

Bruno Lima Silva

**SISTEMA DE MEDIÇÃO NÃO INVASIVA DE GLICOSE  
SANGUÍNEA BASEADO EM PRINCÍPIOS DE  
ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO PRÓXIMO**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Engenharia Elétrica  
da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do Grau de  
Mestre em Engenharia Elétrica.  
Orientador: Prof. Jefferson Luiz Brum  
Marques, PhD

Florianópolis  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Bruno Lima  
Sistema de Medição Não Invasiva de Glicose  
Sanguínea Baseado em Princípios de Espectroscopia de  
Infravermelho Próximo / Bruno Lima Silva ;  
orientador, Jefferson Luiz Brum Marques, 2017.  
220 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós  
Graduação em Engenharia Elétrica, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Engenharia Elétrica. 2. Diabetes Mellitus. 3.  
Medição Não Invasiva. 4. Glicose. 5. Espectroscopia  
de Infravermelho. I. Marques, Jefferson Luiz Brum.  
II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.  
III. Título.

Bruno Lima Silva

**SISTEMA DE MEDIÇÃO NÃO INVASIVA DE GLICOSE SANGUÍNEA  
BASEADO EM PRINCÍPIOS DE ESPECTROSCOPIA DE  
INFRAVERMELHO PRÓXIMO**

Esta Dissertação/Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Engenharia Elétrica” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 08 de junho de 2017.

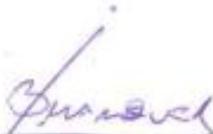


---

Prof. Marcelo Lobo Heldwein, Dr.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

**Banca Examinadora:**

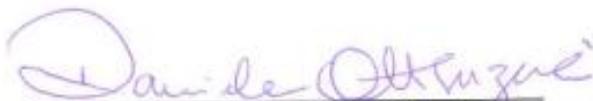


---

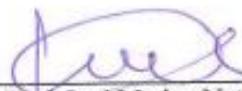
Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, PhD.  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Presidente da banca e Orientador



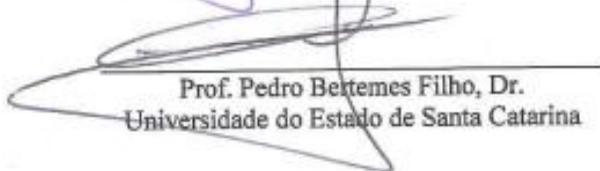
**Banca Examinadora (continuação):**



Prof.<sup>a</sup> Daniela Ota Hiasayasu Suzuki, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. José Marino Neto, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Pedro Beltemes Filho, Dr.  
Universidade do Estado de Santa Catarina



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, às agências financiadoras CNPq e FAPESC, por terem viabilizado a bolsa que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho, e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo acolhimento institucional.

Sou grato ao meu orientador Jefferson Luiz Brum Marques, pela confiança e pela orientação em uma proposta desafiadora, ao professor Fernando Mendes de Azevedo, por transmitir de modo contagiante os seus conhecimentos de inteligência artificial, à professora Daniela Ota Hiasayasu Suzuki e ao professor José Marino Neto, por proporcionarem reflexão e intelecção acerca do método científico, aos colegas de mestrado, pela amizade, e do laboratório de Instrumentação Biomédica, por compartilharem, acima de soluções técnicas, bons momentos.

Sou grato, em particular, à minha mãe, Leonice Lima Silva, por todo o carinho, e à Marcela Guitarrara Nirschl Crozara, pelo companheirismo em todos os instantes.



## RESUMO

*Diabetes Mellitus* se trata de uma doença crônica sem cura e de alta prevalência, cujo controle depende do monitoramento frequente da glicose sanguínea. O método corrente de automonitorização (glicosímetro), embora essencial, é inconveniente e oneroso. Um dispositivo com aspectos de medição não invasiva e potencialmente contínua é favorável ao tratamento e à estabilização da doença. A espectroscopia de infravermelho próximo (NIR) consiste numa técnica promissora para a mensuração não invasiva da glicemia. O objetivo primário deste trabalho foi contribuir para o desenvolvimento de um dispositivo de medição não invasiva de glicose sanguínea, baseado em princípios de espectroscopia NIR, com desempenho clínico em conformidade com os requisitos das normas vigentes. Desenvolveu-se um instrumento eletrônico com diodos emissores de luz de diferentes comprimentos de onda e fotodiodos. Utilizou-se o dispositivo em testes de desempenho com modelo *in vitro*, composto por glicose anidra e água desmineralizada. A calibração do instrumento ocorreu mediante o uso de regressão linear múltipla pelo método dos mínimos quadrados (MMQ) e de regressão por redes neurais artificiais (RNA). Em predição de glicose *in vitro*, o sistema apresentou desvio absoluto médio (MAD) de 11,8 mg/dL e erro percentual absoluto médio (MARD) de 5%. Os menores erros advieram das RNA, para as quais a utilização de múltiplas variáveis independentes melhorou os resultados de predição de glicose. Em análise de desvios, verificaram-se variações aleatórias dos sinais do instrumento de até 0,15%, suficientemente maiores do que os sinais da variação de 11,0 mg/dL de concentração de glicose. Nesse sentido, aperfeiçoamentos técnicos são ainda necessários para o desempenho adequado do instrumento na medição não invasiva da glicemia.

**Palavras-chave:** Instrumentação Biomédica. *Diabetes Mellitus*. Glicose. Medição Não Invasiva. Espectroscopia de Infravermelho.



## ABSTRACT

*Diabetes Mellitus* is a chronic disease with no cure and high prevalence, whose control depends on the frequent monitoring of blood glucose. The current self-monitoring method (glucose monitor), although essential, is inconvenient and costly. A device with non-invasive and potentially continuous measurement aspects is useful to containment of the disease. Near-infrared spectroscopy (NIR) is a promising technique for noninvasive measurement of glycaemia. The primary objective of this study was contribute to the development of a noninvasive blood glucose monitoring device, based on NIR spectroscopy principles, with clinical performance in accordance with the requirements of current standards. An electronic instrument was developed with light-emitting diodes with different wavelengths and photodiodes. The device was used in performance tests with *in vitro* model, composed of anhydrous glucose and demineralized water. The instrument calibration was performed by the use of multiple linear regression by least square method (LSM) and regression by artificial neural networks (ANN). In *in vitro* glucose prediction, the system presented mean absolute deviation (MAD) value of 11.8 mg/dL and mean absolute relative difference (MARD) of 5%. The smallest errors occurred for ANN, for which the use of multiple independent variables considerably improved glucose prediction results. In deviation analysis, there were random variations of instrument signals up to 0.15%, sufficiently greater than the variation signals of 11.0 mg/dL of glucose concentration. In this sense, technical improvements are still required for the adequate performance of the instrument in non-invasive measurement of blood glucose.

**Keywords:** Biomedical Instrumentation. *Diabetes Mellitus*. Glucose. Non-Invasive Measurement. Infrared Spectroscopy.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Respostas típicas do teste oral de tolerância à glicose. ....	27
Figura 2 – Mercado de diabetes. ....	30
Figura 3 – Tecnologias de medição de glicose. ....	31
Figura 4 – Espectro eletromagnético. ....	41
Figura 5 – Níveis discretos de energia molecular. ....	42
Figura 6 – Espectro de absorção NIR (amostra orgânica). ....	44
Figura 7 – Bandas de absorção de radiação de infravermelho próximo. ....	45
Figura 8 – Energia potencial do oscilador harmônico. ....	48
Figura 9 – Energia potencial do oscilador anarmônico. ....	51
Figura 10 – Modos normais de vibração molecular. ....	53
Figura 11 – Deslocamento e alargamento espectral. ....	55
Figura 12 – Representação da lei de Beer-Lambert. ....	58
Figura 13 – Coeficiente de absorção molar (hemoglobinas). ....	59
Figura 14 – Estruturas químicas da glicose. ....	61
Figura 15 – Rede neural <i>feedforward</i> . ....	67
Figura 16 – Representação de exatidão e precisão. ....	69
Figura 17 – Representação de sinal e ruído instrumental. ....	71
Figura 18 – Representação de desvio instrumental. ....	72
Figura 19 – Representação dos limites de medição. ....	73
Figura 20 – Gráfico de diferença. ....	74
Figura 21 – Grades de erro de Parkes e Clarke. ....	75
Figura 22 – Componentes básicos de um espectrofotômetro. ....	78
Figura 23 – Diagrama de blocos do sistema de instrumentação. ....	83
Figura 24 – Representação de gradação por PWM e por CCR. ....	87
Figura 25 – Placas adaptadoras dos circuitos integrados. ....	96
Figura 26 – Circuito de teste do módulo emissor. ....	97
Figura 27 – Circuito de teste do módulo receptor. ....	98
Figura 28 – Circuito de teste da tensão de referência. ....	99
Figura 29 – Circuitos de teste de temporização e de seleção. ....	100
Figura 30 – Circuito de teste do módulo digital. ....	101
Figura 31 – Circuito de teste de isolamento de tensão. ....	102
Figura 32 – Circuito de teste de regulação de tensão. ....	103
Figura 33 – Placa de circuito impresso. ....	104
Figura 34 – Bloco plástico. ....	106
Figura 35 – Montagem em caixa plástica. ....	107
Figura 36 – Configurações de iluminação ambiente típica e máxima. ....	109
Figura 37 – Ilustração de registro de medidas no tempo. ....	111
Figura 38 – Configuração de medição <i>in vitro</i> . ....	112
Figura 39 – Configurações de medição <i>in vivo</i> . ....	113
Figura 40 – Registros brutos do módulo receptor. ....	124
Figura 41 – Espectros de frequência dos registros brutos. ....	126
Figura 42 – Registros filtrados do módulo receptor. ....	128
Figura 43 – Distribuições dos sinais de iluminação ambiente típica. ....	129

Figura 44 – Registros de medidas no tempo.....	131
Figura 45 – Reta de regressão do emissor de 1720 nm.....	132
Figura 46 – Reta de regressão do emissor de 1550 nm.....	133
Figura 47 – Espectro da diferença de glicose.....	134
Figura 48 – Componentes variáveis de fotopletismografia.....	135
Figura 49 – Componentes normalizadas de fotopletismografia.....	136
Figura 50 – Componentes sem fluxo sanguíneo.....	137
Figura 51 – Sinal e ruído instrumental.....	139
Figura 52 – Retas de regressão do emissor de 1200 nm.....	141
Figura 53 – Relação sinal-ruído de medição do emissor de 1200 nm.....	142
Figura 54 – Limites de medição do emissor de 1200 nm.....	143
Figura 55 – Reta de regressão do emissor de 720 nm.....	145
Figura 56 – Gráficos de diferença de predição <i>in vitro</i> .....	149
Figura 57 – Grades de erro de Parkes de predição <i>in vitro</i> .....	151
Figura 58 – Desvios de intensidade radiante aleatórios.....	153
Figura 59 – Desvio de intensidade radiante temporal.....	156
Figura 60 – Desvios de intensidade radiante por temperatura e umidade.....	157
Figura 61 – Gráficos de erro de predição <i>in vivo</i> .....	161
Figura 62 – Grades de erro de Parkes de predição <i>in vivo</i> .....	163
Figura 63 – Medidas temporais de predição <i>in vivo</i> .....	165

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da radiação de espectroscopia vibracional.....	46
Tabela 2 – Transições vibracionais de uma molécula diatômica (HCl). .....	52
Tabela 3 – Principais características dos emissores.....	85
Tabela 4 – Principais características do <i>driver</i> (TLC5926). .....	88
Tabela 5 – Principais características dos fotodiodos.....	90
Tabela 6 – Principais características do conversor (DDC112).....	91
Tabela 7 – Principais características do sensor digital (HDC1080). .....	92
Tabela 8 – Principais características da plataforma (mbed LPC1768).....	93
Tabela 9 – Principais características dos isoladores de tensão (ISO7xx0). .....	94
Tabela 10 – Principais características do regulador de tensão (LP2989). .....	95
Tabela 11 – Ajuste de corrente dos canais únicos por gradação CCR. ....	120
Tabela 12 – Ajuste de corrente dos canais duplos por gradação CCR. ....	121
Tabela 13 – Ajuste de corrente de canal duplo por gradação PWM. ....	122
Tabela 14 – Distribuição dos valores de iluminação ambiente típica. ....	130
Tabela 15 – Relação sinal-ruído instrumental.....	140
Tabela 16 – Limites de medição analítica.....	144
Tabela 17 – Calibração e predição <i>in vitro</i> por regressão linear simples. ....	146
Tabela 18 – Predição <i>in vitro</i> por regressão por mínimos quadrados. ....	147
Tabela 19 – Predição <i>in vitro</i> por regressão por redes neurais.....	148
Tabela 20 – Desvios de predição <i>in vitro</i> .....	152
Tabela 21 – Desvios de intensidade radiante aleatórios.....	154
Tabela 22 – Estimativas dos desvios de intensidade radiante aleatórios.....	155
Tabela 23 – Predição <i>in vivo</i> por regressão por mínimos quadrados. ....	158
Tabela 24 – Predição <i>in vivo</i> por regressão por redes neurais.....	159
Tabela 25 – Desvios de predição <i>in vivo</i> .....	164



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	– <i>American Diabetes Association</i> – Associação Americana de Diabetes
ANVISA	– Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCR	– <i>Constant Current Reduction</i> – Redução de Corrente Constante
CE	– <i>Conformité Européenne</i> – Conformidade Europeia
CEPSH	– Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CGM	– <i>Continuous Glucose Monitoring</i> – Monitoramento Contínuo de Glicose
EMI	– <i>Electromagnetic Interference</i> – Interferência Eletromagnética
ISO	– <i>International Organization for Standardization</i> – Organização Internacional de Normalização
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i>
FIR	– <i>Finite Impulse Response</i> – Resposta Finita ao Impulso
FWHM	– <i>Full Width at Half Maximum</i> – Largura à Meia Altura
GPIO	– <i>General Purpose Input/Output</i> – Entrada/Saída de Propósito Geral
HPBW	– <i>Half Power Beam Width</i> – Largura de Feixe de Meia Potência
LD	– <i>Laser Diode</i> – Diodo Laser
LED	– <i>Light Emitting Diode</i> – Diodo Emissor de Luz
LOB	– <i>Limit of Blank</i> – Limite do Branco
LOD	– <i>Limit of Detection</i> – Limite de Detecção
LOQ	– <i>Limit of Quantification</i> – Limite de Quantificação
MAD	– <i>Mean Absolute Deviation</i> – Desvio Médio Absoluto
MIR	– <i>Mid-Infrared</i> – Infravermelho Médio
MARD	– <i>Mean Absolute Relative Difference</i> – Erro Percentual Absoluto Médio
MMQ	– Método dos Mínimos Quadrados
NIR	– <i>Near-Infrared</i> – Infravermelho Próximo
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PTH	– <i>Pin Through Hole</i> – Pino Através de Furo
PWM	– <i>Pulse Width Modulation</i> – Modulação por Largura de Pulso
RMSE	– <i>Root-Mean-Square Error</i> – Raíz do Erro Quadrático Médio

RNA	– Redes Neurais Artificiais
SBD	– Sociedade Brasileira de Diabetes
SBGM	– <i>Self-Blood Glucose Monitoring</i> – Automonitorização de Glicose Sanguínea
SMD	– <i>Surface-Mount Device</i> – Dispositivo de Montagem Superficial
SNR	– <i>Signal-to-Noise Ratio</i> – Relação Sinal-Ruído
SPI	– <i>Serial Peripheral Interface</i> – Interface Periférica Serial
TIA	– <i>Transimpedance Amplifier</i> – Amplificador de Transimpedância
USB	– <i>Universal Serial Bus</i> – Barramento Serial Universal

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>23</b>
1.1	OBJETIVOS .....	24
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>24</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>25</b>
2.1	DIABETES .....	25
<b>2.1.1</b>	<b>Descrição.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Automonitorização.....</b>	<b>28</b>
2.2	MEDIÇÃO NÃO INVASIVA .....	31
<b>2.2.1</b>	<b>Descrição.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Dificuldades .....</b>	<b>34</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Tecnologias .....</b>	<b>37</b>
2.2.3.1	Conformação de Calor Metabólico .....	37
2.2.3.2	Espectroscopia de Infravermelho .....	38
2.2.3.3	Espectroscopia de Fluorescência .....	39
2.2.3.4	Espectroscopia Raman .....	39
2.2.3.5	Outras Tecnologias .....	40
2.3	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO .....	40
<b>2.3.1</b>	<b>Aspectos Teóricos.....</b>	<b>40</b>
2.3.1.1	Conceitos Fundamentais .....	41
2.3.1.1.1	<i>Radiação Eletromagnética.....</i>	41
2.3.1.1.2	<i>Energia Molecular .....</i>	42
2.3.1.1.3	<i>Espectroscopia de Absorção .....</i>	43
2.3.1.1.4	<i>Espectroscopia Vibracional.....</i>	43
2.3.1.2	Bandas de Absorção.....	47
2.3.1.2.1	<i>Banda Fundamental.....</i>	47
2.3.1.2.2	<i>Bandas de Sobretons.....</i>	50

2.3.1.2.3	<i>Banda de Combinação</i> .....	52
2.3.1.2.4	<i>Outros Fenômenos</i> .....	55
2.3.1.3	Intensidade de Absorção .....	56
2.3.1.3.1	<i>Lei de Beer-Lambert</i> .....	57
2.3.1.3.2	<i>Lei de Beer-Lambert Generalizada</i> .....	60
<b>2.3.2</b>	<b>Aspectos Práticos</b> .....	<b>60</b>
2.3.2.1	Bandas de Absorção da Glicose .....	61
2.3.2.2	Calibração .....	63
2.3.2.2.1	<i>Modelagem</i> .....	63
2.3.2.2.2	<i>Método dos Mínimos Quadrados</i> .....	66
2.3.2.2.3	<i>Redes Neurais Artificiais</i> .....	66
2.4	SISTEMAS DE INSTRUMENTAÇÃO .....	68
<b>2.4.1</b>	<b>Avaliação de Desempenho</b> .....	<b>68</b>
2.4.1.1	Métricas de Acurácia.....	69
2.4.1.2	Relação Sinal-Ruído e Limites de Medição Analítica .....	70
2.4.1.3	Gráficos de Erro .....	74
<b>2.4.2</b>	<b>Requisitos de Desempenho <i>In Vitro</i></b> .....	<b>76</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Requisitos de Desempenho <i>In Vivo</i></b> .....	<b>77</b>
<b>2.4.4</b>	<b>Sistemas</b> .....	<b>78</b>
2.4.4.1	NBM .....	80
2.4.4.2	Glicosímetro de Pulso .....	81
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>83</b>
3.1	PROJETO.....	83
<b>3.1.1</b>	<b><i>Hardware</i></b> .....	<b>83</b>
3.1.1.1	Módulo Emissor .....	84
3.1.1.2	Módulo Receptor.....	88
3.1.1.3	Módulo Digital.....	92
3.1.1.4	Isolação .....	93
3.1.1.5	Alimentação .....	95

3.2	DESENVOLVIMENTO .....	96
<b>3.2.1</b>	<b><i>Hardware</i></b> .....	<b>96</b>
3.2.1.1	Módulo Emissor .....	97
3.2.1.2	Módulo Receptor .....	98
3.2.1.3	Módulo Digital .....	100
3.2.1.4	Isolação .....	101
3.2.1.5	Alimentação .....	102
3.2.1.6	Placa de Circuito Impresso .....	103
<b>3.2.2</b>	<b><i>Software</i></b> .....	<b>105</b>
3.2.2.1	Microcontrolador .....	105
3.2.2.2	Computador .....	105
<b>3.2.3</b>	<b>Montagem</b> .....	<b>106</b>
3.3	VALIDAÇÃO .....	108
<b>3.3.1</b>	<b>Funcionamento Básico</b> .....	<b>108</b>
3.3.1.1	Módulo Emissor .....	108
3.3.1.2	Módulo Receptor .....	109
3.3.1.3	Módulos Integrados .....	110
3.3.1.4	Medição <i>In Vitro</i> .....	111
3.3.1.5	Medição <i>In Vivo</i> .....	112
<b>3.3.2</b>	<b>Medição de Glicose <i>In Vitro</i></b> .....	<b>113</b>
3.3.2.1	Relação Sinal-Ruído Instrumental .....	114
3.3.2.2	Limite de Quantificação .....	114
3.3.2.3	Predição .....	115
3.3.2.4	Análise de Desvios .....	116
<b>3.3.3</b>	<b>Medição de Glicose <i>In Vivo</i> (Estudo Piloto)</b> .....	<b>117</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>119</b>
4.1	FUNCIONAMENTO BÁSICO .....	119
<b>4.1.1</b>	<b>Módulo Emissor</b> .....	<b>119</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Módulo Receptor</b> .....	<b>122</b>

<b>4.1.3</b>	<b>Módulos Integrados .....</b>	<b>130</b>
<b>4.1.4</b>	<b>Medição <i>In Vitro</i> .....</b>	<b>132</b>
<b>4.1.5</b>	<b>Medição <i>In Vivo</i> .....</b>	<b>135</b>
<b>4.2</b>	<b>MEDIÇÃO DE GLICOSE <i>IN VITRO</i> .....</b>	<b>138</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Relação Sinal-Ruído Instrumental .....</b>	<b>138</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Limite de Quantificação .....</b>	<b>141</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Predição.....</b>	<b>144</b>
<b>4.2.4</b>	<b>Análise de Desvios .....</b>	<b>152</b>
<b>4.3</b>	<b>MEDIÇÃO DE GLICOSE <i>IN VIVO</i> (ESTUDO PILOTO) .....</b>	<b>158</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>167</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>179</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>181</b>
	<b>APÊNDICE A – Projeto dos Circuitos.....</b>	<b>191</b>
	<b>APÊNDICE B – Projeto do Bloco Plástico.....</b>	<b>197</b>
	<b>APÊNDICE C – Projeto do Comitê de Ética .....</b>	<b>199</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O monitoramento da glicose sanguínea consiste na principal ferramenta de controle de diabetes ("ADA: CHECKING YOUR BLOOD GLUCOSE", s.d.) e, quando praticado na rotina diária do paciente na forma de automonitorização, pode auxiliar no planejamento e nos ajustes do tratamento da doença (alimentação, exercícios, medicamentos) pelos profissionais de saúde ("DIABETES UK: TESTING", s.d.). Calcula-se que 1,5 milhões de mortes foram causadas diretamente por diabetes no ano de 2012 ("OMS: ESTIMATES FOR 2000–2012", 2014), estima-se sua prevalência em 9% da população mundial acima de 18 anos no ano de 2014 ("OMS: GLOBAL STATUS REPORT ON NONCOMMUNICABLE DISEASES 2014", 2014) e prevê-se que a doença será a quinta maior causa de morte no ano de 2030 ("OMS: PROJECTIONS OF MORTALITY AND CAUSES OF DEATH, 2015 AND 2030", 2015).

Apesar das melhorias em acurácia nos dispositivos de medição de glicose sanguínea de uso padrão, denominados glicosímetros, tais tecnologias são inconvenientes (invasivas e dolorosas), restritas em informação (uso intermitente) e onerosas (partes descartáveis) (SMITH, 2015). Nesse sentido, o desenvolvimento de tecnologias não invasivas é impulsionado por questões de operação indolor e a tempo contínuo, sem a necessidade de amostras biológicas, de reagentes bioquímicos e da produção de resíduos de qualquer tipo. Tais questões implicam em mais conveniência e maior frequência na medição da glicemia por pacientes diabéticos, e na redução de custos para o sistema de saúde.

Os métodos não invasivos são as tecnologias de medição das concentrações de glicose no sangue que não provocam nenhuma dor ou desconforto ao paciente e não causam qualquer dano aos tecidos (SMITH, 2015). No presente, nenhum dispositivo não invasivo possui comercialização e uso difundidos largamente como ocorre no caso dos glicosímetros. Dentre as tecnologias não invasivas, a literatura indica que a espectroscopia de infravermelho próximo consiste numa técnica promissora (YADAV *et al.*, 2015).

Um sistema baseado em espectroscopia de infravermelho próximo é composto, simplificadamente, por emissores e receptores de radiação infravermelha. Um feixe de radiação é emitido, atravessa parte do corpo de um indivíduo e incide no receptor. A radiação infravermelha sofre modificações em suas propriedades ao interagir com substâncias (*e.g.*, glicose, hemoglobina, gordura, osso, pele) contidas em seu caminho óptico. As modificações das propriedades são

representações quantitativas características de cada uma das substâncias. Mediante a análise dos efeitos produzidos na radiação infravermelha, pressupõe-se que seja possível estimar a concentração da glicose na corrente sanguínea.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do trabalho consiste em contribuir para o desenvolvimento de um sistema de instrumentação eletrônica capaz de realizar a medição de glicose sanguínea *in vivo*, de forma não invasiva, baseado em princípios de espectroscopia de infravermelho próximo, cujo desempenho clínico esteja de acordo com as normas vigentes.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

Para atingir o objetivo geral proposto, é necessária a conclusão dos seguintes objetivos específicos:

1. Descrever a técnica de espectroscopia de infravermelho próximo aplicada à medição não invasiva de glicose sanguínea;
2. Desenvolver um sistema de instrumentação eletrônica com a capacidade de medição de glicose em água desmineralizada (*in vitro*) e de mensuração de sinais de fotopletismografia em pacientes (*in vivo*);
3. Estabelecer métricas de desempenho e avaliar o instrumento em medição de glicose em água desmineralizada (*in vitro*);
4. Descrever as normas para uso clínico (*in vivo*) de sistemas de medição de glicose sanguínea, estabelecer uma metodologia e realizar um estudo piloto de medição de glicose sanguínea em pacientes (*in vivo*).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Expõe-se na presente seção o referencial teórico necessário para o apoio à compreensão e ao desenvolvimento do presente trabalho. Inicialmente, trata-se de questões relativas à diabetes e apresentam-se as particularidades da medição não invasiva de glicose sanguínea. Em seguida, descrevem-se o método de espectroscopia de infravermelho próximo e aspectos relacionados aos sistemas de instrumentação eletrônica baseados nessa técnica.

### 2.1 DIABETES

Tratam-se, a seguir, de questões da doença de diabetes e da automonitorização da glicose sanguínea.

#### 2.1.1 Descrição

*Diabetes Mellitus* consiste em um grupo de doenças crônicas do metabolismo dos carboidratos, que surgem quando há insuficiência na secreção de insulina pelo pâncreas e/ou quando há deficiência na ação da insulina produzida. A insulina é um hormônio que permite o transporte da glicose presente no sangue para o interior das células do corpo, dentro das quais é transformada em energia. A glicose provém da digestão dos carboidratos e é também produzida pelo fígado ("DIABETES UK: THE BASICS", s.d.).

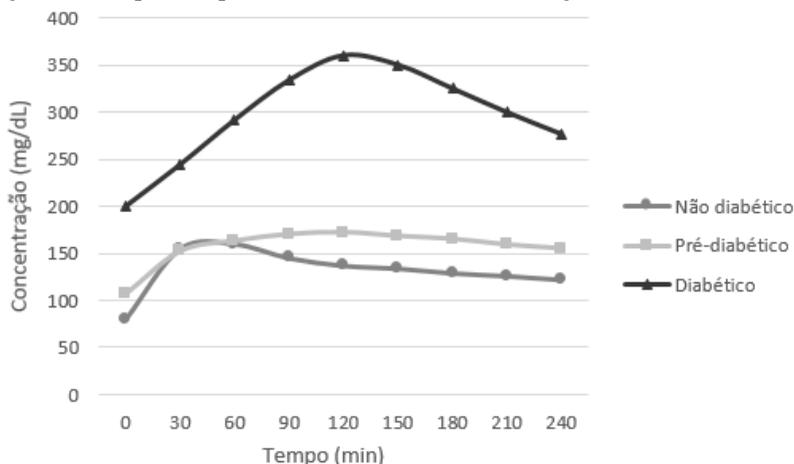
Existem dois principais tipos de diabetes: tipo 1 e tipo 2. O tipo 1 é caracterizado pela insuficiência na produção de insulina (pouca ou nenhuma), associada, geralmente, a questões do sistema imunológico. Surge, tipicamente, na infância ou na adolescência e corresponde aproximadamente a 10% do total de pessoas com a doença. O tipo 2 é caracterizado pela insuficiência na produção de insulina (pouca) ou pela deficiência no uso adequado do hormônio pelo organismo, relacionadas, na maioria dos casos, a condições como sobrepeso e carência de exercícios físicos regulares. Atinge, frequentemente, os adultos, e cerca de 90% dos indivíduos com diabetes possuem esse tipo ("SBD: TIPOS DE DIABETES", s.d.).

A taxa ou concentração de glicose sanguínea é denominada glicemia. Alterações nos níveis da glicemia são efeitos comuns que surgem a partir da falta de controle da doença. Para o estado da concentração de glicose sanguínea elevada adota-se o termo

hiperglicemia, o qual pode ser caracterizado por glicemia em jejum superior a 126 mg/dL, ou por glicemia duas horas após uma refeição superior a 200 mg/dL ("DIABETES UK: DIABETES AND HYPERGLYCAEMIA", s.d.). De modo geral, é acompanhado por altos níveis de glicose na urina, causando vontade frequente de urinar e, conseqüentemente, aumento da sede. A condição caracterizada por níveis baixos de glicose no sangue é chamada de hipoglicemia, a qual consiste, usualmente, em concentrações menores do que 70 mg/dL ("ADA: HYPOGLYCEMIA", s.d.). Os sinais diferem para cada paciente, sendo quase imperceptíveis em alguns. Fraqueza, tontura e tremor são algumas de suas características. Além de efeitos agudos em curto prazo, com o passar do tempo, a falta de controle da doença pode acarretar em diversas complicações, dentre as quais se incluem danos aos olhos (retinopatia), aos rins (nefropatia), aos nervos (neuropatia) e ao sistema cardiovascular ("DIABETES UK: COMPLICATIONS", s.d.).

O diagnóstico de diabetes é realizado, normalmente, por meio da análise sanguínea de um indivíduo, em teste no qual se mede sua glicemia ou em exame em que se determina a concentração de hemoglobina glicada ("OMS: ABOUT DIABETES", s.d.). No caso do teste da glicemia, faz-se o levantamento da curva glicêmica por meio de um teste de tolerância oral à glicose. Inicialmente, analisa-se a glicemia do paciente em jejum. Para tanto, o paciente deve estar em jejum a pelo menos 8 horas. O levantamento da curva glicêmica consiste, tipicamente, na ingestão de uma dose padrão de glicose (50 a 100 gramas), na forma líquida, num espaço de tempo curto (5 a 10 minutos), seguida pela retirada de amostras de sangue, em intervalos fixos (15, 30 ou 60 minutos), durante um espaço de tempo longo (2 a 4 horas) (CHERNECKY; BERGER, 2013). A Figura 1 ilustra as respostas típicas do teste oral de tolerância à glicose para indivíduos não diabéticos, pré-diabéticos e diabéticos:

Figura 1 – Respostas típicas do teste oral de tolerância à glicose.



Fonte: Adaptado de Ghosh *et al.* (2015).

As amostras de sangue retiradas são, posteriormente, analisadas em laboratório. Cada amostra de sangue passa, tipicamente, por um processo de centrifugação em que há a separação do plasma sanguíneo, no qual são aplicadas enzimas com seletividade para a glicose, tais como a glicose oxidase ou a hexoquinase. A reação resulta em produtos, medidos por meio de corrente elétrica, cuja intensidade é proporcional à concentração de glicose na amostra (CHERNECKY; BERGER, 2013). A curva glicêmica fornece informações de como o corpo do paciente processa a glicose. O diagnóstico de diabetes ocorre para glicemia em jejum (no marco zero) maior ou igual a 126 mg/dL, ou para concentração de glicose no marco de 2 horas (após a ingestão de dose padrão de 75 gramas de glicose) maior ou igual a 200 mg/dL. Ainda que não diagnosticado como diabético, para glicemia em jejum maior ou igual a 100 mg/dL, ou no marco de 2 horas maior ou igual a 140 mg/dL, o paciente é considerado com pré-diabetes, um estado de risco aumentado para o aparecimento de diabetes do tipo 2 ("ADA: DIAGNOSING DIABETES AND LEARNING ABOUT PREDIABETES", s.d.). O teste da curva glicêmica representa os níveis de glicose de um indivíduo de um curto período, enquanto que o exame da hemoglobina glicada retrata os níveis médios em longo prazo, tendo em vista que a concentração desse tipo de hemoglobina apresenta correlação positiva com a glicemia média do paciente dos últimos 2 a 3 meses. Cada método apresenta vantagens e desvantagens (BONORA;

TUOMILEHTO, 2015), sendo, nesse sentido, complementares no diagnóstico e tratamento da doença.

Pela perspectiva da medicina, diabetes não tem cura. Não existem medicações que recobram plenamente um paciente, e mesmo aqueles que passam por transplante de pâncreas devem ter acompanhamento médico nos anos seguintes. Contudo, é possível que haja remissão da doença por meio de seu tratamento adequado, de modo que o paciente pode apresentar níveis controlados de glicemia. Evidências provenientes de grandes estudos randomizados controlados mostram que um bom controle metabólico em diabetes pode retardar o aparecimento e a progressão de suas complicações ("OMS: ABOUT DIABETES", s.d.).

O tratamento da doença consiste em mudanças no estilo de vida e no uso de medicações. A alimentação equilibrada representa uma parte essencial da gestão da diabetes. A atividade física regular é especialmente importante para as pessoas com diabetes e para aquelas com risco da doença. A administração de insulina é realizada comumente em indivíduos com diabetes tipo 1 e em muitos com diabetes tipo 2. Porém, quando incorreta (pouca, demasiada ou em momentos errados), a administração de insulina pode resultar em estados de hiperglicemia e hipoglicemia (TRIEF *et al.*, 2016). Muitas vezes, são necessários tratamentos adicionais, como medicação para controlar os lipídeos no sangue e a pressão arterial, haja vista que a progressão da doença pode alterar os níveis de triglicerídeos e da pressão sistólica (POURFARZAM; ZADHOUSH; SADEGHI, 2015).

Em paralelo ao tratamento, recomenda-se realizar o monitoramento da doença, o qual apresenta dois aspectos: o acompanhamento por uma equipe de saúde (*e.g.*, avaliação da condição dos pés, dos olhos e dos rins) e a automonitorização (*e.g.*, medição da glicemia). A monitoração da glicemia realizada pelo próprio paciente é uma medida essencial para sua saúde ("ADA: BLOOD GLUCOSE TESTING", s.d.). O monitoramento é fundamental para auxiliar os profissionais de saúde no planejamento e nos ajustes do tratamento, de modo que, em conjunto, tratamento e monitoramento podem ajudar a conter a progressão das possíveis complicações associadas a diabetes.

### **2.1.2 Automonitorização**

A doença de diabetes é conhecida desde tempos antigos. Diz-se que os povos chineses diagnosticavam-na observando a atração de formigas pela urina de um paciente, tendo em conta que o estado de hiperglicemia se correlaciona positivamente com o aumento de excreção

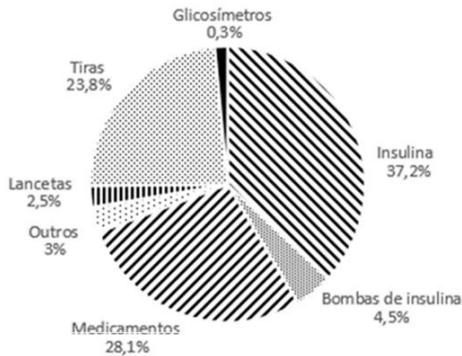
da glicose. Os primeiros métodos quantitativos de automonitorização da glicose baseavam-se em princípios desse antigo método de diagnóstico (SMITH, 2015).

Na década de 1940, surgiram as primeiras tiras reagentes à urina. A estimativa da concentração de glicose sanguínea era realizada por meio de um processo colorimétrico, isto é, pela comparação entre a cor resultante da reação e uma tabela de cores. Tal método, contudo, apresentava erros devido a diferença de concentrações entre a glicose sanguínea e a glicose na urina. Na década de 1960, surgiram as primeiras tiras reagentes à glicose sanguínea, baseadas em reação bioquímica envolvendo a enzima glicose oxidase (ainda utilizada nos medidores modernos de glicose). A estimativa da concentração de glicose sanguínea era realizada também por meio da comparação de cores. Ainda que melhor que o método da urina, essa técnica também apresentava problemas, posto que dependia da habilidade visual do paciente em diferenciar cores. Na década de 1970, foram introduzidos os primeiros medidores eletrônicos de cor em tiras, aprimorando a acurácia do método colorimétrico. Na década de 1980, surgiram os primeiros medidores baseados em princípio eletroquímico, nos quais eram medidas correntes elétricas produzidas por reações químicas entre glicose, a enzima glicose oxidase e outros componentes químicos (SMITH, 2015).

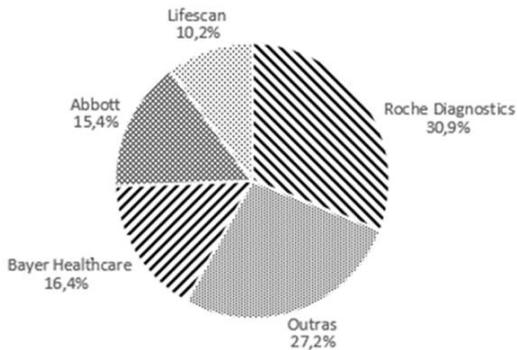
Tecnologias semelhantes, com aprimoramentos em termos de acurácia, de redução de tempo e de volume de sangue, baseadas em princípios eletroquímicos e em enzimas com seletividade para glicose, são atualmente empregadas nos monitores de glicose do sangue (SBGM) de uso difundido, os chamados glicosímetros. Um teste de glicemia pelo método do glicosímetro consiste, sucintamente, numa punção capilar na ponta de um dedo da mão por meio de uma lanceta, seguida pela aplicação da pequena gota de sangue formada numa tira reagente inserida num monitor. Após poucos segundos, o monitor apresenta o valor da concentração da glicose sanguínea. Os glicosímetros podem ser encontrados em qualquer farmácia, sendo seu mercado dominado por poucas empresas, cujos lucros estão principalmente ligados a venda de tiras reagentes, conforme exhibe a Figura 2:

Figura 2 – Mercado de diabetes.

## Mercado mundial do tratamento de diabetes (2010)



## Quota de mercado de diabetes (2008)



Fonte: Adaptado de "Diabetes: Outlook for Monitoring, Management and Technology Development" (2012) e Hughes (2009).

Apesar de considerável, o mercado enfrenta alguns desafios na manutenção do crescimento e dos lucros do passado, devido aos avanços de medicamentos de controle da doença e da redução do preço das tiras reagentes. Além do que, o método do glicosímetro fornece somente informação limitada (medida instantânea) do perfil do paciente com diabetes. Nesse sentido, a inovação tecnológica é uma oportunidade para ressuscitar o crescimento do mercado (HUGHES, 2009). Novos métodos que possibilitem a monitoração contínua da glicose (CGM) são capazes de viabilizar a construção de um pâncreas artificial, um sistema fechado composto por medidor de glicose sanguínea e uma bomba de insulina, capaz de manter a glicemia do indivíduo em níveis ótimos

("FDA: ARTIFICIAL PANCREAS", s.d.). Sistemas de medição de aspecto não invasivo podem apresentar as características de medição em tempo real e contínuo, sendo, dessa forma, tecnologias de alto potencial para a gestão de doenças crônicas, como, no caso deste estudo, de diabetes.

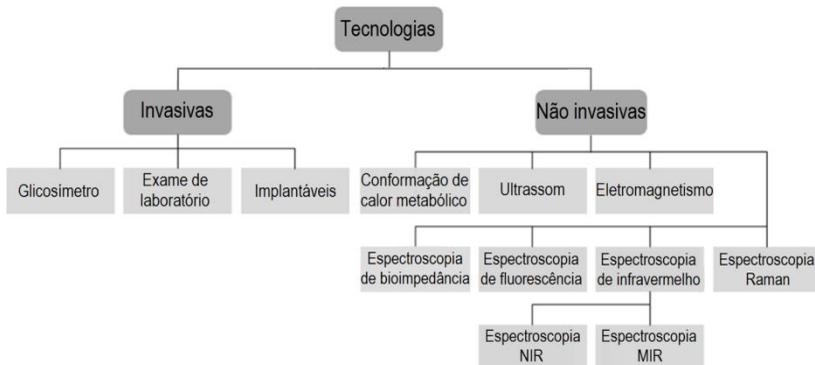
## 2.2 MEDIÇÃO NÃO INVASIVA

Discorre-se, na sequência, acerca da medição não invasiva da glicemia, das dificuldades de implementação de um sistema não invasivo e de algumas das principais técnicas empregadas na atualidade.

### 2.2.1 Descrição

Os sistemas de monitoramento de glicose sanguínea podem ser classificados, basicamente, em invasivos ou não invasivos. Em termos de tempo ou frequência de operação, os sistemas podem ser classificados em discretos ou contínuos. Entretanto, na literatura, essa última classificação não reflete o sentido estrito dos termos. A designação de tempo contínuo, na realidade, retrata um dispositivo capaz de realizar medições em intervalos dentro dos quais a variação da glicemia é suficientemente pequena. Dispositivos que realizam, ao menos, medições com intervalo igual ou inferior a 10 minutos são considerados contínuos (VASHIST, 2013). A Figura 3 apresenta algumas tecnologias de medição de glicose:

Figura 3 – Tecnologias de medição de glicose.



Fonte: Produção do próprio autor (2016).

Os sistemas invasivos utilizam amostras de sangue para medição da concentração de glicose sanguínea ou fazem uso de amostras do líquido intersticial, no qual a concentração da glicose apresenta padrões semelhantes ao do sangue com um pequeno atraso (KULCU *et al.*, 2015).

Dentro da categoria dos dispositivos invasivos estão os glicosímetros, padrão atual de automonitorização (SBGM), os quais necessitam de volume reduzido de amostra sanguínea e devem fornecer medidas com acurácia estabelecida por agências reguladoras (*e.g.*, ANVISA, CE, FDA). Ainda que reduzido o volume da amostra sanguínea, como existe a necessidade de múltiplas punções capilares num mesmo dia, o método pode causar desconforto e acarretar em danos aos tecidos. Além disso, o próprio usuário é a principal fonte de erro nos resultados desses medidores, devido a fatores nos quais se incluem: treinamento inadequado do paciente, uso de tiras de teste danificadas ou expiradas, medidor não calibrado, amostra de sangue inadequada ou contaminada (PATTON; CLEMENTS, 2012). Ademais, devido à necessidade de utilização de tiras reagentes descartáveis a cada medição, o método é também custoso, e os dados disponíveis são restritos ao número de medições.

Na categoria dos dispositivos invasivos estão também os dispositivos implantáveis, os quais fazem uso de amostras do fluido intersticial, e permitem a monitoração da glicemia em intervalos de minutos ou mesmo de segundos (CGM). A principal vantagem desses dispositivos é o fornecimento de medidas praticamente contínuas da concentração de glicose intersticial, as quais refletem a concentração de glicose no sangue, o que pode ajudar a identificar tendências e padrões da variação de glicose. Para uso desses sistemas são implantados sensores subcutâneos, normalmente nas nádegas, coxas, abdômen ou na parte superior do braço dos pacientes, os quais necessitam de calibração diária por meio do uso de um glicosímetro, além de reposição num prazo de meses, causando desconforto nos pacientes e sendo um método ainda mais custoso. Além disso, permanecem vulneráveis ao erro do usuário em termos de falha na calibração e de problemas de inserção do sensor (PATTON; CLEMENTS, 2012).

Os métodos não invasivos são, por definição, as potenciais tecnologias de medição das concentrações de glicose no sangue que não necessitam da implantação de uma sonda ou coleta de amostra de qualquer tipo (SACKS, 2002). Em outros termos, referem-se as técnicas que não provocam nenhuma dor ou desconforto ao paciente e não

causam qualquer dano, lesão ou deterioração aos tecidos (SMITH, 2015).

O desenvolvimento das tecnologias não invasivas é impulsionado pelas características de operação indolor, medição em tempo real e praticamente contínuo, sem a necessidade de reagentes ou produção de resíduos. Além disso, a maioria das estratégias não invasivas oferecem o potencial para a medição de vários analitos (substâncias) de valor clínico a partir de uma única medição, como lactato (utilizado clinicamente para tratamentos de cuidados intensivos, identificação de insuficiência cardíaca ou hepática e detecção de infecção bacteriana) e uréia (valioso para otimização dos tratamentos de hemodiálise, monitoramento do acúmulo de toxinas para pacientes com insuficiência renal ou receptores recentes de transplante renal) (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010). Em virtude do aspecto de operação indolor e devido às características de medição em tempo real e praticamente contínuo, possuem o potencial de melhorar o controle de diabetes, haja vista que possibilitam a realização de diversas medições num mesmo dia. Com base em medições sequenciais, os sistemas podem também ser usados na previsão dos níveis de glicose (ROJAHN, 2014). Além do que, apresentam o potencial de constituir um pâncreas artificial: um sistema fechado que detecta os níveis de glicemia e, por meio de uma bomba de insulina, administra a quantidade necessária do hormônio para manutenção dos níveis normais de glicose sanguínea. Em razão da falta de necessidade de reagentes ou produção de resíduos, os métodos não invasivos podem apresentar custos reduzidos.

A medição não invasiva pode ser realizada diretamente, com base em efeitos decorrentes da molécula de glicose, ou indiretamente, por meio de impressões da glicose em algum processo secundário (*e.g.*, variação da temperatura, alterações no pH). Em conjunto com a escolha de uma técnica, deve-se atentar aos parâmetros da parte do corpo escolhida e do ambiente de medição. No caso da monitoração transdérmica, por exemplo, a transpiração, os artefatos de movimento, a temperatura e a umidade ambiente podem também influenciar os resultados (FERRANTE DO AMARAL; WOLF, 2008). Além do mais, os sensores do sistema devem ter a capacidade de detectar sinais através dos tecidos intervenientes (*e.g.*, pele, gordura, osso) e, além disso, de adquirir a informação da glicose em meio a outras substâncias (*e.g.*, água, hemoglobina, proteínas, triglicerídeos).

As primeiras tentativas de desenvolvimento de sistemas não invasivos começaram a surgir a partir da década de 1970. Desde então, o número de publicações e de patentes não parou de crescer, o que

demonstra um constante interesse na área de pesquisa (VASHIST, 2012). Apesar do interesse, devido a dificuldades, diversos grupos de pesquisas e empresas foram extintos, e produtos lançados no mercado (com aprovação de órgãos reguladores) foram retirados de circulação em seguida (*e.g.*, Diasensor, Glucowatch, Pendra), de modo que, na presente data, não existem dispositivos no mercado com comercialização ampla como ocorre no caso dos glicosímetros.

### 2.2.2 Dificuldades

Os principais obstáculos encontrados no desenvolvimento e na aprovação dos sistemas de medição de glicose sanguínea baseados em uma abordagem não invasiva podem ser divididos em dois tipos: técnicos e político-econômicos. Do ponto de vista técnico, um instrumento deve ser capaz de medir os sinais de glicose de pequena intensidade em meio aos demais sinais sobrepostos, provenientes de interferências instrumentais (*e.g.*, ruído de fundo), fisiológicas (*e.g.*, variações de outros componentes do sangue) e ambientais (*e.g.*, variações de temperatura e umidade). Os impedimentos político-econômicos correspondem às exigências impostas pelos órgãos reguladores, que se traduzem em custos elevados no processo de conformação com as normas.

Os obstáculos técnicos consistem, basicamente, nas questões de detectar os sinais de glicose de baixa intensidade (*i.e.*, sensibilidade) e de distinguir e extrair a informação de glicose em meio a outros sinais (*i.e.*, seletividade ou especificidade) (SAPTARI, 2004). Tais dificuldades ocorrem devido aos aspectos bioquímicos intrínsecos à presença de glicose no organismo, como a distribuição esparsa, as baixas concentrações, a semelhança físico-química com outras substâncias e a presença de tecidos e compostos intervenientes.

A glicose é uma molécula que se desloca pelo sangue, estando também nos meios intracelular e extracelular dos tecidos do organismo humano. Na corrente sanguínea, por exemplo, são encontrados compostos parecidos e em concentração muito mais elevada. Aproximadamente, em um litro de sangue encontra-se um grama de glicose. Na corrente sanguínea, em mesma ordem de concentração, existem compostos orgânicos como ácido láctico, ácido úrico, uréia, colesterol e triglicerídeos, e em ordem superior de concentração, existem ainda as proteínas plasmáticas (*e.g.*, albumina e globulinas) e as hemoglobinas (DUH; DENIS COOK, 2005). A estrutura química da glicose é bastante semelhante à de outros compostos que estão presentes

por todo o corpo. A albumina, a hemoglobina e outras proteínas possuem glicose ligada quimicamente em uma fração de suas moléculas (ROOHK; ZAIDI, 2008). Devido a semelhança físico-química, os demais compostos orgânicos podem alterar as propriedades que se tem interesse em medir de forma similar a própria glicose. Desse modo, apresentam a capacidade de influenciar os resultados da medição, de modo que os sistemas não invasivos podem sofrer de problemas de seletividade e de sensibilidade (VASHIST, 2012).

Em termos de aplicação prática, para que um sistema de medição não invasiva de glicemia apresente resultados com acurácia, independentemente da abordagem instrumental, um conjunto de critérios pode ser listado, tais como seletividade em relação à glicose, razão sinal-ruído do sistema de instrumentação, conhecimento das propriedades físicas do local de medição e robustez do modelo de calibração. Esses critérios impactam diretamente na acurácia do sistema (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010).

Os sinais de glicose, tipicamente, sobrepõem-se com sinais que se originam das diversas substâncias do corpo. Nesse sentido, o sistema deve apresentar a capacidade de medição seletiva para glicose em meio às demais componentes, o que exige a escolha adequada de sensores (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010).

O desempenho do instrumento deve permitir a medição do sinal de glicose em meio a desvios instrumentais devido, por exemplo, ao ruído de fundo. Em última análise, a relação sinal-ruído (SNR) do instrumento define o limite de medição da concentração de glicose. O sistema deve apresentar desempenho tal que seja possível medir glicose em concentrações clinicamente relevantes (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010).

As propriedades físicas do local de medição influenciam muito a acurácia das medidas. Dentre parâmetros físicos notáveis incluem-se: espessura, temperatura e umidade do tecido no local de medição. A espessura do tecido é crítica, pois determina o número de moléculas de glicose. Basicamente, a camada do tecido deve ser suficientemente espessa para proporcionar moléculas suficientes, de modo que seja gerado um sinal de glicose distinguível do ruído de fundo. No entanto, se as camadas de tecido forem demasiadamente grossas, pode ocorrer atenuação excessiva do sinal, o que implica em redução da razão sinal-ruído (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010).

