

UnB - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FGA - FACULDADE GAMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA

ESTUDO E MODELAGEM DE UM SISTEMA DE INFUSÃO
CONTÍNUA DE INSULINA - SICI.

VERUSKA GRAZIELLY DE CARVALHO

ORIENTADOR(A): Dr. José Felício da Silva

CO-ORIENTADORA: Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

PUBLICAÇÃO: 015A/2013

BRASÍLIA/DF: OUTUBRO – 2013

UnB - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FGA - FACULDADE GAMA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA**

**ESTUDO E MODELAGEM DE UM SISTEMA DE INFUSÃO
CONTÍNUA DE INSULINA - SICI.**

VERUSKA GRAZIELLY DE CARVALHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA FACULDADE GAMA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

APROVADA POR:

Prof. Dr. José Felício da Silva
(Orientador)

Prof. Dr. Euler de Vilhena
(Membro da Comissão)

Prof. Dr. Emerson Fachin Martins
(Membro Externo da Comissão)

BRASÍLIA/DF, 25 DE OUTUBRO DE 2013.

FICHA CATALOGRÁFICA

VERUSKA GRAZIELLY DE CARVALHO

ESTUDO E MODELAGEM DE UM SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA - SICI, [Distrito Federal] 2013.

No.p.70, 210 x 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestre, Engenharia Biomédica, 2013).
Dissertação de Mestrado - Universidade de Brasília. Faculdade Gama. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

1. BOMBA DE INFUSÃO CONTÍNUA

2. INSULINA

3. MODELAGEM MATEMÁTICA

4. *BOND GRAPH*

I. FGA UnB Gama/ UnB.

II. Estudo e Modelagem de um Sistema de Infusão Contínua de Insulina - SICI

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

CARVALHO, V. G. (2013). ESTUDO E MODELAGEM DE UM SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA - SICI. Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação 015A/2013, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Faculdade Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, no.p.70

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: VERUSKA GRAZIELLY DE CARVALHO.

TÍTULO: Estudo e Modelagem de um Sistema de Infusão Contínua de Insulina - SICI

GRAU: Mestre

ANO: 2013

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

2013

END.: QSF 03 CASA 309.

CEP 72025-530 Brasília, DF – Brasil.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em minha vida e por tornar mais um sonho possível.

Ao meu orientador, Professor Dr. José Felício da Silva, por ter acreditado e confiado no desempenho deste trabalho, pela paciência em esclarecer minhas dúvidas, pela tranquilidade inesgotável nos momentos difíceis, pelo exemplo de sua competência, pelos conselhos oferecidos.

À minha Co-Orientadora, Professora Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, que a todo o momento acreditou na possibilidade da realização deste trabalho, pela inestimável ajuda que contribuiu para concretização deste, pelos conselhos oferecidos, pelo exemplo como pesquisadora e orientadora.

À CAPES, pelo auxílio financeiro sem o qual não seria possível a concretização deste estudo.

À minha querida mãe, Maria Joana, por todos os esforços, cuidados e sacrifícios realizados para que eu pudesse estudar e alcançar os meus objetivos.

Ao meu marido, Roberto, por ter proporcionado momentos de tranquilidade, de compreensão, ao amor oferecido em todos os momentos, ao carinho, ao apoio incondicional, de que sempre poderei contar com sua ajuda, aos conselhos, aos momentos de alegria que foram essenciais para realização deste trabalho.

Aos meus queridos irmãos e familiares por terem compartilhado minhas angústias e alegrias.

Ao meu amigo querido Felipe Macedo, pela amizade, pelas alegrias, pelos momentos compartilhados de agonia que foram fundamentais para o cumprimento deste.

Ao aluno Pedro Henrique da graduação em Engenharia Eletrônica, pela ajuda, dedicação e colaboração na realização deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas do curso.

À minha tão querida amiga, Elizabeth Arraes que me fez acreditar, principalmente em momentos de desânimo, na possibilidade que somos sempre capazes de atingir algo que sonhamos.

RESUMO

ESTUDO E MODELAGEM DE UM SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA - SICI.

Autor: VERUSKA GRAZIELLY DE CARVALHO

Orientador: Prof. Dr. José Felício da Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

Brasília, Outubro de 2013.

Diabetes Mellitus (DM) é uma desordem metabólica que afeta um grande número de pessoas no mundo inteiro. Muitas vezes esta doença age no organismo do indivíduo de forma silenciosa podendo ocasionar sequelas irreversíveis, levando até à morte quando tratada de forma inadequada. Este estudo se caracteriza pelo desenvolvimento de modelos matemáticos fundamentados em características fisiológicas de pessoas com DM, propondo-se a analisar o sistema composto por bomba de insulina, insulina e paciente por meio da identificação de variáveis e parâmetros que definem este sistema como um todo. Dentre as diversas abordagens disponíveis na literatura foram adotados a técnica de Modelagem Matemática conhecida por *Bond Graphs* para compreender melhor o sistema físico da Bomba de Insulina, bem como o Modelo de Resposta Dinâmica da insulina e glicose levando-se em consideração o Sistema Regulatório de Glicose-Insulina no Sangue. Para a elaboração do diagrama *Bond Graphs* foi aplicado o “Algoritmo para Construção dos Grafos de Ligação”. Já para a identificação das variáveis do Sistema Regulatório de Glicose-Insulina no Sangue a técnica escolhida foi o Diagrama de Blocos Compartimental. O estudo resultou na elaboração de um Diagrama *Bond Graphs* que representa de modo conjunto os domínios físicos (1) Eletromecânico (rotor do motor de passo), (2) Mecânico-Translacional (conjunto “êmbolo e reservatório total de insulina”) e (3) Fluídico (cateter, cânula e pele) do qual foram obtidas 08 equações diferenciais de primeira ordem na forma de espaço de estados que regem este Sistema. Além disso, foi obtido também um sistema composto por duas equações diferenciais ordinárias de segunda ordem que descrevem a dinâmica de resposta da insulina e da glicose a um estímulo de glicose realizando uma perturbação ao estado de equilíbrio endócrino da pessoa com DM tipo I.

Palavras-chaves: Bomba de Infusão Contínua, Insulina, Modelagem Matemática e *Bond Graph*

ABSTRACT

STUDY DESIGN AND MODELLING OF A CONTINUOUS INSULIN INFUSION SYSTEM - CIIS.

Author: VERUSKA GRAZIELLY DE CARVALHO

Supervisor: Dr. José Felício da Silva

Co-supervisor: Dr. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Post-Graduation Program in Biomedical Engineering

Brasília, October of 2013.

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder that affects a large number of people worldwide. Often this disease acts silently in the individual's body and may cause irreversible consequences, leading to death when treated improperly. This study is characterized by the development of mathematical models based on physiological characteristics of people with DM, proposing to analyze the system consisting of insulin pump, insulin and patient through identification of variables and parameters that define this system as a whole. Among the various approaches available in the literature, we adopt the Mathematical Modeling technique named Bond Graphs to better understand the Insulin Pump's physical system, as well as the Response Dynamics of insulin and glucose Model taking into consideration the Blood Glucose-Insulin Regulatory System. For the drafting of Bond Graphs diagram we used the "Algorithm for Bond Graphs Construction". In addition to identifying the blood glucose-insulin regulatory system variables the Compartmental Block Diagram was the technique of choice. The study resulted in the development of a Bond Graphs Diagram representing the joint physical domains of (1) Electromechanical (rotor of the stepper motor), (2) Mechanical-Translational ("the plunger and total insulin reservoir" set) and (3) Fluidic (catheter, cannula and skin) from which we extracted 08 first order differential state space equations governing the system. Additionally, we have also obtained a two ordinary differential equations system of second order that describes the dynamic response of insulin and glucose to a glucose stimulus by performing a disturbance to the endocrine steady state in type I Diabetes subject.

Key-words: Continuous Infusion Pump, Insulin, Mathematical Modeling and Bond Graph.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Contextualização e Formulação do Problema	10
1.2	Objetivos	12
1.2.1	Objetivo geral	12
1.2.2	Objetivos específicos.....	12
1.3	JUSTIFICATIVA	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1	Diabetes Mellitus	14
2.1.1	Classificação e Diagnóstico.....	19
2.1.2	Testes Laboratoriais	21
2.1.3	Impacto na Sociedade, fatores socioeconômicos e econômicos.....	22
2.1.4	Insulina	25
2.1.5	Monitores Portáteis	29
2.1.6	Bomba de Infusão Contínua.....	31
2.2	MODELAGEM MATEMÁTICA.....	36
2.2.1	Técnica de Bond Graphs.....	37
3	METODOLOGIA	39
3.1	ESPECIFICAÇÃO DE REQUISITOS FUNCIONAIS E DE USABILIDADE	39
3.2	PROJETO CONCEITUAL.....	39
3.3	MODELO MATEMÁTICO DO SICI.....	40
3.4	Modelo Matemático do Sistema Regulatório de Insulina e Glicose	47
4	RESULTADOS	49
4.1	MODELO MATEMÁTICO BG DO SICI	49
4.2	MODELAGEM DO SISTEMA REGULATÓRIO GLICOSE-INSULINA	56
5	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	61
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
	Glossário.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação de Insulinas Análogas.	28
Tabela 2: Variáveis generalizadas para diversos tipos de sistema	42
Tabela 3: Variáveis generalizadas para diversos tipos de sistema	47
Tabela 4: Estatísticas Descritivas das medições dos componentes mecânicos da BIC.....	49
Tabela 5: Análogo das variáveis reais na técnica <i>Bond Graph</i> (BG) para as regiões A1, A2 e A3. 52	
Tabela 6: Relações constitutivas para os elementos armazenadores de energia com causalidade integral.....	55
Tabela 7: Parâmetros das equações do modelo.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Efeitos da insulina sendo liberada pelo pâncreas na consecução do nível normal de glicose no sangue.	15
Figura 2: Ilhotas de Langerhans, que contêm as células β produtoras de insulina e células α produtoras de glucagon.	16
Figura 3: Secreção da insulina.	18
Figura 4: Cadeia de aminoácidos da pró-insulina humana e os vários análogos de insulina comercialmente disponíveis.	26
Figura 5: Glicosímetro é um tipo de monitor portátil de glicemia.	31
Figura 6: Primeira Bomba de Insulina criada por Arnold Cádiz (Esquerda); Bomba de Insulina Portátil (Direita, acima) e Bomba de Insulina Moderna (Direita, abaixo).	32
Figura 7: Ligação de energia conectando duas portas de energia de dois modelos de componentes	46
Figura 8: Símbolo do Grafo de Ligação.....	46
Figura 9: Protótipo da Bomba de Insulina realizado no CATIA®.....	51
Figura 10: Proposta de Diagrama BG para a Bomba de Infusão Contínua de Insulina.	53
Figura 11: Sistema de equações na forma de matrizes ($X = A.X + B.V(t)$).	56
Figura 12: Diagrama de blocos representando como o nível de insulina e a taxa de variação x' que rege a concentração de glicose no sangue $y_{(t)}$, e a taxa de variação da concentração de glicose no sangue y' é influenciada pela concentração de insulina $x_{(t)}$ e pela taxa de entrada de glicose ingerida $q_{(t)}$	58

1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão apresentadas a contextualização e formulação do problema de pesquisa, seguida do objetivo geral e objetivos específicos, bem como a justificativa do estudo.

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Diabetes Mellitus (DM) é perceptivelmente um dos problemas de saúde de maior incidência na atualidade. Trata-se de uma doença que compromete o metabolismo da glicose e de outras substâncias produtoras de energia.

A DM é uma das doenças que tem sido esclarecida ao longo de muitos anos e apesar de haver progresso em seu tratamento, ainda há um processo em evolução na área da ciência e da tecnologia. A doença promove elevado índice de morbimortalidade por ser um distúrbio crônico e complexo sendo caracterizada como uma enfermidade “silenciosa” e ao ser tratada de forma inadequada ocasiona complicações irreversíveis ao indivíduo, pois com o passar do tempo lesiona tecidos e órgãos (GRUNDY et al., 2004).

A diabetes é uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros. Isto é devido à exposição contínua de altas concentrações de glicose na corrente sanguínea, a hiperglicemia, que por sua vez promove alteração do funcionamento metabólico devido à quantidade insuficiente da produção de um hormônio proteico: a insulina.

A insulina é um hormônio que atua na regulação dos níveis de glicose no sangue. Estes níveis aumentam no caso de danos no pâncreas ou quando os receptores das membranas celulares estão defeituosos, prejudicando a absorção da glicose pelos tecidos. Nesta situação, quando o fígado falha em detectar o alto nível de açúcar no sangue, ele continua a liberar glicose pela quebra sistemática do glicogênio, resultando em excesso de glicose sanguínea. Quando o nível da glicose no sangue excede a faixa de 180 a 200 mg/dl, a glicose começa ser excretada na urina (GHISTA; SARMA, 2009).

Existem vários tipos de diabetes; os tipos mais comuns são DM tipo I e II. O DM tipo I ocorre quando os níveis de insulina são desprezíveis no organismo do indivíduo; as células β , produtoras de insulina, param de secretar o hormônio. Neste caso, os níveis de glucagon se tornam elevados, pois este hormônio continua sendo produzido nas células α . O Diabetes tipo II se caracteriza pelo aumento significativo da concentração de glicose no

organismo, mas as células β (célula que produz a insulina) não deixam de responder aos estímulos para secretá-la. As células do corpo então se tornam resistentes à insulina resultando no acúmulo de glicose na corrente sanguínea, promovendo a inibição da síntese de ATP, causando danos aos órgãos e tecidos com o passar do tempo (DEVADASON, 2010; LOPES, 2006; GRUNDY et al., 2004).

Para ocorrer um controle metabólico em pessoas com DM tipo I existe a necessidade de aplicações diárias de insulina exógena. Com isso, ao ser alcançada a homeostase na corrente sanguínea, a glicose circulante no organismo é mais facilmente captada nos tecidos, músculos e tecido adiposo, promovendo uma melhoria no bem estar geral destas pessoas (DEVADASON, 2010).

Dentre os tratamentos apresentados para a DM do tipo I, o uso de insulina injetável representa a principal forma de aplicação que pode acontecer via Infusão de Insulina ao corpo do paciente, seja por aplicações de Múltiplas Doses de Insulina (MDI) por meio de injeções subcutâneas ou pela aplicação ininterrupta por meio de Bomba de Infusão Contínua (BIC), quando esta é programada pelo médico a fim de se realizar as dosagens basais.

Tanto a terapia de MDI, por meio de injeções subcutâneas, quanto a BIC de insulina são meios efetivos para o tratamento da DM, mas a frequência e a gravidade de hipoglicemias são maiores em pacientes diabéticos do tipo I que utilizam MDI se comparado aos usuários da BIC, pois o tratamento com a bomba, por ser personalizável, apresenta menor chance de alterar exageradamente os níveis glicêmicos, prevenindo complicações futuras e melhorando a qualidade de vida (FALLEIROS et al., 2011).

A hipoglicemia provoca desconforto no diabético e suas consequências podem gerar lesões neurológicas. Quando o diabético está com hipoglicemia muitas vezes ele não consegue perceber, porque a maioria destes indivíduos não apresenta a sensibilidade perceptiva dos sinais decorrentes da hipoglicemia, que normalmente são representados por raciocínio confuso, alteração no humor e tremores; a hipoglicemia quando não tratada imediatamente pode levar ao coma.

A BIC de insulina é um dispositivo que busca suplantiar a função de insulinização de um pâncreas normal, injetando insulina a intervalos de tempo regulares e curtos, por meio de uma cânula, conectada a um cateter, inserida na pele da pessoa, para que a insulinização se torne a mais próxima da natural possível, apresentando a capacidade de mudanças de

programa na dose de insulina basal para atender um aumento antecipado ou diminuição da necessidade do hormônio (DEVADASON, 2010).

O presente estudo consiste em analisar um sistema composto por BIC de insulina, insulina e paciente, tendo como premissa desenvolver um modelo matemático por meio da análise de variáveis que definem as principais características do sistema como um todo. Por meio deste modelo pode-se fazer simulações (inclusive computacionais) do sistema real permitindo que antes da construção do protótipo minimizem-se os erros e o sistema elaborado demonstre as características otimizadas que um sistema real deve possuir.

Dentre as diversas abordagens disponíveis na literatura foram adotados a técnica de Modelagem Matemática conhecida por *Bond Graphs* para compreender melhor o sistema físico da Bomba de Insulina, bem como o Modelo de Resposta Dinâmica da insulina e glicose levando-se em consideração o Sistema Regulatório de Glicose-Insulina no Sangue.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem por objetivo fundamental propor a modelagem matemática de um sistema de infusão contínua de insulina para o tratamento da Diabetes Mellitus que represente graficamente os principais fatores que influenciam no processo de infusão da insulina bem como as respostas obtidas no controle da glicemia sanguínea.

1.2.2 Objetivos específicos

Os objetivos deste trabalho podem ser detalhados segundo dois aspectos ou áreas de interesse: engenharia clínica e tecnologia da informação.

Quanto à engenharia clínica, este trabalho se propõe a:

- Definir as especificações técnicas do protótipo do sistema de infusão contínua proposto, a partir dos modelos comerciais existentes;
- Formular uma representação gráfica do sistema que represente seus diversos domínios físicos;
- Obter um sistema de equações na forma de espaço de estados a partir do diagrama elaborado;

- Desenvolver um modelo para o Sistema Regulatório da Glicose e Insulina no sangue (*BGIRS* na sigla em inglês) baseado na caracterização da Insulina e Glicose;
- Analisar do conjunto BIC e Insulina.

1.3 JUSTIFICATIVA

A cada ano as pesquisas apresentam novos medicamentos e equipamentos inovadores capazes de melhorar a qualidade de vida das pessoas que sofrem com esta enfermidade que afeta o bem estar psíquico e físico, como redução do risco de coma e prevenção da DM tipo I por meio de vacina que reduz a destruição autoimune (BERGENSTAL et al., 2013; LOPES, R.J., 2013). Para que este ciclo inovativo continue é necessária a atualização permanente de documentos científicos.

