

# Sensores de glicose e bombas de insulina – em busca do pâncreas artificial

Murakami, Alexandre<sup>1</sup>; Sabbatini, Alexandre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

## RESUMO

A molécula de glicose é a principal fonte de energia do corpo humano. Ela é obtida através dos alimentos e distribuída pela corrente sanguínea. A quantidade de glicose no sangue é monitorada por um sistema de controle, cujo principal componente é o hormônio chamado insulina, produzido pelo pâncreas. Um conjunto de doenças, conhecido como diabetes, altera o bom funcionamento desse sistema de controle. Um dos sonhos da medicina moderna é a construção do pâncreas artificial, um sistema artificial de controle de glicose sanguínea. Embora haja evidências de que tal sistema seja viável, até agora não se conseguiu implementá-lo de maneira prática. Este artigo faz uma revisão da atual tecnologia de sensores de glicose e bombas de insulina, os principais componentes do pâncreas artificial, sob o ponto de vista da computação pervasiva. Mostra o grau de miniaturização dos dispositivos e a sua integração a sistemas de informação médica através do uso de redes sem fio. Também discorre rapidamente sobre os protocolos de comunicação dos dispositivos de testes no local do cuidado (point-of-care testing devices), como o Health Level Seven (HL7). Finalmente, apresenta um cenário ideal de integração e uso do pâncreas artificial.

**Palavras-chave:** computação pervasiva, sistemas de saúde, HL7, pâncreas artificial.

## 1. INTRODUÇÃO

A molécula de glicose é a principal fonte de energia do corpo humano. Ela é obtida através dos alimentos, absorvida pelo sistema digestivo e distribuída pela corrente sanguínea. A partir daí, a glicose pode ser armazenada temporariamente pelo fígado, pode ser absorvida e utilizada pelas células ou pode ser eliminada juntamente com a urina (Figura 1.1). Todos esses processos são regulados por um sistema de controle, que mantém a quantidade de glicose sanguínea em um nível mais ou menos estável. Esse sistema de controle atua no corpo principalmente através de hormônios. O principal hormônio desse sistema é a *insulina*, produzida pelo pâncreas. A insulina possui várias funções, entre as quais se destaca o controle da absorção da glicose sanguínea pelas células.

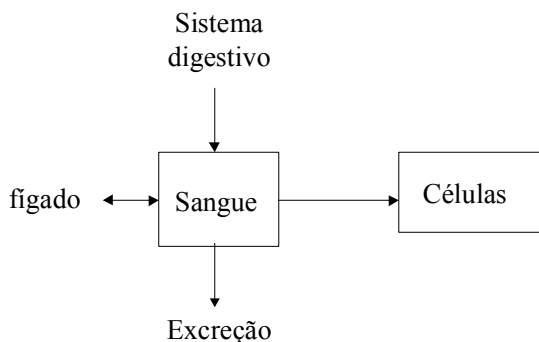


Figura 1.1 - O ciclo de glicose no corpo humano.

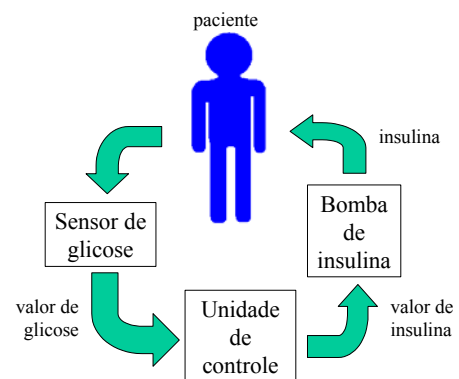


Figura 1.2 - Os componentes do pâncreas artificial.

Há um conjunto de doenças crônicas que afetam o metabolismo da glicose e da insulina. Esse conjunto de doenças é conhecido como *diabetes* (Oliveira, sem data). O principal método de diagnóstico da diabetes é a medição da quantidade de glicose sanguínea (também conhecida como *glicemia*). Usualmente, a diabetes caracteriza-se por altas quantidades de glicose sanguínea (*hiperglicemia*). A medição da glicemia pode ser feita através de um exame laboratorial de sangue.

Nos casos mais graves de diabetes, especialmente na chamada diabetes tipo 1, faz-se necessária a aplicação de insulina. Nesses casos, a injeção de insulina é feita várias vezes ao dia. Normalmente, inclui-se no tratamento a aplicação de insulina antes de cada refeição, ao acordar e antes de dormir. A quantidade de insulina injetada varia de acordo com a glicemia no momento da aplicação. Por isso, o diabético precisa medir a glicemia imediatamente antes da aplicação de insulina.

