

(12) PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2014.12.30	(73) Titular(es): UNIVERSIDADE DO MINHO	
(30) Prioridade(s):	LARGO DO PAÇO 4704-553 BRAGA	PT
(43) Data de publicação do pedido: 2016.08.17	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: /	JOÃO ANDRÉ GONÇALVES OLIVEIRA	PT
	GRAÇA MARIA HENRIQUES MINAS	PT
	MARIA MARGARIDA TELES DE VASCONCELOS CORREIA	PT
	NEVES	PT
	NUNO JORGE CARVALHO DE SOUSA	PT
	(74) Mandatário:	
	MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA	
	RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO POINT-OF-CARE TESTING PARA O DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DA DIABETES MELLITUS E DA FUNÇÃO RENAL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM DISPOSITIVO POINT-OF-CARE TESTING (POCT) ESPECÍFICO PARA O DIAGNÓSTICO/MONITORIZAÇÃO DA DIABETES MELLITUS E DA FUNÇÃO RENAL. O DISPOSITIVO UTILIZA A ANÁLISE ESPETROFOTOMÉTRICA POR ABSORÇÃO ÓTICA COMO MÉTODO DE DETEÇÃO. É UM DISPOSITIVO PORTÁTIL, DE PEQUENA DIMENSÃO, DE BAIXO CUSTO DE PRODUÇÃO E FÁCIL DE OPERAR. O DISPOSITIVO INFORMA O PACIENTE RELATIVAMENTE AO ESTADO DA DOENÇA E GUIA-O NA REALIZAÇÃO DE UM CONJUNTO DE ANÁLISES SUBSEQUENTES, SEM INTERVENÇÃO MÉDICA ENTRE AS DIFERENTES ANÁLISES, DEVIDO A UM ALGORITMO DE DECISÃO PREVIAMENTE DESENVOLVIDO E ARMAZENADO NO DISPOSITIVO.

RESUMO

"DISPOSITIVO DE ANÁLISE À CABECEIRA DO PACIENTE PARA O DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DA DIABETES MELLITUS E DA FUNÇÃO RENAL"

A presente invenção refere-se a um dispositivo de análise à cabeceira do paciente específico para o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e da função renal. O dispositivo utiliza a análise espectrofotométrica por absorção ótica como método de detecção. É um dispositivo portátil, de pequena dimensão, de baixo custo de produção e fácil de operar. O dispositivo informa o paciente relativamente ao estado da doença e guia-o na realização de um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises, devido a um algoritmo de decisão previamente desenvolvido e armazenado no dispositivo.

DESCRIÇÃO

"DISPOSITIVO DE ANÁLISE À CABECEIRA DO PACIENTE PARA O DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DA DIABETES MELLITUS E DA FUNÇÃO RENAL"

Campo técnico

A presente invenção no domínio dos dispositivos médicos e das análises clínicas refere-se a um dispositivo de análise à cabeceira do paciente para o diagnóstico e monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectrofotométrica por absorção ótica.

Técnica anterior

Atualmente é possível realizar um vasto número de medições bioquímicas analíticas devido aos dispositivos de análise à cabeceira do paciente, comercialmente disponíveis. Contudo, na sua grande maioria, depois da realização de um conjunto de análises é necessária a opinião do médico para decidir se são necessárias análises adicionais.

No caso particular da diabetes mellitus existem vários dispositivos de análise à cabeceira do paciente que determinam os níveis de glicose no sangue, o que ajuda o paciente a monitorizar e a ajustar a dose de insulina a ser administrada.