Embora a ciência já tenha conseguido descobrir técnicas de tratamento e esclarecer alguns pontos da teoria para os quais até pouco tempo não havia solução (como formas de prevenção da DM tipo I), o estudo da diabetes e suas formas de tratamento continua sendo um campo em que ainda há muitos resultados que podem ser alcançados. Os modelos de BIC existentes se limitam em geral a representar apenas os componentes eletrônicos da Bomba de Insulina por meio de diagramas de blocos. Tal abordagem não torna possível capturar as interações entre os diversos domínios físicos presentes no sistema (Motor, êmbolo, cartucho, cateter de infusão e pele da pessoa com DM).

Assim, para que seja possível simular, em um sistema de infusão contínua de insulina, as reações das células- β pancreáticas aos estímulos de glicose conforme a necessidade, deve ser aplicado um modelo matemático com a abordagem de medida indireta para inferir os parâmetros de interesse para a configuração do dispositivo, aplicando-se a cinética da insulina e também um modelo da fisiologia do paciente.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo será apresentada a Diabetes Mellitus e suas principais características, bem como sua classificação, formas de diagnóstico e impactos na sociedade. Além disso, serão abordadas as formas de tratamento utilizadas no controle da doença, particularmente em DM Tipo I.

2.1 DIABETES MELLITUS

O funcionamento do organismo humano e os componentes do sistema fisiológico no estado normal e saudável podem ser descritos de maneira simplificada assumindo que o sistema fisiológico permanecerá em estado de equilíbrio.

A maneira eficaz para que o sistema fisiológico permaneça em homeostase é por meio da comunicação entre as células e muitas doenças podem ser atribuídas a um defeito na comunicação celular. Assim a comunicação sináptica, comumente observada no sistema nervoso controla as principais atividades musculares do organismo, a secreção de glândulas exócrinas e endócrinas e a comunicação efática (mudança na excitabilidade da membrana de um axônio adjacente não participante da sinapse) são observadas em todos os sistemas (GUYTON; HALL, 2006).

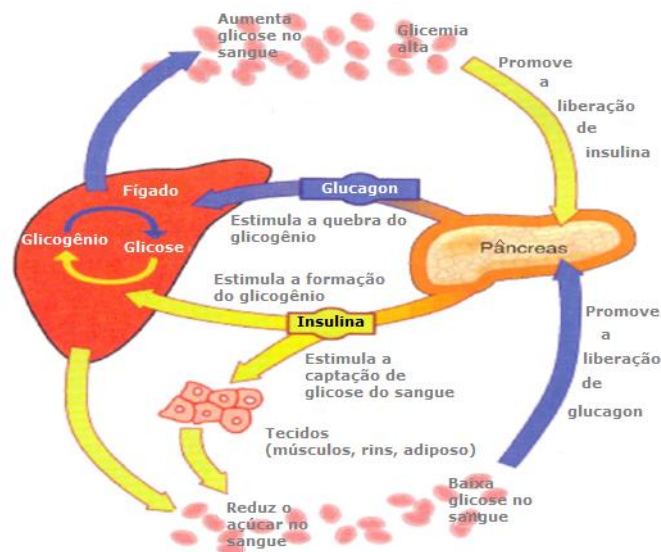
O sistema endócrino controla principalmente as funções metabólicas do corpo, tais como as taxas de reações químicas nas células e o transporte de substâncias através da membrana plasmática. Uma característica comum do Sistema Endócrino é a secreção de hormônios e o controle da realimentação negativa. Um caso particular em que a malha de realimentação se torna aberto é o sistema regulatório de insulina e glicose em indivíduos diabéticos (SALTZMAN, 2009; CARSON; COBELLI, 2001).

Saltzman (2009) trata a realimentação negativa como sendo o sinal devolvido ao órgão em que secreta o hormônio, sendo que o sinal negativo corresponde à diminuição da secreção hormonal no organismo. Este sinal negativo é importante porque a ação hormonal não deve persistir indefinidamente.

Os hormônios são mensageiros químicos que controlam o crescimento, a diferenciação e atividades metabólicas das células e tecidos, estes hormônios secretados se ligam aos receptores localizados na superfície das células e tecidos alvos representando os receptores

de superfície celular que são geralmente as proteínas ou peptídeos. O corpo depende de dois hormônios que apresentam ações opostas para manter constantes os níveis de glicose sanguínea: a insulina e o glucagon, produzidos pelo pâncreas, são essenciais para as células e também para o funcionamento dos órgãos (GHISTA; SARMA, 2009; SALTZMAN, 2009). A figura 1 ilustra a ação destes dois hormônios no corpo humano.

Figura 1: Efeitos da insulina sendo liberada pelo pâncreas na consecução do nível normal de glicose no sangue.



Adaptada de GHISTA; SARMA, 2009.

A Glicose entra na corrente sanguínea a partir de duas fontes: a partir do intestino, por meio da ingestão de alimentos onde são absorvidos os hidratos de carbono e também da clivagem de um polímero da glicose, denominado glicogênio, em glicose no fígado (GHISTA; SARMA, 2009).

A insulina é definida como um hormônio que é produzido exclusivamente pela célula β do pâncreas. As células β estão localizadas também nas ilhotas pancreáticas de Langerhans, as quais são pequenas ilhas de células endócrinas no pâncreas. Ela promove a captação da glicose no músculo, nas células gordurosas e aumenta a síntese de glicogênio (GHISTA; SARMA, 2009; GRUNDY et al., 2004).

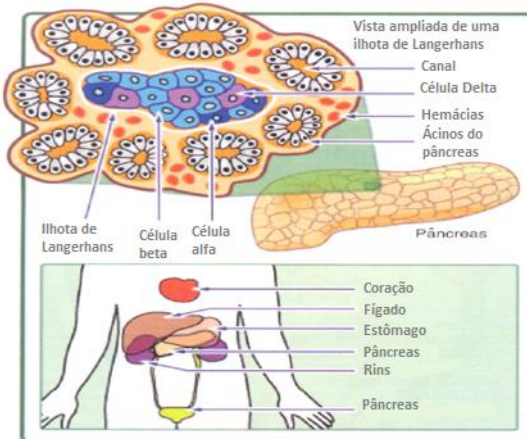
A insulina é secretada pelo pâncreas em resposta a uma taxa de elevação ou mudança positiva na glicose. Esta insulina tem o seu efeito sobre o número de reações químicas associadas com a produção e a utilização da glicose, o que resulta em uma baixa

concentração de glicose no plasma. O glucagon é secretado e liberado pelas células α nas ilhotas pancreáticas. O fígado armazena glicose na forma de glicogênio e este é convertido de volta em glicose por meio de um processo denominado “glicogenólise”, estimulado pelas enzimas quinases, o qual consiste da clivagem do glicogênio hepático em glicose; esta por fim é liberada na circulação (SALTZMAN, 2009; GHISTA; SARMA, 2009).

O glucagon é produzido por meio da sinalização dos receptores acoplados na proteína G (GPCRs na sigla em inglês), na qual esta proteína ativa a enzima adenilil ciclase. A enzima adenilil ciclase converte a Adenosina Trifosfato (ATP) intracelular em Adenosina monofosfato cíclico (AMP-cíclico). Assim, o AMP-cíclico executa na célula algumas alterações fisiológicas como: ativação das enzimas; ativação da síntese protéica; alterações da permeabilidade da membrana celular; modificações na contração do músculo liso e o aumento na secreção celular (SALTZMAN, 2009).

A figura 2 ilustra onde estão localizadas as células α e β nas Ilhotas de Langerhans do pâncreas.

Figura 2: Ilhotas de Langerhans, que contêm as células β produtoras de insulina e células α produtoras de glucagon.



Adaptada de GHISTA; SARMA, 2009.

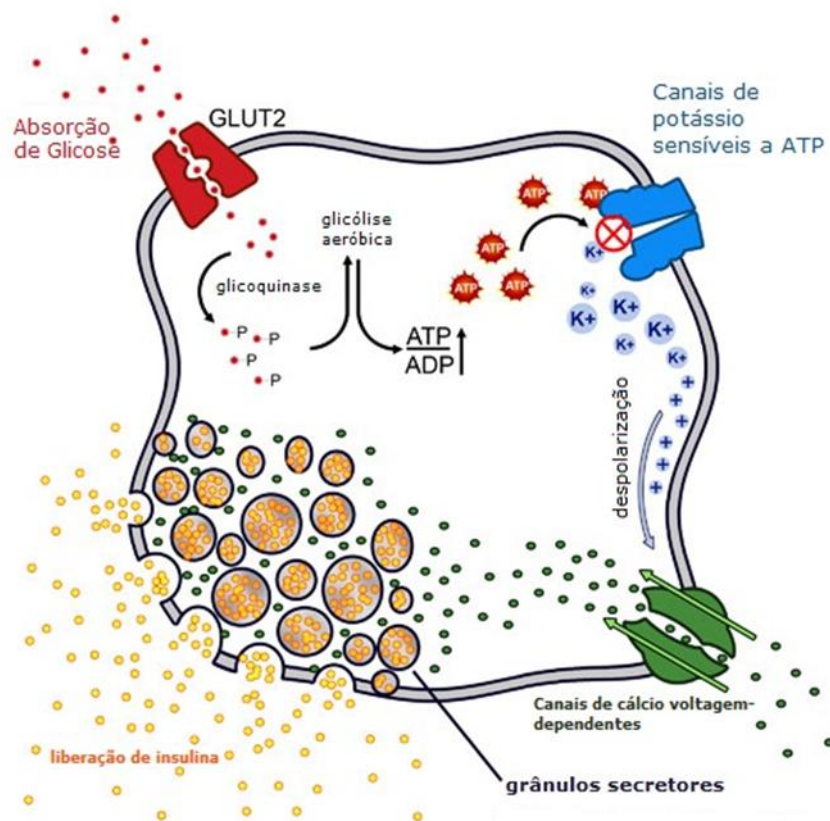
A produção da proteína peptídica insulina se dá por meio do RNA-mensageiro transcrito em uma proteína inativa chamada pré-proinsulina, a qual é introduzida no Retículo Endoplasmático (RE), onde ocorre a formação pós-translacional de três ligações de dissulfureto. As peptidases específicas se clivam em proinsulina, formando o produto final da biossíntese: a insulina madura ativada. Finalmente, a insulina é armazenada em grânulos

secretóres, que se acumulam no citoplasma, até a sua liberação (SALTZMAN, 2009; CARTAILLER J.P., 2004).

Os Transportadores de glicose presentes na membrana celular (GLUT2) controlam a entrada de glicose nas células beta. A glicose, combustível bruto para a glicólise (o processo universal de produção de energia), é fosforilada pela enzima limitante, conhecida como glucoquinase. Esta modificação faz a glicose ser absorvida pelos tecidos periféricos e metabolizada para gerar ATP. O aumento da razão ATP:ADP faz com que os canais de potássio bloqueiem o ATP na membrana celular e esses canais se fecham, evitando com que os íons de potássio se desviem através da membrana celular (CARTAILLER J.P., 2004).

O aumento resultante na carga positiva dentro da célula, devido à concentração aumentada dos íons de potássio, promoverá a despolarização da célula. Em seguida formará um efeito líquido da ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem, que transportam os íons de cálcio para dentro da célula. O aumento rápido na concentração de cálcio intracelular desencadeia a saída dos grânulos de insulina pelo processo conhecido como exocitose. O resultado final é a saída da insulina estocada nas células β , e sua difusão para os vasos sanguíneos. A capacidade vascular extensa das ilhotas pancreáticas circundantes assegura a difusão rápida de insulina (e glicose) entre as células β e os vasos sanguíneos (SALTZMAN, 2009; CARTAILLER J.P., 2004). A figura 3 ilustra o processo de secreção da insulina no organismo.

Figura 3: Secreção da insulina.



Adaptada de CARTAILLER, 2004.

A liberação de insulina pode ser definida como um processo bifásico. A primeira fase consiste quando a quantidade inicial de insulina liberada após a absorção da glicose é dependente dos valores disponíveis na armazenagem. Uma vez esgotada, a segunda fase de liberação da insulina é iniciada. Esta última liberação é prolongada, pois a insulina tem de ser sintetizada, processada e secretada durante o período do aumento da glicose sanguínea para manter os níveis de glicose no sangue dentro de uma faixa de aproximadamente 80-90mg/dl. Além disso, as células β regeneraram os estoques de insulina nas ilhotas de Langerhans (SALTZMAN, 2009).

A detecção de glicose acima dos valores normais e a liberação de insulina pelas células β não correspondendo à resposta elevada da concentração de glicose no sangue denomina-se hiperglicemia. E os níveis de glicose acima dos valores normais caracteriza a Diabetes Mellitus (SALTZMAN, 2009).

2.1.1 Classificação e Diagnóstico

O Diabetes Mellitus é manifestado no organismo do indivíduo em que ocorre um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, e sendo prolongada promove lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando os olhos, rins, nervos e vasos capilares, por meio de complicações crônicas como macroangiopatia, microangiopatia, retinopatia, nefropatia e neuropatia, podendo estas complicações ocasionar o óbito. Os níveis de glicose persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por mecanismos de promoção da glicação de proteínas, pela hiperosmolaridade e pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula (GAEDE et al., 2003; GRUNDY et al., 2004; NETTO et al, 2009).

Quanto à classificação, os tipos mais comuns de Diabetes Mellitus conhecidos são: DM tipo I (anteriormente conhecido como diabetes juvenil ou diabetes mellitus insulino dependente – DMID) e o DM Tipo II (conhecido como diabetes adulto ou diabetes insulino não dependente – DMIND) (GHISTA; SARMA, 2009).

O Diabetes tipo I ocorre em aproximadamente de 5% a 10% na maioria dos casos de diabetes e mais frequentemente em crianças e adultos jovens (antes dos 30 anos de idade). Um indivíduo com diabetes tipo I deve fazer uso diário de injeções de insulina, pois o seu organismo não produz a insulina. Sem a insulina, a glicose não consegue ser absorvida pelos tecidos periféricos porque estes necessitam de glicose como energia, ou para ser armazenada no fígado, como consequência ocorre um aumento na concentração de glicose sanguínea (CARTAILLER J.P., 2004; GHISTA; SARMA, 2009; TEIXIERA CRS et al.; 2009).

A destruição autoimune das células β nas ilhotas de Langerhans é a principal característica deste tipo de diabetes. Os marcadores de destruição imune estão presentes na época do diagnóstico em 90% das pessoas e incluem a presença de anticorpos contra as células das ilhotas pancreáticas como: anticorpo antiilhota, ilhotas anticorpos celulares (ICAs), auto-anticorpos à insulina (IaaS), auto-anticorpos para ácido glutâmico descarboxilase (GAD65), auto-anticorpos para tirosina fosfatase IA-2 e IA-2SS. (GROSS et al., 2002; RAINAUER et al., 2002)

Nestes indivíduos ao serem realizados os exames laboratoriais, são diagnosticados que os índices de insulina são indetectáveis e os níveis de peptídeo – C praticamente nulos, como consequência os níveis de glucagon são elevados e as células beta-pancreáticas

falham em responder aos estímulos secretagogos de insulina. O uso de insulina exógena é então necessário para se reverter o estado catabólico, prevenindo a cetoacidose, reduzindo a hiper glucagonemia e a hiperglicemia. Mas em dosagem excessiva pode provocar hipoglicemia (CARSON; COBELLI, 2001; GRUNDY et al., 2004; LOPES, 2006).

A hipoglicemia é uma reação secundária provocada na maioria das vezes em DM tipo I quando utiliza insulina exógena, podendo ser ocasionada pelo uso excessivo de insulina, mau controle da dieta e em situações atividade física excessiva. Os sintomas e sinais normalmente são: sudorese, visão embaçada, dor de cabeça, irritabilidade, tontura, palpitação, tremor, comportamento de sono e alterações de humor. Quando considerada hipoglicemia grave, caracterizada por uma concentração de glicose sanguínea inferior a 50 mg/dl, o indivíduo pode ser levado à perda de consciência e/ou a morte.

A hipoglicemia leve a moderada pode ser tratada por meio de ingestão de alimentos açucarados e a hipoglicemia severa deve ser tratada por meio de glucagon injetado no músculo ou glicose, considerando que há necessidade de assistência de outra pessoa.

Normalmente em 90% a 95% dos casos de DM são do tipo II, a qual geralmente se desenvolve em pessoas na idade adulta ou em idosos. O Diabetes tipo II está associado com a resistência à insulina no organismo, diferentemente do DM tipo I. Os níveis de insulina nestes casos são normais ou acima da média, mas as células do corpo respondem à insulina lentamente ou se tornam insensíveis a este hormônio. No entanto, existe uma falência progressiva da célula beta-pancreática em secretar a insulina e devido às hiperglicemias constantes, este quadro pode resultar em danos nos tecidos e órgãos ao longo do tempo (GHISTA; SARMA, 2009; CARTAILLER J.P., 2004).

Esta doença dificilmente apresenta sintomas, por isso é conhecida como uma doença silenciosa; devido à falta dos sintomas necessários à identificação, muitos indivíduos vão a óbito ou mesmo quando diagnosticados tardiamente apresentam sequelas. Os sintomas que podem vir a ser apresentados pela doença ocorrem quando as concentrações de glicose estão altíssimas, caracterizados por sede excessiva, poliúria, visão turva, perda ponderal e hiperfagia, infecções fúngicas e bacterianas. Em formas mais graves da doença tais sintomas são acompanhados de cetoacidose (ou estado hiperosmolar não-cetótico), incontinência urinária, além de dores musculares associadas a câimbras (TEIXIERA CRS et al.; 2009).

Clinicamente algumas pessoas DM tipo II não dependem da administração de insulina exógena, podendo ser controlada com ingestão de medicamentos orais, hábitos alimentares saudáveis e atividade física (GRUNDY et al., 2004).