A robustez da calibração é um parâmetro crítico para o bom funcionamento de um instrumento de medição não invasiva. Questões importantes incluem: a coleta de medidas confiáveis, um protocolo para

o estabelecimento de um modelo de calibração válido, a estabilidade temporal do modelo de calibração e a sensibilidade do modelo de calibração a fatores externos, como condições ambientais e artefatos de movimento (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010).

Quando os medidores não invasivos precusores foram introduzidos no mercado estadunidense (*e.g.*, Diasensor, Glucowatch), havia pouco rigor no processo de regulamentação do FDA. Todavia, em virtude da operação precária em termos de acurácia e mesmo de segurança, o órgão regulador passou a tratar os medidores não invasivos por meio de um processo de aprovação mais rigoroso, sendo requeridos procedimentos de qualidade, cujo processo completo apresenta longa duração (SMITH, 2015). Atualmente, o FDA divide os dispositivos médicos em três categorias (I, II e III). Os dispositivos não invasivos de glicemia que são destinados para medir ou prever os níveis de glicose sanguínea são considerados de alto risco, sendo classificados como de classe III, a classe de maior regulação. Todos os dispositivos dessa categoria estão sujeitos aos requisitos de uma aprovação de pré-comercialização. Tal aprovação consiste num processo de revisão científica com intuito de garantir a acurácia e a segurança dos dispositivos. As instalações de fabricação estão sujeitas à inspeção para garantir a integridade dos dados e a conformidade com as boas práticas, o que acrescenta encargos e custos ao projeto. Como as informações obtidas a partir de dispositivos não invasivos muitas vezes diferem daquelas obtidas pelos métodos tradicionais de gestão de diabetes, o FDA exige estudos analíticos (pré-clínicos) e clínicos para assegurar os resultados provenientes dos dispositivos, os quais se traduzem em despesas adicionais (GUTMAN *et al.*, 2002).

O CE divide os dispositivos médicos em quatro categorias (I, IIa, IIb e III). Monitores de glicose não invasivos são classificados como classe IIb, considerada como de risco em potencial, para a qual é requerida a avaliação de conformidade em projeto e fabricação. O processo de avaliação consiste em duas partes. Em primeiro lugar, o produto é avaliado em requisitos essenciais (grau de confiabilidade, estabilidade, isolamento elétrica, alertas). Na segunda parte do processo, uma autoridade especializada (com conhecimento e experiência na tecnologia do dispositivo) realiza a avaliação de conformidade com as normas de qualidade aplicadas ao produto em particular. Após a aprovação, é de responsabilidade da autoridade garantir que os fabricantes sigam os padrões de qualidade nas atividades diárias (WENTHOLT *et al.*, 2005).

A ANVISA classifica os produtos para saúde, tal como equipamento, aparelho ou sistema de uso ou aplicação médica, em quatro classes de risco (I, II, III e IV), conforme o risco associado na utilização dos mesmos (baixo, médio, alto e máximo). Complementarmente à classificação de risco, existe o enquadramento por regras, o qual obedece à indicação e à finalidade de uso do material. Os produtos médicos ativos para diagnóstico ou monitoração que são destinados ao diagnóstico direto ou à monitoração de processos fisiológicos vitais estão na classe II (médio risco), o que ocorre para os glicosímetros invasivos e, presume-se, para os não invasivos. Para comercialização desses dispositivos são requeridas: autorização de funcionamento de empresa, certificação de boas práticas de fabricação, análise de processos de registro, além da documentação normalmente avaliada para os demais produtos para saúde: requisitos de instruções de uso (clareza das informações para operação, precauções e advertências, necessidades de calibração, limites de medição, precisão e unidades de medida), requisitos de rotulagem (clareza das informações de uso e armazenamento, símbolos gráficos utilizados, identificação do produto e fabricante), ensaios de desempenho (reprodutibilidade, repetibilidade, sensibilidade analítica, especificidade analítica), verificação da escala de medida (unidade utilizada, forma de apresentação do resultado, avisos de erros) (GEYER, 2015).

Apesar de todos os desafios e dificuldades, houve avanços significativos no campo das tecnologias não invasivas (VASHIST, 2012), e muitos grupos de pesquisa continuam tentando desenvolver novos dispositivos e métodos para medição não invasiva da glicemia (CHUNG *et al.*, 2012).

### **2.2.3 Tecnologias**

Diversas são as técnicas empregadas nas tentativas passadas e atuais de desenvolvimento de sistemas não invasivos para monitoração da glicemia. Na sequência do texto, apresentam-se algumas técnicas que envolvem conceitos ópticos, consideradas de maior relevância para o contexto deste trabalho.

#### **2.2.3.1 Conformação de Calor Metabólico**

Envolve medições de índices fisiológicos como temperatura, taxa de fluxo sanguíneo e concentrações de hemoglobinas, os quais possuem correspondência com os níveis de glicose no sangue. O nível de glicose

pode ser deduzido a partir da quantidade de dissipação de calor, da taxa de fluxo de sangue do tecido local e do grau de saturação de oxigênio no sangue medidos na ponta de um dos dedos (CHO, 2004).

Um dispositivo pode ser implementado por meio de sensores comuns de temperatura e de umidade, além de receptores e emissores de infravermelho de comprimentos de onda facilmente encontrados (950, 880, 810, 660, 535 e 470 nm). Essa técnica, no entanto, tem grandes chances de sofrer interferências das condições ambientes de temperatura e de iluminação (FERRANTE DO AMARAL; WOLF, 2008).

### 2.2.3.2 Espectroscopia de Infravermelho

Baseia-se na mensuração da intensidade de radiação infravermelha absorvida pelos tecidos. Quando radiação é focada sobre uma amostra, ocorrem fenômenos como absorção, dispersão e emissão, os quais estão relacionados com a composição estrutural e química da amostra. A molécula de glicose possui bandas de absorção específicas (*i.e.*, assinatura óptica), de modo que se pode direcionar radiação através de tecidos biológicos e analisá-la para determinar o conteúdo de glicose. As radiações de infravermelho próximo (NIR) e de infravermelho médio (MIR) são as mais utilizadas nessa técnica.

A espectroscopia NIR utiliza radiação com comprimento de onda na faixa de 750 a 2500 nm, com capacidade de penetração de 1 a 100 mm de profundidade nos tecidos, para estimação da concentração de glicose por medição da intensidade de transmissão e/ou reflexão, relacionadas com a intensidade de absorção da radiação. A técnica já foi estudada em medições na ponta dos dedos, entre os dedos, na pele dos antebraços, nos braços, na mucosa labial, na mucosa bucal, na língua, nas bochechas, no septo nasal e nos lóbulos das orelhas (TURA; MARAN; PACINI, 2007).

A espectroscopia MIR emprega radiação no intervalo de 2500 a 25000 nm, com capacidade de penetração de apenas alguns micrômetros na pele, para predição da concentração de glicose pelo fenômeno da reflexão. A técnica já foi empregada em medições na pele do dedo e da mucosa bucal (TURA; MARAN; PACINI, 2007).

A espectroscopia NIR apresenta como principal vantagem a alta sensibilidade de seus detectores fotocondutores (CHUNG *et al.*, 2012). Além do que, os materiais são de relativo baixo custo e há grande quantidade de produtos comerciais disponíveis. Por sua vez, a espectroscopia MIR exhibe menor dispersão e maior absorção se comparada com a NIR (VON LILIENFELD-TOAL *et al.*, 2005). Além

disso, as bandas de absorção da glicose e de outros compostos são mais nítidas (estreitas e fortes) em espectroscopia MIR do que em NIR, na qual as bandas são frequentemente largas e fracas. Ambas as técnicas padecem de problemas semelhantes, como as diferenças fisiológicas entre indivíduos não relacionadas à glicemia, a fração relativamente pequena de glicose no sangue e questões de sensibilidade e estabilidade de *hardware* (CHUNG *et al.*, 2012). Um dispositivo baseado em espectroscopia NIR, chamado Diasensor, foi lançado no passado, contudo, não apresentou bom desempenho e logo foi retirado do mercado (SMITH, 2015).

### 2.2.3.3 Espectroscopia de Fluorescência

Fundamenta-se na detecção de fluorescência emitida por tecidos quando excitados por radiação a frequências específicas. Foi demonstrado que, quando uma solução de glicose é excitada por luz ultravioleta de 308 nm, a emissão de luz na forma de fluorescência pode ser detectada a 340, 380 e 400 nm, com intensidade dependente da concentração de glicose na solução (KHALIL, 2004).

A técnica tem a vantagem potencial de que seu sinal não é afetado pelas flutuações da intensidade da luz ambiente. O fenômeno da fluorescência, entretanto, quando medida em locais como os braços, depende não somente da glicose, mas de diversos parâmetros como a pigmentação e a espessura da pele (SANDBY-MOLLER; POULSEN; WULF, 2007). Assim, a região mais comum de medição são os olhos, por um feixe de luz que os atravessa tangencialmente.

### 2.2.3.4 Espectroscopia Raman

Baseia-se na medição de radiação dispersa pelos tecidos. Quando radiação é direcionada sobre uma amostra, ocorre o fenômeno de dispersão. Uma pequena fração da radiação dispersa apresenta mudança de comprimento de onda e redução de intensidade, as quais estão relacionadas com a composição estrutural e química da amostra. Lasers monocromáticos são tendência em relação às fontes de radiação utilizadas nessa técnica, com comprimentos de onda variando de 785 a 830 nm (LOSOYA *et al.*, 2012).

A separação dos sinais de diferentes compostos é simples, haja vista que os espectros Raman são estreitos e possuem picos distintos, e a água não interfere nos espectros devido ao seu pequeno índice de dispersão. No entanto, a instabilidade da intensidade e do comprimento

de onda do laser é uma limitação. Além disso, danos aos tecidos ainda precisam ser criticamente investigados antes que a técnica possa ser empregada em humanos, haja vista que o local preferencial para aplicação dessa técnica são os olhos (VASHIST, 2012).

### 2.2.3.5 Outras Tecnologias

Além das tecnologias citadas, outras já foram abandonadas e novas vêm sendo estudadas e aplicadas em dispositivos em estado de comercialização, de espera por aprovação por órgãos reguladores e de desenvolvimento.

Os dispositivos *Pendra* e *GlucoWatch*, baseados, respectivamente, nas técnicas de espectroscopia de bioimpedância e iontoforese reversa, foram comercializados no passado. No entanto, não apresentaram bom desempenho e logo foram retirados de circulação por causa da baixa confiabilidade (SMITH, 2015). Outro dispositivo, nominado *GlucoTrack™*, o qual faz uso de princípios combinados de ultrassom, eletromagnetismo e térmico, apresenta aprovação CE e estado de comercialização em alguns países ("*GLUCOTRACK: PURCHASE*", 2015).

O emprego da combinação de mais de um princípio aparenta ser uma tendência, o que é chamado de medição multissensor. Exemplos de dispositivos multissensores em etapas de desenvolvimento e teste são *Everion®* (CADUFF *et al.*, 2015) e *GlucoPred* ("*THE GLUCOPRED INVESTIGATION II*", 2015). Essas técnicas, contudo, fogem do escopo do trabalho, de modo que não serão tratadas.

## 2.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

Expõem-se, nos tópicos subsequentes, os pormenores da técnica de espectroscopia de infravermelho, em conceitos teóricos e práticos, concernentes à medição da glicemia. Apresentam-se os pontos teóricos tocantes à técnica com o intuito de elucidação de seus princípios fundamentais. Retratam-se também alguns dos aspectos práticos relevantes à implementação de um sistema de medição não invasiva de glicose sanguínea baseado nessa técnica.

### 2.3.1 Aspectos Teóricos

Discute-se, na seqüência, a respeito dos aspectos teóricos de espectroscopia de infravermelho. Apresentam-se conceitos essenciais

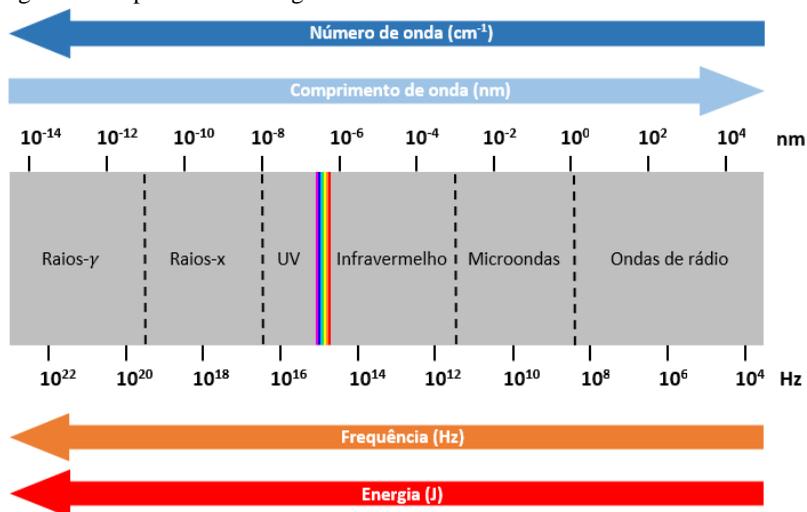
para a compreensão da absorção de radiação eletromagnética pela matéria, de perspectiva microscópica e macroscópica.

### 2.3.1.1 Conceitos Fundamentais

#### 2.3.1.1.1 Radiação Eletromagnética

A radiação eletromagnética possui em algumas circunstâncias propriedades de natureza tipicamente ondulatória, enquanto em outras apresenta aspectos consistentes com um modelo corpuscular. Pela perspectiva da teoria das ondas, a radiação eletromagnética é abordada como a combinação de campos elétrico e magnético oscilantes, e caracterizada de modo correlacionado por uma frequência de oscilação ( $\nu$ ), um comprimento de onda ( $\lambda$ ) ou um número de onda ( $\tilde{\nu}$ ) (ATKINS; DE PAULA, 2010). O espectro eletromagnético apresenta bandas de frequências ou faixas de comprimento de onda que caracterizam os diversos tipos de radiação eletromagnética, como as microondas, a radiação infravermelha, a luz visível e a radiação ultravioleta, como mostra a Figura 4:

Figura 4 – Espectro eletromagnético.



Fonte: Adaptado de "Electromagnetic Radiation" (s.d.).

Do ponto de vista da mecânica quântica, a radiação é tratada por partículas elementares denominadas fótons, os quais possuem um

*quantum* de energia, isto é, a menor quantidade de energia da radiação eletromagnética. A energia de um fóton associado à radiação eletromagnética é dada pela Equação 1:

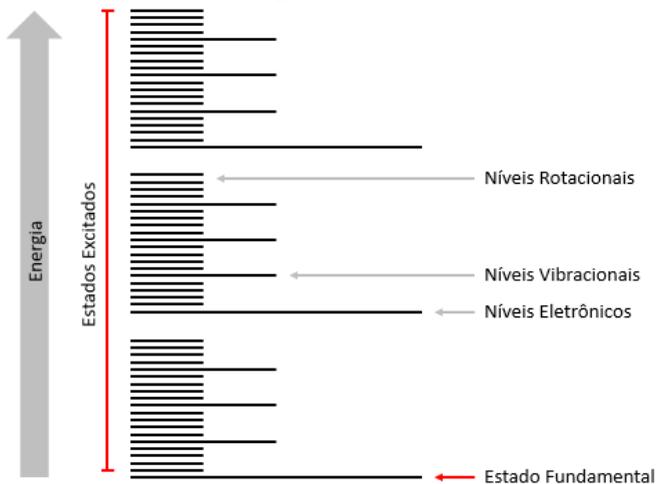
$$E_F = h\nu = hc/\lambda = hc\tilde{\nu} \quad (1)$$

onde  $E_F$  é a energia do fóton,  $h$  é a constante de Planck,  $\nu$  é a frequência de oscilação da onda,  $\lambda$  é o comprimento de onda,  $\tilde{\nu}$  é o número de onda da radiação eletromagnética, e  $c$  é a velocidade da luz no vácuo. Por meio da Equação 1, verifica-se que, quanto maior a frequência associada à onda eletromagnética, maior é também a energia de seus fótons.

### 2.3.1.1.2 Energia Molecular

A matéria, considerando-a em nível molecular (atômico), apresenta formas de energia associadas aos estados de translação (movimento da molécula em três direções), de rotação (movimento da molécula em três eixos), de vibração (movimento periódico dos átomos constituintes da molécula) e eletrônico (movimento de elétrons entre diferentes níveis de energia de um átomo constituinte da molécula). A energia associada a cada um dos três últimos estados não assume valores contínuos, e sim uma série de níveis discretos (ATKINS; DE PAULA, 2010), segundo demonstra a Figura 5:

Figura 5 – Níveis discretos de energia molecular.



Fonte: Adaptado de "The Origin of Infrared Radiation" (s.d.).

### *2.3.1.1.3 Espectroscopia de Absorção*

A interação entre radiação eletromagnética e matéria pode resultar em diferentes processos microscópicos (*e.g.*, absorção, dispersão, emissão) e efeitos macroscópicos (*e.g.*, transmissão, reflexão). Ao conjunto de métodos de avaliação da matéria baseados em análises qualitativa e quantitativa de tais processos e efeitos é cunhado o termo espectroscopia. Simplificadamente, a espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria.

O processo de absorção, em específico, acontece se, e somente se, a energia do fóton associada à radiação possui valor exatamente igual à diferença de energia entre dois níveis discretos (estados quânticos) de energia da molécula. No caso de ocorrer o processo de absorção, há um aumento na energia da molécula ("INTRODUCTION TO VIBRATIONS", s.d.).

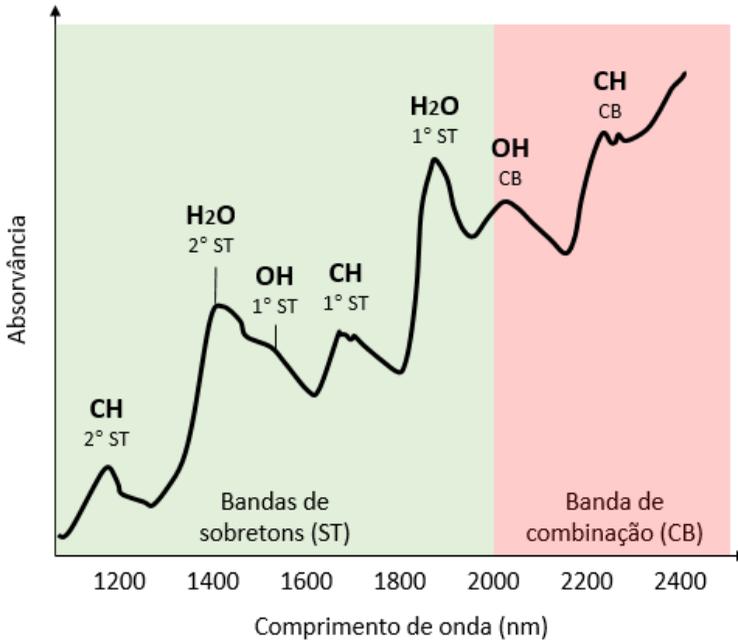
Radiação na faixa de microondas apresenta menor frequência e, conseqüentemente, fótons menos energéticos, de energia da ordem da diferença de níveis discretos de rotação molecular. Assim sendo, a absorção de microondas pela matéria, tipicamente, altera o estado quântico rotacional das moléculas ("ROTATIONAL SPECTROSCOPY", s.d.). Já a absorção de infravermelho altera o estado de vibração molecular. A diferença de energia entre estados quânticos eletrônicos, por sua vez, é relativamente maior, de forma que, para que haja transição eletrônica, é necessária a absorção de fótons mais energéticos. A transição de elétrons para níveis maiores de energia é o mecanismo primário da absorção da luz visível. A absorção de radiação ultravioleta de baixa frequência é, de mesmo modo, responsável por transições eletrônicas em moléculas ("ELECTRONIC SPECTROSCOPY BASICS", s.d.).

### *2.3.1.1.4 Espectroscopia Vibracional*

As diferenças de energia de níveis discretos de vibração molecular correspondem a valores que se situam na faixa da energia de fótons de radiação infravermelha. A espectroscopia de infravermelho é, dessa forma, usada para investigar as propriedades de vibração de uma amostra. A técnica, por esse motivo, pertence ao ramo da espectroscopia vibracional. Como envolve o processo de absorção, o qual ocorre somente para frequências específicas de radiação que dependem de propriedades intrínsecas de cada molécula, é possível caracterizar uma amostra por meio dessa técnica. A Figura 6 exhibe o espectro de

infravermelho próximo de uma amostra de conteúdo orgânico e de água, e assinala os grupos funcionais (CH, OH) responsáveis pela absorção da radiação em algumas bandas:

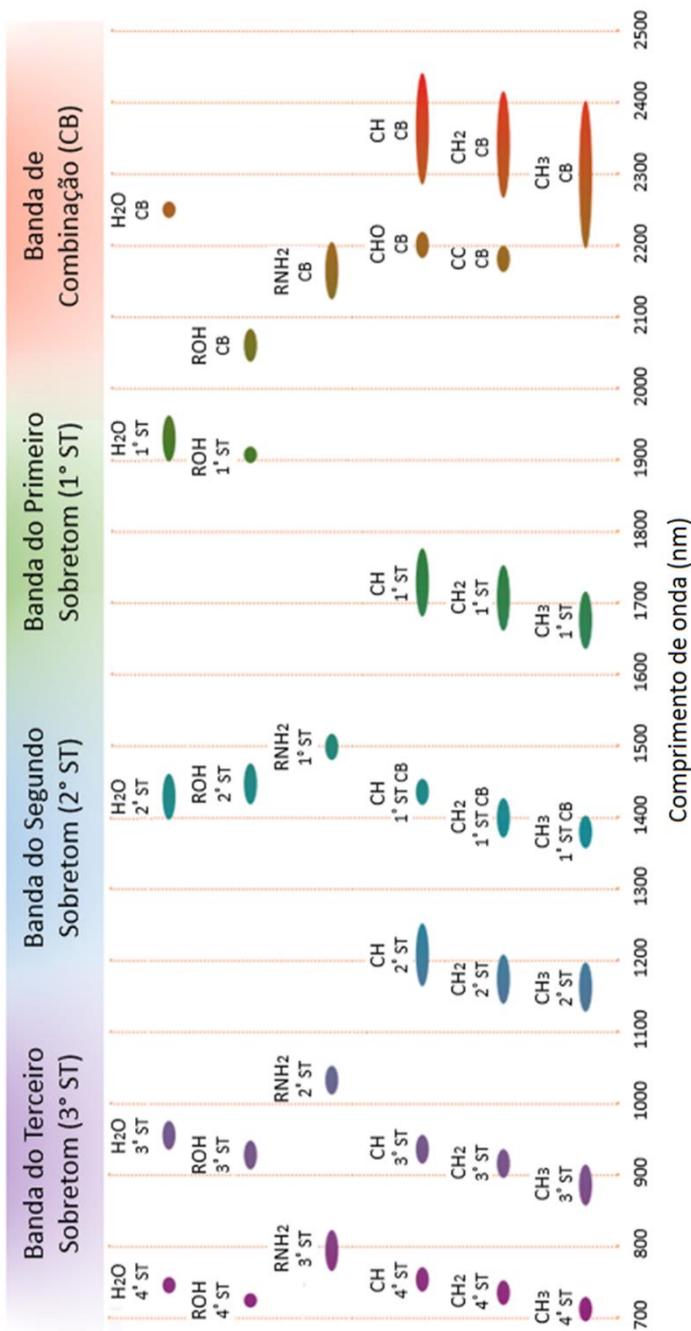
Figura 6 – Espectro de absorção NIR (amostra orgânica).



Fonte: Adaptado de "Introduction to NIR Spectroscopy" (s.d.).

A Figura 7 apresenta, resumidamente, as bandas espectrais do infravermelho próximo e alguns grupos funcionais (CH, NH, OH) que absorvem radiação:

Figura 7 – Bandas de absorção de radiação de infravermelho próximo.



Fonte: Adaptado de Ulrich (2013).

Tal como será elucidado, a absorção da radiação localizada na banda do infravermelho médio (MIR) resulta em aumento de energia de vibrações moleculares fundamentais. Já a absorção de radiação da região do infravermelho próximo (NIR) resulta em aumento de energia de vibrações moleculares de sobretons e de combinações de vibrações. As transições (variações de energia ou amplitude das vibrações) fundamentais apresentam maior intensidade de absorção do que as transições de sobretons e de combinações. A frequência da radiação associada de uma transição de sobretom é, aproximadamente, igual a um múltiplo inteiro da frequência da vibração fundamental. A frequência da radiação associada a uma transição de combinação corresponde, aproximadamente, à soma ou à diferença das frequências das diferentes vibrações que compõem a combinação. As características básicas da radiação de infravermelho empregada em espectroscopia vibracional são sintetizadas na Tabela 1:

Tabela 1 – Características da radiação de espectroscopia vibracional.

<b>Radiação</b>	Infravermelho próximo (NIR)	Infravermelho médio (MIR)
<b>Vibrações</b>	Sobretons e combinações	Fundamentais
<b>Intensidade de absorção</b>	Baixa	Alta
<b>Frequência (THz)</b>	400 – 120	120 – 12
<b>Comprimento de onda (nm)</b>	750 – 2500	2500 – 25000
<b>Número de onda (cm<sup>-1</sup>)</b>	13333 – 4000	4000 – 400

Fonte: Adaptado de "Electromagnetic Spectroscopic Measurements" (s.d.).

A sobreposição que ocorre nas bandas de sobretom e de combinação diminui fortemente a especificidade da espectroscopia NIR. No entanto, a disponibilidade de procedimentos quantitativos e a percepção de que as baixas intensidades na banda podem ser vantajosamente explorados em termos de amostras com caminhos ópticos maiores, permitem que a técnica seja aplicada em diferentes

circunstâncias da espectroscopia MIR, sendo ambas, nesse sentido, complementares.

### 2.3.1.2 Bandas de Absorção

Para elucidação do processo de absorção de radiação de infravermelho nas bandas fundamental, de sobretons e de combinação, parte-se de relações clássicas de um sistema macroscópico. Por semelhança e simplicidade, usa-se o modelo de um oscilador harmônico composto por um sistema massa-mola de duas massas. Por meio do tratamento de tais relações, com operadores matemáticos e equações quânticas, chega-se num modelo para um sistema microscópico simples (oscilador harmônico diatômico). Em seguida, estendem-se os conceitos para sistemas microscópicos mais complexos (oscilador anarmônico diatômico) e com mais elementos (oscilador anarmônico poliatômico). Por fim, apresentam-se outros fenômenos relacionados às características observadas em um espectro vibracional.

#### 2.3.1.2.1 Banda Fundamental

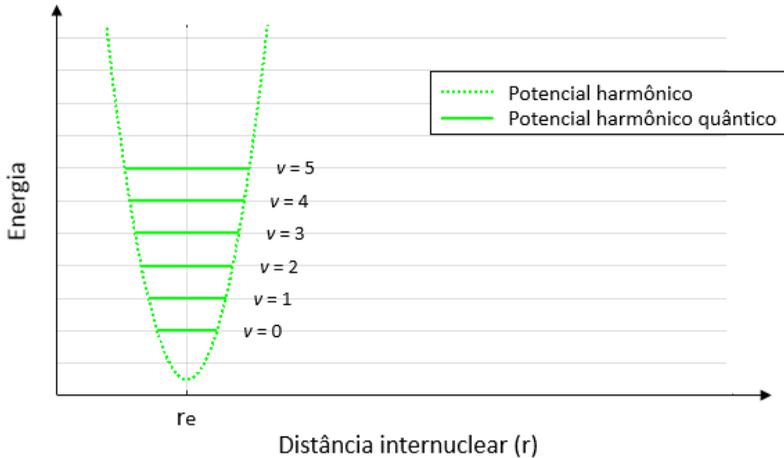
Em uma molécula diatômica que se encontra em temperatura superior ao zero absoluto, a posição central do núcleo de cada átomo não é fixa, mas oscila em torno de um ponto central, por consequência dos efeitos de agitação térmica. Ao menor deslocamento de um dos átomos, ambos experimentam uma diferença no módulo da força da ligação química, haja vista que a força eletrostática envolvida na ligação entre os átomos depende da distância entre eles. A força eletrostática tem efeito restaurador e age no sentido de restabelecer a posição central dos átomos. Como num sistema massa-mola clássico, os átomos permanecem oscilando em torno de posições centrais numa frequência fundamental de oscilação, a qual depende essencialmente de propriedades intrínsecas da molécula, como a constante de força da ligação e a massa dos átomos (LEITE; PRADO, 2012).

A vibração de uma molécula diatômica pode ser descrita, inicialmente, pelo modelo de um oscilador harmônico, para o qual se assume que a energia potencial do sistema vibrante ( $V_H$ ) a qualquer momento é uma função quadrática do deslocamento dos átomos envolvidos na vibração, como indica a Equação 2:

$$V_H(x) = \frac{1}{2}k(r - r_e)^2 = \frac{1}{2}kx^2 \quad (2)$$

onde  $k$  representa a constante de força da ligação química,  $r$  é a distância internuclear dos átomos durante a vibração,  $r_e$  é a distância internuclear de equilíbrio (ponto de menor energia), e  $x$  é a coordenada de deslocamento. A Figura 8 exibe a forma característica da curva de potencial harmônico:

Figura 8 – Energia potencial do oscilador harmônico.



Fonte: Adaptado de "Bond Energy" (s.d.).

A energia potencial assume uma forma parabólica, simétrica em relação à distância de equilíbrio. A frequência fundamental de vibração ( $\nu_0$ ) desse modelo é dada pela Equação 3:

$$\nu_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}}} \quad (3)$$

onde  $k$  é a constante de força da ligação química, e  $m_1$  e  $m_2$  representam as massas dos átomos. Apesar do sistema massa-mola clássico ser útil para elucidar o conceito de energia vibracional molecular, ele não condiz com o sistema microscópico. Um tratamento por meio da mecânica quântica ao potencial quadrático mostra, na realidade, que a energia vibracional de um sistema atômico pode

assumir somente certos níveis discretos. Para um oscilador harmônico diatômico, os níveis de energia ( $E_H$ ) são dados pela Equação 4:

$$E_H(v) = hv_0 \left( v + \frac{1}{2} \right) \quad (4)$$

onde  $h$  é a constante de Planck,  $v_0$  é a frequência fundamental de vibração, e  $v$  é o número quântico vibracional (assume somente valores inteiros positivos).

Num sistema massa-mola macroscópico, o deslocamento entre as massas é acompanhado por uma mudança contínua na energia potencial do sistema. Além do que, no caso da aplicação de uma força mecânica, é possível transmitir energia ao sistema, fazendo-o oscilar a distâncias ainda maiores. Para o sistema microscópico, ainda que haja deslocamento entre os átomos, a energia potencial do sistema permanece constante. Nesse caso, os níveis de energia vibracional são discretos e representados como linhas horizontais. Ademais, os níveis de energia são igualmente espaçados. Assim, para que haja interação na forma de absorção, o *quantum* de energia dos fótons da radiação deve ser igual ao valor da diferença de energia de dois níveis vibracionais discretos (estados quânticos). A absorção só é possível se, além do casamento de energia, a molécula apresentar momento de dipolo (campo elétrico) oscilante. Qualitativamente, pode-se imaginar como meio de transmissão de energia o efeito de acoplamento entre o campo elétrico da radiação e o momento de dipolo oscilante da molécula (LEITE; PRADO, 2012). A absorção da radiação resulta em aumento de energia (transição) vibracional da molécula e, conseqüentemente, da amplitude de oscilação.

A mecânica quântica impõe ainda uma restrição adicional que diz respeito ao número quântico vibracional, o qual só pode mudar de uma unidade. Assim, as transições de mais de um nível de energia no modelo harmônico diatômico são proibidas, e podem ser representadas pela regra de seleção da Equação 5:

$$\Delta v = \pm 1 \quad (5)$$

onde  $v$  é o número quântico vibracional. A maioria das moléculas à temperatura ambiente, segundo a distribuição de Boltzmann, apresenta estado vibracional no nível menos energético ( $v = 0$ ) e, por consequência, as transições devido à absorção de radiação ocorrem entre o nível menos energético e o primeiro nível ( $v = 1$ ), as quais são

chamadas de transições fundamentais. Transições de um estado já excitado (*e.g.*,  $v = 1$  para  $v = 2$ ,  $v = 2$  para  $v = 3$ ) são também permitidas, apesar de mais raras, sendo chamadas de transições quentes. Tal designação provém do fato de que a probabilidade de ocorrência dessas transições cresce com o aumento da temperatura (SIESLER, 2009).

As transições fundamentais para a maioria dos grupos funcionais (*e.g.*, CH, NH, OH) ocorrem devido à absorção de radiação na banda do infravermelho médio. Nesse sentido, a espectroscopia MIR apresenta grande potencial como ferramenta de elucidação da estrutura molecular dos grupos funcionais de compostos orgânicos.

### 2.3.1.2.2 Bandas de Sobretons

O modelo do oscilador harmônico, no entanto, não pode ser considerado para vibrações de grande amplitude, pois, nesse caso, passam a ser notáveis os efeitos das forças de repulsão dos núcleos atômicos (à medida que se aproximam) e da possibilidade de dissociação (à medida que se afastam). Os fenômenos citados são denominados de anarmonicidade mecânica. Em grandes amplitudes vibracionais, também passa a ser perceptível o efeito da não linearidade do momento de dipolo em relação à coordenada de deslocamento. Tal fenômeno é chamado anarmonicidade elétrica. Os efeitos da anarmonicidade são mais intensos quando existe grande diferença na massa dos átomos na ligação química (BURNS, 2008). Matematicamente, os efeitos da anarmonicidade mecânica são computados em uma função potencial ( $V_A$ ) que assume termos de ordens elevadas, além da quadrática, como mostra a Equação 6:

$$V_A(x) = k_1x^2 + k_2x^3 + \dots, \quad k_1 \gg k_2 \gg \dots \quad (6)$$

onde  $k_i$  são constantes, e  $x$  é a coordenada de deslocamento. Uma relação empírica, chamada função de Morse, tem sido frequentemente utilizada para representação do potencial anarmônico ( $V_A$ ), dada pela Equação 7:

$$V_A(x) = D_e[1 - e^{-\beta x}]^2 \quad (7)$$

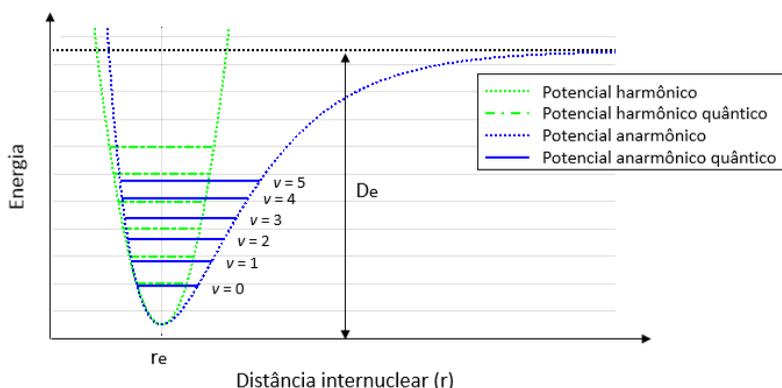
onde  $D_e$  representa a energia de dissociação medida a partir da distância internuclear de equilíbrio,  $\beta$  é uma constante, e  $x$  é a coordenada de

deslocamento. Um tratamento da mecânica quântica ao potencial de Morse modifica os níveis de energia permitidos para um oscilador anarmônico, dados pela Equação 8:

$$E_A(v) = hv_0 \left( v + \frac{1}{2} \right) - x_m hv_0 \left( v + \frac{1}{2} \right)^2 \quad (8)$$

onde  $h$  é a constante de Planck,  $v_0$  é a frequência fundamental de vibração,  $v$  é o número quântico vibracional, e  $x_m$  é a constante de anarmonicidade. A Figura 9 apresenta a forma da curva de potencial anarmônico da função de Morse:

Figura 9 – Energia potencial do oscilador anarmônico.



Fonte: Adaptado de "Bond Energy" (s.d.).

Novamente, os níveis de energia vibracional são representados como linhas horizontais. Como se pode notar, os níveis de energia são ainda discretos, mas ao contrário do oscilador harmônico, não são equidistantes. Ademais, a regra de seleção é expandida para transições de mais de um nível de energia, dada pela Equação 9:

$$\Delta v = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots \quad (9)$$

onde  $v$  é o número quântico vibracional. Desse modo, são permitidas transições entre níveis de energia que diferem por mais uma unidade de número quântico vibracional. Assim, transições devido à absorção de radiação infravermelha podem ocorrer entre o nível menos energético e o primeiro nível (*i.e.*, transição fundamental com  $v = 0$  para  $v = 1$ ) ou

entre o nível menos energético e os demais níveis, as chamadas transições de sobretom (*e.g.*, primeiro sobretom com  $v = 0$  para  $v = 2$ , segundo sobretom com  $v = 0$  para  $v = 3$ ). As transições com variação de uma unidade de número quântico vibracional são as que mais ocorrem. A probabilidade de sobretons diminui rapidamente com o aumento da diferença entre os números quânticos vibracionais ("COMBINATION BANDS, OVERTONES AND FERMI RESONANCES", *s.d.*).

Com base na aproximação do oscilador harmônico, a frequência do fóton associado à transição do primeiro sobretom é o dobro da fundamental, já a do segundo sobretom corresponde ao triplo da fundamental, e assim por diante. Os cálculos pelo modelo do oscilador anarmônico mostram que as frequências de sobretons são geralmente menores do que múltiplos da frequência fundamental. Os valores calculados para esse último modelo ( $\nu_A$ ) são mais próximos dos observados ( $\nu_{obs}$ ) se comparados com aqueles obtidos pelo primeiro modelo ( $\nu_H$ ), conforme mostra a Tabela 2:

Tabela 2 – Transições vibracionais de uma molécula diatômica (HCl).

<b>Transição Vibracional</b>	<b><math>\nu_H</math> (THz)</b>	<b><math>\nu_A</math> (THz)</b>	<b><math>\nu_{obs}</math> (THz)</b>
Fundamental	86,52	86,50	86,52
Primeiro sobretom	173,03	169,83	169,92
Segundo sobretom	259,55	250,00	250,24
Terceiro sobretom	346,07	327,00	327,47
Quarto sobretom	432,59	400,82	401,62

Fonte: Adaptado de "Combination Bands, Overtones and Fermi Resonances" (*s.d.*).

### 2.3.1.2.3 Banda de Combinação

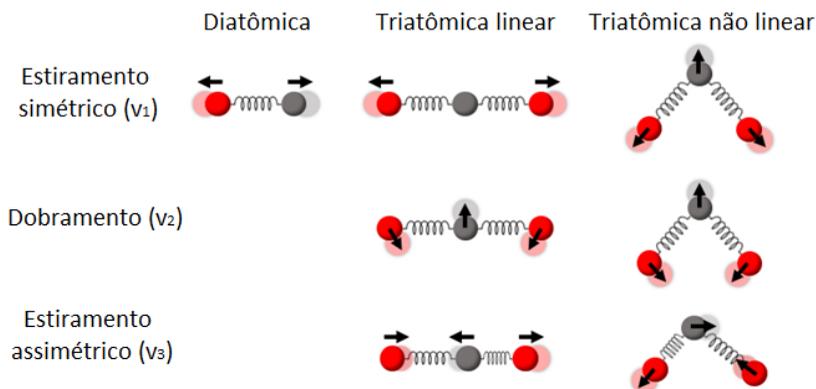
Uma molécula diatômica pode vibrar somente de um mesmo modo, num movimento oscilatório de afastamento e aproximação dos núcleos atômicos numa dada coordenada de deslocamento, para o qual é associada uma frequência fundamental de vibração. Entretanto, no caso de uma molécula poliatômica, os movimentos vibracionais apresentam maior complexidade.

Uma molécula que contém um número  $N$  de átomos tem um total de  $3N$  graus de liberdade. O número total de graus de liberdade pode ser

dividido em 3 coordenadas para descrever o movimento translacional do centro de massa da molécula (graus de liberdade de translação), em 3 (moléculas não lineares) ou 2 (moléculas lineares) coordenadas para descrever o movimento rotacional da molécula (graus de liberdade de rotação) e as coordenadas remanescentes são usadas para descrever seu movimento vibracional (graus de liberdade de vibração). Assim, uma molécula não linear possui  $3N-6$  graus de liberdade vibracionais, enquanto que uma molécula linear tem  $3N-5$  graus de liberdade vibracionais ("NUMBER OF VIBRATIONAL MODES FOR A MOLECULE", s.d.).

O número de graus de liberdade vibracionais corresponde ao número de frequências de vibração fundamentais de uma molécula poliatômica, ou, em outros termos, o número de seus diferentes modos normais de vibração. Um modo normal de vibração de uma dada molécula corresponde a movimentos atômicos internos no qual todos os átomos se movem em fase com uma mesma frequência. Todos os movimentos vibracionais de uma molécula podem ser representados pela superposição de seus modos normais. A Figura 10 ilustra os modos normais de vibração de moléculas diatômicas e triatômicas:

Figura 10 – Modos normais de vibração molecular.



Fonte: Adaptado de "Normal Modes" (s.d.).

Considerando um potencial anarmônico adequado a um sistema qualquer que contém mais do que duas massas, o tratamento quântico resulta em uma nova equação para energia vibracional ( $E_{AP}$ ), dada pela Equação 10:

$$E_{AP}(v_1, \dots, v_n) = \sum_{i=0}^n h\nu_i \left( v_i + \frac{1}{2} \right) + \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^n h x_{ij} \left( v_i + \frac{1}{2} \right) \left( v_j + \frac{1}{2} \right) + \dots \quad (10)$$

onde  $n$  é o número de graus de liberdade vibracionais da molécula,  $h$  é a constante de Planck,  $\nu_i$  e  $\nu_j$  são respectivamente a frequência fundamental e o número quântico vibracional do modo normal  $i$ , e  $x_{ij}$  é a constante de anarmonicidade da interação dos modos vibracionais  $i$  e  $j$ . Como se pode verificar, a equação de energia vibracional apresenta termos cruzados, nos quais há números quânticos vibracionais de duas ou mais vibrações normais distintas. Mais uma vez, os níveis de energia vibracional são representados como linhas horizontais. A regra de seleção é válida ainda para transições de um (fundamental) ou mais (sobretons) níveis de energia, além do que, transições decorrentes de combinações de diferentes vibrações podem ser observadas em moléculas com mais de dois átomos, representadas pela Equação 11:

$$\sum_{i=1}^n \Delta v_i = \Delta v_1 + \Delta v_2 + \dots + \Delta v_n = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots \quad (11)$$

onde  $v_i$  é o número quântico vibracional da  $i$ -ésima vibração de modo normal, e  $n$  é o número de graus de liberdade vibracionais da molécula. Desse modo, são permitidas transições entre níveis de energia correspondentes a combinação de modos normais distintos de vibração. A título de exemplo, considere as transições fundamentais de estiramento simétrico ( $\Delta v_1 = 1$ ), dobramento ( $\Delta v_2 = 1$ ) e estiramento assimétrico ( $\Delta v_3 = 1$ ) de uma molécula triatômica. Além de ocorrerem independentemente, podem acontecer também transições binárias, como a combinação de estiramento simétrico e dobramento ( $\Delta v_1 + \Delta v_2 = 2$ ), devido à absorção de um fóton de radiação infravermelha com energia casada. Combinações de vibrações de três, chamadas transições ternárias, ou mais vibrações são possíveis. No entanto, combinações de vibrações de dois grupos funcionais diferentes não são possíveis, e às vezes até duas vibrações de um mesmo grupo funcional podem não combinar. A frequência do fóton associado a uma transição de combinação corresponde, aproximadamente, a combinação linear (soma ou subtração) das frequências dos modos normais envolvidos.

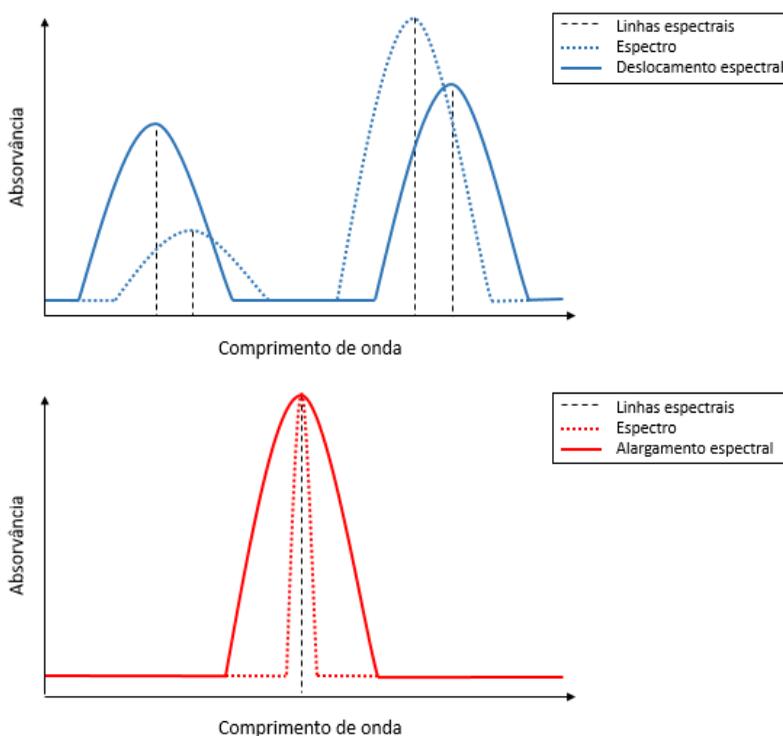
As transições de sobretom e de combinação de grupos funcionais que apresentam alto grau de anarmonicidade (*e.g.*, CH, NH, OH) ocorrem devido à absorção de radiação na banda do infravermelho

próximo, o que possibilita a utilização da espectroscopia NIR como ferramenta de análise estrutural de amostras de compostos químicos.

#### 2.3.1.2.4 Outros Fenômenos

Fenômenos não discutidos anteriormente, como o deslocamento nas frequências de alguns modos de vibração e o alargamento espectral, também contribuem para as características observadas em um espectro vibracional. A Figura 11 ilustra a ideia de tais fenômenos:

Figura 11 – Deslocamento e alargamento espectral.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

O deslocamento espectral observado num espectro vibracional ocorre devido à ressonância. O fenômeno da ressonância entre vibrações num mesmo grupo funcional de uma molécula, por exemplo, são

possíveis devido à anarmonicidade, a qual implica em termos cúbicos, quárticos e de ordens superiores na função de energia potencial. A ressonância de Fermi, uma consequência direta dos termos cúbicos na função da energia potencial, pode ocorrer quando a energia de uma transição fundamental é próxima da energia de uma transição de sobretom ou de combinação na mesma molécula. Desconsiderando a circunstância de ressonância, a banda fundamental é muito mais intensa do que a banda de sobretom ou de combinação. No entanto, na ocorrência da ressonância de Fermi, as intensidades das duas bandas tornam-se semelhantes e as suas frequências são mais separadas do que o esperado. Em essência, o modo de sobretom ou de combinação rouba intensidade do modo fundamental, resultando, assim, em duas bandas de intensidade mais parecidas. Um segundo efeito, semelhante à ressonância de Fermi, é conhecido por ressonância de Darling-Dennison. Essa ressonância surge por consequência dos termos quárticos e de ordens superiores na função da energia potencial e envolve a ressonância entre diferentes transições de sobretom numa molécula ("COMBINATION BANDS, OVERTONES AND FERMI RESONANCES", s.d.).

Num espectro vibracional obtido por um equipamento adequado (espectrofotômetro), no lugar de linhas estreitas (discretas) nas frequências de vibração das moléculas constituintes de uma amostra, observa-se um alargamento espectral em torno das linhas espectrais. Um importante processo de alargamento no perfil de absorção em amostras gasosas é o efeito Doppler. O alargamento espectral devido ao efeito Doppler, cujo formato é de curva gaussiana, sofre aumento com a temperatura. Mesmo amostras gasosas em baixas temperaturas não apresentam frequências de vibração de largura extremamente estreitas. O mesmo é verdadeiro para os espectros de amostras em fase líquida. Esse alargamento residual é devido a efeitos da mecânica quântica, muitas vezes chamado de alargamento de incerteza. Parte desse alargamento pode ser minimizada trabalhando a baixas pressões. Contudo, existem propriedades intrínsecas que não podem ser alteradas modificando-se as condições instrumentais de medição, o que implica em um limite natural de resolução para qualquer espectro vibracional (ATKINS; DE PAULA, 2010).

### 2.3.1.3 Intensidade de Absorção

Do ponto de vista microscópico, a intensidade de absorção de radiação na banda fundamental (MIR) está relacionada com a variação

do momento de dipolo associado à vibração, e são as mais proeminentes num espectro de absorção de infravermelho. As intensidades de absorção nas bandas de sobretom e de combinação (NIR) estão também relacionadas com a variação do momento de dipolo, e dependem do grau de anarmonicidade associado à vibração. Bandas de transições binárias são mais fortes em intensidade do que as de transições ternárias, e assim por diante. De modo geral, as intensidades são menos proeminentes num espectro de absorção de infravermelho próximo do que de infravermelho médio (SIESLER, 2009). Da perspectiva macroscópica, a análise quantitativa da intensidade de absorção de radiação se baseia na lei de Beer-Lambert, a qual pode ser aplicada na descrição de uma solução (solvente e único soluto) ou de uma mistura (solvente e dois ou mais solutos).