O documento WO03086183 A1 divulga um aparelho e um método para a análise espectroscópica de tecido humano para classificar um indivíduo como diabético ou como não diabético ou para determinar a probabilidade, a progressão ou o nível de diabetes num indivíduo. Este método utiliza a

espetroscopia na região infravermelha do espectro eletromagnético para analisar de modo não invasivo o tecido do sujeito para detetar a presença, a probabilidade ou a progressão de diabetes num indivíduo. Os métodos e os aparelhos desta invenção incluem a utilização *in vivo* da espetroscopia na região visível e infravermelha compreendida no intervalo de 500 nm a 3300 nm. A informação ótica relativa ao tecido do indivíduo, incluindo a medição de pelo menos um comprimento de onda ou um grupo de comprimentos de onda indicativos do conteúdo de colagénio glicosilado no tecido, é analisado utilizando técnicas multivariáveis tais como a análise discriminatória, a análise discriminatória quadrada, a regressão logística, redes neurais ou mínimos quadrados parciais. O dispositivo inclui um subsistema de iluminação, uma amostragem de tecido, um subsistema espectral FTIR, um subsistema de aquisição de dados, um subsistema de processamento integrado e um subsistema de manutenção da calibração.

Contudo, o aparelho divulgado no documento W003086183 A1 não é um dispositivo de análise à cabeceira do paciente, o que é uma desvantagem em comparação com o dispositivo de acordo com a presente invenção. Além disso é constituído por subsistemas complexos e dispendiosos. O dispositivo da presente invenção apresenta a vantagem de analisar um número elevado de biomoléculas e de apresentar um algoritmo de decisão, que informa o paciente relativamente ao estado da doença e que o guia para realizar um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises. Além disso, o dispositivo de acordo com a presente invenção permite igualmente o diagnóstico/monitorização da função renal, o que é muito

importante, considerando que a doença renal crónica está fortemente associada à diabetes mellitus.

O documento US2013245405 A1 divulga um método e um sistema para a medição não invasiva dos níveis de glicose no sangue numa amostra biológica com base em dados espectrais. Isto inclui pelo menos uma fonte de luz configurada para incidir sobre uma área-alvo da amostra, e pelo menos um detetor de luz posicionado para receber a luz que atravessou a amostra. Um processador configurado para receber o sinal de saída do detetor de luz calcula a atenuação que diz respeito ao sangue na amostra com um fator relacional, eliminando o efeito de incerteza causado pela resposta do detetor dependente da temperatura de pelo menos um detetor de luz. Subsequentemente determina um nível de glicose no sangue com a amostra presente na área-alvo com base na atenuação calculada com o processador. A amostra biológica é a ponta do dedo. As medições na ponta do dedo geralmente são preferidas devido à concentração elevada de capilares na ponta do dedo e devido à conversão de sangue arterial em sangue venoso que ocorre na ponta do dedo.

O dispositivo de acordo com o presente pedido apresenta a vantagem de analisar um número mais elevado de biomoléculas e de apresentar um algoritmo de decisão que informa o paciente relativamente ao estado da doença e que o guia para realizar um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises. Além disso, o dispositivo de acordo com a presente invenção permite igualmente o diagnóstico/monitorização da função renal, o que é muito importante, considerando que a doença renal crónica está fortemente associada à diabetes mellitus.

O documento JP2006175227 A descreve um sistema de gestão de diabetes que inclui um meio de administração de insulina, um sensor de glicose e um meio de controlo. O meio de controlo inclui um meio de processamento que recebe um valor de glicose do sensor de glicose, executa um algoritmo que prevê um valor de glicose futuro num determinado momento, compara o valor de glicose previsto com uma gama de valores de glicose predeterminada e decide qual é a quantidade corretiva de insulina quando o valor de glicose previsto está fora da gama de valores de glicose predeterminados.

O dispositivo de acordo com o presente pedido apresenta a vantagem de não determinar apenas a concentração de glicose no sangue, mas igualmente um número elevado de biomoléculas associado à diabetes mellitus. Além disso apresenta um algoritmo de decisão que informa o paciente relativamente ao estado da doença e que o guia para realizar um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises. Além disso, o dispositivo de acordo com a presente invenção permite igualmente o diagnóstico/monitorização da função renal, o que é muito importante, considerando que a doença renal crónica está fortemente associada à diabetes mellitus.

O documento WO2009064901 A2 descreve um conjunto de métodos para a determinação de perfis de expressão do padrão genético que são diagnósticos de estados pré-diabéticos e diabéticos. Este documento descreve igualmente *kits* compreendendo reagentes para a medição rápida de perfis de expressão do padrão genético numa amostra de sangue do paciente. Este formato em *kit* é de custo reduzido e é

adequado para a utilização num dispositivo de análise à cabeceira do paciente. A medição pode envolver PCR em tempo real, uma análise imunoquímica ou uma hibridização oligonucleótida específica.