Um dos sonhos da medicina moderna é a construção de um sistema artificial de controle de glicose sanguínea. Esse sistema é conhecido na literatura como *pâncreas artificial* (Deutsch et al, 1994; Steil et al., 2004). O pâncreas artificial é, idealmente, contituído de três partes: um *sensor contínuo de glicose*, uma *unidade de controle* e uma *bomba de insulina* (Figura 1.2). O sensor contínuo de glicose obtém a leitura contínua da glicose sanguínea. Essa leitura é utilizada pela unidade de controle para calcular uma dosagem necessária de insulina. Essa dosagem é aplicada de maneira contínua através do uso de uma bomba de insulina. O sistema se reajusta de maneira constante, permitindo um controle preciso da glicemia do paciente. Embora haja evidências de que tal sistema seja viável, o pâncreas artificial ainda não é uma realidade prática, por diversos motivos. Em especial, as limitações dos atuais sensores contínuos de glicose impedem a implementação do pâncreas artificial.

De qualquer forma, os componentes do pâncreas artificial estão sendo desenvolvidos de maneira independente. As bombas de insulina, como veremos a seguir, estão razoavelmente bem desenvolvidas. Os primeiros sensores contínuos de glicose foram lançados comercialmente há alguns anos e ainda precisam de certo desenvolvimento. Esses dispositivos têm assumido, cada vez mais, características de portabilidade e mobilidade próprias de *dispositivos de computação pervasiva*.

são usualmente classificados como *dispositivos de testes no local de cuidado (point-of-care testing devices)* (ver Bissel et al., 2002). Acredita-se que tais dispositivos venham a substituir os tradicionais exames de laboratório por testes rápidos feitos à beira de leito do paciente. Para tais dispositivos existem protocolos de comunicação específicos, como o *Health Level Seven (HL7)* (ver *HL7 Standard Version 2.5...*, 1999; Knafel, 2001). O uso de comunicação, provavelmente através de redes sem fio, possibilitaria a integração não só dos dispositivos entre si, mas também dos dispositivos aos sistemas de informação de um hospital, por exemplo. Dessa forma, caminha-se em direção ao surgimento de *redes de sensores e atuadores*, de maneira muito semelhante às redes existentes em outros campos da computação pervasiva.

Este artigo faz uma revisão da atual tecnologia de sensores de glicose e bombas de insulina, os principais componentes do pâncreas artificial, sob o ponto de vista da computação pervasiva. Mostra o grau de miniaturização dos dispositivos e a sua integração a sistemas de informação médica através do uso de redes sem fio. Também discorre rapidamente sobre os protocolos de comunicação existentes. Ao final, apresenta um cenário ideal de integração e uso do pâncreas artificial.

## 2. BOMBAS DE INSULINA

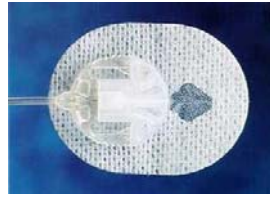
Bombas de insulina são dispositivos que injetam insulina no corpo do paciente a uma taxa aproximadamente constante (ver Walsh et al., sem data). Há basicamente dois tipos de bomba de insulina: externa e interna.

A bomba de insulina externa é o tipo mais comum. É geralmente composta de uma unidade de controle, semelhante a um pager, e uma agulha para a injeção de insulina. Essa agulha é subcutânea, feita em geral de um material flexível, e liga-se à unidade de controle através de um tubo. A unidade de controle contém uma bateria, um reservatório de insulina, além de um visor de cristal líquido e botões para a interação com o usuário. A Figura 2.1 mostra uma típica bomba de insulina externa. A Figura 2.2 mostra uma agulha para a injeção de insulina.

O segundo tipo de bomba de insulina é a interna ou implantável. A Figura 2.3 mostra uma típica bomba implantável. Essa bomba injeta insulina na cavidade peritoneal em pequenos “pulsos”, de maneira semelhante à secreção de insulina no pâncreas. Esse sistema de injeção usualmente traz melhores resultados a pacientes que não respondem bem aos tratamentos tradicionais. A bomba possui uma bateria interna, com duração de 8 a 13 anos. O reservatório de insulina deve ser recarregado a cada dois ou três meses. A recarga é feita através de uma seringa que atravessa a pele e conecta-se ao local de carga de insulina. O controle da bomba é feito através de uma unidade externa, muito semelhante às bombas de insulina externas. A comunicação entre a bomba e a unidade de controle é feita através de comunicação sem fio.