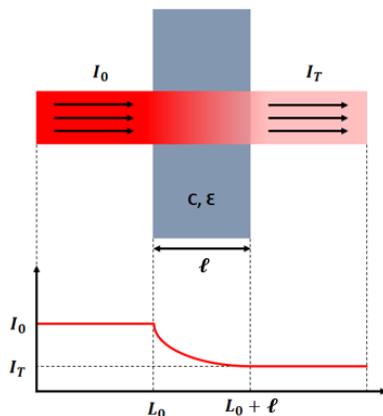
#### 2.3.1.3.1 Lei de Beer-Lambert

A lei de Beer-Lambert é uma relação empírica da óptica, a qual retrata a interação entre uma radiação monocromática e uma solução com uma substância absorvente, dada pela Equação 12:

$$I_T = I_0 10^{-\varepsilon \ell c} \quad (12)$$

onde  $I_0$  representa a intensidade inicial da radiação monocromática,  $I_T$  a intensidade transmitida remanescente após a interação (absorção) com a substância,  $\varepsilon$  é uma constante de proporcionalidade,  $\ell$  é a distância que a radiação viaja através da substância (caminho óptico), e  $c$  é a concentração molar da substância absorvente na solução. A Figura 12 representa de forma ilustrativa a lei de Beer-Lambert:

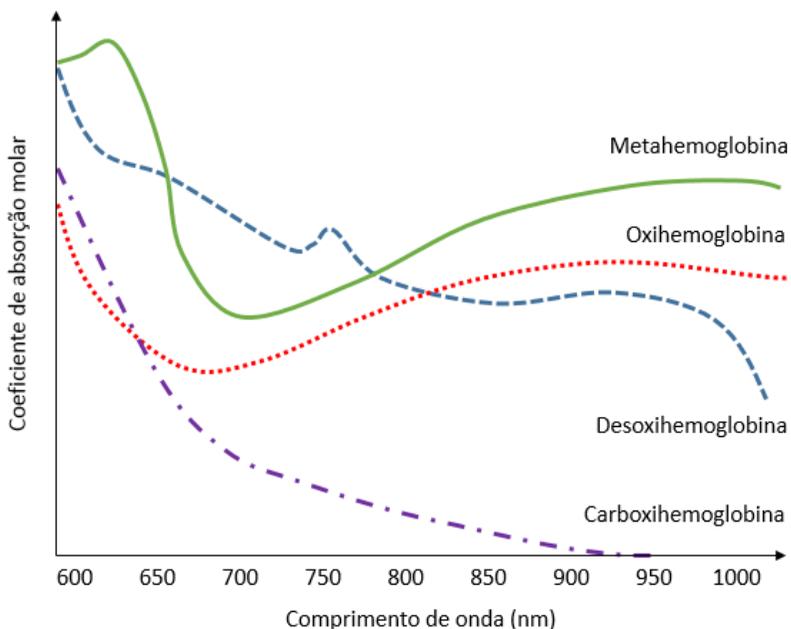
Figura 12 – Representação da lei de Beer-Lambert.



Fonte: Adaptado de "Diagram of Beer-Lambert Law" (s.d.).

A formulação da lei de Beer-Lambert retrata a atenuação da luz somente pelo fenômeno da absorção. Na prática, a luz transmitida através de um meio sofre atenuação também devido à dispersão (KHALIL, 2004). A constante de proporcionalidade dessa lei é chamada de coeficiente de absorção molar, absortividade molar ou coeficiente de extinção molar. Sua unidade pode ser expressa por  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ , dado que  $l$  é expressa em  $\text{cm}$  e  $c$  é expressa em  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Além de apresentar valores característicos da substância absorvente, possui relação com o comprimento de onda da radiação monocromática e tem valor tanto maior quanto mais intensa a absorção da radiação pela substância (ATKINS; DE PAULA, 2010). A título de exemplo, a Figura 13 exibe o coeficiente de absorção molar de quatro tipos de hemoglobina em relação ao comprimento de onda:

Figura 13 – Coeficiente de absorção molar (hemoglobinas).



Fonte: Adaptado de Barker *et al.* (2006).

Em aplicações convencionais de espectroscopia vibracional, os valores medidos de intensidade de radiação inicial e transmitida são usados para calcular a absorvância ( $A$ ), definida pela Equação 13:

$$A = -\log_{10}\left(\frac{I_T}{I_0}\right) = -\log_{10}(T) = \varepsilon \ell c \quad (13)$$

onde  $I_0$  é a intensidade inicial e  $I_T$  é a intensidade transmitida da radiação monocromática,  $T$  é chamada de transmitância,  $\varepsilon$  é o coeficiente de absorção molar,  $\ell$  é o caminho óptico, e  $c$  é a concentração molar da substância absorvente. Embora, por definição, a absorvância seja adimensional, seus valores podem ser representados em unidades de absorvância (u.a.), enquanto que, para valores de transmitância é comum a expressão em porcentagem.

### 2.3.1.3.2 Lei de Beer-Lambert Generalizada

A lei de Beer-Lambert, conforme descrita, retrata a interação entre radiação monocromática e uma solução (solvente e um único soluto). Uma generalização para misturas (solvente e dois ou mais solutos) pode ser derivada diretamente da lei de Beer-Lambert, sob o pressuposto de que as absorvâncias individuais das substâncias que compõem a mistura são aditivas, expressa pela Equação 14:

$$A_T = A_1 + A_2 + \dots + A_s = \epsilon_1 \ell c_1 + \epsilon_2 \ell c_2 + \dots + \epsilon_s \ell c_s \quad (14)$$

onde  $A_T$  é a absorvância da mistura,  $A_1$  a  $A_s$  são as absorvâncias individuais,  $\epsilon_1$  a  $\epsilon_s$  são os coeficientes de absorção molar, e  $c_1$  a  $c_s$  são as concentrações das substâncias. Tomando-se  $m$  misturas, contendo as mesmas  $s$  substâncias, e medindo-se a absorvância em  $n$  comprimentos de onda de radiação monocromática, as expressões generalizadas podem ser sintetizadas em forma matricial, dada pela Equação 15:

$$A_{m \times n} = C_{m \times s} \epsilon'_{s \times n} \quad (15)$$

onde  $A$  é uma matriz de dimensões  $m$  por  $n$ , que contém absorvâncias medidas de  $m$  misturas em  $n$  comprimentos de onda,  $C$  é uma matriz  $m$  por  $s$ , que corresponde às concentrações das  $s$  substâncias nas  $m$  misturas, e  $\epsilon'$  (matriz transposta de  $\epsilon$ ) é uma matriz  $s$  por  $n$ , chamada de espectro de componentes puras, que contém os coeficientes de absorção molar (multiplicados pelo caminho óptico) das  $s$  substâncias em  $n$  comprimentos de onda.

## 2.3.2 Aspectos Práticos

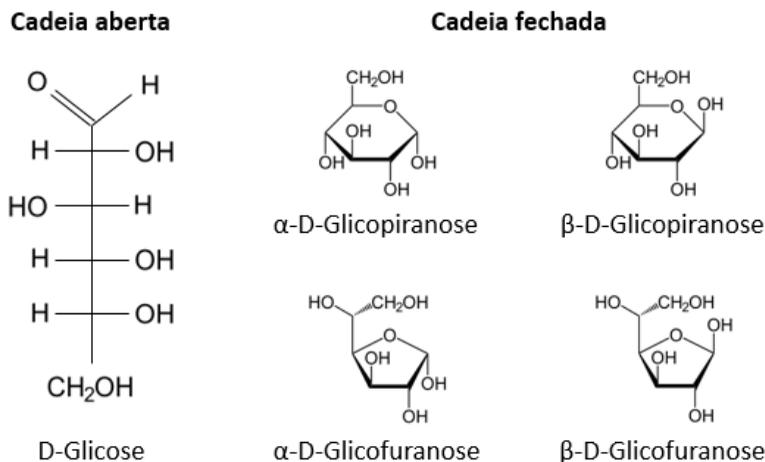
Tratam-se, a seguir, dos aspectos práticos de espectroscopia de infravermelho próximo voltados à medição de glicose. Para tanto, inicia-se das bandas de absorção de infravermelho da glicose, a qual está diretamente relacionada com sua estrutura molecular e, em seguida, são apresentadas técnicas voltadas à calibração de um sistema de instrumentação.

### 2.3.2.1 Bandas de Absorção da Glicose

A glicose é uma aldohexose, uma hexose com um grupo aldeído em uma extremidade. Hexoses são monossacarídeos (unidades básicas de carboidratos) com seis átomos de carbono, cuja fórmula molecular é  $C_6H_{12}O_6$ . Um aldeído é um composto orgânico que contém um grupo funcional formila (CHO). Além da função orgânica aldeído, na estrutura da glicose estão contidos grupos de hidroxilas (OH) e metilas (CH).

A glicose representa um grupo de isômeros (compostos de mesma fórmula química, mas com diferentes estruturas químicas), em forma de cadeia aberta e cíclica. Em solução aquosa, a forma de cadeia aberta é limitada, e a grande maioria de moléculas de glicose existe em forma cíclica específica denominada piranose ou glicopiranose ("GLUCOSE AN OVERVIEW", s.d.). Outra forma cíclica, chamada furanose ou glicofuranose, existe em quantidades insignificantes. As estruturas químicas da glicose são exibidas na Figura 14:

Figura 14 – Estruturas químicas da glicose.



Fonte: Adaptado de "Glucose an Overview" (s.d.).

Conforme discutido, a absorção da radiação infravermelha pela glicose está relacionada diretamente com sua estrutura molecular. As bandas de absorção da glicose na região do infravermelho próximo consideradas são a banda de sobretom de segunda ou maior ordem (750 a 1400 nm), a banda de primeiro sobretom (1400 a 2000 nm) e a banda

de combinação (2000 a 2500 nm) (YADAV *et al.*, 2015). As bandas de absorção fundamentais da glicose situam-se no espectro do infravermelho médio (2500 a 25000 nm).

A glicose possui máximos locais de absorção a 939, 970, 1197, 1408, 1536, 1688, 1925, 2100, 2261 e 2326 nm na região do infravermelho próximo (S. KHALIL, 1999). As bandas de absorção são decorrentes, possivelmente, do segundo sobretom dos grupos OH a 939 nm, do primeiro sobretom de OH a 1408 nm, de uma banda de combinação entre OH e CH em 1536 nm e de um primeiro sobretom de CH em 1688 nm. A banda de 2261 nm pode ser atribuída a uma combinação de um estiramento de CH e de uma deformação de CHO ou CCH, enquanto a banda de 2326 nm pode ser relacionada a outra combinação entre CH e CHO ou CCH (GEDDES, 2006). Além do mais, as bandas fundamentais mais fortes, presentes na região do infravermelho médio, provém de estiramentos de OH a 2857 nm e de estiramentos de CH em 3377 e 3393 nm (TUCHIN, 2009).

Os espectros NIR de sobretons e de combinação da glicose sobrepõem-se, por exemplo, aos da água, do tecido adiposo e também às bandas de absorção eletrônica de hemoglobina (GEDDES, 2006). Como a água é a principal componente do sangue e dos tecidos, seu espectro de absorção desempenha um papel importante na disponibilidade de utilização das regiões espectrais para a medição da glicemia. Nas regiões em que a água absorve fortemente, a radiação detectada é fraca e o sinal de medição é pequeno, o que ocorre na faixa do infravermelho médio. No infravermelho próximo, a água tem absorção muito leve abaixo de 1300 nm, aproximadamente, tornando acessível a região de sobretons de segunda ou maior ordem, e absorção baixa na janela entre 1600 e 1850 nm, correspondente à região do primeiro sobretom. A região em torno de 2270 nm, a qual se situa na banda de combinação, é considerada ótima para medições de glicose, com base em requisitos de sensibilidade (SAPTARI, 2004).

O espectro de absorção da água é sensível às condições ambientes, como a temperatura, principalmente nas regiões de maior absorção. A variação de 0,1 °C causa mudanças no espectro comparáveis a adição de 100 mg/dL de glicose em água. O espectro de absorção de glicose em solução aquosa também sofre pequenas mudanças, provavelmente devido às alterações no equilíbrio das formas  $\alpha$  e  $\beta$  de glicose (JENSEN; BAKANDERSSON-ENGELS, 2003).

### 2.3.2.2 Calibração

O procedimento completo de calibração abrange três etapas principais: modelagem (construção de um modelo), validação (verificação da qualidade do modelo) e predição ou estimativa (aplicação prospectiva do modelo). Para o passo inicial, utiliza-se um conjunto que incluem múltiplos dados (*e.g.*, absorvâncias, concentrações), denominados dados de calibração, para a determinação do modelo. Dentre os dados de calibração, um subconjunto é reservado para validação e, portanto, não é usado na determinação do modelo. A etapa de validação utiliza os dados reservados para testar as capacidades de predição do modelo. Com base em critérios de otimização (*e.g.*, validação cruzada), o modelo pode ser melhorado. A etapa final consiste na aplicação prospectiva do modelo otimizado em conjunto de dados independentes, chamados de dados de teste (CUNNINGHAM; STENKEN, 2010).

#### 2.3.2.2.1 Modelagem

A lei de Beer-Lambert descrita na forma da Equação 13 expressa uma relação linear entre absorvância (medida num dado comprimento de onda de radiação monocromática) e concentração (da substância absorvente presente na solução), e pode ser resolvida, isto é, uma concentração desconhecida pode ser estimada, pela relação inversa dada pela Equação 16:

$$\hat{c} = \frac{A}{\varepsilon \ell} \quad (16)$$

onde  $\hat{c}$  é a concentração estimada da substância,  $A$  é a absorvância medida,  $\varepsilon$  é o coeficiente de absorção molar conhecido da substância, e  $\ell$  é tamanho do caminho óptico. Entretanto, em tentativas de determinação de concentrações de uma substância por meio de medidas de absorvância, é comum que haja desvios entre os valores esperados (teóricos) e observados (instrumentais) ("INSTRUMENTAL DEVIATION FROM BEER'S LAW", s.d.). Considerando esses desvios, a Equação 16 pode ser substituída, simplificada, por meio de um modelo linear expresso pela Equação 17:

$$\hat{c} = b_0 + b_1 A \quad (17)$$

onde  $\hat{c}$  é a concentração estimada da substância,  $b_0$  e  $b_1$  são os parâmetros do modelo determinados por calibração, e  $A$  é a absorvância medida. Para determinação dos dois parâmetros, são necessárias duas ou mais soluções com concentrações conhecidas e absorvâncias medidas. A partir do estabelecimento dos parâmetros do modelo, a concentração da substância numa nova solução pode ser estimada por meio do valor de absorvância medido.

Para o caso da lei generalizada da Equação 15, quando os espectros de componentes puras ( $\epsilon$ ) são acessíveis, a formulação clássica pode ser resolvida, isto é, as concentrações desconhecidas das substâncias numa nova mistura podem ser estimadas, diretamente por meio da Equação 18:

$$\hat{C}_{1 \times s} = A_{1 \times n} \epsilon_{n \times s} (\epsilon'_{s \times n} \epsilon_{n \times s})^{-1} \quad (18)$$

onde  $\hat{C}$  é o vetor de concentrações estimadas das  $s$  substâncias, e  $A$  é o vetor de absorvâncias medidas em  $n$  comprimentos de onda da nova mistura. De mesmo modo, essa solução apresenta desvios entre os valores esperados e observados. Além do mais, se os espectros de componentes puras ( $\epsilon$ ) não são conhecidos, a abordagem torna-se inconveniente. Nesse caso, uma abordagem diferente para predição da concentração de uma única substância de interesse em meio a uma mistura (semelhante à vista no caso de uma substância em solução) pode ser estabelecida usando a formulação inversa da lei de Beer-Lambert (SIESLER, 2009). O chamado modelo estatístico é dado pela Equação 19:

$$\hat{c} = b_0 + b_1 A_1 + \dots + b_n A_n \quad (19)$$

onde  $\hat{c}$  é a concentração estimada da substância de interesse contida em uma mistura,  $A_1$  a  $A_n$  são as absorvâncias da mistura medidas em  $n$  comprimentos de onda, e  $b_1$  a  $b_n$  são parâmetros do modelo determinados por meio de calibração. Para determinação dos parâmetros, diferentes métodos podem ser empregados, como mínimos quadrados ordinários. A partir de então, a concentração da substância de interesse numa nova mistura pode ser estimada pelas medidas de absorvâncias em  $n$  comprimentos de onda. Alternativamente, o modelo da Equação 19 pode ser reescrito pela Equação 20:

$$\hat{c} = b_0 + b_1 \log_{10}(I_{T,1}) + \dots + b_n \log_{10}(I_{T,n}) \quad (20)$$

onde  $\hat{c}$  é a concentração estimada da substância de interesse contida em uma mistura,  $I_{T,1}$  a  $I_{T,n}$  são as intensidades transmitidas de radiação medidas para  $n$  comprimentos de onda, e  $b_0$  a  $b_n$  são parâmetros do modelo determinados por meio de calibração. Assim, caso mantidos constantes os valores de intensidade inicial de radiação ( $I_0$ ), a concentração da substância de interesse numa nova mistura pode ser estimada por medidas de intensidade transmitida de radiação em  $n$  comprimentos de onda (no lugar de valores de absorvância).

Para a determinação dos parâmetros de um modelo, pode-se utilizar a análise matemática de regressão, um processo estatístico para estimar relações entre variáveis, definido genericamente pela Equação 21:

$$y = F(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (21)$$

onde  $y$  é chamada de variável dependente,  $x_1$  a  $x_n$  são as variáveis independentes ou preditoras, e  $F$  é a relação entre as variáveis. A relação entre as variáveis pode ser de natureza linear ou não linear, enquanto que as formas de regressão podem ser paramétrica e não paramétrica.

No caso em que se conhece a priori a característica da função ( $F$ ) que se ajusta aos dados observacionais ( $y$ ,  $x_1$  a  $x_n$ ), podem-se empregar técnicas de regressão paramétrica para determinação dos parâmetros do modelo. Nessa situação, os parâmetros do modelo são finitos e apresentam fórmula fechada.

No caso em que não se possui informação a respeito da função de ajuste, requer-se uma abordagem mais flexível, de natureza auto ajustável, com capacidade de acomodar comportamentos linear e não linear. A regressão não paramétrica é um tipo de modelagem em que a função preditora não assume uma forma pré-determinada, mas é construída de acordo com informação derivada dos dados. A técnica é amplamente utilizada para predição em inteligência artificial, no campo de aprendizado de máquina. Além do mais, trata-se de uma possível forma de estabelecimento de relação não linear entre os dados observacionais.

Um método amplamente utilizado, a regressão por mínimos quadrados ordinários (MMQ), é um exemplo de regressão paramétrica e linear. Redes neurais artificiais (RNA) é um método de regressão não paramétrica com capacidade de modelagem linear e não linear.

### 2.3.2.2.2 Método dos Mínimos Quadrados

A relação entre as variáveis observacionais em regressão linear múltipla pode ser definida pela Equação 22:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n \quad (22)$$

onde  $y$  é a variável dependente,  $x_1$  a  $x_n$  são as variáveis independentes, e  $b_0$  a  $b_n$  são os parâmetros do modelo. Tomando-se  $m$  observações de cada uma das variáveis, os parâmetros podem ser resolvidos por regressão linear múltipla, dada em notação matricial pela Equação 23:

$$B_{n+1 \times 1} = (X'_{n+1 \times m} X_{m \times n+1})^{-1} X'_{n+1 \times m} y_{m \times 1} \quad (23)$$

onde  $B$  é um vetor com  $n + 1$  parâmetros do modelo ( $b_0$  a  $b_n$ ),  $X_{m \times n+1}$  é uma matriz concatenada de uma coluna unitária com uma matriz de  $m$  observações das  $n$  variáveis independentes, e  $y_{m \times 1}$  é um vetor de  $m$  observações da variável dependente. Para determinação do vetor  $B$  pelo método dos mínimos quadrados ordinários, é necessário que  $m$  seja maior ou igual a  $n + 1$ . O modelo de regressão paramétrica ( $B$ ) é definido em termos de um número finito de parâmetros ( $n + 1$ ) estimados a partir dos dados observados. Além do mais, o modelo é definido como uma combinação linear entre as variáveis independentes e a variável dependente. Sob a suposição de linearidade entre as variáveis, o método dos mínimos quadrados é um bom estimador.

Em dados espectroscópicos, é possível que outros modelos apresentem desempenho de predição melhor do que o obtido pelo método dos mínimos quadrados ordinários (SIESLER, 2009). Modelos diferentes podem ser estabelecidos por técnicas como regressão não linear e não paramétrica.

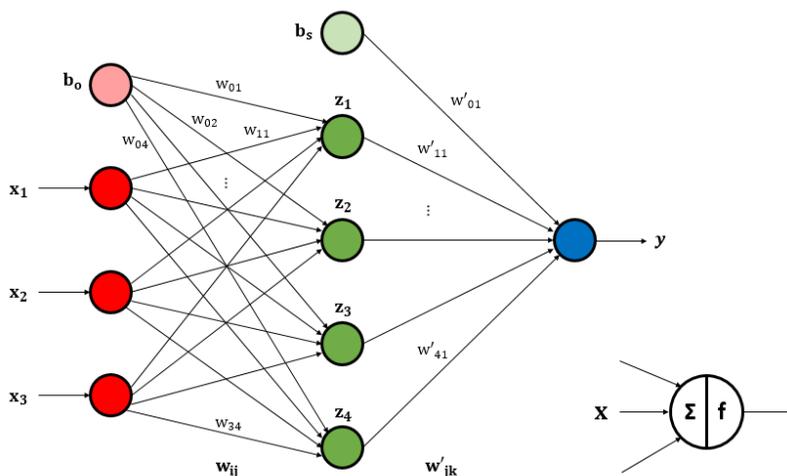
### 2.3.2.2.3 Redes Neurais Artificiais

Redes neurais são modelos matemáticos inspirados no entendimento biológico de aspectos de sistemas nervosos, como o cérebro humano. Pode ser considerada uma técnica de processamento de dados que mapeia ou relaciona informações de entrada com dados de saída. Topologias de redes neurais podem ser utilizadas para realizar

classificação, reconhecimento de padrões e tarefas preditivas (EL SIR, FARIS, 2015).

Uma rede neural *feedforward* é uma topologia de rede neural cuja configuração consiste em camadas de neurônios conectadas. A Figura 15 representa graficamente a estrutura de uma rede neural *feedforward* com três camadas, onde existem 3 neurônios na camada de entrada, 4 na camada oculta e um na camada de saída:

Figura 15 – Rede neural *feedforward*.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

No caso do exemplo da Figura 15, a relação entre as informações de entrada e saída é dada pela Equação 24:

$$\begin{cases} z_j = f_o [(\sum_{i=1}^3 x_i w_{ij}) + b_o w_{0j}] \\ y = f_s [(\sum_{j=1}^4 z_j w'_{jk}) + b_s w'_{01}] \end{cases} \quad (24)$$

onde  $x_1$  ( $x_1$  a  $x_3$ ) são os dados dos neurônios de entrada (variáveis independentes),  $z_j$  ( $z_1$  a  $z_4$ ) são os dados dos neurônios ocultos,  $b_o$  e  $b_s$  são os vieses,  $w_{ij}$  e  $w'_{jk}$  são os pesos,  $f_o$  são as funções dos neurônios ocultos,  $f_s$  é a função do neurônio de saída, e  $y$  é o dado do neurônio de saída (variável dependente).

As funções dos neurônios são chamadas de funções de ativação, para as quais, tipicamente, assumem-se funções sigmoidais (logística ou

tangente hiperbólica) ou mesmo lineares. No caso da escolha de  $f_o$  e  $f_s$  como funções lineares, a relação entre as variáveis é também linear. No caso em que  $f_o$  ou  $f_s$  sejam funções sigmoidais, a relação passa a ser não linear.

Utiliza-se uma função de custo para medir o erro quadrático médio entre a saída da rede neural e os valores observados para a variável dependente. Os pesos  $w_{ij}$  e  $w'_{jk}$  são ajustados à medida que a função de custo é minimizada. O procedimento, conhecido como treinamento, produz parâmetros ótimos para a rede. Para o procedimento de treinamento, são necessários um conjunto de dados observacionais e algoritmos específicos (*e.g.*, *backpropagation*) que necessitam de parâmetros ajustados pelo usuário (*e.g.*, taxa de aprendizado, *momentum*). Ao final do treinamento, a rede neural apresenta a capacidade de predição, bastando aplicar em sua entrada novas observações das variáveis independentes (*e.g.*, absorvâncias, intensidades transmitidas de radiação) e verificar em sua saída o valor estimado para a variável dependente (*e.g.*, concentração).

## 2.4 SISTEMAS DE INSTRUMENTAÇÃO

Apresentam-se, em seguida, alguns tópicos relacionados ao desempenho de sistemas de instrumentação voltados à medição não invasiva da glicemia, além de alguns exemplos de equipamentos testados em pacientes.

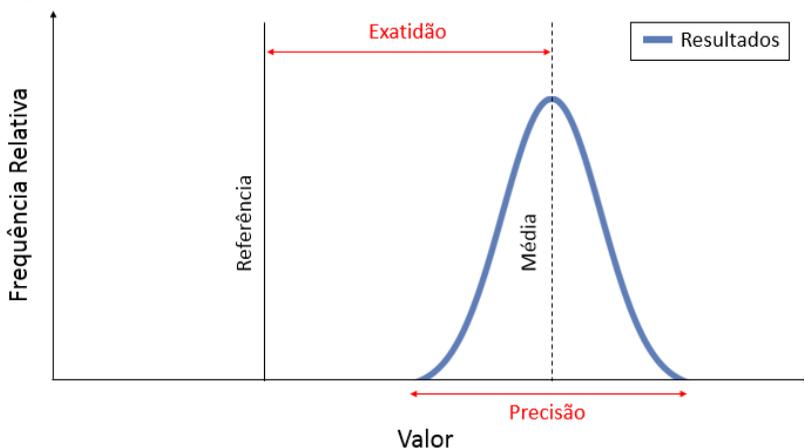
### 2.4.1 Avaliação de Desempenho

Em outros trabalhos encontram-se algumas métricas auxiliares utilizadas na avaliação de desempenho dos sistemas de instrumentação, tipicamente relacionadas à acurácia, como erro absoluto médio, raiz do erro quadrático médio e erro percentual absoluto médio. A literatura ainda aponta alguns critérios para a verificação da capacidade de medição de glicose (*in vitro*) do instrumento, associados à relação sinal-ruído e aos limites de medição analítica. As agências reguladoras aplicam aos instrumentos de medição não invasiva da glicemia (*in vivo*), tipicamente, as mesmas normas exigidas para os medidores de glicemia invasivos, como os requisitos mínimos de acurácia e a grade de erro consensual.

### 2.4.1.1 Métricas de Acurácia

Conforme define a Organização Internacional de Normalização (ISO) na ISO 5725-1:1994, a acurácia de uma medição é a proximidade de concordância entre o resultado de um teste e um valor de referência aceito. A acurácia é descrita em termos de exatidão e precisão. A exatidão consiste na proximidade de concordância entre o valor médio, obtido a partir de uma série de resultados de ensaios, e um valor de referência aceito. Representa o viés ou a totalidade dos erros sistemáticos de medição. Já a precisão trata-se da proximidade de concordância entre os resultados de ensaios independentes, obtidos em condições estipuladas. Pode ser calculada pelo desvio padrão dos resultados dos testes e representa uma medida dos erros aleatórios. A Figura 16 fornece uma noção gráfica das definições de exatidão e de precisão:

Figura 16 – Representação de exatidão e precisão.



Fonte: Adaptado de Maroto *et al.* (2008).

As medidas quantitativas de precisão dependem das condições de repetibilidade e reprodutibilidade, dois conjuntos particulares de condições extremas. Condições de repetibilidade são aquelas em que os resultados dos ensaios são obtidos com o mesmo método, em itens de ensaio idênticos, no mesmo laboratório, pelo mesmo operador, utilizando o mesmo equipamento, em curtos intervalos de tempo. Por sua vez, condições de reprodutibilidade são aquelas em que os resultados dos ensaios são obtidos com o mesmo método, em itens de

ensaio idênticos, em diferentes laboratórios, com diferentes operadores, utilizando diferentes equipamentos.

Quantitativamente, a noção de acurácia para um instrumento pode ser expressa em métricas como a raiz do erro quadrático médio (RMSE), o desvio absoluto médio (MAD) e erro percentual absoluto médio (MARD), dadas pelas Equações 25 a 27:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_{R,i} - y_{P,i})^2}{n}} \quad (25)$$

$$\text{MAD} = \frac{\sum_{i=1}^n |y_{R,i} - y_{P,i}|}{n} \quad (26)$$

$$\text{MARD} = 100 \frac{\sum_{i=1}^n \left| \frac{y_{R,i} - y_{P,i}}{y_{R,i}} \right|}{n} \quad (27)$$

onde  $y_{P,i}$  é o  $i$ -ésimo valor de predição e  $n$  é número total de predições realizadas com o instrumento. O RMSE é frequentemente utilizado para medir as diferenças entre os valores preditos por um modelo e os valores realmente observados. O MAD expressa desvios em valores absolutos, enquanto o MARD expressa desvios como porcentagem.

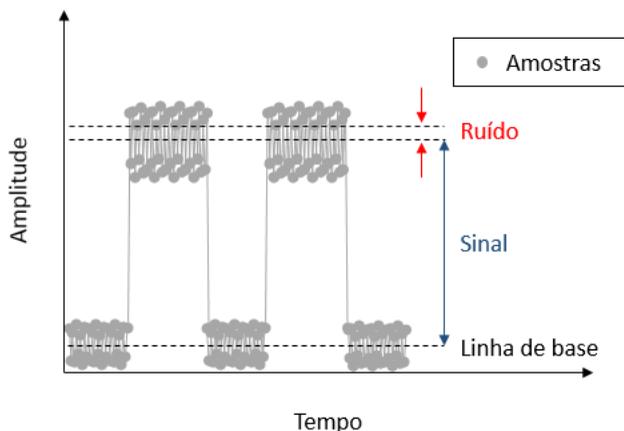
#### 2.4.1.2 Relação Sinal-Ruído e Limites de Medição Analítica

Para que seja possível detectar e quantificar pequenas variações da concentração de glicose é necessário aumentar a magnitude de seu sinal e reduzir a quantidade de ruído de fundo. Não há regras rígidas, contudo, para definição do que é sinal e do que se trata o ruído, de modo que cabe estabelecê-las de acordo com noções pertinentes (SAPTARI, 2004). São estabelecidas duas definições distintas para sinal e para ruído: instrumental e de medição analítica. Para ambas as definições, a relação sinal-ruído é proporcional à intensidade de radiação detectada, a qual está relacionada com a potência óptica emitida. O projeto do *hardware* do instrumento deve visar à maximização desses parâmetros (SAPTARI, 2004).

Considera-se sinal instrumental (ou óptico) a intensidade radiante média que incide no fotodetector, ou seja, o valor médio acima da linha de base das amostras adquiridas pelo instrumento num certo intervalo de tempo. Já o ruído instrumental (ou eletromagnético) é uma representação do ruído de fundo, dado pelo desvio padrão das amostras

adquiridas pelo instrumento num certo intervalo de tempo ("A Glossary of Spectroscopic Terms", s.d.). A Figura 17 representa as definições de sinal e ruído instrumental:

Figura 17 – Representação de sinal e ruído instrumental.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

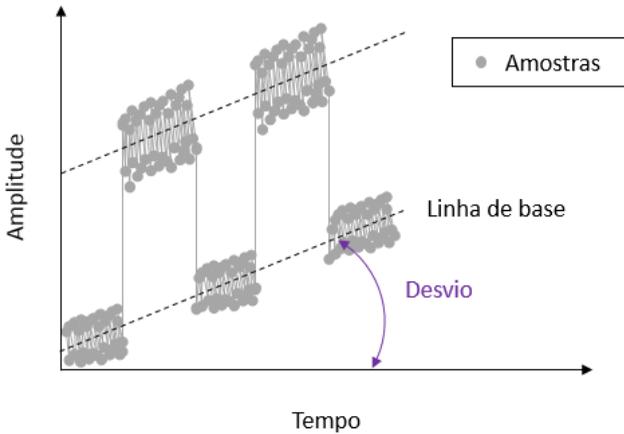
A relação sinal-ruído instrumental ( $SNR_i$ ) é representada pela Equação 28:

$$SNR_i = \frac{\mu_i - \mu_{lb}}{\sigma_i} \quad (28)$$

onde  $\mu_i$  é a média amostral,  $\mu_{lb}$  é o valor médio da linha de base, e  $\sigma_i$  é o desvio padrão amostral das medidas adquiridas pelo instrumento num certo intervalo de tempo. De acordo com a definição, a relação sinal-ruído instrumental é adimensional. O ruído instrumental é proveniente, em parte, de componentes eletrônicos, como amplificadores, conversores e sensores, e limita a relação sinal-ruído instrumental.

Em instrumentação eletrônica, além de ruído, pode-se observar desvio na linha de base, representado na Figura 18:

Figura 18 – Representação de desvio instrumental.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

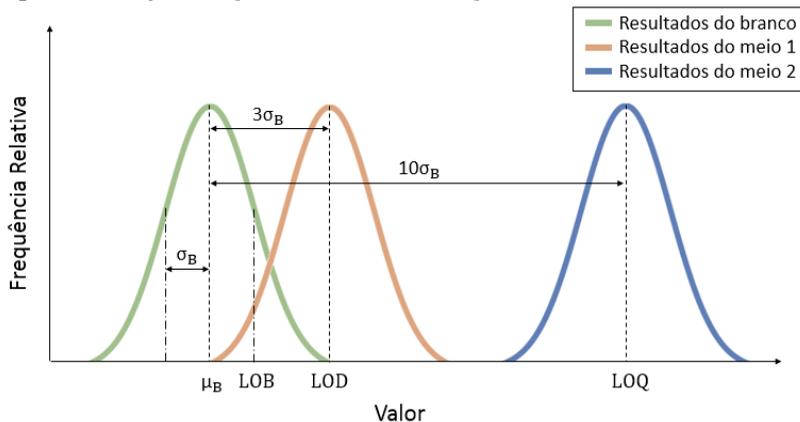
O desvio instrumental é resultado de fatores como mudanças na temperatura ambiente ("A Glossary of Spectroscopic Terms", s.d.), pode ser de natureza linear ou não linear, e afeta a estabilidade em longo prazo de um instrumento. Dessa forma, estabelecem-se definições mais genéricas, que englobam também os desvios instrumentais. Considera-se sinal de medição analítica como a diferença entre a média aritmética de diversos resultados de um instrumento para um meio em teste (solução ou mistura) e para um meio de referência (branco). Enquanto que ruído de medição analítica é o desvio padrão dos diversos resultados do instrumento para o meio de referência. Assim sendo, a razão sinal-ruído de medição analítica ( $SNR_m$ ) é definida pela Equação 29:

$$SNR_m = \frac{|\mu_m - \mu_B|}{\sigma_B} \quad (29)$$

onde  $\mu_m$  e  $\mu_B$  são, respectivamente, as médias aritméticas de diversos resultados do instrumento para um meio em teste e para um meio de referência, e  $\sigma_B$  é o desvio padrão dos resultados para um meio de referência. De acordo com a definição, a relação sinal-ruído de medição analítica é adimensional. No caso, o ruído de medição analítica engloba, além do ruído instrumental, os desvios de instrumentação, de modo que consiste numa medida de precisão do instrumento mais fidedigna. Três outras definições são provenientes da relação sinal-ruído de medição

analítica: limite do branco, de detecção e de quantificação. A Figura 19 ilustra a definição dos limites de medição:

Figura 19 – Representação dos limites de medição.



Fonte: Adaptado de Little (2015).

O limite do branco (LOB), também conhecido como valor crítico, é o maior valor tipicamente observável para um material em branco, isto é, o maior resultado para um meio sem analito (substância). O limite de detecção (LOD) é considerado a menor concentração de um analito que pode ser detectada com razoável certeza usando um determinado instrumento. Em termos práticos, determina a presença ou ausência de uma substância, sem quantificação. Já o limite de quantificação (LOQ) é aquele no qual se pode dizer com confiança que dois meios (solução ou mistura) diferem em concentração. Pode ser entendido como a resolução das medidas de um instrumento, ou a menor variação incremental de concentração quantificável. Os limites são definidos conforme a Equação 30:

$$\begin{cases} \text{LOB} = \mu_B + \sigma_B \\ \text{LOD} = \mu_B + 3\sigma_B \\ \text{LOQ} = \mu_B + 10\sigma_B \end{cases} \quad (30)$$

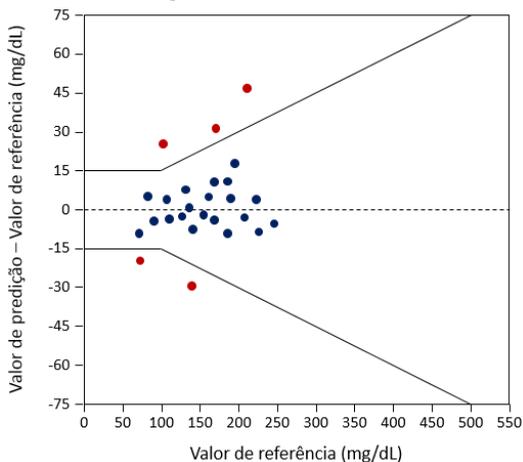
onde LOB é o limite do branco, LOD é o limite de detecção, LOQ é o limite de quantificação,  $\mu_B$  e  $\sigma_B$  são a média e o desvio padrão amostral de resultados de medições no branco. O valor mais rigoroso para o limite de quantificação garante que não haja sobreposição entre as distribuições estatísticas do ruído e do sinal de medição analítica, por

uma margem confortável que oferece confiança para a quantificação de um analito ("TECH NOTE: FLUORESCENCE LIMIT OF DETECTION", s.d.). No limite do branco, a relação sinal-ruído de medição vale 1; no de detecção, possui valor 3; enquanto que no de quantificação, assume o valor 10.

### 2.4.1.3 Gráficos de Erro

O gráfico de diferença (ou viés) e a grade de erro de Parkes (ou consensual) são meios estabelecidos para avaliar os dispositivos de monitoramento de glicose. Na literatura, encontra-se ainda outra grade com uso difundido, chamada de grade de erro de Clarke. O gráfico de diferença é exibido na Figura 20:

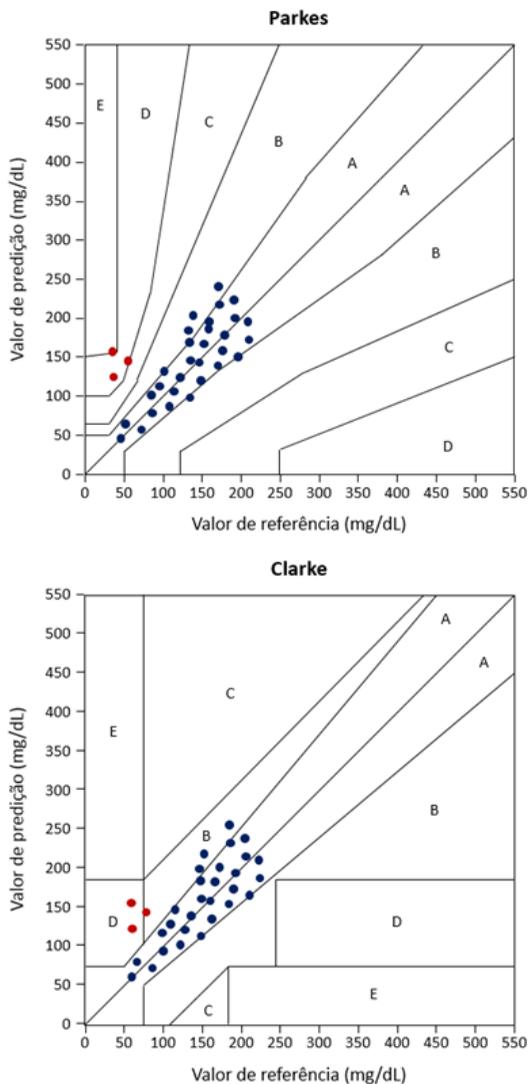
Figura 20 – Gráfico de diferença.



Fonte: Adaptado de Freckmann *et al.* (2015).

O gráfico de viés da Figura 20 representa os limites de erro (linhas cheias) aceitos pela norma (ISO 15197:2013). As grades de erro são apresentadas na Figura 21:

Figura 21 – Grades de erro de Parkes e Clarke.



Fonte: Adaptado de Freckmann *et al.* (2015) e Smith (2015).

Tanto a grade de Parkes como a de Clarke são divididas em cinco zonas diferentes. As zonas A e B representam os valores que são clinicamente aceitáveis para um dispositivo. A zona C representa os valores de glicose com sobrecorreção. As zonas D e E representam

valores errôneos, que resultam em decisões de tratamento erradas (SMITH, 2015).

#### 2.4.2 Requisitos de Desempenho *In Vitro*

Diferentes pré-requisitos de desempenho podem ser utilizados para avaliar o caráter promissor de dado instrumento. Os requisitos devem ser orientados pela questão técnica de sensibilidade, isto é, da capacidade de medir os sinais de pequena intensidade produzidos por variações de glicose. Testes comumente aplicados à instrumentação de espectroscopia estão relacionados a dois critérios: relação sinal-ruído de instrumentação ( $SNR_i$ ) e limite de quantificação (LOQ). Tipicamente, assume-se que:

A relação sinal-ruído de um sistema de medição não invasiva de glicose deve apresentar valor mínimo entre  $10^4$  e  $10^6$  (SAPTARI, 2004).

A título de exemplo, 18 mg/dL de glicose em solução aquosa, com 1 mm de caminho óptico, produz 1 parte em 20000 do sinal instrumental total de radiação de infravermelho próximo, de forma que, para atingir o requisito, é necessária uma relação sinal-ruído instrumental superior a 10000 (LIU; LIU; XU, 2015). Testes relacionados ao limite de quantificação preconizam que:

A menos que uma técnica espectroscópica possa medir com acurácia 1 mg/dL de glicose em água pura e 5 mg/dL de glicose num meio líquido turvo e complexo, é improvável que forneça resultados aceitáveis para níveis fisiológicos de glicose em tecido humano (SMITH, 2015).

Os testes associados ao limite de quantificação se baseiam em conhecimento empírico adquirido por experiência no campo de espectroscopia. A base qualitativa para os testes é que o tecido vivo é pelo menos 20 vezes mais complexo do que uma solução de glicose em água pura, e pelo menos 4 vezes mais complexo que num meio líquido turvo. Haja vista que a acurácia mínima aceitável para um dispositivo comercial de glicemia é de, aproximadamente, 20 mg/dL (segundo a ISO 15197:2003), por meio desse valor e das relações de complexidade, obtém-se os limites de quantificação para água pura (1 mg/dL) e para o meio líquido turvo (5 mg/dL). Além do mais, os valores dos

instrumentos devem ser verificados contra variações ambientais de temperatura e umidade, uma vez que o espectro de água, componente principal de cada espectro, é sensível à temperatura e varia com a umidade (SMITH, 2015).

### 2.4.3 Requisitos de Desempenho *In Vivo*

Aplicam-se aos instrumentos de medição não invasiva da glicemia, tipicamente, as mesmas normas de acurácia exigidas para os medidores de glicemia invasivos. Além disso, cada agência reguladora (ANVISA, CE, FDA) aplica normas particulares conforme a classificação que fazem dos dispositivos não invasivos.

A ISO 15197:2003 especificava a acurácia necessária para os medidores de glicemia. No ano de 2013, a norma foi revisada e substituída pela ISO 15197:2013 com novos requisitos, mas foi recusada pela agência reguladora dos Estados Unidos da América (FDA). O FDA recusou adotar os novos padrões e, em vez disso, especificou os próprios requisitos com base em sua análise de necessidade de acurácia, divulgados em 2014 (SMITH, 2015).

De acordo com a ISO 15197:2003, os critérios mínimos de acurácia requerem que:

- 95% dos resultados inferiores a 75 mg/dL estejam dentro de  $\pm 15$  mg/dL do valor de referência;
- 95% dos resultados iguais ou acima de 75 mg/dL estejam dentro de  $\pm 20\%$  do valor de referência.

De acordo com a ISO 15197:2013, os critérios mínimos de acurácia requerem que:

- 95% dos resultados inferiores a 100 mg/dL estejam dentro de  $\pm 15$  mg/dL do valor de referência;
- 95% dos resultados iguais ou acima de 100 mg/dL estejam dentro de  $\pm 15\%$  do valor de referência;
- 99% dos resultados estejam dentro das zonas A ou B da grade de erro de Parkes.

A ISO 15197 ainda exige que o dispositivo seja ensaiado em 100 pacientes, em testes duplicados, realizados em três lotes distintos de tiras-reagentes, num total de 600 medições de glicose. Além do mais, as

medições de glicose devem ser tomadas em diversas faixas: 5% até 50 mg/dL, 15% entre 50 e 80 mg/dL, 20% entre 80 e 120 mg/dL, 30% entre 120 e 200 mg/dL, 15% entre 200 e 300 mg/dL, 15% entre 300 e 400 mg/dL, e 5% acima de 400 mg/dL. Os resultados devem ser exibidos em gráfico de diferença e em grade de erro de Parkes (FRECKMANN *et al.*, 2015).

De acordo com o projeto de orientação do FDA de 2014, os critérios mínimos de acurácia requerem que:

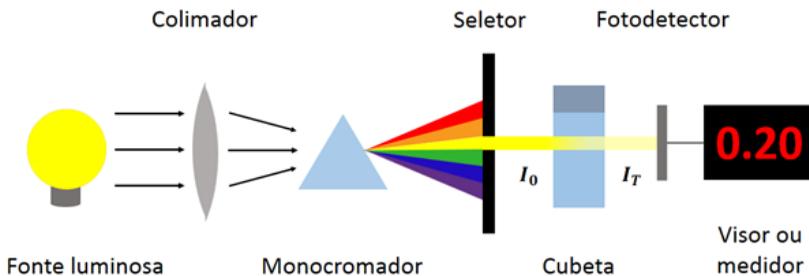
- 95% dos resultados estejam dentro de  $\pm 15\%$  do valor de referência;
- 99% dos resultados estejam dentro de  $\pm 20\%$  do valor de referência;

Como se pode observar, os requisitos impostos pelo FDA são os mais rigorosos. Dados publicados em estudos indicam que muitos sistemas disponíveis comercialmente não atingem os requisitos de acurácia impostos pelo FDA (FRECKMANN *et al.*, 2015).

#### 2.4.4 Sistemas

Os sistemas ópticos de instrumentação eletrônica utilizados em aplicações de medição de analitos do corpo humano assemelham-se, em aspectos gerais, aos empregados em espectroscopia óptica (ou espectrofotometria), chamados de espectrofotômetros, cujos componentes básicos são exibidos na Figura 22:

Figura 22 – Componentes básicos de um espectrofotômetro.



Fonte: Adaptado de "Spectrophotometry" (s.d.).

Um espectrofotômetro é um instrumento que mede a intensidade da radiação absorvida após passar por uma amostra em solução. É

constituído por uma fonte luminosa, um colimador, um monocromador, um seletor de comprimento de onda, uma cubeta para solução, um fotodetector e um visor ou medidor. A radiação produzida por uma fonte luminosa atravessa um colimador (lente), o qual transmite um feixe que passa através de um monocromador (prisma), no qual a radiação é dividida em vários comprimentos de onda. Em seguida, um seletor de comprimento de onda (fenda móvel) transmite apenas os comprimentos de onda desejados. Depois disso, a radiação desejada atravessa a solução no interior da cubeta e incide num conjunto de elementos fotodetectores, que medem sua intensidade, a qual é apresentada no visor ("SPECTROPHOTOMETRY", s.d.). A descrição anterior representa uma possível composição de um espectrofotômetro que funciona pelo modo de transmissão de radiação. Atualmente, existe uma gama de espectrofotômetros mais complexos, com diferentes componentes internos, os quais podem operar em modos de transmitância, refletância (difusa ou total atenuada) ou interactância (PASQUINI, 2003).

Haja vista a tendência de miniaturização em equipamentos biomédicos, no que se trata da parte de emissão de radiação, em substituição às lâmpadas de espectro largo e aos dispositivos ópticos (lentes colimadoras, monocromador, seletor de comprimento de onda) utilizados em espectrofotômetros, nos sistemas de medição não invasiva de glicemia predomina o uso de fontes luminosas de tamanho reduzido e de espectro estreito, como diodos emissores de luz (LED) e diodos laser (LD). Em termos do fotodetector, o conjunto de elementos detectores dos espectrofotômetros costuma ser substituído por poucos (um ou mais) detectores nos equipamentos miniaturizados.

Apresentam-se, a seguir, sistemas de instrumentação eletrônica de medição não invasiva da glicemia baseados em princípios de espectroscopia, considerados de maior relevância, com fins comerciais ou de pesquisa, encontrados em documentação, como publicações científicas e literatura acadêmica. A documentação de apoio fornecida por grupos de pesquisa de equipamentos com fins comerciais é limitada. A maioria das tecnologias são proprietárias e são divulgadas somente informações restritas ou de pouca importância técnica.

#### 2.4.4.1 NBM

O dispositivo NBM (OrSense) baseia-se em espectroscopia de oclusão, uma tecnologia proprietária, a qual consiste num sensor anular posicionado na falange proximal do dedo. O sensor contém emissores (e.g., 940, 700 e 610 nm) e detectores que operam na região espectral do vermelho/infravermelho, além de uma peça pneumática que interrompe o fluxo sanguíneo do dedo. O dispositivo funciona em modo de transmissão de luz, utiliza sinais ópticos dinâmicos, dados multiespectrais e algoritmos de tratamento de sinal, com intuito de obter medidas com alta sensibilidade e especificidade à glicose.

No modo de transmissão, a luz atravessa todo dedo, e os fótons encontram, tipicamente, muito mais moléculas de glicose ao longo do caminho óptico do que no modo de reflexão. Isso aumenta a sensibilidade à glicose, e a influência de fatores locais, como a morfologia da pele e pigmentação, são reduzidos consideravelmente. A espectroscopia de oclusão baseia-se na geração de um sinal óptico que muda com o tempo. O sinal é induzido por oclusão na raiz do dedo à pressão acima da sistólica, que cessa o fluxo de sangue. No lugar de somente um dado por emissor utilizado, são obtidos diversos pontos ao longo do tempo. A oclusão gera um sinal cuja magnitude é tipicamente dez vezes maior que a de um sinal pulsátil, o que resulta em aumento da relação sinal-ruído instrumental e, portanto, da sensibilidade à glicose e da robustez às interferências. O dispositivo utiliza dez emissores de radiação em comprimentos de onda diferentes, o que aumenta a especificidade ou seletividade à glicose, uma vez que as diferenças nos sinais ópticos dos emissores distintos permitem eliminar a influência de interferências, tais como a absorção de luz por hemoglobina e pelas alterações da saturação de oxigênio. Os dados coletados são processados com algoritmos que usam um pequeno número de parâmetros, evitando, assim, sobreajuste e correlações espúrias. Os algoritmos combinam métodos matemáticos que contribuem para a predição acurada da concentração de glicose (AMIR *et al.*, 2007).

O dispositivo foi testado em estudo clínico para avaliação de desempenho *in vivo*, num total de 23 pacientes com diabetes. Valores de referência de glicose foram tomados em intervalos de 30 minutos usando um glicosímetro e amostras de sangue capilar. A acurácia do dispositivo foi avaliada comparando-se seus resultados com as leituras do glicosímetro. O erro percentual absoluto médio (MARD) foi de 17,2% e a análise de grade de erro de Clarke mostrou que 95,5% das medidas ficaram na região clinicamente aceitável, com 69,7% na região

A e 25,7% na região B (AMIR *et al.*, 2007). Apesar dos resultados promissores, a empresa parece ter reduzido a pesquisa em instrumentação para medição de glicose (SMITH, 2015).

#### 2.4.4.2 Glicosímetro de Pulso

O glicosímetro de pulso trata-se de um instrumento para monitorização contínua e não invasiva da concentração de glicose no sangue arterial, com princípios semelhantes aos adotados em oximetria de pulso para determinação da saturação de oxigênio. O dispositivo baseia-se em dois emissores (1350 e 805 nm) e dois fotodiodos, e utiliza o efeito da pulsação arterial para distinguir a absorção de radiação do sangue arterial daquela apresentada por outros meios absorvedores.

