is the concentration of the absorbent substance, which is constant for the medium, and d is the length of the optical path through the medium.

Transmittance (T) of light propagating through a medium with an absorbent substance is defined as the ratio of transmitted light I to incident light  $I_0$ , i.e.,

$$T = \frac{I}{I_0} \tag{2}$$

The absorbance which is not dispersed in this process, normally referred to simply as absorbance (A), is defined by:

$$A = -\ln(T) = \varepsilon(\lambda)cd \tag{3}$$

The Beer Law properties are also valid if more than one light absorbent substance is present in the medium. Each absorbent contributes its part to the total absorbance. The mathematical representation of this absorbent system is defined by the superposition of the individual absorbents, i.e., the total absorbance  $A_t$  resulting from the travel of light in a medium with n absorbent substances is the sum of the n independent absorbances, according to the following equation:

$$A_{t}(\lambda) = \varepsilon_{1}(\lambda)c_{1}d_{1} + \varepsilon_{2}(\lambda)c_{2}d_{2} + \dots +$$

$$+ \varepsilon_{n}(\lambda)c_{n}d_{n} = \sum_{i=1}^{n} \varepsilon_{i}(\lambda)c_{i}d_{i} = \sum_{i=1}^{n} \varepsilon_{i}(\lambda)c_{i}d$$

$$(4)$$

where d is the length of the optical path, which is constant for all substances and wavelengths.

Therefore, the Beer Law enables the determination of unknown concentrations of n different absorbent substances in a homogeneous medium, if light absorbance is measured for n different wavelengths and if the extinction coefficients of the substances are known. Thus, the concentrations are provided by the solution of a system with n equations and n variables.

The proposed instrument determines the concentration of arterial blood glucose using the measurements of light absorbance in live tissues with two different wavelengths ( $\lambda_I$  e  $\lambda_2$ ). Considering that all other absorbents will maintain their concentrations constant, a system of 2 equations and 2 variables is obtained.

The method also uses the effect of the arterial pulse to differentiate the arterial blood absorbance from the one presented by the other absorbents. The arterial pulse is related to the cardiac cycle.

Light propagating through biological tissues (such as the finger or the earlobe) is absorbed by different absorbent substances. The light absorbents in the region of interest are skin pigmentation, bone, arterial blood and venous blood.

Arteries contain more blood during systole than during diastole and, therefore, their diameter increases during systole due to the increase in pressure. Such effect takes place in arteries and arterioles, but not in veins. Light absorbance in tissues containing arteries increases during systole, mainly due to the increase in the amount of absorbent substances and also because the length of the optical path increases. This alternating portion of the total absorbance, corresponding to the relative absorbance due to the pulsing component or arterial blood and referred to as the alternated component of the total absorbance AC, is distinct from the absorbance in venous blood, of which there is a constant amount in arterial blood, and from the absorbance in other non-pulse components, such as skin pigmentation, which constitute the continuous component of the total absorbance DC, i.e.,

$$A_t = f(AC, DC) \tag{5}$$

The alternated portion of the light absorbed by live tissues normally does not exceed 1% to 2% of the constant absorbance [33]. The electrical signal resulting from the transmitted light, which varies over time, is known as the pletismographic signal.

The intensity of light propagating through a tissue during diastole is high  $(I_H)$ . The absorbents present during diastole are related to the continuous DC component of total absorbance. The diameter of arterial vessels is minimum, the absorbance relative to arterial hemoglobin is minimum and the amount of light transmitted is large  $(I_H)$ , presenting a peak such as the one in Fig. 1.

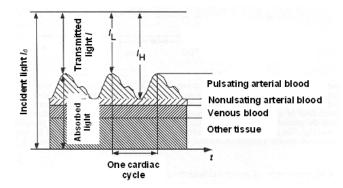


Fig. 1. Light absorption and transmission in live tissues [33].

Different reasons account for the choice of wavelengths used to determine glucose concentration on arterial blood. The red pigmentation of skin absorbs most of the light with wavelengths bellow 600nm and, therefore, it is not appropriate to measure light absorbance in this range. The wavelength of 805nm was used as a reference, since there is low influence of hemoglobin at this value because the spectral absorbance curves for reduced hemoglobin and oxygenated hemoglobin present relatively flat and close segments [35], as presented in Fig. 2, where the crossing of the oxyhemoglobin and reduced hemoglobin curves is clearly shown.

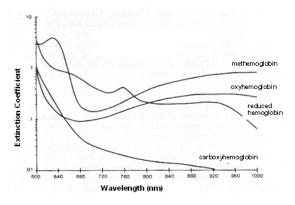


Fig. 2. Extinction coefficients for the most common types of hemoglobin [33].

Fig. 3 shows the absorbance of the glucose molecule for the wavelengths of interest in the instrument proposed to measure glucose concentration in arterial blood.

Wavelengths of 1400nm to 2400nm [36] are necessary to obtain significant variations in light transmitted through glucose. Thus the wavelength of 1350nm was chosen due the current availability of commercial diodes for light emission of this value, close enough to the recommended range.

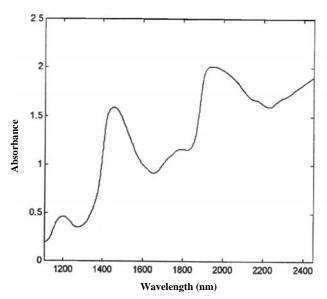


Fig. 3. Extinction coefficients for glucose [36].

The readings in the pulse glucometer will be an estimate of the glucose concentration in arterial blood derived from the Beer Law as a function of the ratio of absorbances in two wavelengths, i.e.,

$$C_G = f \left( \frac{At_1}{At_2} \right) \tag{6}$$

Due to the non-linearity of LEDs, photodetectors and light absorbance in tissues, the absorbances  $At_1$  e  $At_2$  must be normalized with a ratio [33]. The intensity of light measured for a given wavelength  $\lambda$  must be normalized before it is compared to the results of the measurement performed for another wavelength, due to the fact that each LED emits light with different intensities as a function of  $\lambda$ , due to the absorbance characteristics of the continuous components and to the sensitivity of photodetectors and due to variations in tissue absorption and absorbent length from one patient to the other [37]. The normalized signal  $I_n$  is calculated by dividing the intensity of transmitted light by the value of its maximum peak in the cardiac cycle ( $I_{\rm H,1}$  for the wavelength of 805nm and  $I_{\rm H,2}$  for the wavelength of 1350nm), according to equation

$$I_n = \frac{I}{I_H} \tag{7}$$

The transmitted light intensity signals normalized for both wavelengths are independent from the level of incident light and from the non-linearity of the photodetector, as shown in Fig. 4. An AC component of the normalized signal only represents the variation in transmitted light caused by the pulsing of arterial blood and can be compared to other AC components. Those AC components depend on the absorbents present in arterial blood (Glucose and Others) e on the optical length *d* by the variation in artery volume.

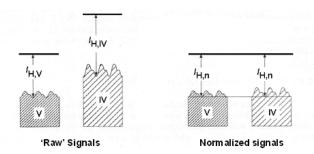


Fig. 4. Normalization of light signals intensities [33].

Light absorbance is thusly obtained in normalized form, by calculating the natural logarithm of normalized transmitted light intensity [33]. The total absorbance due only to alternated components is obtained by dividing the incident signal by the intensity of light when transmitted during diastole and calculating the total absorbance. The ratio R of those absorbances, normalized for the wavelengths  $\lambda_I$ =805nm and  $\lambda_2$ =1350nm, dependent only on the light absorbents present in arterial blood, is given by:

$$R = \frac{A_{t,1}}{A_{t,2}} = \frac{\ln\left(\frac{I_{L,1}}{I_{H,1}}\right)}{\ln\left(\frac{I_{L,2}}{I_{H,2}}\right)}$$
(8)

where  $I_{L,1}$  and  $I_{L,2}$  correspond to the minimum value of the signal transmitted during diastole for the wavelengths of 805nm and 1350nm, respectively, and  $I_{H,1}$  and  $I_{H,2}$  correspond to the maximum value of the signal transmitted during systole for the wavelengths of 805nm and 1350nm, respectively.

The incident light propagating through human tissue is not decomposed only in absorbed light and transmitted light, as proposed by the Beer Law. For some light components there are the phenomena of reflection and dispersion.

Skin surface, tissues, muscles, bone and specially blood cause dispersion of light, which increases the absorbance of light. Blood is not a homogeneous liquid and it is capable of non-linear absorbances such as the ones obtained when glucose concentration varies [38].

Due to the factors above, most of the equipment employing this measurement method use the R ratio, known as ratio of ratios or modulation ratio, which can be defined exactly by the equation 8, but which, due to deviations and imperfections in the setup of the measurement process, is normally approximated using the relationship:

$$R \approx \frac{AC_1/DC_1}{AC_2/DC_2} \tag{9}$$

where the AC component is the alternated variation from peak to valley of the cardiac frequency signal and the DC component is the average of all light intensity transmitted for all wavelengths used.

In order to relate the values calculated for the R ratio with the glucose concentration value  $C_G$  presented by the pulse glucometer, the equation for the theoretical calibration curve based on Beer Law may be modified as described by Mendelson and Kent [40], resulting in:

$$C_G = \frac{k_1 - k_2 R}{k_3 - k_4 R} \tag{10}$$

Another approximation for the mathematical representation of the calibration curve uses a polynomial such as the one found in several pulse oximeters [41], i.e.,

$$C_G = k_1 + k_2 R + k_3 R^2 (11)$$

where the constants  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  and  $k_4$  are determined through calibration and clinical studies in order to obtain the best adjustment for the calibration curve.

To calculate the R value this study used the average of the R values for 12 consecutive cardiac cycles, generating an average delay of 6 cardiac cycles (approximately 6 seconds) in the presentation of the value estimated by the instrument, which proved acceptable for blood glucose measurements. The detection of a heartbeat in the tested instrument was performed using a real time algorithm to qualify oscillatory biological signals proposed by Navakatian et al. [39].

Accuracy (Arms), average deviation (B), standard deviation (SDR) and precision (Ps), as suggested by Severinghaus [21], were calculated for several conditions with the use of the following mathematical expressions:

$$Arms = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gr_i)^2}{n}}$$
 (12)

$$B = \frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gr_i)}{n} \tag{13}$$

$$SDR = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (G_{i} - Gfit_{i})^{2}}{n - 2}}$$
 (14)

$$Ps = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (G_i - Gr_i - B)^2}{n-1}}$$
 (15)

where n is the number of measurement pairs used,  $G_i$  is the i<sup>th</sup> blood glucose level value estimated by the pulse glucometer hereby proposed,  $Gr_i$  is the i<sup>th</sup> reference value presented by the commercial personal blood glucose level monitor of the "fingertip" type and  $Gfit_i$  is the i<sup>th</sup> blood glucose level value, adjusted with the polynomial curve.

The necessary tests to validate the proposed instrument are typically performed in a clinical environment. It is necessary to include in the demographic sample people from both genders, several different ages and skin pigmentation

A test with 20 human volunteers was performed in order to validate the proposed device. The glucometer performance was checked by comparing its readings with the blood glucose level values determined by a commercial blood glucose level monitor used as reference.

Twenty human volunteers, both male and female, aged 16 to 63, weighing 48 to 112 kg and belonging to different races were tested. The volunteers were oriented to maintain their regular eating habits, without carbohydrate restrictions for the 72 hours prior to the exam, to not exercise on the day of the exam, to not eat during the exam and to fast for 8 to 12 hours before the exam. The test protocol decreed that, if the blood glucose level after fasting was measured above 140 mg/dl, the test would not be performed; such did not happen.

The test was performed by monitoring the blood glucose level (glucose concentration in the blood) for 3 continuous hours with the proposed device and by taking nine blood glucose level measurements using a commercial personal blood glucose level monitor of the "fingertip" type (ACCUCHECK ADVANTAGE – Roche Diagnóstica Brasil). For each measurement taken with the commercial personal blood glucose level monitor it was necessary to puncture the finger to collect a small blood sample using a disposable lancet. Samples were collected after fasting and 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes after the ingestion of 75 grams of glucose.

#### III. PRESENTATION AND ANALYSIS OF RESULTS

All results presented refer to the twenty volunteers that were part of the clinical trial. A total of 180 measurements of blood glucose level values were used; the values recorded were the ones referring to the reading on the commercial blood glucose level monitor and the R values presented by the

proposed instrument, with nine measurements taken for each volunteer.

Table I presents the data collected from a volunteer (jctbm0910) to exemplify the process.

TABLE I
DATA COLLECTED FROM VOLUNTEER JCTBM0910

Measurement	Measurement instant (hour: minute)	Commercial glucometer (mg/dl)	R Value Proposed Device	
1	0:00	110	5.1619	
2	0:17	132	5.6912	
3	0:31	179	6.4536	
4	0:47	208	6.8087	
5	1:09	211	7.2504	
6	1:35	174	6.3811	
7	2:02	159	6.3371	
8	2:32	158	6.0635	
9	3:01	128	5.6227	

After collecting data from the 20 volunteers, a polynomial adjustment was made considering all data collected in order to determine the best calibration curve R for this given measurement group. The curve presented in this section was adjusted with the polyfit function of the MATLAB software and a second degree polynomial was used to adjust the R curve, as is commonly used for pulse oximeters and which is also the best option for the developed glucometer.

Considering all volunteers, the adjusted polynomial which best represented the R curve was given by:

$$C_G = -55.6606 + 16.9413R + 2.7869R^2 (16)$$

with an accuracy of  $\pm$  10.33 mg/dl and a precision of  $\pm$  10.40 mg/dl.

Table II presents the accuracy (Arms), the average deviation (B), the standard deviation (SDR) and the precision (Ps) of the measurement pairs collected from all volunteers with the proposed pulse glucometer as a function of the measurements taken with the commercial blood glucose level monitor. Calculations were performed according to the equations (12) to (15).

TABLE II

CALCULATIONS OF ACCURACY (ARMS), AVERAGE DEVIATION (B), STANDARD DEVIATION (SDR) AND PRECISION (PS) OF THE MEASUREMENT PAIRS COLLECTED FROM THE TESTED PULSE GLUCOMETER AS A FUNCTION OF THE MEASUREMENTS TAKEN WITH THE COMMERCIAL GLUCOMETER FOR SEVERAL VOLUNTEERS

Volunteers	В	Arms	SDR	Ps
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
ess1008	-2.0770	5.4912	7.4178	5.3916
rabs1308	3.3698	11.7406	15.6291	11.9288
seas1408	2.0996	8.9283	11.3226	9.2043
mcmm1708	-3.6411	16.6316	21.2093	17.2126
cc2008	3.1095	9.7693	12.0589	9.8230
mlc0309	3.0653	10.0404	13.5804	10.1410
css0809	1.8288	4.5300	6.6921	4.3959
daor1509	-2.1906	5.6842	7.9534	5.5633
etk1609	-1.6115	5.0367	9.1994	5.0614
esf1709	2.1662	17.2033	19.8997	18.1017
mrn1809	-1,1893	4.7615	4.9150	4.8903
fhm2109	8.6797	21.3250	29.9100	20.6603

sam3009	-1.3629	6.0252	7.9060	6.2250
mvbg0810	-0.6121	4.7760	7.6860	5.0239
jctbm0910	-4.7635	8.3891	13.8248	7.3244
rcj1310	-2.1158	7.3316	14.0709	7.4455
aga1410	-0.4889	20.3475	24.9199	21.5755
gsm1510	0.5984	14.2425	16.0635	15.0931
fr1610	0.1223	14.9896	17.9013	15.8983
cam1910	-3.3095	5.9212	12.9971	5.2079

Afterwards the data from the tested glucometer were compared to the data from the commercial glucometer in order to verify the possibility of obtaining a linear curve with an angular coefficient near one unit (identity curve).

Fig. 5 and Fig. 6 present the polynomial adjustment for the R curve and the identity curve, when comparing the tested glucometer with the commercial glucometer, both considering all volunteers.

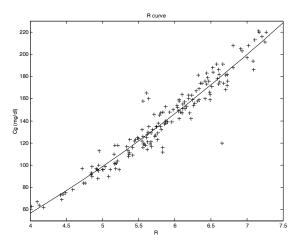


Fig. 5. R Curve.

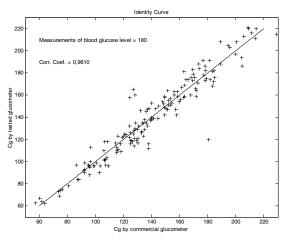


Fig. 6. Identity Curve.

### IV. CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

The proposed device, developed for continuous noninvasive monitoring of glucose concentration on arterial blood adopting the same method used in pulse oximetry presented good results (accuracy of  $\pm$  10.33 mg/dl and precision of  $\pm$  10.40 mg/dl) when compared to blood glucose level monitors of the "fingertip" type, which present readings with an accuracy in the magnitude of 15 mg/dl for the range of measurements used [43], enough for the daily monitoring of diabetes patients.

An extensive search of national and international patents and articles was conducted, allowing the conclusion that there is no publication or patent deposited of the measurement method used in this work. Therefore, an international patent was requested by the authors.

The natural sequence after this work is the development of another study using different wavelengths, in the range of 1450nm or 1900nm, where there is a greater absorption of glucose molecules [36], and also using components with better light power than the ones commercially available when this work was performed, since there is great attenuation in human tissues for those wavelengths.