**Figura 2.1 - Uma bomba de insulina externa (Animas Corp.).**



**Figura 2.2 - Agulha para injeção de insulina (MiniMed).**



**Figura 2.3 - Uma bomba de insulina interna (MiniMed).**



**Figura 2.4 - Protótipo de bomba de insulina externa (Debiotech).**

A Figura 2.4 mostra um protótipo de bomba de insulina externa da Debiotech (ver *Debiotech*, 2001). Esse protótipo possui uma maior miniaturização dos circuitos, permitindo um design mais fino e confortável. O controle da bomba é feito através de uma espécie de relógio, preso ao pulso, que se comunica com a bomba através de comunicação sem fio. Esse protótipo mostra uma tendência de miniaturização dos componentes e o uso de comunicação sem fio.

### 3. SENSORES CONTÍNUOS DE GLICOSE

O método mais usual de diagnóstico da glicose é através da medição da taxa de glicose sanguínea (glicemia) do paciente. Tradicionalmente, essa medida é feita através de um exame laboratorial de sangue. Dispositivos portáteis de teste foram desenvolvidos nas últimas décadas. Esses dispositivos requerem uma quantidade ínfima de sangue (uma gota, extraída através de um furo feito na ponta de um dos dedos) e retornam uma leitura em poucos minutos. A Figura 3.1 mostra um desses sensores de glicose (*Therasense FreeStyle Flash*, 2004). Obtendo leituras de glicemia várias vezes ao dia, o paciente pode aplicar doses de insulina adequadas a cada situação. Assim, a criação de sensores portáteis de glicose representou um avanço importante no tratamento da diabetes.

Entretanto, para a criação de um pâncreas artificial, o sensor tradicional de glicose não é suficiente. Um sistema de pâncreas artificial necessita de leituras contínuas de glicose. Somente nos últimos anos é que foram lançados no mercado alguns sensores contínuos de glicose (ver Pickup et al., 1999; Walsh et al., sem data). Atualmente, há dois modelos disponíveis: o MiniMed CGMS (Figura 3.2) e o GlucoWatch (Figura 3.3).

O MiniMed CGMS foi aprovado para uso clínico pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1999, sendo o primeiro sensor contínuo de glicose no mundo. O sensor é composto por uma agulha flexível subcutânea, cujo material de revestimento reage quimicamente com a glicose. A reação química gera tensão elétrica proporcional à quantidade de glicose no sangue. Assim, medindo-se a corrente elétrica, pode-se obter uma estimativa da glicemia.

O MiniMed CGMS (ver *Medtronic MiniMed*, 2004) não apresenta as leituras de glicose em tempo real. O paciente utiliza o aparelho por dois ou três dias. Durante esse período, o aparelho registra uma leitura de glicemia a cada cinco minutos. Após o período de uso, as leituras são descarregadas em um computador, através de uma conexão com fio (porta serial). No computador, utilizando-se um programa proprietário, pode-se visualizar as leituras de glicemia na forma de gráficos. O objetivo do uso do aparelho é obter um padrão de variação de glicemia ao longo do dia. Dessa forma, o médico pode ajustar os horários e doses de insulina adequados para cada paciente.

O GlucoWatch (*GlucoWatch G2 – Automatic Glucose Biographer*, 2004) foi o segundo sensor contínuo de glicose a obter aprovação de uso clínico pelo FDA (2001). Ao contrário do MiniMed CGMS, apresenta leituras de glicemia em tempo real, o que se constitui em uma certa vantagem em relação ao concorrente. O sensor, totalmente não invasivo, localiza-se sob a unidade de controle. Através de dois eletrodos localizados sob o aparelho, o GlucoWatch aplica uma tensão elétrica sobre a pele. Essa tensão consegue extrair para fora da pele quantidades ínfimas de glicose. Após um período de extração de aproximadamente quinze minutos, é feita a leitura da quantidade de glicose, através de um método eletro-químico semelhante ao utilizado pelo MiniMed CGMS. Além de utilizar um sistema não invasivo, o GlucoWatch possui uma unidade de controle com a forma de um relógio de pulso, um design mais prático e confortável quando comparado ao seu concorrente. Da mesma forma que o MiniMed CGMS, as leituras obtidas podem ser descarregadas em um computador através de uma conexão com fio (serial). Dessa forma, podem ser visualizados gráficos da variação de glicemia ao longo dos dias.