Um circuito de conversão tensão-corrente fornece corrente pulsada de 120 mA para dois diodos emissores de luz, os quais emitem radiação através do dedo de um paciente, que incide em fotodetectores. Cada fotodetector apresenta uma curva de resposta centralizada no comprimento de onda do diodo emissor correspondente. Os sinais provenientes dos fotodiodos, proporcionais à luz incidente, são correntes de pequena intensidade, as quais são transformadas em tensões por um amplificador diferencial de transimpedância. As componentes contínua e alternada de cada sinal são separadas por meio de filtros específicos, amplificadas por amplificador de ganho programável, digitalizadas por conversor analógico-digital, tratadas em microcontrolador e enviadas a um computador. O equipamento utiliza a relação conhecida como razão das razões (divisões entre as componentes variáveis e contínuas dos emissores) para cálculo da concentração de glicose (CASTRO JÚNIOR, 2010).

O instrumento foi testado em avaliação clínica num total de 20 voluntários. O ensaio foi realizado em acompanhamento da glicemia durante três horas, por meio do instrumento desenvolvido e de nove medições de referência utilizando um glicosímetro e amostras de sangue. Os dados foram coletados em jejum e em 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a ingestão de 75 gramas de glicose. O desempenho do equipamento foi realizado pela comparação de suas leituras com valores de glicemia determinados pelo glicosímetro invasivo. O instrumento apresentou coeficiente de correlação de 0,961, exatidão de  $\pm 10,33$  mg/dL e precisão de  $\pm 10,40$  mg/dL para faixa de 60 a 220 mg/dL, valores aceitáveis para o acompanhamento diário da glicemia em pacientes diabéticos (CASTRO JÚNIOR, 2010). Nas condições e no período de tempo (três horas) em que os testes foram

realizados, é aceitável supor que, dentre as variações de analitos no sangue arterial, a maior foi a da glicose. Nesse contexto, o equipamento apresentou resultados clinicamente aceitáveis. Todavia, em longos períodos de tempo (semanas ou meses), nos quais pode ocorrer variação de outros analitos em pacientes com diabetes (*e.g.*, triglicérides), os resultados para glicemia podem não ser mais aceitáveis, haja vista que o aumento de outro analito, cuja absorção de radiação assemelha-se à da glicose (nos comprimentos de onda dos emissores utilizados), poderia ser confundido com níveis elevados de glicemia. Nesse sentido, testes em prazos de tempo mais longos e maior informação espectral (*i.e.*, mais emissores) poderiam fornecer um modelo de calibração com maior robustez.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se, na presente seção, da metodologia de projeto, de desenvolvimento e de validação do instrumento de medição de glicose.

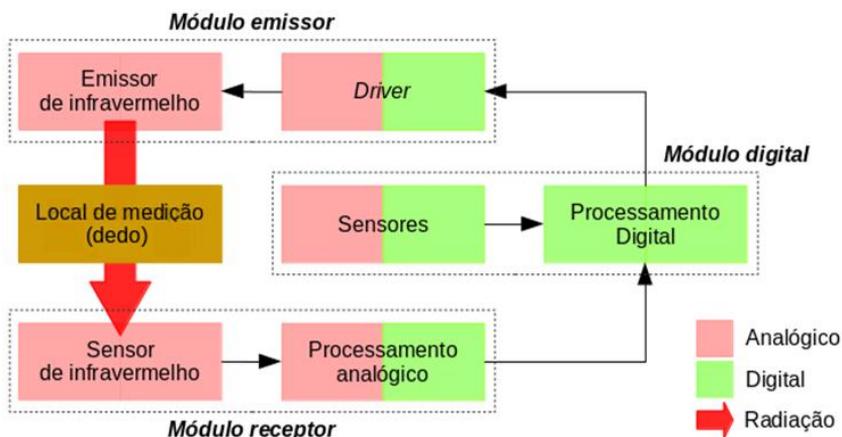
#### 3.1 PROJETO

A etapa de projeto consistiu na definição do *hardware* do sistema em diagrama de blocos, e da seleção de suas partes em termos de circuitos integrados, cujos detalhes são apontados nos tópicos subsequentes.

##### 3.1.1 *Hardware*

Inicialmente, propôs-se o diagrama de blocos para o sistema de instrumentação eletrônica, com base em dispositivos semelhantes apresentados na revisão da literatura, conforme apresenta a Figura 23:

Figura 23 – Diagrama de blocos do sistema de instrumentação.



Fonte: Produção do próprio autor (2016).

A partir de então, iniciou-se a procura por soluções adequadas para cada bloco. Durante a pesquisa, encontraram-se mais de uma solução para cada parte do sistema. Dentre as possíveis soluções, mediante análise das alternativas, escolheram-se aquelas que atenderam a aspectos técnicos e de custo.

### 3.1.1.1 Módulo Emissor

O módulo emissor de infravermelho consiste em duas partes: emissor de radiação infravermelha e *driver*. Como possíveis soluções para emissor de infravermelho, consideram-se os diodos emissores de luz (LED) e os diodos lasers (LD).

Em aplicações de baixa e de média potência, a tecnologia LED possui significativas vantagens sobre a LD. Os LEDs apresentam facilidade de instalação, baixo aquecimento, vida mais longa, maior eficiência e segurança, menor tamanho e peso, além de custo reduzido ("REPLACING LASER DIODES WITH LEDS, AND VICE VERSA", s.d.). Apesar de sua luz emitida ser incoerente (*i.e.*, apresenta múltiplas frequências/cores e fases, e feixe de característica divergente), um LED pode apresentar largura espectral relativamente estreita, e componentes ópticos como lentes colimadoras podem ser integrados para moldar seu padrão de radiação, reduzindo o grau de divergência. Além do mais, o emprego da tecnologia LED é crescente nos mercados médico e de saúde. A título de exemplo, utilizam-se em sistemas de instrumentação eletrônica comerciais de oximetria de pulso e de neuroimagem funcional, além de aplicações em nível de pesquisa como medidor de glicemia.

Diante das vantagens citadas, optou-se pela utilização dos diodos emissores de luz. Selecionaram-se os LEDs de acordo com parâmetros técnicos como comprimento de onda, potência radiante, faixa de corrente direta (típica à máxima), largura de feixe de meia potência (HPBW), além de outros fatores relacionados aos custos, sintetizados na Tabela 3:

Tabela 3 – Principais características dos emissores.

<b>Modelo (Fabricante)</b>	<b>Comprimento (nm)</b>	<b>Potência (mW)</b>	<b>Corrente (mA)</b>	<b>HPBW (°)</b>
ELD-1720-535 (Roithner Laser.)	1720 ± 65	1,0	20 – 100	30
LED1550-03 (Roithner Laser.)	1550 ± 50	2,5	50 – 100	30
LED1200-03 (Roithner Laser.)	1200 ± 40	5,0	50 – 100	20
KEL5002A (Kodenshi)	940 ± 22,5	5,7	50 – 100	20
L-7113SF6C (Kingbright)	860 ± 25	3,8	20 – 50	20
LT5HW3-4D- URC3 (Ledtech)	720 a 430	2,2	20 – 30	30
OS5RBA5111A (OptoSupply)	660	3,3	20 – 70	15
WCN-501PG1- 30N (W.C.N.)	525 ± 11,5	3,1	20 – 25	30

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O primeiro aspecto considerado na escolha dos LEDs foi o comprimento de onda. A Tabela 3 indica os valores de comprimento de onda dominante e, na maioria dos casos, os respectivos valores de largura à meia altura (FWHM). Apesar de mais indicados para medição de glicose, os LEDs de infravermelho próximo na banda de combinação (2000 a 2500 nm) apresentaram cotações elevadas, de milhares de reais por unidade, de modo que não foram empregados. Na banda de primeiro sobretom (1400 a 2000 nm), escolheram-se dois LEDs de infravermelho. Já na banda de sobretom de segunda ou maior ordem (750 a 1400 nm), escolheram-se três LEDs de infravermelho. Ademais, escolheram-se LEDs complementares nas cores branca (720 a 430 nm), vermelha (660 nm) e verde (525 nm), conforme as bandas espectrais utilizadas em outros sistemas de medição não invasiva (MCEWEN; REYNOLDS, 2011). Outro quesito importante aplicado na seleção dos emissores foi a potência radiante. Para tanto, consideraram-se valores típicos empregados em equipamentos de oximetria de pulso, na ordem

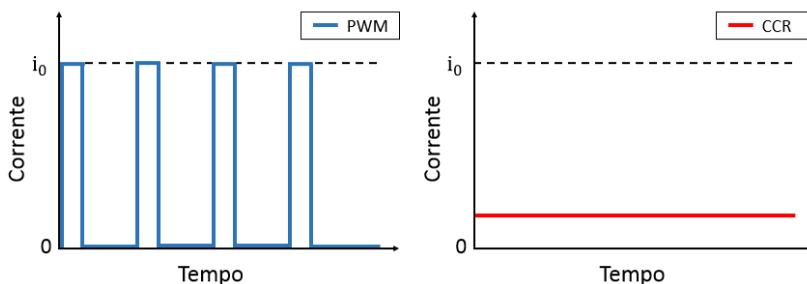
de unidades a algumas dezenas de miliwatts (WEBSTER, 2003). Os valores de potência radiante apresentados na Tabela 3 são referentes à condição de corrente direta típica, sendo proporcionalmente maiores conforme o aumento da corrente direta. Ademais, optou-se por emissores de característica divergente reduzida, representada na Tabela 3 pela largura de feixe de meia potência (HPBW), a qual corresponde ao ângulo formado entre as retas em que a intensidade radiante é reduzida pela metade em relação à linha central. Todos os LEDs escolhidos possuem encapsulamento T1-¾ (5 mm) e lente transparente.

Dispositivos como LEDs e LDs emitem infravermelho mediante a conversão de energia elétrica em energia radiante. Para tanto, necessitam de uma fonte de energia ou alimentação. A fonte de alimentação é, nesse caso, denominada *driver*. Existem, basicamente, dois diferentes tipos de *drivers*: de tensão constante e de corrente constante. *Drivers* de tensão constante fornecem uma tensão fixa em sua saída (e.g., 10 V, 12 V, 24 V), e uma corrente que varia de acordo com a carga. Usualmente, são utilizados em conjunto com elementos limitadores de corrente, como um resistor. *Drivers* de corrente constante fornecem, por sua vez, uma corrente fixa em sua saída (e.g., 350 mA, 700 mA, 1 A), e uma tensão que varia de acordo com a carga.

O emprego de um *driver* de tensão constante é vantajoso no sentido da flexibilidade, pois podem ser utilizados diversos tipos de fontes de tensão e podem ser adicionados novos emissores em paralelo ao circuito. Contudo, em termos de eficiência, ocorrem perdas no elemento limitador, e em termos de acurácia, o controle da corrente é dependente da escolha dos resistores. Por sua vez, o emprego de um *driver* de corrente constante é vantajoso tanto em termos de eficiência de energia, como em acurácia de corrente, que são dependentes da qualidade do próprio *driver*. Tais características permitem maior controle da intensidade radiante e evitam a violação das especificações de corrente máxima dos emissores (FROSCH, 2016).

Outro aspecto importante da alimentação de emissores está relacionado à gradação (aumento ou diminuição) de sua intensidade radiante. A gradação ocorre, usualmente, de duas formas: pulsada, por modulação de largura de pulso (PWM); ou constante, por redução de corrente constante (CCR), como ilustra a Figura 24:

Figura 24 – Representação de gradação por PWM e por CCR.



Fonte: Adaptado de "Dimming LEDs via PWM and CCR" (2016).

A gradação por PWM consiste na comutação da fonte de tensão ou de corrente, entre zero e o valor nominal, numa certa frequência. A gradação por CCR consiste na diminuição da corrente direta do emissor para controle de sua intensidade radiante. Uma das vantagens do uso de gradação por PWM está relacionada à precisão de ajuste da intensidade radiante. Contudo, devido à característica de sinal oscilatório de transição rápida, esse método é sujeito a questões de interferência eletromagnética (EMI). Em aplicações de requisitos rigorosos em termos de EMI, como no caso de equipamentos médicos, o uso de gradação por CCR é mais recomendado ("DIMMING LEDS VIA PWM AND CCR", 2016). Ademais, gradação por CCR apresenta maior eficiência se comparada à PWM (GRODZKI, 2013).

Diante do exposto, optou-se pelo uso de fontes de corrente constante. Como solução, utilizou-se o circuito integrado modelo TLC5926, do fabricante Texas Instruments, cujas principais características são apresentadas na Tabela 4:

Tabela 4 – Principais características do *driver* (TLC5926).

Característica	Descrição	Observação
Canais de saída	16	Corrente constante
Faixa de corrente por canal	5 a 120 mA	Ajustável via resistor
Ganho de corrente	256 passos	Programável
Diferença entre canais	< 6%	Na faixa de 10 a 50 mA
Tensão de alimentação	3.3 a 5 V	Valores recomendáveis
Frequência de comunicação	<= 30 MHz	Via GPIO ou SPI
Encapsulamento	SSOP-24	SMD

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O TLC5926 foi projetado para aplicações gerais de iluminação a LED com controle de corrente constante ("TLC592X 16-CHANNEL CONSTANT-CURRENT LED SINK DRIVERS", 2015). O TLC5926 contém um registrador de deslocamento de 16 bits e *latches*, que convertem dados seriais de entrada em formato paralelo na saída. No estágio de saída, 16 canais regulados fornecem corrente constante para o acionamento de LEDs. A faixa de corrente pode ser ajustada via resistor externo, e o ganho de corrente é programável em 256 passos por comunicação GPIO ou SPI. Ademais, o circuito integrado apresenta, além da gradação por CCR, a flexibilidade de gradação via PWM por meio de programação adequada.

### 3.1.1.2 Módulo Receptor

O módulo receptor de infravermelho consiste em duas partes: sensor de radiação infravermelha e estágios de processamento analógico de sinal. Como possíveis soluções para sensor de infravermelho, consideram-se fotodiodos avulsos e integrados a amplificadores de transimpedância.

Simplificadamente, um fotodiodo é um dispositivo semiconductor que converte luz em corrente. A corrente é gerada quando fótons provenientes de uma fonte são absorvidos na área de superfície do fotodiodo. Uma pequena quantidade de corrente também é produzida quando nenhuma luz está presente, denominada corrente de escuro (*dark*

*current*). As propriedades dos fotodiodos, como as faixas do espectro eletromagnético as quais são sensíveis, dependem dos materiais que são fabricados. Dentre os materiais comumente usados, incluem-se o silício (190 a 1100 nm), germânio (400 a 1700 nm), arseneto de índio e gálio (800 a 2600 nm), sulfeto de chumbo II (1000 a 3500 nm) e cádmio mercúrio telureto (400 a 14000 nm). Fotodiodos à base de silício, tipicamente, geram menos ruído do que os fotodiodos à base de germânio (HELD, 2009). Fotodiodos de silício (Si) e de arseneto de índio e gálio (InGaAs) são encontrados comercialmente com certa facilidade, e o emprego em conjunto com diodos emissores de luz é crescente nos mercados médico e de saúde em diversas aplicações.

A corrente produzida por um fotodiodo possui valores pequenos, na ordem de microamperes ou mesmo nanoamperes. Assim sendo, a corrente costuma ser aumentada ou convertida por um estágio amplificador. Um amplificador de transimpedância (TIA) é um conversor de corrente em tensão, comumente implementado por um amplificador operacional em configuração inversora, com um resistor de realimentação que define o ganho do amplificador. Existem várias configurações diferentes, cada uma adaptada a uma aplicação particular. Para evitar efeitos de instabilidade (oscilação) do circuito amplificador, adiciona-se um capacitor de compensação de pequeno valor em paralelo com o resistor de realimentação, cujo valor é calculado com base na capacitância do fotodiodo. A fim de evitar esse projeto, existem circuitos integrados que combinam um fotodiodo e um amplificador de transimpedância, de modo que fornecem estabilidade e baixo ruído. Esse tipo de circuito integrado, no entanto, costuma ser restrito a aplicações de luz visível e para infravermelho de menores comprimentos de onda.

Diante das questões apontadas, optou-se pela utilização dos fotodiodos avulsos. Selecionaram-se dois fotodiodos, do fabricante Roithner Lasertechnik, de acordo com parâmetros técnicos como resposta espectral, área ativa, corrente de escuro, além de outros fatores relacionados aos custos, sintetizados na Tabela 5:

Tabela 5 – Principais características dos fotodiodos.

<b>Característica</b>	<b>Fotodiodo 1</b>	<b>Fotodiodo 2</b>
Modelo	SPD64-04	EPD-1300-5-0.3
Material	Si	InGaAs
Resposta espectral (nm)	400 – 1100 (visível)	800 – 1750 (NIR)
Pico espectral (nm)	900	1600
Área ativa (mm <sup>2</sup> )	0,64	0,28
Corrente de escuro (nA)	10	0,04
Corrente de teste (µA)	20	0,95

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O principal aspecto considerado na escolha dos fotodiodos foi a resposta espectral. A Tabela 5 indica os valores da faixa de resposta e do pico de resposta espectral de cada fotodiodo. Escolheu-se um fotodiodo para uso em conjunto com os quatro LEDs de infravermelho de maiores comprimentos de onda (1720, 1550, 1200 e 940 nm) e selecionou-se outro fotodiodo para uso em conjunto com os demais LEDs (860, 720, 660 e 525 nm). A Tabela 5 apresenta, a título de exemplo, valores de corrente resultantes de testes estabelecidos pelo fabricante dos fotodiodos. Os fotodiodos escolhidos possuem encapsulamento T1-¾ (5 mm) e lente transparente.

Conforme discutido, as correntes produzidas por fotodiodos são pequenas para medidas diretas, de modo que se emprega um estágio de amplificação ou conversão, seguido por outros estágios de condicionamento do sinal analógico, como filtragem e digitalização. Alguns tipos de estágios de conversão utilizados em conjunto com fotodiodos são: amplificador de transimpedância, amplificador integrador chaveado e conversor analógico-digital de digitalização de carga (BAKER, 2016). Assim como o amplificador de transimpedância, o integrador necessita de estágios adicionais de condicionamento de sinal, de forma que implica em projeto analógico apropriado para alcançar objetivos como estabilidade e baixo ruído. Outra forma de digitalizar a corrente proveniente de um fotodiodo é por uma abordagem monolítica completa, por meio de circuito integrado que combina todos os estágios analógicos e digitais necessários, capaz de produzir

resultados com alta precisão. Um conversor analógico-digital de digitalização de carga converte a corrente de um fotossensor numa tensão pelo uso de integradores, realiza a filtragem do sinal e o representa num formato digital. O fotossensor pode ser conectado diretamente às entradas desse tipo de conversor. Em suma, é uma solução completa, apropriada para sinais de pequeno nível, apresenta controle digital do ganho de sinal, filtro digital interno e requisitos de projeto simplificados (BAKER, 2016).

Diante do que foi apresentado, optou-se pelo uso de um conversor analógico-digital de digitalização de carga como estágio de condicionamento de sinal. Como solução, utilizou-se o circuito integrado modelo DDC112, do fabricante Texas Instruments, cujas principais características são apresentadas na Tabela 6:

Tabela 6 – Principais características do conversor (DDC112).

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>	<b>Observação</b>
Canais de entrada	2	-
Resolução	20 bits	Por canal
Fundo de escala programável	8 níveis	Via capacitor
Taxa de amostragem	$\leq 2$ kHz	Programável
Tensão de alimentação	5 V	Valor recomendável
Frequência de comunicação	$\leq 12$ MHz	Via SPI
Encapsulamento	SO-28	SMD

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O DDC112 foi projetado para aplicações diversas com fotodiodos, como controle de processos de precisão e análise sanguínea ("DUAL CURRENT INPUT 20-BIT ANALOG-TO-DIGITAL CONVERTER", 2004). Dois fotodiodos podem ser conectados diretamente, cada um em uma entrada, com digitalização com resolução de 20 bits. Para cada uma de suas duas entradas, a integração de carga é contínua, pois cada qual usa dois integradores que se alternam entre integração e digitalização. Além de níveis internos programáveis, capacitores integradores externos permitem um fundo de escala ajustável pelo usuário, de até 1000 pC. O circuito integrado combina

conversão de corrente em tensão, integração contínua, fundo de escala programável, conversão analógico-digital e filtragem digital para fornecer resultados com grande precisão.

### 3.1.1.3 Módulo Digital

O módulo digital consiste em duas partes: sensores digitais e unidade de processamento digital de sinal.

Sensores digitais de temperatura e umidade foram considerados, tendo em vista a influência desses parâmetros em sistemas de instrumentação eletrônica de medição de glicemia (SMITH, 2015), com vista no aumento de acurácia nos resultados do sistema. Como possíveis soluções, consideram-se diferentes sensores digitais de temperatura e umidade integrados num único circuito.

Optou-se pelo uso do circuito integrado modelo HDC1080, do fabricante Texas Instruments, cujas principais características são apresentadas na Tabela 7:

Tabela 7 – Principais características do sensor digital (HDC1080).

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>	<b>Observação</b>
Faixa de temperatura	-40 a 120 °C	Valores recomendáveis
Acurácia de temperatura	± 0,2 °C	Típica
Faixa de umidade	0 a 100%	Não condensante
Acurácia de umidade	± 2%	Típica
Tensão de alimentação	2,7 a 5 V	Valores recomendáveis
Frequência de comunicação	10 a 400 kHz	Via I <sup>2</sup> C
Encapsulamento	PWSON DMB	SMD

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O HDC1080 foi projetado para aplicações diversas, como medidores portáteis e equipamentos médicos ("HDC1080 LOW POWER, HIGH ACCURACY DIGITAL HUMIDITY SENSOR WITH TEMPERATURE SENSOR", 2016). Seus sensores são calibrados de fábrica e o circuito pode ser programado para fornecer medidas com resolução de 8, 11 ou 14 bits.

Unidades de processamento digital de sinais do tipo plataforma de prototipagem eletrônica foram consideradas no lugar de microcontroladores, devido às suas características vantajosas de flexibilidade e facilidade de uso. Como possíveis soluções, consideraram-se plataforma de diferentes fabricantes.

Optou-se pelo uso da plataforma mbed LPC1768, do fabricante NXP, cujas principais características são apresentadas na Tabela 8:

Tabela 8 – Principais características da plataforma (mbed LPC1768).

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>
Microcontrolador	LPC1768, ARM® Cortex™ M3, 96 MHz
Memória Interna	512 KB <i>flash</i> , 32 KB RAM
Interfaces de comunicação	2x I <sup>2</sup> C, 2x SPI, 3x UART, USB
Interfaces diversas	6x ADC, DAC, 6x PWM, GPIOs
Compilador	<i>Online</i> ou instalável (C/C++)
Tensão de alimentação	4,5 a 9 V (externa ou via USB)
Encapsulamento	DIL-40 (PTH)

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O mbed LPC1768 foi projetado para prototipagem rápida em aplicações gerais de microcontroladores ("MBED LPC1768", s.d.). Inclui a flexibilidade de diversas interfaces periféricas e de memória *flash*. Ademais, possui uma interface de programação USB embutida de uso extremamente simples, um compilador leve e de acesso por navegador *web*, além de várias bibliotecas e suporte compartilhados pela comunidade de desenvolvedores.

#### 3.1.1.4 Isolação

Com o propósito de redução de ruído nas entradas do conversor analógico-digital de digitalização de carga, propôs-se a utilização de isoladores de sinais elétricos entre os circuitos digitais e as entradas analógicas sensíveis do conversor. Essencialmente, a isolação é uma forma de proteção que permite a comunicação entre dois pontos, mas impede que a corrente flua diretamente entre esses pontos. Como

possíveis soluções de isolamento, consideram-se os optoisoladores e os isoladores galvânicos a base de capacitores.

Na tecnologia de optoisoladores, um diodo emissor de luz é usado na transmissão de sinais para um fotodetector, que envia a informação para o restante do circuito. Sua barreira de isolamento provém da distância entre os componentes. Na tecnologia de isolamento capacitiva, a transmissão do sinal é baseada numa série de circuitos de detecção de bordas, e um capacitor é usado para bloquear o fluxo de corrente contínua. Nesse caso, a isolamento depende do material utilizado para o capacitor. Em comparação, um isolador capacitivo oferece maior isolamento numa menor distância, melhor qualidade e confiabilidade ("CAPACITIVE-BASED GALVANIC ISOLATION VS. OPTOCOUPLER TECHNOLOGY", 2014).

Optou-se pelo uso dos modelos ISO7140 e ISO7420E, do fabricante Texas Instruments, para atender às necessidades de isolamento de comunicação com o conversor DDC112, cujas principais características são apresentadas na Tabela 9:

Tabela 9 – Principais características dos isoladores de tensão (ISO7xx0).

<b>Característica</b>	<b>Isolador 1</b>	<b>Isolador 2</b>
Modelo	ISO7140	ISO7420E
Canais	4	2
Isolação (VRMS)	2500	2500
Taxa de sinalização (Mbps)	50	50
Atraso de propagação (ns)	23	7
Tensão de alimentação (V)	2,7 a 5,5 V	3 a 5,5 V
Encapsulamento	SSOP-16 (SMD)	SOIC-8 (SMD)

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

Os isoladores são dispositivos de alto desempenho em isolamento digital, projetados para aplicações diversas, como equipamentos médicos ("ISO774X HIGH-SPEED, ROBUST-EMC REINFORCED QUAD-CHANNEL DIGITAL ISOLATORS", 2016). Cada canal dos isoladores possui *buffers* de entrada e de saída lógica separados por barreiras de dióxido de silício. Usados em conjunto com fontes de

alimentação isoladas, esses dispositivos evitam que correntes de ruído de outros circuitos interfiram em circuitos sensíveis.

### 3.1.1.5 Alimentação

A alimentação de energia dos circuitos é dividida em duas partes: baterias e reguladores de tensão.

Com o propósito de minimização de ruído e simplificação de projeto, propôs-se a utilização de baterias no lugar do uso de fontes chaveadas. Pretendendo-se o uso de alimentação única de 5 V para todos os circuitos do sistema de medição de glicose, e tendo em vista os consumos de corrente da plataforma de prototipagem eletrônica mbed LPC1768 de cerca de 200 mA, e das saídas do TLC5926 de até 120 mA, optou-se pela utilização em série de cinco baterias de 1,2 V e 1500 mAh nominais, recarregáveis, de níquel-hidreto metálico.

Em conjunto com as baterias, propôs-se o uso de reguladores lineares de tensão. Optou-se pela utilização do modelo LP2989, do fabricante Texas Instruments, cujas principais características são apresentadas na Tabela 10:

Tabela 10 – Principais características do regulador de tensão (LP2989).

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>	<b>Observação</b>
Tensão de saída	5 V	Fixa
Acurácia de tensão de saída	1,25%	Típica
Queda de tensão na saída	310 mV	Típica
Corrente de saída	500 mA	Contínua
Tensão de alimentação	5 a 16 V	Valores recomendáveis
Encapsulamento	SOIC-8	SMD

Fonte: Produção do próprio autor (2016).

O LP2989 é um regulador linear de tensão de alta precisão, ideal para uso em sistemas a bateria ("LP2989 MICROPOWER AND LOW-NOISE, 500-MA ULTRA LOW-DROPOUT REGULATOR FOR USE WITH CERAMIC OUTPUT CAPACITORS", 2015). Apresenta baixo ruído em sua saída, o qual pode ser reduzido até 18  $\mu\text{V}$ , por meio da conexão de capacitores externos. Ainda, possui um indicador de erro

embutido, que indica quando a saída cai aproximadamente 5% abaixo do valor nominal, de modo que pode ser usado para indicar o nível de carga da bateria.

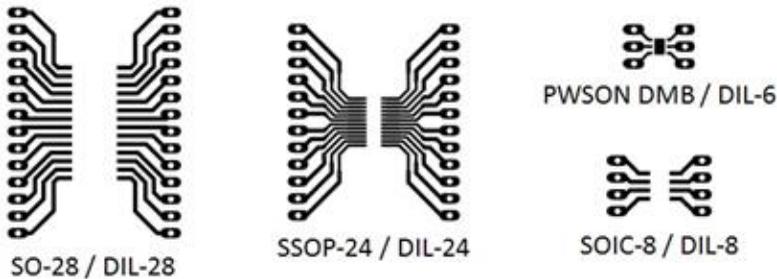
### 3.2 DESENVOLVIMENTO

A etapa de desenvolvimento teve início tomando-se as partes individuais do sistema em implementação concomitante de *hardware* e *software*. Após isso, integraram-se as partes individuais no sistema como todo. Nos tópicos subsequentes, apresentam-se os detalhes das partes individuais, bem como a montagem integrada final.

#### 3.2.1 Hardware

Inicialmente, montaram-se circuitos de teste de funcionamento para cada circuito integrado escolhido. Para tanto, desenvolveram-se placas adaptadoras de pinos (SMD para PTH), de modo que foi possível testá-los em *proto-board*. Os *layouts* das placas adaptadoras foram desenvolvidos com auxílio do *software* Eagle®. A produção em circuito impresso foi realizada pelos métodos de transferência térmica ou de fotografia com tinta fotossensível a ultravioleta. A Figura 25 exibe os *layouts* das placas adaptadoras de pinos:

Figura 25 – Placas adaptadoras dos circuitos integrados.



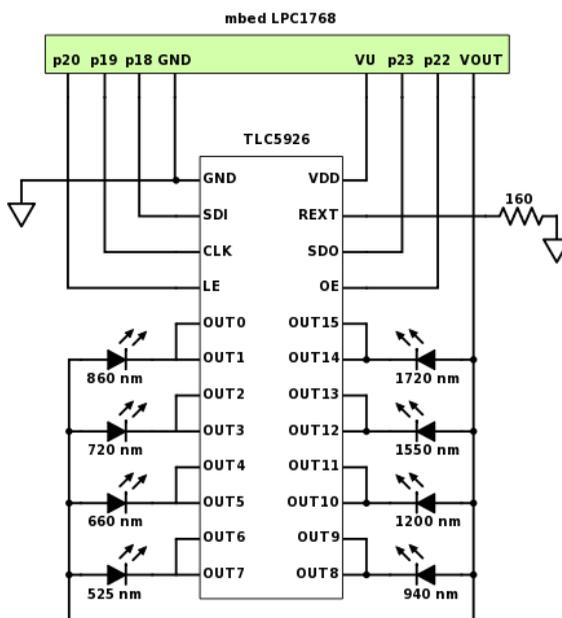
Fonte: Produção do próprio autor (2016).

Depois de testados separadamente, integraram-se todos os componentes numa placa de circuito impresso final.

### 3.2.1.1 Módulo Emissor

O circuito de teste do módulo emissor consiste em conexões entre os LEDs, o TLC5926 e a plataforma mbed LPC1768. As conexões são divididas em: alimentação do TLC5926 (GND e VDD), alimentação dos emissores, sinais de comunicação (SDI, SDO e CLK) e sinais de controle (LE e OE), conforme exibe a Figura 26:

Figura 26 – Circuito de teste do módulo emissor.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

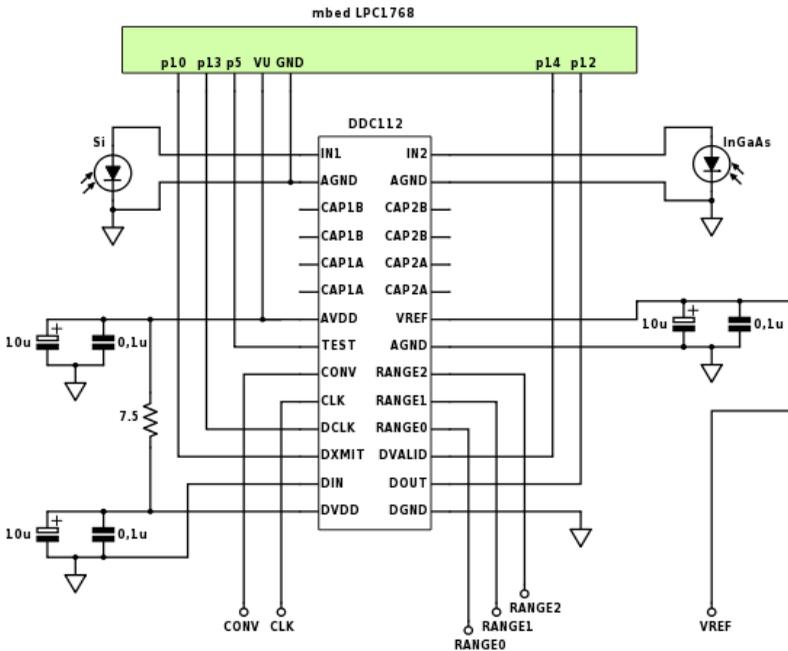
Para a alimentação positiva do *driver* e dos LEDs, utilizaram-se pinos do mbed LPC1768 de tensão regulada de 5 V (VU) e 3,3 V (VOUT), respectivamente. Para comunicação e controle, utilizaram-se cinco pinos de entrada e saída de propósito geral (p18, p19, p20, p22 e p23). A comunicação entre o microcontrolador da plataforma e o *driver* pode também ser estabelecida por SPI. Contudo, por GPIO é possível maior controle das funcionalidades do TLC5926, como a implementação de gradação por PWM. Utilizou-se um resistor externo de 160 Ω para o ajuste da faixa de corrente de saída de 10 até 120 mA por canal. Mediante a programação adequada do *driver*, é possível

acionar uma saída individual (canal único) ou ativar simultaneamente duas saídas (canal duplo). Assim, como cada emissor foi conectado a duas saídas do TLC5926, é possível operar os emissores com correntes de até 240 mA.

### 3.2.1.2 Módulo Receptor

O circuito de teste do módulo receptor consiste em conexões entre os fotodiodos, o DDC112 e a plataforma mbed LPC1768, além de componentes adicionais. Essas conexões são divididas em: entradas dos fotodiodos (IN1 e IN2), alimentação analógica (GND e AVDD), digital (GND e DVDD) e tensão de referência (VREF), sinais de comunicação (DIN, DOUT, DCLK, DXMIT e DVALID) e sinais de controle (TEST, CONV, CLK, RANGE0, RANGE1 e RANGE2), conforme exibe a Figura 27:

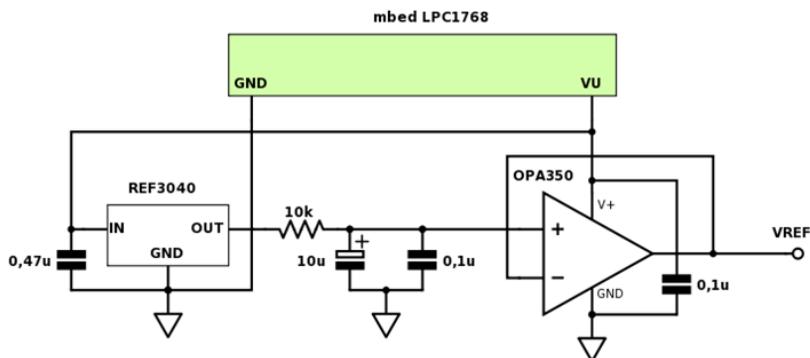
Figura 27 – Circuito de teste do módulo receptor.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

O fotodiodo com responsividade ao visível (Si) foi conectado à primeira entrada, e o de responsividade ao infravermelho próximo (InGaAs) foi conectado à segunda entrada do conversor de digitalização de carga. Para a alimentação analógica positiva (AVDD), utilizou-se pino do mbed LPC1768 de tensão regulada de 5 V (VU). A alimentação digital (DVDD) é separada da analógica por meio de um resistor de separação ( $7,5 \Omega$ ), conforme recomenda o *datasheet* do conversor. Em ambas as alimentações, utilizaram-se capacitores de desacoplamento. Para a tensão de referência externa (VREF), implementou-se o circuito recomendado para operação com baixo ruído, como mostra a Figura 28:

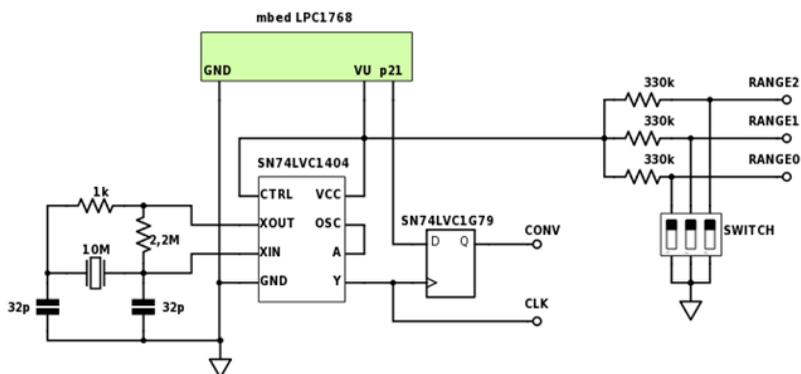
Figura 28 – Circuito de teste da tensão de referência.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Para o circuito da tensão de referência externa, empregou-se uma referência precisa de tensão de 4,096 V (REF3040), seguida por um filtro passa-baixa RC, e uma montagem de amplificador seguidor de tensão (OPA350). Para a comunicação entre o microcontrolador da plataforma e o conversor, utilizaram-se somente dois pinos de SPI (p12 e p13) e dois pinos de GPIO (p10 e p14), sendo um deles configurado em modo de interrupção (p14). Para o controle do conversor, utilizou-se circuito de temporização e circuito de seleção de nível lógico, conforme mostra a Figura 29:

Figura 29 – Circuitos de teste de temporização e de seleção.



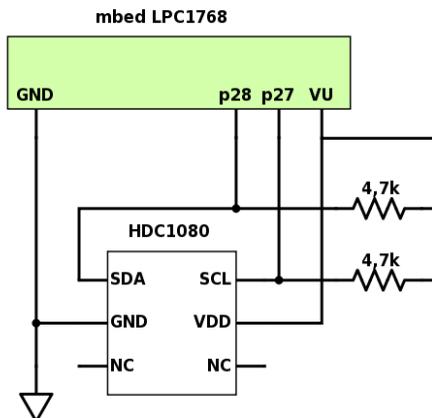
Fonte: Produção do próprio autor (2017).

O circuito de temporização teve por finalidade produzir um sinal de *clock* de 10 MHz (CLK) e um sinal de controle da função de integração, sincronizado com esse mesmo *clock* (CONV). Para a produção do sinal de *clock*, empregou-se um cristal de quartzo de 10 MHz e um *driver* de cristal (SN74LVC1404). Para a produção do sinal de integração, utilizou-se um pino de PWM da plataforma (p21), cuja sincronização com o *clock* foi realizada por meio de um *flip-flop* D (SN74LVC1G79). A frequência do sinal de integração corresponde à frequência de amostragem do conversor e, como o sinal foi implementado por um pino de PWM, é possível configurá-la por programação. O circuito de seleção de nível lógico teve por fim permitir a seleção dos níveis lógicos alto (alimentação positiva) ou baixo (terra), por meio do controle manual de chaves, para três entradas de controle do conversor (RANGE0, RANGE1 e RANGE2).

### 3.2.1.3 Módulo Digital

O circuito de teste do módulo digital consiste em conexões entre o sensor HDC1080 e a plataforma mbed LPC1768. Essas conexões são divididas em: alimentação do HDC1080 (GND e VDD) e sinais de comunicação (SDA e SCL), conforme exhibe a Figura 30:

Figura 30 – Circuito de teste do módulo digital.



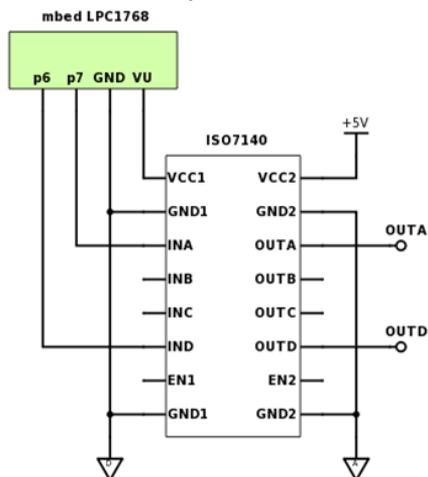
Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Para a alimentação positiva do sensor, utilizou-se pino do mbed LPC1768 de tensão regulada de 5 V (VU). Para comunicação entre o microcontrolador da plataforma e o sensor, utilizaram-se dois pinos de I<sup>2</sup>C (p27 e p28) e resistores de *pull-up* de 4,7 k $\Omega$ .

#### 3.2.1.4 Isolação

O circuito de teste da isolação consiste em conexões entre o ISO7140 e a plataforma mbed LPC1768. Essas conexões são divididas em: alimentação não isolada (GND1 e VDD) e isolada (GND2 e +5V) do ISO7140, sinais não isolados (INA e IND) e sinais isolados (OUTA e OUTD), conforme exhibe a Figura 31:

Figura 31 – Circuito de teste de isolamento de tensão.



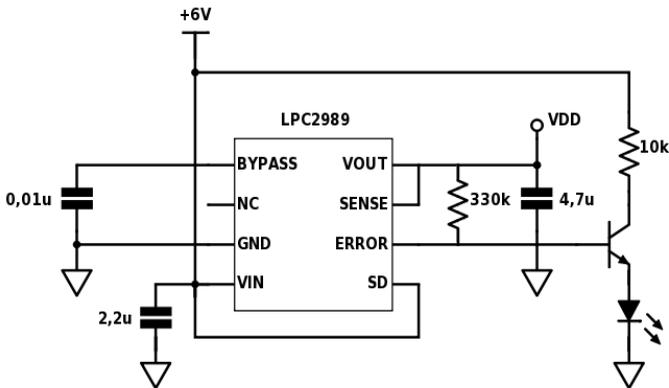
Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Para a alimentação positiva não isolada, utilizou-se pino do mbed LPC1768 de tensão regulada de 5 V (VU). Para a alimentação positiva isolada, utilizou-se uma fonte de tensão regulada em 5 V. Utilizaram-se dois pinos de GPIO configurados como saída (p6 e p7) para os sinais não isolados (INA e IND), e verificaram-se os sinais isolados (OUTA e OUTD) em osciloscópio digital.

### 3.2.1.5 Alimentação

O circuito de teste da alimentação consiste em conexões entre as baterias e o LP2989, além de componentes adicionais. Essas conexões são divididas em: alimentação não regulada (GND, VIN) e regulada (GND, VOUT), e sinal de erro (ERROR), conforme exibe a Figura 32:

Figura 32 – Circuito de teste de regulação de tensão.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

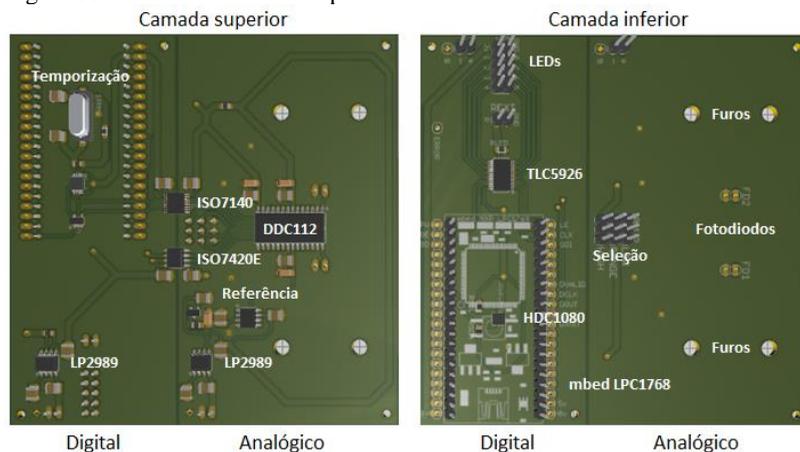
Para a alimentação positiva não regulada, utilizaram-se as baterias conectadas em série, obtendo-se tensão de 6 V. Capacitores foram adicionados conforme recomendação do *datasheet* do regulador de tensão. A alimentação regulada de 5 V (VDD) foi conectada por meio de um resistor de 330 k $\Omega$  ao pino de erro, o qual passa de nível lógico alto para baixo quando a alimentação regulada diminui 5% do valor nominal. O mesmo pino foi conectado na base de um transistor, que opera como fonte de corrente para um LED. Enquanto o pino de erro se mantém em alta, há passagem de corrente no transistor e o LED permanece aceso. Quando entra em baixa, cessa a passagem de corrente no transistor e o LED apaga. Assim, é possível verificar uma diminuição de carga nas baterias e recarregá-las.

### 3.2.1.6 Placa de Circuito Impresso

Devidamente testados, os circuitos de teste das montagens foram adaptados e integrados numa única placa de circuito impresso, de duas camadas. Para desenvolvimento do *layout* da placa utilizou-se o software Eagle®, e consideraram-se algumas das recomendações preconizadas por fabricantes de circuitos integrados para redução de ruído, dentre as quais se incluem: separação de alimentação e de plano de terra analógico e digital, uso de isolamento entre circuitos analógicos (sensíveis) e digitais (ruidosos), disposição adequada de componentes na placa, maximização da área de plano de terra analógico, traçado das trilhas de alimentação apropriado, uso de capacitores de desacoplamento

(DESIGN CONSIDERATIONS FOR MIXED-SIGNAL - HOW TO DESIGN A PCB LAYOUT, 2016), (PCB DESIGN GUIDELINES FOR REDUCED EMI, 1999), (PRINTED CIRCUIT BOARD (PCB) DESIGN ISSUES, 2016). Além do que, tomou-se como base o *layout* da placa de teste do conversor analógico-digital de digitalização de carga (DDC112EVM DUT Board, Texas Instruments). A Figura 33 apresenta a placa de circuito impresso desenvolvida:

Figura 33 – Placa de circuito impresso.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

No lado da placa considerado analógico, colocou-se um circuito de alimentação, o circuito do módulo receptor, de tensão de referência e de seleção de nível lógico. Já no lado digital da placa, colocou-se um circuito de alimentação, o circuito do módulo emissor, do módulo digital, e os circuitos de temporização do módulo receptor. Os isoladores foram utilizados na conexão entre os sinais de comunicação e de controle do conversor de digitalização de carga que percorrem ambos os lados da placa. O plano de terra analógico foi deixado o maior possível. A trilha de alimentação analógica positiva foi mantida distante das entradas sensíveis em que são conectados os fotodiodos. Capacitores de desacoplamento foram adicionados próximos aos circuitos integrados entre os pinos de alimentação positiva e o plano de terra. O projeto completo dos circuitos (diagrama esquemático e circuito impresso) é apresentado na seção de Apêndices.

Após a finalização do *layout*, a placa de circuito impresso foi produzida por um fabricante profissional, pelo método fotográfico com

filme sensível a ultravioleta, em duas camadas, nas dimensões de 100 x 100 mm, em laminado de fibra de vidro, com espessura da placa de 1,6 mm, com espessura de cobre de 1 oz e com acabamento de superfície.

### 3.2.2 Software

Em paralelo ao desenvolvimento do *hardware*, implementaram-se em microcontrolador os códigos necessários para o funcionamento dos circuitos integrados. Em computador, implementaram-se os códigos para processamento digital dos dados adquiridos pelo sistema.

#### 3.2.2.1 Microcontrolador

Os códigos implementados em microcontrolador foram desenvolvidos no compilador online da plataforma mbed LPC1768, em linguagem de programação C/C++. O compilador está disponível na *web* (<https://developer.mbed.org/compiler/>), cujo acesso é possível mediante registro em conta gratuita. As aplicações desenvolvidas podem ser baixadas e gravadas no microcontrolador da plataforma por meio de um cabo USB. A plataforma, quando conectada via USB, aparece no computador como um dispositivo de armazenamento de mídia removível. Para gravar no microcontrolador, basta copiar a aplicação baixada para a pasta do dispositivo de armazenamento.

Para cada circuito integrado, desenvolveram-se códigos com conceitos de programação orientada a objetos. Cada circuito foi representado por um objeto e descrito por propriedades e métodos de uma classe. As classes representativas dos circuitos foram implementadas na forma de bibliotecas. Essa forma de programação apresenta grande vantagem no que diz respeito à leitura e manutenção de código.

Os dados adquiridos foram, inicialmente, salvos em formato de arquivo de texto na memória *flash* (interna) do microcontrolador da plataforma mbed LPC1768. Posteriormente, os dados foram armazenados em computador para processamento digital.

#### 3.2.2.2 Computador

O processamento digital dos dados armazenados em computador foi implementado por meio da ferramenta matemática computacional Matlab®. Basicamente, o processamento digital consistiu em filtragem digital do sinal para redução de ruído. Além do processamento digital,

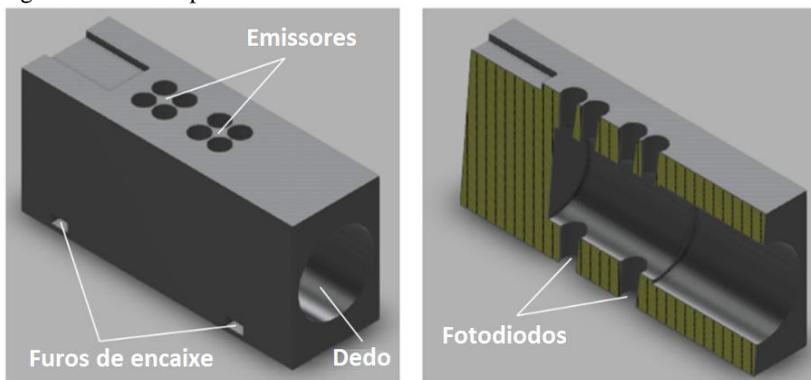
utilizou-se a ferramenta computacional para implementação dos métodos de regressão e para visualização e apresentação dos resultados. O Matlab® possui ferramentas de auxílio e funções para implementação de métodos de regressão linear e redes neurais, de modo que oferece vantagem em termos de facilidade e redução de tempo de desenvolvimento.

### 3.2.3 Montagem

Finalizadas as implementações em *hardware* e *software*, realizou-se a fixação de bloco plástico na placa de circuito impresso e a montagem do sistema em caixa plástica, tipo patola.