Several other pairs of pulse glucometers and LEDs can also be used in order to increase the number of measurements taken and also in order to capture the variations relative to the electronic components used to build the proposed device, as well as variations in wavelength and sensor temperature.

Future perspectives involve performing another clinical trial, this time in a clinical analysis laboratory, where a greater number of volunteers and a wider range of blood glucose levels would be available.

#### REFERENCES

- D. Li, X. Huang, X. Hu, K. Xu, R. C. Roberts, and N. Tien, "Analysis of Glucose Concentration in Interstitial Fluid by Micro Surface Plasmon Resonance Sensor," Fourth International Conference on Networked Sensing System, pp. 106-109, 2007.
- [2] R. Dudde, G. Piechotta and R. Hintsche, "Micromachined Amperometric Cells for Continuous Monitoring of Glucose and Lactate," Transdisciplinary Conference on Distributed Diagnosis and Home Healthcare, pp. 1-4, 2006.
- [3] H. Kudo, T. Sawada, M. X. Chu, T. Saito, K. Otsuka, Y. Iwasaki and K. Mitsubayashi, "Flexible Glucose Sensor Using Biocompatible Polymers," 5<sup>th</sup> IEEE Conference on Sensors, pp. 620-623, 2006.
- [4] Y. J. Zhao, A. Davidson, J. Bain, S. Q. Li, Q. Wang and Q. Lin, "A MEMS viscometric glucose monitoring device," Solid State Sensors, Actuators and Microsystems, vol. 2, pp. 1816-1819, 2005.
- [5] X. Huang, S. Li, J. Schultz, Q. Wang and Q. Lin, "A MEMS Sensor for Continuous Monitoring of Glucose in Subcutaneous Tissue," IEEE 22<sup>nd</sup> International Conference on MEMS, pp. 352-355, 2009.
- [6] A. Ergin and G. A. Thomas, "Noninvasive detection of glucose in porcine eyes," Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast Bioengineering Conference, pp. 246-247, 2005.
- [7] C. Geddes, "Ophthalmic glucose monitoring using disposable contact lenses," 26<sup>th</sup> Annual International IEMBS, vol. 2, pp. 5122-, 2004.
- [8] J. Liu, C. Liu, H. Liu, L. Jiang, Q. Yang and X. Cai, "Study of Noninvasive Sampling of Subcutaneous Glucose by Reverse Iontophoresis," 2<sup>nd</sup> IEEE International NEMS, pp. 707-710, 2007.
- [9] P. G. Jacobs, E. A. Wan and D. Konrad-Martin, "On correlation otoacoustic emissions with blood glucose levels," 30<sup>th</sup> Annual International EMBS, pp. 4704-4707, 2008.
- [10] R. Lumbroso, N. Naas, L. K. Beitel, M. F. Lawrence and M. A. Trifiro, "Novel Bioimpedance Sensor for Glucose Recognition," International Symposium on Signals, Systems and Electronics, PP. 41-43, 2007.
- [11] K. Maruo, M. Tsurugi, J. Chin, T. Ota, H. Arimoto, Y. Yamada, M. Tamura, M. Ishii and Y. Ozaki, "Noninvasive blood glucose assay using

- a newly developed near-infrared system", IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, vol. 9, pp- 322-330, 2003.
- [12] A. Chaudhary, M. Raina, M. J. McShane and R. Srivastava, "Dissolved core alginate microspheres as smart-tattoo glucose sensors," Annual International EMBC, pp. 4098-4101, 2009.
- [13] D. J. Park, Y. J. Lee, J. Y. Park and D. H. Kim, "Long-term stable nonenzymatic glucose sensor for continuously monitoring system applications," 3<sup>rd</sup> IEEE International NEMS, pp. 704-707, 2008.
- [14] D. Lee and T. Cui, "Layer-by-layer Self-Assembled Single-Walled Carbon Nanotubes Based Ion-Sensitive Conductometric Glucose Biosensors," IEEE Sensors Journal, vol. 9, pp. 449-456, 2009.
- [15] J. R. Garret, X. Wu and K. Ye, "Development of a pH-Insensitive Glucose Indicator for Continuous Glucose Monitoring," IEEE Region 5 Technical Conference, pp. 171-174, 2007.
- [16] O. S. Khalil, Non-invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium," Diabetes Technol. Ther., vol. 6, pp. 660-697, 2004.
- [17] Y. Yamakoshi, M. Ogawa, T. Yamakoshi, M. Satoh, M. Nogawa, S. Tanaka, T. Tamura, P. Rolfe, and K. Yamakoshi, "A New Non-invasive Method for Measuring Blood Glucose Using Instantaneous Differencial Near Infrared Spectrophotometry," Proceedings of 29<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 2964-2967, Lyon, 2007.
- [18] K. Yamakoshi, "A Non-invasive Blood Constituent Measuring Instrument and Measuring Method," Intern. Patent No. PTC/JP03/03587.
   [19] K. Yamakoshi, and Y. Yamakoshi, "Pulse Glucometry – A New
- [19] K. Yamakoshi, and Y. Yamakoshi, "Pulse Glucometry A New Approach for Noninvasive Blood Glucose Measurement Using Differencial Near Infrared Spectrophotometry," J. Biomed. Opt. vol. 11(5), pp 1-11, 2006.
- [20] Y. Yamakoshi, K. Yamakoshi, M. Nogawa, T. Yamakosi, and S. Tanaka, "A New Approach for Noninvasive Blood Glucose Measurement Using Differential Near Infrared Spectrophotometry," Proceedings of World Congress on Medicla Physics and Biomedical Engineering 2006, Seoul, 2006
- [21] L. Yun-Han, H. Fu-Rong, L. Shi-Ping, and C. Zhe, "Detection Limit of Glucose Concentration with Near-Infrared Absorption and Scattering Spectroscopy," Chin. Phys. Lett., Vol. 25, No. 3, pp. 1117-1119, 2008.
- [22] O. Amir, D. Weinstein, S. Zilberman, M. Less, D. Perl-Treves, H. Primack, A. Weinstein, E. Gabis, B. Fikhte, and A. Karasik, "Continuous Noninvasive Glucose Monitoring Technology Based on Occlusion Spectroscopy," Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 1 (4), pp. 463-469, 2007.
- [23] K. Xu, Q. Qiu, J. Jiang, and X. Yang, "Non-invasive glucose sensing with near-infrared spectroscopy enhanced by optical measurement conditions reproduction technique," Optics and Lasers in Engineering, Vol. 43, pp. 1096-1106, 2005.
- [24] S. Hahn, G. Yoon, G. Kim, and S. Park, "Reagentless Determination of Human Serum Components Using Infrared Absorption Spectroscopy," Journal of the Optical Society of Korea, Vol. 7, No. 4, pp 240-244, 2003.
- [25] C. Petibois, B. Rigalleau, A. Melin, A. Perromat, G. Cazorla, H. Gin, and G. Déléris, "Determination of Glucose in Dried Serum Samples by Fourier-Transform Infrared Spectroscopy," Clinical Chemistry Vol. 45 (9), pp 1530-1535, 1999.
- [26] F. M. Ham, G. M. Cohen, and B. Cho, "Glucose Sensing Using Infrared Absorption Spectroscopy and a Hybrid Artificial Neural Network," Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vol. 13, No. 4, pp. 1574-1576, 1991.
- [27] Y. Mendelson, A. C. Clermont, R. A. Peura, and B. C. Lin, "Blood Glucose Measurement by Multiple Attenuated Total Reflection and Infrared Absorption Spectroscopy," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 17, No. 5, pp. 458-465, 1990.
- [28] K. Maruo, M. Tsurugi, J. Chin, T. Ota, H. Arimoto, Y. Yamada, M. Tamura, M. Ishii, and Y. Ozak, "Noninvasive Blood Glucose Assay Using a Newly Developed Near-Infrared System,", IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Eletronics, Vol. 9, No. 2, pp. 322-330, 2003.
- [29] K. Maruo and M. Oka, "Method of Determining a Glucose concentration in a Target by Using Near-Infrared Spectroscopy," U.S. Patent 5 957 841, Sept. 28, 1999.
- [30] K. Maruo, K. Shimizu, and M. Oka, "Device for Non-Invasive Determination of a Glucose Concentration in the Blood of Subject," U.S. Patent 6 016 435, Jan. 18, 2000.

- [31] K. Maruo, J. Chin, and M. Tamura, "Noninvasive Blood Glucose Monitoring by Novel Optical Fiber Probe," in Proc. SPIE, vol. 4624, pp. 20-27, 2002.
- [32] K. Maruo, M. Tsurugi, T. Ishii, and M. Tamura, "Noninvasive Blood Glucose Monitoring by Near-Infrared Spectroscopy," in Proc. Asian Symp. Biomed. Optics. Photomed, pp. 212-213, 2002.
- [33] J. G. Webster, "Design of pulse oximeters,". 1.ed. U.K., Bristol, 1996.
- [34] R. Castro Jr., "Sistema de medição por oximetria de pulso com interface amigável,". São Paulo, 194p. Dissertação (Mestrado) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, 2004.
- [35] J. T. B. Moyle, "Pulse Oximeters", 1.ed. U.K., BMJ Pubblishing Group, 1994.
- [36] S. F. Malin, T. L. Ruchti, T. B. Blank, S. N. Thennadil and S. L. Monfre, "Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectrocospy," Clinical Chemistry, 45:9, pp.1651-1658, 1999.
- [37] J. P. Kock; and L. Tarassenko, "In vitro investigation of the factors affecting pulse oximetry," J. Biomed. Eng., v.13, p.61-6, 1991.
- [38] M. W. Wukitsch; M. T. Peterson; D. R. Tobler, and J. A. Pologe, "Pulse oximetry: analysis of theory, technology and practice," Journal of clinical monitoring, v.4, n.4, p.290-301, 1988.
- [39] C. J. Navakatikyan, C. J. Barret, G. A. Head, J. H. Ricketts and S. C. Malpas, "A real-time algorithm for the quantification of blood pressure waveforms," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.49, pp.662-670, 2002.
- [40] Y. Mendelson, and J. C. Kent, "Variations in optical absorption spectra of adult and fetal hemoglobins and its effect on pulse oximetry," IEEE Trans. Biomed. Eng., v.36, p.844-8, 1989.
- [41] I. Fine; and A. Weinreb, "Multiple scattering effect in transmission pulse oximetry," Med. Biol. Eng. Comput., v.33, p.709-12, 1995.
- [42] International Organization for Standardization, "Medical electrical equipment – Particular requirements for the basic safety and essential performance of pulse oximeter equipment for medical use", International Standard ISO 9919, 2005.
- [43] P. Böhme, M. Floriot, M. A. Sirveaux, D. Durain, O. Ziegler, P. Drouin and B. Guerci, "Evolution of Analytical Performance in Portable Glucose Meters in the Last Decade," Diabetes Care, vol. 26, n. 4, pp. 1170-1175, 2003.



Roberto Castro Jr. was born in São Paulo, Brazil, in 1967. He graduated in Electrical Engineering from the Escola Federal de Engenharia de Itájuba (EFEI) in 1989. and got his M.Sc. in Biomedical Engineering from the University of São Paulo (USP) in 2004. He is currently pursuing the Ph.D. degree in Biomedical Engineering at the University of São Paulo (USP). He is currently the Technology Director and the owner of Ventrix Tecnologia Ltda., being in charge of

biomedical engineering, signal processing and instrumentation.



José Carlos T. B. Moraes was born in São Paulo, Brazil. He received the Electrical Engineering Diploma and the B.Sc. degree in Physics in 1969 and 1970, respectively, and the M.Sc. and Ph.D. degrees in Electrical Engineering from the University of São Paulo (USP) in 1976 and 1986 respectively. From 1989 to 1991, he did postdoctoral work in the field of biological nonlinear systems and chaos at the University of Toronto, Toronto, ON, Canada. Since 1981, he has been a supervisor of the Biomedical

Engineering Laboratory, USP. His research is devoted to biomedical instrumentation, biological signal processing and systems identification, quantitative analysis of the human cardiorespiratory system, rehabilitation engineering and standardization, testing and certification related to electromedical equipment.

# **ANEXO B**

# PATENTE DEPOSITADA

INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL

"INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL"

# Campo de Aplicação

5

A presente patente de invenção pertence ao campo da medição com finalidades de diagnóstico, mais especificamente medição das características do sangue *in vivo* utilizando sensores ópticos (Classificação Internacional de Patentes A61B-5/1455), e foi desenvolvida para possibilitar o controle contínuo das concentrações de glicose de forma não invasiva, simples, prática e portátil, utilizando um processo de medição com características totalmente inéditas que apresenta uma margem de erro significativamente menor que a dos similares existentes, além de poder ser utilizado em seres humanos e animais.

## Antecedentes da Invenção / Estado da Técnica

15

10

Conforme é do conhecimento geral, a diabetes ou *diabetes mellitus* é uma doença metabólica caracterizada pelo aumento anormal da concentração de glicose (ou açúcar) no sangue, que pode causar sérios problemas de saúde (como infarto, derrame cerebral, insuficiência renal, problemas visuais e lesões de difícil cicatrização, dentre outras complicações) e tem grande incidência na população mundial – mais de 220 milhões de pessoas são diabéticas, segundo levantamentos feitos em 2009 pela Organização Mundial da Saúde.

20

A forma mais tradicional de controle da diabetes é pela medição da glicemia (concentração de glicose no sangue) capilar que requer a análise de uma amostra de sangue obtida por meio de punção transcutânea, sendo

que para um controle adequado são recomendadas cinco medições diárias da taxa glicêmica para que se possa ajustar o tratamento às necessidades individuais de cada paciente. Cabe esclarecer que o termo "sangue capilar" se refere àquele que percorre vasos sanguíneos muito finos existentes entre as artérias e as veias, pelos quais o sangue entrega o oxigênio aos tecidos.

5

10

15

20

No entanto, por se tratar de procedimento invasivo, relativamente doloroso e desagradável, apresenta sérias limitações de ordem prática devido à baixa adesão dos pacientes e à obtenção de dados incompletos com poucos valores medidos durante o dia. Devido a estes fatores, começou-se a pesquisar métodos, processos e instrumentos de medição mais confortáveis para o monitoramento contínuo de glicemia, pois um único teste de glicemia conforme o efetuado atualmente em clínicas ou laboratórios é muito pouco para se fazer uma boa avaliação do paciente.

A automonitorização, em todos os tipos de diabetes, é de extrema importância para a manutenção dos níveis normais de glicemia. O mais preciso dos testes é o da medida do sangue capilar citado, porém outros métodos alternativos podem ser utilizados, como a medição pela urina ou a utilização de fitas reagentes que, no entanto, são métodos indiretos de avaliação da glicemia visto que quando aparecem indícios da glicose na urina os valores geralmente estão acima de 180 mg/dl no sangue — quando o normal são valores compreendidos na faixa de 80 a 110 mg/dl. Valores "negativos" também podem esconder níveis muito baixos, mascarando a hipoglicemia.

Os métodos atualmente utilizados na medição da glicemia podem ser divididos em três grandes grupos: os exames laboratoriais, os exames

de "ponta de dedo" e a medição por sensores contínuos semi-invasivos.

Os exames laboratoriais, apesar de apresentarem baixa margem de erro (da ordem de 2 a 3%), necessitam de uma amostra de sangue que é colhida do paciente e posteriormente enviada para análise em um laboratório específico. Vários são os métodos utilizados para a medição da concentração da glicose no sangue em exames laboratoriais, mas em geral é feita a separação do plasma sanguíneo por centrifugação e aplicação de enzimas específicas, como a glicose oxidase ou a hexoquinase. As enzimas causam reações químicas que levam à degradação da glicose, com a formação de algum produto que seja facilmente medido, seja através da geração de corrente elétrica (reação de oxiredução) ou mudança de cor da mistura. Este método, no entanto, apresenta diversos inconvenientes no controle diário da glicemia: é invasivo, necessitando de uma grande quantidade de sangue quando comparado com outros métodos; demanda grande tempo de espera para o resultado (geralmente dois dias), e envolve a necessidade de deslocamento do paciente até um centro especializado para a realização do exame.

Já o exame de "ponta de dedo" é feito a partir de uma pequena amostra de sangue capilar (uma ou duas gotas) colhida através de um pequeno furo realizado no dedo do paciente. A amostra de sangue é aplicada a uma fita que, por sua vez, é inserida em um dispositivo portátil que pode utilizar diferentes métodos de medição. Em geral, de maneira semelhante aos exames laboratoriais, utilizam-se fitas com enzimas específicas para a degradação da glicose, e a medição dos produtos formados é realizada pelo aparelho de medição. Este método permite que o próprio paciente realize o exame de forma rápida e

prática, sendo que do início da realização do exame até a obtenção do resultado são gastos aproximadamente 5 minutos — o que faz com que este método seja o mais difundido e utilizado entre os pacientes diabéticos, existindo diversos tipos de dispositivos para esta finalidade como, por exemplo, aqueles constantes dos documentos PI0409488-3 de 20/04/2004 e PI9704928-0 de 30/09/1997 - que tratam de métodos de fabricação de tiras de teste para medição de glicose em amostra de sangue para instrumentos do tipo "ponta de dedo" - e PI9903626-6 de 12/08/1999, que trata de uma tira de teste visual da glicose no sangue, provida de duas membranas cada qual com um reagente para ocasionar uma alteração de cor mediante a análise de uma amostra de sangue.