O diagnóstico da diabetes baseia-se no exame laboratorial indicado pelo médico que ao fazer a consulta do paciente, este é solicitado a realizar exame específico. Para a confirmação do diagnóstico, o paciente é encaminhado à realização dos Testes de Tolerância a Glicose Intravenosa (IVGTT), de Tolerância a Glicose Oral (OGTT) e o teste de glicohemoglobina ou hemoglobina glicada (HbA1C) (TEIXIERA et al.; 2009).

2.1.2 Testes Laboratoriais

O Teste de Tolerância à Glicose Intravenosa é um exame laboratorial em que o paciente colhe o sangue no intervalo de no mínimo 9 horas em jejum. Este teste permite identificar a taxa de concentração de glicose no sangue (W.H.O., 2002).

Os valores de referência de concentração de glicose de acordo com a American Diabetes Association (ADA) no sangue a serem alcançados em indivíduos normais varia de 70-99 mg/dl, em estágio de pré-diabetes os indivíduos apresentam uma taxa da concentração de glicose de 100mg/dl a 125mg/dl. Nestas condições apenas as medidas preventivas adotadas como mudanças nos hábitos alimentares e a prática de atividade física são capazes de evitar a evolução da doença. A maioria destas pessoas quando diagnosticadas pré-diabéticas têm elevada probabilidade de desenvolver DM tipo II. Em pessoas consideradas diabéticas é desejável que os níveis de glicemia estejam em torno de 80-100 mg/dl (pré-prandial) e menores que 140 mg/dl (pós-prandial) (WEISSBERG-BENCHELL et al., 2003; W.H.O., 2002).

Outro teste de tolerância à glicose recomendado como método ideal tanto em bases individuais como em estudos epidemiológicos para o diagnóstico da DM é o Teste de Tolerância a Glicose Oral (OGTT) este teste é sensível para identificar indivíduos com diabetes e alterações de tolerância à glicose (W.H.O., 2002; GROSS et al., 2002).

A ADA não recomenda realizar este teste regularmente por apresentar algumas desvantagens que sejam desconfortáveis ao indivíduo que a ele se submete. Assim, este teste é realizado nos casos em que a glicose plasmática em jejum apresenta um nível acima

de 110mg/dl e abaixo de 126mg/dl, em indivíduos acima de 65 anos (independente dos valores de glicose plasmática) e gestantes (W.H.O., 2002; GROSS et al., 2002).

“O aumento da glicose plasmática após a sobrecarga oral de glicose depende da diminuição do pico inicial de secreção de insulina, que é um mecanismo da patogênese do diabetes mais precoce do que a diminuição global da produção de insulina” (W.H.O., 2002.).

Outro exame laboratorial de glicose eficiente para o diagnóstico da pré-diabetes e tratamento da DM é a quantificação da glicose sanguínea, denominada HbA_{1C} (hemoglobina glicada ou glicohemoglobina). A A1C é uma componente menor da Hb utilizada como marcador de hiperglicemia crônica o qual reflete a média dos níveis glicêmicos nos últimos 2 a 3 meses. É encontrada em indivíduos adultos não diabéticos em uma proporção de 1% a 4% dos indivíduos normais. Os valores normais vão de 4% a 6%, valores entre 5,7% e 6,4% são agora indicativos para o diagnóstico da pré-diabetes e níveis acima de 7% estão associados a risco de complicações crônicas. No entanto, a meta do tratamento do DM é de se alcançar um valor de 7%, ou de 6,5%. (NETTO et al., 2009).

Existem outros testes de diagnósticos para o tratamento da DM como, por exemplo, o da glicação de proteína o qual não se restringe à ligação da glicose com a hemoglobina, mas também a outras proteínas do organismo contribuindo para o produto final da glicação avançada [AGEs], que desempenham o aumento no risco de complicações crônica ocasionada pelo Diabetes Mellitus (NETTO et al., 2009).

2.1.3 Impacto na Sociedade, fatores socioeconômicos e econômicos.

A DM é considerada um dos mais sérios problemas de saúde pública, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. No Brasil, de acordo com o Censo IBGE de 2010, existem aproximadamente 12.054.827 (Doze milhões cinquenta e quatro mil e oitocentos e vinte e sete) pessoas com DM. O aumento da incidência da doença é decorrente do envelhecimento populacional, do estilo de vida cada vez mais inadequado caracterizado por transição nos padrões nutricionais e uma vida sedentária, uma vez que estas são as principais causas de DM tipo II, sendo o tipo predominante da doença. Fatores genéticos, aumento da circunferência abdominal e obesidade associada à hipertensão arterial (HAS) são também alguns dos principais agentes que contribuem para o

desenvolvimento da enfermidade (FRANCISCHI et al., 2000; MS, 2012; TEIXEIRA et al. 2009).

As complicações da doença muitas vezes estão associadas ao tempo de exposição às hiperglicemias, por meio do descuido ao tratamento, gerando complicações crônicas como macroangiopatia, microangiopatia, retinopatia, nefropatia, neuropatia e também o Mal de Alzheimer em DM tipo II devido à deficiência da insulina nestas pessoas (GRUNDY et al., 2004; GAEDE et al., 2003; S.B.D., 2012).

A doença cardiovascular é a maior causa de mortalidade nestes indivíduos, a qual muitas vezes vem associada à Hipertensão Arterial Sistêmica; a retinopatia representa a principal causa de cegueira adquirida; a nefropatia é responsável pelo ingresso de diálise e transplante e o pé diabético importante causa de amputações nos membros inferiores. No entanto, mortes prematuras, hospitalizações e aposentadorias por invalidez elevam os custos diretos e indiretos da assistência à saúde da população diabética (GRUNDY et al., 2004).

Em pacientes idosos o nível de HbA_{1C} deve ser individualizado, pois deve se levar em consideração as condições clínicas, as complicações decorrentes da enfermidade como hipoglicemias, hiperglicemias, problemas microvasculares em que o controle glicêmico é mais intensivo, tratamentos concomitantes múltiplos, interações farmacológicas e seus efeitos colaterais (NETTO et al., 2009; GAEDE et al., 2003).

A resistência à insulina é uma característica de diabetes mellitus gestacional e é considerado um quadro de risco tanto para a gestante quanto para o feto. Desta forma, a mulher diabética que pretende engravidar deve atingir o melhor controle metabólico antes e durante a gestação (GROSS et al., 2002).

Mulheres gestantes com diabetes normalmente vem acompanhadas de problemas respiratórios e hipertensão gestacional, cujos valores apresentados como pressão sistólica são iguais ou acima de 140 mmHg e diastólica iguais ou acima de 90mm Hg. E também vindo acompanhada por pré-eclâmpsia, proteunúria e risco de macrosomia fetal (LANDON et al., 2009). Muitas vezes a introdução de insulina exógena e o consumo de uma dieta reduzida de carboidratos é uma terapia aconselhável para a saúde da mulher diabética gestacional.

Um estudo multicêntrico de DM tipo I no Brasil em 2008 a 2010, demonstrou que apenas 15% das pessoas possuem os níveis de HbA_{1C} menores que 7%, situação que demonstra ser um fator contribuinte para não desenvolver sequelas no futuro. Um dos indicadores importantes para contribuição do controle da doença é o nível social, porque quando o indivíduo possui entendimento sobre os cuidados da doença, este apresenta uma melhora no quadro de saúde, em consequência uma aceitação da doença. Mas, ao se tratar de baixas condições econômicas associadas à baixa escolaridade é demonstrado que a aceitabilidade e o entendimento do tratamento tornam-se difíceis tanto para o indivíduo quanto para o apoio da família aumentando assim, o grau da complexidade da doença (MORAES, 2012).

Portanto, é importante salientar que o apoio da família é fundamental porque o DM tipo I ocorre em crianças e em pessoas muito jovens que na maioria das vezes a evolução de problemas crônicos é mais acelerada do que em DM tipo II. Os principais aspectos considerados para evitar complicações crônicas em crianças e adolescentes são: crescimento e desenvolvimento adequados; baixo risco de hipoglicemia (principalmente em crianças com menos de 08 anos uma vez que, em geral, o desenvolvimento neurológico ainda não está completo); prevenção do aumento no nível de controle glicêmico na fase pré-puberal (MORAES 2012; NETTO et al, 2009).

Outro fator importante é a relação do custo no tratamento do DM tipo I no Brasil. Analisando economicamente, os custos denominados diretos (tratamentos médico-hospitalares, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, internações e transporte) são 3,6 vezes maiores que o indireto (aposentadorias precoce causada pelo diabetes, licenças médicas, perda de dia de trabalho), isto porque se trata da população jovem e todos recebem tratamento, mas quando o paciente não se trata apresentando alguma complicação crônica estes dados se invertem, ou seja, o custo financeiro para o Estado Brasileiro é 1,8 vezes maior se comparado ao de paciente sem complicação (MORAES, 2012).

De acordo com relatório do Ministério da Saúde, realizado em abril de 2011 contendo dados sobre diabetes no Brasil, a morbidade de diabetes referida por escolaridade é maior em indivíduos com menos anos de estudo (de 7,5% entre brasileiros com até 08 anos de estudo, 3,3% entre aqueles com 9 a 11 anos de estudo e 3,7% para os que possuem 12 ou mais). O mesmo estudo retrata que o número de internações por Diabetes Mellitus cresceu 12,69% em dois anos (148.452 em 2010 contra 131.734 em 2008), resultando em um

aumento anual dos custos para o Estado das internações por Diabetes, chegando a R\$ 87,9 Milhões em dezembro de 2011, (M.S., 2012).

Por outro lado, de acordo com dados do IBGE a taxa bruta de mortalidade populacional caiu de 19,7 por mil habitantes em 1950 para 6,9 por mil em 2000. Os dois fatos combinados explicam o aumento do envelhecimento populacional devido aos avanços tecnológicos na saúde, a preocupação da população na promoção da qualidade de vida e principalmente na prevenção das doenças através de campanhas educativas oferecidas pelo Programa de Saúde do Governo. Mas mesmo com os avanços tecnológicos da ciência ainda é observada em muitas pesquisas presentes na literatura a existência de informações pouco exploradas para o tratamento desta doença.

Uma forma de contribuir para que os dados estatísticos apresentados acima sejam reduzidos compreende um trabalho voltado a orientações alimentares, realização de atividade física no mínimo 150 horas/semana, aferições capilares de glicose no sangue, intervenção farmacológica e mensurações pressóricas (GAEDE et al., 2003). Exames laboratoriais com frequência como microalbuminúria, perfil lipídico, teste em jejum e pós-prandial de verificação da concentração de glicose no sangue, teste laboratorial de hemoglobina glicada (HbA_{1C}) e testes oftalmológicos (fundo de olho, catarata e glaucoma) pelo menos uma vez ao ano também são indicados (LINDSTRÖM, 2003).

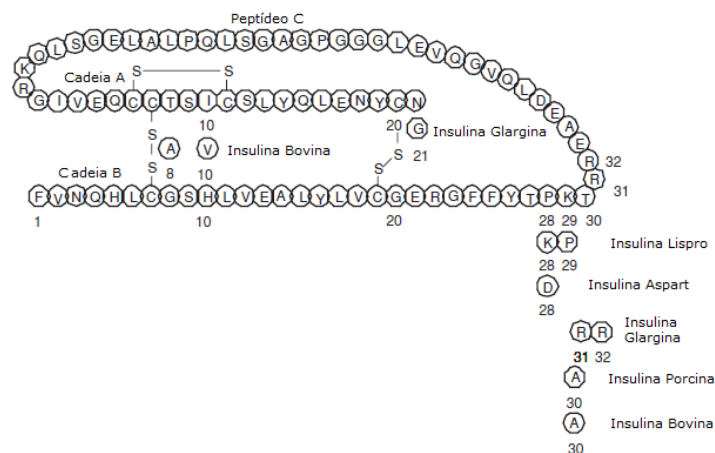
2.1.4 Insulina

Durante um longo tempo o único tratamento útil para diabetes era um rigoroso controle da dieta. Em 1921 foi demonstrado por Frederick Banting que extratos de pâncreas de um cachorro podem diminuir a glicose no sangue em outro; em 1922 a mesma abordagem foi testada em humanos com notável resposta aos tratamentos. Nas décadas seguintes, o ingrediente ativo nos extratos foi identificado como a insulina; logo foram desenvolvidos métodos seguros e confiáveis de preparação de insulina a partir de animais para tratamento da doença humana (POLONSKY, 2012).

Antes da era da tecnologia de DNA, as insulinas eram extraídas de animais, principalmente vacas e porcos. Estas diferem da insulina humana no número de aminoácidos; a insulina bovina apresenta uma diferença em três aminoácidos e a suína em um aminoácido. A figura 4 apresenta a cadeia de aminoácidos da pró-insulina humana e os vários análogos de insulina comercialmente disponíveis. A insulina é composta por duas

cadeias, A e B, que são produzidos por clivagem do polipeptídeo pró-insulina para eliminar o peptídeo-C. As diferenças entre as insulinas de outras espécies também estão presentes (HIRSCH, 2005; POLONSKY, 2012).

Figura 4: Cadeia de aminoácidos da pró-insulina humana e os vários análogos de insulina comercialmente disponíveis.



Adaptada de SALTZMAN, 2009

Em alguns indivíduos diabéticos estas insulinas provocam reações alérgicas, ou em alguns pacientes desenvolvem anticorpos que neutralizam a ação da insulina. Então, surgiu a necessidade de desenvolver no início dos anos 1980 insulinas de DNA recombinante (HIRSCH, 2005).

Para se desenvolver uma insulina humana recombinante, o gene da insulina foi inserido em um plasmídeo, pBR322, utilizando-se a enzima bacteriana de restrição que incisam a molécula de DNA através do reconhecimento de sequências nucleotídicas específicas, BamHI. O plasmídeo foi, então, introduzido na *Escherichia coli* para a produção da proteína. Através da inserção do gene da insulina no gene de resistência à tetraciclina do pBR322, foi possível identificar as bactérias com o gene recombinante pelo crescimento das células em tetraciclina (SALTZMAN, 2009).

Existem pelo menos duas maneiras de produzir a insulina: 1) produzir cada cadeia polipeptídica (A e B) em bactérias separadas e juntá-las posteriormente, ou 2) produzir proinsulina quimicamente e cortar o peptídeo-C. O segundo método é geralmente mais utilizado para desenvolver insulina humana recombinante, embora ambas as abordagens funcionem (HIRSCH, 2005).

A terapia com análogos de insulina humana recombinante que se identifica próxima à insulina basal de uma pessoa normal é definida conforme as necessidades de cada indivíduo, pois existem diversas insulinas no mercado (insulinas de ação lenta, insulina de ação intermediária, insulina rápida, insulina ultrarrápida) e cada uma destas com a farmacodinâmica diferente, pois, como qualquer outro fármaco, divergem no início de ação e tempo de meia-vida. Em casos de terapias com insulinas análogas muitas vezes associam-se à contagem de carboidratos dos alimentos em proporção da quantidade de insulina, assim aplica-se a insulina de acordo com as necessidades individuais (HIRSCH, 2005; S.B.D., 2009).

O objetivo dessa terapia é fazer uma analogia com a fisiologia do pâncreas; a insulina de ação lenta (comercialmente denominada Lantus®) apresenta o tempo de ação de 24 horas no organismo do indivíduo e aplica-se uma vez ao dia. Já a insulina intermediária (NPH), normalmente possui tempo de ação de 6 horas, sendo aplicada duas vezes ao dia. Ambas são insulinas basais porque suprem as necessidades do organismo entre as refeições e durante a noite (GUYTON; HALL, 2006; HIRSCH, 2005).

As insulinas do tipo regular (de ação rápida, comercialmente denominada Novolin® ou Humolin®) e ultrarrápida (comercialmente denominada Lispro®) são denominadas insulinas para bolus, pois possuem ação mais rápida e curto tempo de absorção, destinando-se assim a evitar hiperglicemia pós-prandial. Por conta disto os fabricantes aconselham, para melhor eficácia do tratamento, associar-se a administração de insulina basal (insulina pré-refeição) com insulinas para bolus (HIRSCH, 2005).

Apesar do momento de aplicação das insulinas ultrarrápida e regular serem normalmente antes das refeições, cada uma apresenta um tempo de início de ação diferente como citado anteriormente. Portanto o ideal é que a insulina regular seja aplicada 30 minutos antes das refeições e a insulina ultrarrápida imediatamente ou no máximo 15 minutos antes das refeições. É fundamental fazer o cálculo da quantidade de carboidratos ingeridos naquela refeição antes de fazer a aplicação (S.B.D., 2009; HIRSCH, 2005).

A automonitorização capilar é um excelente aliado no controle da glicose sanguínea e para pacientes com a terapia de Múltiplas Doses de Insulina existe a técnica de fazer a correção da glicose sanguínea quando esta permanece alta. A sensibilidade insulínica é individual para cada indivíduo. Entretanto, a capacidade média da insulina em baixar a

glicemia é individual, não podendo ser aplicada a mesma regra para todos os indivíduos. Por exemplo: 01 unidade de insulina de ação ultrarrápida pode diminuir de 45mg/dl a 70mg/dl de glicose (dependendo da resistência à insulina ou da sensibilidade de cada indivíduo); a concentração de glicose se estiver a 240mg/dl antes das refeições, o ideal é que esteja 100mg/dl, então subtrai 240 por 100, o resultado será 140. Portanto para corrigi-la aplica-se inicialmente 02 ou 03 unidades de insulina ultrarrápida, porque a glicemia pode baixar em até 70mg/dl para cada unidade administrada (S.B.D., 2009).

Ao fazer uso da insulina por MDI subcutâneas na pele, muitas pessoas com diabetes não se adaptam a este tratamento, por ser mais doloroso e na maioria das vezes não consegue satisfazer às necessidades do bom controle do organismo deste indivíduo. Apesar de existirem vários tipos de insulina no mercado, nem sempre a farmacodinâmica e a farmacocinética de algumas insulinas supre as necessidades fisiológicas do paciente, assim podendo provocar alterações como hipoglicemias, frequentemente trazendo desconforto psíquico à vida deste indivíduo. As principais características de insulinas análogas estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Comparação de Insulinas Análogas.