Primeiramente, fixou-se na placa de circuito impresso um bloco plástico para o alinhamento entre emissores e fotodiodos, cujo formato é exibido na Figura 34:

Figura 34 – Bloco plástico.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

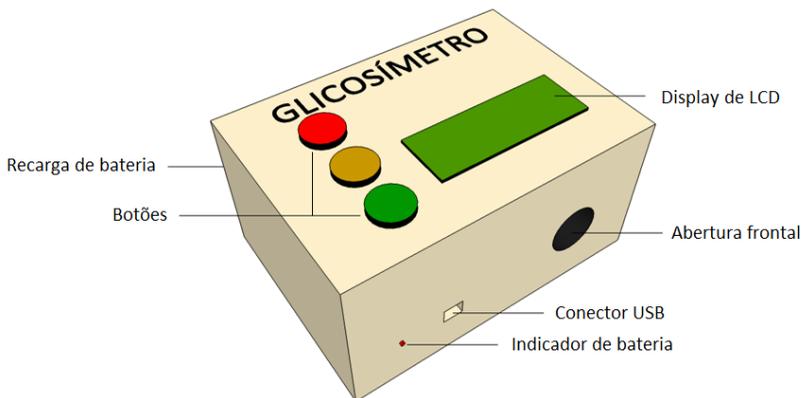
O bloco foi produzido em *nylon* por uma impressora 3D e projetado em dimensões adequadas para a placa, de modo que em suas aberturas inferiores encaixam-se os fotodiodos (soldados diretamente à placa de circuito impresso) e em suas aberturas superiores encaixam-se os emissores (soldados numa placa de circuito própria). A fixação foi feita com porcas e parafusos plásticos, por meio de quatro furos do bloco alinhados a furos da placa. Uma abertura frontal atravessa os caminhos ópticos entre os fotodiodos e os emissores, de forma que permite a inserção dos dedos das mãos, ao mesmo tempo que diminui a

intensidade da luz ambiente incidente nos fotodiodos. O projeto do bloco plástico é apresentado na seção de Apêndices.

O bloco plástico foi fixado na placa de circuito impresso de modo que o fotodiodo de maior sensibilidade à radiação visível (Si) ficou disposto mais próximo da abertura frontal para inserção do dedo, e o fotodiodo de infravermelho próximo ficou mais ao extremo (InGaAs). Os emissores foram soldados à uma placa de circuito própria, de modo que, por questões de adequação aos respectivos fotodiodos, os LEDs de 860, 720, 660 e 525 nm foram dispostos nos quatro furos mais próximos da abertura de inserção do dedo, enquanto que os emissores de 1720, 1550, 1200 e 940 nm foram dispostos nos quatro furos mais ao extremo. Assim, no caso da inserção de um dedo pela abertura frontal, a radiação é transmitida através da falange média (860, 720, 660 e 525 nm) ou distal (1720, 1550, 1200 e 940 nm).

As placas de circuito, com o bloco plástico fixado, foram montadas em caixa plástica, conforme representa a Figura 35:

Figura 35 – Montagem em caixa plástica.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

A montagem final apresenta botões de controle, *display* de LCD, indicador de bateria, pino para recarga de bateria, conexão USB para a placa de prototipagem e abertura frontal (bloco plástico) para inserção do dedo.

### 3.3 VALIDAÇÃO

Realizaram-se testes de validação com o propósito de averiguação do funcionamento básico do sistema de instrumentação e com fins de avaliação do desempenho do sistema em medição de glicose *in vitro*. Além do mais, estabeleceu-se uma metodologia para medição de glicose sanguínea *in vivo* e realizou-se um estudo piloto em um voluntário. Nos tópicos subsequentes, apresentam-se os pormenores dos testes de validação.

#### 3.3.1 Funcionamento Básico

Propuseram-se testes de verificação de funcionamento básico como forma preliminar de avaliação do sistema. Nos testes propostos, avaliaram-se os módulos emissor e receptor separadamente, e ambos integrados. Além do mais, executaram-se experimentos precursores de medição de glicose *in vitro* e de medição *in vivo* de sinais biomédicos. Em todos os testes e experimentos, registraram-se as condições de temperatura e de umidade pelo sensor digital do sistema.

##### 3.3.1.1 Módulo Emissor

Para a avaliação do funcionamento do módulo emissor, efetuaram-se testes de verificação do ajuste de corrente das saídas do *driver* (TLC5926), por redução de corrente constante (CCR) e modulação por largura de pulso (PWM).

Em gradação CCR, tomaram-se medidas de corrente contínua de cada uma das saídas individuais (16 canais únicos) e das saídas conectadas duas a duas (8 canais duplos), com os LEDs desconectados ou conectados às saídas. Por meio da programação do *driver*, para cada saída, ajustou-se a corrente nos valores nominais de 12,5, 25, 37,5 e 50 mA. Em seguida, acionaram-se as saídas desejadas e, para cada configuração, realizou-se um total de 100 medições de corrente, por meio de um multímetro digital.

Em gradação PWM, tomaram-se medidas de corrente pulsada média de um canal duplo, sem LED. Por meio da programação do TLC5926, ajustou-se a corrente nominal em 100 mA e o *duty cycle* nos valores nominais de 100, 50, 25, 10, 5, 2 e 1%. Para cada configuração, realizaram-se 100 medições de corrente pulsada média, por meio do multímetro digital. Na sequência, calcularam-se os valores observados

(reais) de *duty cycle*, por meio da divisão dos valores medidos de corrente pelo valor medido com *duty cycle* de 100%.

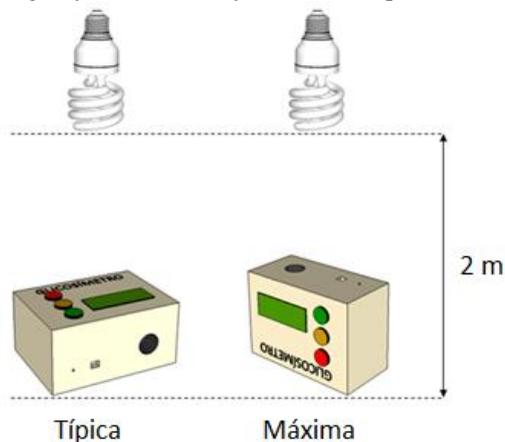
Nas medições de corrente, utilizou-se o multímetro digital modelo Fluke 179, o qual apresenta as seguintes características: resolução de 0,01 mA e precisão mínima de 0,03 mA, na faixa de corrente até 60 mA; resolução de 0,1 mA e precisão mínima de 0,3 mA, na faixa de corrente superior a 60 mA. Na medição de corrente sem LED, conectou-se uma das pontas de prova do multímetro (ânodo) na tensão de alimentação dos emissores e a outra (cátodo) diretamente em uma saída do *driver*. Na medição de corrente com LED, conectaram-se as pontas de prova do multímetro em série com um emissor.

### 3.3.1.2 Módulo Receptor

Para a avaliação do funcionamento do módulo receptor, realizaram-se medições do ruído instrumental e da influência da iluminação ambiente.

Na medição do ruído e para a análise da influência da luz, efetuaram-se registros das medidas provenientes das duas entradas do conversor (DDC112), em quatro configurações: sem os fotodiodos, com os fotodiodos no escuro (na ausência de fontes de iluminação), em presença de iluminação ambiente típica e em presença de iluminação ambiente máxima. As configurações de iluminação ambiente típica e máxima são representadas na Figura 36:

Figura 36 – Configurações de iluminação ambiente típica e máxima.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Considerou-se como iluminação ambiente típica uma lâmpada fluorescente de potência de 15 W, temperatura de 6400 K (branca azulada), disposta a 2 metros de altura da base do instrumento em posição normal de uso. Tratou-se por iluminação ambiente máxima a mesma fonte luminosa, na mesma distância, com o instrumento com a abertura frontal em posição vertical.

Por programação, configurou-se o sinal de integração do conversor (frequência de amostragem) em 1 kHz (para esses e todos os demais testes e experimentos). Por meio das chaves do circuito de seleção, ajustou-se o fundo de escala interno máximo (350 pC), pela seleção de nível lógico alto para os três pinos de controle (RANGE0, RANGE1 e RANGE2).

Para cada uma das quatro configurações, adquiriu-se um registro num intervalo de tempo de 1 s, totalizando 1000 amostras por registro. Pelo computador, aplicou-se nos registros transformada discreta de Fourier e filtragem digital. Para filtragem, utilizou-se filtro de resposta finita ao impulso (FIR), de ordem 100, passa-baixa, com faixa de passagem até 20 Hz e faixa de rejeição em 60 Hz.

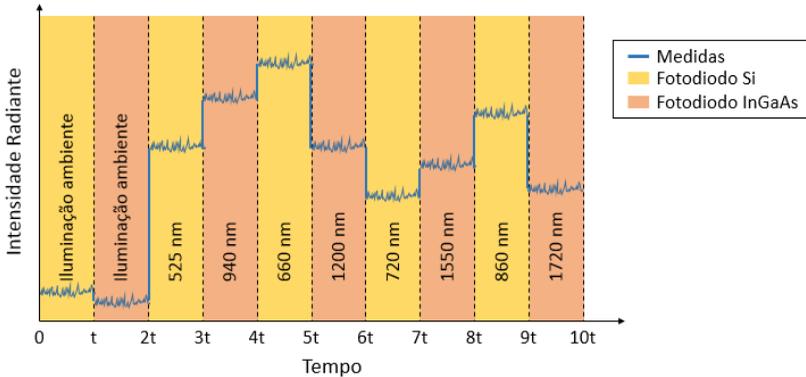
Em configuração de iluminação ambiente típica, adquiriram-se registros com duração de 10, 50, 100, 150, 200 e 250 ms. Para cada caso, efetuou-se um total de 100 registros. A partir dos registros, calcularam-se as médias amostrais das medidas de iluminação. Por meio dos resultados, verificou-se a distribuição dos sinais de iluminação, em termos de média e de desvio padrão.

### 3.3.1.3 Módulos Integrados

Para a avaliação do funcionamento da integração entre os módulos emissor e receptor, efetuaram-se registros das medidas dos níveis de iluminação ambiente típica e da radiação dos emissores.

Cada registro foi composto por medidas adquiridas de forma sequencial no tempo, com alternância entre os fotodiodos. Para tanto, primeiramente, mediu-se durante um intervalo o nível da iluminação ambiente típica no fotodiodo visível e, em seguida, no fotodiodo de infravermelho próximo. Sequencialmente, mediram-se os níveis de radiação provenientes dos 8 emissores, conforme ilustra a Figura 37:

Figura 37 – Ilustração de registro de medidas no tempo.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

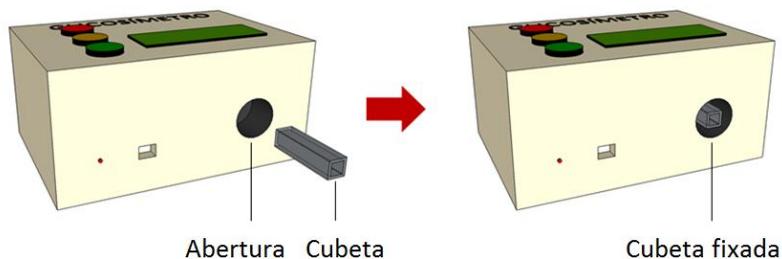
A radiação de cada emissor foi transmitida diretamente ao respectivo fotodiodo, por um caminho óptico de 2,5 cm. Para cada caso, adquiriram-se medidas em intervalo com duração de 100 ms, em registro com total de 1 s. Num primeiro registro, as correntes de operação dos emissores foram ajustadas no menor valor possível (0,2 mA), por meio de redução de corrente constante ao valor mínimo e por ajuste de *duty cycle* em 1%. Num segundo registro, as correntes de operação dos emissores foram ajustadas em valores suficientemente grandes (até 10 mA), de modo que o conversor de digitalização de carga operou próximo ao seu limiar máximo de medição (fundo de escala).

#### 3.3.1.4 Medição *In Vitro*

Para atestar o funcionamento do sistema em termos de sensibilidade à glicose, realizou-se um experimento precursor de medição *in vitro* em modelos simples, compostos por soluções de glicose anidra (em concentrações elevadas) em água desmineralizada.

Para a realização do experimento, fixou-se uma cubeta no interior do instrumento pela abertura de inserção do dedo. A cubeta utilizada é feita de vidro, possui formato quadrado, com lados de 1 cm e volume de 3 mL, e, por meio de uma peça moldada em silicone, foi fixada com duas de suas faces perpendiculares à reta do caminho óptico. A Figura 38 ilustra a montagem da cubeta:

Figura 38 – Configuração de medição *in vitro*.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Prepararam-se soluções de glicose nas concentrações de 500, 1000, 1500 e 2000 mg/dL, aproximadamente, por meio de balança de precisão de miligramas e o processo de diluição de soluções. As soluções foram adicionadas no interior da cubeta por uma seringa e efetuaram-se registros por meio do sistema. Para cada concentração de glicose, realizou-se um total de 100 registros (conforme a Figura 37), cada qual com alternância entre os emissores de 100 ms e com duração total de 1 s. As medidas foram obtidas com correntes de operação dos emissores tipicamente inferiores a 10 mA, mas em alguns casos de até 200 mA. A partir dos registros, calcularam-se as médias amostrais (representações de sinais instrumentais) das medidas de radiação. Desses valores, foram calculadas as médias aritméticas (representações de sinais de medição analítica), por meio das quais se procedeu com regressão linear simples para cada emissor, pelo método dos mínimos quadrados.

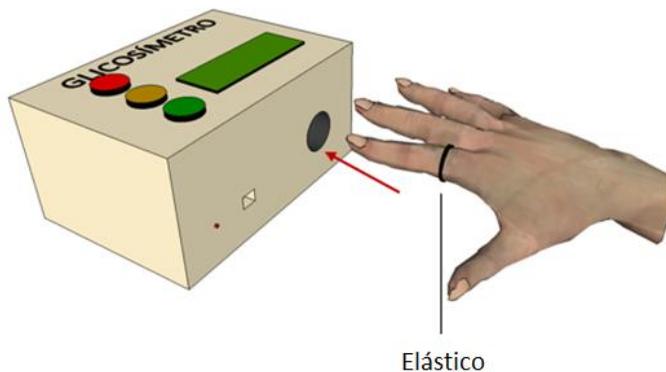
### 3.3.1.5 Medição *In Vivo*

Para atestar o funcionamento do sistema em termos da capacidade de medição não invasiva transdérmica, realizou-se um experimento precursor de medição *in vivo*, no qual foram registrados sinais fisiológicos de fotopletismografia (modificações de volume de uma parte do corpo).

Os registros de fotopletismografia foram adquiridos pelo dedo indicador de um voluntário, pela falange distal (no caso dos emissores de 1720, 1550, 1200 e 940 nm) e pela falange média (no caso dos emissores de 860, 720, 660 e 525 nm). Realizaram-se registros com o fluxo sanguíneo normal e com o fluxo sanguíneo interrompido momentaneamente. Para a interrupção momentânea do fluxo sanguíneo,

prende-se um elástico na falange proximal do dedo do voluntário, conforme ilustra a Figura 39:

Figura 39 – Configurações de medição *in vivo*.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

O voluntário inseriu o dedo indicador na abertura frontal e tomaram-se medidas por meio do sistema. Para cada configuração, efetuou-se um único registro (conforme a Figura 37), com alternância entre os emissores de 3 ms e com duração total de 3 s. As medidas foram obtidas com correntes de operação dos emissores entre 20 e 200 mA. Após a aquisição, trataram-se os registros em computador, por meio de filtragem passa-alta, remoção de componente constante e normalização por amplitude.

### 3.3.2 Medição de Glicose *In Vitro*

Realizaram-se experimentos de medição de glicose *in vitro* com o propósito de avaliação de desempenho do instrumento, em termos dos requisitos de relação sinal-ruído instrumental ( $SNR_i$ ) e do limite de quantificação (LOQ). Além do mais, verificou-se a capacidade de predição de glicose pelos modelos matemáticos baseados em regressão. Por fim, com o intuito de identificação de fontes de erro do instrumento, sucedeu-se com análise de desvios. Em todos os experimentos, utilizaram-se modelos simples, compostos por água desmineralizada pura (branco) ou por soluções de glicose anidra (em concentrações em níveis fisiológicos) em água desmineralizada, além da mesma metodologia de fixação da cubeta (conforme a Figura 38) e dos procedimentos de preparo das soluções. Durante os experimentos,

registraram-se as condições de temperatura e de umidade pelo sensor digital do sistema.

### 3.3.2.1 Relação Sinal-Ruído Instrumental

Para a determinação da relação sinal-ruído instrumental do sistema, efetuou-se um registro de medidas em água desmineralizada pura (branco).

Para a medição, ajustaram-se as correntes de operação dos emissores em valores suficientemente grandes (tipicamente inferiores a 10 mA, mas em alguns casos de até 200 mA), de modo que o conversor de digitalização de carga operou próximo ao seu limiar máximo de medição (fundo de escala). Adquiriu-se um único registro no tempo (conforme a Figura 37), com alternância entre os emissores de 100 ms e com duração total de 1 s. A partir do registro, realizou-se filtragem digital, e calcularam-se os valores de cada sinal (média amostral) e do ruído (desvio padrão amostral), por meio dos quais se determinou a relação sinal-ruído instrumental (conforme a Equação 28).

### 3.3.2.2 Limite de Quantificação

Para a estimação do limite de quantificação do instrumento em medição de glicose *in vitro*, efetuaram-se registros de medidas no branco e em soluções de glicose em concentrações dentro dos níveis fisiológicos de até 400 mg/dL.

As medidas foram tomadas em soluções nas concentrações de 0, 50, 100, 200, 250, 350 e 400 mg/dL de glicose, com correntes de operação dos emissores em quatro níveis distintos (tipicamente inferiores a 10 mA, mas em alguns casos de até 200 mA). Para cada configuração, adquiriu-se um total de 100 registros (conforme a Figura 37), cada qual com alternância entre os emissores de 100 ms e com duração total de 1 s.

A partir dos registros, procedeu-se com regressão linear simples para cada emissor, em cada nível de corrente, pelo método dos mínimos quadrados. Para cada um dos dois coeficientes (linear e angular) por reta de regressão, determinaram-se os valores limites (inferior e superior) pelo intervalo de confiança (95%). Das retas de regressão dos emissores (inclusive das retas de regressão dos limites inferior e superior), determinaram-se as retas de relação sinal-ruído de medição analítica, pela subtração da média do branco, seguida pela divisão do desvio padrão do branco (conforme a Equação 29). Das retas de relação sinal-

ruído de medição analítica, estabeleceram-se os limites do branco, de detecção e de quantificação, nos pontos da relação sinal-ruído de medição analítica igual a 1, 3 e 10, respectivamente.

### 3.3.2.3 Predição

Para a verificação da capacidade do instrumento em predição de glicose *in vitro*, utilizaram-se os registros do experimento de estimação do limite de quantificação e, adicionalmente, realizaram-se novas medições em soluções de glicose.

Além das medidas anteriores nas soluções nas concentrações de 50, 100, 200, 250, 350 e 400 mg/dL de glicose, novas medições foram realizadas nas concentrações de 75, 120, 135, 150, 165, 180, 220, 235, 265, 285, 300 e 320 mg/dL de glicose, com correntes de operação dos emissores em 4 níveis distintos (tipicamente inferiores a 10 mA, mas em alguns casos de até 200 mA). Para cada configuração, adquiriu-se um total de 100 registros (conforme a Figura 37), cada qual com alternância entre os emissores de 100 ms e com duração total de 4 s.

Separaram-se as medidas em dados de calibração, subdivididos em conjuntos de modelagem ou treinamento (50, 100, 200, 250, 350 e 400 mg/dL) e de validação (75, 150 e 300 mg/dL), e em dados de teste (120, 135, 165, 180, 220, 235, 265, 285 e 320 mg/dL). Pelo conjunto de dados de calibração, procedeu-se com regressão linear simples, para cada emissor, em cada nível de corrente.

Para cada um dos modelos lineares estabelecidos, calculou-se o coeficiente de determinação ( $R^2$ ), uma medida de ajustamento do modelo aos dados de treinamento, que varia entre 0 (ajuste inadequado) e 1 (ajuste perfeito). Além do que, determinou-se a raiz do erro quadrático médio de validação. Por meio dos modelos lineares estabelecidos por calibração e validação, realizaram-se a predição da concentração de glicose com os dados de teste e o cálculo da raiz do erro quadrático médio de predição.

Separaram-se, também, as medidas provenientes de cada emissor operando no maior dos quatro níveis de corrente, em conjunto de dados chamado de “sem redundância”. Ainda, separaram-se as medidas provenientes de cada emissor operando nos dois maiores níveis de corrente, em conjunto de dados chamado de “com redundância”. A partir de então, procedeu-se na construção de modelos por regressão por mínimos quadrados (sem redundância) e por redes neurais artificiais (com e sem redundância).

As redes neurais foram compostas por uma camada de entrada (com *bias*), uma camada intermediária (com *bias*) e uma camada de saída, com funções de ativação lineares e/ou sigmoidais. As camadas de entrada e intermediária apresentaram o mesmo número de neurônios, igual ao número de variáveis independentes (dados dos emissores) utilizadas. A camada de saída apresentou neurônio único. As redes foram inicializadas com pesos aleatórios, treinadas com algoritmo *backpropagation* Levenberg–Marquardt, taxa de aprendizagem de 0,01, *momentum* de 0,001, com validação cruzada e critérios de parada de 1000 épocas ou de erro de  $10^{-7}$ . Como os pesos finais (após treinamento) das redes neurais dependem dos parâmetros de inicialização, no caso, aleatórios, os resultados variam a cada treinamento. Assim sendo, os resultados das redes neurais foram calculados com base no valor médio de 100 treinamentos.

A partir dos modelos de regressão múltipla, seguiu-se com predição da concentração de glicose com os dados de teste, cujos melhores resultados foram apresentados em gráficos de diferença e grade de erro, além de em termos dos desvios RMSE, MAD e MARD.

#### 3.3.2.4 Análise de Desvios

Como forma de identificação de possíveis fontes de erro, em análise do instrumento, consideraram-se os desvios intrínsecos de funcionamento e os desvios provenientes de variações ambientais, com base em registros de medidas em água desmineralizada pura (branco).

Na verificação dos desvios do próprio sistema, realizaram-se medidas com correntes de operação dos emissores em 2 níveis distintos (adjacentes entre si). Para cada configuração, adquiriu-se um total de 100 registros (conforme a Figura 37), cada qual com alternância entre os emissores de 100 ms e com a duração total de 2 s. Por meio dos registros, calcularam-se o valor médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada sinal. A partir desses valores e das medidas de corrente realizadas nos testes de funcionamento básico do módulo emissor, estimaram-se os desvios intrínsecos ao sistema.

Em investigação dos efeitos das condições de temperatura e de umidade nas medidas do instrumento, efetuaram-se registros ao longo de um dia. Adquiriu-se um total de 25 registros (conforme a Figura 37), cada qual com alternância entre os emissores de 100 ms e com a duração total de 1 s. Os registros foram obtidos no decorrer do dia entre intervalos de 15 minutos, no mínimo. Por meio dos registros adquiridos,

normalizaram-se as medidas com respeito à média e ao desvio padrão, e realizou-se análise gráfica dos resultados.

### 3.3.3 Medição de Glicose *In Vivo* (Estudo Piloto)

Realizou-se um experimento de medição de glicose *in vivo*, na forma de um estudo piloto, com o intuito de estabelecer e de testar uma metodologia para aplicação em trabalhos futuros. Para tanto, coletaram-se dados de um único voluntário (não diabético, do sexo feminino, com 27 anos de idade) e verificou-se a capacidade de predição de glicose pelos modelos matemáticos baseados em regressão. Durante o experimento, registraram-se as condições de temperatura e de umidade pelo sensor digital do sistema.

Para a coleta de dados, realizaram-se os procedimentos que são detalhados em projeto aprovado pelo CEPESH-UFSC (CAAE 57429416.5.0000.0121), apresentado na seção de Apêndices. Resumidamente, propôs-se uma metodologia de levantamento de dados baseada no teste oral de tolerância à glicose para indivíduos não diabéticos (protocolo A). Para o protocolo, consideraram-se como critérios de inclusão: indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, sem lesões nos dedos. Como critérios de exclusão, consideraram-se quaisquer alterações fisiológicas relacionadas à hiperglicemia ou a decisão do participante de abandonar o experimento em qualquer momento.

Inicialmente, o participante permaneceu em jejum por 2 horas. Ao final do período em jejum, estabeleceu-se o marco zero de tempo. No marco zero de tempo, realizou-se uma medição pelo sistema de instrumentação. Para tanto, com o intuito de interrupção momentânea do fluxo sanguíneo, enrolou-se um cordão elástico na falange proximal do dedo indicador da mão do participante (conforme a Figura 39). Logo em seguida, realizou-se uma medida de referência por um glicosímetro invasivo (modelo Accu-Chek® Active). Após isso, o participante ingeriu a dose padrão de 100 g de glicose, na forma líquida, no tempo estabelecido de 10 minutos. Na sequência, repetiram-se as medições com o sistema e com o glicosímetro.

No caso do glicosímetro, as medições foram repetidas em intervalos de 15 minutos, até 120 minutos após o marco zero de tempo, totalizando 9 medidas de referência. Já para o sistema, as medições foram repetidas em intervalos de 7,5 minutos, até 120 minutos após o marco zero de tempo, totalizando 17 medições. As 9 medidas realizadas por ambos os métodos nos mesmos marcos (0, 15, 30, 45, 60, 75, 90,

105 e 120 minutos) compuseram o conjunto de dados de calibração. Para os marcos em que não houve medida de referência (7,5, 22,5, 37,5, 52,5, 67,5, 82,5, 97,5 e 112,5 minutos), tomou-se como referência a média aritmética das medidas dos marcos anterior e posterior, de modo que as 17 medidas (9 com referência e 8 com interpolação) compuseram o conjunto de dados de calibração aumentado. Num dia posterior, repetiu-se o protocolo com o mesmo voluntário, para obtenção de novas medidas, que compuseram os conjuntos de dados de teste e de teste aumentado.

Pelo sistema de instrumentação, realizaram-se registros de medidas com correntes de operação dos emissores em 4 níveis distintos (na faixa de 20 a 200 mA). Para cada uma das medidas de referência provenientes do glicosímetro invasivo, o participante inseriu o dedo no interior do instrumento e efetuaram-se 5 registros repetidos. Logo na sequência, o participante retirou e inseriu mais uma vez o dedo, e efetuaram-se outros 5 registros. Em seguida, o processo foi repetido novamente. Assim, para cada uma das medidas de referência, adquiriu-se um total de 15 registros (conforme a Figura 37), cada qual com alternância entre os emissores de 100 ms e com a duração de 4 s.

Pelo conjunto de dados de calibração, procedeu-se com regressão linear simples e com regressão múltipla por mínimos quadrados (linear) e por redes neurais (linear e não linear). Os conjuntos de dados aumentados (calibração e teste) e os registros repetidos tiveram como intuito a obtenção de maior número de dados para as redes neurais, cujo treinamento ocorreu nos mesmos moldes descritos para a medição de glicose *in vitro*. Por meio dos modelos estabelecidos, realizou-se a predição da concentração de glicose com os dados de teste, cujos melhores resultados foram apresentados em gráficos de diferença e grade de erro, além de em termos dos desvios RMSE, MAD e MARD.

## 4 RESULTADOS

Apresentam-se, nos tópicos que seguem, os resultados dos testes preliminares de funcionamento dos módulos emissor e receptor, e de desempenho do instrumento em medição de glicose.

### 4.1 FUNCIONAMENTO BÁSICO

Demonstram-se os resultados dos testes de funcionamento básico dos módulos emissor, receptor e da integração dos módulos, além dos resultados dos experimentos precursores de medição de glicose *in vitro* e de medição *in vivo* de sinais biomédicos.

#### 4.1.1 Módulo Emissor

A Tabela 11 exibe os resultados de ajuste de corrente das saídas individuais (canais únicos) do *driver* (TLC5926) por gradação CCR. São indicadas as medidas de corrente de quatro (OUT0, OUT1, OUT14 e OUT15) dos dezesseis canais únicos, ajustados nos níveis nominais ( $i_N$ ) de 12,5, 25, 37,5 e 50 mA, com os respectivos emissores desconectados ou conectados às saídas. Dentre os valores mensurados, são apresentadas somente as medidas máxima e mínima, além da diferença entre as duas, todas expressas em mA:

Tabela 11 – Ajuste de corrente dos canais únicos por gradação CCR.

$i_N$	0 <sup>•</sup>	0 <sup>°</sup>	1 <sup>•</sup>	1 <sup>°</sup>	14 <sup>•</sup>	14 <sup>°</sup>	15 <sup>•</sup>	15 <sup>°</sup>
	12,41	12,42	12,45	12,46	12,49	12,49	12,45	12,46
12,5	12,40	12,41	12,44	12,45	12,48	12,48	12,44	12,45
	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	24,87	24,91	25,02	25,05	25,13	25,15	24,95	24,98
25	24,86	24,90	25,01	25,04	25,11	25,14	24,93	24,96
	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02
	37,26	37,35	37,52	37,60	37,70	37,77	37,34	37,43
37,5	37,25	37,34	37,51	37,59	37,69	37,75	37,33	37,42
	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
	50,03	50,15	50,26	50,34	50,52	50,60	49,98	50,09
50	50,02	50,12	50,25	50,33	50,51	50,59	49,97	50,08
	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

• = emissor desconectado; ° = emissor conectado

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Nota-se que os valores de corrente medidos não correspondem com exatidão aos valores tratados como nominais, e que os desvios (diferenças) de corrente típico e máximo medidos correspondem a 0,01 e 0,03 mA, respectivamente. Apesar dos valores suprimidos, o desvio máximo de corrente para os demais canais é também de 0,03 mA.

A Tabela 12 aponta os resultados de ajuste de corrente das saídas do *driver* conectadas duas a duas (canais duplos) por gradação CCR. São mostradas as medidas de corrente de quatro (OUT0+OUT1, OUT8+OUT9, OUT10+OUT11, OUT14+OUT15) dos oito canais duplos, com cada saída individual ajustada nos níveis nominais ( $i_N$ ) de 12,5, 25, 37,5 e 50 mA, com os respectivos emissores desconectados ou conectados às saídas. Dentre os valores mensurados, são apresentadas somente as medidas máxima e mínima, além da diferença entre as duas, todas expressas em mA:

Tabela 12 – Ajuste de corrente dos canais duplos por gradação CCR.

$i_N$	0,1 <sup>ˆ</sup>	0,1 <sup>c</sup>	8,9 <sup>ˆ</sup>	8,9 <sup>c</sup>	10,11 <sup>ˆ</sup>	10,11 <sup>c</sup>	14,15 <sup>ˆ</sup>	14,15 <sup>c</sup>
	24,85	24,86	25,06	25,10	26,66	26,68	24,91	24,92
12,5	24,82	24,84	25,05	25,08	26,64	26,67	24,90	24,91
	0,03	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
	49,81	49,90	50,25	50,46	49,39	49,51	49,98	50,03
25	49,79	49,88	50,23	50,43	49,38	49,50	49,97	50,02
	0,02	0,02	0,02	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01
	74,7	74,8	75,0	75,5	73,9	74,2	74,8	75,0
37,5	74,6	74,8	74,9	75,5	73,8	74,2	74,8	75,0
	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
	100,0	100,3	99,4	100,1	98,6	99,0	100,2	100,4
50	100,0	100,3	99,3	100,0	98,6	99,0	100,2	100,4
	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0

<sup>ˆ</sup> = emissor desconectado; <sup>c</sup> = emissor conectado

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Percebe-se que os níveis de corrente dos canais duplos correspondem, aproximadamente, ao dobro dos valores dos canais únicos, tendo em vista que consistem em duas saídas conectadas entre si. Para correntes de até 50 mA ou próximas, observa-se o mesmo desvio máximo do caso dos canais únicos, de 0,03 mA. Já aproximadamente entre 75 e 100 mA, verifica-se o desvio de 0,1 mA. Apesar dos valores suprimidos, o desvio máximo de corrente para os demais canais duplos é também de 0,1 mA. Contudo, estima-se como desvio máximo de corrente nos canais duplos, o dobro do desvio observado nos canais únicos, o que corresponde a 0,06 mA.

A Tabela 13 apresenta os resultados de ajuste de corrente de um canal duplo (OUT0+OUT1) do *driver* por gradação PWM. São exibidos os valores de corrente esperada ( $i_E$ ), de *duty cycle* configurado por *software* ( $DC_E$ ), de corrente medida ( $i_M$ ) e os valores calculados de *duty*

*cycle* ( $DC_M$ ). Dentre os valores mensurados de corrente, são apresentadas somente as medidas máxima e mínima:

Tabela 13 – Ajuste de corrente de canal duplo por gradação PWM.

$i_E$ (mA)	$DC_E$ (%)	$i_M$ (mA)	$DC_M$ (%)
100,3	100	100,3	100,0
		100,3	100,0
50,15	50	50,23	50,08
		50,20	50,05
25,07	25	25,14	25,06
		25,13	25,05
10,03	10	10,07	10,04
		10,06	10,03
5,01	5	5,04	5,02
		5,03	5,01
2,01	2	2,02	2,01
		2,01	2,00
1,00	1	1,01	1,00
		1,00	0,99

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Nota-se, mais uma vez, que os valores observados diferem em exatidão dos esperados. Em todos os casos, o desvio máximo de corrente foi de 0,03 mA.

Nos testes realizados com o módulo emissor, foram registradas temperaturas na faixa de 26 a 27 °C, e umidades relativas na faixa de 60 a 64%.

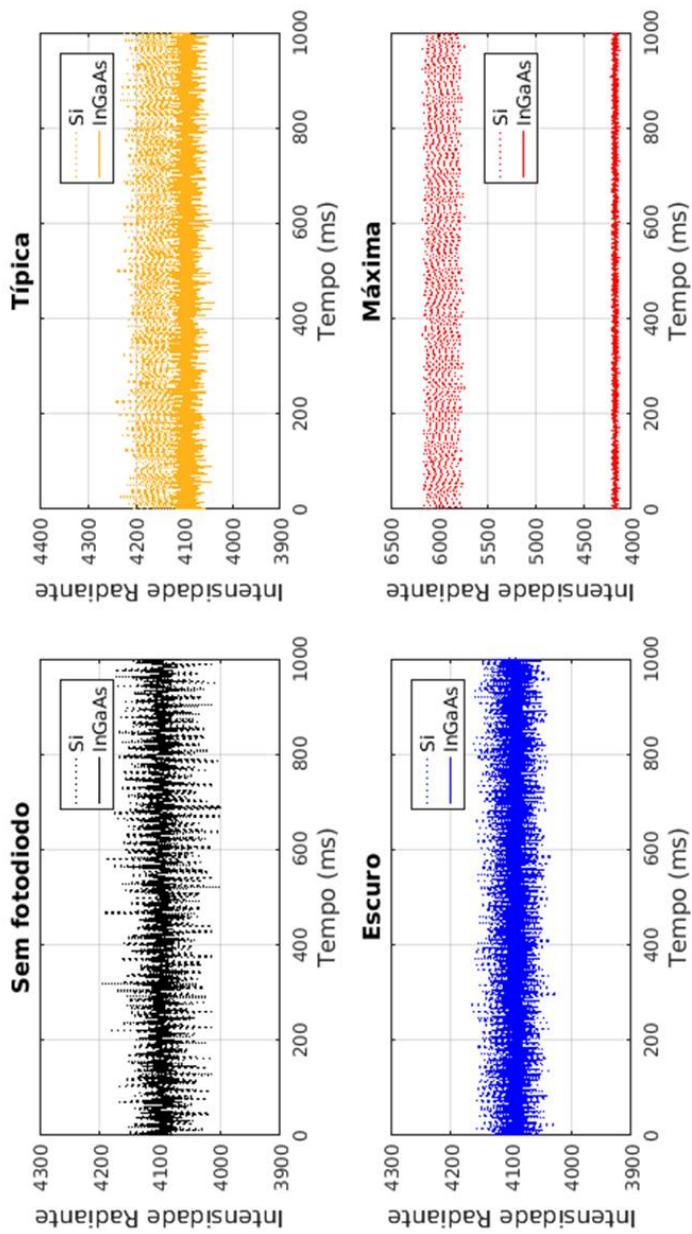
#### 4.1.2 Módulo Receptor

Os resultados apresentados para o módulo receptor baseiam-se nos dados provenientes do conversor de digitalização de carga (DDC112). O conversor representa seus dados na forma binária, com resolução de 20 bits. Os valores em binário podem ser convertidos em decimais, na faixa de 0 a 1048575. Os valores binários (ou decimais) expressam medidas de carga, na escala ajustada entre -1,4 e 350 pC. As medidas de carga podem ser transformadas em medidas de corrente

(segundo equação do *datasheet* do conversor). As correntes medidas correspondem a níveis de irradiância nos fotodiodos (segundo curvas apresentadas nos *datasheets* dos fotodiodos). Os níveis de irradiância estão diretamente relacionados com os níveis de intensidade radiante transmitida (grandeza física de interesse em espectroscopia). Por simplicidade, todos os resultados obtidos pelo módulo receptor são expressos em valores decimais (sem qualquer unidade), os quais apresentam relação com os níveis de intensidade radiante transmitida. Os valores de 0 a 4095 correspondem a faixa negativa, o valor 4096 corresponde ao zero, e os valores de 4097 a 1048575 correspondem a faixa positiva do conversor.

A Figura 40 apresenta os registros brutos (sem filtragem digital) adquiridos pelas duas entradas do conversor, em quatro configurações: sem os fotodiodos, com os fotodiodos no escuro, em presença de iluminação ambiente típica e máxima. A primeira entrada refere-se ao fotodiodo mais sensível a luz visível (Si) e a segunda, ao fotodiodo com responsividade ao infravermelho próximo (InGaAs):

Figura 40 – Registros brutos do módulo receptor.

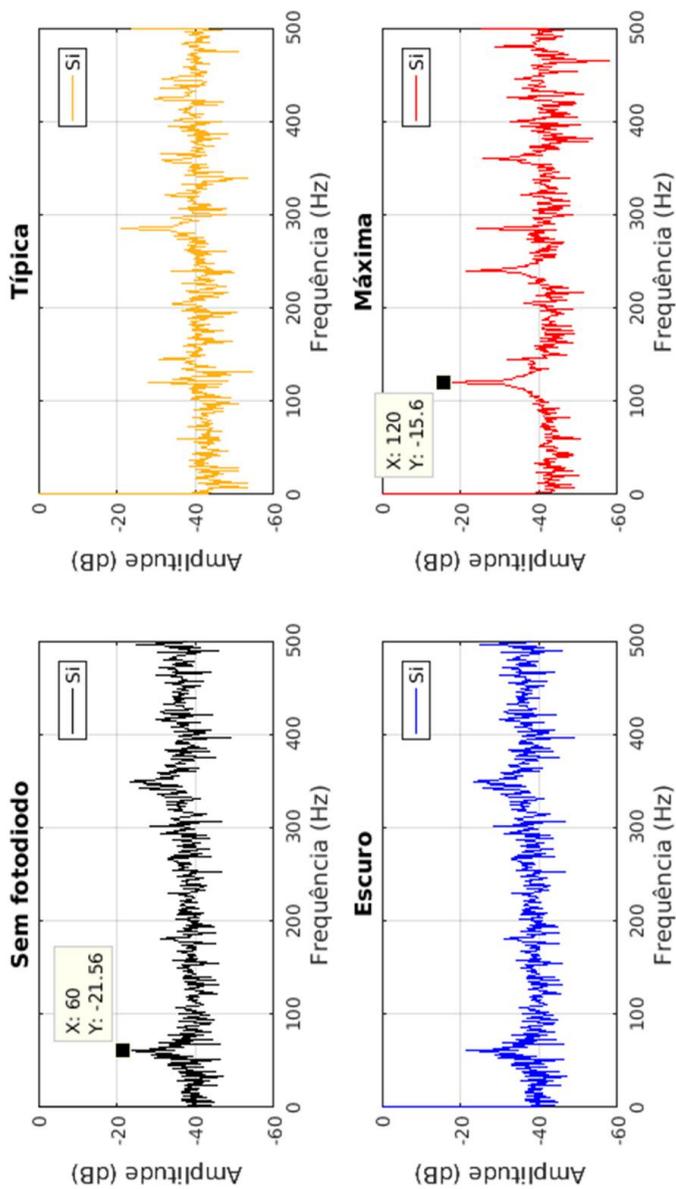


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se que as medidas sem fotodiodo ou com fotodiodo no escuro, para ambas as entradas, situam-se aproximadamente na mesma faixa (4000 a 4200). Nota-se que, no caso da iluminação ambiente típica, há aumento perceptível somente nas medidas do fotodiodo sensível à luz visível. Já no caso da iluminação ambiente máxima, além do aumento significativo nas medidas do fotodiodo visível (5700 a 6200), ocorre um ligeiro aumento nas medidas do fotodiodo de infravermelho. Ademais, percebe-se a existência de componente variável de alta frequência em todas as medidas, dentre as quais é proeminente a da iluminação ambiente máxima no caso do fotodiodo visível.

A Figura 41 mostra os espectros de frequência dos registros brutos do fotodiodo visível, obtidos por aplicação de transformada discreta de Fourier:

Figura 41 – Espectros de frequência dos registros brutos.

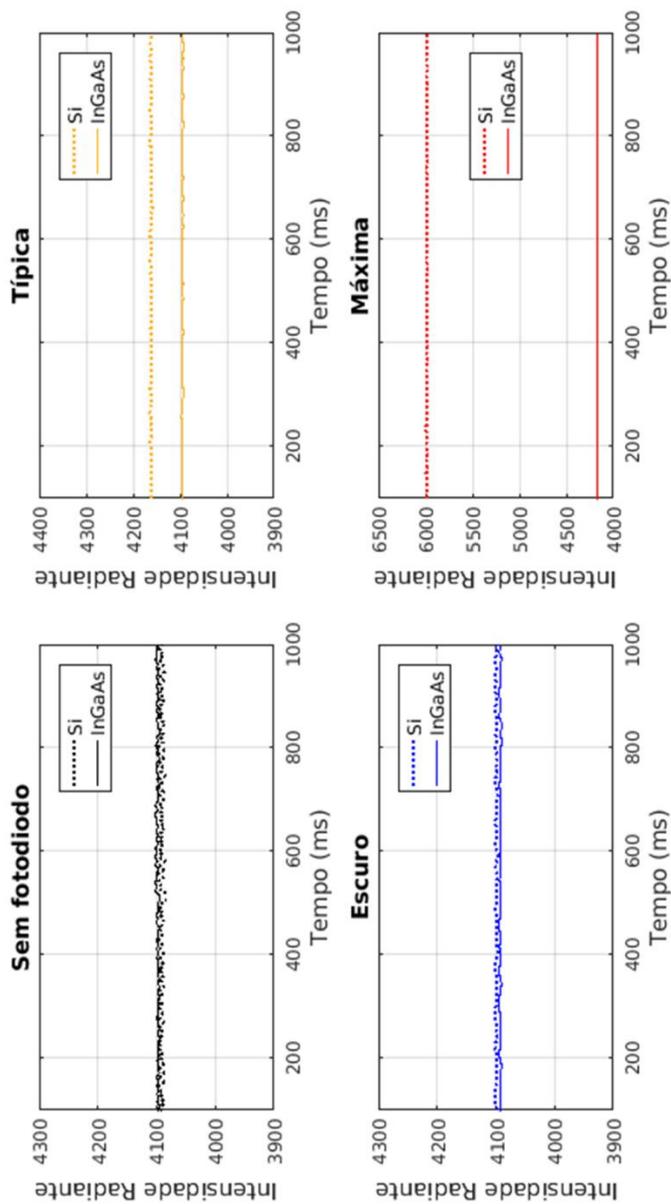


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Nos espectros de frequência das configurações sem fotodiodo e com fotodiodo no escuro, verifica-se pico mais proeminente em 60 Hz. Nos casos de iluminação ambiente, percebem-se picos nas frequências múltiplas de 120 Hz. Os picos de maior proeminência são observados no espectro da iluminação ambiente máxima.

A Figura 42 indica os registros das duas entradas do conversor filtrados por filtro de resposta finita ao impulso (FIR):

Figura 42 – Registros filtrados do módulo receptor.

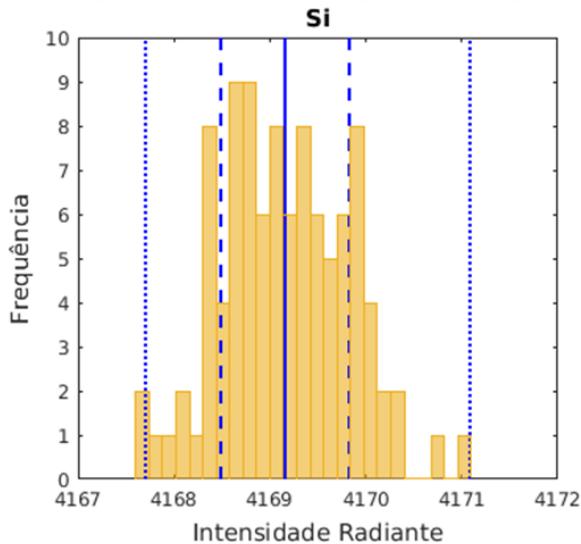


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Constata-se considerável redução do nível de ruído (componente variável de alta frequência) em todas as medidas de ambas as entradas. Anteriormente a filtragem, nas configurações sem fotodiodo, com fotodiodo no escuro ou em iluminação típica, os registros apresentavam componente variável com desvio padrão de 32, no máximo. Pós-filtragem, esse valor foi reduzido abaixo de 1. Já para iluminação máxima, o valor foi reduzido abaixo de 2.

A Figura 43 exibe, em forma de histograma, as distribuições dos sinais de iluminação ambiente típica dos registros brutos de 50 ms do fotodiodo sensível a radiação visível:

Figura 43 – Distribuições dos sinais de iluminação ambiente típica.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se no histograma o valor da média (linhas cheias) e do desvio padrão (linhas tracejadas) da distribuição, além dos valores extremos (linhas pontilhadas). Os resultados de todas as distribuições em termos da média ( $\mu$ ) e do desvio padrão ( $\sigma$ ) são sintetizados na Tabela 14:

Tabela 14 – Distribuição dos valores de iluminação ambiente típica.

Tempo (ms)	Si		InGaAs	
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$
10	4162,1	1,4	4100,4	2,1
50	4169,2	0,7	4091,5	0,7
100	4168,7	0,5	4091,5	0,4
150	4168,4	0,3	4091,3	0,4
200	4168,2	0,3	4091,2	0,3
250	4168,0	0,3	4091,0	0,3

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

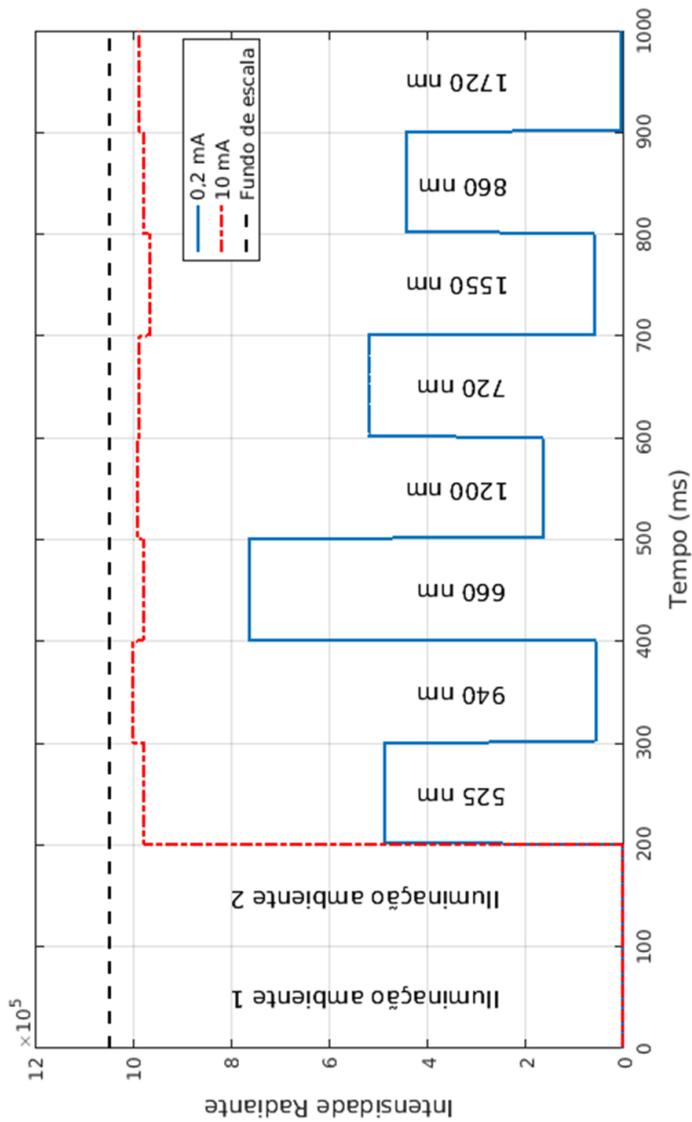
Nota-se que, para registros brutos de 50 ms ou mais, o desvio padrão dos sinais de iluminação ambiente é inferior a 1.

Nos testes realizados com o módulo receptor, foram registradas temperaturas na faixa de 22 a 23 °C, e umidades relativas na faixa de 68 a 75%.

### 4.1.3 Módulos Integrados

A Figura 44 apresenta dois registros no tempo, das medidas dos níveis de iluminação ambiente e da radiação dos emissores, com correntes de operação mínimas (0,2 mA) e suficientemente grandes (até 10 mA):

Figura 44 – Registros de medidas no tempo.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

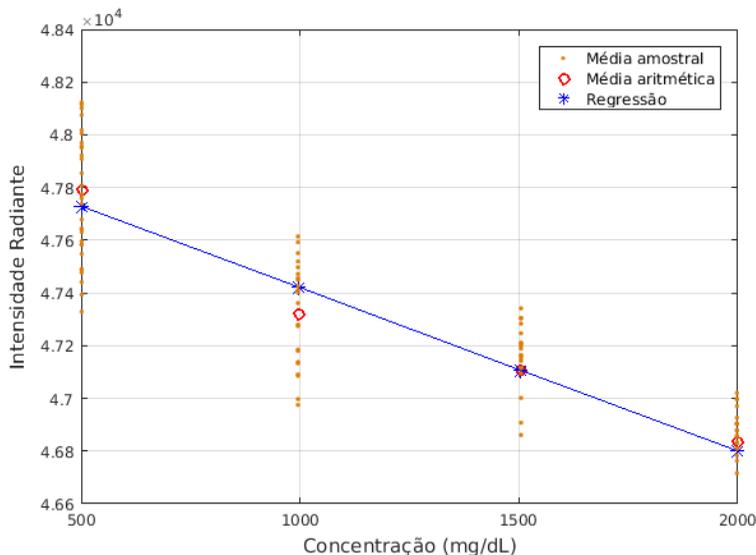
No caso de corrente de 0,2 mA, observa-se que as medidas provenientes do emissor de 660 nm, adquiridas pelo fotodiodo visível, possuem valores próximos a 800000 (76,2% do fundo de escala), enquanto que as medidas provenientes do emissor de 940 nm, adquiridas pelo fotodiodo de infravermelho, possuem valores inferiores a 100000 (9,2% do fundo de escala). Já no caso de corrente de até 10 mA, nota-se que as medidas provenientes de todos os emissores atingem valores próximos a 1000000 (95,3% do fundo de escala).