Tanto o GlucoWatch quanto o MiniMed CGMS sofrem de algumas deficiências sérias. A primeira é a precisão. No MiniMed CGMS, somente cerca de 70% das leituras possuem erro inferior a 5%. No GlucoWatch, os índices de precisão são semelhantes.

Outro problema é o tempo de resposta. O GlucoWatch apresenta um atraso de resposta de aproximadamente quinze minutos. Isto significa que, se houver uma variação na quantidade de glicose no sangue do paciente, essa variação só será identificada pelo aparelho após aproximadamente quinze minutos. Isso se deve ao princípio de funcionamento do aparelho. Se o MiniMed CGMS apresentasse leituras em tempo real, também sofreria do mesmo mal; esse é um dos principais motivos do aparelho não apresentar leituras em tempo real.

Essas limitações técnicas impedem a utilização desses sensores contínuos na implementação de um pâncreas artificial. Chee et al. (2003), por exemplo, tentou utilizar o MiniMed CGMS para implementar, sem sucesso, um sistema de pâncreas artificial.

A Figura 3.4 mostra um protótipo de sensor contínuo de glicose da Therasense Inc (*Future products – The future of ...*, 2003). O sistema utiliza um sensor composto por uma agulha flexível subcutânea, semelhante à utilizada pelo MiniMed CGMS. Essa agulha localiza-se sob uma espécie de adesivo, colado sobre a pele. As leituras de glicose são enviadas, via conexão sem fio, a uma unidade de controle localizada à parte. Essa configuração traz maior praticidade ao conjunto e mostra uma tendência de uso de comunicação sem fio entre os componentes.

A Figura 3.5 mostra um protótipo de sensor contínuo de glicose da MiniMed. Esse sensor possui uma conexão sem fio a uma bomba de insulina. Dessa forma, o conjunto praticamente forma um sistema de pâncreas artificial.

A Figura 3.6 mostra uma previsão de sistema de pâncreas artificial feita por Jaremko et al. (1998). Note que muitas das características desse sistema, como divisão do sistema em componentes e uso intenso de comunicação sem fio, já são apresentadas pelos sistemas atuais e pelos protótipos apresentados. Conforme foi discutido anteriormente, para que o pâncreas artificial se torne realidade, é preciso ainda um aprimoramento na precisão e tempo de resposta dos atuais sensores de glicose.

Atualmente, para a comunicação entre os dispositivos, são utilizados protocolos de comunicação proprietários. Entretanto, para que a integração seja mais flexível, é mais adequada a utilização de protocolos abertos e padronizados de comunicação. Tais protocolos serão discutidos a seguir.