Nome da Insulina	Início de ação (Quando começa a atuar?)	Pico de Ação (Em que momento o efeito será máximo?)	Tempo de Absorção (Por quanto tempo irá reduzir a glicose sanguínea?)	Recomendações de Uso
Ação Ultrarrápida				
Lispro® (Humalog)	< 15min	0,5- 3 h	3-5 h	Caso seja utilizada em terapia MDI, deve-se utilizar antes de se alimentar, devido ao pico de ação e após a contagem de HCO ou para doses corretivas.
Asparte (Novorapid®)				
Glulisine (Apidra™)				
Ação Rápida				
Regular (Novolin™ ou Humolin™)	0,5-1,0 h	2-4 h	4-8 h	Pode ser misturada com insulina NPH. Neste caso, a insulina de ação rápida (formulação clara) deve ser introduzida primeiro na seringa. A mistura deve ser administrada imediatamente

				para evitar efeitos sobre o pico de ação.
Ação Intermediária				
NPH (Novolin TM ou Humolin TM)	2-4 h	4-10h	10-18h	Disponível em caneta ou em frasco para usar com seringa subcutânea.
Ação Longa				
Glargina (Lantus TM)	4-6 h	Mesma ação durante todo o dia	24 horas	Não misturar com outras insulinas 6 horas (0,1 U / kg), 12 horas (0,2 U / kg), 20 horas (0,4 U / kg), 23 horas (0,8 U / kg e de 1,6 U / kg)
Determir (Levemir TM)	2-3 h	6-8 h		
Combinações				
Humolin ou Novolin 70/30	0,5-1 h	2-10 h	10-18 h	70% NPH e 30% Insulina de Ação Regular. Esta Insulina inclui dois picos de ação, devido a sua formulação.
NovoMix 70/30	< 15 minutos	1-2 h	10-18 h	Misturas de Insulinas Novolog
Humalog Mix 75/25 ou 50/50				70% aspart protamina + 30% insulina Aspart solúvel 75% lispro protamina + 25% insulina lispro solúvel 50% lispro protamina + 50% lispro Insulina com dois picos de ação

Adaptado de MGH, 2013

A manutenção dos níveis sanguíneos quase normais da glicose previne o desenvolvimento das complicações tardias do diabetes, assim o objetivo do tratamento da diabetes deve ser de alcançar níveis sanguíneos de glicose o mais próximo possível da normalidade, sem precipitar a hipoglicemia (BAYNES et al., 2000; GUYTON; HALL, 2006).

2.1.5 Monitores Portáteis

A automonitorização da glicose por indivíduos com Diabetes Mellitus auxilia na manutenção dos níveis glicêmicos próximos do normal. A amplitude da variação dos níveis glicêmicos em diversos horários do dia constitui um risco em relação à função

endotelial, favorecendo complicações cardiovasculares na pessoa com diabetes. Como a HbA_{1C} reflete o nível médio da glicemia nos últimos dois a três meses é necessário avaliar a glicemia periodicamente em aparelhos denominados monitores de glicose, os quais apresentam recursos informatizados para análise dos resultados das glicemias fornecendo os valores da glicemia média do período e do desvio padrão da amostra (GROSS et al., 2002).

O uso de monitores de glicose é extremamente útil para a vida do diabético, pois permite conjugar a aferição da glicemia ao tratamento de controle afim de que a concentração de glicose sanguínea permaneça próxima dos valores referenciais. Quando se faz o teste obtém-se uma pequena amostra de sangue por punção de um dedo, onde esta gota será colocada sobre uma tira reagente que indicará a concentração da glicose capilar (SALTZMAN, 2009).

As tiras de teste são pré-revestidas com uma enzima glicose-sensível (glicose oxidase, glicose desidrogenase, ou hexoquinase). As enzimas sobre as tiras reagentes catalisam a glicose oxidase formando a oxidação da glicose D-glucono-1,5-lactona e peróxido de hidrogênio, que reage com um corante catalisado por peroxidase para produzir uma cor azul. Devido à ação da enzima, a intensidade da cor é diretamente proporcional à concentração de glicose que estava presente na amostra de sangue (SALTZMAN, 2009).

A tira é colocada em um pequeno dispositivo que utiliza uma transmissão de luz através da amostra de cor para determinar a concentração de glicose. Este cálculo da concentração de glicose é geralmente baseado na pré-calibragem do fabricante do dispositivo com amostras de sangue.

Alguns medidores de glicose utilizam métodos alternativos de detecção, que medem a resistência elétrica e esta se correlaciona com a concentração de glicose. Existem outros modelos de monitores de glicose que não são paralelos aos dispositivos, como o Sistema de Infusão Contínuo. Alguns destes modelos permitem a monitorização contínua através de um sensor implantado por via periférica, a qual elimina a punção no dedo e permite que os diabéticos prevejam a necessidade de alimentos ou insulina (SALTZMAN, 2009). A figura 5 apresenta um exemplo de monitor de glicemia.

Figura 5: Glicosímetro é um tipo de monitor portátil de glicemia.



Fonte: Office.com

2.1.6 Bomba de Infusão Contínua

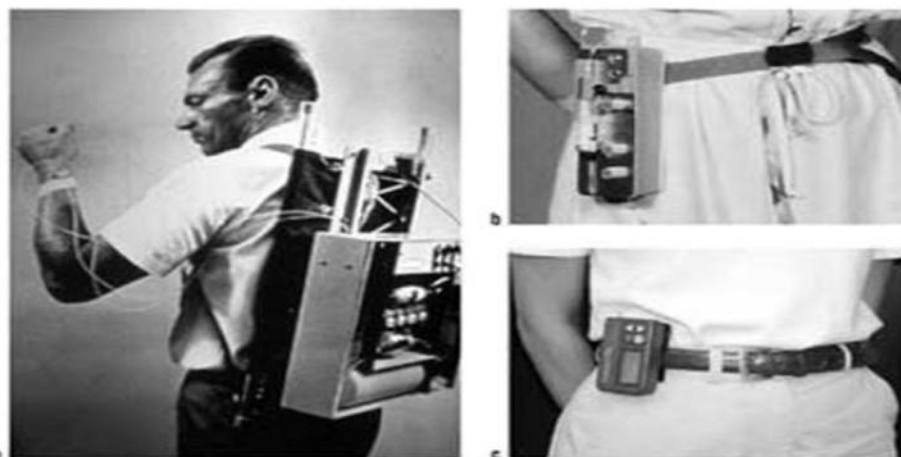
A primeira Bomba de Insulina (figura 6) foi desenvolvida no início de 1960, pelo Doutor Arnold Cádiz em Los Angeles e os estudos clínicos foram testados no final dos anos 70. Em 1980 o tratamento com o SICI foi considerado uma possível alternativa de administração de insulina no Diabetes Mellitus tipo I (CENGIZ et al., 2011; PRASEK et al., 2003).

O estudo do SICI foi relatado pela primeira vez em 1978 por John Captura et al. Esta tecnologia foi concebida e desenvolvida como um procedimento de pesquisa para permitir o teste das ligações entre o controle da diabetes e as complicações decorrentes da doença. Nos anos seguintes, foram realizados muitos estudos que comprovaram a sua eficácia e o efeito benéfico sobre o tratamento da doença com este dispositivo, em que prevenia a maioria das complicações tardias da doença (PRASEK et al., 2003).

A primeira bomba comercial foi o modelo "Autosyringe" também conhecido como "Blue Big Block", desde a sua introdução no mercado em 1978 houve um entusiasmo na comunidade médica e algumas empresas começaram a promover o desenvolvimento de outras bombas de insulina. No entanto, muitas dessas bombas não apresentavam controles necessários para armazenar a insulina de forma segura. Não era muito fácil, e alguns modelos precisavam usar uma chave de fenda para ajustar a dose. Além disso, a bomba de insulina apresentava um tamanho grande, pesada e conectada a uma máquina feita de resistência compreensível em alguns pacientes (PRASEK, et al., 2003).

“No início dos anos 80, a terapia da bomba era restrita e sua indicação era somente para os casos mais difíceis da doença; no final desta década a terapia com a bomba de insulina ainda era usada por uma minoria dos pacientes” (PRASEK et al., 2003). A figura 6 apresenta as primeiras bombas de insulina e um exemplo de BIC moderna.

Figura 6: Primeira Bomba de Insulina criada por Arnold Cádiz (Esquerda); Bomba de Insulina Portátil (Direita, acima) e Bomba de Insulina Moderna (Direita, abaixo).



Fonte: Prasek; Bozek e Metelko, 2003.

Nos anos 90 o tamanho da bomba foi reduzido, aumentando a segurança do dispositivo, permitindo uma maior utilização dos pacientes. Hoje a maioria das bombas são aproximadamente do tamanho de um bip (pager) pesando cerca de 80 a 100 g e apresentam importantes funcionalidades como: capacidade de memória dos dados de insulinação do paciente, mudanças de programa na dose basal e capacidade de armazenamento do recipiente de insulina com 100U (Unidades de Insulina) ou 315U, dependendo do modelo e de acordo com as especificações do fabricante. Uma unidade (U) corresponde a 0,01 ml de insulina. Algumas apresentam interface com outros dispositivos, como glicosímetro ou acompanhamento médico para dispositivos móveis como smartphones, etc (DEVADASON, 2010).

A BIC é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, ligado externamente por um cateter, inserido no corpo do paciente através de uma cânula que libera lentamente microdoses de insulina nas regiões recomendáveis, no tecido subcutâneo. O uso deste torna o metabolismo do diabético similar ao de uma pessoa não diabética, pois as células β do diabético deixaram de produzir insulina ou a produzem lentamente. Assim, a bomba mantém a liberação de insulina 24 horas por dia para obter níveis normais de glicose entre

as refeições e liberar insulina nos horários de alimentação (DEVADASON, 2008; PRASEK et al., 2003).

O corpo da Bomba é constituído por um plástico resistente a choque e riscos. É recomendável que a bomba permaneça em funcionamento num intervalo de temperatura entre +5° a +40° C e conservação na embalagem de expedição de +5 a +45°C.

Na maioria dos SICI, a bomba é ligada a um tubo plástico fino que tem uma cânula flexível de teflon, a qual é inserida sob a pele, geralmente no abdômen, e por ele envia insulina ao tecido subcutâneo do paciente continuamente em microdoses, de acordo com a dosagem previamente definida pelo médico. Outros locais de aplicação da cânula podem ser: região lombar, coxas e até mesmo membros superiores (DEVADASON, 2008; PRASEK et al., 2003).

A capacidade de armazenamento da Bomba de Insulina é medida por meio de um mecanismo do êmbolo do reservatório da insulina por uma seringa especial denominada “Cartucho”. A seringa (Cartucho) normalmente compreende um volume de 100 unidades (1,00 ml), 300 unidades (3,00 ml) ou 315 unidades (3,15 ml) de insulina.

O cartucho é um produto esterilizado destinado apenas para única utilização (a esterilização é garantida no caso das embalagens fechadas até o prazo de validade indicado). Apresenta uma tampa protetora, haste de pistão e agulha de enchimento.

A Bomba também possui alarmes que são utilizados para alertar ou avisar o indivíduo do que se deve fazer em relação ao que ocorre na própria Bomba de Insulina (quando está ocorrendo oclusão, cartucho quase vazio, algum tipo de erro).

A maioria das Bombas de insulina apresenta uma propriedade em fixar várias taxas de bolus basais que variam de quatro a seis taxas diferentes. Para atender as necessidades da fisiologia do indivíduo e para manter um controle estável é necessário frequentemente fazer a monitorização da glicose por aparelhos de glicosímetros.

O uso do SICI é indicado para pacientes que apresentam desconhecimento de sintomas de hipoglicemias e necessitam de assistência de terceiros, para indivíduos que apresentam níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1C}) maior que 7%, em pacientes que não conseguem manter um controle da glicemia com o tratamento de Múltiplas doses de Insulina (MDI), pacientes que apresentam resistência insulínica no fenômeno do amanhecer e ao entardecer

e para pacientes que necessitam da flexibilidade dos horários em se alimentar. Em caso de mulheres grávidas é recomendado iniciar a terapia do SICI para manter um controle glicêmico impedindo as anomalias fetais ou aborto espontâneo, ou até mesmo antes da gestação (PRASEK et al., 2003; HIRSCH, 2005).

As contraindicações do uso do SICI ocorrem quando os pacientes não estão dispostos em fazer o acompanhamento semanalmente ou quinzenalmente com a equipe médica e com a equipe de saúde composta por enfermeiros e nutricionistas, além de pacientes que não estão dispostos a aferir a glicemia entre 4 a 6 vezes ao dia. Também é mencionada no artigo a contraindicação para pacientes com distúrbio psicológico notável como depressão severa e psicose, pois estes apresentam uma pior tendência no controle glicêmico com o uso do SICI (DEVADASON, 2010; PRASEK et al., 2003; ROSSETTI et al., 2003).

Os pacientes devem estar conscientes sobre os hábitos diários nas aferições capilares realizadas durante o dia. Estes indivíduos precisam estar cientes de que o SICI não é a cura da enfermidade, mas é uma ferramenta em alcançar o controle da glicemia, diminuindo o risco das complicações agudas da diabetes, e previne ou retarda o aparecimento de complicações tardias relacionadas com a patologia.

A desvantagem do SICI pode estar presente em hiperglicemias e o possível desenvolvimento de cetose ou cetoacidose diabética; além disso podem ocorrer infecções no local onde é inserida a cânula do conjunto de infusão contínua; a oclusão do cateter bem como o desalojamento do tubo podem causar falha na aplicação da insulina e também o indivíduo deve estar ciente que o dispositivo pode apresentar problemas mecânicos (PRASEK et al., 2003).

A conscientização do paciente na utilização do SICI através da orientação da equipe médica é essencial para aumentar os efeitos satisfatórios da utilização do dispositivo, sendo que a eficácia do SICI introduzidos em pacientes bem treinados quanto ao manejo do tratamento intensivo de insulina e a conscientização das hipoglicemias ocorre uma melhora significativa na qualidade de vida do paciente aumentando sua expectativa de vida.

A insulina comumente utilizada no SICI é a insulina análoga Lispro® porque, oferece precocemente uma maior absorção subcutânea e maiores picos de insulina em comparação com a insulina regular, reduzindo o nível de glicose no sangue tanto em jejum, para bolus alimentar e correção ocasionando uma melhora significativa na hemoglobina glicada

(HbA_{1c}) comparada com a insulina regular tamponada, que é aquela utilizada para injeção (PRASEK, et al., 2003; KOVATCHEV, et al., 2012).

A insulina regular tamponada quando utilizada no SICI pode provocar oscilação na glicose do indivíduo e a ação rápida de análogos de insulina oferece aos pacientes uma maior flexibilidade em suas necessidades fisiológicas durante as refeições.

Quando a terapia com bomba é iniciada, a dose diária de insulina deve ser reduzida em 25% a 30% do valor normal, sendo que 50% deve ser usada como dose basal e 50% como dose de bolus total. Fabricantes alemães recomendam realizar a dose total em seus dispositivos e dividir 50% para a dose basal por 24 horas ao dia e 50% para bolus (total realizado durante um dia). Assim, assemelha-se com a fisiologia do pâncreas em indivíduos normais, pois 50% são para insulina basal que não se altera e os outros 50% para ingestão de alimentos, ou outros fenômenos ocorridos no organismo para manter a concentração sanguínea normal (CARSON; COBELLI, 2001; PRASEK, et al., 2003; ROCHE DIAGNOSTICS, 2013).

Consta deste estudo também a sugestão de que as crianças e adolescentes podem começar com 40% do total para dose basal e 60% para bolus. A dose basal é dividida por 24 para obter as unidades por hora (U / h). “A recomendação é começar com uma única taxa basal, e se necessário adicionar uma segunda taxa basal de acordo com o monitoramento dos níveis de glicose no sangue” (PRASEK et al., 2003).

O teste padrão indica o momento apropriado para a monitorização da taxa de insulina ser administrada. Para determinar as doses do bolus, as dosagens de insulina devem ser inseridas no indivíduo levando-se em consideração: a dieta do paciente para ajustar as dosagens de insulina em relação à ingestão de carboidratos para o cálculo do bolus da refeição (bolus padrão) isto é para as duas primeiras a quatro semanas, até que as taxas basais sejam estabelecidas.

Os ajustes das doses basais e do bolus são baseados em medições da glicemia no sangue antes das refeições, 2 horas após as refeições, na hora de dormir em alguns casos à meia-noite e às 3 da manhã (CARSON; COBELLI, 2001). A taxa basal é aumentada ou diminuída em 0.025L/h, 0.05L/h, 0.1L/h, dependendo do fabricante da bomba de insulina, para manter os níveis de glicose no sangue antes da refeição e durante a noite próxima a fisiologia de um indivíduo normal.

A taxa basal é ajustada durante o dia apenas se há diminuição significativa da concentração de glicose, as quais ocorrem no caso de atrasar as refeições ou deixar de se alimentar em alguma refeição. Para realizar um ajuste na taxa basal deve ser realizado o monitoramento da glicemia antes das refeições e a cada duas horas após as refeições. É muito comum para as pessoas com a doença apresentar uma resistência à insulina nas primeiras horas da tarde ou maior sensibilidade à insulina no período da noite, ou até mesmo pessoas praticantes de atividade física aumentar a sensibilidade da insulina exigindo um ajuste na dosagem do hormônio.

O custo da Bomba de Insulina varia em torno de R\$ 12.000,00 a R\$ 12.500,00 e os insumos como o conjunto de cartuchos com vinte e cinco unidades, R\$ 419,00; o conjunto de cateter com a cânula de insulina com dez unidades, R\$ 519,00; a cânula separadamente com dez unidades o valor é de R\$ 430,00 a R\$ 474,85 dependendo do fabricante e o Kit de manutenção da bomba de insulina (adaptador, tampa da bateria, 04 baterias e a chave), R\$ 259,20. Considerando um uso médio de 04 meses, onde são consumidos 01 conjunto de cartuchos, 04 conjuntos cateter/cânula e 01 kit de manutenção, calcula-se o custo de manutenção da BIC em torno de R\$ 2.754,20 no período.