Nos testes realizados com os módulos integrados, foram registradas temperaturas na faixa de 22 a 30 °C, e umidades relativas na faixa de 44 a 73%.

#### 4.1.4 Medição *In Vitro*

A Figura 45 apresenta a reta de regressão das medidas em soluções de glicose em concentrações elevadas, determinada pelos dados obtidos por meio do emissor de 1720 nm (com corrente de operação de 200 mA):

Figura 45 – Reta de regressão do emissor de 1720 nm.



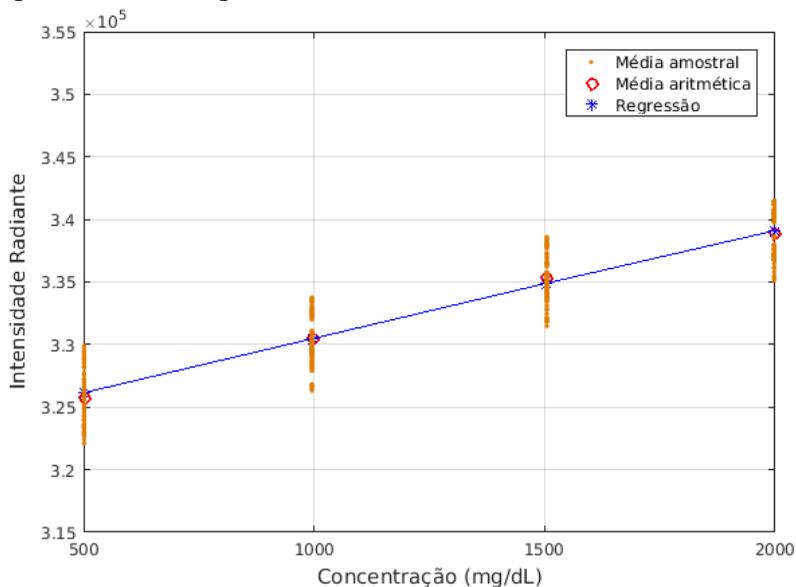
Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se que ocorre intersecção das médias amostrais (representações dos sinais instrumentais), por exemplo, das

concentrações de 500 e 1000 mg/dL de glicose. Contudo, o mesmo não ocorre para as concentrações de 500 e 2000 mg/dL, além do que há nítida diferença entre todas as médias aritméticas (representações dos sinais de medição analítica). Ademais, à medida que aumenta a concentração de glicose, é verificada uma característica de diminuição das medidas.

A Figura 46 apresenta a reta de regressão das medidas em soluções de glicose em concentrações elevadas, determinada pelos dados obtidos por meio do emissor de 1550 nm (com corrente de operação de 200 mA):

Figura 46 – Reta de regressão do emissor de 1550 nm.

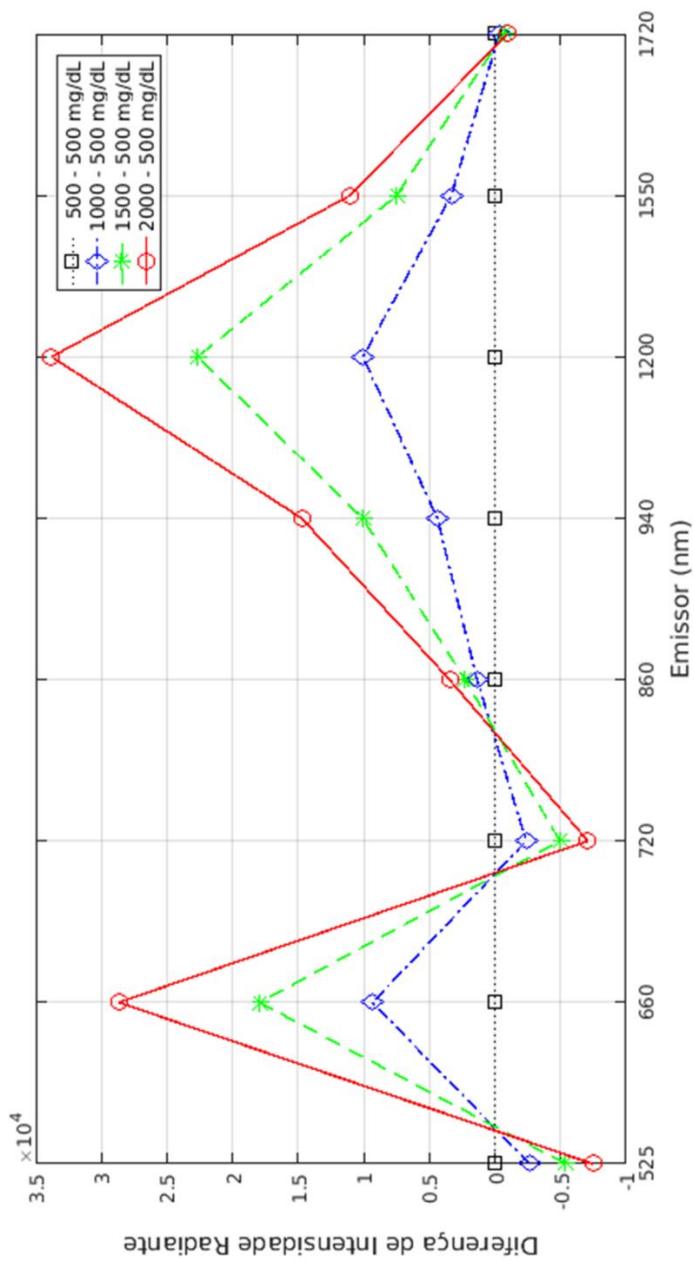


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se, novamente, que ocorre intersecção das médias amostrais, por exemplo, das concentrações de 500 e 1000 mg/dL de glicose. Contudo, o mesmo não ocorre para as concentrações de 500 e 1500 mg/dL, e há nítida diferença entre todas as médias aritméticas. Contrariamente ao caso do emissor de 1720 nm, para o emissor de 1550 nm, à medida que aumenta a concentração de glicose, acontece intensificação dos valores das medidas.

A Figura 47 apresenta o espectro da diferença das medidas de todos os emissores em soluções de glicose em concentrações elevadas:

Figura 47 – Espectro da diferença de glicose.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

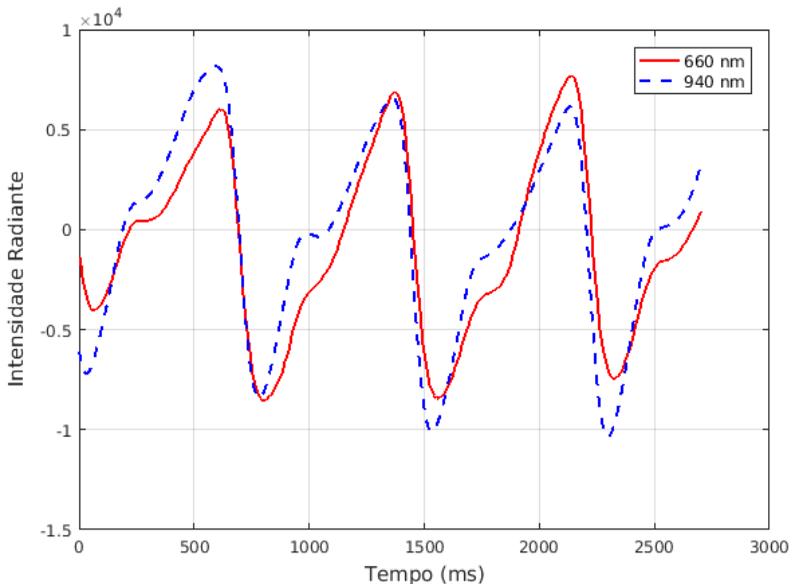
Verifica-se, pelo espectro da diferença (noção semelhante à de sinal de medição analítica), uma variação nítida das médias aritméticas conforme a variação da concentração de glicose. Ademais, pode-se notar a característica de comportamento crescente (1550, 1200, 940, 860 e 660 nm) ou decrescente (1720, 720 e 525 nm) das medidas para cada um dos emissores.

Nos testes realizados em medição *in vitro*, registraram-se temperaturas na faixa de 27 a 29 °C, e umidades relativas na faixa de 62 a 65%.

#### 4.1.5 Medição *In Vivo*

A Figura 48 exhibe as componentes variáveis do registro de fotopleletismografia de um indivíduo, adquiridas pelos emissores de 660 e 940 nm (ambos com corrente de operação de 40 mA):

Figura 48 – Componentes variáveis de fotopleletismografia.

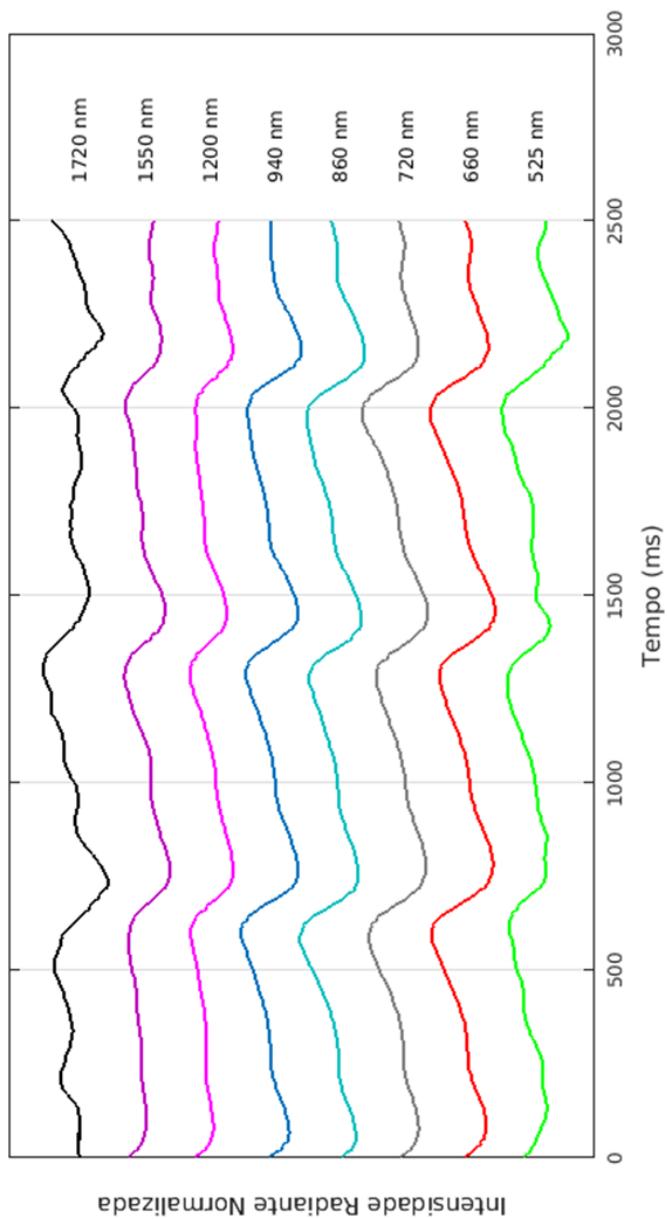


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se no registro as formas características verificadas em oximetria de pulso (fotopleletismografia), de pulsação arterial.

A Figura 49 exhibe as componentes normalizadas do registro de fotopleletismografia de um indivíduo, adquiridas por todos os emissores:

Figura 49 – Componentes normalizadas de fotopletismografia.

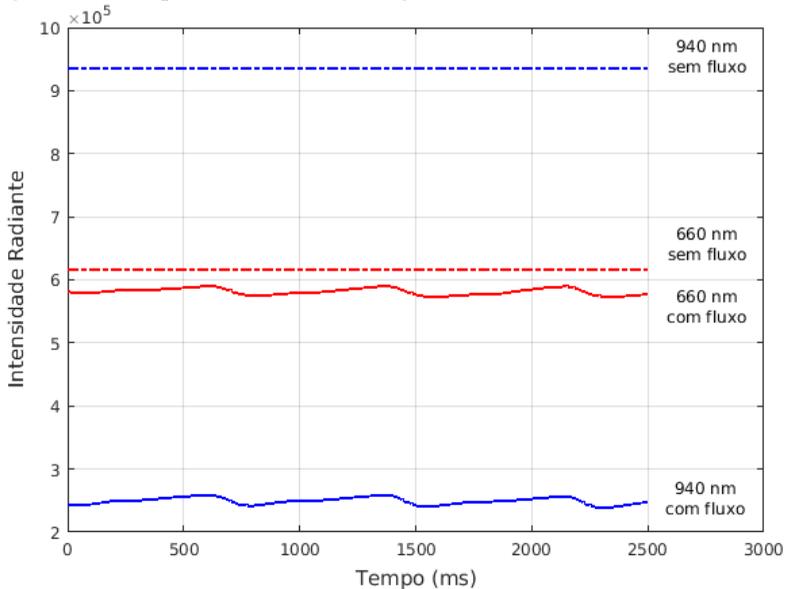


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se que as componentes normalizadas possuem formas semelhantes. Todavia, ocorrem distorções proeminentes na componente proveniente do emissor de 1720 nm.

A Figura 50 mostra as componentes do registro de fotopleletismografia de um indivíduo na condição de fluxo sanguíneo interrompido, e também na condição de fluxo de sangue normal, adquiridas pelos emissores de 660 e 940 nm (ambos com corrente de operação de 40 mA):

Figura 50 – Componentes sem fluxo sanguíneo.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Constata-se que na condição de fluxo interrompido (linhas tracejadas) as componentes permanecem constantes, em nível superior daquelas em que há fluxo de sangue pelo dedo (linhas cheias). Para todos os demais emissores, apesar de não exibido, ocorre também incremento na componente (aumento do sinal) na situação de fluxo interrompido.

Nos testes realizados em medição *in vivo*, registraram-se temperaturas na faixa de 28 a 29 °C, e umidades relativas na faixa de 57 a 59%.

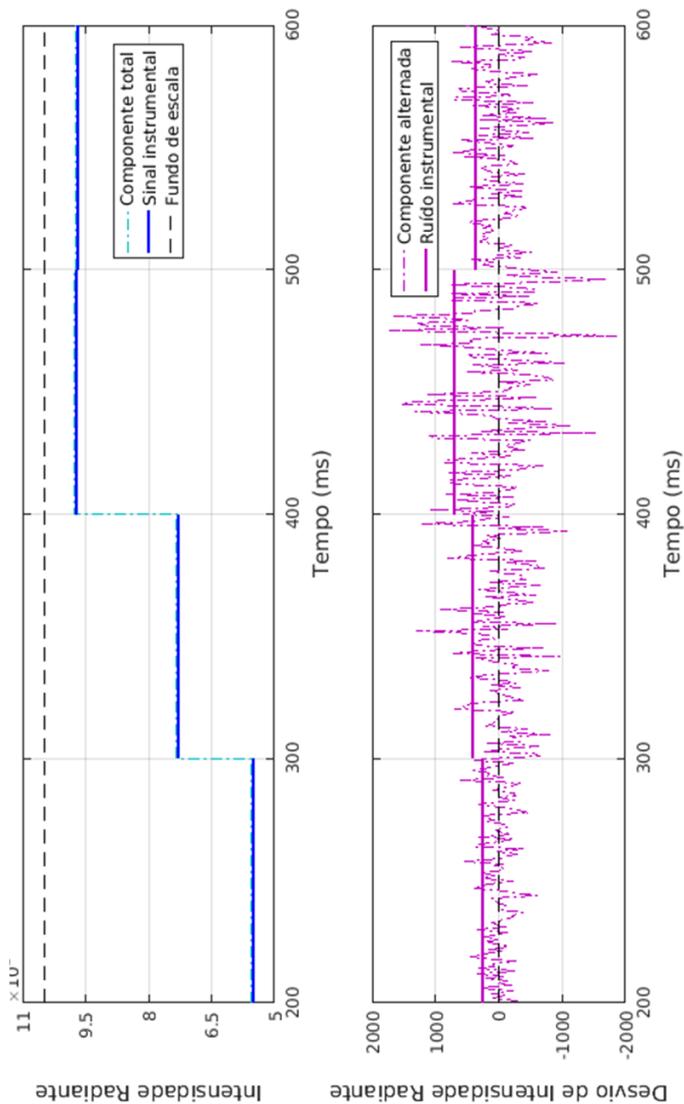
## 4.2 MEDIÇÃO DE GLICOSE *IN VITRO*

Demonstram-se os resultados de desempenho e de predição em medição de glicose *in vitro*, além daqueles obtidos na análise de desvios.

### 4.2.1 Relação Sinal-Ruído Instrumental

A Figura 51 apresenta algumas componentes totais (contínuas e variáveis) e componentes variáveis de um registro bruto de medidas em água desmineralizada pura:

Figura 51 – Sinal e ruído instrumental.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observam-se no registro bruto os níveis de alguns sinais e do ruído instrumental. Por meio dos registros bruto e filtrado, para cada emissor, calcularam-se os valores do sinal ( $\mu_i - \mu_{LB}$ ), do ruído ( $\sigma_i$ ) e da relação sinal-ruído instrumental ( $SNR_i$ ), em dada corrente de operação ( $i_o$ ), sintetizados na Tabela 15:

Tabela 15 – Relação sinal-ruído instrumental.

LED (nm)	$i_o$ (mA)	Registro bruto			Registro filtrado		
		$\mu_i - \mu_{LB}$	$\sigma_i$	$SNR_i$	$\mu_i - \mu_{LB}$	$\sigma_i$	$SNR_i$
1720	200	43979	152	289	43979	118	373
1550	200	318235	1403	227	318235	706	451
1200	5	968822	373	2597	968822	9	107647
940	1,2	727948	416	1750	727948	8	90994
860	0,3	999124	505	1978	999124	9	111014
720	0,6	914154	519	1761	914154	14	65297
660	0,4	970536	704	1379	970536	16	60659
525	0,3	551984	251	2199	551984	6	91997
Si	-	0	32	0	0	1	0
InGaAs	-	0	24	0	0	1	0

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

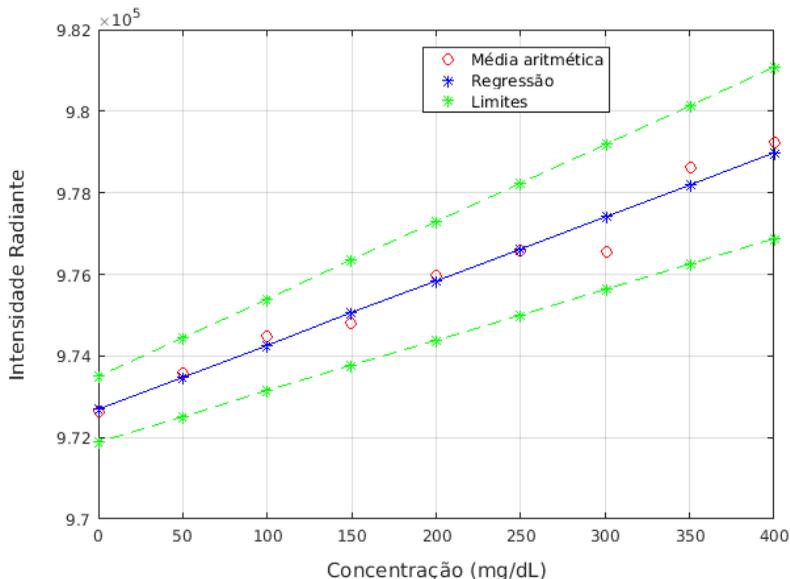
Verifica-se que, ainda que elevadas as correntes de operação (200 mA), os menores sinais são provenientes dos emissores de 1720 (4,2% do fundo de escala) e 1550 nm (30,4% do fundo de escala), para os quais ainda é maior o nível do ruído instrumental. Assim, esses dois emissores apresentam também os menores valores de relação sinal-ruído instrumental. Para os demais emissores, a filtragem digital reduz o ruído de modo que ocorre aumento considerável na relação sinal-ruído instrumental. São observados também os valores de ruído nos fotodiodos, na condição de iluminação ambiente típica.

No teste realizado na determinação da relação sinal-ruído instrumental, registrou-se temperatura de 26 °C e umidade relativa de 64%.

## 4.2.2 Limite de Quantificação

A Figura 52 apresenta a reta de regressão das medidas em soluções de glicose em concentrações de níveis fisiológicos, determinada pelos dados obtidos por meio do emissor de 1200 nm (com corrente de operação de 5 mA):

Figura 52 – Retas de regressão do emissor de 1200 nm.

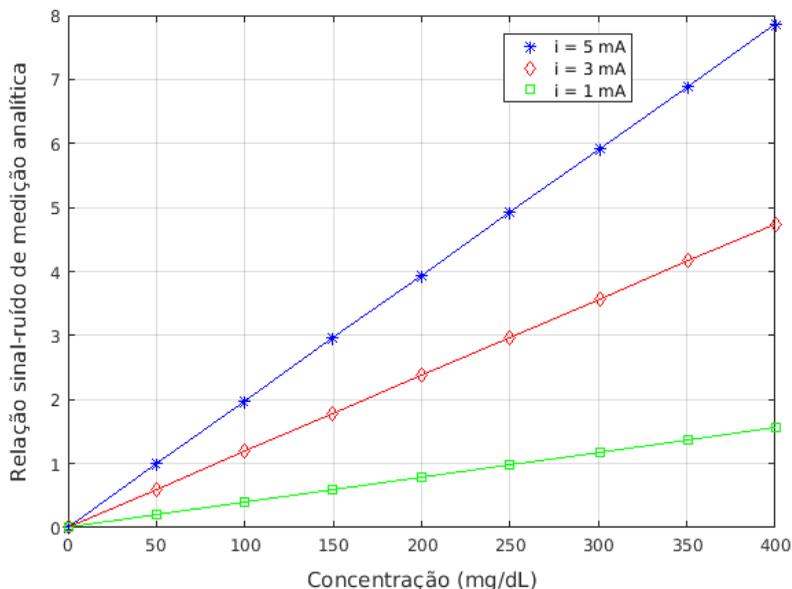


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se a reta de regressão (linha cheia) obtida por meio das médias aritméticas dos valores representativos dos sinais instrumentais (médias amostrais). Além do que, são exibidas as retas determinadas a partir dos limites inferior e superior do intervalo de confiança (95%) dos coeficientes de regressão (linhas tracejadas).

A Figura 53 mostra as retas de relação sinal-ruído de medição analítica, obtidas pelo emissor de 1200 nm (com correntes de operação de 5, 3 e 1 mA):

Figura 53 – Relação sinal-ruído de medição do emissor de 1200 nm.

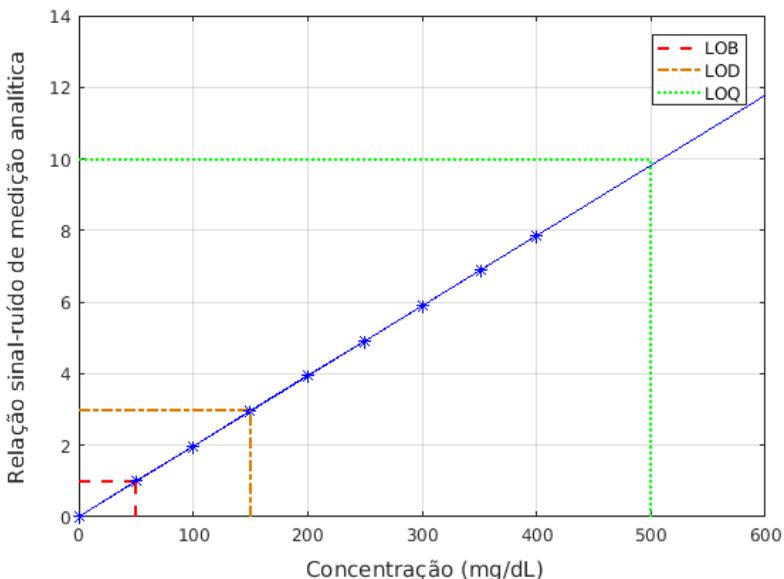


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se que a relação sinal-ruído de medição analítica cresce conforme o aumento da concentração de glicose e é proporcional à corrente no emissor.

A Figura 54 destaca os limites do branco, de detecção e de quantificação na reta de regressão obtida pelo emissor de 1200 nm (com corrente de operação de 5 mA):

Figura 54 – Limites de medição do emissor de 1200 nm.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

A partir da relação sinal-ruído de medição analítica, são indicados os limites nos pontos de relação sinal-ruído de medição igual a 1, 3 e 10, os quais se situam na faixa de 50 a 500 mg/dL de glicose, aproximadamente. Os limites de medição analítica (LOB, LOD e LOQ) provenientes das retas de regressão dos limites (inferior e superior) do intervalo de confiança e as correntes de operação ( $i_o$ ) de todos os emissores são sintetizados na Tabela 16:

Tabela 16 – Limites de medição analítica.

LED (nm)	$i_o$ (mA)	LOB (mg/dL)		LOD (mg/dL)		LOQ (mg/dL)	
		Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.
1720	200	50,3	156,2	150,8	468,8	502,7	1562,6
1550	200	63,4	163,7	190,1	491,0	633,6	1636,7
1200	5	33,7	67,4	101,0	202,1	336,6	673,7
940	1,2	38,9	81,5	116,6	244,5	388,6	815,0
860	0,3	22,0	94,1	65,9	282,4	219,5	941,4
720	0,6	11,0	17,8	33,1	53,4	110,2	177,9
660	0,4	12,8	24,1	38,5	72,2	128,3	240,8
525	0,3	14,0	43,7	42,0	131,1	140,1	436,8

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

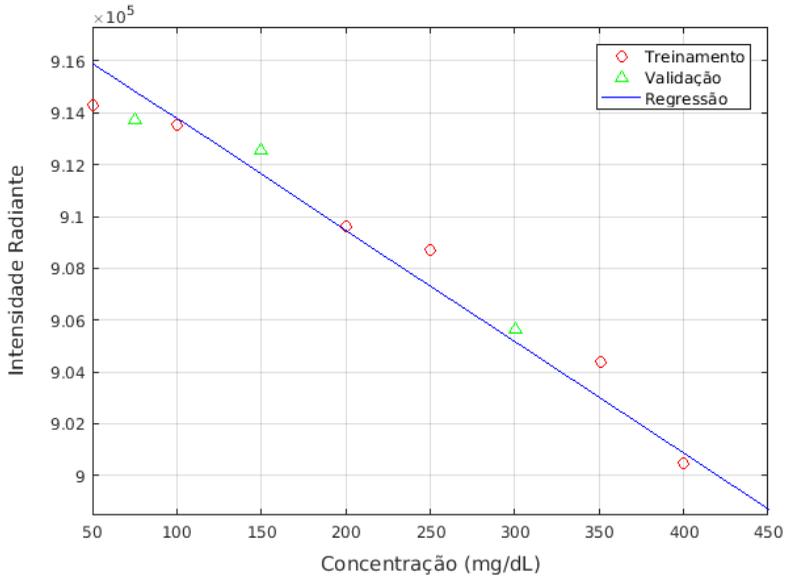
Verifica-se pelos resultados que, dentre os emissores de infravermelho, os menores limites são provenientes do emissor de 860 nm, enquanto que, dentre os emissores de radiação visível, são provenientes do emissor de 720 nm.

Nos testes realizados na determinação dos limites de medição analítica *in vitro*, registraram-se temperaturas na faixa de 26 a 28 °C, e umidades relativas na faixa de 63 a 69%.

#### 4.2.3 Predição

A Figura 55 mostra a reta de regressão das medidas em soluções de glicose em concentrações de níveis fisiológicos, dos dados obtidos por meio do emissor de 720 nm (operando com corrente de 0,6 mA):

Figura 55 – Reta de regressão do emissor de 720 nm.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se o modelo (reta) obtido por regressão linear simples pelos dados de treinamento, o qual se adéqua também aos dados de validação. Os resultados em termos de coeficiente de determinação ( $R^2$ ), raiz do erro quadrático médio de validação ( $RMSE_V$ ) e de predição ( $RMSE_P$ ), além da corrente de operação ( $i_o$ ) de cada emissor, são sintetizados na Tabela 17:

Tabela 17 – Calibração e predição *in vitro* por regressão linear simples.

LED (nm)	iO (mA)	R <sup>2</sup>	RMSE <sub>V</sub> (mg/dL)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)
1720	100	0,82	38,2	43,6
	200	0,86	34,4	37,5
1550	100	0,92	77,5	43,5
	200	0,94	61,1	36,6
1200	1	0,68	83,7	65,1
	5	0,68	83,3	65,0
940	0,4	0,76	110,6	65,1
	1,2	0,76	110,1	65,0
860	0,2	0,81	35,1	50,3
	0,3	0,82	34,6	49,9
720	0,4	0,96	20,1	50,1
	0,6	0,97	19,2	46,3
660	0,2	0,96	31,8	225,2
	0,4	0,96	31,5	225,1
525	0,2	0,85	31,1	82,8
	0,3	0,87	30,8	82,6

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Dos valores observados, pode-se averiguar que o coeficiente de determinação é diretamente proporcional à corrente no emissor, e que os erros de predição são, tipicamente, inversamente proporcionais à corrente no emissor. Nota-se que os maiores coeficientes de determinação são provenientes dos emissores de 720 e 660 nm, e que ambos apresentam erros de validação comparativamente pequenos. Observa-se, no caso do emissor de 660 nm, que mesmo um bom ajuste aos dados de calibração e de validação não garante erros de teste tão pequenos, os quais são menores para os emissores de 1720 e 1550 nm.

A Tabela 18 apresenta os resultados de regressão por mínimos quadrados pelos dados provenientes de um a oito emissores, para os dois melhores casos (modelos) observados, em termos dos menores erros de predição (RMSE<sub>P</sub>):

Tabela 18 – Predição *in vitro* por regressão por mínimos quadrados.

Primeiros modelos		Segundos modelos	
LED (nm)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)	LED (nm)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)
1550	33,1	1720	34,4
1720, 860	22,2	1720, 1550	34,2
1720, 940, 860	26,1	1720, 1550, 1200	28,2
1720, 1550, 1200, 720	21,8	1720, 1550, 1200, 525	22,3
1720, 1550, 1200, 940, 525	22,1	1720, 1550, 1200, 720, 525	22,9
1720, 1550, 940, 860, 720, 525	39,5	1720, 1550, 1200, 860, 720, 525	40,8
1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 525	44,2	1720, 1550, 940, 860, 660, 525	57,5
1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 660, 525	215,5	-	-

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Percebe-se que a regressão por mínimos quadrados pelos dados de dois a cinco emissores apresenta os menores erros. A partir de então, o incremento de outras variáveis independentes (dados de emissores) incorre no aumento do erro. Além do mais, os emissores de 1720 e 1550 nm aparecem entre os modelos com os melhores resultados.

A Tabela 19 apresenta os resultados de regressão por redes neurais pelos dados provenientes de um a oito emissores, nos melhores casos observados para modelos com e sem redundância com funções de ativação lineares, em termos dos menores erros de predição (RMSE<sub>P</sub>):

Tabela 19 – Predição *in vitro* por regressão por redes neurais.

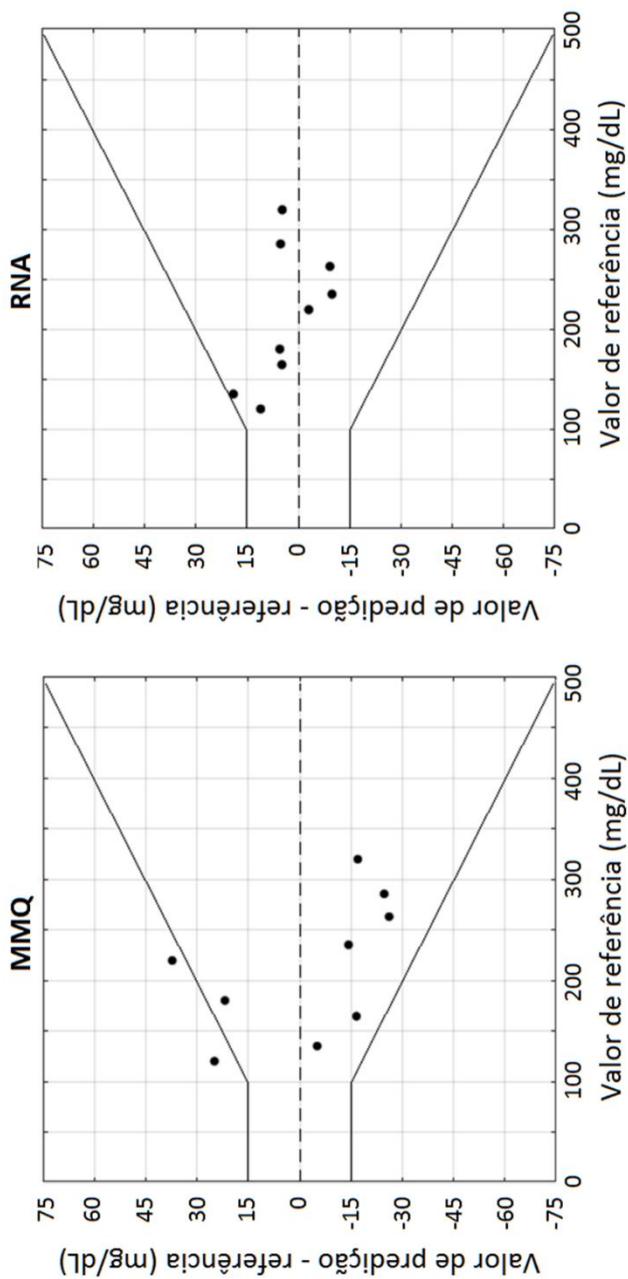
Modelos com redundância		Modelos sem redundância	
LED (nm)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)	LED (nm)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)
1720	16,4	1720	37,4
1720, 940	13,7	1720, 860	21,4
1720, 1200, 940	14,5	1720, 1200, 860	24,6
1720, 1200, 940, 860	14,4	1720, 1550, 1200, 525	23,3
1720, 1550, 1200, 940, 860	16,4	1720, 1550, 1200, 940, 525	20,7
1720, 1550, 1200, 940, 860, 720	19,0	1720, 1550, 1200, 860, 720, 525	29,0
1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 525	30,9	1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 525	29,0
1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 660, 525	94,1	1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 660, 525	69,0

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se que os erros dos modelos sem redundância com dois a cinco emissores são compatíveis com os respectivos erros dos modelos de regressão por mínimos quadrados, e que, a partir de então, o incremento de outras variáveis independentes implica em aumento do erro. Além do mais, o emissor de 1720 nm aparece em todos os casos. Já no caso dos modelos com redundância, percebe-se uma sequência bem definida de emissores que constituem os modelos, construída sempre a partir dos emissores anteriores, cujos resultados com até seis emissores são inferiores a todos os demais.

A Figura 56 mostra os gráficos de diferença dos melhores resultados obtidos por meio de predição *in vitro*, por regressão por mínimos quadrados (MMQ) e por redes neurais artificiais (RNA):

Figura 56 – Gráficos de diferença de predição *in vitro*.

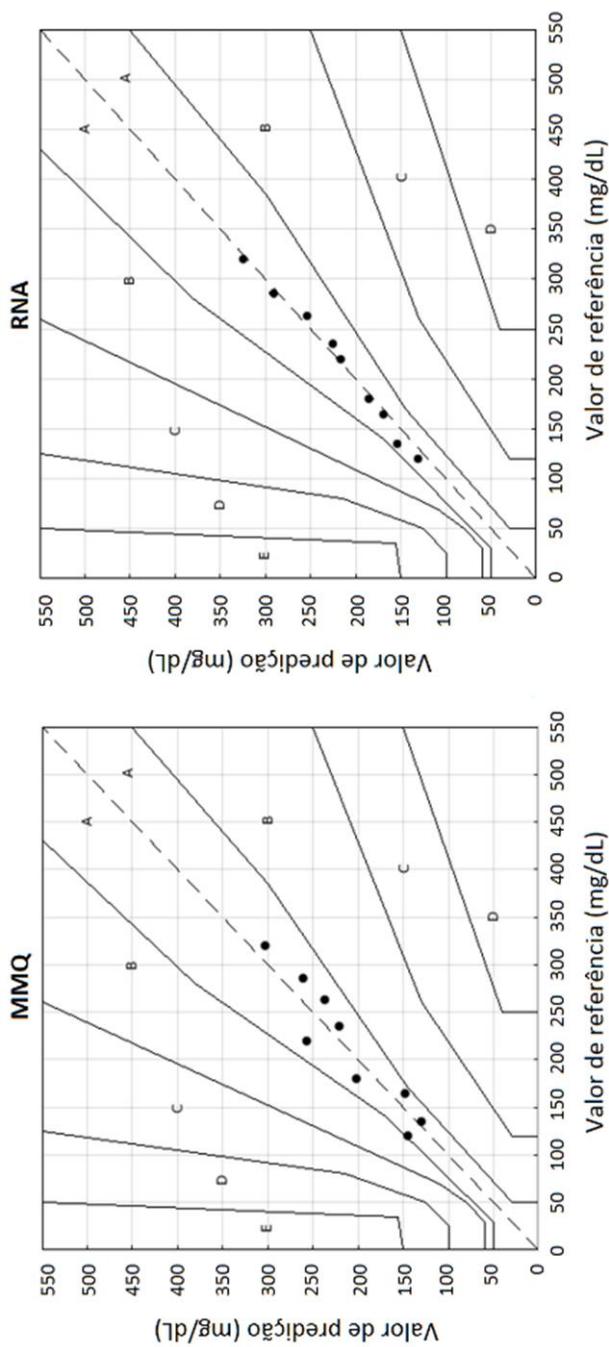


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se, no caso de regressão por mínimos quadrados, que dois pontos se localizam fora dos requisitos de acurácia da norma (ISO 15197:2013). Já para regressão por redes neurais, todos os pontos estão de acordo com a norma. Pontos localizados na reta pontilhada referem-se às medidas idênticas de referência e de predição. Notam-se, no caso de redes neurais, pontos próximos à reta pontilhada, o que representa menores erros.

A Figura 57 exhibe as grades de erro de Parkes dos melhores resultados obtidos por meio de predição *in vitro*, por regressão por mínimos quadrados (MMQ) e por redes neurais (RNA):

Figura 57 – Grades de erro de Parques de predição *in vitro*.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Para ambos os métodos de regressão, todos os pontos localizam-se nas zonas A ou B da grade de Parkes.

A Tabela 20 aponta, comparativamente, os melhores resultados dos métodos de regressão (MMQ e RNA), em termos do atendimento dos requisitos de acurácia da norma (ISO 15197:2013), dos pontos nas zonas da grade de erro de Parkes e dos desvios RMSE, MAD e MARD:

Tabela 20 – Desvios de predição *in vitro*.

Método	LED (nm)	ISO	Parkes (A/B)	RMSE (mg/dL)	MAD (mg/dL)	MARD (%)
MMQ	1720, 1550, 1200, 720	Não	8/1	21,8	19,4	10,0
RNA	1720, 940	Sim	9/0	13,7	11,8	5,0

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

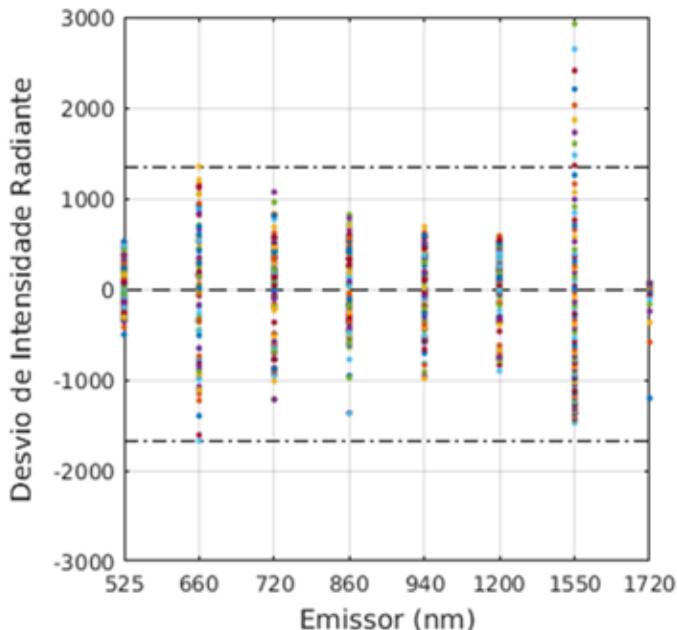
Verifica-se que o melhor de todos os resultados de predição de glicose *in vitro* ocorre para regressão por redes neurais (com redundância e com funções de ativação lineares).

Nos testes realizados em predição *in vitro*, registraram-se temperaturas na faixa de 24 a 29 °C, e umidades relativas na faixa de 56 a 81%.

#### 4.2.4 Análise de Desvios

A Figura 58 exibe os desvios (em relação ao valor médio das medidas) do branco para cada uma das medidas realizadas pelo emissor de 660 nm, além dos desvios sintetizados para todos os emissores:

Figura 58 – Desvios de intensidade radiante aleatórios.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Visualiza-se, de forma comparativa, a distribuição dos desvios das medidas (médias amostrais de 100 ms) do branco provenientes de todos emissores, além dos valores extremos (linhas tracejadas superior e inferior) dos desvios do emissor de 660 nm. O teste de Kolmogorov-Smirnov aplicado às distribuições de medidas dos emissores não rejeita a hipótese de normalidade dos dados com 99% de confiança, com ressalva dos emissores de 1720 e 1550 nm, para os quais a hipótese é rejeitada.

A Tabela 21 apresenta os resultados sintetizados das medidas do branco, para dois níveis médios de corrente de operação ( $i_0$ ) para cada emissor, em termos de média ( $\mu_B$ ), maior desvio padrão ( $\sigma_B$ ) e coeficiente de variação máximo ( $cv_B$ ) de intensidade radiante:

Tabela 21 – Desvios de intensidade radiante aleatórios.

LED (nm)	$i_o$ (mA)	$\mu_B$	$\sigma_B$	$cv_B$ (%)
1720	200,4	48075,0	155,6	0,32
	201,3	48201,6		
1550	201,4	322253,6	1407,0	0,44
	202,3	323539,8		
1200	3,95	773924,2	380,9	0,05
	4,94	972913,8		
940	0,77	488016,4	416,4	0,09
	1,16	732039,6		
860	0,20	876558,0	474,8	0,08
	0,26	903322,0		
720	0,60	918322,5	523,3	0,06
	0,79	957815,0		
660	0,19	953779,5	704,0	0,15
	0,24	974704,0		
525	0,19	549293,0	250,9	0,05
	0,25	556151,9		

$$cv = \sigma_B / \mu_B$$

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observam-se dois níveis de corrente de operação para os emissores, de valores adjacentes entre si e próximos dos empregados nos testes de predição de glicose *in vitro*. O aumento da corrente de operação, ainda que relativamente pequeno, provoca aumento no valor médio de intensidade radiante. Além do mais, apresentam-se os maiores desvios padrões dentre os dois valores observados (um para cada corrente de operação). Para cada emissor, a partir da divisão do maior desvio padrão pelo menor valor médio de intensidade radiante, calculou-se o coeficiente de variação máximo, apresentado em porcentagem. Os maiores coeficientes de variação são provenientes dos emissores de 1720 e 1550 nm, justamente os que, muito provavelmente, não apresentam distribuição normal. Para os demais emissores, o coeficiente de variação calculado é menor ou igual a 0,15%.

Tomando os valores da Tabela 21, e os desvios de corrente para o módulo emissor (0,03 ou 0,06 mA, de acordo com a faixa de corrente de operação), pode-se estimar os desvios de intensidade radiante

provenientes dos desvios de corrente. A Tabela 22 apresenta as diferenças entre as correntes de operação ( $\Delta i_O$ ), as diferenças entre as intensidades radiantes médias ( $\Delta \mu_B$ ), os valores estimados para os desvios de intensidade radiante ( $\delta \mu_B$ ) provenientes dos desvios de corrente do módulo emissor ( $\delta i_O$ ), além de seis vezes o valor dos respectivos desvios padrões do branco ( $6\sigma_B$ ):

Tabela 22 – Estimativas dos desvios de intensidade radiante aleatórios.

LED (nm)	$\Delta i_O$ (mA)	$\Delta \mu_B$	$\delta i_O$ (mA)	$\delta \mu_B$	$6\sigma_B$
1720	0,90	126,6	0,06	8,4	933,6
1550	0,90	1286,2	0,06	85,7	8442,0
1200	0,99	198989,6	0,03	6030,0	2285,4
940	0,39	244023,2	0,03	18771,0	2498,5
860	0,06	26763,9	0,03	13382,0	2848,9
720	0,19	39492,4	0,03	6235,7	3139,6
660	0,05	20924,4	0,03	12554,6	4224,3
525	0,06	6858,9	0,03	3429,4	1505,1

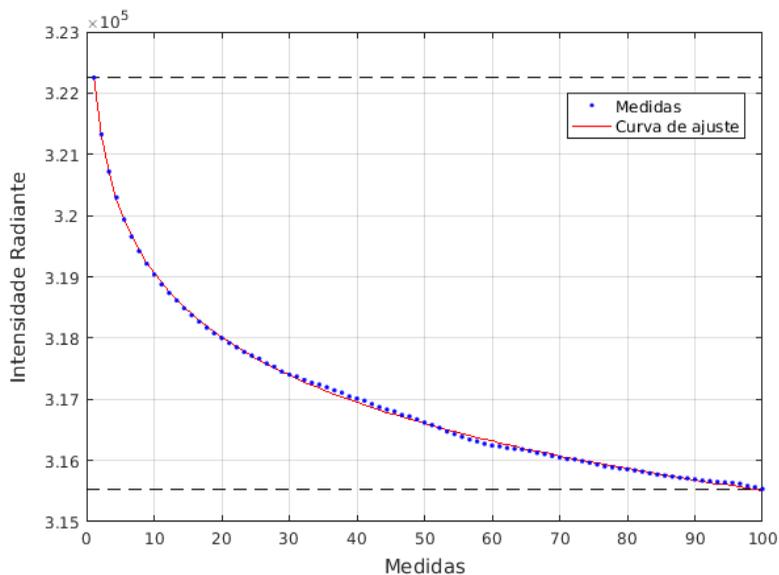
$$\delta = (\delta i / \Delta i) \Delta \mu$$

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Conforme se pode observar, os valores estimados de desvio de intensidade radiante superam as faixas apresentadas de seis desvios padrões medidos no branco, com exceção dos emissores de 1720 e 1550 nm.

Além dos desvios de intensidade radiante aleatórios, percebeu-se a existência de um efeito temporal nos níveis de radiação. A Figura 59 apresenta o efeito temporal de redução do nível de intensidade radiante, a partir do emissor de 1550 nm (com corrente de operação de 200 mA):

Figura 59 – Desvio de intensidade radiante temporal.

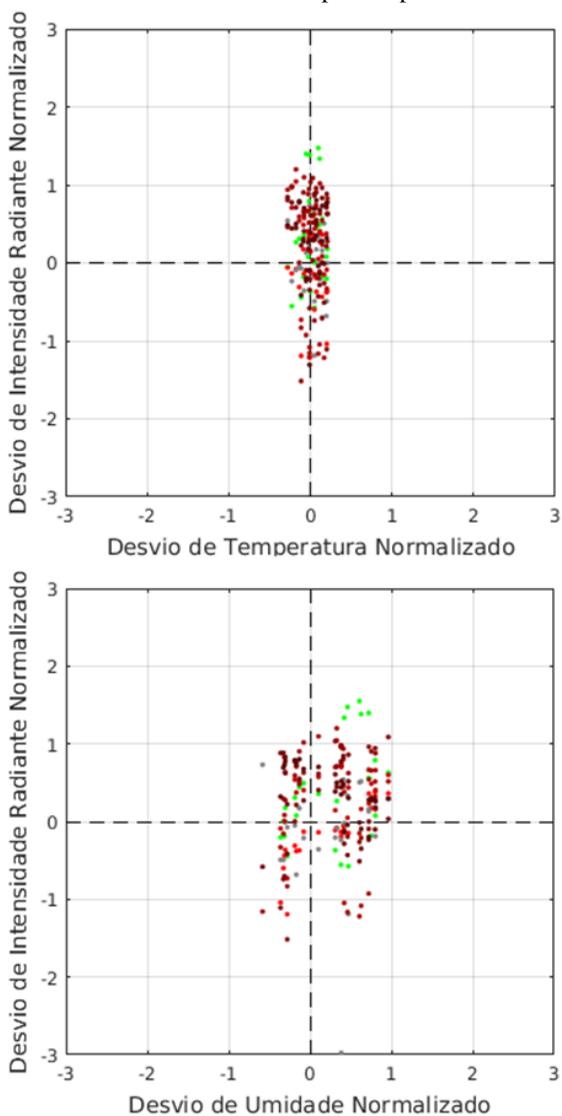


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Exibem-se o valor inicial (linha tracejada superior) e o valor final de intensidade radiante (linha tracejada inferior) observados, além da curva de ajuste aos dados, de característica exponencial (com coeficiente de determinação de 0,99). Cada medida corresponde a uma média amostral calculada num intervalo de 100 ms, de modo que o registro representa um intervalo total de 10 s.

A Figura 60 apresenta os desvios de intensidade radiante medidos no branco, causados por variações de temperatura e de umidade:

Figura 60 – Desvios de intensidade radiante por temperatura e umidade.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Para a apresentação simultânea dos resultados de todos os emissores, os valores de intensidade radiante medidos no branco foram normalizados pela subtração da média e por divisão pelo desvio padrão.

Normalizaram-se, também, os valores de temperatura e de umidade, cujas variações ocorreram nas faixas de 27 a 28 °C e de 78 a 83%, respectivamente. Conforme se observa, os desvios não ultrapassam a faixa de seis (mais ou menos três) desvios padrões.

#### 4.3 MEDIÇÃO DE GLICOSE *IN VIVO* (ESTUDO PILOTO)

Demonstram-se os resultados de predição de glicose, por regressão por mínimos quadrados e por redes neurais, dos dados obtidos de um indivíduo não diabético.

A Tabela 23 apresenta os resultados de regressão por mínimos quadrados pelos dados provenientes de um a oito emissores, para os dois melhores casos (modelos) observados, em termos dos menores erros de predição (RMSE<sub>P</sub>):

Tabela 23 – Predição *in vivo* por regressão por mínimos quadrados.

Primeiros modelos		Segundos modelos	
LED (nm)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)	LED (nm)	RMSE <sub>P</sub> (mg/dL)
940	31,7	1720	33,5
1720, 940	23,5	1550, 940	24,7
1720, 1550, 940	23,0	1720, 940, 660	23,4
1720, 860, 720, 660	21,6	1720, 1550, 940, 525	27,1
1720, 1550, 940, 660, 525	26,5	1720, 1550, 940, 860, 660	27,6
1720, 1550, 1200, 940, 720, 660	27,7	1720, 1550, 940, 860, 660, 525	29,1
1720, 1550, 1200, 940, 720, 660, 525	47,2	1720, 1550, 1200, 940, 860, 660, 525	51,1
1720, 1550, 940, 860, 720, 660, 525	63,1	-	-

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Percebe-se que a regressão por mínimos quadrados pelos dados de dois a seis emissores apresenta os menores erros. A partir de então, o incremento de outras variáveis independentes (dados de emissores) incorre no aumento do erro. Além do mais, os emissores de 1720 e 940 nm aparecem sempre entre os modelos com melhores resultados.