No entanto, apesar da pequena quantidade de sangue requerida para a realização desse tipo de medição, ainda se trata de um exame invasivo e, além disso, a exatidão da leitura pode apresentar desvios da ordem de 15%. Outro ponto a se considerar é a necessidade de treinamento do paciente que realiza o exame, pois de acordo com sua habilidade pode-se ter uma variação considerável das leituras, eventualmente capaz de ocultar a necessidade de procedimentos específicos de controle e, inclusive, acarretar em risco de agravamento do estado do clínico. Cabe lembrar também que a necessidade de utilização de lanceta ou agulha para a coleta do sangue necessário para fazer a dosagem faz com que alguns pacientes, por razões psicológicas ou econômicas, não optem pela utilização deste método.

Nos últimos anos, surgiram os primeiros dispositivos de medição contínua de glicemia que utilizam técnicas semi-invasivas ou não-invasivas, geralmente obtendo as leituras através de sensores cutâneos ou

subcutâneos de modo a minimizar o desconforto do paciente – como, por exemplo, o apresentado no documento PI0306653-3 de 22/10/2003 que trata de um sensor implantável para determinação da concentração de glicose no sangue. Os métodos utilizados por estes sensores são bastante diversos, mas de modo geral os sensores enzimáticos geram uma corrente elétrica proporcional à concentração de glicose no sangue através de uma reação química de oxidação da glicose, causada por meio de uma enzima de cobertura do eletrodo. Ocorre, no entanto, que tais sensores necessitam ser inseridos através da pele para entrarem em contato com o líquido intersticial e, portanto, também são invasivos. Ademais, apesar de serem considerados "contínuos" tais dispositivos geram, na realidade, leituras pontuais em intervalos de tempo curtos - da ordem de cinco a quinze minutos.

5

10

15

20

A iontoforese reversa também é outro método bastante utilizado para a avaliação por meio de sensores, no qual dois eletrodos colocados sobre a pele, ao serem submetidos a uma diferença de potencial, forçam um fluxo do líquido intersticial para a superfície da pele para que nele seja feita a medição da concentração de glicose utilizando-se um sensor enzimático. Os instrumentos que utilizam tal método, no entanto, apresentam erros de leitura da ordem de 15% a 20% quando em comparação aos obtidos por meio de exames laboratoriais, podendo chegar em certas condições a um erro de 50%.

Outra técnica de medição que vem sendo muito pesquisada realiza a leitura por meio de emissão de luz através do sangue, sendo que alguns aparelhos que a utilizam são descritos nos seguintes documentos:

- US 4.890.621 de 19/01/1988: envolve a etapa de separar

um "líquido claro" do sangue das proteínas e células dele constituintes, sendo que nele se localiza a glicose a ser monitorada; tal líquido claro percorre um trajeto pré-determinado entre um emissor de luz e um dispositivo de detecção de luz, utilizando a propriedade óptica para determinar o nível de glicose no sangue. No entanto, utiliza um sensor implantável e, portanto, é uma técnica invasiva;

- PI 9714562-9 de 05/06/1997: trata de um instrumento para medição do nível de glicose no sangue intravascular (situado no interior de vasos sanguíneos quaisquer) de forma não-invasiva que utiliza fontes de luz (quatro comprimentos de onda diferentes, com 650, 880, 940 e 1300 nm para iluminar o fluido), fotodetectores e os níveis de DC de transmissão de cada fonte de luz;

- US 4.901.728 de 01/05/1989: trata de um instrumento que utiliza emissão de luz infravermelha para determinação não-invasiva da glicose do sangue, porém envolve a rotação óptica da luz polarizada para identificar e medir a concentração de glicose;

- DE 10.2006.036.920 de 04/08/2006: descreve um método que utiliza ao menos dois comprimentos de onda de luz infravermelha irradiada, medidos em ciclos que não estão associados aos ciclos cardíacos, e sim a ciclos de medição;

- WO 9.300.855 de 03/07/1991: método para determinar a glicose por meio da emissão de um feixe de radiação infravermelha cujos comprimentos de onda são escolhidos por filtros (que são alterados durante o processo de medição por varredura - não são comprimentos de onda fixos), provenientes de uma fonte luminosa, sendo tais feixes polarizados e refletidos.

20

5

10

15

Pela análise pormenorizada dos equipamentos apresentados nos documentos citados e também de diversos outros documentos que descrevem aparelhos que utilizam a emissão de luz infravermelha de forma não invasiva, nota-se que de modo geral a medição é feita em veias ou artérias, utilizando um ou diversos comprimentos de ondas com valores pontuais ou situados entre um intervalo pré-determinado. Ademais. envolvem espectrofotometria – ou seja, há uma incidência de luz após a qual são medidos ângulos, defasagens e comprimentos. Em uma descrição fundamentalmente didática, para a identificação das moléculas de glicose subtrai-se da radiação total captada pelos fotodetectores os valores conhecidos de absorção dos demais tecidos existentes no meio - como osso, vasos, epiderme, etc. - sendo que o valor final corresponde a uma determinada concentração de glicose. Outra desvantagem desses instrumentos da técnica atual reside na elevada margem de erro – situada entre 10 e 15% e que, como anteriormente mencionado, pode causar diversos transtornos.

5

10

15

20

# Apresentação da Invenção

Tendo em vista a demanda por um dispositivo de medição não invasivo, preciso, portátil, e de fácil operação capaz de incentivar os usuários a efetuarem o controle da taxa glicêmica com a frequência adequada, foi desenvolvido o instrumento de medição não-invasiva para monitorização contínua da concentração de glicose no sangue arterial objeto do presente pedido de privilégio, compreendido por um dispositivo que utiliza a característica pulsátil do sangue para realizar, por meio de emissão de luz infravermelha, a medição da concentração de glicose do sangue exclusivamente arterial por meio da análise da

parte contínua e alternada da luz absorvida pelo tecido vivo separadamente, sendo que a componente alternada normalmente não excede 1% a 2% da absorvância constante para o comprimento de onda de 805 nm, e 0,05 a 0,5% para o comprimento de onda de 1350 nm, o que acaba por elevar significativamente a precisão da medição resultando em valores com margem de erro inferior a 10% - ou seja, bem menor que a obtida por meio de utilização dos similares portáteis em uso atualmente.

Assim, tem-se um instrumento portátil, de fácil operação e extremamente discreto permitindo, inclusive, seu uso em locais públicos sem causar constrangimento aos usuários, que pode operar continuamente aumentando, desta forma, a adesão de pacientes diabéticos ao tratamento. Além disso, suas características funcionais permitem que seja produzido em formatos diversos – por exemplo, em forma de anéis e/ou brincos sendo que o aprimoramento das tecnologias já existentes poderá futuramente possibilitar construções em forma de braceletes ou peças similares coma mesma confiança e praticidade, porém sempre envolvendo a transmissão das leituras efetuadas para aparelhos quaisquer que podem ser telefones celulares, computadores portáteis ou receptores tipo "wireless" quaisquer.

Este instrumento altamente portátil compreende um sensor óptico não-invasivo e um circuito eletrônico capaz de excitar os componentes ópticos do sensor, ler sinais analógicos provenientes do sensor, estimar o valor da concentração de glicose e apresentar de forma clara o valor desta medida, ou enviar por qualquer meio conhecido esta informação para um dispositivo com capacidade de recebê-la, apresentá-la e possivelmente armazená-la, permitindo

assim um acompanhamento da evolução do tratamento.

5

10

15

20

No invento ora apresentado, utilizam-se preferencialmente dois comprimentos de onda fixos para atravessar o tecido, e a medição será feita exclusivamente no sangue arterial, identificado por meio da utilização da característica pulsátil do sangue para eliminar todos os demais componentes do meio.

Em caráter ilustrativo e para melhor compreensão, o invento passará a ser mais bem descrito e detalhado com base nos desenhos anexos, nos quais:

A Figura 1 ilustra a aplicação da Lei de Beer no sangue arterial;

A Figura 2 ilustra a absorção e transmissão da luz em tecidos vivos;

As Figuras 3.1 e 3.2 ilustram respectivamente os sinais "brutos" e a normalização das intensidades dos sinais luminosos;

A Figura 4 apresenta uma visão geral do sistema para medição de glicemia de pulso;

As Figura 5.1, 5.2, 5.3 e 5.4 ilustram algumas das possíveis formas de construção para o sensor transmissivo, pelo qual a luz proveniente de dois LEDs passa através da região do corpo na qual será feita a medição (preferencialmente no dedo ou no lóbulo da orelha,) alternadamente, incidindo nos fotodetectores;

A Figura 6 apresenta um exemplo de diagrama de blocos da placa de glicemia microcontrolada;

A Figura 7 apresenta um exemplo de circuito conversor tensão corrente;

A Figura 8 apresenta um exemplo de diagrama de tempo do circuito de excitação dos LEDs;

A Figura 9 apresenta um exemplo de amplificador diferencial de transimpedância;

5

10

15

20

A Figura 10 apresenta um exemplo de circuito de amostragem e retenção;

A Figura 11 apresenta um exemplo de diagrama de tempo do circuito de multiplexação, e

A Figura 12 apresenta um exemplo de amplificador de ganho programável.

### Descrição Detalhada da Invenção

De conformidade com o quanto ilustram as figuras supra relacionadas, o instrumento de medição não-invasiva para monitorização contínua da concentração de glicose no sangue arterial objeto do presente pedido de patente de invenção é compreendido por instrumento (1) constituído, basicamente, por LED emissor de luz (2), fotodetector (3), sensor óptico não-invasivo (4) e circuito eletrônico (5).

A medição utilizada no instrumento (1) proposto para monitorização contínua e não-invasiva da concentração de glicose no sangue arterial adota os princípios da absorvância e transmitância da luz em um meio, que pode ser melhor entendido pelo estudo da Lei de Beer-Lambert ou Lei de Bouguer, que descreve a atenuação da luz que se propaga através de um meio

uniforme contendo substâncias absorvedoras.

5

10

15

20

Para a determinação da concentração de glicose no sangue arterial pelo instrumento proposto, utilizando o método de medição da absorvância ou transmitância da luz nos tecidos vivos, podem ser utilizados diversos comprimentos de ondas diferentes. Será também, de forma inédita até o atual desenvolvimento tecnológico do setor, utilizada a característica pulsátil do sangue arterial para distinguir entre a absorvância do sangue arterial e a de outros absorvedores.

Para exemplificação do método, será adotada nesta abordagem a utilização de apenas dois comprimentos de onda diferentes para realização do processo de medição, mas isto não limita o instrumento proposto a utilizar diversos comprimentos de onda diferentes para obtenção de uma melhor exatidão das medidas a serem obtidas.

Diferentes razões levam à escolha mais comum para os comprimentos de onda utilizados para determinação da concentração de glicose no sangue arterial. A pigmentação vermelha da pele absorve uma grande parte da luz com comprimentos de onda abaixo de 600nm e, portanto, não é adequado que se meça a absorvância da luz nessa faixa. Para servir de referência será utilizado o comprimento de onda de 805nm, pois neste valor tem-se uma baixa influência das hemoglobinas, uma vez que os espectros da absorvância da hemoglobina reduzida e da hemoglobina oxigenada são relativamente planos e muito próximos.

Para variações significativas da intensidade de luz transmitida através da glicose, deve-se ter um comprimento de onda na faixa de 1300nm a 2400nm. Uma boa escolha para este comprimento de onda é 1350nm,

pois existem diodos emissores de luz comerciais para este valor – o que acaba por reduzir os custos de fabricação - e está dentro da faixa de valores recomendados.

Cabe mencionar que estes comprimentos de onda foram utilizados em uma montagem preferencial, porém podem ser utilizados quaisquer comprimentos de onda que atendam aos requisitos do método utilizado para realizar a medição sem que, com isso, se fuja do escopo da proteção pretendida, que envolve principalmente a utilização da característica pulsátil do sangue como elemento de distinção do meio de leitura.

5

10

15

20

A luz que se propaga através de tecidos biológicos (como no dedo ou no lóbulo da orelha, por exemplo) é absorvida por diferentes substâncias absorvedoras. Os absorvedores de luz na região de interesse são a pigmentação da pele, ossos, sangue arterial e sangue venoso. Em vez da medição da concentração da glicose no sangue arterial *in vitro* com uma amostra do sangue arterial, será utilizada a <u>pulsação</u> arterial. A Figura 1 mostra a quantidade de luz absorvida e transmitida em tecidos vivos em relação à distância.

As artérias contêm mais sangue durante a sístole do que durante a diástole e, por conseqüência, seu diâmetro aumenta devido ao aumento da pressão. Esse efeito ocorre apenas nas artérias e nas arteríolas, mas não nas veias. A absorvância da luz em tecidos com artérias aumenta durante a sístole, principalmente por causa do aumento da quantidade de substâncias absorvedoras e devido ao fato de o comprimento do caminho óptico *d* nas artérias aumentar. Essa parte alternada da absorvância total permite diferenciar a absorvância devido ao sangue venoso, uma quantidade constante do sangue arterial, e outros componentes não pulsáteis - como a pigmentação da pele (componente contínuo

da absorvância total) - da absorvância relativa ao componente pulsátil do sangue arterial (componente alternado). A parte alternada da luz absorvida pelo tecido vivo normalmente não excede 1% a 2% da absorvância constante. O sinal elétrico resultante da luz transmitida, que é variante no tempo, é conhecido como sinal pletismográfico.

5

10

15

20

A intensidade de luz que se propaga através de um tecido durante a diástole é alto, representado por I<sub>H</sub>, indicado nas Figuras 1 e 2. Os absorvedores que estão presentes durante a diástole são os componentes contínuos (DC). Todos os componentes DC, exceto o sangue arterial não pulsátil, podem ser representados por meio do coeficiente de extinção relativo ao comprimento de onda específico, da concentração da substância e do comprimento do caminho óptico.

O diâmetro dos vasos arteriais é mínimo  $(d_{min})$  e então a absorvância relativa à hemoglobina arterial é mínima e a quantidade de luz transmitida é alta  $(I_H)$  e tem um pico conforme as Figuras 1 e 2.

O comprimento do caminho óptico nas artérias aumenta durante a sístole à  $d_{max}$  indicado nas Figuras 1 e 2. A quantidade de luz absorvida encontra seu valor máximo e a quantidade de luz transmitida encontra seu valor mínimo  $I_L$  indicado nas Figuras 1 e 2.

A intensidade de luz I que incide no fotodetector (3) é uma função do diâmetro d das artérias e arteríolas. Durante um ciclo cardíaco esse diâmetro se altera de  $d_{min}$  à  $d_{max}$ . Substituindo d por  $d_{min} + \Delta d$ , pode-se expressar I em função de  $I_{\rm H}$ , de  $\Delta d$  e da parte do diâmetro que se altera de zero a  $d_{max}$ - $d_{min}$  com relação ao tempo.

A leitura do instrumento (1) proposto será uma estimativa da concentração de glicose no <u>sangue arterial</u>, e a medição com dois comprimentos de onda permite distinguir as concentrações de apenas dois diferentes absorvedores (glicose e demais).

5

10

15

20

Mas em animais encontram-se outros tipos de absorvedores presentes no sangue arterial, variando também sua concentração. Esses outros tipos absorvem luz da mesma forma que a glicose e, portanto, influenciam na medição. Assim, enquanto não forem efetuadas medições com tantos comprimentos de onda quanto existem absorvedores no sangue, não se poderá determinar as concentrações corretas de glicose nos animais.

A concentração de glicose no sangue arterial pode ser obtida baseada na Lei de Beer como uma função da razão das absorvâncias em dois comprimentos de onda; mas devido à não linearidade dos LED's (2), do fotodetector (3) e da absorção de luz pelo tecidos, as absorvâncias tem que ser normalizadas. Este modelo resulta em uma curva de calibração teórica, que não é utilizada na prática.

A intensidade de luz medida em um dado comprimento de onda tem que ser normalizada antes de ser comparada com o resultado da medição realizada em outro comprimento de onda, devido ao fato de cada LED (2) poder emitir luz com diferentes intensidades, devido às características de absorção dos componentes contínuos e a sensitividade do fotodetector (3) serem diferentes para comprimentos de onda diferentes, bem como devido à absorção do tecido e ao comprimento do absorvedor poderem variar muito de paciente para paciente. O sinal normalizado  $I_n$  é calculado dividindo a intensidade de luz transmitida pelo

seu valor de pico máximo ( $I_{H,1}$  para o comprimento de luz de 805nm e  $I_{H,2}$  para o comprimento de luz de 1350nm).

Os sinais normalizados da intensidade de luz transmitida para os comprimentos de onda são independentes do nível de luz incidente e da não linearidade do fotodetector (3), como mostrado na Figura 3. A componente AC do sinal normalizado representa apenas as variações da luz transmitida causadas pela pulsatilidade do sangue arterial e pode ser comparada com outras componentes AC. Essas componentes AC dependem dos absorvedores presentes no sangue arterial (Glicose e Outros) e do comprimento óptico *d*, através da variação de volume das artérias.