Bombas de Insulina fabricadas por seis empresas diferentes estão atualmente disponíveis no mercado: Animas, Deltec, Disetronic Medical Systems, Medtronic, Sooil Corporatin Ltd e Roche Diagnostic. Atualmente a Bomba de Insulina Will care® (fabricante Shinmyung Mediyes) teve suspensa sua venda no Brasil.

2.2 MODELAGEM MATEMÁTICA

Um modelo matemático é a observação de um sistema real pela qual quem lhe observa lista as variáveis que julga, pelo conhecimento prévio do sistema, serem essenciais para compor o modelo e, por fim, correlacioná-los para gerar uma representação similar do sistema. A modelagem matemática é criticamente importante na investigação científica, cujos modelos elaborados são validados comparando suas previsões com resultados experimentais (RODRIGUES, 2009).

Ao se obter as equações de um modelo físico há a necessidade de que seja observada a relação das variáveis físicas as quais descrevem o estado instantâneo de um sistema, analisando a compatibilidade entre os elementos e aplicando as leis físicas que regem o movimento do sistema chamadas relações físicas constitutivas. Quando a seleção de

variáveis, as relações do sistema (equilíbrio ou compatibilidade) e as leis físicas (relações constitutivas) são consideradas individualmente, as relações resultantes são “combinadas” algebricamente em um conjunto de equações de movimento que resulta no modelo desejado (GARCIA, 2009; BORUTZKY, 2011).

Para que a modelagem matemática seja obtida próxima do sistema ideal, é necessário que esta se assemelhe ao sistema físico apresentando características ideais obtidas por equações de deslocamento, velocidade, tensão, corrente, pressão, temperatura, fluxo de calor e procurando não invalidar o modelo elaborado, reduzindo o número de variáveis e consequentemente a complexidade das equações de movimento, além de tornar o modelo independente, mas puramente representado por equações diferenciais ordinárias. (GAWTHROP; SMITH, 1996)

“As relações constitutivas dos elementos individuais do sistema são simplesmente empíricas. Assim, a relação entre força e deslocamento em uma mola ou relação entre corrente e tensão são determinadas por relações de causa-efeito” (GARCIA, 2009; RODRIGUES, 2009).

A validação de modelos é frequentemente um teste de adequação das equações constitutivas, visto que as equações do sistema são universais (GARCIA, 2009). Desta forma torna-se possível aplicar uma Modelagem Matemática de sistemas dinâmicos a fim de melhor compreender o comportamento de um dispositivo desenvolvido cuja função é atuar de forma análoga a uma Bomba de Infusão Contínua de Insulina com Sistema Fechado (ou Sistema Realimentado).

2.2.1 Técnica de Bond Graphs

Para que o imaginário se torne real é necessário que o sistema eletromecânico-fluídico seja projetado em tempo útil, com qualidade e eficiência. Uma metodologia para simulação e análise deste sistema é o Grafo de Ligação ou *Bond Graph*, que é definida por Rodrigues (2009) como uma ferramenta gráfica implícita em que apresenta uma estrutura de energia comum entre os domínios físicos.

A aplicação da técnica *Bond Graphs* pode ser apoiada em uma ferramenta computacional como, por exemplo, o software 20-sim. Este por sua vez é um programa avançado de simulação que auxilia o modelo gráfico, a fim de projetar e analisar os

sistemas dinâmicos; possibilita uma modelagem via diagramas de blocos, grafos de ligação e equações plenamente observáveis com uma estrutura de modelo hierárquico ilimitado (RODRIGUES, 2009).

Em 1959, o trabalho do Prof. H.M. Paynter apresentou a ideia revolucionária de retratar sistemas em termos de ligações de energia, conectando os elementos do sistema físico às assim chamadas estruturas de junção, as quais representavam manifestações das restrições. Esta descrição de troca de energia de um sistema é chamada Grafo de Ligação, que pode ser orientada tanto por energia quanto por informação. A teoria de Grafo de Ligação foi desenvolvida posteriormente por muitos pesquisadores, que trabalharam em estender esta técnica de modelagem para sistemas físicos (hidráulicos de energia, mecatrônica, sistemas termodinâmicos gerais) e recentemente à eletrônica e sistemas não energéticos como a economia e a teoria das filas (BORUTZKY, 2011; SAMANTARAY, 2001).

Um modelo de Grafo de Ligação é formado por componentes ou subsistemas interligados por ligações que representam o fluxo de potência entre eles; é nestas ligações que ocorre a transmissão de potência. Independente de qual domínio físico é representado no Grafo de Ligação tanto as Variáveis de Potência (esforço “ e ” e fluxo “ f ”), quanto as Variáveis de Energia (quantidade de movimento ou momentum “ p ” e deslocamento “ q ”) são modeladas pelo mesmo elemento do Grafo de Ligação se processam energia da mesma forma (BORUTZKY, 2011; MARTINS, 2004).

3 METODOLOGIA

Este capítulo está dividido nas seguintes seções: Especificação dos Requisitos, Projeto Conceitual, Modelo Matemático do Sistema de Infusão Contínua de Insulina e Modelo Matemático do Sistema Regulatório de Insulina e Glicose.

3.1 ESPECIFICAÇÃO DE REQUISITOS FUNCIONAIS E DE USABILIDADE

Neste estudo utilizou-se a Engenharia Simultânea (abordagem sistemática para o desenvolvimento paralelo do projeto de um produto e os processos relacionados) para fins metodológicos, a fim de garantir que as especificações do projeto e do modelo matemático não sejam conflitantes, gerando um produto dentro da especificação incorreta.

Na fase de Especificação de Requisitos foi realizado um detalhamento sobre as principais funções que uma Bomba de Insulina necessita fornecer. Para isto foram identificadas importantes funcionalidades para uma Bomba de Infusão Contínua a partir da análise das BIC existentes no mercado.

3.2 PROJETO CONCEITUAL

No Projeto Conceitual obteve-se o primeiro protótipo do sistema e o diagrama da interface. Para tal, foi utilizado o software CATIA[®] de design assistido por computador (CAD) com intuito de se criar um modelo ideal.

De posse de uma BIC de uma das marcas líderes no mercado, foram realizadas cinco medições para cada componente de um SICI comercial (Diâmetro da parte plástica do Êmbolo; Medidas da Seringa; parte metálica da rosca etc.) utilizando um paquímetro, e logo em seguida foram obtidas as estatísticas descritivas das medições para cada conjunto de dados. Como as medições são, por definição, grandezas maiores que zero, foi adotado como critério de significância o coeficiente de variação não enviesado definido como:

$$c_v = 100\% \cdot \left(1 + \frac{1}{4n} \cdot \frac{s}{x} \right) \quad (3.1)$$

Onde:

s = Desvio-padrão da amostra;

\bar{x} = Média amostral;

c_v = Coeficiente de Variação;

n = Tamanho da amostra.

Para efetuar os tratamentos estatísticos necessários para as medições, foi utilizada a Ferramenta de Análise de Dados do MS Excel 2010[®]. Os valores encontrados foram classificados como aceitáveis quando o coeficiente de variação apresentava valores menores ou iguais a 10% (ROSNER, 2011).

3.3 MODELO MATEMÁTICO DO SICI

Na fase de Modelagem Matemática do SICI, as variáveis de esforço e fluxo dos domínios eletromecânico, mecânico e fluídico foram obtidas na forma de espaço de estados, com o apoio da técnica de representação gráfica *Bond Graphs* (BG).

A modelagem BG foi adotada porque permite estabelecer, antes de finalizado o modelo matemático, as relações de causalidade existentes entre os elementos dos diferentes domínios físicos a partir da aplicação de um algoritmo (procedimento lógico e consistente) para obter as equações no espaço de estados.

A formulação do diagrama BG e do sistema de equações seguiu, portanto, o “Algoritmo para Construção dos Grafos de Ligação” apresentado por Martins (2004) e foi apoiada na utilização do software de simulação avançada 20-sim. Com esta ferramenta foi possível avaliar os requisitos de velocidade de resposta, transiente, estabilidade, espaço de fase, controlabilidade, observabilidade e proposta de otimização. Em seguida, a partir das recomendações do autor, foi elaborado um diagrama de representação dos fenômenos físicos, para identificar as variáveis do modelo.

A metodologia sistemática da Modelagem via BG possui uma abordagem de energia que define duas variáveis generalizadas de estado de potência (as variáveis de entrada esforço $e_{(t)}$ e fluxo $f_{(t)}$) no intuito de identificar as grandezas equivalentes nos diversos domínios físicos representados por variáveis de energia e , para que sejam indicadas tais variáveis, o elemento fundamental é uma barra causal em que se mostra a relação necessária de causa e efeito entre dois elementos. Pelas orientações de Martins (2004), ao se estabelecer a direção através do fluxo de potência e as causalidades assinaladas, devem

ser enumeradas, de forma ordenada, todas as ligações. Esta causalidade é indicada por uma barra vertical inserida em uma das extremidades da ligação assinalando o sentido do esforço, e em sentido contrário define-se o sentido do fluxo.

A obtenção das equações de estado se faz relacionando as variáveis de potência com as variáveis integrais dos elementos I (indutância) e C (capacitância) de causalidade integral, associando-se a lei constitutiva de cada elemento do Grafo de Ligação, elementos resistores dissipadores de energia e as fontes de excitação (MARTINS, 2004). Nos elementos I e C devem ser assinaladas as respectivas variáveis de co-energia: o esforço “e”, identificado pela derivada da quantidade de movimento ($e = \dot{p}$), e o fluxo “f”, identificado pela derivada do deslocamento, sendo $f = \dot{q}$. O número de variáveis de entrada corresponderá ao número das respectivas fontes do sistema. Nos elementos dissipadores de energia (Resistências–R, Transformadores–TF e Giradores–GY) devem ser formuladas e identificadas as leis constitutivas; a partir das junções “0” e “1”, levando-se em conta o sentido da potência e suas causalidades, relacionam-se as variáveis de estado e então são efetuadas substituições de forma a obter as equações de estado do sistema eletromecânico e fluídico, relacionadas à BIC.

As variáveis generalizadas de estado de potência (variáveis de entrada esforço $e(t)$ e fluxo $f(t)$) são definidas pela técnica BG no intuito de identificar as grandezas equivalentes nos diversos domínios físicos representados por variáveis de energia.

$$P(t) = e(t).f(t) \quad (3.2)$$

As variáveis de momento $p(t)$ e deslocamento $q(t)$ são duas importantes variáveis em análise de sistema: $p(t)$ é a quantidade de movimento representado pela integral temporal do esforço, enquanto o deslocamento $q(t)$ é representado pela integral temporal da variável de fluxo.

$$p(t) = p_0 + \int_{t_0}^t e(t) dt \quad (3.3)$$

$$q(t) = q_0 + \int_{t_0}^t f(t) dt \quad (3.4)$$

Representando as duas equações de uma maneira diferente, tem-se:

$$\frac{dp(t)}{dt} = e(t) \quad \therefore dp = e dt \quad (3.5)$$

$$\frac{dq(t)}{dt} = f \cdot t \quad \therefore dq = f dt \quad (3.6)$$

Sabendo que a Energia “E_(t)” que passa da entrada da porta à saída da porta é a integral da potência, “P_(t)”, pode-se representá-la desta forma:

$$E_t = \int P_t dt = \int e_t \cdot f_t dt \quad (3.7)$$

ou seja:

$$E_t = \int e_t dq(t) = \int f_t dp(t) \quad (3.8)$$

A tabela 2 apresenta as variáveis generalizadas de esforço e fluxo nos domínios físicos: mecânico translacional, mecânico rotacional, elétrico e fluídico.

Tabela 2: Variáveis generalizadas para diversos tipos de sistema

Variável Generalizada	Mecânico Translacional	Mecânico Rotacional	Elétrico	Fluídico
Esforço “e”	Força (N) “F”	Torque (Nm) “T”	Tensão (Nm/C=V) “U”	Pressão (N/m ²) “P”
Fluxo “f”	Velocidade (m/s) “V”	Velocidade angular (rad/s) “Ω”	Corrente (C/s=A) “i”	Vazão (m ³ /s) “Q”
Momento “p”	Momento (N/s) “P”	Momento angular (Nms) “Pτ”	Fluxo enlaçado (Vs/m ²) “Λ”	Momento de Pressão (N/m ² s) “Pp”
Deslocamento “q”	Deslocamento (m) “x”	Ângulo (rad) “Θ”	Carga (C) “Q”	Volume (m ³) “V”
Potência p = e.f	F.v (Nm/s)	τ . ω (Nm/s)	U . i (VA=W=Nm/s)	P.Q (Nm/s)
Energia	$\int_x F \cdot dx, \int_x v \cdot dp$ (Nm)	$\int_{p\tau} \tau \cdot d\theta, \int_{p\tau} \omega \cdot dp\tau$ (Nm)	$\int_q U \cdot dq, \int_\lambda i \cdot d\lambda$ (J = Vas = Ws = Nm)	$\int_V PdV, \int_{Pp} QdPp$ (Nm)

Adaptada de RODRIGUES, 2009; MARTINS, 2004.

A Modelagem Matemática BG é composta por 09 elementos básicos: elementos resistivos (R), capacitivos (C), Inertância ou Indutivos (I), Transformadores (TF), Giradores (GY), Junções “0” e “1”, fontes de esforço (Se) e fontes de fluxo (Sf) (LI; NGWOMPO, 2002).

Fonte de Esforço (Se):

“A fonte de esforço ‘Se’, definida quando a variável que supre o sistema tem a dimensão de esforço. Ex.: Fonte de torque no sistema mecânico rotacional; fonte de tensão no sistema elétrico; fonte de pressão no sistema hidráulico, etc.” (MARTINS, 2004). No mundo real pode-se considerar um encapamento do fio.

Fonte de Fluxo (Sf):

“A fonte de fluxo ‘Sf’, definida quando a variável que supre o sistema tem a dimensão de fluxo. Ex.: Fonte de velocidade no sistema mecânico; fonte de corrente no sistema elétrico; fonte de vazão no sistema hidráulico, etc.” (MARTINS, 2004).

Considerando o solo da terra sendo um corpo rígido, quando uma pessoa pisa sobre o solo e tenta imprimir uma força sobre ele, este não se moverá, pois a intensidade desta força é desprezível. Por outro lado, o solo reage à força que está sendo imposta sobre ele e o resultado desta reação é o fato dele colocar esta pessoa em movimento fornecendo velocidade em relação ao solo (BROENINK, 1999).

Resistência (R):

“É um elemento dissipador de energia. A relação constitutiva entre as variáveis de potência, o esforço ‘e’ e o fluxo ‘f’, constituem em uma dissipação dada pela seguinte relação” (MARTINS, 2004):

$$e_{(t)} = R \cdot f_{(t)} \quad (3.9)$$

Ex: No domínio mecânico, amortecedor; no fluídico, atrito.

Capacitância (C):

“É o elemento armazenador de energia, que relaciona a variável de potência, o esforço ‘e’, com a variável integral, o deslocamento ‘q’” (MARTINS, 2004). Desta forma o esforço é definido como uma função do deslocamento:

$$e = e_{(q)} \quad (3.10)$$

Como “q” é uma integral no tempo do fluxo, “f”, a lei constitutiva será:

$$e = \frac{1}{C} q \therefore e = \frac{1}{C} \int_0^t f(t) dt \quad (3.11)$$

Ex: No momento em que a mola está sendo comprimida contra a parede, pode-se observar que a parede não se move e a mola armazena fluxo em forma de energia potencial como deformação, ela se comprime. Ao soltá-la ela vai liberando em forma de energia cinética e, logo, o esforço é a consequência.

Inertância (I):

É um elemento passivo e corresponde à indutância de energia no sistema. Relaciona a variável de potência fluxo “f”, com a variável integral quantidade de movimento “p”.

“O elemento de inertância tem a capacidade de acumular energia na forma de energia cinética, o que implica que ‘f’ é função de ‘p’” (MARTINS, 2004).

$$f = f_{(p)} \quad (3.12)$$

Como “p” é uma integral no tempo do esforço, “e”, a lei constitutiva será:

$$f = \frac{1}{I} p \therefore f = \frac{1}{I} \int_0^t e(t) dt \quad (3.13)$$

Elementos Transdutores

“São elementos capacitados a ampliar ou reduzir a amplitude de uma entrada, ou elementos conservadores de energia, onde a transformação do domínio, a energia dá-se segundo a lei de conservação de potência” (MARTINS, 2004).

Transformador (TF):

Para Martins (2004), o elemento Transformador “TF” é aquele que possui a capacidade de expandir ou reduzir a amplitude de uma entrada, podendo fazer a interação entre dois domínios de energia. A lei constitutiva de transformação direta é dada por (MARTINS, 2004):

$$e_1 = m.e_2 \quad (3.14)$$

$$m.f_1 = f_2 \quad (3.15)$$

Onde “m” é uma constante de transformação entre os dois domínios de energia.

A lei constitutiva de conservação de potência no elemento transformador pode ser verificada da seguinte forma:

$$P_1 = e_1.f_1 \text{ e } P_2 = e_2.f_2 \quad (3.16)$$

Girador (Gy):

É um transformador inverso. A lei constitutiva de transformação inversa é dada por:

$$e_1 = r.f_2 \quad (3.17)$$

$$r.f_1 = e_2 \quad (3.18)$$

Onde “r” é uma constante de transformação inversa.

Elementos de Junção:

“Na metodologia do Grafo de Ligação os elementos de junção distribuem a potência entre os componentes do sistema, ou seja, são através dessas junções ‘0’ e ‘1’ que ocorre o acúmulo ou dissipação de energia” (MARTINS, 2004).