**Figura 3.1 - Sensor de glicose (Therasense Inc.).**



**Figura 3.2 - MiniMed CGMS.**



**Figura 3.3 - GlucoWatch.**



**Figura 3.4 - Protótipo de sensor contínuo de glicose (Therasense Inc.).**



**Figura 3.5 - Protótipo de sensor contínuo de glicose com conexão sem fio a uma bomba de insulina (MiniMed).**

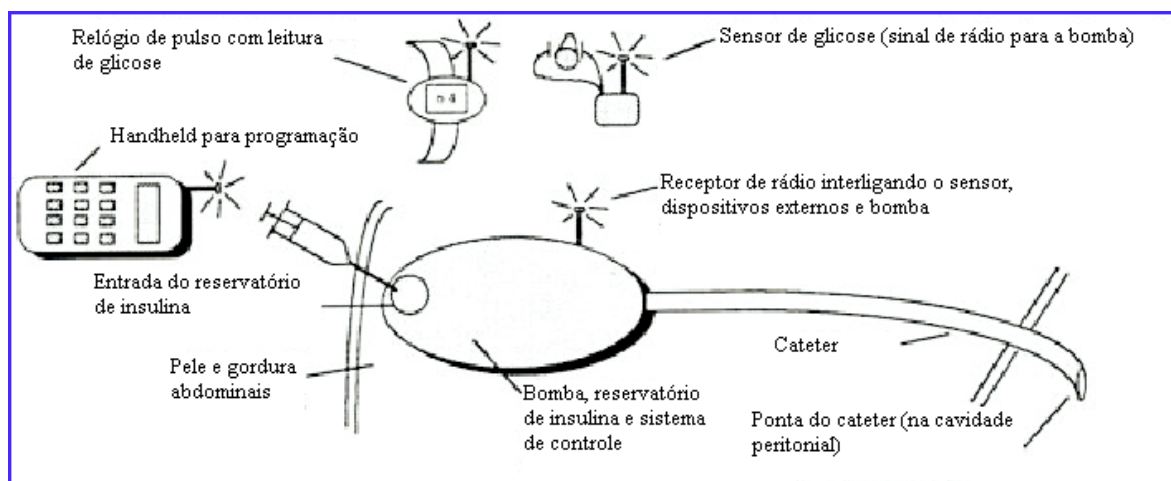


Figura 3.6 - Possível sistema de pâncreas artificial (adaptado de Jaremko et al., 1998)

#### 4. CONECTIVIDADE EM DISPOSITIVOS DE TESTES NO LOCAL DE CUIDADO

O pâncreas artificial idealmente teria interfaces para comunicação com dispositivos externos, tanto para fins de aferição de medidas quanto para funções de controle e ajustes. Deste modo, pode ser encaixado no conceito de *dispositivo de testes no local de cuidado* (*point-of-care testing devices*) (ver Bissel et al., 2002). Com o objetivo principal de estabelecer um padrão de conectividade e troca de mensagens que permita a interoperabilidade dos diversos dispositivos de diferentes fabricantes e o estabelecimento de um framework para o desenvolvimento de dispositivos, estações de trabalho, interfaces e aplicações, atualmente existem várias iniciativas neste sentido, das quais se destaca o *Health Level Seven (HL7)* (ver *HL7 Standard Version 2.5...*, 1999; Knafel, 2001).

O *HL7* é uma organização sem fins lucrativos para desenvolvimento de padrões, credenciada pelo *ANSI (American National Standards Institute)*, que possui como missão declarada “fornecer padrões para a troca, gerenciamento e integração de dados que suportam o cuidado clínico do paciente e o gerenciamento, entrega e avaliação de serviços de saúde”. Sua atuação refere-se primordialmente sobre a integração da aplicação (por isto a referência ao número sete, camada de aplicação do modelo OSI), definindo o conjunto de mensagens entre os participantes, por interfaces definidas. O modelo fundamental para a normatização do fluxo da troca de mensagens entre dispositivos é o *RIM (Reference Information Model)*.

Portanto, é previsível que tanto as iniciativas atuais, como os sensores de glicose e as bombas de insulina, quanto os futuros protótipos de pâncreas artificiais procurem ter seu desenvolvimento em consonância com padrões e protocolos que estão sendo estabelecidos para o contexto de conectividade em dispositivos de testes no local de cuidado.

#### 5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O sistema de pâncreas artificial ainda não é uma realidade. Falta, principalmente, um aprimoramento técnico dos sensores contínuos de glicose. Problemas como precisão e tempo de atraso de leitura impedem a implementação de um sistema de controle de glicemia. Entretanto, a resolução de tais problemas é uma questão de tempo. Além disso, os demais componentes do pâncreas artificial estão razoavelmente bem desenvolvidos.

Como este artigo pretendeu demonstrar, o desenvolvimento dos componentes do pâncreas artificial (sensores de glicose e bombas de insulina) busca a miniaturização dos componentes, de maneira a minimizar grau de invasão desses dispositivos no paciente. Além disso, há uma tendência de uso intensivo de comunicação sem fio entre os componentes. Essas características são típicas de dispositivos pervasivos. A configuração de dispositivos assemelha-se, em muitos aspectos, às redes de sensores e atuadores, presentes em outras áreas da computação pervasiva.

Essas características podem ser estendidas a outros tipos de sensores e dispositivos médicos. Pode-se extrair daí um cenário futuro de uso intenso de computação pervasiva em ambientes hospitalares. Os sensores médicos tendem a se

tornar cada vez menores, portáteis, integrados entre si através de comunicação sem fio. Esses dispositivos irão integrar-se também aos sistemas de informações do hospital, de maneira que as informações captadas por tais dispositivos sejam registradas automaticamente nas bases de dados da instituição.

Para a comunicação entre os dispositivos, é necessária a especificação de protocolos de comunicação adequados. Como foi demonstrado no artigo, há algumas propostas nesse sentido. Entretanto, o uso de tais protocolos ainda não é difundido. Para isso, é necessário um desenvolvimento maior dos dispositivos médicos pervasivos e uma maior maturação dos próprios protocolos. Além disso, a adoção de algum tipo de padrão sempre passa por questões políticas, financeiras e culturais.