5

10

15

20

A absorvância da luz é obtida de forma normalizada calculando o logaritmo natural da intensidade de luz transmitida normalizada. Dividindo o sinal original pela intensidade de luz transmitida durante a diástole  $I_{\rm H}$ , e calculando a absorvância total, calcula-se então a absorvância total apenas devido às componentes AC. A razão R dessas absorvâncias normalizadas nos comprimentos de onda de 805nm e de 1350nm (respectivamente representados por "V" e "IV" na Figura 6) depende apenas dos absorvedores de luz presentes no sangue arterial.

Assumindo que o comprimento do caminho óptico  $d_1$  para o comprimento de luz de 805nm e  $d_2$  para o comprimento de luz de 1350nm são iguais, e que apenas as artérias alteram seus diâmetros, chega-se ao seguinte resultado:

$$R = \frac{\left[\varepsilon_{Gli\cos e}\left(\lambda_{1}\right)c_{Gli\cos e} + \varepsilon_{Outros}\left(\lambda_{1}\right)c_{Outros}\right]}{\left[\varepsilon_{Outros}\left(\lambda_{2}\right)c_{Gli\cos e} + \varepsilon_{Outros}\left(\lambda_{2}\right)c_{Outros}\right]}$$

onde " $\epsilon$ " representa o coeficiente de extinção da substância, " $\lambda$ " o comprimento de onda utilizado no método de medição e "c" a concentração da substância.

Desta forma, a razão R não é uma função do comprimento do caminho óptico e pode ser obtida a partir da concentração da glicose no sangue arterial.

5

10

15

20

A luz incidente que se propaga através de um tecido humano não é decomposta apenas em luz absorvida e luz transmitida como propõe a Lei de Beer. Com algumas componentes da luz ocorrem os fenômenos da reflexão e da dispersão, alterando o resultado dessa equação teórica.

A superfície da pele, os tecidos, os músculos, o osso e especialmente o sangue causam a dispersão da luz, que aumenta a absorvância da luz. O sangue não é um líquido homogêneo e é capaz de absorções não lineares da luz como, por exemplo, quando a concentração de glicose varia. A variação na absorção da luz não é devido somente ao aumento do comprimento do caminho óptico durante a sístole, devido a mudança de eixo das células vermelhas, que alteram também sua absorção. As células vermelhas têm o formato de um disco bicôncavo, sendo que seu diâmetro maior fica com alinhamento paralelo à direção do fluxo sangüíneo durante a diástole, enquanto que durante a sístole fica com alinhamento perpendicular à direção do fluxo. Como resultado destas propriedades, a absorvância e a refletância do sangue em movimento variam dentro de um ciclo cardíaco e com a velocidade do fluxo sangüíneo.

Para este método de medição, sugere-se, em sua maioria, utilizar a relação R, conhecida como razão das razões ou razão da modulação, que

pode ser definida aproximadamente por:

5

10

15

20

$$R \approx \frac{AC_1 / DC_1}{AC_2 / DC_2}$$

Nesta equação, a componente AC é a variação pico a pico do sinal na freqüência cardíaca e a componente DC é a média de toda a intensidade de luz transmitida, para os dois comprimentos de luz utilizados.

Os resultados das medições da concentração de glicose no sangue arterial diferem dos resultados obtidos baseados na Lei de Beer. Um fenômeno físico chamado dispersão da luz aumenta significativamente o resultado da medição de absorção de luz. Entretanto, o instrumento (1) proposto estima a concentração da glicose no sangue arterial com exatidão suficiente para uso clínico, apresentando um erro menor que 10%. Isso se consegue devido ao fato de que será utilizada uma curva de calibração baseada em dados empíricos, pois o modelamento matemático dos efeitos da dispersão da luz para diferentes condições é muito complexo.

Uma certa quantidade de dados deve ser adquirida em estudos clínicos para fins de calibração do instrumento, contendo informações da razão R calculada pelo instrumento proposto e o valor correspondente da concentração de glicose medida utilizando-se outro medidor mais exato. Tabelas ou equações de pesquisa devem então ser utilizadas para encontrar a relação dessas duas variáveis para a leitura do instrumento (1) aqui apresentado.

Para relacionar os valores calculados da razão R com o valor de concentração de glicose apresentado pelo instrumento (1), a equação da curva de calibração teórica baseada na Lei de Beer pode ser modificada,

resultando em:

5

10

15

20

$$Glicemia = \frac{k_1 - k_2 R}{k_3 - k_4 R}$$

Nesta equação, os coeficientes de extinção foram substituídos pelas constantes  $k_i$ . Uma outra aproximação para a representação matemática da curva de calibração é o uso de um polinômio, ou seja,

$$Glicemia = k_1 + k_2 R + K_3 R^2$$

Sendo que as constantes  $k_1$ ,  $k_2$  e  $k_3$  são determinadas por meio de estudos clínicos, a fim de se obter o melhor ajuste para a curva de calibração do instrumento (1).

A seguir é descrito um exemplo de instrumento (1) para a medição de glicose no sangue arterial apenas para ilustrar o método, não sendo portanto o instrumento limitado aos diagramas e circuitos apresentados.

As medições da concentração de glicose no sangue arterial utilizam dois diferentes comprimentos de ondas, como explicado anteriormente. Dois diodos emissores de luz ou LEDs (2) - um com comprimento de onda de 805 nm e outro com comprimento de onda de 1350 nm, por exemplo - emitem luz através dos tecidos do dedo (D) de um paciente até encontrar seu respectivo fotodetector (3). Cada fotodetector (3) apresenta uma curva de resposta centralizada no comprimento de onda do diodo emissor correspondente. Os LEDs (2) devem ser alternadamente ativados a fim de se evitar influência cruzada entre os emissores e seus receptores. O sinal proveniente dos fotodetectores (3), proporcional a luz incidente proveniente dos LEDs (2) deve ser amplificado separadamente. Estes sinais são então filtrados para remover os ruídos

provenientes da frequência de chaveamento, da rede elétrica e do ambiente.

As componentes contínua e alternada de cada sinal proveniente do fotodetector (3) são então separadas por meio de filtros específicos e então amplificadas. Também existe uma separação da interferência luminosa do ambiente, sinal este que é amplificado quando os dois LEDs (2) estão desligados. Os sinais são então digitalizados por um conversor analógico digital, sendo lidos por um microcontrolador que estima o valor da concentração de glicose, mostra estes dados e envia a um computador para armazenamento e análise através de uma porta serial padrão RS-232C.

A Figura 4 ilustra um sensor (4) com dois diodos emissores de luz e dois fotodetectores alinhados, sendo um conjunto para o comprimento de onda de 805 nm e outro para 1350 nm. A partir desta definição, tem-se uma placa microcontrolada (5) contendo os circuitos necessários para controlar os LEDs do sensor, condicionar o sinal captado pelos fotodetectores do sensor, controlar conversores A/D e D/A, dentre outras funções e com software embarcado. Esta placa (5) também tem a capacidade de realizar uma pré-filtragem digital dos sinais convertidos, mostrar a medida da concentração de glicose no sangue arterial e de se comunicar com um computador pessoal (6) utilizando um protocolo de comunicação próprio, através de uma porta serial do tipo RS-232C (7). Esta placa (7) trabalha com terra flutuante de acordo com as exigências das Normas Técnicas nacionais e internacionais para equipamentos eletromédicos (série de Normas IEC 60601 e ABNT NBR IEC 60601), garantindo a segurança do paciente e do operador que utilizará este sistema, utilizando uma fonte isolada (8).

O sensor (4) de glicemia utilizado consiste de dois LEDs e dois fotodetectores, sendo um conjunto para o comprimento de onda de 805nm e outro para 1350nm. A luz emitida pelos LEDs é parcialmente refletida, transmitida, absorvida e dispersada pela pele, por outros tecidos e pelo sangue antes de incidir no fotodetector. A montagem do sensor (4) deve ser feita de tal forma a proteger os fotodetectores (3) da ação da luz ambiente, na faixa de resposta espectral do fotodetector (3). Deve existir um cabo flexível que conecta o sensor (4) ao instrumento (1) proposto e seja capaz tanto de fornecer energia suficiente ao funcionamento dos LEDs (2) como também conduzir o sinal elétrico proveniente dos fotodetectores (3). Optou-se por utilizar um sensor transmissivo para medir a concentração de glicose no sangue. A Figura 5 mostra um sensor transmissivo genérico.

Em sensores transmissivos, o fotodetector (3) tem que detectar a luz transmitida através do tecido. Portanto, deve ser colocado alinhado com os LEDs (2) de modo que a maior quantidade de luz transmitida lhe seja incidente, garantindo assim a maior detecção possível de energia luminosa. O fotodetector (3) deve ser colocado o mais perto possível da pele, exercendo a mínima força possível sobre o tecido. Se a força exercida pelo sensor for elevada, o sangue sob o tecido pode coagular devido à pressão externa aplicada. Além disso, se a distância entre os LEDs (2) e os fotodetectores (3) for aumentada - aumentando o caminho óptico -, a quantidade de luz detectada decresce de acordo com a Lei de Beer como visto anteriormente. Normalmente os sensores transmissivos são colocados nos dedos (D), na orelha (O) ou no nariz do paciente. No caso do instrumento proposto, foi ilustrado um sensor para colocação no dedo

(D) do paciente.

5

10

15

20

Os LEDs (2) são ativados alternadamente, de forma que apenas um comprimento de onda atravesse o tecido por vez e sua luz transmitida seja detectada pelo fotodetector (3) correspondente.

A Figura 6 apresenta o diagrama em blocos da placa de glicemia microcontrolada utilizada no Sistema para medição proposto apresentado na Figura 2.

O microcontrolador indicado na Figura 6 deve conter internamente um conversor analógico-digital de 12 bits de resolução com um multiplexador para 8 entradas analógicas e taxa máxima de conversão de 200.000 amostras por segundo, um controlador de acesso direto a memória (DMA) para as conversões analógico-digital de alta velocidade, dois conversores digitalanalógico também de 12 bits de resolução, tensão de referência interna com variação máxima de 40 partes por milhão por grau centígrado, sensor de temperatura embutido e ligado ao conversor analógico-digital, 8 kbytes internos de memória flash programável pela porta serial para armazenamento de código de programa, 640 bytes internos de memória flash para armazenamento de dados sem necessidade de fonte extra para escrita dos dados, 256 bytes internos de memória RAM para armazenamento de dados, possibilidade de acesso a 16 Mbytes de memória RAM externa, possibilidade de acesso a 64 kbytes de memória com código de programa, 3 circuitos de temporizadores/contadores de 16 bits, 32 linhas de entrada/saída programáveis, 9 fontes de interrupção com 2 níveis de prioridade, capacidade para operar em três níveis de consumo de energia, um canal de comunicação serial assíncrona, um canal de comunicação compatível com o padrão I<sup>2</sup>C da PHILIPS CORPORATION, um canal de comunicação compatível com o padrão SPI da MOTOROLA, Inc, circuito de "watchdog" interno e monitor para fonte de alimentação (nos modelos testados para implementação do instrumento proposto foi utilizado o microprocessador ADμC812 da ANALOG DEVICES, INC., por ser completo para a aplicação em questão, que tem núcleo compatível com a família 8051 da INTEL CORPORATION).

5

10

15

20

O microcontrolador é responsável pela geração de todos os sinais para sincronismo dos circuitos da placa. Já o circuito de conversão tensão-corrente indicado na Figura 6, é o responsável pela excitação dos LEDs (Figura 7). Esse circuito é capaz de fornecer uma corrente pulsada de 120 mA para cada LED. O microcontrolador determina a corrente a ser fornecida a cada LED em função da absorção da luz por parte dos tecidos onde o sensor (4) está sendo utilizado, quando então disponibiliza em um de seus conversores digital-analógico interno uma tensão (V) equivalente à corrente desejada. A corrente deve ser a maior possível sem que se atinja a saturação do fotodetector (3).

O microcontrolador controla a quantidade de corrente que será fornecida a cada LED, ajustando dinamicamente a tensão (VLED) entregue ao circuito conversor tensão-corrente na entrada não inversora do amplificador operacional U9B, sendo que esta tensão é mudada toda vez que se alterna o LED que está aceso.

O referido microcontrolador também controla os sinais LEDV e LEDIV, quando em nível baixo ativam o LED de 805 nm e o LED de 1350 nm, respectivamente. Os LEDs nunca estão ligados simultâneamente, mas

existe um intervalo de tempo no qual ambos estão desligados, permitindo que o microcontrolador possa também obter as influências da luz ambiente.

5

10

15

20

Quando a linha LEDV está em nível lógico baixo, com a linha LEDIV em nível lógico alto, o microcontrolador disponibiliza em seu conversor digital-analógico a tensão proporcional à corrente desejada para o LED de 805 nm. Com a linha LEDV em nível lógico baixo, o transistor Q6 está desligado, permitindo assim que o transistor Q4 se ligue e conduza a corrente do LED através do resistor R10. Ainda com a linha LEDV em nível lógico baixo, o transistor Q1 liga, permitindo o fluxo de corrente da fonte positiva (+5VA), através do resistor R6, em direção ao anodo do LED de 805 nm (LVA), ligando então o LED de 805 nm. Estando a linha LEDIV em nível lógico alto, o transistor Q3 está desligado, sem condução de corrente, e o transistor Q5 está ligado, aterrando a base do transistor Q2, mantendo-o desligado. Neste caso o fluxo de corrente é da fonte positiva (+5VA), através de R6, do transistor Q1, do LED de 805 nm, do transistor Q4 e do resistor de realimentação R10. A diferença de potencial em R10 é realimentada ao amplificador operacional U9B, que a compara com a tensão de referência VLED e altera a condução de corrente de Q4 de acordo com o necessário.

Quando a linha LEDIV está em nível lógico baixo, com a linha LEDV em nível lógico alto, o microcontrolador disponibiliza em seu conversor digital-analógico a tensão proporcional à corrente desejada para o LED de 1350 nm. Com a linha LEDIV em nível lógico baixo, o transistor Q5 está desligado, permitindo assim que o transistor Q2 se ligue e conduza a corrente do LED através do resistor R10. Ainda com a linha LEDIV em nível lógico baixo, o

transistor Q3 liga, permitindo o fluxo de corrente da fonte positiva (+5VA), através do resistor R6, em direção ao anodo do LED de 1350 nm (LVK), ligando então o LED de 1350 nm. Estando a linha LEDV em nível lógico alto, o transistor Q1 está desligado, sem condução de corrente, e o transistor Q6 está ligado, aterrando a base do transistor Q4, mantendo-o desligado. Neste caso o fluxo de corrente é da fonte positiva (+5VA), através de R6, do transistor Q3, do LED de 1350 nm, do transistor Q2 e do resistor de realimentação R10. A diferença de potencial em R10 é realimentada ao amplificador operacional U9B, que a compara com a tensão de referência VLED e altera a condução de corrente de Q2 de acordo com o necessário.

5

10

15

20

No caso das linhas LEDV e LEDIV estarem ambas em nível lógico alto, todos os transistores bipolares estão desligados, não havendo condução de corrente através de nenhum dos LEDs.

O circuito de detecção do sensor, que detecta se há ou não sensor conectado, verifica simplesmente a saturação do amplificador operacional U9B através da conversão analógico-digital da linha INOP, sendo que está saturado quando o sensor não está conetado.

Na Figura 8 é apresentado o diagrama de tempo do circuito demultiplexador que aparece na Figura 6. Cada fase apresentada na Figura 8 equivale a um intervalo de tempo de aproximadamente 520 μs. O sinal "LED V" corresponde ao acionamento do LED de 805 nm, enquanto que o sinal "LED IV" corresponde ao acionamento do LED de 1350 nm. O demultiplexador necessita de um atraso no seu acionamento em relação aos LEDs, devido ao tempo de resposta dos circuitos analógicos que estão entre os fotodetectores (3) e

o demultiplexador. Sendo assim, os sinais de acionamento do demultiplexador apresentam um atraso em relação ao sinal de acionamento do LED correspondente. Existe também um sinal que é demultiplexado e corresponde à fase em que ambos os LEDs estão desligados. Esse sinal corresponde à interferência da luz ambiente somada aos "offsets" dos circuitos analógicos, devendo este sinal ser também lido pelo microcontrolador a fim de eliminá-lo dos sinais correspondentes aos LEDs.

5

10

15

20

Na fase 1 é acionado o LED de 805 nm, permanecendo o LED de 1350 nm desligado, desabilita-se a saída do demultiplexador e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico anterior ao demultiplexador. Na fase 2, ainda com o LED de 805 nm acionado e o LED de 1350 nm desligado, habilita-se o demultiplexador e libera-se sua saída correspondente ao circuito de amostra e retém do LED de 805 nm. Na fase 3 desliga-se os dois LEDs, desabilita-se a saída do demultiplexador e novamente aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico anterior ao demultiplexador. Na fase 4, mantendo a mesma condição dos LEDs da fase 3, habilita-se o demultiplexador e libera-se sua saída correspondente ao circuito de amostra e retém da interferência da luz ambiente. Na fase 5 é acionado o LED de 1350 nm, permanecendo o LED de 805 nm desligado, desabilita-se a saída do demultiplexador e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico anterior ao demultiplexador. Na fase 6, ainda com o LED de 1350 nm acionado e o LED de 805 nm desligado, habilita-se o demultiplexador e libera-se sua saída correspondente ao circuito de amostra e retém do LED de 1350 nm. As fases 7 e 8 são idênticas as fases 3 e 4, onde novamente amostra-se a interferência da luz ambiente. Após a fase 8 volta-se

a executar a fase 1.