Junção “0” (Generalização da lei de Kirchhoff das correntes - lei dos nós no domínio elétrico):

Apresenta o esforço comum entre os elementos ligados entre si. Para que a lei de conservação de energia seja válida o somatório dos fluxos tem que ser igual à zero.

$$f_1 - f_2 - f_3 = 0 \quad (3.19)$$

Para que a lei de conservação de energia seja válida:

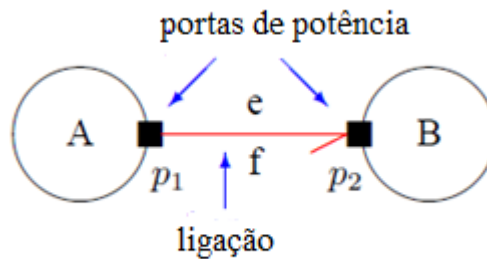
$$e_1 = e_2 = e_3 \quad (3.20)$$

Junção “1” (Generalização da lei de Kirchhoff das tensões – lei das malhas no domínio elétrico). Nesta Junção, todos os elementos ligados entre si, estão sob a ação do mesmo fluxo, e o somatório dos esforços deve ser zero. Exemplos de junção 0 e 1 são dados na tabela 3.

Causalidade

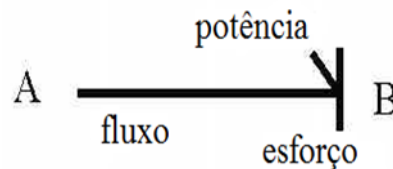
O contato de um submodelo onde uma conexão ideal será ligada é chamado de uma porta de energia ou simplesmente porta. A ligação entre dois submodelos é chamada de uma ligação de alimentação ou uma ligação, que é desenhada por uma linha simples. A ligação, tal como demonstrada na figura 7, representa um fluxo de energia ideal entre os dois submodelos conectados; a energia entrando de um dos lados da ligação imediatamente deixa a ligação no outro lado (continuidade de alimentação) (BROENINK, 1999).

Figura 7: Ligação de energia conectando duas portas de energia de dois modelos de componentes



“A causalidade é a análise da causa e efeito pela porta de energia, quando uma variável de esforço e fluxo é aplicada no mesmo” (RODRIGUES, 2009). A figura 8 representa a relação de causalidade entre dois elementos, indicada por uma barra causal (barra vertical localizada em uma das extremidades da ligação). A barra causal indica o sentido do esforço (neste caso, de “A” para “B”) e o sentido contrário a este é o sentido do fluxo.

Figura 8: Símbolo do Grafo de Ligação



Adaptado de Granda e Montgomery (2003)

A tabela 3 apresenta a relação constitutiva e a representação em BG com indicação de causalidade dos elementos de dois e quatro terminais do dispositivo.

Tabela 3: Variáveis generalizadas para diversos tipos de sistema

Dispositivo	Relação Constitutiva	Representação (com indicação de causalidade)
Fonte de esforço	$e = e(t)$	$S e \xrightarrow{F(t)} (\text{SISTEMA})$
Fonte de fluxo	$f = f(t)$	$S f \xrightarrow{F(t)} (\text{SISTEMA})$
Resistência	$e = R \cdot f$	$\xrightarrow{\frac{e}{f}} R$
Capacitância	$e = \frac{1}{C} \cdot q$	$\xrightarrow{\frac{e}{f}} C$
Indutância	$f = \frac{1}{L} \cdot p$	$\xrightarrow{\frac{e}{f}} L$
Transformador	$e_1 = m \cdot e_2; f_1 = \frac{1}{m} \cdot f_2$	$\xrightarrow{\frac{e_1}{f_1}} \overset{m}{TF} \xrightarrow{\frac{e_2}{f_2}}$
Girador	$e_1 = r \cdot f_2; f_1 = \frac{1}{r} \cdot e_2$	$\xrightarrow{\frac{e_1}{f_1}} \overset{r}{GY} \xrightarrow{\frac{e_2}{f_2}}$
Junção "0"	$e_1 = e_2 = e_3$ $f_1 + f_2 + f_3$	$\xrightarrow{\frac{e_1}{f_1}} \overset{e_3}{\uparrow} f_3 \circ \xrightarrow{\frac{e_2}{f_2}}$
Junção "1"	$f_1 = f_2 = f_3$ $e_1 + e_2 + e_3$	$\xrightarrow{\frac{e_1}{f_1}} \overset{e_3}{\uparrow} f_3 \mid \xrightarrow{\frac{e_2}{f_2}}$

As vantagens da utilização do Grafo de Ligação nos diversos domínios físicos é o que permite correlacioná-los em um único sistema complexo a fim de se obter uma melhor compreensão do modelo estudado, além de apresentar a facilidade de alcançar a dinâmica do sistema (esforço e quantidade de movimento) a partir da cinemática deste (deslocamento, fluxo, etc).

3.4 MODELO MATEMÁTICO DO SISTEMA REGULATÓRIO DE INSULINA E GLICOSE

Sabendo que a saída do SICI é um fluxo de insulina entrando na corrente sanguínea, foi necessário propor também um Modelo Matemático da variação que este fluxo provoca nas concentrações sanguíneas de Glicose e Insulina. Assim, para que a resposta dinâmica das concentrações de insulina e glicose no sangue à entrada de insulina fornecida pela BIC possa ser conhecida, a análise do modelo destes dados clínicos foi realizada encontrando-

se suas soluções (ou expressões para as taxas de variação de glicose e insulina sanguínea) em termos da quantidade de glicose ingerida nas refeições e a consequente contabilização da insulina exógena necessária.

No intuito de elaborar uma representação gráfica da dinâmica Glicose-Insulina, a qual daqui para frente será referida como Sistema Regulatório da Glicose e Insulina no sangue (*BGIRS* na sigla em inglês), foi escolhida a técnica de representação gráfica conhecida como Diagrama de Blocos Compartmentais. Para encontrar um modelo parcimonioso, partiu-se do Modelo Biomatemático Linearizado de V. W. Bolie como base para caracterizar um sistema de duas equações diferenciais ordinárias (GHISTA; SARMA, 2009).

O modelo compartimental descreve o sistema com certo número de compartimentos interligados e cada compartimento representa um ambiente físico com uma característica em comum (Ex.: fluido extracelular, tecidos periféricos e tecidos em equilíbrio rápido). A especificação do número de compartimentos, as suas ligações, os locais de entrada e de remoção irreversível e a descrição matemática de todas as dependências e controles funcionais é requerida para a formulação do diagrama.

Em geral, o modelo compartimental é descrito por um conjunto de equações diferenciais não lineares. No estado de equilíbrio, o modelo torna-se mais simples, porque as massas dos compartimentos e os fluxos entre eles são constantes ao longo do tempo. Como resultado, os parâmetros de transferência do modelo (α , β , γ e δ) também são constantes e calculáveis a partir de valores de referência populacionais (CARSON; COBELLI, 2001).

Algumas considerações foram assumidas na modelagem do sistema: o volume da insulina varia de acordo com a representação do subsistema mecânico para o subsistema fluídico; os parâmetros do sistema são concentrados; assumiu-se que não há ruídos no sistema; a influência de alguns órgãos nas concentrações de glicose como o fígado, Sistema Nervoso Central (SNC), rins e células vermelhas no sangue foi suavizada considerando-se que estes são tecidos que estão num estado de equilíbrio rápido com o plasma e absorvem a glicose independentemente da ação da insulina (CARSON; COBELLI, 2001).

4 RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados os modelos obtidos os quais descrevem o comportamento dinâmico dos Sistemas. A subseção 4.1 contém o modelo matemático do Sistema de Infusão Contínua de Insulina, obtido com o uso da técnica *Bond Graphs*. Em seguida, na subseção 4.2, é exposto o modelo biomatemático que caracteriza a dinâmica regulatória das concentrações de glicose e insulina no organismo humano comum, bem como uma adaptação para o caso particular de pessoas com DM tipo I usuárias de uma BIC.

4.1 MODELO MATEMÁTICO BG DO SICI

Através do dispositivo da bomba de infusão contínua foi desenvolvida uma pesquisa quanto às funções da bomba e sua parte mecânica. Assim foi feita primeiramente uma avaliação de todos os componentes que a bomba de insulina precisaria de forma simplificada para elaborar um protótipo, explicando o mecanismo de desenvolvimento da mesma e associando os diferentes domínios que apresenta.

Para elaboração do protótipo foram realizados ensaios no Laboratório de Engenharia e Biomaterial – (BioEnGLab). Levando em consideração os equipamentos disponíveis, foram realizadas cinco medições de cada componente e logo em seguida obteve-se as estatísticas descritivas destas medições; os valores encontrados obtiveram uma medição estatisticamente significativa, pois todos os c_v calculados foram muito inferiores a 10%. Na tabela 4 são apresentados a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação dos componentes mecânicos da BIC.

Tabela 4: Estatísticas Descritivas das medições dos componentes mecânicos da BIC.

Medida (em mm)	Média (x)	Desvio-padrão (s)	Coeficiente de Variação (c_v)
Cilindro Maior da Carcaça do Motor (diâmetro)	15,018	0,033	0,23%
Cilindro Maior da Carcaça do Motor (largura)	9,006	0,239	2,79%
Base plástica do motor (diâmetro)	13,866	0,107	0,81%
Arruela de metal entre a rosca e as bobinas do motor (diâmetro)	17,762	0,026	0,15%

Arruela de metal entre a rosca e as bobinas do motor (largura)	0,788	0,008	1,11%
Base Plástica Externa da rosca sem fim (diâmetro)	6,464	0,009	0,15%
Parte plástica da rosca sem fim (diâmetro)	2,998	0,019	0,67%
Parte plástica da rosca sem fim (Altura total da rosca)	28,672	0,169	0,62%
Parte metálica da rosca (diâmetro)	1,996	0,018	0,96%
Altura da base plástica do motor até a base plástica da rosca sem fim	13,500	0,014	0,11%
Altura da base plástica do motor até a arruela de metal	11,522	0,058	0,53%
Altura do Cartucho de 315 U	40,026	0,050	0,13%
Diâmetro total do Cartucho de 315 U	13,984	0,095	0,72%
Parede do Cartucho	1,15	0,019	1,71%
Diâmetro da parte plástica do Êmbolo	11,63	0,036	0,33%
Diâmetro da parte interna do Êmbolo	5,546	0,033	0,62%
Borracha do Êmbolo	11,988	0,040	0,35%

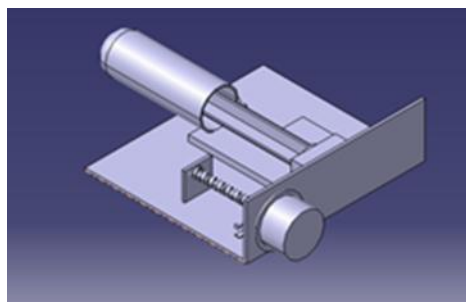
Na simulação do protótipo na parte externa elaborou-se uma caixa na qual apresentou as seguintes características: vedação a prova d'água, resistência à variação de temperatura e proteção contra queda. Portabilidade, leveza, capacidade de armazenamento, personalização das doses, alarmes indicativos de condições anormais de pressão, temperatura, oclusão e nível de insulina restante no cartucho também são características desejáveis da bomba.

O sistema eletrônico escolhido foi o motor de passo e para o acionamento e o controle ordenado do motor utilizou-se um microcontrolador. Este sistema (motor de passo e o microcontrolador) foi escolhido porque permite o controle de rotação e velocidade do motor, tornando o movimento do êmbolo proposto mais preciso.

Considerando que o volume de insulina no cartucho é variável, a pressão dentro deste também o será. Assim, verificou-se ser importante também que o microcontrolador esteja programado para ser sensível a esta alteração na pressão, efetuando variações proporcionais na velocidade de rotação do motor de passo (acelerando ou desacelerando o mesmo) fazendo com que a vazão permaneça constante.

Tal sistema apresenta quatro sensores acoplados no protótipo que são os de oclusão, de pressão, de temperatura e de vibração. Associado ao motor está um cartucho de insulina de 315U que comporta, portanto, um volume de 3,15 ml de insulina posicionado paralelamente ao eixo do motor, e logo acima de um êmbolo móvel. Todas as simulações foram feitas no software de CAD, “CATIA®”. A figura 9 ilustra o Protótipo da Bomba de Insulina.

Figura 9: Protótipo da Bomba de Insulina realizado no CATIA®.



Apoiada na utilização do software 20–sim, a fim de se obter a formulação do diagrama BG e do sistema de equações foi seguido o “Algoritmo para Construção dos Grafos de Ligação”, resultando na modelagem matemática apresentada adiante.

O modelo matemático é a observação do sistema real que permite desenvolver um modelo complexo por meio de respostas dinâmicas, a fim de gerar uma representação similar do sistema. A técnica de modelagem BG divide o sistema em subsistemas e, em cada subdivisão, a variável de energia ou potência em pares: pressão-vazão; força-velocidade; torque-velocidade angular; voltagem-corrente. Esses pares fazem conexões entre os subsistemas – as portas. A energia é trocada através destas portas em cada elemento, onde cada porta representa uma interface de energia única e distinta. Na Tabela 05 são apresentados os análogos dos elementos ativos e passivos reais na técnica BG. Nela, os elementos são classificados como dissipadores, armazenadores, transformadores, giradores e fontes de energia (RODRIGUES, 2009; MARTINS, 2004; GAWTHROP; SMITH, 1996).

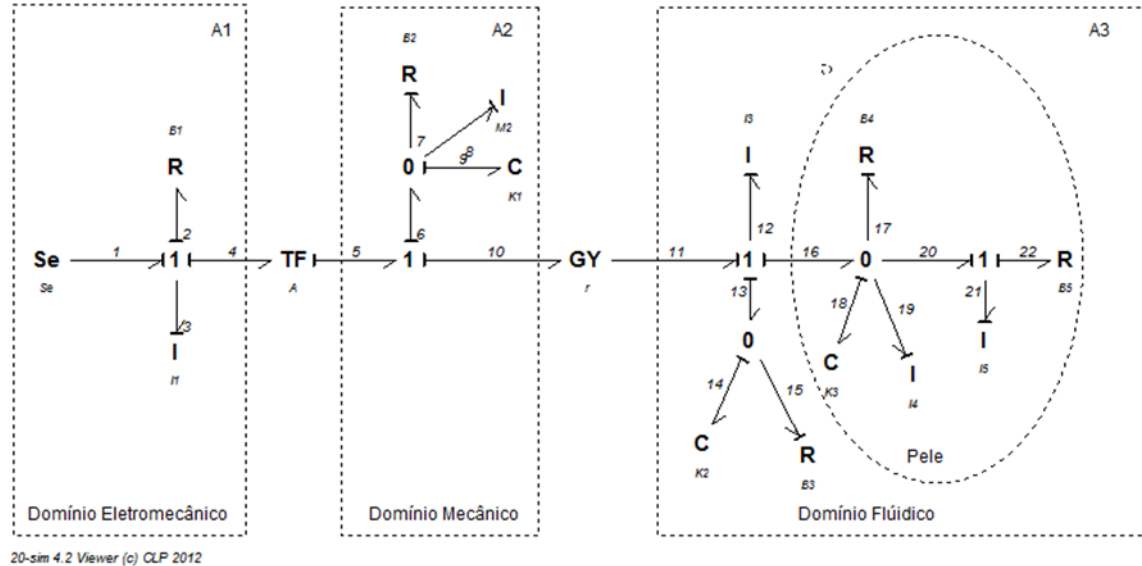
Tabela 5: Análogo das variáveis reais na técnica *Bond Graph* (BG) para as regiões A1, A2 e A3.

Elemento	Descrição sistema Real	Descrição do sistema Análogo	Bond Graph
Se	Fonte de Tensão do motor de passo	Fonte do Motor	Fonte de Esforço
B1	Resistência natural dos fios de um Motor de passo	Perda de tensão no Motor	Resistência
L1	Campo elétrico gerado nos enrolamentos de um motor de passo	Campo gerado nos enrolamentos	Indutância
A	Passagem de energia do rotor do motor ao eixo	É a relação de Transformação	Transformador
B2	Atrito do êmbolo com as paredes do curso do êmbolo	Resistência ao movimento natural das paredes do curso do êmbolo	Resistência
M2	Massa total do líquido dentro do recipiente	Inertância associada ao líquido	Indutância
K1	Perdas energéticas relacionadas ao eixo do êmbolo	Capacitância do movimento do eixo do êmbolo	Capacitância
r = 1/A2	Movimento translacional do êmbolo que provoca pressão ao fluido de insulina	Elemento de Transformação inversa do sistema mecânico translacional para sistema fluídico	Girador
K2	Perda energética relacionada à quantidade de insulina do reservatório	Capacitância da quantidade de insulina no reservatório	Capacitância
B3	Resistência ao fluxo de insulina do cartucho ao cateter	Resistência fluídica da passagem da insulina do cartucho ao cateter	Resistência
I3	Massa de insulina em movimento dentro do cateter	Inertância fluídica dentro do cateter	Indutância
K3	Força de inserção da cânula na pele do indivíduo	Força de inserção aplicada na pele do indivíduo	Capacitância
I4	Massa da insulina em movimento do cateter ao silicone	Inertância do conjunto cânula-silicone	Indutância
B4	Perda de pressão relacionada à variação do volume	Resistência Fluídica da cânula flexível	Resistência
I5	Massa de insulina em microdoses do silicone até a derme	Inertância do conjunto silicone-derme	Indutância
B5	Perda de pressão da insulina na passagem do silicone a derme	Resistência Fluídica da derme	Resistência

Para obter esse sistema foi aplicada em sequência a mudança do modelo físico para o modelo análogo, em BG, do qual obtive as equações matemáticas. O BG obtido possui quatro grupos básicos: elementos passivos de uma porta (Indutância ou Inertância,

Capacitância e Resistência); ativos de uma porta (Fonte de Esforço ou Fluxo), de duas portas (Transformador e Girador) e elementos de duas junções (Junção1 ou Junção 0). A Figura 10 apresenta o diagrama proposto para representar a Bomba de Infusão Contínua de Insulina, nos diversos domínios físicos no *Bond Graphs*.