No demais, observa-se ainda que o desenvolvimento de dispositivos médicos enfrenta os mesmos tipos de dificuldades encontrados em outras áreas da computação pervasiva. Limitação de carga das baterias, as dificuldades da miniaturização dos componentes, padronização de protocolos e preço dos equipamentos são alguns dos desafios que devem ser enfrentados nos próximos anos.

Finalmente, uma questão que pode ser levantada é se o uso intenso de comunicação sem fio pode trazer riscos à saúde. Além do risco à saúde, as ondas de rádio podem interferir na aparelhagem médica tradicional. Os trabalhos nessas áreas existem, mas não são conclusivos, e representam importantes áreas de estudo da medicina e da engenharia biomédica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BISSELL, Michael; SANFILIPPO, Fred. *Empowering patients with point-of-care testing*. Trends in Biotechnology. London : Elsevier Science London, v. 20, n. 6, p. 269-270, jun. 2002.
- CHEE, Frederick; FERNANDO, Tyrone; VAN HEERDEN, P. Vernon. *Closed-Loop Glucose Control in Critically Ill Patients Using Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in Real Time*. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, v. 7, n. 1, p. 43-53, mar. 2003.
- *Debiotech*. Debiotech S.A, Switzerland, 2001. Disponível em <http://www.debiotech.com/debiotech.html>. Último acesso em 15/11/2004.
- DEUTSCH, Tibor; CARSON, Ewart; LUDWIG, Endre. *Dealing with Medical Knowledge - Computers in Clinical Decision Making*. New York: Plenum Press, 1994. Cap. 9 - Computers in Diabetes Management.
- *Future products – The future of glucose testing is continuous monitoring*. Therasense Inc., 2003. Disponível em <http://www.therasense.com/corporate/faq/futureproducts.html>. Último acesso em 15/11/2004.
- *GLUCOWATCH G2 – Automatic Glucose Biographer*. Cygnus Inc., 2004. Disponível em <http://www.glucowatch.com/us/default.html>. Último acesso em 15/11/2004.
- *HL7 Standard Version 2.5 – Draft Version 2.5 Membership Level 2 Ballot Chapters*. Michigan: Health Level Seven Inc., 1999. Disponível em <http://www.hl7.org/memonly/v25/membership2/index.cfm>. Último acesso em 04/10/2004.
- JAREMKO, J.; RORSTAD, O. *Advances Toward the Implantable Artificial Pancreas for Treatment of Diabetes*. Diabetes Care, USA, vol. 21, n. 3, p. 444–459, mar. 1998.
- KNAFEL, Andrzej J. *Point-of-Care Connectivity - Overview of the CIC/NCCLS/IEE/HL7 Standard*. HL7-Benutzergruppe in Deutschland e.V. Alemanha, 2001. Apresentação de slides em arquivo eletrônico PDF. Disponível em <http://www.hl7.de/veranstaltungen/jahrestagung/jt2001/knafel.pdf>. Último acesso em 19/07/2004.
- *MEDTRONIC MiniMed*. Medtronic MiniMed, 2004. Disponível em <http://www.minimed.com>. Último acesso em 12/11/2004.
- OLIVEIRA, José Egídio Paulo de. *O que é diabetes*. Sem data. Disponível em [http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info\\_pacientes/infopac\\_set.html](http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info_pacientes/infopac_set.html). Último acesso em 16/08/2004.

- PICKUP, John; MCCARTNEY, Lydia; ROLLINSKY, Olaf; BIRCH, David. *In vivo glucose sensing for diabetes management: progress towards non-invasive monitoring*. British Medical Journal, v. 319, n. 7220, p. 1–4, nov. 1999.
- STEIL, G. M.; PANTELEON, A. E; REBRIN, K. *Closed-loop insulin delivery - the path to physiological glucose control*. Biosensing and Drug Delivery at the Microscale, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 125-144, fev. 2004.
- *THERASENSE FreeStyle Flash*. Therasense Inc., 2004. Disponível em <http://www.therasense.com/FreeStyleFlash/index.aspx> . Último acesso em 15/11/2004.
- WALSH, John; ROBERTS, Ruth. *Diabetes Mall*. Sem data. Disponível em <http://www.diabetesnet.com>. Último acesso em 16/08/2004.