Como o sinal de interesse proveniente dos fotodetectores (3) implementado por dois fotodiodos é uma corrente, deve-se utilizar um amplificador diferencial de transcondutância como, por exemplo, o mostrado na Figura 9. O fotodetector (3) do sensor (4) é ligado diretamente neste circuito, sendo seu anodo ligado à linha FDA e seu catodo à linha FDK. Uma vantagem desta configuração é que se conseguem ganhos maiores com resistores menores, o que reduz o "offset" de saída do circuito. Outra vantagem deste circuito é a grande rejeição de modo comum, pois o ruído irá aparecer como um sinal de modo comum em ambas as entradas, sendo cancelado na saída do amplificador. É importante ressaltar que esta configuração não elimina a necessidade de uma blindagem eletrostática, mas trabalha bem em conjunto com ela, removendo o ruído que atravessa as imperfeições da blindagem.

Como o sinal proveniente do amplificador diferencial de transimpedância tem informações à respeito do sinais referentes aos LEDs e à luz ambiente, os diferentes conteúdos deste sinal necessitam ser separados para serem tratados individualizadamente pelos circuitos de filtragem (nos modelos testados, para demultiplexar estes sinais foi utilizado o componente integrado CD4051B da PHILIPS CORPORATION, desenvolvido exatamente para esta finalidade, controlado pelo microcontrolador, como descrito anteriormente). Após os sinais serem demultiplexados, entram em um circuito simples de amostragem e retenção que pode ser visto na Figura 10. Este circuito mostra o sinal, carregando o capacitor no intervalo de tempo em que o demultiplexador está com sua saída direcionada para ele, e mantém a carga quando o demultiplexador coloca a saída

direcionada a ele em um estado de alta impedância, pois tanto do lado do demultiplexador quanto do lado do amplificador operacional, nesta situação, o circuito apresenta uma impedância muito elevada, da ordem de  $10^{12}~\Omega$ . A temporização do circuito demultiplexador também está apresentada na Figura 8, e a sincronização é realizada com o circuito de excitação dos LEDs.

Os sinais já demultiplexados são então filtrados para eliminação de ruídos e separação das componentes alternada e contínua de cada sinal. No caso da componente alternada, é realizada uma filtragem adicional para se eliminar a componente contínua, pois a componente alternada representa, na maioria dos casos, uma variação de 1% a 3% do sinal total recebido pelo fotodetector (3) e, se não for realizada esta filtragem antes de passar pelo circuito de amplificação, a componente alternada ocuparia uma pequena faixa do conversor analógico-digital, o que ocasionaria grandes imprecisões no cálculo de R. Já no caso da componente contínua, realiza-se uma filtragem adicional para se eliminar a componente alternada do sinal.

Os filtros passa-baixas (filtros PB indicados na Figura 6) são filtros comuns do tipo Butterworth de segunda ordem com freqüência de corte de 5 Hz, sendo a filtragem adicional do sinal, para total eliminação da componente AC, feita pelo microcontrolador. Este filtro é aplicado nos sinais do LED de 805 nm, do LED de 1350 nm e da luz ambiente. Já os filtros passa faixas (filtros PF indicados na Figura 6) foram implementados com um filtro passa-baixa seguido de um filtro passa-alta, ambos do tipo Butterworth de segunda ordem, tendo o filtro passa-baixa uma freqüência de corte de 40Hz e o filtro passa-alta uma freqüência de corte de 0,05Hz. Esta topologia foi escolhida para o filtro passa-

faixa devido à dificuldade de componentes para a configuração utilizando um único circuito.

Após os sinais serem filtrados, são novamente multiplexados a fim de passar por um amplificador de ganho programável no qual cada sinal pode ser amplificado com um ganho diferente, e finalmente chegar à entrada do conversor analógico-digital do microcontrolador (novamente foi escolhido o componente integrado CD4051B da PHILIPS CORPORATION para este circuito, controlado também pelo microcontrolador, porém podem ser utilizados outros componentes similares já existentes ou a serem desenvolvidos).

5

10

15

20

A Figura 11 apresenta o diagrama de tempo do circuito multiplexador, sendo que também neste diagrama cada fase tem um tempo de aproximadamente 520 μs. Cada sinal fica ativo na saída do multiplexador durante três fases, sendo que a letra "c" dentro de cada sinal representa a fase em que é realizada a leitura do conversor analógico-digital. O atraso relativo ao aparecimento do sinal no conversor e o início da conversão é devido ao tempo de resposta dos circuitos de multiplexação e ganho programável. Ainda na Figura 11, MUX PF V representa a saída do sinal relativo ao LED de 805 nm filtrado por seu filtro passa-faixa; MUX PB V representa a saída do sinal relativo ao LED de 805 nm filtrado por seu filtro passa-baixas; MUX PF IV representa a saída do sinal relativo ao LED de 1350 nm filtrado por seu filtro passa-faixa; MUX PB IV representa a saída do sinal relativo ao LED de 1350 nm filtrado por seu filtro passa-baixas, e MUX PB AMB representa a saída do sinal relativo à luz ambiente filtrado por seu filtro passa-baixas.

Na fase 1 é habilitada a entrada do multiplexador relativa

ao filtro passa-faixa do sinal do LED de 805 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 2, mantêm-se as mesmas condições da fase 1 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 3, mantêm-se as mesmas condições da fase 2 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente alternada do LED de 805 nm.

5

10

15

20

Na fase 4 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-baixa do sinal do LED de 805 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 5 mantêm-se as mesmas condições da fase 4 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 6 mantêm-se as mesmas condições da fase 5 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente contínua do LED de 805 nm.

Na fase 7 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-faixa do sinal do LED de 1350 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 8 mantêm-se as mesmas condições da fase 7 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 9 mantêm-se as mesmas condições da fase 8 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente alternada do LED de 1350 nm.

Na fase 10 é habilitada a entrada do multiplexador relativa

ao filtro passa-baixa do sinal do LED de 1350 nm, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 11 mantêm-se as mesmas condições da fase 10 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 12 mantêm-se as mesmas condições da fase 11 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente contínua do LED de 1350 nm.

5

10

15

20

Na fase 13 é habilitada a entrada do multiplexador relativa ao filtro passa-baixa do sinal da interferência da luz ambiente, programa-se o amplificador de ganho programável com o valor correspondente a esse sinal e aguarda-se o tempo de resposta necessário do circuito analógico à frente do multiplexador. Na fase 14 mantêm-se as mesmas condições da fase 13 e dispara-se o conversor analógico-digital do microcontrolador. Na fase 15 mantêm-se as mesmas condições da fase 14 e lê-se o conversor analógico-digital, que contêm o dado relativo à componente contínua da interferência da luz ambiente. Na fase 16 é lido o sinal proveniente da linha INOP pelo conversor analógico digital do microcontrolador, que serve para detectar a presença ou não do sensor de glicemia.

Para o amplificador de ganho programável (14) foi escolhido um circuito com um conversor digital-analógico multiplicador de 12 bits com entrada serial DAC8043 (ANALOG DEVICES, INC), como mostrado na Figura 12. Com este circuito é possível ajustar ganhos de 1 à 4095, o que nos permite uma grande faixa de ganhos com um circuito bastante simples.

As linhas de controle SRI\_DAC, CLK\_DAC e

LOAD\_DAC são controladas pelo microcontrolador e são relativas ao carregamento do dado do conversor. Os ganhos são trocados para cada sinal e estes estão em fase com os sinais apresentados na Figura 11.

Para os circuitos de isolação foi utilizado um módulo já disponível, denominado S.FNT.0002-4, que tem uma fonte isolada dentro das prescrições da série de Normas Técnicas NBR IEC 60601. Alimentando o módulo com +5V, este fornece duas fontes de +5V (uma para os circuitos analógicos e outra para os circuitos digitais) e uma outra fonte de -5V para os circuitos analógicos, todas já isoladas. Dentro deste módulo também é realizada a isolação dos sinais de comunicação serial, com o uso de opto-acopladores (no protótipo construído, foi utilizado o H11N1-M da FAIRCHILD SEMICONDUCTOR CORPORATION). Na saída da placa serial, e utilizando a mesma fonte de +5V utilizada para alimentar o módulo S.FNT.0002-4, foi incluído um circuito para conversão dos níveis de tensão da saída de comunicação serial ao padrão RS-232C (foi utilizado o circuito integrado MAX232C da MAXIM INTEGRATED PRODUCTS, INC, que pode ser substituído por outro de características similares).

Evidentemente, podem-se conceber diversos Sistemas de Medição semelhantes a este aqui descrito, de mesma concepção básica, mas diferindo sob aspectos relativos às formas, dimensões, materiais e outros critérios de importância secundária, sem que com isso se fuja do escopo da proteção requerida. O mesmo ocorre com os circuitos e componentes, que foram apresentados como um exemplo, dentre muitos possíveis, de implementação e realização do instrumento. Tais conjuntos, porém, permanecerão

indissoluvelmente ligados ao espírito e ao escopo desta patente.

5

Assim, corolário do exposto e ilustrado, conclui-se que o invento apresenta características logísticas e funcionais completamente inéditas e, portanto, é provido dos requisitos necessários para obter o privilégio de patente de invenção aqui reivindicado.

## REIVINDICAÇÕES

1) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" compreendido por instrumento (1) constituído por LED emissor de luz (2), fotodetector (3), sensor óptico não-invasivo (4) e circuito eletrônico (5), **caracterizado pelo fato** de utilizar a característica pulsátil do sangue para distinguir a absorvância do sangue arterial de outros absorvedores.

5

10

15

20

- 2) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de efetuar a medição da glicemia exclusivamente no sangue arterial.
- 3) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de utilizar a medição da absorvância ou transmitância ou refletância da luz nos tecidos vivos.
- 4) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de utilizar dois ou mais comprimentos de ondas diferentes para realizar a medição, preferencialmente ondas de 805nm e 1350 nm.
- 5) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de poder ser utilizado em seres humanos ou em animais.

5

10

15

20

- 6) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de poder ser construído em forma de anel, brinco, bracelete ou outro formato qualquer que possibilite o uso pessoal e passível de exibição de dados.
- 7) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de mostrar o valor da medida no próprio instrumento.
- 8) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de possuir um sistema de transmissão de dados por cabos, fibras óticas, ondas de rádio transmissão ou quaisquer outros meios adequados, para uma unidade receptora dotada de programa específico para divulgação, manipulação e/ou controle das informações.
- 9) "INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO NÃO-INVASIVA PARA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser portátil e possibilitar a automonitorização da glicemia de forma não-invasiva e contínua.

## RESUMO

5

10

15

20

MEDIÇÃO "INSTRUMENTO DE NÃO-INVASIVA **PARA** MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE ARTERIAL" Patente de invenção pertencente ao campo da medição com finalidades de diagnóstico, compreendida por instrumento (1) constituído basicamente por LED emissor de luz (2), fotodetector (3), sensor óptico nãoinvasivo (4) e circuito eletrônico (5) capaz de excitar os componentes ópticos do sensor, ler sinais analógicos provenientes do sensor, estimar o valor da concentração de glicose e apresentar de forma clara o valor desta medida, ou enviar por qualquer meio conhecido esta informação para um dispositivo com capacidade de recebê-la, apresentá-la e possivelmente armazená-la, permitindo assim um acompanhamento da evolução do tratamento. No invento, que apresenta margem de erro inferior a 10%, utilizam-se preferencialmente dois comprimentos de onda fixos (de 805 e 1350 nm) para atravessar o tecido, e a medição da concentração de glicose é feita exclusivamente no sangue arterial - identificado por sua característica pulsátil - por meio da análise da parte contínua e alternada da luz absorvida pelo tecido vivo separadamente, sendo que a componente alternada normalmente não excede 1% a 2% da absorvância constante para o comprimento de onda de 805 nm, e 0,05 a 0,5% para o comprimento de onda de 1350 nm.

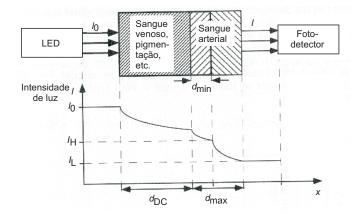


FIG. 1

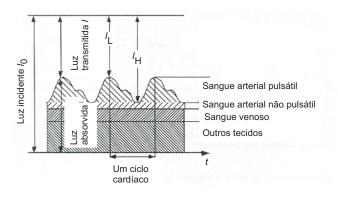


FIG. 2

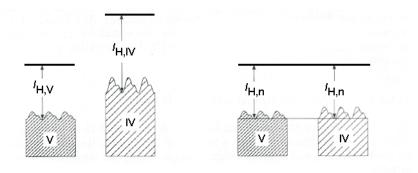


FIG. 3.1 FIG. 3.2

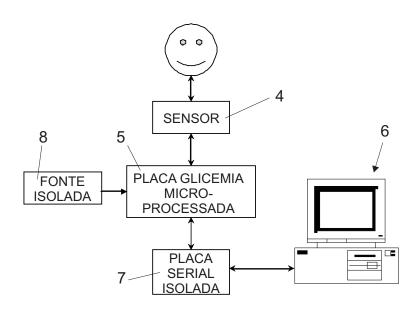


FIG. 4

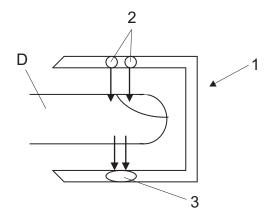


FIG. 5.1

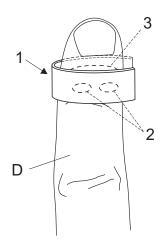


FIG. 5.2

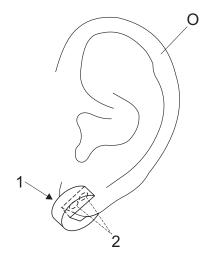


FIG. 5.3

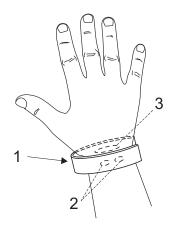


FIG. 5.4

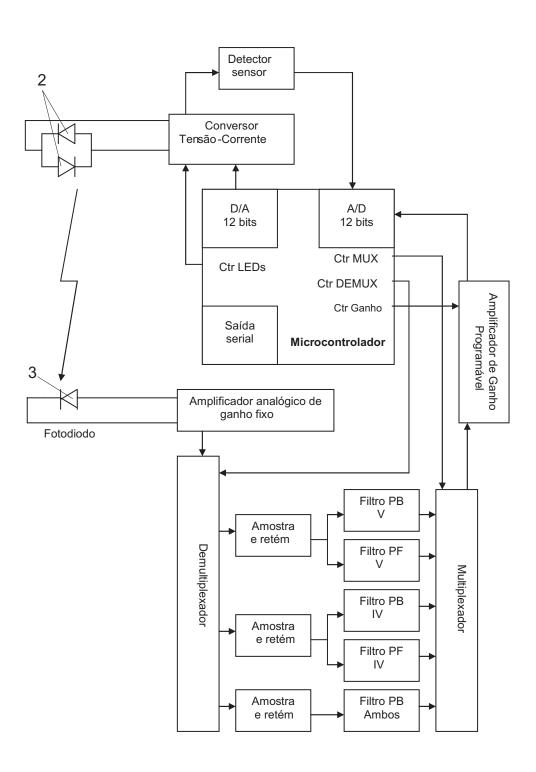


FIG. 6

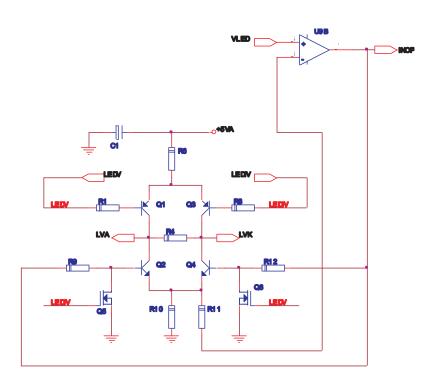


FIG. 7

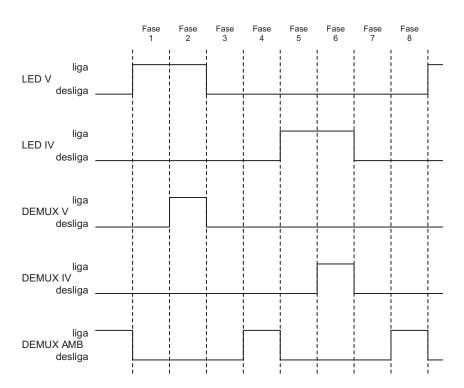


FIG. 8

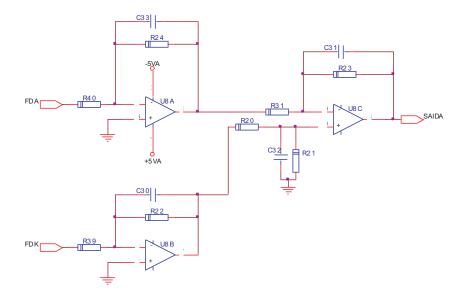


FIG. 9

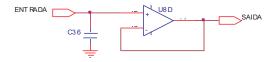


FIG. 10

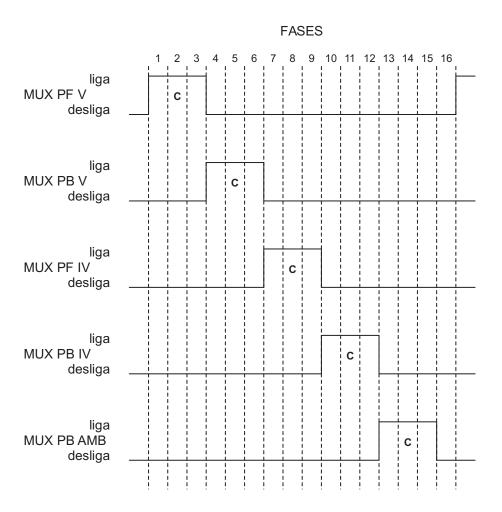


FIG. 11

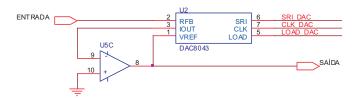


FIG. 12

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

77 ELEKTRONIKA MUSZERIPARI KFT., TAJNAFOI, G. **Method for determining the glucose content of a blood sample**. United States Patent 6,448,067, 31 março 2000.