A Tabela 24 exibe os resultados de regressão por redes neurais pelos dados provenientes de um a oito emissores, nos melhores casos observados para modelos com redundância com funções de ativação lineares e sigmoidais (não lineares), em termos dos menores erros de predição ( $RMSE_P$ ):

Tabela 24 – Predição *in vivo* por regressão por redes neurais.

Modelos lineares		Modelos não lineares	
LED (nm)	$RMSE_P$ (mg/dL)	LED (nm)	$RMSE_P$ (mg/dL)
940	28,4	940	28,6
1720, 940	22,5	1200, 940	25,6
1720, 940, 660	19,6	1550, 940, 720	25,3
1720, 1550, 940, 660	18,4	1720, 1550, 940, 720	21,8
1720, 1550, 940, 720, 660	24,3	1720, 1550, 940, 660, 525	24,8
1720, 1550, 940, 860, 660, 525	27,6	1550, 1200, 940, 860, 720, 660	24,7
1720, 1550, 1200, 940, 720, 660, 525	45,1	1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 660	33,6
1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 660, 525	55,9	1720, 1550, 1200, 940, 860, 720, 660, 525	45,4

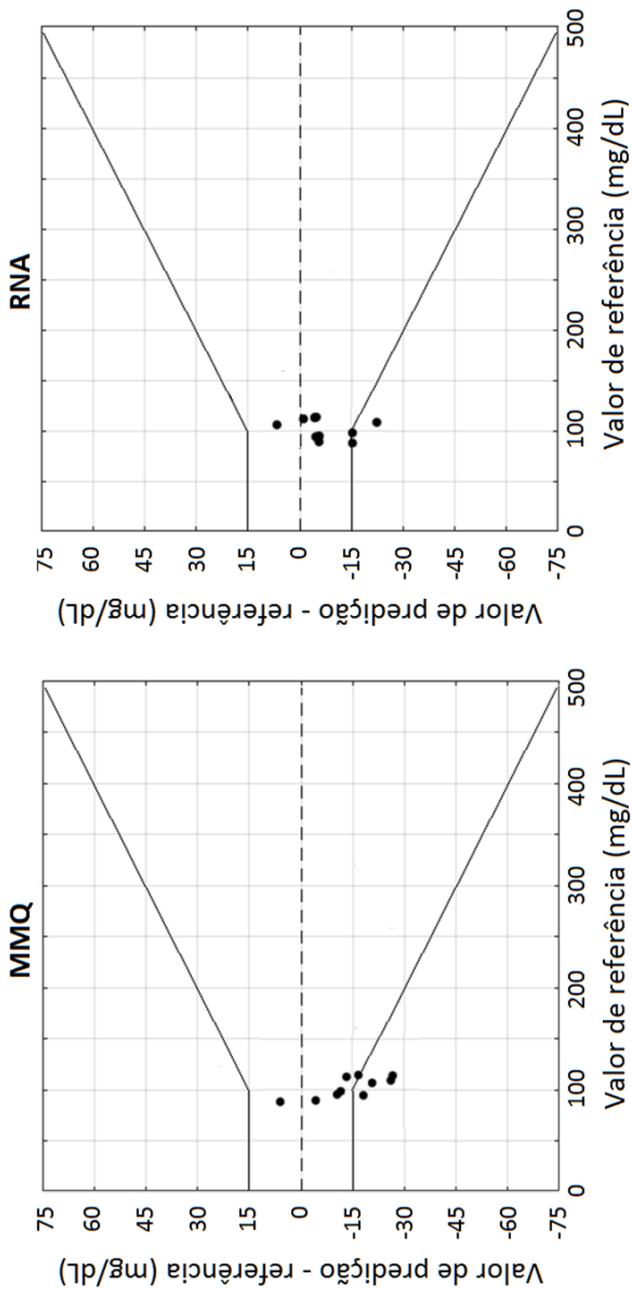
Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se que os erros dos modelos lineares de redes neurais com redundância são inferiores aos respectivos erros dos modelos de regressão por mínimos quadrados, e que, a partir de seis emissores, o incremento de outras variáveis independentes implica em aumento do

erro. Além do mais, os emissores de 1720 e 940 nm aparecem entre todos os modelos com funções de ativação lineares, cujos erros são inferiores aos dos modelos com funções de ativação sigmoidais. Ainda, no caso linear, percebe-se uma sequência de emissores que constituem o modelo construída, quase sempre, a partir dos emissores anteriores. Em ambos os casos, as redes neurais foram treinadas com o conjunto de dados de calibração aumentado, cujos resultados foram melhores do que aqueles cujo treinamento foi realizado com o conjunto de calibração sem interpolação.

A Figura 61 mostra os gráficos de diferença dos melhores resultados obtidos por meio de predição *in vivo*, por regressão por mínimos quadrados (MMQ) e por redes neurais (RNA):

Figura 61 – Gráficos de erro de predição *in vivo*.

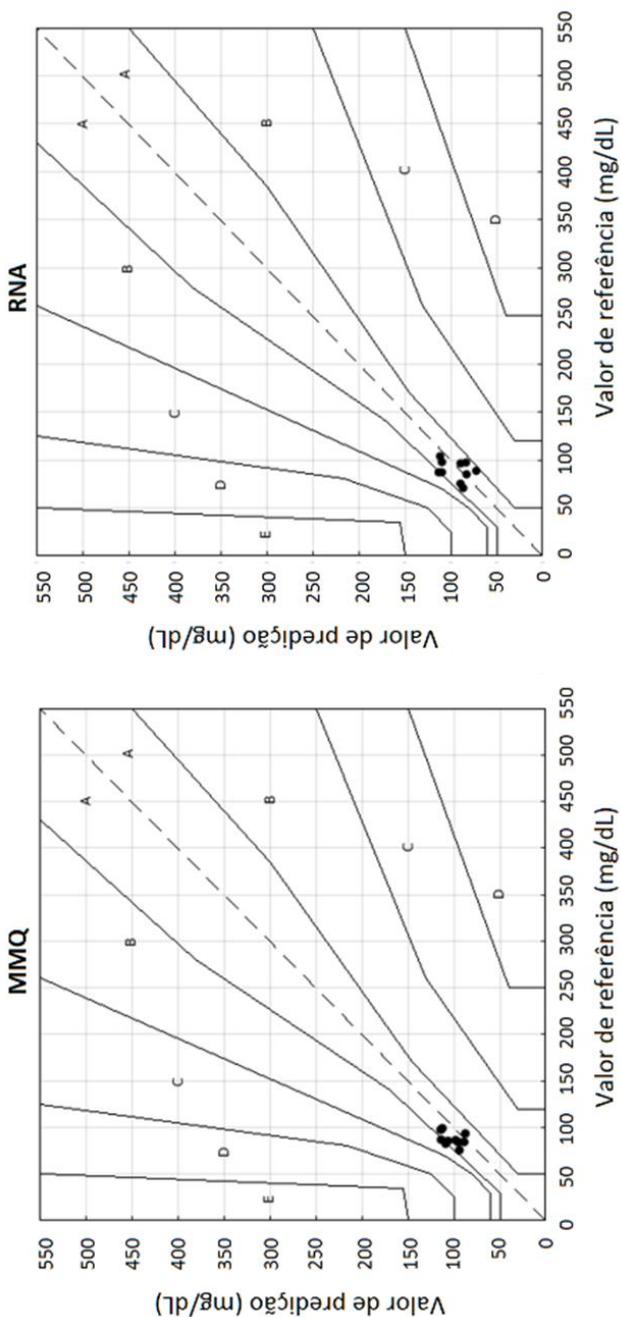


Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se, em ambos os casos, que alguns pontos se localizam fora dos requisitos de acurácia da norma (ISO 15197:2013).

A Figura 62 exhibe as grades de erro de Parkes dos melhores resultados obtidos por meio de predição *in vitro*, por regressão por mínimos quadrados (MMQ) e por redes neurais artificiais (RNA):

Figura 62 – Grades de erro de Parques de predição *in vivo*.



Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observam-se todos os pontos distribuídos proximamente. Em ambos os casos, os pontos localizaram-se nas zonas A ou B da grade de erro de Parkes.

A Tabela 25 aponta, comparativamente, os melhores resultados dos métodos de regressão (MMQ e RNA), em termos do atendimento dos requisitos de acurácia da norma (ISO 15197:2013), dos pontos nas zonas da grade de erro de Parkes e dos desvios (RMSE, MAD e MARD):

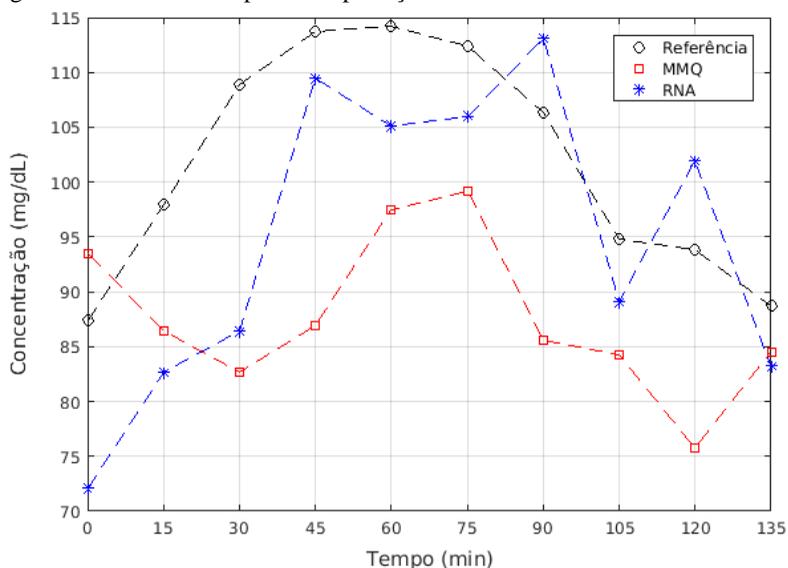
Tabela 25 – Desvios de predição *in vivo*.

Método	LED (nm)	ISO	Parkes (A/B)	RMSE (mg/dL)	MAD (mg/dL)	MARD (%)
MMQ	1720, 860, 720, 660	Não	8/2	21,6	20,5	21,5
RNA	1720, 1550, 940, 660	Não	9/1	18,4	16,1	16,5

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Verifica-se que o melhor de todos os resultados de predição de glicose *in vivo* ocorre para regressão por redes neurais (com redundância, funções de ativação lineares e conjunto de dados aumentado).

A título de ilustração, a Figura 63 apresenta as medidas temporais de glicose, tanto dos valores de referência, como aquelas obtidas pelos melhores resultados em predição *in vivo*:

Figura 63 – Medidas temporais de predição *in vivo*.

Fonte: Produção do próprio autor (2017).

Observa-se que os valores de predição, para ambos os métodos, não seguem, exatamente, o comportamento temporal das medidas de referência.

Nos testes realizados em medição *in vivo*, registraram-se temperaturas na faixa de 25 a 29 °C, e umidades relativas na faixa de 52 a 64%.



## 5 DISCUSSÃO

Discutem-se, nessa seção, os resultados dos testes preliminares de funcionamento básico e de medição de glicose do sistema de instrumentação desenvolvido.

Nos testes de ajuste de corrente, de acordo com o que foi demonstrado (Tabelas 11 a 13), o *driver* do módulo emissor (TLC5926) apresenta desvios de acurácia nos valores de corrente, em termos de erros de exatidão (sistemáticos) e de precisão (aleatórios). A falta de exatidão não é considerada um problema, haja vista que o princípio de medição de glicose se baseia em níveis arbitrários de intensidade radiante (relacionados à corrente) dos emissores. Por outro lado, o instrumento deve, idealmente, apresentar repetibilidade (precisão), isto é, deve fornecer corrente de mesmo valor em qualquer momento, considerando que desvios de corrente nos emissores implicam em desvios nos níveis de intensidade radiante emitida e, conseqüentemente, recebida (transmitida). Caso contrário, os desvios do próprio instrumento podem sobrepor os pequenos sinais de glicose e, dessa forma, acarretar em erros nos resultados.

Em se tratando da gradação CCR (Tabelas 11 e 12), até 50 mA, o desvio aleatório de corrente máximo medido para os canais individuais corresponde a 0,03 mA. Esse valor consiste na precisão mínima do multímetro digital, ou seja, as possíveis variações aleatórias de corrente do *driver* podem representar, na realidade, erros de medição intrínsecos ao multímetro. Acima de 60 mA, o valor observado como desvio máximo para os canais duplos foi de 0,1 mA, igual a resolução do multímetro digital na faixa de corrente em questão. Nesse sentido, estimou-se como desvio máximo de corrente nos canais duplos o dobro do desvio observado nos canais únicos, o que equivale a 0,06 mA. Supõe-se que os desvios, caso provenientes do *driver*, possam ser explicados pelo seu próprio funcionamento, que, apesar do fabricante não apontar a precisão de um canal individual, seu *datasheet* indica que o circuito integrado pode apresentar diferença de até 6% entre dois de seus canais. Em se tratando da gradação PWM implementada por *software* (Tabela 13), em termos de repetibilidade, não se verificou desvio superior à própria precisão do multímetro digital, de 0,03 mA.

Nos casos dos registros provenientes do módulo receptor em configurações sem fotodiodo e com fotodiodo no escuro (Figura 40), observam-se valores em torno de 4096 (entre 4000 e 4200), o zero da escala do conversor (DDC112). Assim, as medidas correspondem, conforme o esperado, a intensidade radiante (corrente no fotodiodo)

praticamente nula. Nos casos de presença em iluminação ambiente, as diferenças nas medidas das duas entradas do conversor são explicadas por dois fatores: disposição dos fotodiodos e sensibilidade à radiação. O fotodiodo de silício (Si), de maior sensibilidade à radiação visível, é posicionado mais próximo da abertura de inserção do dedo, sujeita ao maior nível de iluminação ambiente. Já o fotodiodo de arseneto de índio e gálio (InGaAs), de responsividade ao infravermelho próximo, recebe menor nível de luz da lâmpada fluorescente utilizada como fonte de iluminação, cuja emissão de radiação infravermelha é de baixa intensidade. Assim, para reduzir a influência da luz ambiente, seria conveniente a troca de posição entre os fotodiodos. Apesar disso, optou-se por manter a disposição dos fotorreceptores. Isso, pois, foi dada a preferência por utilizar o fotodiodo de infravermelho próximo (InGaAs) em medidas de radiação transmitida pela falange distal (ponta do dedo), qual apresenta caminho óptico de tecidos intervenientes (osso) reduzido, o que permite menor atenuação da radiação de infravermelho próximo, teoricamente mais adequada do que a radiação visível para a detecção de glicose.

Nos espectros de frequência dos registros do módulo receptor (Figura 41), o pico proeminente em 60 Hz corresponde ao ruído eletromagnético da rede elétrica acoplado à placa de circuito impresso. Já os picos nas frequências múltiplas de 120 Hz podem ser entendidos como ruído da própria fonte de iluminação. A ausência dos picos em 60 Hz nos registros de iluminação ambiente típica e máxima ocorre, pois, esses foram realizados em local diferente dos demais, em ambiente com menor nível de interferência eletromagnética. Desse modo, as componentes variáveis de alta frequência (Figura 40) podem ser explicadas pelo ruído instrumental e/ou pelo ruído da lâmpada fluorescente.

A filtragem por filtro de resposta finita ao impulso (Figura 42) reduz o ruído instrumental em condição de iluminação ambiente típica abaixo de 1, mas implica em atraso temporal de 50 ms, haja vista que o atraso desse tipo de filtro corresponde à metade do seu número de coeficientes (no caso de ordem par), de valor igual a 100. Para registros brutos (sem filtragem) de iluminação ambiente típica acima de 50 ms (Tabela 14), o desvio padrão entre os valores médios de intensidade radiante é inferior a 1. Assim sendo, com o intuito de reduzir a influência da iluminação ambiente nos registros, haja vista o atraso por filtragem de 50 ms e que em registros a partir de 50 ms o desvio padrão é da mesma ordem do ruído pós-filtragem, considerou-se 100 ms como

tempo mínimo adequado para registros em condições típicas de iluminação ambiente.

Nos testes de integração dos módulos emissor e receptor, as diferenças nos níveis das medidas de intensidade radiante provenientes dos emissores (Figura 44), com correntes de operação de 0,2 mA, são decorrentes da potência radiante de cada emissor (dependente da corrente de operação) e da responsividade espectral de cada fotodiodo (dependente do comprimento de onda). Os menores valores para os emissores de 1720, 1550, 1200 e 940 nm são decorrentes da baixa responsividade do fotodiodo de infravermelho próximo (InGaAs), que implica em menores níveis de fotocorrente para uma dada potência radiante. Especificamente, o emissor de 1720 nm apresenta os menores valores de intensidade radiante, devido à sua potência radiante inferior (Tabela 3) e pela menor sensibilidade do fotodiodo ao seu comprimento de onda. Contudo, para correntes de operação de até 10 mA, a intensidade radiante de todos os emissores é suficientemente grande, de modo que o conversor funciona próximo de seu limiar de medição (fundo de escala).

Com base na reta de regressão do emissor de 1720 nm (Figura 45), em concentrações elevadas de glicose, verifica-se o princípio da técnica de espectroscopia de infravermelho próximo, isto é, ao passo que aumenta a concentração de glicose, acontece diminuição da intensidade radiante do sinal óptico, devido à absorção da radiação infravermelha intrínseca à glicose. Segundo aponta a lei de Beer-Lambert (Equação 12), a diminuição da intensidade radiante transmitida por uma solução assume uma característica exponencial de acordo com a concentração do soluto. Contudo, a reta de regressão ajustada aos dados indica uma relação aproximadamente linear para a faixa de concentração medida.

O comportamento de diminuição da intensidade radiante, contudo, não ocorre para todos os emissores. Para o emissor de 1550 nm (Figura 46), à medida que aumenta a concentração de glicose, acontece intensificação da intensidade radiante do sinal óptico. Esse comportamento pode ser explicado pelos fenômenos da dispersão da luz e/ou do deslocamento da água. A concentração de glicose afeta a intensidade da dispersão da luz, de modo que se relata redução da dispersão com o aumento de glicose, ou seja, menor atenuação de sinal óptico. A parcela de absorção pela água diminui à medida que a concentração do soluto aumenta, devido à mudança (diminuição) na proporção molar da água, referida como deslocamento de água. Em outras palavras, no caso em que a radiação é absorvida com mais intensidade por uma molécula de água do que por uma molécula de

glicose, a substituição no caminho óptico de moléculas de água por moléculas de glicose implica em absorção reduzida, ou seja, sinal óptico mais forte.

A componente normalizada de fotopletismografia proveniente do emissor de 1720 nm (Figura 49) apresenta distorções proeminentes. O nível de intensidade radiante de sua componente total (contínua mais alternada, sem normalização), após a transmissão pelo dedo, possui valores próximos a 5000 (abaixo de 1% do fundo de escala), apesar da operação em corrente de 200 mA. Já a componente total proveniente do emissor de 660 nm, que não apresenta distorções nítidas, possui nível de intensidade radiante bem mais elevado (superior a 50% do fundo de escala), com corrente de operação de 40 mA. Isso ocorre, pois, níveis médios de intensidade radiante (sinais) menores são mais suscetíveis à distorção pelo ruído instrumental. Os pequenos níveis de sinais após transmissão transdérmica podem ser explicados pela baixa potência radiante do emissor, pela baixa sensibilidade do respectivo fotodiodo e/ou pela alta absorção de radiação pelo dedo (água, tecidos) no comprimento de onda.

Optou-se pela interrupção do fluxo de sangue (Figura 50) como forma prática de remoção das variações decorrentes da característica pulsátil das componentes de fotopletismografia e, principalmente, devido ao aumento do sinal óptico pela oclusão, conforme aponta a literatura. Nota-se um aumento mais significativo na intensidade radiante média (sinal) no caso do emissor de 940 nm, do que no caso do emissor de 660 nm. A radiação vermelha é absorvida principalmente pela desoxihemoglobina, enquanto que a radiação infravermelha é absorvida pela oxihemoglobina (Figura 13). Nesse sentido, presume-se que o aumento menos significativo do sinal do emissor de 660 nm pode estar relacionado, em parte, com o aumento da concentração da hemoglobina sem oxigênio, e que uma parcela do aumento mais significativo do sinal do emissor de 940 nm decorre da diminuição da hemoglobina com oxigênio, haja vista a suspensão do fluxo sanguíneo. Caso esteja correta a suposição anterior, o tempo de oclusão anterior à medição de glicose é um fator que deve ser considerado e controlado, haja vista que os sinais de ambos os emissores apresentarão dependência temporal.

Os valores de relação sinal-ruído instrumental (Tabela 15) inferiores a 500, para os emissores de 1720 e 1550 nm, ocorrem por baixos níveis de sinais, decorrentes da alta absorção pela água da radiação nos respectivos comprimentos de onda, e por maiores níveis de ruído instrumental. Segundo os cálculos, para os demais emissores, a

relação sinal-ruído instrumental assume valores superiores a 60000, o que atende o requisito de desempenho *in vitro*, o qual recomenda valores acima de 10000. Verifica-se que os níveis de ruído instrumental do sistema são maiores na operação dos emissores do que na condição de iluminação ambiente típica. Isso, pois, os sinais dos emissores são acompanhados de ruído adicional, proveniente de ruído eletromagnético da rede elétrica acoplado à placa de circuito dos emissores. A redução desses níveis seria possível mediante o desenvolvimento de outra placa para os emissores, ou mesmo por filtragem digital, opção para qual se deu preferência.

Como na repetição de um experimento os dados obtidos pelo sistema podem apresentar variações aleatórias (intrínsecas e/ou extrínsecas ao sistema), além da regressão pelos dados amostrais, realizou-se também regressão pelos valores limites do intervalo de confiança (95%) dos coeficientes de regressão (Figura 52). Assim, no lugar do uso de parâmetros (coeficientes de regressão) amostrais (observados), optou-se por trabalhar com a estimativa de valores plausíveis para os parâmetros da população (reais).

A relação sinal-ruído de medição analítica (Figura 53) é dependente da concentração de glicose e da corrente de operação no emissor. O incremento de moléculas (concentração) de glicose em solução resulta em aumento do efeito da absorção (e/ou redução da dispersão, e/ou aumento do deslocamento de água). Já a elevação da corrente de operação é seguida por aumento da intensidade radiante média (sinal instrumental) e, conseqüentemente, aumento da intensidade de absorção. Os dois efeitos juntos são traduzidos como intensificação do sinal de medição analítica da glicose.

A relação sinal-ruído e os limites de medição analítica (Figura 54) são inversamente proporcionais, isto é, o aumento da primeira incorre na redução dos últimos. Além do mais, a relação sinal-ruído e os limites de medição analítica (Tabela 16) dependem do comprimento de onda do emissor, pois a intensidade do sinal de medição analítica de glicose é particular para cada banda espectral. Comparativamente, os limites de medição analítica dos emissores de 1720 e 1550 nm são os maiores (e, inversamente, os valores de relação sinal-ruído de medição analítica são os menores), apesar de localizados na região do primeiro sobretom (de absorção relativamente mais intensa). Já os limites de medição dos emissores 1200, 940 e 860 nm são inferiores, os quais são localizados na região de sobretom de segunda ou maior ordem (de absorção mais fraca). Esses resultados indicam a relação direta das duas

definições de relação sinal-ruído utilizadas (instrumental e de medição analítica) com o sinal instrumental (Tabela 15).

Os limites de medição analítica calculados se tratam, na realidade, de métricas para o caso de regressão linear simples, e não representam a capacidade de predição de glicose dos modelos de regressão múltipla. Ainda assim, optou-se pela utilização dessas estimativas como forma de avaliação de desempenho do instrumento, em detrimento de outras possíveis, haja vista o uso frequente em instrumentos de análise química.

Em regressão linear simples (Tabela 17), o emissor de 660 nm apresenta bom ajuste aos dados de calibração ( $R^2$  igual a 0,96) e de validação (RMSE igual a 31,5 mg/dL). Contudo, isso não garante erros de teste tão pequenos (RMSE igual a 225,1 mg/dL). Nesse sentido, após a determinação de um possível modelo (com bons resultados em calibração e validação), o mesmo deve ser confrontado com novo conjunto de dados (teste). A consideração de um modelo como ótimo somente pelos dados de calibração e de validação pode, na realidade, representar apenas uma relação estatística forte com os dados em questão. Um modelo representativo dos dados deve possuir, ao mesmo tempo, coeficiente de determinação próximo à unidade, erros reduzidos em dados preliminares e em testes subsequentes. Assim, a consideração de qualidade de um modelo deve ser feita somente após os resultados em conjunto de teste, ou pela utilização de algum outro critério coerente.

Para predição de glicose *in vitro* por regressão por mínimos quadrados (Tabela 18), utilizaram-se somente os dados sem redundância (uma variável independente por emissor). O uso de redundância (duas variáveis independentes provenientes de um mesmo emissor, de dados obtidos em diferentes correntes de operação), não demonstrou melhorias nos resultados de predição. Já em regressão por redes neurais (Tabela 19), o uso redundância resultou em melhoria dos modelos, isto é, redução dos erros de predição. Além do mais, no caso dos modelos com redundância, percebe-se uma sequência bem definida dos emissores que constituem o modelo, construída sempre a partir dos emissores anteriores. Assim, presume-se que, para um novo conjunto de dados de teste, a consistência dos resultados de predição seja mantida. Na estrutura das redes neurais, utilizaram-se funções de ativação lineares e sigmoidais, contudo, obtiveram-se os melhores resultados por funções lineares.

Para ambos os métodos de regressão múltipla, o emissor de 1720 nm fez parte dos modelos com melhores resultados em predição, apesar dos seus valores reduzidos de relação sinal-ruído (instrumental e de

medição analítica). Dentre todas as métricas calculadas, os limites de medição analítica (Tabela 16) e os desvios (Tabela 20) são superiores a 1 mg/dL de glicose, valor referente ao requisito de desempenho *in vitro*, apontado pela literatura como necessário para que um instrumento forneça resultados aceitáveis na medição de níveis fisiológicos de glicose em tecido humano. Segundo a literatura, quando consideradas as condições de temperatura e umidade ambientais e do próprio paciente, os resultados de predição de glicose melhoram consideravelmente. Todavia, em tentativas de uso dos valores de temperatura e de umidade nos modelos de calibração, não se obteve melhoria nos resultados de predição.

Em análise de desvios, os maiores coeficientes de variação são provenientes dos emissores de 1720 e 1550 nm (Tabela 21), aqueles que não apresentam distribuição normal. Para os demais emissores, o coeficiente de variação calculado é menor ou igual a 0,15%. Ainda que proporcionalmente pequenas, essas variações dos sinais instrumentais são suficientemente grandes, a ponto de serem confundidas com variações de concentração de glicose.

Para a estimativa dos desvios aleatórios de intensidade radiante (Tabela 22), considerou-se uma relação linear entre os valores de corrente de operação do emissor e as medidas do sistema, haja vista as relações tipicamente lineares em diodos emissores de luz (entre corrente de operação e intensidade radiante) e fotodiodos (entre irradiância e fotocorrente). Para os emissores de 1720 e 1550 nm, tomou-se o desvio de corrente do módulo emissor de 0,06 mA (levando em consideração as correntes de operação superiores a 50 mA). Para os demais emissores, adotou-se o desvio de corrente de 0,03 mA (devido às correntes de operação inferiores a 50 mA). No lugar de utilizar a amplitude observada dos desvios (Figura 58), preferiu-se usar o valor de seis vezes o desvio padrão do branco, o qual representa 99,7% dos dados de uma distribuição normal real, de forma que o valor consiste numa representação melhor da amplitude da distribuição. Posto que os valores estimados de desvio de intensidade radiante superam a faixa de seis desvios padrões, com exceção dos emissores de 1720 e 1550 nm, infere-se que os desvios de intensidade radiante observados são provenientes dos desvios aleatórios de corrente do módulo emissor.

Os emissores de 1720 e 1550 nm apresentam coeficientes de variação mais elevados. Isso, pois, ambos exibem desvio temporal de intensidade radiante acentuado (Figura 59), com característica exponencial. Assim, por exibirem tal característica, fica clara a rejeição da hipótese de normalidade para suas distribuições. Para esses dois

emissores, as correntes de operação empregadas nos testes *in vitro* são superiores a 100 mA, haja vista o sinal instrumental reduzido, causado pela alta absorção da água. Para os demais emissores, as correntes de operação não superam o valor de 5 mA. Nesse sentido, presume-se que o efeito temporal observado seja causado pelo aumento da temperatura dos emissores, dados os valores mais elevados de corrente.

Os *datasheets* de LEDs apresentam, em alguns casos, as curvas da relação entre o fluxo (potência) radiante e a temperatura ambiente, também de característica exponencial. Tipicamente, a equação para a potência radiante é uma exponencial negativa da temperatura de junção do emissor, qual é função da temperatura ambiente e da corrente de operação. Ou seja, um aumento de temperatura (do ambiente ou do próprio emissor) causa redução da potência radiante, fenômeno que pode explicar os desvios temporais de intensidade radiante. Assim, tanto a potência dos sinais instrumentais (ópticos), quanto os desvios instrumentais (não aleatórios), são maiores de acordo com a corrente de operação dos emissores (caso elevadas), de modo que ocorre uma relação de compromisso na razão sinal-ruído instrumental.

Além dos desvios do próprio instrumento, tentou-se avaliar os desvios provocados por fatores ambientais como variações de temperatura e de umidade (Figura 60). Tendo em vista que o aumento da temperatura ambiente reduz a potência radiante dos emissores e, além do mais, diminui a sensibilidade dos fotodiodos à radiação, esperava-se visualizar uma distribuição de pontos com característica de reta decrescente passando pela origem. Considerando que o aumento da umidade relativa implica em mais moléculas de água (na forma de vapor) no caminho óptico entre os emissores e os fotodiodos, esperava-se a redução dos níveis de intensidade radiante, decorrente da absorção pela porção adicional de vapor d'água. Entretanto, em nenhum dos casos visualizaram-se as características esperadas. Como os desvios de intensidade radiante observados não ultrapassam a faixa de seis (mais ou menos três) desvios padrões, as variações de intensidade radiante são decorrentes, provavelmente, dos desvios aleatórios intrínsecos ao instrumento, e não das variações ambientais.

A predição de glicose *in vivo* por regressão por mínimos quadrados (Tabela 23) e por redes neurais (Tabela 24) apresenta, comparativamente, resultados semelhantes à predição *in vitro*. Novamente, os erros são reduzidos para até cinco ou seis emissores em ambos os casos, os erros de redes neurais com redundância são inferiores aos respectivos erros dos modelos de regressão por mínimos quadrados e, no caso de funções de ativação lineares, percebe-se uma

sequência de emissores que constituem os modelos construída, quase sempre, a partir dos emissores anteriores. Apesar da característica de absorção não linear do sangue, os erros das redes neurais lineares mostraram-se também inferiores aos dos modelos com funções de ativação sigmoidais (não lineares). Os resultados superiores para as redes treinadas com o conjunto de dados de calibração aumentado, em comparação com as redes treinadas com o conjunto de dados de calibração (sem interpolação), decorrem, presumidamente, do aumento do conjunto de dados de treinamento. Em todos os casos, os modelos utilizados em predição são próprios somente para o indivíduo em que foi realizada a coleta de dados, de modo que são modelos individuais, e não universais.

Na análise de erro pela grade de Parkes em predição de glicose *in vivo* (Figura 62), os pontos distribuídos proximalmente são explicados pela diminuta variação da glicemia em um indivíduo não diabético, no caso observado entre 80 e 120 mg/dL de glicose sanguínea. Os melhores modelos em medição *in vivo* (Tabela 25) diferem daqueles *in vitro* (Tabela 20). Contudo, o emissor de 1720 nm aparece entre todos os melhores resultados de predição, de forma que aparenta ser adequado para uso em medição de glicose. No caso de medição *in vivo*, juntamente com o emissor de 1720 nm, o emissor de 660 nm aparece entre os principais resultados, além do que, o par formado pelos emissores de 1720 e 940 nm também apresenta erros pequenos. Os valores de 940 e 660 nm correspondem aqueles comumente utilizados em oximetria de pulso.

Num primeiro olhar, poder-se-ia pensar que o sistema apresenta resultados promissores no estudo piloto em medição *in vivo*. Contudo, haja vista que tanto a calibração como o teste ocorreram em faixa estreita de glicemia (80 a 120 mg/dL), é de se esperar que os modelos de regressão produzam resultados aparentemente aceitáveis, dentro dessa faixa. Assim, os resultados obtidos não implicam, necessariamente, em bom funcionamento do instrumento, mas na capacidade dos modelos de regressão de ajuste aos dados. Somente no caso da repetição das medições em períodos subsequentes (de dias e meses), com os modelos previamente estabelecidos, com resultados semelhantes, em diferentes condições ambientais, a validação do instrumento poderia ser confirmada.

Com o intuito de melhora no desempenho do instrumento, três fontes de erro necessitam ser criticamente analisadas: os desvios intrínsecos ao dispositivo; os efeitos fisiológicos no local do corpo de medição; e os fatores ambientais, para os quais os dois primeiros itens

apresentam dependência. Em se tratando do instrumento, diversas melhorias de *hardware* e de *software* (processamento digital) podem ser realizadas, as quais podem ser subdivididas em termos de aumento do sinal instrumental (em sensibilidade e seletividade), em redução do ruído instrumental e dos desvios aleatórios, e da modelagem dos demais desvios externos ao dispositivo.

Para o aumento da sensibilidade do sinal óptico, a utilização de emissores com potência radiante mais intensa e/ou receptores com maior responsividade (maior fotocorrente por potência radiante) é possivelmente vantajosa. Contudo, deve-se atentar para o efeito de temperatura no caso de operação dos emissores com correntes elevadas. Em quesito de seletividade, estudos apontam a banda de 2270 nm como ideal para medição de glicose em concentração em nível fisiológico, porém, os custos de emissores na banda de combinação são, ainda, bastante elevados. Todavia, a partir do desenvolvimento de novas tecnologias de semicondutores, esses valores tendem a sofrer redução. A título de exemplo, existe no mercado atual um circuito integrado (NSP32) com emissão na banda de 400 a 1000 nm, com resolução de 10 a 30 nm, de tamanho reduzido (7,5 x 6,5 x 5,7 mm). Esse tipo de tecnologia com múltiplos comprimentos de onda é ideal para aplicações de espectroscopia.

Em se tratando da redução do ruído instrumental, novos projetos das placas de circuito impresso são pertinentes, principalmente para a placa dos emissores. Circuitos integrados como o conversor de digitalização de carga (DDC112) tratam-se de soluções otimizadas, completas, de fácil utilização e de excelente desempenho, cuja utilização é recomendada. Pela pesquisa de outros circuitos integrados, presume-se que o *driver* de corrente constante (TLC5926) possa ser substituído por partes semelhantes, com melhores especificações de acurácia. Ainda assim, é muito provável que os desvios aleatórios continuem prejudicando os limites de medição analítica.

No sentido de reduzir os efeitos dos desvios aleatórios, no lugar de trabalhar com valores absolutos de intensidade radiante, propõe-se a investigação do uso de valores relativos, seja por método semelhante ao utilizado em oximetria de pulso, seja pelo uso de medidas de absorvância. No caso do instrumento desenvolvido, as medidas baseiam-se somente nos níveis de intensidade radiante transmitida que chegam no fotorreceptor ( $I_T$  da lei de Beer-Lambert, da Equação 12). Em todas as medições, considerou-se constante o valor para a intensidade radiante inicial ( $I_0$  da lei de Beer-Lambert, da Equação 12). Porém, na prática, há desvios nesses níveis de intensidade radiante, de forma que os erros

nesse valor são identificados como variações da concentração de glicose. É plausível que a mensuração dos sinais ópticos iniciais por meio de outro fotodiodo seja capaz de aprimorar os resultados de medição de glicose, tanto *in vitro*, como *in vivo*.

As demais fontes de erro, provenientes do local do corpo de medição e dos fatores ambientais, necessitam ser compreendidas e modeladas por técnicas adequadas. Inicialmente, no caso de regressão linear simples, uma possível alternativa é a regressão de Deming, a qual considera erros nas variáveis independente e dependente, o que ocorre para as medidas de referência provenientes de um glicosímetro. Para regressão múltipla, linear ou não linear, a utilização de máquina de vetores de suporte pode ser vantajosa, haja vista que o método converge para mínimos globais, enquanto que, no caso de redes neurais artificiais, a convergência é para um mínimo local.



## 6 CONCLUSÃO

A contribuição para o desenvolvimento de um sistema de medição não invasiva de glicose, capaz de fornecer medidas com acurácia em conformidade com as normas vigentes, consistiu no objetivo principal deste trabalho.

A metodologia proposta foi constituída pelas etapas de desenvolvimento de um instrumento e de testes de validação. Os testes de validação foram realizados em modelo *in vitro* composto por água desmineralizada e glicose em diferentes concentrações. Como forma de estudo piloto, realizou-se a medição de glicose *in vivo* em um indivíduo não diabético.

O conversor de digitalização de carga do instrumento apresentou operação conforme as especificações do fabricante e com baixo nível de ruído em condições típicas de iluminação ambiente. O instrumento apresentou a capacidade de medição de glicose *in vitro* e de aquisição transdérmica não invasiva de sinais biomédicos, atestando seu princípio de funcionamento básico. Contudo, em termos dos requisitos de desempenho *in vitro*, não foram completamente atendidos os critérios de relação sinal-ruído instrumental, nem do limite de quantificação. Em predição *in vitro*, o instrumento apresentou, como melhores resultados, os valores MAD de 11,8 mg/dL e MARD de 5%, os quais advieram das redes neurais artificiais.

Segundo a menor de todas as estimativas do limite do branco e o melhor resultado em predição *in vitro*, os desvios do instrumento em termos de concentração são de, ao menos, 11,0 mg/dL de glicose. Esses erros de concentração são decorrentes, provavelmente, dos desvios intrínsecos ao próprio instrumento e, possivelmente, de fatores externos relacionados à execução dos experimentos (preparo das soluções de glicose, variações na posição da cubeta). De acordo com a análise de desvios intrínsecos, a falta de precisão do instrumento é proveniente de variações aleatórias da corrente fornecida pelo *driver* dos emissores, as quais causam variações aleatórias dos sinais ópticos de até 0,15%. Além dessas variações, observou-se a diminuição da intensidade radiante dos emissores, provocada pela elevação da temperatura de junção.

De forma geral, atingiu-se o objetivo do trabalho, haja vista que foram descritos os aspectos fundamentais da técnica de espectroscopia (com potencial aplicação em outras áreas da engenharia biomédica), foi desenvolvido um instrumento de medição de glicose (com funcionamento básico atestado) e foi estabelecida uma metodologia para medição da glicemia em pacientes (testada num indivíduo em estudo

piloto). Entretanto, aperfeiçoamentos técnicos são ainda necessários para o desempenho adequado do instrumento na medição não invasiva da glicemia. Inúmeras fontes de erro precisam ser eliminadas ou compensadas por um método de calibração: os desvios intrínsecos ao próprio instrumento (*e.g.*, variações aleatórias e sistemáticas) e os efeitos fisiológicos (*e.g.*, variações de lipídeos e hematócritos), ambos dependentes de fatores ambientais (*e.g.*, temperatura e umidade).

No sentido metodológico (para trabalhos futuros), recomenda-se partir de modelos simplificados (*e.g.*, glicose em água) e avançar para modelos mais complexos, como fantasmas (*e.g.*, glicose em suspensão de lipídeos) que simulam as propriedades dos locais alvo de medição. Somente após a demonstração de resultados em modelos *in vitro* deve-se iniciar os testes com pacientes, tendo em consideração que, em medição *in vivo*, as variações nas medidas são ainda maiores. De todo modo, acredita-se que o desenvolvimento de dispositivos não invasivos é uma tendência tecnológica e, graças às diversas vantagens que oferecem, em questão de tempo, quando de interesse por empresas com capacidade financeira e de recursos humanos, essas tecnologias serão implementadas com êxito e substituirão os métodos correntes de medição invasiva de glicose.

## REFERÊNCIAS

ADA: BLOOD GLUCOSE TESTING. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

ADA: CHECKING YOUR BLOOD GLUCOSE. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html>>. Acesso em: 11 jun. 2015.

ADA: DIAGNOSING DIABETES AND LEARNING ABOUT PREDIABETES. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/>>. Acesso em: 25 ago. 2015.

ADA: HYPOGLYCEMIA. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/hypoglycemia-low-blood.html>>. Acesso em: 22 ago. 2015.

A GLOSSARY OF SPECTROSCOPIC TERMS. Disponível em: <<https://oceanoptics.com/glossary/>>. Acesso em: 21 fev. 2016.

AMIR, O. ET AL. Continuous Noninvasive Glucose Monitoring Technology Based on “Occlusion Spectroscopy”. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 1, n. 4, p. 463-469, 2007.

ATKINS, P.; DE PAULA, J. *Physical chemistry*. 9 ed. New York: W.H. Freeman and Co., 2010.

BARKER, S. ET AL. Measurement of Carboxyhemoglobin and Methemoglobin by Pulse Oximetry. *Anesthesiology*, v. 105, n. 5, p. 892-897, 2006.

BOND ENERGY. Disponível em: <<https://www.boundless.com/chemistry/textbooks/boundless-chemistry-textbook/basic-concepts-of-chemical-bonding-9/bond-energy-and-enthalpy-77/bond-energy-350-3604/>>. Acesso em: 14 out. 2015.

BONORA, E.; TUOMILEHTO, J. The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement\\_2/S184](http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_2/S184)>. Acesso em: 25 ago. 2015.

BURNS, D. *Handbook of near-infrared analysis*. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.

BAKER, B. Sensors - Articles. Disponível em: <[http://archives.sensormag.com/articles/0697/photo\\_s/](http://archives.sensormag.com/articles/0697/photo_s/)>. Acesso em: 22 fev. 2016.

CAPACITIVE-BASED GALVANIC ISOLATION VS. OPTOCOUPLER TECHNOLOGY. Disponível em: <[https://e2e.ti.com/blogs\\_/b/analogwire/archive/2014/05/16/capacitive-based-galvanic-isolation-vs-optocoupler-technology-who-wins](https://e2e.ti.com/blogs_/b/analogwire/archive/2014/05/16/capacitive-based-galvanic-isolation-vs-optocoupler-technology-who-wins)>. Acesso em: 10 mar. 2016.

CASTRO JÚNIOR, R. Glicosímetro de Pulso. Escola Politécnica, 2010.

CHO, O. Noninvasive Measurement of Glucose by Metabolic Heat Conformation Method. Clinical Chemistry, v. 50, n. 10, p. 1894-1898, 2004.

CHERNECKY, C.; BERGER, B. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, 2013.

CHUNG, J. ET AL. Recent Advances in Noninvasive Glucose Monitoring. Medical Devices: Evidence and Research, p. 45, 2012.

COMBINATION BANDS, OVERTONES AND FERMI RESONANCES. Disponível em: <[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Spectroscopy/Vibrational\\_Spectroscopy/Vibrational\\_Modes/Combination\\_Bands%2C\\_Overtones\\_and\\_Fermi\\_Resonances](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Vibrational_Modes/Combination_Bands%2C_Overtones_and_Fermi_Resonances)>. Acesso em: 12 set. 2015.

CUNNINGHAM, D.; STENKEN, J. In vivo glucose sensing. 1. ed. Hoboken, N.J.: Wiley, 2010.

DESIGN CONSIDERATIONS FOR MIXED-SIGNAL - HOW TO DESIGN A PCB LAYOUT. 1. ed. E2V Semiconductors, 2016.

DIABETES: OUTLOOK FOR MONITORING, MANAGEMENT AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT. MedMarket Diligence, 2012. Disponível em: <<http://blog.mediligence.com/2012/04/18/diabetes-outlook-for-monitoring-management-and-technology-development/>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

DIABETES UK: COMPLICATIONS. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/complications/>>. Acesso em: 22 ago. 2015.

DIABETES UK: DIABETES AND HYPERGLYCAEMIA. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.uk/Diabetes-and-hyperglycaemia/>>. Acesso em: 22 ago. 2015.

DIABETES UK: TESTING. Disponível em:  
<<https://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/Managing-your-diabetes/Testing/>>. Acesso em: 13 jul. 2015.

DIABETES UK: THE BASICS. Disponível em:  
<<https://www.diabetes.org.uk/Diabetes-the-basics/>>. Acesso em: 21 ago. 2015.

DIAGRAM OF BEER-LAMBERT LAW. Disponível em:  
<[https://www.researchgate.net/figure/224830958\\_fig2\\_Fig-3-Diagram-of-Beer-Lambert-absorption-of-a-beam-of-light-as-it-travels-through-a](https://www.researchgate.net/figure/224830958_fig2_Fig-3-Diagram-of-Beer-Lambert-absorption-of-a-beam-of-light-as-it-travels-through-a)>. Acesso em: 13 out. 2015.

DIMMING LEDS VIA PWM AND CCR - Application Note - Lutron. Disponível em:  
<<http://www.lutron.com/TechnicalDocumentLibrary/048360.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2016.

DUAL CURRENT INPUT 20-BIT ANALOG-TO-DIGITAL CONVERTER. 1. ed. Texas Instruments, 2004.

DUH, S.; DENIS COOK, J. Laboratory Reference Range Values. Disponível em:  
<<http://stedmansonline.com/webFiles/Dict-Stedmans28/APP17.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2015.

ELECTROMAGNETIC RADIATION. Chemistry LibreTexts. Disponível em:  
<[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Spectroscopy/Electronic\\_Spectroscopy/Electronic\\_Spectroscopy\\_Basics/Electromagnetic\\_Radiation](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy_Basics/Electromagnetic_Radiation)>. Acesso em: 29 set. 2015.

ELECTROMAGNETIC SPECTROSCOPIC MEASUREMENTS. Disponível em:  
<[http://academlib.com/23920/environment/electromagnetic\\_spectroscopic\\_measurements\\_raman](http://academlib.com/23920/environment/electromagnetic_spectroscopic_measurements_raman)>. Acesso em: 7 out. 2015.

ELECTRONIC SPECTROSCOPY BASICS. Disponível em:  
<[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Spectroscopy/Electronic\\_Spectroscopy/Electronic\\_Spectroscopy\\_Basics](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy_Basics)>. Acesso em: 10 set. 2015.

ELSIR, S.; FARIS, H. A Comparison between Regression, Artificial Neural Networks and Support Vector Machines for Predicting Stock Market Index. International Journal of Advanced Research in Artificial Intelligence, v. 4, n. 7, 2015.

FDA: ARTIFICIAL PANCREAS. Disponível em: <<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/HomeHealthandConsumer/ConsumerProducts/ArtificialPancreas/ucm259548.htm>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

FERRANTE DO AMARAL, C.; WOLF, B. Current development in non-invasive glucose monitoring. *Medical Engineering & Physics*, v. 30, n. 5, p. 541-549, 2008.

FRECKMANN, G. ET AL. Analytical Performance Requirements for Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose With Focus on System Accuracy. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 9, n. 4, p. 885-894, 2015.

FROSCH, R. Constant-Voltage vs. Constant-Current LED Drivers.

GEDDES, C. *Glucose Sensing*. 1. ed. New York, N.Y: Springer, 2006.

GEYER, A. O Processo Regulatório de Glicosímetros e Auto-testes de Glicose no Âmbito da ANVISA. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br/painelsetorial/palestras/augusto-geyer.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.

GHOSH, C.; MUKHOPADHYAY, P.; GHOSH, S.; PRADHAN, M. Insulin sensitivity index (ISI<sub>0, 120</sub>) potentially linked to carbon isotopes of breath CO<sub>2</sub> for pre-diabetes and type 2 diabetes. *Scientific Reports*, v. 5, n. 1, 2015.

GLUCOSE AN OVERVIEW. Disponível em: <<http://glycolysis.co.uk/glucose/>>. Acesso em: 12 out. 2015.

GLUCOTRACK: PURCHASE. Disponível em: <<http://glucotrack.co.nz/purchase.html>>. Acesso em: 20 ago. 2015.

GRODZKI, L. The Comparison of the Pulse and Constant-current LED Driving. *Przeład Elektrotechniczny*, v. 89, 2013.

GUTMAN, S. ET AL. Regulatory Aspects of Noninvasive Glucose Measurements. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 4, n. 6, p. 779-781, 2002.

HDC1080 LOW POWER, HIGH ACCURACY DIGITAL HUMIDITY SENSOR WITH TEMPERATURE SENSOR. Texas Instruments, 2016.

HELD, G. *Introduction to light emitting diode technology and applications*. 1. ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2009. p. 116

HUGHES, M. The Business of Self-Monitoring of Blood Glucose: A Market Profile. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 3, n. 5, p. 1219-1223, 2009.

INSTRUMENTAL DEVIATION FROM BEER'S LAW. Disponível em: <<https://terpconnect.umd.edu/~toh/models/BeersLaw.html>>. Acesso em: 20 set. 2015.

INTRODUCTION TO NIR SPECTROSCOPY. Impublications. Disponível em: <<http://www.impublications.com/content/introduction-nir-spectroscopy-0>>. Acesso em: 2 out. 2015.

INTRODUCTION TO VIBRATIONS. Disponível em: <[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Spectroscopy/Vibrational\\_Spectroscopy/Vibrational\\_Modes/Introduction\\_to\\_Vibrations](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Vibrational_Modes/Introduction_to_Vibrations)>. Acesso em: 10 set. 2015.

ISO774X HIGH-SPEED, ROBUST-EMC REINFORCED QUAD-CHANNEL DIGITAL ISOLATORS. Texas Instruments, 2016.

JENSEN, P.; BAK, J.; ANDERSSON-ENGELS, S. Influence of Temperature on Water and Aqueous Glucose Absorption Spectra in the Near- and Mid-Infrared Regions at Physiologically Relevant Temperatures. *Applied Spectroscopy*, v. 57, n. 1, p. 28-36, 2003.

KHALIL, O. Non-Invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 6, n. 5, p. 660-697, 2004.

KHALIL, O. Spectroscopic and Clinical Aspects of Noninvasive Glucose Measurements. *Clinical Chemistry*, v. 45, n. 2, p. 165-177, 1999.

KULCU, E. ET AL. ADA: Physiological Differences Between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human Subjects. Acesso em: 15 ago. 2015.

LEITE, D.; PRADO, R. Espectroscopia no infravermelho: uma apresentação para o Ensino Médio. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 34, n. 2, p. 1-9, 2012.