Figura 10: Proposta de Diagrama BG para a Bomba de Infusão Contínua de Insulina.



A determinação dos domínios de energia é necessária para representação de uma Bomba de Infusão Contínua, pela teoria BG. Para melhor compreensão, observe que os subsistemas, representando os domínios físicos, estão identificados pelas regiões A1, A2, A3.

Região A1: O rotor do motor de passo é representado pelo domínio eletromecânico. Segundo Brites e Santos (2008), a fonte de esforço “Se” representa a tensão aplicada em cada enrolamento do motor. O fluxo comum entre os elementos é considerado como corrente elétrica e o esforço que se liga à junção 1 é considerado como tensão. No percurso temos o elemento R que corresponde à resistência elétrica, o elemento “I” (para o qual o fluxo $f_3=p_3/L_1$) representa a indutância dos enrolamentos do motor. O subsistema do rotor do motor de passo está conectado a um elemento de duas portas do tipo “Transformador”, o qual é responsável pela conversão do domínio elétrico para o domínio mecânico.

Região A2: O elemento TF tem a função de converter a velocidade angular em linear, representando no sistema a mudança do Sistema Elétrico para o Mecânico, a fim de transformar o movimento rotacional para o translacional. Os elementos ligados à junção 1 representam perdas energéticas relacionadas ao mecanismo que impulsiona o êmbolo do reservatório da insulina representado pela variável C (elemento Capacitivo, cujo esforço

$e_9=q_9/K_1$), pela variável R (elemento Resistivo que representa a resistência de atrito do êmbolo com as paredes do curso do êmbolo) e a variável I (representando a massa total do líquido dentro do recipiente, sendo o fluxo $f_8=p_8/L_2$).

Região A3: A saída do Sistema Mecânico para o Fluídico via elemento GY representa a transformação inversa, cuja relação de transformação está entre as variáveis de esforço de entrada com o fluxo de saída e fluxo de entrada com esforço de saída, ou seja, esse sistema apresenta a conversão da velocidade em pressão e da força em vazão, representado na ligação de número 11 do sistema fluídico, caracterizado pelo cartucho de insulina. Na junção 1, nota-se que está ocorrendo a perda energética relacionada à quantidade de insulina presente no reservatório do equipamento (com fluxo $f_{12}=p_{12}/L_3$), e a movimentação desse volume para dentro de um cateter (com esforço $e_{14}=q_{14}/K_2$). Para que o sistema fluídico se torne completo, considerou-se a pele do indivíduo, representada pelos elementos Capacitivo “C”, Indutivo e Resistivo, ligado à junção 0. O elemento C representa uma força de inserção (esforço $e_{18}=q_{18}/K_3$) da cânula na pele do indivíduo; a variação de microdoses (fluxo $f_{19}=p_{19}/L_4$) da cânula ao silicone, elemento I, juntamente com a perda de pressão da insulina ocasionada pela sua passagem na cânula. Pode-se concluir que existe também um elemento resistivo, R, sugerindo uma variação do volume de insulina em microdoses na pele. Por fim, novamente a quantidade de insulina em microdoses do silicone até a derme, elemento I (com fluxo $f_{21}=p_{21}/L_5$), juntamente com a perda de pressão da insulina ocasionada pela sua passagem do silicone ao corpo do indivíduo que a utilizará, representada pelo elemento R, nas ligações da junção 1, pois observa-se, nessas ligações, que o fluxo não se divide.

Após a determinação dos domínios de energia é possível identificar as variáveis de potência que influenciam o sistema (esforço para cada elemento capacitivo generalizado e fluxo para cada elemento indutivo generalizado). A tabela 06 resume as relações constitutivas para todos os elementos armazenadores de energia com causalidade integral do SICI, de onde são identificadas as variáveis independentes do sistema (X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 e X_8).

Tabela 6: Relações constitutivas para os elementos armazenadores de energia com causalidade integral.

Elemento	Relação Constitutiva	Variáveis Renomeadas
L1	$f_3 = \frac{1}{L_1} \cdot p_3 = \frac{X_1}{L_1}$	$p_3 = X_1$
M2	$f_8 = \frac{1}{L_2} \cdot p_8 = \frac{X_2}{L_2}$	$p_8 = X_2$
I3	$f_{12} = \frac{1}{L_3} \cdot p_{12} = \frac{X_3}{L_3}$	$p_{12} = X_3$
I4	$f_{19} = \frac{1}{L_4} \cdot p_{19} = \frac{X_4}{L_4}$	$p_{19} = X_4$
I5	$f_{21} = \frac{1}{L_5} \cdot p_{21} = \frac{X_5}{L_5}$	$p_{21} = X_5$
K1	$e_9 = \frac{1}{C_1} \cdot q_9 = \frac{X_6}{C_1}$	$q_9 = X_6$
K2	$e_{14} = \frac{1}{C_2} \cdot q_{14} = \frac{X_7}{C_2}$	$q_{14} = X_7$
K3	$e_{18} = \frac{1}{C_3} \cdot q_{18} = \frac{X_8}{C_3}$	$q_{18} = X_8$

Seguindo a elaboração do diagrama BG e a identificação das variáveis, foram realizados os procedimentos sistemáticos conforme o algoritmo para construção do BG para obtenção das equações do sistema na forma de espaço de estados, obtendo-se assim a modelagem matemática do sistema da Bomba de Infusão de Insulina acoplado à pele. Na análise inicial desse grafo de ligação, para elementos de dois terminais a causalidade determina como o elemento generalizado pode armazenar energia e interagir produzindo as relações dinâmicas num sistema. Duas formas de causalidade podem ser identificadas: integral e derivativa. A forma mais natural é denominada causalidade integral, pois evita o processo de derivação temporal das variáveis dinâmicas. Nesse sistema em questão, nota-se que não há presença de causalidade derivativa, o que significa que a equação de estado desse sistema será da forma explícita, $x' = Ax + Bu$ (RODRIGUES, 2009). A Figura 11 apresenta o sistema de equações obtido.

Figura 11: Sistema de equações na forma de matrizes ($X = A.X + B.V(t)$).

$$\begin{array}{l}
 X_1 \\
 X_2 \\
 X_3 \\
 X_4 \\
 X_5 \\
 X_6 \\
 X_7 \\
 X_8
 \end{array}
 =
 \begin{array}{cccccccc}
 \frac{-B_1}{L_1} & 0 & \frac{-A}{A_2L_3} & 0 & 0 & 0 & \frac{-A}{C_1} & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_1} & 0 & 0 \\
 \frac{A}{A_2L_1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{C_2} & \frac{-1}{C_3} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_3} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-Rf}{L_5} & 0 & 0 & \frac{1}{C_3} \\
 \frac{A}{L_1} & \frac{-1}{L_2} & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{C_1B_2} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & \frac{1}{L_3} & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{C_2B_3} & 0 \\
 0 & 0 & \frac{1}{L_3} & \frac{-1}{L_4} & \frac{-1}{L_5} & 0 & 0 & \frac{-1}{C_3B_4}
 \end{array}
 \cdot
 \begin{array}{l}
 X_1 \\
 X_2 \\
 X_3 \\
 X_4 \\
 X_5 \\
 X_6 \\
 X_7 \\
 X_8
 \end{array}
 +
 \begin{array}{l}
 1 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0 \\
 0
 \end{array}
 \cdot V(t)$$

Esta equação representa o Sistema de Equações de Espaço de Estados, obtida com a aplicação do “Algoritmo para Construção dos Grafos de Ligação”, está na forma de matriz (A) e matriz (B). A matriz de coeficiente “A” é uma matriz 8x8 e este é um sistema de equações diferenciais de 1ª ordem com 08 variáveis independentes.

Nas pesquisas atuais, a Bomba de Infusão Contínua de Insulina, ainda é considerada um dispositivo similar ao de um pâncreas de um indivíduo normal, pois libera microdoses de insulina ultrarrápidas em um período de 24h, acoplada a um cateter inserida por uma cânula no tecido subcutâneo, sendo programadas as dosagens de insulina de acordo com as necessidades do diabético. Esse dispositivo previne hipoglicemias severas e melhora significativamente as taxas de concentração de glicose; em consequência boas taxas de hemoglobina glicada geralmente são observadas após o início da utilização da bomba, proporcionando ao indivíduo uma vida sem as limitações atribuídas a essa doença.

4.2 MODELAGEM DO SISTEMA REGULATÓRIO GLICOSE-INSULINA

Como visto na seção 3.4 o modelo biomatemático linearizado de Bolie está pautado em equações diferenciais com quatro parâmetros: α , β , γ e δ . A tabela 7 apresenta o significado destes parâmetros, bem como suas unidades de medida.

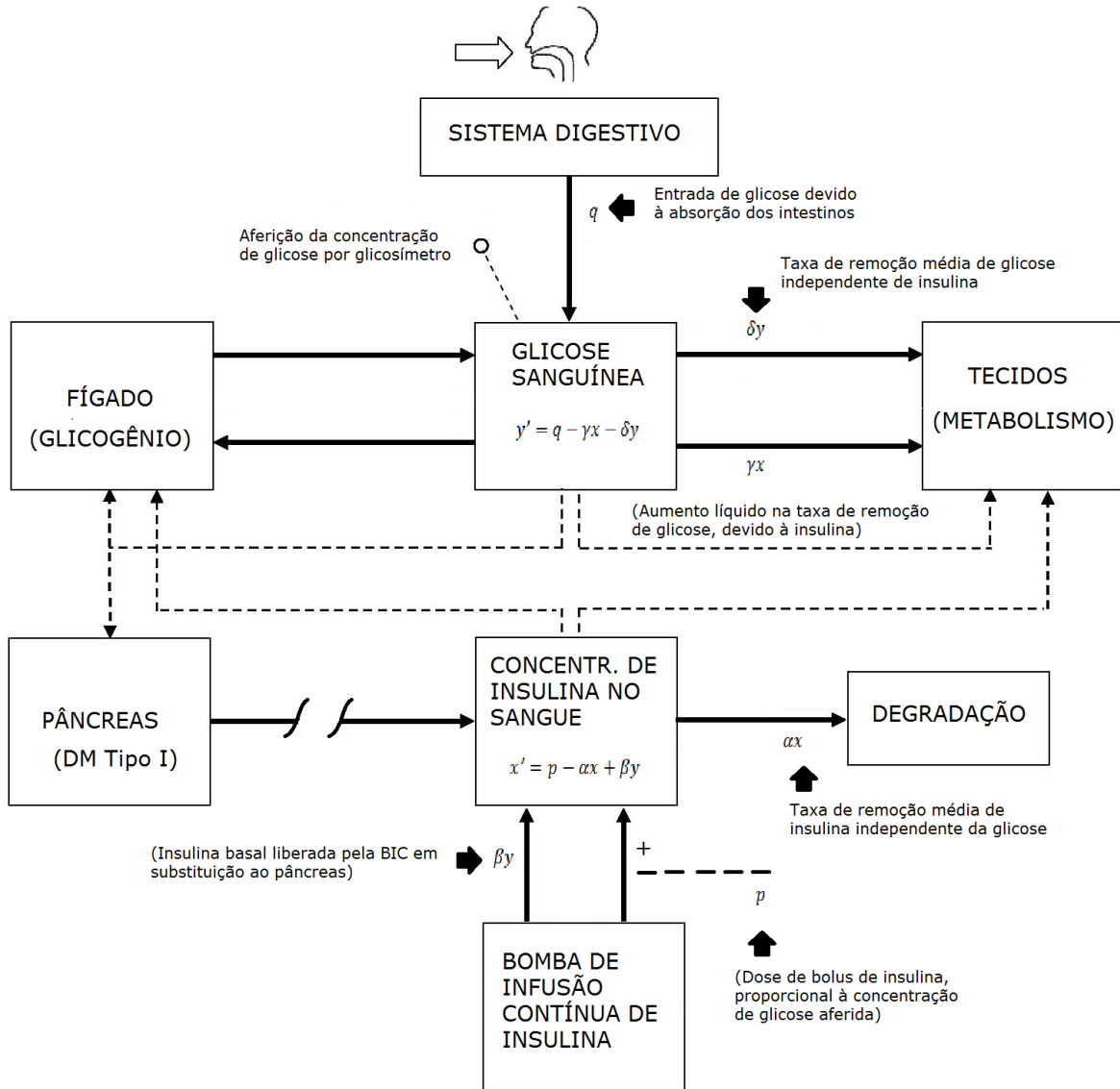
Tabela 7: Parâmetros das equações do modelo.

Parâmetro	Significado	Unidade
α	Sensibilidade da atividade da insulinase devido à alta concentração sanguínea de insulina	$\frac{1}{h}$
β	Sensibilidade à insulina devido à alta concentração sanguínea de glicose	$\frac{U}{h \cdot g}$
γ	Armazenagem de glicogênio no Fígado e utilização de glicose pelos tecidos dependente de insulina	$\frac{g}{h \cdot U}$
δ	Armazenagem de glicogênio no Fígado e utilização de glicose no metabolismo independente de insulina	$\frac{1}{h}$

Para ilustrar qual o papel desempenhado por cada um destes parâmetros no processo regulatório da Glicose e Insulina foi elaborado um diagrama de blocos compartimental do sistema regulatório da glicose e insulina no sangue (BGIRS) em pessoas diabéticas tipo I, representado na figura 12.

A taxa de entrada da glicose no fluido extracelular é representada pelo “q” na figura. A partir do compartimento de glicose sanguínea, a glicose segue para os tecidos onde é metabolizada, ação esta representada pelos termos “ δy ” e “ γx ”. Em pessoas não diabéticas, a glicose influencia a taxa de liberação de insulina pelo pâncreas (βy) para dentro do compartimento sanguíneo. Em diabéticos tipo I, o termo “ βy ” representa a dose basal de insulina fixa, calculada a partir do fator de sensibilidade à insulina. Também foram consideradas as perdas irreversíveis de insulina (devido à degradação em pessoas não diabéticas ou pelo fim de seu tempo de ação em pessoas diabéticas), representadas pelo termo “ αx ”.

Figura 12: Diagrama de blocos representando como o nível de insulina e a taxa de variação x' que rege a concentração de glicose no sangue $y(t)$, e a taxa de variação da concentração de glicose no sangue y' é influenciada pela concentração de insulina $x(t)$ e pela taxa de entrada de glicose ingerida $q(t)$.



O parâmetro β corresponde ao fator de liberação de insulina e o parâmetro γ representa o fator de sensibilidade ou resistência à insulina (representando o risco de desenvolver o diabetes). O termo γx corresponde ao transporte de glicose insulino-dependente e o termo δy é o transporte de glicose insulino-independente. Adaptado de Ghista e Sarma (2009).

Para que as equações básicas que regem o BGIRS fossem obtidas, primeiro foi considerada a taxa de conservação de glicose e de insulina nos seus respectivos compartimentos. As seguintes equações diferenciais de primeira ordem, referentes aos subsistemas regulatórios de insulina e glicose, foram encontradas:

$$x' = p - \alpha x + \beta y \quad (4.1)$$

$$y' = q - \gamma x - \delta y \quad (4.2)$$

onde:

“x” é a concentração, em unidades/litro, de insulina extracelular (em jejum);

“y” é a concentração, em gramas/litro, de glicose extracelular (em jejum);

“p” é a taxa de infusão de bolus corretivo de insulina;

“q” é a taxa de entrada de glicose por unidade de volume (V) do compartimento de glicose sanguínea;

“x'” e “y'” denotam as primeiras derivadas de x e y em relação ao tempo.

Em seguida, foram obtidas as equações diferenciais de resposta da glicose no sangue ($y(t)$) e insulina ($x(t)$) para uma entrada de glicose “ $q(t)$ ”. Para tanto, foram assumidas algumas suposições bem como efetuadas manipulações algébricas com as equações (4.1) e (4.2): Admitiu-se que o sistema se encontra em estado de equilíbrio endógeno; a taxa de infusão de bolus corretivo $p=0$ e a entrada de glicose pelos hidratos de carbono oriundos de refeição $q(t)=q$.

Desta forma, derivando a equação (4.2) em ambos os lados com relação ao tempo, resulta em:

$$y'' = q' - \gamma x' - \delta y'$$

Ao substituir-se x' da Equação 4.1:

$$y'' = q' - \gamma(-\alpha x + \beta y) - \delta y'$$

$$y'' = q' + \alpha(\gamma x) - \beta\gamma y - \delta y'$$

Da substituição de γx a partir da equação 4.2 vem:

$$y'' = q' + \alpha(q - \delta y - y') - \beta\gamma y - \delta y'$$

$$y'' = q' + \alpha q - y'(\alpha + \delta) - y(\alpha\delta + \beta\gamma)$$

Organizando os termos, obtém-se:

$$y'' + y'(\alpha + \delta) + y(\alpha\delta + \beta\gamma) = q' + \alpha q \quad (4.3)$$

Onde y' e y'' são a primeira e a segunda derivadas de “y” em relação ao tempo.

Similarmente, derivando a equação (4.1) em ambos os lados em relação ao tempo, resulta em:

$$x'' = -\alpha x' + \beta y', \quad \text{para } p = 0$$

Ao substituir-se y' da Equação 4.2:

$$x'' = -\alpha x' + \beta(q - \gamma x - \delta y)$$

$$x'' = -\alpha x' + \beta q - \beta \gamma x - \delta(\beta y)$$

Da substituição de βy a partir da equação 4.1 vem:

$$x'' = -\alpha x' + \beta q - \beta \gamma x - \delta(x' + \alpha x)$$

Organizando os termos, obtém-se a equação da resposta (x) de insulina no sangue para a entrada de glicose “ q ”:

$$x'' + x'(\alpha + \delta) + x(\alpha\delta + \beta\gamma) = \beta q \quad (4.4)$$

Onde x' e x'' são a primeira e a segunda derivadas de “ x ” em relação ao tempo.