A. D. INTEGRITY APPLICATIONS LTD., FREGER, D.; RAYKHAMAN, A. **Método para monitoramento do nível de glicose**. BR n. PI0413762-0, 09 agosto 2004.

A. D. INTEGRITY APPLICATIONS LTD., FREGER, D.; GAL, A.; RAYKHMAN, A. M. **Method of monitoring glucose level**. United States Patent 6,954,662, 19 agosto 2003.

A. MENARINI S.A.S., BASAGNI, U.; BONICOLINI, F. **Ready to use liquid reagent for determining the glucose content in blood**. United States Patent 5,077,199, 03 janeiro 1985.

ABNT, NBR IEC 601-1 Equipamento Eletromédico - Parte 1 - Prescrições gerais para segurança. 1.ed., Rio de Janeiro, ABNT, 1994.

ABNT, NBR IEC 601-1 Equipamento Eletromédico - Parte 1 - Prescrições gerais para segurança. - Emenda 1., 1.ed., Rio de Janeiro, ABNT, 1997.

ABBOTT DIABETES CARE INC., HELLER, A.; PISHKO, M. V. **Subcutaneous glucose electrode**. United States Patent 7,462,264, 15 julho 2005.

ABBOTT LABORATORIES, FENDROCK, C. **Dispositivo Luminoso de monitoragem de glicose**. BR n. PI0008499-9, 28 julho 2000.

ABBOTT LABORATORIES, JENG, T.; YEH, S.; LINDBERG, J. M.; PEZZANITI, J. L.; KHALIL, O. S.; OOSTA, G. M.; HANNA, C. F.; STALDER, A. F.; SZUTS, E. Z. **Method and apparatus for non-invasively measuring the amount of glucose in blood**. United States Patent 6,067,463, 05 janeiro 1999.

ABBOTT LABORATORIES, DOBSON, P. J.; TURNER, S. J. **Optical glucose detector**. United States Patent 6,466,807, 17 julho 2000.

ABBOTT LABORATORIES, FENDROCK, C. Luminous glucose monitoring device. United States Patent 6,514,460, 28 julho 1999.

ALFRED E. MANN FOUNDATION FOR SCIENTIFIC RESEARCH, SCHULMAN, J. H.; RULE, O. R., III; WHITMOYER, D. I.; LEBEL, R. J.; LUCISANO, J. Y.; MANN, A. E. **Glucose monitoring system**. United States Patent 5,497,772, 19 novembro 1993.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. **Diabetes Care**, v. 31, n. 3, p.596-615, mar. 2007.

AMIR, O., WEINSTEIN, D., ZILBERMAN, S., LESS, M., PERL-TREVES, D., PRIMACK, H., WEINSTEIN, A., GABIS, E., FIKHTE, B., KARASIK, A. Continuous Noninvasive Glucose Monitoring Technology Based on Occlusion Spectroscopy. **Journal of Diabetes Science and Technology**, Vol. 1 (4), pp. 463-469, 2007.

ANGIOMEDICS II INC., CLARKE, R. H.; WANG, Q. **Infrared glucose sensor**. United States Patent 5,222,496, 14 agosto 1992.

ANSARI, R. R.; ROVATI, L. **Method and apparatus for the non-invasive measurement of blood glucose levels in humans**. United States Patent 6,704,588, 14 junho 2002.

ARADIGM CORPORATION, LLOYD, L. J.; LLOYD, P. M.; RUBSAMEN, R. M. **Method of reproducibly effecting a patient's glucose level**. United States Patent 6,098,615, 29 abril 1998.

ARITA, S.; YONEDA, M.; IOKIBE, T. **System and method for predicting blood glucose level**. United States Patent 5,971,922, 16 outubro 1998.

ARROWHEAD CENTER INC., WANG, J.; ZHANG, X.; LU, F. Microsensors for glucose and insulin monitoring. United States Patent 6,893,552, 23 outubro 2001.

BALL SEMICONDUCTOR INC., ISHIKAWA, A; TAKEDA, N.; AHN, S. I.; HAYS, S. R.; NELSON, K. **Glucose sensor**. United States Patent 6,546,268, 02 junho 2000.

BAYER CORPORATION, BONNER, L. M.; DESIMONE, J. P.; MICINSKI, R. J. **Method and apparatus of handling multiple sensors in a glucose monitoring instrument system**. United States Patent 5,510,266, 05 maio 1995.

BAYSPEC INC., YANG, W.; ZHANG, S. Method and apparatus of non-invasive measurement of human/animal blood glucose and other metabolites. United States Patent 6,167,290, 03 fevereiro 1999.

BECTON, DICKINSON AND COMPANY, WAGNER, D. B. **Apparatus for monitoring glucose**. United States Patent 4,981,779, 26 junho 1986.

BECTON, DICKINSON AND COMPANY, WAGNER, D. B. **Method for monitoring glucose**. United States Patent 5,001,054, 31 julho 1990.

BIOCONTROL TECHNOLOGY INC., BARNES, R. H.; BRASCH, J. W.; PURDY, D. L. **Non-invasive determination of glucose concentration in body of patients**. United States Patent 5,070,874, 30 janeiro 1990.

BIOMEDIX INC., SHIEH. P. Glucose sensor. United States Patent 5,522,977, 07 outubro 1994.

BIOSENSOR INC., PETROVSKY, G. T.; SLAVIN, M. D.; SLAVINA, L. A.; IZVARINA, N. L.; PANKEVICH, M. O. **Apparatus and method for noninvasive glucose measurement**. United States Patent 6,097,975, 13 maio 1998.

BOARD OF CONTROL OF MICHIGAN TECHNOLOGICAL UNIVERSITY., YODER-SHORT, D. R. Interferometric measurement of glucose by refractive index determination. United States Patent 5,168,325, 28 fevereiro 1990.

BOEHRINGER MANNHEIM CORPORATION, KENNAMER, J.; STORHOFF, D.; BONTRAGER, R. Glucose measurement control reagent and method of making the same. United States Patent 5,028,542, 07 fevereiro 1990.

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, ESSENPREIS, M.; KNUETTEL, A.; BOECKER, D. **Method and apparatus for determining glucose concentration in a biological sample**. United States Patent 5,710,630, 10 outubro 1995.

BÖHME, P.; FLORIOT, M.; SIRVEAUX, M. A.; DURAIN, D.; ZIEGLER, O.; DROUIN,P.; GUERCI, B. Evolution of Analytical Performance in Portable Glucose Meters in the Last Decade. **Diabetes Care**, USA, v. 26, n. 4, p. 1170-5, abr. 2003.

BUCHERT, J. Method, apparatus and procedure for non-invasive monitoring blood glucose by measuring. United States Patent 5,383,452, 01 julho 1993.

BUCHERT, J. M. Non-invasive continuous blood glucose monitoring. United States Patent 5,823,966, 20 maio 1997.

CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY; CHILDRENS HOSPITAL LOS ANGELES, LAMBERT, J. L.; BORCHERT, M. S. Non-invasive glucose monitor. United States Patent 6,181,957, 12 julho 1999.

CASTANO, J. A. Optical method and device for determining blood glucose levels. United States Patent 6,113,537, 15 outubro 1997.

CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER, STAVRIDI, M.; GRUNDFEST, W. S. Glucose fluorescence monitor and method. United States Patent 5,341,805, 06 abril 1993.

CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER, SNYDER, W. J.; GRUNDFEST, W. S. Glucose monitoring apparatus and method using laser-induced emission spectroscopy. United States Patent 6,232,609, 01 dezembro 1995.

CHAUDHARY, A., RAINA, M., MCSHANE, M. J., SRIVASTAVA, R. Dissolved core alginate microspheres as smart-tattoo glucose sensors. **Annual International EMBC**, pp. 4098-4101, 2009.

- CHILDRENS HOSPITAL LOS ANGELES; CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY, LAMBERT, J. L.; BORCHERT, M. S. Non-invasive glucose monitor. United States Patent 6,424,850, 16 outubro 2000.
- CHO, O.; HOLZGREVE, B. Process and device for non-invasive determination of glucose concentration in parts of the human body. United States Patent 5,795,305, 12 junho 1996.
- CHO, O. K.; KIM,Y.O.; MITSUMAKI,H.; KUWA, K. Noninvasive measurement of glucose by metabolic heat conformation method. **Clinical Chemistry**, 50:10, p.1894-98, 2004.
- COTE, G. L.; BABA, J. S. Method and apparatus for non-invasive glucose sensing through the eye. United States Patent 6,885,882, 27 maio 2003.
- CYGNUS INC., KURNIK, R. T.; TAMADA, J.; TIERNEY, M. **Method for glucose sensing**. United States Patent 5,989,409, 11 setembro 1995.
- CYGNUS INC., BURSON, K. K.; WYHE, M. V.; PUDLO, J.; REIDY, M.; SONI, P.; UHEGBU, C.; VIJAYAKUMAR, P. Glucose measuring assembly with a hydrogel. United States Patent 6,902,905, 14 maio 2003.
- DEMARZO, A. P. **Blood glucose monitoring system**. United States Patent 4,953,552, 21 abril 1989.
- DERMAL THERAPY (BARBADOS) INC., ELDEN, H. R. Method for non-invasive determination of glucose in body fluids. United States Patent 5,890,489, 30 julho 1996.
- DERMAL THERAPY (BARBADOS) INC., ELDEN, H. R.; WICKETT, R. R.; OLLMAR, S. **Method and apparatus for non-invasive determination of glucose in body fluids**. United States Patent 6,517,482, 01 novembro 2000.
- DIASENSE INC., GRIFFITH, J. S.; COOPER, P. J.; BARKER, T. Q. **Method and apparatus for non-invasive blood glucose sensing**. United States Patent 6,088,605, 31 dezembro 1998.
- DIASENSE INC., CUPP, J.; FOWLER, R. Methods and apparatus for non-invasive glucose sensing: non-invasive probe. United States Patent 6,219,565, 03 dezembro 1998.
- DIASENSE INC., COOPER, P. J.; BARKER, T. Q. **Individual calibration of blood glucose for supporting noninvasive self-monitoring blood**. United States Patent 6,309,884, 07 dezembro 1999.
- DUDDE, R., PIECHOTTA, G. HINSTSCHE, R. Micromachined Amperometric Cells for Continuous Monitoring of Glucose and Lactate. **Transdisciplinary Conference on Distributed Diagnosis and Home Healthcare**, pp. 1-4, 2006.

E. HELLER & COMPANY, HELLER, A.; PISHKO, M. V. Subcutaneous glucose electrode. United States Patent 5,965,380, 12 janeiro 1999.

EGLISE, D. **Implantable blood glucose sensor system**. United States Patent 6,579,498, 11 outubro 2000.

ELECTRIC WORKS LTD., MARUO, K.; SHIMIZU, K.; OKA, M. Device for non-invasive determination of a glucose concentration in the blood of a subject. United States Patent 6,016,435, 25 novembro 1997.

EMERGING TECHNOLOGY SYSTEMS LLC., PETERS, R. K.; ELMERICK, D. **Dispositivo de glucose não-invasivo e processo para medição de glucose no sangue**. BR n. PI9714562-9, 05 junho 1997.

EMERGING TECHNOLOGY SYSTEMS LLC., PETERS, R. K.; ELMERICK, D. **Non-invasive glucose measuring device and method for measuring blood glucose**. United States Patent 5,910,109, 20 fevereiro 1997.

EOL INC., HUTCHISON, D. P. **Personal glucose monitor**. United States Patent 4,901,728, 01 maio 1989.

EOL INC., HUTCHINSON, D. P. **Personal glucose monitor**. United States Patent 5,009,230, 12 fevereiro 1990.

ERGIN, A., THOMAS, G. A. Noninvasive detection of glucose in porcine eyes. **Proceedings of the IEEE 31**<sup>st</sup> **Annual Northeast Bioengineering Conference**, pp. 246-247, 2005.

EURO-CELTIQUE S.A., CIURCZAK, E. W.; BYNUM, K. P.; MARK, H. Near infrared blood glucose monitoring system. United States Patent 6,675,030, 17 agosto 2001.

FINE, I.; WEINREB, A. Multiple scattering effect in transmission pulse oximetry. **Med. Biol. Eng. Comput.**, v.33, p.709-12, 1995.

FOVIOPTICS INC., RICE, M. J.; WOODS, J. W.; ROUTT, W.; OU, J. Non-invasive psychophysical measurement of glucose using photodynamics. United States Patent 6,895,264, 15 agosto 2003.

FUJI PHOTO FILM CO. LTD., TOIDA, M.; MIYAGAWA, I. Glucose concentration measuring method and apparatus with short coherence source and heterodyne interferometer. United States Patent 5,835,215, 15 maio 1997.

FUJI PHOTO FILM CO. LTD., TOIDA, M.; MIYAGAWA, I. Glucose concentration measuring method and apparatus. United States Patent 5,961,449, 24 agosto 1998.

FUJI PHOTO FILM CO. LTD., TOIDA, M.; MIYAGAWA, I. Glucose concentration measuring method and apparatus with a coherent source and heterodyne interferometer. United States Patent 5,969,815, 24 agosto 1998.

FUJI PHOTO FILM CO. LTD., HAKAMATA, K. Glucose concentration measuring method and apparatus. United States Patent 6,152,875, 28 dezembro 1998.

FUJI PHOTO FILM CO. LTD., HAKAMATA, K. **Method of and system for measuring glucose concentration**. United States Patent 6,226,089, 26 julho 1999.

FUTREX INC., ROSENTHAL, R. D. Instrument for non-invasive measurement of blood glucose. United States Patent 5,077,476, 10 agosto 1990.

FUTREX INC., ROSENTHAL, R. D.; PAYNTER, L. N.; MACKIE, L. H. Non-invasive measurement of blood glucose. United States Patent 5,028,787, 19 janeiro 1989.

FUTREX INC. ROSENTHAL, R. D.; PAYNTER, L. N.; MACKIE, L. H. Non-invasive measurement of blood glucose. United States Patent 5,086,229, 27 junho 1990.

FUTREX INC., ROSENTHAL, R. D. Non-invasive measurement of blood glucose using instruments that have less precise. United States Patent 6,064,896, 06 maio 1998.

FUTREX INC., ROSENTHAL, R. D. Low-cost method and apparatus for non-invasively measuring blood glucose levels. United States Patent 6,968,221, 14 março 2003.

GARRET, J. R., WU, X., YE, K. Development of a pH-Insensitive Glucose Indicator for Continuous Glucose Monitoring. **IEEE Region 5 Technical Conference**, pp. 171-174, 2007.

GEDDES, C. Ophthalmic glucose monitoring using disposable contact lenses. **26**<sup>th</sup> **Annual International IEMBS**, vol. 2, pp. 5122-, 2004.

GEORGIA TECH RESEARCH CORP., TARR, R. V.; STEFFES, P. G. Non-invasive blood glucose measurement system and method using stimulated Raman. United States Patent 5,243,983, 14 dezembro 1990.

GEORGIA TECH RESEARCH CORP., STEFFES, P. G. Non-invasive blood glucose measurement system and method using optical refractometry. United States Patent 6,442,410, 09 junho 2000.

GLUCOSENS INC., NOVIKOV, I. A.; KISLOV, A. V. **Method of determining concentration of glucose in blood**. United States Patent 6,841,389, 05 fevereiro 2002.

GLUCOVISTA LLC., GERLITZ, J. Non-invasive glucose meter. United States Patent 7,308,293, 01 agosto 2002.

GOLDBERG, P. A.; SIEGEL, M. D.; RUSSEL, R. R.; SHERWIN, R. S.; HALICKMAN, J. I.; COOPER, D. A.; DZIURA, J. D.; INZUCCHI, S. E. Experience with the Continuous Glucose Monitoring System in a Medical Intensive Care Unit. **Diabetes Technology and Therapeutics**, USA, v. 6, n. 3, p. 339-347, 2004.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica.** 9.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.