LITTLE, T. Method Validation Essentials, Limit of Blank, Limit of Detection, and Limit of Quantitation. Disponível em: <<http://www.biopharminternational.com/method-validation-essentials-limit-blank-limit-detection-and-limit-quantitation>>. Acesso em: 2 nov. 2015.

LIU, J.; LIU, R.; XU, K. Accuracy of Noninvasive Glucose Sensing Based on Near-Infrared Spectroscopy. *Applied Spectroscopy*, v. 69, n. 11, p. 1313-1318, 2015.

LOSOYA, A. ET AL. State of the art and new perspectives in non-invasive glucose sensors. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, v. XXXIII, n. 1, 2012.

LP2989 MICROPOWER AND LOW-NOISE, 500-MA ULTRA LOW-DROPOUT REGULATOR FOR USE WITH CERAMIC OUTPUT CAPACITORS. Texas Instruments, 2015.

MAROTO, A.; BOQUÉ, R.; HEYDEN, Y. Assessment of Accuracy in Chromatographic Analysis. Disponível em: <<http://www.chromatographyonline.com/assessment-accuracy-chromatographic-analysis>>. Acesso em: 11 dez. 2015.

MBED LPC1768. Disponível em: <<https://developer.mbed.org/platforms/mbed-LPC1768/>>. Acesso em: 8 mar. 2016.

MCEWEN, M.; REYNOLDS, K. Noninvasive monitoring with strongly absorbed light. *Optica Applicata*, v. XLIV, n. 2, 2011.

NORMAL MODES. Disponível em: <<http://www.patarnott.com/atms749/images/normalModes.gif>>. Acesso em: 9 out. 2015.

NUMBER OF VIBRATIONAL MODES FOR A MOLECULE. Disponível em: <[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Spectroscopy/Vibrational\\_Spectroscopy/Vibrational\\_Modes/Number\\_of\\_vibrational\\_modes\\_for\\_a\\_molecule](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Vibrational_Modes/Number_of_vibrational_modes_for_a_molecule)>. Acesso em: 12 set. 2015.

OMS: ABOUT DIABETES. Disponível em: <[http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index3.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html)>. Acesso em: 25 ago. 2015.

OMS: ESTIMATES FOR 2000–2012. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/)>. Acesso em: 14 jul. 2015.

OMS: GLOBAL STATUS REPORT ON NONCOMMUNICABLE DISEASES 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>>. Acesso em: 14 jul. 2015.

OMS: PROJECTIONS OF MORTALITY AND CAUSES OF DEATH, 2015 AND 2030. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)>. Acesso em: 14 jul. 2015.

PASQUINI, C. Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 14, n. 2, p. 198-219, 2003.

PATTON, S.; CLEMENTS, M. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Children with Type 1 Diabetes: The Pros and Cons. *US Endocrinology*, v. 08, n. 01, p. 27, 2012.

PCB DESIGN GUIDELINES FOR REDUCED EMI. Texas Instruments, 1999.

POURFARZAM, M.; ZADHOUSH, F.; SADEGHI, M. Biochemical changes in blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome and their association with metabolic syndrome components. *Journal of Research in Medical Sciences*, v. 20, n. 8, p. 763, 2015.

PRINTED CIRCUIT BOARD (PCB) DESIGN ISSUES. Analog Devices.

REPLACING LASER DIODES WITH LEDS, AND VICE VERSA. Disponível em: <<http://www.sensormag.com/components/replacing-laser-diodes-leds-and-vice-versa>>. Acesso em: 9 fev. 2016.

ROJAHN, S. The Failure of C8 Medisensors' Bid to Make a Mobile Blood Sugar Monitor. Disponível em: <<https://www.technologyreview.com/s/529026/blood-sugar-crash/>>. Acesso em: 17 ago. 2015.

ROOHK, H.; ZAIDI, A. A Review of Glycated Albumin as an Intermediate Glycation Index for Controlling Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 2, n. 6, p. 1114-1121, 2008.

ROTATIONAL SPECTROSCOPY. Disponível em: <[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Spectroscopy/Rotational\\_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Rotational_Spectroscopy)>. Acesso em: 10 set. 2015.

SACKS, D. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. 1. ed. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry, 2002.

SANDBY-MØLLER, J.; POULSEN, T.; WULF, H. Influence of Epidermal Thickness, Pigmentation and Redness on Skin Autofluorescence. *Photochemistry and Photobiology*, v. 77, n. 6, p. 616-620, 2007.

SAPTARI, V. A. A Spectroscopic System for Near Infrared Glucose Measurement. Massachusetts Institute of Technology, 2004.

SBD: TIPOS DE DIABETES. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>>. Acesso em: 21 ago. 2015.

SIESLER, H. Near-infrared spectroscopy. 1. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2009.

SMITH, J. The Pursuit of Noninvasive Glucose: Hunting the Deceitful Turkey. 4. ed.

SPECTROPHOTOMETRY. Disponível em: <[https://chem.libretexts.org/Core/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry/Kinetics/Reaction\\_Rates/Experimental\\_Determination\\_of\\_Kinetics/Spectrophotometry](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Kinetics/Reaction_Rates/Experimental_Determination_of_Kinetics/Spectrophotometry)>. Acesso em: 5 nov. 2015.

TECH NOTE: FLUORESCENCE LIMIT OF DETECTION. Disponível em: <<http://wasatchphotonics.com/applications/fluorescence-limit-detection/>>. Acesso em: 3 out. 2016.

THE GLUCOPRED INVESTIGATION II. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595580>>. Acesso em: 23 ago. 2015.

THE ORIGIN OF INFRARED RADIATION. Elte.prompt.hu. Disponível em: <<http://elte.prompt.hu/sites/default/files/tananyagok/InfraredAstronomy/ch03s02.html>>. Acesso em: 24 set. 2015.

TLC592X 16-CHANNEL CONSTANT-CURRENT LED SINK DRIVERS. Texas Instruments, 2015.

TRIEF, P. ET AL. Incorrect Insulin Administration: A Problem That Warrants Attention. *Clinical Diabetes*, v. 34, n. 1, p. 25-33, 2016.

TUCHIN, V. Handbook of optical sensing of glucose in biological fluids and tissues. Boca Raton: CRC Press, 2009.

TURA, A.; MARAN, A.; PACINI, G. Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 77, n. 1, p. 16-40, 2007.

ULRICH, T. Near-infrared Absorption Bands Chart. Disponível em: <<https://discover.asdi.com/bid/99700/Near-infrared-Absorption-Bands-Chart-Free-Download>>. Acesso em: 7 out. 2015.

UNMOUNTED LEDS. Disponível em: <[https://www.thorlabs.com/newgrouppage9.cfm?objectgroup\\_id=2814](https://www.thorlabs.com/newgrouppage9.cfm?objectgroup_id=2814)>. Acesso em: 15 fev. 2016.

VASHIST, S. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics*, v. 3, n. 4, p. 385-412, 2013.

VASHIST, S. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review. *Analytica Chimica Acta*, v. 750, p. 16-27, 2012.

VON LILIENFELD-TOAL, H. ET AL. A novel approach to non-invasive glucose measurement by mid-infrared spectroscopy: The combination of quantum cascade lasers (QCL) and photoacoustic detection. *Vibrational Spectroscopy*, v. 38, n. 1-2, p. 209-215, 2005.

WEBSTER, J. Design of pulse oximeters. Bristol: Inst. of Physics Publ., 2003.

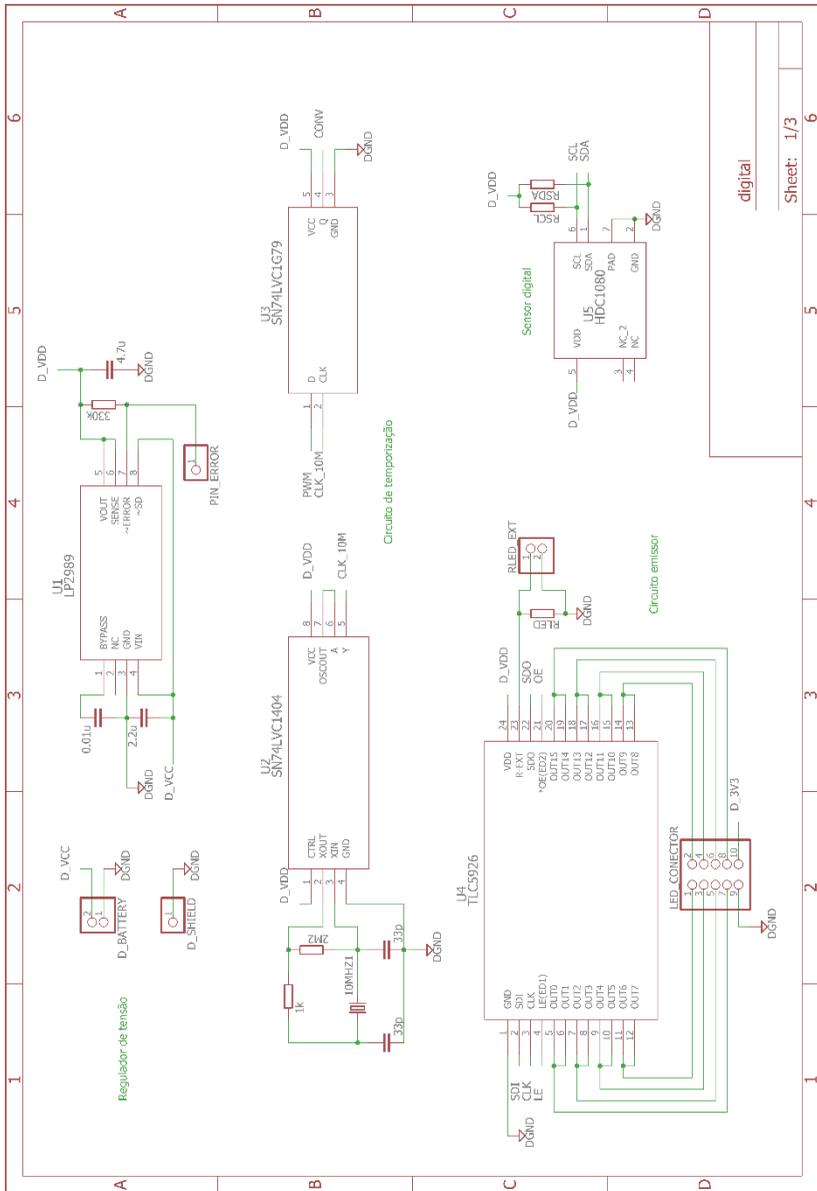
WENTHOLT, I. ET AL. Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe. *Diabetologia*, v. 48, n. 6, p. 1055-1058, 2005.

WHY DRIVE WHITE LEDS WITH CONSTANT CURRENT? - APPLICATION NOTE - MAXIM. Disponível em: <<https://www.maximintegrated.com/en/app-notes/index.mvp/id/3256>>. Acesso em: 16 jan. 2016.

YADAV, J. ET AL. Prospects and limitations of non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 18, p. 214-227, 2015.



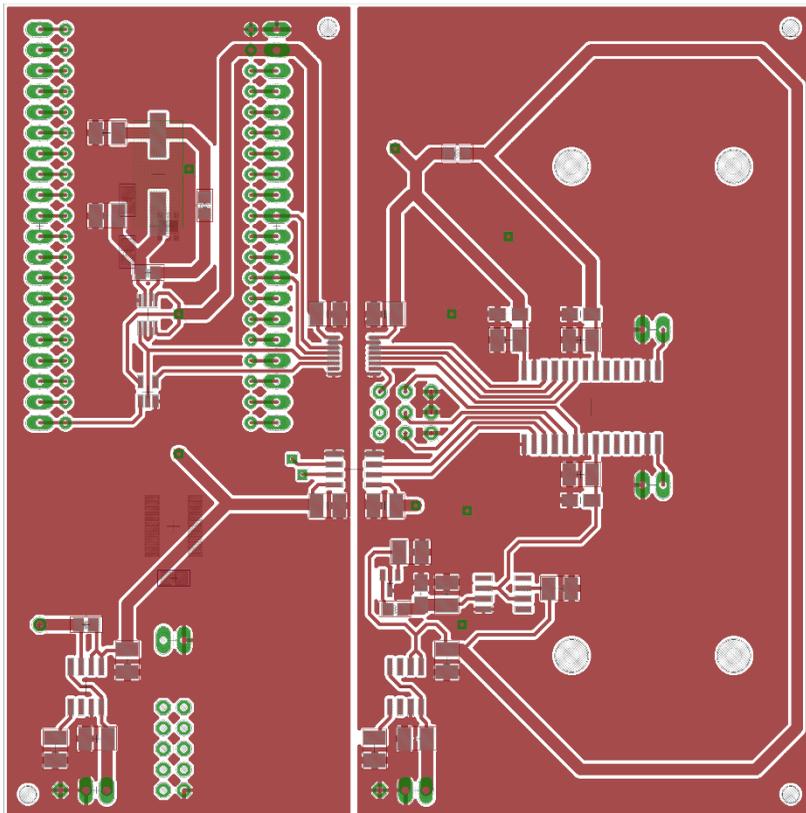
## APÊNDICE A – Projeto dos Circuitos



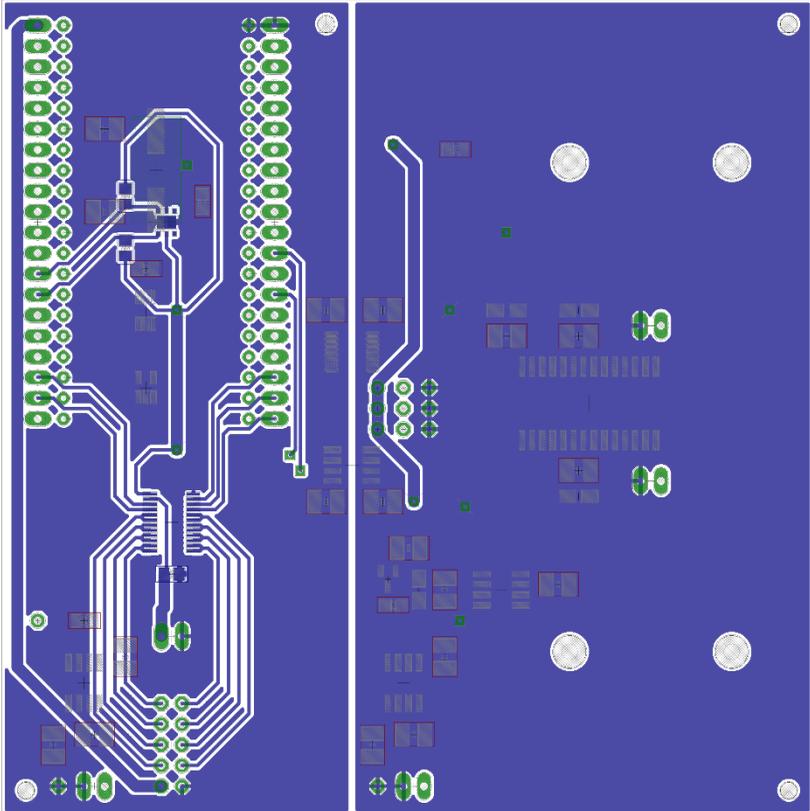
Circuitos Analógicos







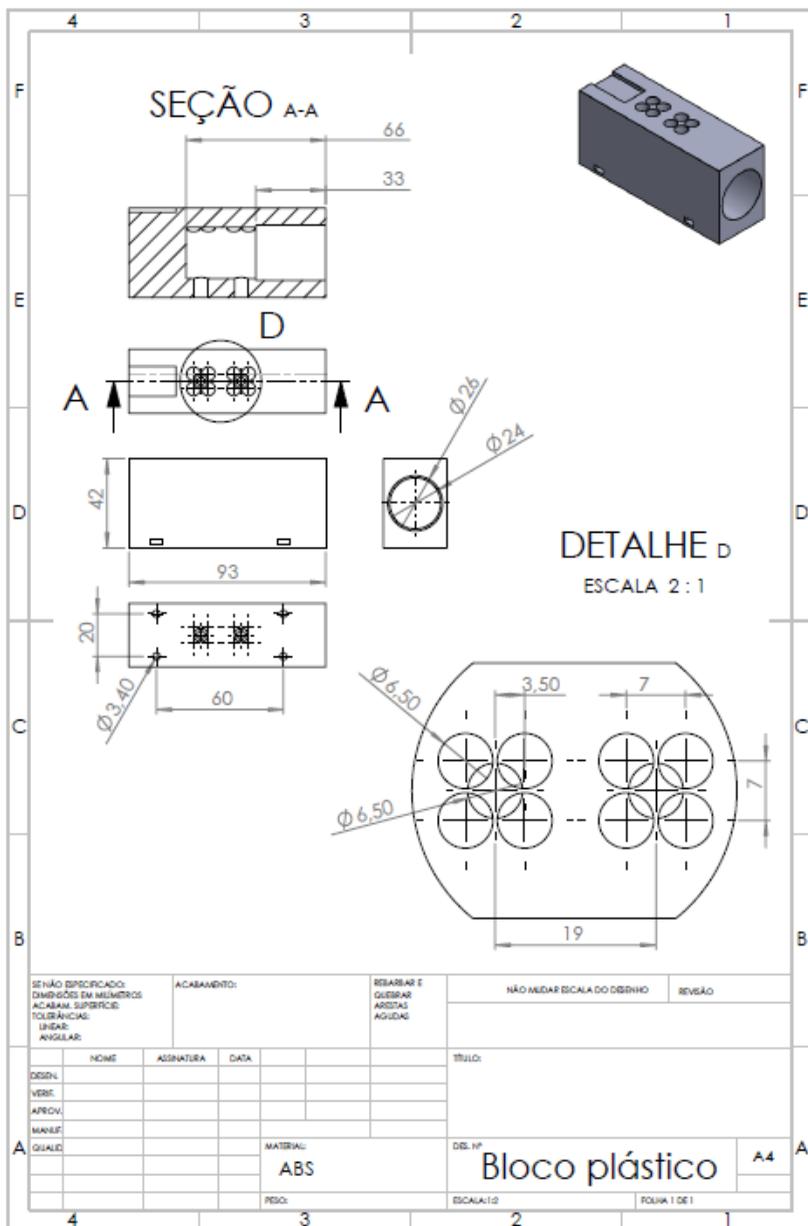
Camada Superior da Placa de Circuito Impresso



Camada Inferior da Placa de Circuito Impresso



## APÊNDICE B – Projeto do Bloco Plástico





## APÊNDICE C – Projeto do Comitê de Ética



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro Tecnológico  
Departamento de Engenharia Elétrica e Eletrônica  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica  
Instituto de Engenharia Biomédica IEB-UFSC



### PROJETO PARA ANÁLISE ÉTICA EM PESQUISA

#### **Sistema de Medição Não Invasiva de Glicemia Baseado em Espectroscopia de Infravermelho Próximo**

Prof. Dr. Jefferson Luiz Brum Marques  
Pesquisador Responsável (Orientador)

Bruno Lima Silva  
Pesquisador Principal (Mestrando)

Florianópolis, agosto de 2016.

## RESUMO

Diabetes consistem em doenças sem cura de alta prevalência, cujo controle baseia-se na medição frequente da glicose sanguínea. O método corrente de automonitorização da glicemia, entretanto, é considerado inconveniente pelos pacientes, pois envolve uma pequena amostra de sangue obtida via punção capilar no dedo. Nesse contexto, almeja-se um método de natureza não-invasiva, sem a necessidade de punção ou de qualquer amostra biológica. A espectroscopia de infravermelho próximo representa uma técnica promissora para o monitoramento não-invasivo dos níveis de glicose presente no sangue. Contudo, dificuldades técnicas necessitam ser superadas para a implementação de um sistema baseado nessa abordagem. Este trabalho tem como objetivo elucidar os princípios relacionados à tal técnica, em termos físicos fundamentais e em aspectos de instrumentação eletrônica, de modo a contribuir para o desenvolvimento de um sistema de medição não invasiva de glicemia. Para tanto, desenvolveu-se um sistema eletrônico de medição de glicose em solução aquosa. Por meio desse sistema, foram compreendidos aspectos substanciais da técnica de espectroscopia de infravermelho próximo. Em seguida, propôs-se um sistema aprimorado em termos de sensibilidade a substâncias em solução aquosa. Tal sistema se apresenta em fase avançada de desenvolvimento e, após sua finalização, no sentido da continuação do trabalho, pretende-se testá-lo na medição de glicose presente na corrente sanguínea de indivíduos diabéticos e não diabéticos.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

ADA - *American Diabetes Association*

OMS - Organização Mundial da Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TOTG - Teste Oral de Tolerância à Glicose

**SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>3</b>
2.1	RISCOS .....	7
2.2	BENEFÍCIOS .....	8
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	8
2.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	9
2.5	ANÁLISE DOS DADOS .....	9
<b>3</b>	<b>CRONOGRAMA</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>ORÇAMENTO</b> .....	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>18</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* trata-se de um grupo de doenças crônicas do metabolismo dos carboidratos, que surgem quando há insuficiência na secreção de insulina pelo pâncreas e/ou quando há deficiência na ação da insulina produzida. Calcula-se que 1,5 milhões de mortes foram causadas diretamente por complicações associadas ao diabetes no ano de 2012 (OMS, 2014), estima-se sua prevalência em 9% da população mundial acima de 18 anos no ano de 2014 (OMS, 2014) e prevê-se que a doença será a quinta maior causa de morte no ano de 2030 (OMS, 2013).

O monitoramento da concentração da glicose sanguínea consiste na principal ferramenta de controle do diabetes (ADA, 2015) e, como parte da rotina diária do paciente na forma de automonitorização da glicemia, pode auxiliar no planejamento e nos ajustes do tratamento da doença (alimentação, exercícios, medicamentos) pelos profissionais de saúde (DIABETES UK, 2015).

Apesar dos avanços em exatidão e precisão nos dispositivos de medição de glicose sanguínea de uso padrão, nominados glicosímetros, tais tecnologias são inconvenientes (invasivas e dolorosas), restritas em informação (uso intermitente) e onerosas (partes descartáveis). O desenvolvimento de tecnologias não invasivas, nesse sentido, é impulsionado por questões de operação indolor, a tempo contínuo e a baixo custo, sem a necessidade de amostras biológicas, de reagentes bioquímicos e da produção de resíduos de qualquer tipo.

Os métodos não invasivos são as potenciais tecnologias de medição das concentrações de glicose no sangue que não produzem nenhuma dor ou desconforto ao paciente e não causam qualquer dano aos tecidos (SMITH, 2015). No presente, nenhum dispositivo não invasivo possui comercialização e uso difundidos largamente como ocorre no caso dos glicosímetros. Dentre as tecnologias não invasivas, a literatura mostra que a espectroscopia de infravermelho próximo é uma técnica extensivamente explorada e promissora (YADAV et al., 2015).

O sistema não invasivo baseado em espectroscopia de infravermelho próximo consiste, simplificada, em emissores e receptores de radiação infravermelha. Um feixe de luz é emitido, atravessa a falange de um dedo da mão e incide no receptor. A luz sofre modificação de suas propriedades ao interagir com as substâncias (e.g., glicose, hemoglobinas) e com os tecidos (e.g., gordura, ossos, pele) contidos no caminho óptico. As modificações das propriedades da luz, medidas pelas diferenças entre os feixes emitido e recebido, são representações quantitativas características de cada uma das substâncias e dos tecidos. Mediante análise adequada, é possível relacionar os efeitos produzidos na radiação infravermelha devido sua interação com a glicose com a concentração dessa substância presente na corrente sanguínea.

O objetivo primário do trabalho consiste em contribuir para o desenvolvimento de um sistema de instrumentação eletrônica capaz de realizar a medição de glicemia *in vivo*, de forma não invasiva, baseado em princípios de espectroscopia de infravermelho próximo, cujo desempenho clínico esteja de acordo com as normas vigentes.

A metodologia proposta para o levantamento de dados se baseia no teste oral de tolerância à glicose (TOTG), para indivíduos não diabéticos. O teste é um exame clínico que possui aplicação no diagnóstico do diabetes, além do que, é considerado de pequeno risco quando realizado por profissionais da saúde (Chernecky & Berger, 2013). O exame consiste, tipicamente, na ingestão de uma dose padrão de glicose (50 a 100 gramas) na forma líquida num espaço de tempo curto (5 a 10 minutos), seguida pela retirada de amostras de sangue em intervalos fixos (15, 30 ou 60 minutos) durante um espaço de tempo longo (2 a 4 horas). As amostras são, posteriormente, analisadas em laboratório. O diagnóstico da doença é confirmado de acordo com os níveis inicial e final de concentração de glicose. Muitas variações do teste foram concebidas para finalidades diversas, com diferentes vias de administração e doses padrão de glicose, intervalos e espaços de tempo de amostragem distintos, além de várias substâncias medidas além da glicose. Por sua vez, para indivíduos diabéticos, a metodologia proposta consiste somente na mensuração direta de dados, sem a ingestão de dose de glicose.

Espera-se que os resultados da pesquisa confirmem o caráter promissor da técnica de espectroscopia de infravermelho próximo na medição não invasiva de glicemia. Espera-se também que esta pesquisa contribua para o desenvolvimento de um sistema de medição não invasiva de glicemia com desempenho clínico (exatidão, precisão) de acordo com as normas vigentes. Um sistema de tal natureza é importante para pacientes diabéticos, em termos de maior conveniência na medição e de uso com maior frequência, e para o sistema de saúde, em termos de redução de custos. Almeja-se que os resultados desta pesquisa sejam publicados em revistas científicas.

## 2. METODOLOGIA

Uma visão geral dos procedimentos que serão adotados para a pesquisa é apresentada na sequência. Detalhes dos procedimentos são descritos após a apresentação da visão geral. Os participantes serão recrutados no âmbito do Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Santa Catarina (IEB-UFSC), dentre funcionários e alunos, e os procedimentos serão conduzidos no laboratório de Instrumentação Biomédica do mesmo instituto, de modo que não haverá instituição coparticipante na pesquisa.

Inicialmente, será apresentado ao participante da pesquisa o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), no qual constam os procedimentos que serão realizados. No caso de concordância com o termo, será aplicado um questionário baseado no teste de risco de diabetes desenvolvido pela *American Diabetes Association* (ADA). Para tanto, além de responder a algumas perguntas, serão necessárias medidas de altura e peso do participante, as quais serão obtidas por meio de uma fita métrica e de uma balança, respectivamente. No caso de pontuação adequada no teste de risco (inferior a 5), o participante poderá continuar sua participação e será enquadrado no protocolo A de medição. No caso de pontuação inadequada no teste de risco (igual ou superior a 5), ou em caso de já apresentar diagnóstico de diabetes ou pré-diabetes, o participante poderá continuar sua participação, contudo, será enquadrado no protocolo B de medição.

No protocolo A, o participante deverá permanecer, caso já não esteja, em jejum por 2 horas. Ao final do período em jejum, será estabelecido o marco zero de tempo. No marco zero de tempo, duas medidas serão realizadas pelo sistema não invasivo. Logo em seguida, uma medida de referência será realizada pelo método do glicosímetro. Após as medidas iniciais pelos dois métodos, o participante deverá ingerir a dose padrão de 75 gramas de açúcares, na forma líquida, no tempo estabelecido de 10 minutos. Na sequência, as medidas serão repetidas nos marcos de 30, 60, 90 e 120 minutos após o marco zero, totalizando 5 medidas pelo método do glicosímetro e 10 medidas pelo método do sistema não invasivo. Assim, a participação na pesquisa terá um total de 4 horas. Durante e ao final dos procedimentos, será dada atenção ao eventual surgimento de sinais de estados de hiperglicemia (*e.g.*, aumento da sede, aumento da vontade de urinar) ou hipoglicemia (*e.g.*, tontura, tremores, nervosismo, taquicardia, transpiração, sonolência, cansaço, formigamento nos lábios) no participante. As medidas obtidas pelo glicosímetro servirão também para averiguação dos estados de hiperglicemia e hipoglicemia.

No protocolo B, o participante não precisará permanecer em jejum, nem fará a ingestão de qualquer dose de açúcar. Será estabelecido o marco zero no tempo, no qual serão realizadas duas medidas com o sistema não invasivo e, logo após, uma medida de referência pelo método do

glicosímetro. Eventualmente, as medidas poderão ser repetidas nos marcos de 30, 60, 90 e 120 minutos após o marco zero, totalizando até 5 medidas pelo método do glicosímetro e até 10 medidas pelo método do sistema não invasivo. Assim, a participação na pesquisa terá um total de até 2 horas.

O glicosímetro é um aparelho de uso relativamente simples e permite a utilização por um indivíduo com pouco treinamento. Para realização das medidas, será utilizado um glicosímetro da marca Accu-Chek® (Roche), modelo Active. Para garantir resultados com maior exatidão, devem-se seguir as recomendações do manual do fabricante. Assim sendo, tendo em vista a familiarização com o dispositivo, o pesquisador do trabalho auxiliará os participantes da pesquisa no procedimento. Para realizar um teste de glicemia pelo método do glicosímetro, são necessários: um monitor de glicemia, uma tira-teste descartável, um lancetador para a obtenção da amostra de sangue e uma lanceta estéril descartável para o lancetador. O método do glicosímetro, sucintamente, envolve uma punção capilar na ponta de um dedo da mão por meio do lancetador com a lanceta, seguida pela aplicação da gota de sangue na tira-teste e pela inserção da tira no monitor.



Figura 1 - Glicosímetro.

Primeiramente, o participante deverá lavar suas mãos com água e sabonete líquido antibacteriano. Assim, será reduzido o risco de contaminação no local da punção. Em seguida, o pesquisador preparará o lancetador para a obtenção da amostra de sangue. Para tanto, será inserida uma lanceta estéril descartável no lancetador. Na sequência, o pesquisador, com o uso de luvas, puncionará a lateral da falange de um dedo qualquer do participante (menos o dedo indicador) com o lancetador e apertará o dedo com uma leve pressão em direção à sua ponta, de modo que será estimulada a formação de uma pequena gota de sangue. Por fim, a gota de sangue será aplicada na tira-teste inserida no monitor. Após alguns segundos (cerca de 5 segundos), a medição estará concluída e o resultado do teste aparecerá no visor do monitor.



Figura 2 - Punção capilar.

Ao final da medição, serão removidos quaisquer resquícios de sangue do dedo do participante com algodão embebido em álcool a 70%. O participante pressionará o local puncionado com algodão com intuito de interromper eventuais sangramentos. Todo o lixo produzido será descartado em caixas coletoras de lixo hospitalar adequadas.

Por sua vez, para realizar um teste de glicemia pelo sistema não invasivo, não será necessária a retirada de qualquer amostra biológica. Inicialmente, o pesquisador calibrará o equipamento. Para tanto, será pressionado o botão de calibração. Em seguida, o participante deverá inserir o dedo indicador no dispositivo (dedo que não sofrerá punção) e será pressionado o botão de início de medição. Após alguns segundos, a medição estará concluída e o resultado do teste aparecerá no visor. Uma segunda medida será repetida pelo sistema não invasivo, sendo que, nessa vez, o dedo indicador do participante terá o fluxo sanguíneo interrompido por meio de um pequeno elástico. Ao final da medição, o elástico será removido do dedo do participante, permitindo novamente o fluxo do sangue.



Figura 3 - Sistema não invasivo.

Em simples termos, um feixe de luz infravermelha atravessará a falange do dedo indicador de uma das mãos. A luz transmitida será medida por meio de um sensor. Um algoritmo computacional calculará, por meio das medidas realizadas, a concentração de glicose no sangue. A luz não é nociva pela baixa intensidade e pelo pequeno tempo de exposição. Além do que, o sistema opera em baixa tensão (5V) e baixa corrente (menor do que 100 mA), de modo que oferece risco praticamente nulo de choque. Ademais, o desenvolvimento do sistema não invasivo é norteado pelas normas de equipamentos eletromédicos (ABNT NBR IEC 60601-1:2016), no que diz respeito aos requisitos gerais para segurança básica.

## 2.1 Riscos

O protocolo A do presente estudo envolve a ingestão de uma quantidade de açúcares em um curto período de tempo, havendo a possibilidade do surgimento de sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia em participantes com diabetes ou pré-diabetes não diagnosticadas, sendo esses riscos considerados médios. Para minimizá-los, não serão incluídas no protocolo A, e sim no protocolo B (sem a ingestão de açúcares), pessoas que façam parte do grupo de risco de diabetes, classificadas dessa maneira de acordo com a pontuação obtida em questionário desenvolvido pela *American Diabetes Association*. Além do que, as medidas do glicosímetro servirão como referência para verificar os níveis de glicose no sangue do participante e, desse modo, será possível identificar eventuais estados de hiperglicemia ou hipoglicemia. Ainda, os participantes serão instruídos a relatar quaisquer sintomas relacionados aos estados de hiperglicemia e hipoglicemia, os quais são descritos no TCLE. Ademais, algumas pessoas podem sentir enjoo e até mesmo vomitar devido ao sabor da bebida, sendo estes riscos considerados baixos. Para minimizá-los, será proposta a diluição da bebida em água.

O estudo envolve repetidas punções nos dedos (até 5 no total), havendo a possibilidade de dor e de infecção, sendo estes riscos considerados médios. Para minimizar o risco de dor, a punção será realizada na lateral da falange dos dedos, região de menor sensibilidade. Ademais, a profundidade da punção pode ser ajustada por meio do lancetador. Inicialmente, será adotada a menor profundidade de punção, a qual será aumentada progressivamente no caso de não ocorrer a formação da pequena gota de sangue. Para minimizar o risco de infecção dos participantes, eles deverão lavar as mãos com água e sabonete líquido antibacteriano, as lancetas usadas serão estéreis e descartáveis, e os mesmos serão instruídos a observar sinais de infecção na região punccionada, como vermelhidão e inchaço, nos dias posteriores à participação. Ainda, o pesquisador fará uso de luvas durante o procedimento, tendo em vista que auxiliará os participantes na manipulação do glicosímetro, com o intuito de evitar o contato direto com as áreas punccionadas.

Caso ocorram quaisquer intercorrências médicas, será acionado o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) pelo telefone de emergência 192. Neste caso o participante da pesquisa será encaminhado para um hospital credenciado no Sistema Único de Saúde (SUS). A UFSC também conta com o Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, localizado na Rua Prof<sup>a</sup>. Maria Flora Pausewang, S/N - Trindade, Florianópolis, telefone (48) 3721-9100, sendo este hospital o provável destino de internação após o atendimento da eventual emergência.

Existem também riscos psicoemocionais relacionados ao questionário da *American Diabetes Association*, tendo em vista que o

participante poderá se enquadrar no grupo de risco de diabetes e/ou poderá sentir constrangimento durante a realização dos exames antropométricos (mensuração de altura e peso), sendo estes riscos considerados baixos. Para minimizá-los, no caso do participante se enquadrar no grupo de risco, o mesmo será instruído a procurar um profissional de saúde para avaliar o risco real da doença.

Existe ainda o risco de quebra de sigilo do participante da pesquisa, sendo este risco considerado baixo. Para minimizá-lo, o pesquisador tomará medidas para manter o sigilo do participante da pesquisa, tais como: identificar os participantes apenas através de códigos; manter a correlação entre os participantes de pesquisa e códigos em local sigiloso e separado dos dados; não publicar nenhuma informação que possa identificar o participante.

Pela composição dos riscos, a participação nesta pesquisa pode ser considerada como de médio risco. Caso ocorram danos causados pela participação na pesquisa, devido aos riscos previstos e/ou não previstos, o participante da pesquisa terá direito a acompanhamento, tratamento médico, indenização e reparo.

## 2.2 *Benefícios*

Este projeto pode promover benefícios ao coletivo, pois investiga um método mais conveniente e menos oneroso de monitoramento de glicemia. Contudo, do ponto de vista do participante, nenhum benefício será obtido por meio de sua participação, posto que a metodologia proposta não equivale aos procedimentos realizados por um profissional de saúde num teste oral de tolerância a glicose. Assim sendo, os resultados obtidos nas medições de glicemia não serão utilizados para diagnóstico de diabetes, nem mesmo para levantamento do perfil metabólico da ingestão de carboidratos, mas somente para avaliação do sistema não invasivo desenvolvido.

O participante terá assegurado o direito de não arcar com qualquer despesa relacionada com sua participação direta nesta pesquisa. Não será oferecido nenhum bônus financeiro por sua participação. Almeja-se, desta forma, que o participante não obtenha lucro ou prejuízo financeiro decorrentes da sua participação nesta pesquisa.

## 2.3 *Crítérios de Inclusão*

Serão admitidas nesta pesquisa pessoas de ambos os sexos que preencham os seguintes requisitos: idade entre 18 e 60 anos; ausência de lesões nos dedos que limitem as punções.

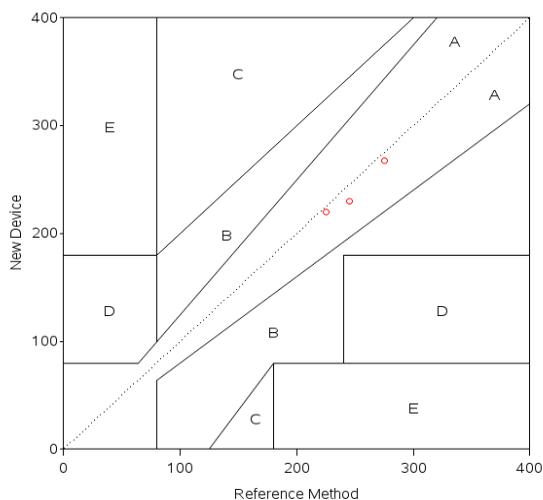
## 2.4 Critérios de Exclusão

Serão excluídos das análises os participantes da pesquisa que: apresentarem quaisquer alterações fisiológicas relacionadas a hiperglicemia (aumento da sede, aumento da vontade de urinar) ou hipoglicemia (tontura, tremores, nervosismo, taquicardia, transpiração, sonolência, cansaço, formigamento nos lábios) durante o período de participação da pesquisa; não conseguirem finalizar o protocolo proposto; optarem por encerrar a participação na pesquisa antes, durante ou após qualquer dos procedimentos.

## 2.5 Análise dos Dados

Os dados obtidos serão analisados quantitativamente. Para tanto, serão aplicadas as normas vigentes ao desempenho clínico (exatidão, precisão) de monitores de glicose sanguínea (ISO 15197:2013). Os dados serão atribuídos a zonas numa na grade de erro (grade de erro de Clarke).

**Clarke Error Grid (proof-of-concept)**



**Figura 4 - Grade de erro de Clarke.**

As zonas são definidas como clinicamente aceitável (A e B) ou de risco (C, D e E). A norma exige que 99% dos dados estejam na zona clinicamente aceitável. As medidas de referência serão aquelas obtidas por meio do glicosímetro. O dispositivo em teste será o sistema não invasivo.

### 3. CRONOGRAMA

A Tabela 1 indica as etapas planejadas para a continuidade e finalização do trabalho e seus respectivos prazos:

Tabela 1 - Cronograma da pesquisa.

Etapa	2016						
	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Finalização do Desenvolvimento do Sistema	X	X					
Parecer do Comitê de Ética	X	X					
Testes e Coleta de Dados do Sistema		X	X	X			
Redação da Dissertação de Mestrado				X	X	X	
Defesa da Dissertação de Mestrado							X

#### 4. ORÇAMENTO

A Tabela 2 indica os valores necessários associados à pesquisa, os quais serão custeados com recursos da própria pesquisa:

Tabela 2 - Orçamento da pesquisa.

<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>	<b>Valor unitário (R\$)</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor total (R\$)</b>
Alimentação	Barra de cereal (20 g)	1,10	100	110,00
Transporte	Passagem de ônibus circular	3,50	100	350,00
Consumo	Caixa de lancetas (25)	29,00	10	290,00
Consumo	Caixa de tiras-teste (50)	75,91	5	379,55
Consumo	Pacote de algodão (95 g)	5,86	2	11,72
Consumo	Álcool a 70% (1000 mL)	6,89	2	13,78
Consumo	Açúcar de mesa (1 kg)	3,47	5	17,35
				<b>1172,40</b>

## 5. REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. **Checking Your Blood Glucose**. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html>>. Acesso em: 11 jul. 2015.

Chernecky, C. Berger, B. **Laboratory tests and diagnostic procedures**. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, 2013.

Diabetes UK. **Testing**. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/Monitoring/Testing/>>. Acesso em: 13 jul. 2015.

Organização Mundial da Saúde. **Estimates for 2000–2012**. Disponível em: <<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>>. Acesso em: 14 jul. 2015.

Organização Mundial da Saúde. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)>. Acesso em: 14 jul. 2015.

Organização Mundial da Saúde. **Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030**. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)>. Acesso em: 14 jul. 2015.

Smith, J. **The Pursuit of Noninvasive Glucose: Hunting the Deceitful Turkey**. 4. ed.

Yadav, J. et al. **Prospects and limitations of non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy**. Biomedical Signal Processing and Control, v. 18, p. 214-227, 2015.

## **6. APÊNDICE A – TCLE**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo intitulado “Sistema de Medição Não-invasiva de Glicemia Baseado em Princípios de Espectroscopia de Infravermelho Próximo”, que tem como objetivo contribuir para o desenvolvimento de um equipamento eletrônico capaz de realizar a medição da glicemia (concentração de glicose no sangue) de forma indolor. Acreditamos que a pesquisa seja importante porque visa o desenvolvimento de uma tecnologia que não causa dor ou desconforto e que possui o potencial de operar continuamente e a baixo custo. Esta pesquisa está associada ao projeto da Dissertação de Mestrado de Bruno Lima Silva, aluno do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.

### **PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

A sua participação no estudo terá duração de até 4 horas e consistirá em:

1. Responder a um questionário de risco para diabetes;
2. Submeter-se a medição de altura e de peso;
3. Permanecer em jejum durante 2 horas;
4. Ingerir bebida com 75 gramas de açúcar, em até 10 minutos;
5. Submeter-se a um total de 15 medições de glicemia num espaço de tempo de 2 horas, sendo 5 medições por meio de um glicosímetro (perfuração de dedo potencialmente dolorosa) e 10 medições por meio do sistema não-invasivo (indolor), aos marcos de 0, 30, 60, 90 e 120 minutos;
6. Relatar eventuais sinais de: aumento da sede, aumento da vontade de urinar, tontura, tremores, nervosismo, taquicardia, transpiração, sonolência, cansaço, formigamento nos lábios.

Os procedimentos 3, 4 e 6 serão seguidos somente se você não apresentar diagnóstico de diabetes ou pré-diabetes e obter pontuação adequada no questionário de risco. Durante os procedimentos, você estará sempre acompanhado(a) pelo pesquisador, que lhe prestará toda a assistência necessária, bem como poderá sanar qualquer dúvida sobre os procedimentos. Os procedimentos serão realizados no laboratório de Instrumentação Biomédica, no Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Santa Catarina (IEB-UFSC).

## **RISCOS E BENEFÍCIOS**

Você não deve esperar qualquer benefício pessoal proveniente da pesquisa. É possível que, no caso de sua participação, aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos: constrangimento devido a medição de peso; enjoo e/ou vômito decorrentes da ingestão da bebida; dor e/ou infecção em virtude das perfurações nos dedos; aumento da sede, aumento da vontade de urinar, tontura, tremores, nervosismo, taquicardia, transpiração, sonolência, cansaço, formigamento nos lábios, em razão de alterações nos níveis de glicemia; quebra de sigilo dos dados pessoais. Para a redução dos desconfortos ou riscos, algumas medidas serão tomadas, tais como: diluição da bebida em água para evitar o enjoo; cautela no uso do perfurador do glicosímetro para amenizar a dor; desinfecção das partes do glicosímetro para minimizar infecções; acompanhamento da glicemia por meio do glicosímetro e acionamento do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) para evitar possíveis complicações dos estados de hiperglicemia ou hipoglicemia; respeito à privacidade e à confidencialidade dos dados para evitar a quebra de sigilo.

## **AUTONOMIA**

Será assegurado o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação. Sinta-se absolutamente a vontade em recusar ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer justificativa. Saiba que, ao decidir deixar de participar da pesquisa, você não terá qualquer prejuízo ou sofrerá qualquer penalidade.

## **SIGILO E PRIVACIDADE**

Sua privacidade será respeitada e os pesquisadores se responsabilizarão pela guarda e confidencialidade de seus dados. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo. Porém, sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da legislação vigente. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, contudo, mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome ou qualquer outro dado que possa, de qualquer forma, identificar a sua pessoa.

## **RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO**

A legislação brasileira não permite que você tenha qualquer compensação financeira pela sua participação na pesquisa, mas você será integralmente ressarcido(a) pelas despesas de transporte e de alimentação, previstas no

orçamento do projeto. Você não terá nenhuma despesa advinda da sua participação na pesquisa. Caso você tenha alguma despesa extraordinária associada à pesquisa, ou caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa, você poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

## **CONTATO**

Os pesquisadores envolvidos com este projeto são Jefferson Luiz Brum Marques e Bruno Lima Silva, ambos vinculados ao Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Santa Catarina (IEB-UFSC). Você poderá entrar em contato com o primeiro pesquisador em seu endereço pessoal: Rua Rosa, 119, Apto. 403, Pantanal, Florianópolis, telefone: (48) 3304-9892, e-mail: [jmarques@ieb.ufsc.br](mailto:jmarques@ieb.ufsc.br); ou com o segundo pesquisador em seu endereço pessoal: Rua Rui Barbosa, 544, Apto. 21, Agronômica, Florianópolis, telefone: (48) 9999-9294, e-mail: [bruno.ls@posgrad.ufsc.br](mailto:bruno.ls@posgrad.ufsc.br). Alternativamente, você poderá manter contato com os pesquisadores pelo endereço profissional: Prédio Instituto de Engenharia Biomédica (IEB-UFSC), 4º andar, laboratório de Instrumentação Biomédica, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima S/N, Trindade, Florianópolis.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH-UFSC) é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Em eventuais casos de reclamações e/ou insatisfações relacionadas a sua participação na pesquisa, você poderá entrar em contato com o CEPSH-UFSC, com atendimento em: Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis; ou pelo telefone: (48) 3721-6094.

## **DECLARAÇÃO**

Este documento foi elaborado em duas vias, datadas, com páginas enumeradas, devendo cada página ser rubricada e/ou assinada por você e pelo pesquisador. Uma via será fornecida a você e outra será arquivada pelo pesquisador. Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

O pesquisador, que também assina este documento, compromete-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução CNS 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa.

**Eu,**

\_\_\_\_\_, portador(a) do RG nº \_\_\_\_\_,  
órgão emissor \_\_\_\_\_, inscrito(a) no CPF sob o nº \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_, **DECLARO** que li este documento e confirmo que o  
pesquisador \_\_\_\_\_  
discutiu todas as informações que julguei necessárias para me sentir  
esclarecido(a) e optar por livre e espontânea vontade participar da  
pesquisa “Sistema de Medição Não invasiva de Glicemia Baseado em  
Princípios de Espectroscopia de Infravermelho Próximo”.

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

CPF/RG: \_\_\_\_\_

CPF/RG: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE RISCO PARA DIABETES

### DADOS DO PARTICIPANTE

Nome			
Telefone		E-mail	

### QUESTIONÁRIO DE RISCO PARA DIABETES

1. Qual é a sua idade?

- menos do que 40 anos  
 entre 40 e 49 anos  
 entre 50 e 59 anos  
 60 anos

2. Qual é o seu sexo?

- feminino  
 masculino

3. No caso de sexo feminino, você já foi diagnosticada com diabetes gestacional?

- sim  
 não

4. Você tem mãe, pai, irmã ou irmão com diabetes?

- sim  
 não

5. Você já foi diagnosticado(a) com pressão alta?

- sim  
 não

6. Você é fisicamente ativo(a)?

- sim  
 não

### ESPAÇO PARA PREENCHIMENTO DO PESQUISADOR

7. Medidas		
Altura		cm
Peso		kg

Pontuação							
1		2		3		4	
5		6		7		Σ	

## 7. ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE RISCO PARA DIABETES

## ARE YOU AT RISK FOR

## TYPE 2 DIABETES?



## Diabetes Risk Test

## 1 How old are you?

- Less than 40 years (0 points)  
40–49 years (1 point)  
50–59 years (2 points)  
60 years or older (3 points)

Write your score  
in the box.

## 2 Are you a man or a woman?

- Man (1 point) Woman (0 points)

## 3 If you are a woman, have you ever been diagnosed with gestational diabetes?

- Yes (1 point) No (0 points)

## 4 Do you have a mother, father, sister, or brother with diabetes?

- Yes (1 point) No (0 points)

## 5 Have you ever been diagnosed with high blood pressure?

- Yes (1 point) No (0 points)

## 6 Are you physically active?

- Yes (0 points) No (1 point)

7 What is your weight status?  
(see chart at right)

## If you scored 5 or higher:

You are at increased risk for having type 2 diabetes. However, only your doctor can tell for sure if you do have type 2 diabetes or prediabetes (a condition that precedes type 2 diabetes in which blood glucose levels are higher than normal). Talk to your doctor to see if additional testing is needed.

Type 2 diabetes is more common in African Americans, Hispanics/Latinos, American Indians, and Asian Americans and Pacific Islanders.

Higher body weights increase diabetes risk for everyone. Asian Americans are at increased diabetes risk at lower body weights than the rest of the general public (about 15 pounds lower).

For more information, visit us at [diabetes.org/alert](http://diabetes.org/alert) or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383)

Height	Weight (lbs.)		
	(1 Point)	(2 Points)	(3 Points)
4' 10"	119-142	143-190	191+
4' 11"	124-147	148-197	198+
5' 0"	128-152	153-203	204+
5' 1"	132-157	158-210	211+
5' 2"	136-163	164-217	218+
5' 3"	141-168	169-224	225+
5' 4"	145-173	174-231	232+
5' 5"	150-179	180-239	240+
5' 6"	155-185	186-246	247+
5' 7"	159-190	191-254	255+
5' 8"	164-196	197-261	262+
5' 9"	169-202	203-269	270+
5' 10"	174-208	209-277	278+
5' 11"	179-214	215-285	286+
6' 0"	184-220	221-293	294+
6' 1"	189-226	227-301	302+
6' 2"	194-232	233-310	311+
6' 3"	200-239	240-318	319+
6' 4"	205-245	246-327	328+

You weigh less than the amount in the left column (0 points)

Adapted from Bang et al, Ann Intern Med 151:775-783, 2009.  
Original algorithm was validated without gestational diabetes as part of the model.

## Lower Your Risk

The good news is that you can manage your risk for type 2 diabetes. Small steps make a big difference and can help you live a longer, healthier life.

If you are at high risk, your first step is to see your doctor to see if additional testing is needed.

Visit [diabetes.org](http://diabetes.org) or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383) for information, tips on getting started, and ideas for simple, small steps you can take to help lower your risk.



Special Thanks to our National Sponsor

Walgreens