Logo, o sistema de equações (4.3) e (4.4) de segunda ordem que expressam o modelo do Sistema de Resposta Dinâmica da insulina e da glicose a uma perturbação de glicose “ q ” ao estado de equilíbrio é dado por:

$$\begin{matrix} x'' \\ y'' \end{matrix} + \begin{matrix} \alpha + \delta \\ \alpha + \delta \end{matrix} \begin{matrix} x' \\ y' \end{matrix} + \begin{matrix} \alpha\delta + \beta\gamma \\ \alpha\delta + \beta\gamma \end{matrix} \begin{matrix} x \\ y \end{matrix} = \begin{matrix} \beta q \\ q' + \alpha q \end{matrix}$$

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os modelos representados neste estudo visam integrar diferentes domínios físicos e correlacioná-los em um mesmo sistema complexo a fim de obter melhor compreensão. Para que a Modelagem Matemática utilizando a técnica BG fosse otimizada, obteve-se o auxílio de um programa computacional avançado de simulação fornecendo dados de estabilidade, transiente, velocidade, espaço de fase, o que implicou, na melhoria da resposta dinâmica do dispositivo modelado.

Esta Modelagem permite uma definição mais precisa dos componentes que serão utilizados na montagem do dispositivo, uma vez que cada um destes componentes está representado no Modelo *Bond Graphs* como um elemento, seja ele passivo de uma porta, ativo de uma porta, elementos transdutores de duas portas ou junções 1 e 0. Diferente de outros modelos de BIC, os quais se limitam a representar os componentes eletrônicos da Bomba de Insulina por meio de diagramas de blocos, o modelo BG para a BIC proposto no presente estudo é um modelo dinâmico do SICI capaz de capturar as interações entre os diversos domínios físicos presentes no sistema (Motor, êmbolo, cartucho, cateter de infusão, pele etc.).

Em relação ao Modelo da Resposta Dinâmica de Insulina e Glicose no organismo verifica-se que este pode ser utilizado para o cálculo das doses de bolus que são necessárias para equilibrar a concentração sanguínea de glicose perturbada por uma ingestão “q” de glicose. Isto se deve ao fato deste modelo ser descrito por um sistema de equações diferenciais de segunda ordem não homogêneas, na forma:

$$z'' + f(t)z' + g(t)z = h(t) \quad (5.1)$$

Para tais equações as soluções podem ser encontradas por diversos métodos já explorados (como o método da Variação de Parâmetros) desde que as condições iniciais $y_{(t_0)}$ (valor de concentração de glicose em jejum), $y'_{(t_0)}$, $x_{(t_0)}$ (dose basal de insulina fornecida pela bomba) e $x'_{(t_0)}$ sejam conhecidas e os parâmetros α , β , γ e δ previamente obtidos por testes clínicos (como o IVGTT, aferições da glicemia capilar, teste laboratorial de *clearance* de peptídeo C) (CARSON; COBELLI, 2001).

Considerando que os coeficientes $f(t)$ e $g(t)$ são constantes no caso do BGIRS ($\alpha + \delta$ e $\alpha\delta + \beta\gamma$, respectivamente), é fácil perceber que dentre os métodos que podem ser

aplicados, uma alternativa interessante é a aplicação da Transformada de Laplace seguida da expansão por frações parciais com vistas a encontrar a função de transferência, a qual permite relacionar, algebricamente, a saída do sistema (concentração de glicose sanguínea) à sua entrada (perturbação da entrada de glicose no organismo) (NISE, 2009; GHISTA; SARMA, 2009). A suposição de que o sistema está em estado de equilíbrio é, portanto uma restrição deste modelo do sistema regulatório de glicose e insulina no sangue.

Com os resultados obtidos neste estudo é possível buscar, como próximo passo, o desenvolvimento de interfaces da Bomba de Insulina com outros dispositivos correlacionados, como glicosímetro com biossensores ou aplicativos de acompanhamento médico para dispositivos móveis como *smartphones* e *tablets*. Isto se daria porque tanto os biossensores dos glicosímetros quanto os dispositivos de comunicação móvel possuem componentes que podem ser integrados à modelagem matemática da bomba de insulina, utilizando-se esta abordagem de espaço de estados que a técnica BG propicia.

O conhecimento do modelo da dinâmica de resposta de glicose e insulina no organismo conjugado à modelagem BG da bomba de insulina permite ainda que seja alcançada a fundamentação técnica requerida para simular futuramente as diversas reações das células β pancreáticas aos estímulos de glicose em um sistema de infusão contínua de insulina por meio de algoritmos, tornando-o um SICI de *loop* fechado (um sistema artificial regulatório da glicose ou “pâncreas” artificial).

Adicionalmente, o SICI de *loop* fechado poderia dispor de sensores pré-programados para interrupção da dose basal em um nível limite inferior (por exemplo, glicemia menor ou igual a 80 mg/dl) assim como para elevação da dose basal total em concentrações de glicose acima de um limite superior (como maior ou igual a 200 mg/dl) por um período pré-definido. A soma destas características tornaria o dispositivo, em teoria, mais eficiente que a BIC mais avançada atualmente descrita na literatura, *sensor-augmented insulin pump*, da Medtronic, Inc. (BERGENSTAL et al., 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diabetes Mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por um aumento anormal da glicose sanguínea. Desde a década de 1920, quando ocorreu o advento da insulina análoga, todos os tipos de diabetes têm sido tratados. Embora ainda não haja uma cura definitiva, estudos recentes já foram capazes de desenvolver um protocolo experimental que pode ser descrito como uma “Vacina às avessas” para DM tipo I (LOPES, R.J., 2013).

Dentre os tratamentos disponíveis para a DM do tipo I, o uso de insulina injetável representa a principal forma de aplicação que pode acontecer via Infusão de Insulina ao corpo do paciente por meio de uma Bomba de Infusão Contínua (BIC). A BIC de insulina é um dispositivo programável que busca simular o papel regulatório do pâncreas normal exercido sobre a glicose no organismo, injetando insulina a intervalos de tempo regulares e curtos.

O presente estudo buscou analisar um sistema composto por BIC de insulina, insulina e paciente, tendo como premissa desenvolver modelos matemáticos para compreender melhor o sistema físico da Bomba de Insulina (utilizando a técnica de representação gráfica *Bond Graphs*) bem como o Sistema Regulatório de Glicose-Insulina no Sangue (por meio do Modelo de Resposta Dinâmica da insulina e glicose).

Foi elaborado um protótipo da BIC explicando o mecanismo de desenvolvimento da mesma, as especificações técnicas, características e associando os diferentes domínios que ela apresenta. Além disso, obteve-se um diagrama BG do sistema Bomba de Insulina + pele, do qual foi extraído um sistema de 08 equações diferenciais de 1.^a ordem que regem o funcionamento deste sistema. Este é diferente de outros modelos existentes de BIC, que não capturam as interações entre os diversos domínios físicos presentes no sistema e se restringem que a representar apenas os componentes eletrônicos da Bomba de Insulina por meio de diagramas de blocos.

Um modelo para o sistema regulatório da glicose e insulina no sangue também foi desenvolvido, tomando-se como base o modelo biomatemático linearizado de Bolie, a fim de demonstrar a dosagem para o bolus de insulina quando a concentração sanguínea de

glicose é perturbada do estado de equilíbrio por uma ingestão de glicose (carboidratos). Este é regido por um sistema de duas equações diferenciais de segunda ordem.

Com os resultados obtidos neste estudo espera-se oferecer uma contribuição relevante para a pesquisa sobre dispositivos para o tratamento da DM, ainda que esta seja uma linha de pesquisa com vasta gama de assuntos abordados e, portanto o trabalho não encerra as contribuições que podem ser feitas.

Muitos trabalhos ainda podem ser desenvolvidos no futuro, notadamente na área de simulações computacionais das respostas dinâmicas do sistema regulatório, no desenvolvimento de um SICI autônomo programável, bem como na área de interfaces do SICI com dispositivos de medição de glicose conjugados a biossensores e dispositivos de comunicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAYNES J, *et al.* (2000), **Homeostasia da glicose e metabolismo energético**. In: __. Bioquímica Médica. Espanha: Manole.
- BERGENSTAL, R.M. *et al.* (2013), **Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia**. N. Engl. J. Med., Massachusetts Medical Society.
- BORUTZKY W (2011); **Bond Graph Modelling of Engineering Systems**. Springer Science+Business Media.
- BRITES FG, SANTOS VPA. (2008); **Tutorial: Motor de Passo**. Niterói: Univ. Federal Fluminense.
- BROENINK J.F. (1999); **Introduction to Physical Systems Modelling with Bond Graphs**, Dept. EE, Control Laboratory, University of Twente, Enschede, Holanda.
- CARSON, E.; COBELLI, C. (2001); **Modelling Methodology for Physiology and Medicine**. San Diego: Academic Press,.
- CARTAILLER J.P., (2004); **Insulin - from secretion to action**, Beta Cell Biology Consortium [Internet]. 2008-2013 [acesso em 16 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.betacell.org/content/articles/print.php?aid=1>.
- CENGIZ *et al.* (2011); **New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy**. Expert Rev Med Devices. 449–458. 27p.
- DEVADASON B., (2010); **Insulin Infusion Pumps and Continuous Monitoring**. Frost & Sullivan [Internet]. 2010-Out-27 [acesso em 16 Fev 2013]. Disponível em: <http://www.frost.com/sublib/display-market-insight-top.do?id=213722602>.
- FALLEIROS RKMM, *et al.* (2011) “**A Avaliação da Eficácia da Terapia com Sistema de Infusão de Insulina em Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) no SUS/DF**”.
- FRANCISCHI R.P.P., *et al.* (2000); **Obesidade: Atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento**. Revista de Nutrição, vol. 13, nº. 1. Campinas.
- GAEDE, P. *et al.* (2003); **Multifactorial Intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes**.
- GARCIA C. (2009); **Modelagem e Simulação de Processos Industriais e de Sistemas Eletro-mecânicos**. São Paulo: Edusp.
- GAWTHROP P., SMITH L. (1996); **Metamodelling: For bond graphs and dynamics systems**. Londres: Prentice Hall International.

GHISTA, D. N.; SARMA, D. (2009), **Applied Biomedical Engineering Mechanics**. New York: CRC Press.

GRANDA J.J., MONTGOMERY R.C. (2003): **Automated Modeling And Simulation Using The Bond Graph Method For The Aerospace Industry**. Langley Research Center, NASA, EUA.

GROSS J.L. et al. (2002): **Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico**. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. Vol. 46, nº 1. UFRGS.

GRUNDY et al., (2004): **Clinical Management of Metabolic Syndrome**. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management, Circulation nº. 109, pags. 551-556. American Heart Association, Dallas, EUA.

GUYTON A.C., HALL J.E. (2006); **Tratado de Fisiologia Médica**, 11ª. Edição. Rio de Janeiro: Elsevier.

HIRSCH I.B. (2005); **Insulin Analogues**. N. Engl. J. Med., nº 352, pags. 174-83. Massachusetts Medical Society.

KOVATCHEV BP (2012); **Diabetes Technology: Markers, Monitoring, Assessment, and Control of Blood Glucose Fluctuations in Diabetes**. Scientifica [Internet]. Volume 2012, Article ID 283821, 14 pages. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6064/2012/283821>

LANDON M.B., *et al.* (2009); **A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes**. N. Engl. J. Med., nº 361, pags. 1339-48, Massachusetts Medical Society.

LI P.Y., NGWOMPO R.F. (2002); **Passification of electrohydraulic valves using Bond Graphs**. 15th Triennial World Congress, Barcelona, Spain.

LINDSTRÖM J., (2003); **The Finnish Diabetes Prevention Study**. Diabetes Care, Volume 26, Number 12, p. 3230-3236.

LOPES, A. C.(2006), **Diagnóstico e Tratamento**. Editora Manole, Barueri.

LOPES, R.J. (2013), **'Vacina às avessas' é testada para diabetes**. Folha de S. Paulo, 27 jun. 2013. Saúde+Ciência, p.c11.

MARTINS AVB. (2004); **O Uso da Técnica dos grafos de ligação para a simulação de centrais hidrelétricas em regime transitório**. 160 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Energia) – Universidade Federal de Itajubá, Itajubá.

MINICUCCI WJ. (2008); **Uso de Bomba de Infusão Subcutânea de Insulina e suas Indicações**. In: Arq Bras Endocrinol Metab, 52/2, p.340-348, Campinas.

MGH – MARQUETTE GENERAL HOSPITAL (2013); **Insulin Comparison Chart**. [internet]. Disponível em: <http://ww4.mgh.org/Physicians/SitePages/Home.aspx>

- MORAES P (2012). **Panorama do Diabetes Tipo 1**, *In:_____*. Revista Diabetes. S.B.D. - Soc. Brasileira de Diabetes Vol. 19 n.03 p.8-9.
- MS – Ministério da Saúde, (2012); **Dados sobre Diabetes** *In:_____*, Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – VIGITEL BRASIL.
- NETTO A. P., *et al.* (2009), **Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA_{1c}) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais**, *In: J Bras Patol Med Lab*, v. 45, n. 1, p. 31-48, Rio de Janeiro.
- NISE N. S., (2009): **ENGENHARIA DE SISTEMAS DE CONTROLE**, 5.^a Edição. Rio de Janeiro, Ed. LTC.
- POLONSKY KS (2012); **The Past 200 Years in Diabetes**. N. Engl. J. Med., nº 367, pags. 1332-1340.
- PRASEK M, BOZEK T, METELKO Z, (2003); **Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)**. Diabetologia Croatica 32-3, Croácia.
- ROCHE DIAGNOSTICS (2013); ACCU-CHEK® Combo_Training_Handbook. [internet]. Disponível em: <http://www.roche.com/>.
- RODRIGUES S. S. F. R. (2009); **Modelagem Dinâmica para Controle de uma Serra Automática Utilizada em Cirurgias Ortopédicas**. Blucher.
- ROSNER B. (2011); **Fundamentals of Biostatistics**, 7th Edition. Boston, MA: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- ROSSETTI P et al. (2003); **Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime**. Diabetes Care, nº 26, p. 1490.
- SALTZMAN W. M., (2009): **BIOMEDICAL ENGINEERING: Bridging Medicine and Technology**. New York: Cambridge University Press.
- SAMANTARAY AK. (2001); **About Bond graphs - The System Modeling World**, *In: www.bondgraphs.com*, HighTech Consultants.
- S.B.D. – Sociedade Brasileira de Diabetes (2009); **Manual Oficial De Contagem De Carboidratos Para Profissionais Da Saúde**. SBD - Departamento de Nutrição. Ed. Dois C, Rio de Janeiro.
- S.B.D. – Sociedade Brasileira de Diabetes (2012). **Revista Diabetes**. Vol. 19 n.02 p.06.
- TEIXIERA CRS et al., 2009; **Automonitorização da glicemia capilar no domicílio**. Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2009;11(4):1006-17. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v11/n4/v11n4a27.htm>.
- WEISSBERG-BENCHELL J, *et al.* (2003), **Insulin Pump Therapy-A meta-analysis**. Diabetes Care, Volume 26, Number 4, p. 3160.

W.H.O. - World Health Organization - RAINAUER, H., et al. (2002), **Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus.**

GLOSSÁRIO

ADP (Adenosina difosfato) – É um nucleotídeo, isto é, um composto químico formado por um nucleósido e dois radicais fosfato.

AMPC (Monofosfato cíclico de adenosina) – É uma molécula importante na transdução de sinal em uma célula. É um tipo de mensageiro secundário celular.

ATP (adenosina trifosfato) – É um nucleotídeo responsável pelo armazenamento de energia em suas ligações químicas.

BamHI – Uma enzima de restrição, derivada de *Bacillus amyloliquefaciens*.

Cetoacidose diabética (CAD) - Complicação que ameaça a vida de pacientes com diabetes mellitus. Quando a glicose não consegue ser utilizada como fonte de energia, o corpo busca outras formas de conseguir manter-se em funcionamento. A partir do metabolismo de proteínas e de lipídios para disponibilizar energia, é possível formar substâncias chamadas de corpos cetônicos, que são ácidos fracos. Quando o metabolismo de proteínas e lipídios é intenso e a formação de corpos cetônicos também, o sangue tenderá a ficar mais ácido que o normal, caracterizando a cetoacidose diabética. A CAD é causada por uma ausência ou quantidade inadequada de insulina que resulta em distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios.

Fosforilação – Adição de um grupo fosfato (PO₄) a uma proteína ou outra molécula.

GLUT2 – Um transportador de glicose facilitador que está presente nas células beta pancreáticas. Este transportador faz a absorção de glicose circulante para as células beta, que serve como o gatilho inicial na secreção de insulina.

GPCR (Receptor acoplado à proteína G) – Grande família protéica de receptores transmembranares que captam sinais extracelulares e ativam vias de transdução de sinal no interior da célula.

Hiperglicemia – Caracteriza-se pelo elevado nível de glicose no sangue.

Hipoglicemia – É uma diminuição anormal no nível de glicose no sangue.

Insulinase – É uma atividade enzimática nos tecidos do corpo que destrói ou inativa a insulina, este efeito é provavelmente devido a várias proteases inespecíficas.

NPH – Também conhecida como Humulin N, N Novolin, Novolin NPH, Lletin II NPH e insulina isófana, comercializada pela empresa "Eli Lilly and Company", sob o nome Humulin N, é uma insulina de ação intermediária, dado que ajuda a controlar o nível de açúcar no sangue.

pBR322 – É um plasmídeo e foi um dos mais utilizados vetores de clonagem em *Entamoeba coli*.

Secretagogos – Substâncias que promovem ou estimulam a secreção de hormônios

Sorbitol - Um poliálcool, também chamado de glucitol. É encontrado naturalmente em diversas frutas, tais como a maçã e a ameixa. Pode ser obtido a partir da hidrogenação da glicose.