HAHN, S., YOON, G., KIM, G., PARK, S. Reagentless Determination of Human Serum Components Using Infrared Absorption Spectroscopy. **Journal of the Optical Society of Korea**, Vol. 7, No. 4, pp 240-244, 2003.

HAM, F. M., COHEN, G. M., CHO, B. Glucose Sensing Using Infrared Absorption Spectroscopy and a Hybrid Artificial Neural Network. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, Vol. 13, No. 4, pp. 1574-1576, 1991.

HEALTH CRAFT INTERNATIONAL INC., PARSONS, J. S.; BOOHER, J. **Method for monitoring glucose level**. United States Patent 5,056,521, 29 junho 1989.

HEALTH CRAFT INTERNATIONAL INC., SHEEHAN, T. P. Glucose level monitoring apparatus. United States Patent 5,582,696, 31 maio 1994.

HELLER, A.; PISHKO, M. V. **Subcutaneous glucose electrode**. United States Patent 5,593,852, 01 setembro 1994.

HOME DIAGNOSTICS, INC., NEEL, G. T.; T. WONG, P.; VOSS, H. F.; CABAN, A. J.; BELL, D. E.; BOEHM, D. K. Tiras de teste, métodos de fabrico de uma pluralidade de tiras de teste, de medição de glicose em amostra de sangue de uso e identificação de tira de teste, medidor e dispositivo removível de armazenamento de dados. BR n. PI0409488, 20 abril 2004.

HOME DIAGNOSTICS INC., NEEL, G. T.; BELL, D. E.; WONG, T. P.; VOSS, H. F. **System and methods for blood glucose sensing**. United States Patent 6,743,635, 01 novembro 2002.

HOME DIAGNOSTICS INC., NEEL, G. T.; BELL, D. E.; WONG, T. P.; VOSS, H. F.; CABAN, A. J.; BOEHM, D. K. **Systems and methods for blood glucose sensing**. United States Patent 6,946,299, 21 abril 2003.

HOME DIAGNOSTICS INC., NEEL, G. T.; BELL, D. E.; WONG, T. P. Systems and methods for blood glucose sensing. United States Patent 6,953,693, 12 novembro 2003.

HOME DIAGNOSTICS INC., NEEL, G. T.; BELL, D. E.; WONG, T. P.; CABAN, A. J.; BOEHM, D. K. **Systems and methods for blood glucose sensing**. United States Patent 6,959,247, 12 novembro 2003.

HOME DIAGNOSTICS INC., NEEL, G. T.; BELL, D. E.; WONG, T. P. Systems and methods for blood glucose sensing. United States Patent 7,160,251, 12 novembro 2003.

HONG KONG POLYTECHNIC UNIVERSITY, CHUNG, J. W. Y.; FAN, K. L.; WONG, T. K. S.; LAM, S. C. H.; CHEUNG, C. C.; CHAN, C. M.; LAU, Y. K. **Method for predicting the blood glucose level of a person**. United States Patent 7,409,239, 05 maio 2005.

HUANG, X., LI, S., SCHULTZ, J., WANG, Q., LIN, Q. A MEMS Sensor for Continuous Monitoring of Glucose in Subcutaneous Tissue. **IEEE 22<sup>nd</sup> International Conference on MEMS**, pp. 352-355, 2009.

IMPLANTED BIOSYSTEMS INC., BLUBAUGH, E. A. JR.; BRUNSMAN, A. R. **Glucose sensor**. United States Patent 5,964,993, 19 dezembro 1996.

IMPLANTED BIOSYSTEMS INC., CLARK, L. C. JR. **Implantable glucose sensor**. United States Patent 6,343,225, 14 setembro 1999.

IMPLANTED BIOSYSTEMS INC., CLARK, L. C. JR. Implantable glucose sensor. United States Patent 6,815,186, 28 janeiro 2002.

INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE, LEE, S.; LIN, R.; CHEN, H.; LIU, K. Non-invasive blood glucose meter. United States Patent 6,043,492, 27 outubro 1997.

INLIGHT SOLUTIONS INC., ABBINK, R. E.; JOHNSON, R. D.; MAYNARD, J. D. **System for non-invasive measurement of glucose in humans**. United States Patent 6,865,408, 03 março 2003.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, "Medical electrical equipment – Particular requirements for the basic safety and essential performance of pulse oximeter equipment for medical use", International Standard ISO 9919, 2005.

ISHLER, L. W. **Non-invasive blood glucose monitoring system**. United States Patent 6,949,070, 21 agosto 2003.

JACOBS, P. G., WAN, E. A., KONRAD-MARTIN, D. On correlation otoacoustic emissions with blood glucose levels. **30**<sup>th</sup> **Annual International EMBS**, pp. 4704-4707, 2008.

JOHNSON & JOHNSON, JURIK, F.; STUBBS, A.; DAO, M. D.; CHANG, C. **Tira** para teste visual da glucose sanguinea. BR n. PI9903626, 12 agosto 1999.

JOHNSON & JOHNSON, SOHRAB, B. **Dispositivo de monitoração de glicose no sangue**. BR n. PI9704928-0, 30 setembro 1997.

KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA, UCHIYAMA, K.; TONO, I.; ETO, H.; NAGATOMO, M. **Optical waveguide sensor, device, system and method for glucose measurement**. United States Patent 7,054,514, 07 fevereiro 2005.

KHALIL, O. S. Non-invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium. **Diabetes Technol. Ther.**, vol. 6, pp. 660-697, 2004.

KHALIL, O.S. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements. **Clinical Chemistry**, 45:2, p.165-77, 1999.

KO, J.B.; CHO, O.K.; KIM, Y.O.; YASUDA, K. Body metabolism provides a foundation for noninvasive blood glucose monitoring. **Diabetes Care**, v.27, n.5, p.1211-12, 2004.

KOCK, J.P.; TARASSENKO, L. In vitro investigation of the factors affecting pulse oximetry. **J. Biomed. Eng.**, v.13, p.61-6, 1991.

KOHL, M.; COPE, M.; ESSENPREIS, M.; BOECKER, D. Influence of glucose concentration on light scattering in tissue simulating phantoms. **Opt. Lett**, v.19, p.2170-2, 1994

KRAUSE, M.V.; MAHAN, L.K. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 6.ed. São Paulo, **Roca**, 1985.

KRISTENSEN, G.B.B.; MONSEN, G.; SKEIE, S.; SANDBERG, S. Standardized of nine instruments for self-monitoring of blood glucose. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v.10, n.6, p. 467-77, 2008.

KRISTENSEN, G.B.B.; NERHUS, K.; THUE, G.; SANDBERG, S. Results and feasibility of an external quality assessment scheme for self-monitoring of blood glucose. **Clinical Chemistry**, 52:7, p.1311-17, 2006.

KUDO, H., SAWADA, T., CHU, M. X., SAITO, T., OTSUKA, K., IWASAKI, Y., MITSUBAYASHI, K. Flexible Glucose Sensor Using Biocompatible Polymers. **5**<sup>th</sup> **IEEE Conference on Sensors**, pp. 620-623, 2006.

KUENSTNER, J. T. Noninvasive and in-vitro measurement of glucose and cholesterol by nuclear magnetic. United States Patent 5,685,300, 10 março 1995.

KYOTO DAIICHI KAGAKU CO. LTD., HAMAMOTO, K.; HIROSE, K. Method for determination of glucose concentration. United States Patent 5,168,046, 05 julho 1990.

KYOTO DAIICHI KAGAKU CO. LTD., HAMAMOTO, K.; HIROSE, K. **Method for determination of glucose concentration in whole blood**. United States Patent 5,272,060, 16 janeiro 1992.

LEE, D., CUI, T. Layer-by-layer Self-Assembled Single-Walled Carbon Nanotubes Based Ion-Sensitive Conductometric Glucose Biosensors. **IEEE Sensors Journal**, vol. 9, pp. 449-456, 2009.

LEVEEN, H. H.; KAHLER, W. F.; KAHLER, S. D. **Hand held glucose colorimeter device**. United States Patent 4,949,400, 31 março 1988.

LI, D., HUANG, X., HU, X., XU, K., ROBERTS, R. C., TIEN, N. Analysis of Glucose Concentration in Interstitial Fluid by Micro Surface Plasmon Resonance Sensor. **Fourth International Conference on Networked Sensing System**, pp. 106-109, 2007.

LIFESCAN INC., ERNEST J. KISER; EDWARD G. RICE. Visual blood glucose concentration test strip. United States Patent 5,306,623, 26 julho 1991.

LIFESCAN INC., PHILLIPS, R.; MCGARRAUGH, G.; JURIK, F. A.; UNDERWOOD, R. D. Reagent test strip and apparatus for determination of blood glucose. United States Patent 5,304,468, 26 janeiro 1993.

LIFESCAN INC., KARIMI, S. A.; MCGARRAUGH, G.; YU, Y. S. Control solution for a blood glucose monitor. United States Patent 5,605,837, 14 fevereiro 1996.

LIFESCAN INC., PHILLIPS, R.; MCGARRAUGH, G.; JURIK, F. A.; UNDERWOOD, R. D. **Temperature-Independent Blood Glucose Measurement**. United States Patent 5,968,760, 07 novembro 1997.

LIFESCAN INC., PHILLIPS, R.; MCGARRAUGH, G.; JURIK, F. A.; UNDERWOOD, R. D. Apparatus for determinating the concentration of glucose in whole blood. United States Patent 6,489,133, 15 fevereiro 2001.

LIFESCAN INC., JURIK, F. A.; STUBBS, A.; DAO, M. D.; CHANG, C. Visual blood glucose test strip. United States Patent 6,531,322, 27 novembro 2000.

LIFESCAN INC., KRAFT, U.; CHRISTOL, J.; EBNER, M. System and method of processing a current sample for calculating a glucose concentration. United States Patent 7,468,125, 17 outubro 2005.

LIFETRAC SYSTEMS INC., PETERS, R. K.; ELMERICK, D. Non-invasive glucose measuring device and method for measuring blood glucose. United States Patent 6,775,564, 12 agosto 1999.

LILJA, J. E.; NILSSON, S.L. Method of analysis, reagent composition and use thereof for glucose determination. United States Patent 5,278,047, 16 outubro 1991.

LINK MAX, CADUFF, A.; FELDMAN, Y. **Device for the measurement of glucose concentrations**. United States Patent 7,534,208, 02 março 2005.

LIU, J., LIU, C., LIU, H., JIANG, L., YANG, Q., CAI, X. Study of Noninvasive Sampling of Subcutaneous Glucose by Reverse Iontophoresis. **2<sup>nd</sup> IEEE International NEMS**, pp. 707-710, 2007.

LLC., WALKER, S. D.; NELSON, P. E.; ZELLERS, R. D.; HENRY, C. W.; REPINE, J. E. **Noninvasive glucose sensor**. United States Patent 7,251,516, 11 maio 2004.

LUMBROSO, R., NAAS, N., BEITEL, L. K., LAWRENCE, M. F., TRIFIRO, M. A. Novel Bioimpedance Sensor for Glucose Recognition. **International Symposium on Signals, Systems and Electronics**, PP. 41-43, 2007.

M-BIOTECH INC., HAN, I. S.; BAE, Y. H.; JUNG, D. Y.; MAGDA, J. J. Glucose biosensor. United States Patent 6,475,750, 23 agosto 2000.

M-BIOTECH, INC., HAN, I. S.; LEW, S.; HAN, M. H. **Photometric glucose measurement system using glucose-sensitive hydrogel**. United States Patent 6,835,553, 11 abril 2002.

MACKENZIE, H.A.; ASHTON, H.S.; SPIERS, S.; SHEN, Y.; FREEBORN, S.S.; HANNIGAN, J.; LINDBERG, J.; RAE, P. Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing. **Clinical Chemistry**. 45:9, p. 1587-95, 1999.

MALCHOFF, C.D.; SHOUKRI, K.; LANDAU,J.I.; BUCHERT, J.M. A novel noninvasive blood glucose monitor. **Diabetes Care**, v.25, n.12, p.2268-75, 2002.

MALIN, S.F.; RUCHTI, T.L.; BLANK, T.B.; THENNADIL, S.N.; MONFRE, S.L. Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectrocospy. **Clinical Chemistry**, 45:9, p.1651-1658, 1999.

MARBLE, D.R.; BURNS, D.H.; CHEUNG, P.W. Diffusion-based model of pulse oximetry: in vitro and in vivo comparisons. **Appl. Opt.**, v.33, p.1279-85, 1994.

MARUO, K., TSURUGI, M., CHIN, J., OTA, T., ARIMOTO, H., YAMADA, Y., TAMURA, M., ISHII, M., OZAKI, Y. Noninvasive blood glucose assay using a newly developed near-infrared system. **IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics**, vol. 9, pp- 322-330, 2003.

MARUO, K., CHIN, J., TAMURA, M. Noninvasive Blood Glucose Monitoring by Novel Optical Fiber Probe, **in Proc. SPIE**, vol. 4624, pp. 20-27, 2002.

MARUO, K., TSURUGI, M., ISHII, T., TAMURA, M. Noninvasive Blood Glucose Monitoring by Near-Infrared Spectroscopy. **in Proc. Asian Symp. Biomed. Optics. Photomed**, pp. 212-213, 2002.

MARUO, K., SHIMIZU, K., OKA, M. Device for Non-Invasive Determination of a Glucose Concentration in the Blood of Subject. **U.S. Patent** 6 016 435, Jan. 18, 2000.

MARUO, K., OKA, M. Method of Determining a Glucose concentration in a Target by Using Near-Infrared Spectroscopy, **U.S. Patent** 5 957 841, Sept. 28, 1999.

MASIMO CORPORATION, LEPPER, J. M. JR.; DIAB, M. K. **Blood glucose monitoring system**. United States Patent 5,743,262, 07 junho 1995.

MASIMO LABORATORIES, LEPPER, J. M. JR.; DIAB, M. K. **Blood glucose monitoring system**. United States Patent 6,110,522, 16 abril 1998.

MASTROTOTARO, J. J.; GROSS, T. M. Reproducibility of the Continuous Glucose Monitoring System Matches Previous Reports and the Intended Use of the Product (letter). **Diabetes Care**, USA, v. 26, n. 1, p. 256, jan. 2003.

MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD., MARUO, K.; SHIMIZU, K.; OKA, M. **Device for non-invasive determination of a glucose concentration in the blood of a subject**. United States Patent 6,016,435, 25 novembro 1997.

MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD., MARUO, K.; OKA, M. Method of determining a glucose concentration in a target by using near-infrared spectroscopy. United States Patent 5,957,841, 24 março 1998.

MATSUSHITA ELECTRIC INDUSTRIAL CO. LTD., YUGAWA, K.; YOSHIOKA, T.; NANKAI, S.; IWATA, J.; MIYAZAKI, S.; BABA, H.; TAKESHIMA, S. **Glucose sensor**. United States Patent 6,773,564, 28 setembro 1999.

MEDICAL CORPORATION, WONG, D. K. **Method for measuring glucose**. United States Patent 5,271,815, 26 dezembro 1991.

MEDICAL MANUFACTURING COMPANY., FULLER, M. D.; RIEDEL, R. A. Blood glucose reflectance meter including a null prompting means and a device for providing. United States Patent 5,174,963, 07 janeiro 1991.

MEDICAL MANUFACTURING COMPANY, FULLER, M. D.; RIEDEL, R. A. Blood glucose reflectance meter including a null prompting means and a device for providing. United States Patent 5,277,870, 11 agosto 1992.

MEDOPTIX INC., BERMAN, H. L.; ROE, J. N. Method for preparing skin surface and determining glucose levels from that surface. United States Patent 6,424,848, 22 setembro 2000.

MEDOPTIX INC., BERMAN, H. L.; ROE, J. N. **Method for determining blood glucose levels from a single surface of the skin**. United States Patent 6,445,938, 22 setembro 2000.

MEDOPTIX INC., BERMAN, H. L.; ROE, J. N.; BLAIR, R. N. Glucose measurement utilizing non-invasive assessment methods. United States Patent 6,522,903, 19 outubro 2000.

MEDTRONIC INC., HOUBEN, R. P. M.; RENIRIE, A. C. M.; WEIJAND, K. J. **Method of obtaining a measure of blood glucose**. United States Patent 6,261,280, 17 abril 2000.

MEDTRONIC MINIMED INC., MASTROTOTARO, J. J.; GROSS, T. M.; SHIN, J. J. Glucose monitor calibration methods. United States Patent 6,424,847, 23 fevereiro 2000.

MENDELSON, Y., CLERMONT, A. C., PEURA, R. A., LIN, B. C. Blood Glucose Measurement by Multiple Attenuated Total Reflection and Infrared Absorption Spectroscopy. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, Vol. 17, No. 5, pp. 458-465, 1990.

MENDELSON, Y.; KENT, J.C. Variations in optical absorption spectra of adult and fetal hemoglobins and its effect on pulse oximetry. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, v.36, p.844-8, 1989.

MENDELSON, Y.; PEURA, R.A.; HARJUNMAA, H. **Method and Apparatus for monitoring blood analytes noninvasively by pulsatile photoplethysmography**. United States Patent 5,137,023, 11 Agosto 1992.

METACURE N.V., POLICKER, S.; KHAWALED, R.; MIKA, Y.; GLASBERG, O.; GROSSMAN, A.; HAREL, T. **Aparelho para o controle da glicose no sangue**. BR n. PI0414146-6, 05 setembro 2004.

METZGER, M.; LEIBOWITZ, G.; WAINSTEIN, J.; GLASER, B.; RAZ, I. Reproducibility of Glucose Measurements Using the Glucose Sensor. **Diabetes Care**, USA, v. 25, n. 7, p. 1185-1191, jul. 2002.

MILES INC., THOMAS, G. H.; WATSON, R. M.; NOELL, J. O. **Method and apparatus for non-invasive monitoring of blood glucose**. United States Patent 5,119,819, 02 maio 1990.

MINIMED INC., SLATE, J. B.; LORD, P. C. **Optical glucose sensor**. United States Patent 5,605,152, 18 julho 1994.

MINOLTA CO. LTD., HIGASHIO, K.; ARIIZUM, M. Apparatus for measuring a glucose concentration. United States Patent 5,529,755, 16 fevereiro 1995.

MITSUBISHI DENKI KABUSHIKI KAISHA, HANAZATO, Y.; NAKAKO, M.; SHIONO, S.; INATOMI, K. Glucose sensitive FET sensor and method of making same. United States Patent 5,543,024, 25 setembro 1990.

MOTOROLA INC., POLAK, A. J. Luminescent in vivo glucose measurement. United States Patent 6,383,767, 21 janeiro 2000.

MOYLE, J.T.B. Pulse Oximeters. 1.ed. London, BMJ, 1994.

MURAKAMI, A. vMonGluco – Sistema de Monitoramento Contínuo de Glicose. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) - Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

N. V. NEDERLANDSCHE APPARATENFABRIEK NEDAP, ESCH. J. H. L. H. Implantable biomedical sensor device, suitable in particular for measuring the concentration. United States Patent 5,372,133, 03 fevereiro 1993.

NAVAKATIKYAN, C. J., BARRET, C. J., HEAD, G. A., RICKETTS, J. H., MALPAS, S. C. A real-time algorithm for the quantification of blood pressure waveforms. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol.49, pp.662-670, 2002.

NEC CORPORATION, SAITO, A. Glucose sensor measurement. United States Patent 5,215,887, 02 dezembro 1991.

NEFTEL, F. **Implantable device for estimating glucose levels**. United States Patent 5,337,747, 7 janeiro 1993.

NIR DIAGNOSTICS INC., SAMSOONDAR, J.; KAUSHAL, A. Device for reference measurement and photometric correction in non-invasive glucose. United States Patent 6,917,422, 22 janeiro 2003.

NORTHSTAR RESEARCH INSTITUTE LTD., HAKKY, S. I. Continuous glucose monitoring and a system utilized therefor. United States Patent 4,890,621, 19 janeiro 1988.

NORTHSTAR RESEARCH INSTITUTE LTD., HAKKY, S. I. Continuous glucose monitoring and a system utilized therefor. United States Patent 4,979,509, 25 dezembro 1990.

NOSTIX LLC., WALKER, S. D.; NELSON, P. E.; ZELLERS, R. D.; HENRY, C. W.; REPINE, J. E. **Noninvasive glucose sensor**. United States Patent 7,251,516, 11 maio 2004.

OHIO UNIVERSITY, SMALL, G. W.; ARNOLD, M. Method and apparatus for non-invasive detection of physiological chemicals, particularly. United States Patent 5,459,317, 14 fevereiro 1994.

OPTISCAN BIOMEDICAL CORPORATION, STERLING, B. B.; BRAIG, J. R.; GOLDBERGER, D. S.; KRAMER, C. E.; SHULENBERGER, A. M.; TREBINO, R.;

KING, R.; HERRERA, R. O. Non-invasive infrared absorption spectrometer for measuring glucose or other constituents in human or other body. United States Patent 6,025,597, 23 outubro 1997.

ORSENSE LTD., FINE, I.; FIKHTE, B.; VINOKUR, M. **Method and device for measuring concentration of glucose or other substances in blood**. United States Patent 6,804,002, 11 dezembro 2002.

PACESETTER INC., KROLL, M. W. System and method for monitoring blood glucose levels using an implantable medical device. United States Patent 7,029,443, 21 outubro 2002.

PACIFIC BIOMETRICS INC., DONEEN, B. A.; WARNICK, G. R.; HARRIS, H. H. Glucose detector and method. United States Patent 6,102,872, 04 maio 1998.

PALTI, Y. **System for monitoring and controlling blood glucose**. United States Patent 5,101,814, 11 agosto 1989.

PARK, D. J., LEE, Y. J., PARK, J. Y., KIM, D. H. Long-term stable non-enzymatic glucose sensor for continuously monitoring system applications. **3<sup>rd</sup> IEEE International NEMS**, pp. 704-707, 2008.

PETIBOIS, C., RIGALLEAU, B., MELIN, A., PERROMAT, A., CAZORLA, G., GIN, H., DÉLÉRIS, G. Determination of Glucose in Dried Serum Samples by Fourier-Transform Infrared Spectroscopy. **Clinical Chemistry**, Vol. 45 (9), pp 1530-1535, 1999.

PINDI PRODUCTS INC., FULLER, M. E. **Method and apparatus for non-invasive analysis of blood glucose**. United States Patent 6,723,048, 24 junho 2002.

PINDI PRODUCTS INC., FULLER, M. E. **Method and apparatus for non-invasive analysis of blood glucose**. United States Patent 7,316,649, 12 abril 2004.

REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, GUY, R.; RAO, G.; GLIKFELD, P.; CULLANDER, C.; HINZ, R. S. **Method for the iontophoretic non-invasive determination of the in vivo concentration level of glucose**. United States Patent 5,730,714, 26 setembro 1994.

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN., SCHOONEN, A. J. M.; SCHMIDT, F. J. **Process for using a measuring cell assembly for glucose determination**. United States Patent 5,174,291, 15 maio 1990.

RIO GRANDE MEDICAL TECHNOLOGIES INC., ABBINK, R. E.; JOHNSON, R. D.; MAYNARD, J. D. **System for non-invasive measurement of glucose in humans**. United States Patent 6,574,490, 11 abril 2001.

ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, PFEIFFER, M.; HOSS, U. **Determination of glucose concentration in tissue**. United States Patent 6,091,976, 28 outubro 1998.

ROCHE DIAGNOSTICS GMBH., HOSS, U.; PFLEIDERER, H.; GESSLER, R.; ZIETEN, H.; FUSSGAENGER, R. **Method for determining the concentration of glucose in a body fluid with glucose-containing**. United States Patent 6,852,500, 20 julho 2000.

ROCHE DIAGNOSTICS GMBH., HOSS, U.; PFLEIDERER, H.; GESSLER, R.; ZIETEN, H.; FUSSGAENGER, R. **Device for determining a glucose concentration in a tissue fluid**. United States Patent 7,169,600, 19 fevereiro 2004.

ROCHE DIAGNOSTICS OPERATIONS INC., HOENES, J.; ELTZ, H. V. D. **Method for determining the glucose concentration by fluorescence polarization**. United States Patent 7,439,080, 23 março 2006.

SAMSUNG ELECTRONICS CO. LTD., KIM, D.; WON, J.; MERIAKRI, V. V.; CHIGRAI, E. E. Device for the non-invasive measurement of blood glucose concentration by millimeter waves and method thereof. United States Patent 7,371,217, 17 junho 2005.

SCHROEDER, J. M.; LONG, J. F. Noninvasive blood glucose measuring device. United States Patent 5,140,985, 21 outubro 1991.

SENSILE PAT AG, STRASSLER, S.; RYSER, P.; GANZ, K.; JACOT, J. Sistema sensor para determinação da concentração de glicose no sangue. BR n. PI0306653-3, 22 outubro 2003.

SENSOR TECHNOLOGIES INC., CHICK, W. L.; WOLF, D. E.; CARDULLO, R. A. **Method and device for detecting and quantifying glucose in body fluids**. United States Patent 5,342,789, 14 dezembro 1989.

SENSYS MEDICAL INC., LUU, U. Embedded data acquisition and control system for non-invasive glucose prediction. United States Patent 6,587,199, 25 fevereiro 2000.

SENSYS MEDICAL INC., RUCHTI, T. L.; THENNADIL, S. N.; BLANK, T. B.; LORENZ, A.; MONFRE, S. L. **Noninvasive measurement of glucose through the optical properties of tissue**. United States Patent 6,990,364, 25 janeiro 2002.

SENSYS MEDICAL INC., GEORGE, M. A.; HENDERSON, J. R.; HAJ, N. A. A.; RUCHTI, T. L.; MONFRE, S. L.; BLANK, T. B.; HAZEN, K. H. Compact apparatus for noninvasive measurement of glucose through near-infrared spectroscopy. United States Patent 7,133,710, 07 março 2003.

SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT, PREIDEL, W.; PROELS, S. **Electrocatalytic glucose sensor**. United States Patent 5,704,354, 23 junho 1995.

SHAI SHLOMO JAFFE, ZHAGAFAROVICH, L. A.; BUCARVICH, U. H. **Device** and method for noninvasive measuring glucose level in the blood. United States Patent 7,510,528, 16 setembro 2004.

SHYMADA, Y.; YOSHIDA, I. Effects of multiple scattering and peripheral circulation on arterial oxygen saturation measured with a pulse-type oximeter. **Med. Biol. Eng. Comput.**, v.22, p.475-8, 1984.

SKEIE, S.; THUE, G.; NERHUS, K.; SANDBERG, S. Instruments for Self-Monitoring of Blood Glucose: Comparisons of Testing Quality Achieved by Patients and a Technician. **Clinical Chemistry**, USA, v. 48, n. 7, p. 994-1003, 2002.

SODE, K. **Glucose sensor and glucose level measuring apparatus**. United States Patent 7,497,940, 01 setembro 2004.

SOLIANIS HOLDING AG., CADUFF, A.; FELDMAN, Y. **Method and a device for measuring glucose**. United States Patent 7,184,810, 02 março 2005.

STARK, E. W. Glucose related measurement method and apparatus. United States Patent 6,124,134, 23 agosto 1996.

STARK, E. W. Non-invasive glucose measurement method and apparatus. United States Patent 5,433,197, 04 setembro 1992.

STEINKE, J.M.; SHEPHERD, A.P. Role of light scattering in whole blood oximetry. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, v.33, p.294-301, 1986.

SUNSHINE MEDICAL INSTRUMENTS INC., KUPERSHMIDT, V. **Method and apparatus for non-invasive phase sensitive measurement of blood glucose**. United States Patent 5,448,992, 01 junho 1993.

TECHNOLOGY SYSTEMS LLC., PETERS, R. K.; ELMERICK, D. **Dispositivo de glucose não-invasivo e processo para medição de glucose no sangue**. BR n. PI9714562-9, 05 junho 1997.

TERUMO KABUSHIKI KAISHA, HATTORI, T.; USHIZAWA, N. **Blood glucose measurement apparatus**. United States Patent 5,820,557, 27 fevereiro 1997.

THERATECH INC., STANLEY, T. H.; EBERT, C. D.; HIGUCHI, W. I.; ZHANG, J. **Apparatus and method for noninvasive blood glucose monitoring**. United States Patent 5,139,023, 02 junho 1989.

THERASENSE INC., HELLER, A.; PISHKO, M. V. **Subcutaneous glucose electrode**. United States Patent 6,514,718, 29 novembro 2001.

THERASENSE INC., DRUCKER, S.; LIAMOS, C. T.; COLMAN, F.; LORTZ, M.; LIPMAN, K.; JIANG, F.; BACHO, H. **Blood glucose tracking apparatus and methods**. United States Patent 7,041,468, 29 março 2002.

TRW INC., CHOU, M. Method and apparatus for noninvasive measurement of blood glucose by photoacoustics. United States Patent 5,941,821, 25 novembro 1997.

TRW INC., CHOU, M. Method and apparatus for noninvasive measurement of blood glucose by photoacoustics. United States Patent 6,049,728, 12 novembro 1998.

TRW INC., CHOU, M. Non-invasive blood glucose measurement techniques. United States Patent 6,477,393, 19 julho 2000.

TU, X. Z. **Non-invasive blood glucose monitor**. United States Patent 6,836,678, 13 fevereiro 2003.

TWERSKY, V. Multiple scattering of waves and optical phenomena. J. Opt. Soc. Am., v.52, p.145-71, 1962.

UNITED MEDICAL MANUFACTURING COMPANY., FULLER, M. D.; RIEDEL, R. A. Blood glucose reflectance meter including a null prompting means and a device for providing. United States Patent 5,174,963, 07 janeiro 1991.

UNITED MEDICAL MANUFACTURING COMPANY, FULLER, M. D.; RIEDEL, R. A. Blood glucose reflectance meter including a null prompting means and a device for providing. United States Patent 5,277,870, 11 agosto 1992.

UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF COMMERCE, PANDEY, P. C. Amperometric flow injection analysis biosensor for glucose based on graphite paste modified. United States Patent 5,378,332, 14 abril 1993.

UNIVERSITY OF CONNECTICUT, COTE, G. L.; FOX, M. D.; NORTHROP, R. B. **Optical glucose sensor apparatus and method**. United States Patent 5,209,231, 02 novembro 1990.

UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION; OHIO UNIVERSITY., SMALL, G. W.; ARNOLD, M. **Method and apparatus for non-invasive determination of physiological chemicals, particularly glucose**. United States Patent 6,061,582, 11 junho 1997.

UNIVERSITY OF KANSAS. GEORGE S. WILSON; DILBIR S. BINDRA; BRIAN S. HILL. **Implantable glucose sensor**. United States Patent 5,165,407, 09 abril 1991.

UNIVERSITY OF NEW MEXICO, WILKINS, E. S. Miniature implantable refillable glucose sensor and material therefor. United States Patent 5,431,160, 09 novembro 1993.

UNIVERSITY OF NEW MEXICO, WILKINS, E. S. Vivo refillable glucose sensor. United States Patent 4,986,271, 19 julho 1989

VIA MEDICAL CORPORATION, WONG, D. K. **Method for measuring glucose**. United States Patent 5,271,815, 26 dezembro 1991.

VISUAL PATHWAYS INC., CORNSWEET, T. N. Non-invasive blood glucose monitoring by interferometry. United States Patent 6,836,337, 19 setembro 2002.

WANG, K.; CHEN, J. **Method for determining the concentration of blood glucose**. United States Patent 7,222,024, 10 abril 2003.

WEBSTER, J.G. Design of pulse oximeters. 1.ed. U.K., Bristol, 1996.

WUKITSCH, M.W.; PETERSON, M.T.; TOBLER, D.R., POLOGE, J.A. Pulse oximetry: analysis of theory, technology and pratice. **Journal of clinical monitoring**, v.4, n.4, p.290-301, 1988.

XU, K., QIU, Q., JIANG, J., YANG, X. Non-invasive glucose sensing with near-infrared spectroscopy enhanced by optical measurement conditions reproduction technique. **Optics and Lasers in Engineering**, Vol. 43, pp. 1096-1106, 2005.

YAMAKOSHI, Y., OGAWA, M., YAMAKOSHI, T., SATOH, M., NOGAWA, M., TANAKA, S., TAMURA, T., ROLFE, P., YAMAKOSHI, K. A New Non-invasive Method for Measuring Blood Glucose Using Instantaneous Differencial Near Infrared Spectrophotometry. **Proceedings of 29<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS**, pp. 2964-2967, Lyon, 2007.

YAMAKOSHI, K., YAMAKOSHI, Y. Pulse Glucometry – A New Approach for Noninvasive Blood Glucose Measurement Using Differencial Near Infrared Spectrophotometry. **J. Biomed. Opt.** vol. 11(5), pp 1-11, 2006.

YAMAKOSHI, Y., YAMAKOSHI, K., NOGAWA, M., YAMAKOSHI, T., TANAKA, S. A New Approach for Noninvasive Blood Glucose Measurement Using Differential Near Infrared Spectrophotometry, **Proceedings of World Congress on Medicla Physics and Biomedical Engineering** 2006, Seoul, 2006

YAMAKOSHI, K. A Non-invasive Blood Constituent Measuring Instrument and Measuring Method. **Intern. Patent** No. PTC/JP03/03587.

YANG, W. S.; KIM, Y. O. Non-invasive method and apparatus for measuring blood glucose concentration. United States Patent 5,267,152, 26 outubro 1990.

YOUCEF-TOUMI, K; SAPTARI, V.A. Noninvasive Blood Glucose Analysis using near infrared absorption apectroscopy. **MIT Home Automation and Healthcare Consortium – Progress Report** n 2-5, 2000.

YUN-HAN, L., FU-RONG, H., SHI-PING, L., ZHE, C. Detection Limit of Glucose Concentration with Near-Infrared Absorption and Scattering Spectroscopy. **Chin. Phys. Lett.**, Vol. 25, No. 3, pp. 1117-1119, 2008.

ZHAO, Y. J., DAVIDSON, A., BAIN, J., LI, S. Q., WANG, Q., LIN, Q. A MEMS viscometric glucose monitoring device. **Solid State Sensors, Actuators and Microsystems**, vol. 2, pp. 1816-1819, 2005.