A invenção divulgada no documento WO2009064901 A2 utiliza como métodos de medição, métodos muito mais complexos e dispendiosos do que o dispositivo de acordo com o presente pedido, que utiliza a análise espectrofotométrica por absorção ótica como método de deteção. Este apresenta igualmente a vantagem de permitir o diagnóstico/monitorização da função renal, o que é muito importante, considerando que a doença renal crónica está fortemente associada à diabetes mellitus.

Os documentos DE102011012674 B3 e US2014050667 A1 descrevem um método para a análise da falha renal através da medição da taxa de filtração glomerular. Na DE102011012674 B1, a análise é realizada com amostras de urina. Na US2014050667 A1, a análise é realizada utilizando uma fonte de moléculas indicadoras e fluorescentes introduzidas na corrente sanguínea. Durante um período de tempo é realizada uma medição das intensidades das moléculas marcadoras indicadoras e fluorescentes. É calculada uma relação para determinar o estado de saúde do rim do sujeito.

O dispositivo de acordo com o presente pedido apresenta igualmente a vantagem de permitir o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e apresenta um algoritmo de decisão que informa o paciente relativamente ao estado da doença e que o guia para realizar um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises. Além

disso, não necessita de um marcador fluorescente, que é dispendioso.

O documento CN103189749 descreve *kits* e métodos para o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento da insuficiência renal em pacientes, tais como pacientes diabéticos. Os métodos incluem uma etapa de detetar um ou mais produtos de degradação da nefrina numa amostra do sujeito, tal como uma amostra de urina.

O dispositivo de acordo com o presente pedido apresenta igualmente a vantagem de permitir o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e apresenta um algoritmo de decisão que informa o paciente relativamente ao estado da doença e que o guia para realizar um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises.

Os estudos prévios, Oliveira J. A. et al., "Point-of-Care Testing device for Diabetes Mellitus and Renal Function analysis of biological fluids", *Procedia Engineering* 00 (2012) 000-000, e Oliveira J. A. et al., "Point-of-Care Testing device for analysis of Diabetes Mellitus" divulgam um dispositivo de análise à cabeceira do paciente para a diabetes mellitus. Contudo a construção do dispositivo é diferente. Por exemplo, a construção do disco de análise e os respetivos materiais utilizados, que são cruciais para a exatidão, a sensibilidade e a fiabilidade do dispositivo final, são diferentes. Além disso, a construção da PCB é diferente, permitindo que o dispositivo realize o conjunto de análises completo apresentado no algoritmo de decisão de acordo com a presente invenção e que elimine interferências elétricas tais como ruído, apresentando uma sensibilidade

mais elevada na deteção, assim como um limite de deteção mais reduzido. Além disso, o dispositivo de acordo com a presente invenção compreende um sistema de calibração, que é crucial para eliminar interferências devidas ao desgaste dos componentes eletrónicos ao longo da respetiva vida útil, tais como as diminuições da capacidade da iluminação dos LEDs. Esta calibração permite que o dispositivo não seja afetado por variações de temperatura que poderiam alterar o desempenho dos componentes eletrónicos.

A combinação de todas as características técnicas distintivas acima referidas e ao longo da presente descrição e das reivindicações resulta num dispositivo de análise à cabeceira do paciente exato, sensível e fiável que permite um método para o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e da função renal que informa o paciente relativamente ao estado da doença e que o guia para realizar um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises.

Sumário

O presente pedido divulga um dispositivo de análise à cabeceira do paciente para o diagnóstico e monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectrofotométrica por absorção ótica, compreendendo:

- a) um sistema de fonte de luz LED;
- b) um sistema de fotodíodos para realizar as medições óticas;
- c) um disco de análise, constituído por um conjunto de cuvetes individuais interligadas, que é colocado num suporte entre os LEDs e os fotodíodos, assegurando

que cada cavidade da cuvete está alinhada com o LED e com o fotodíodo correspondentes;

d) um microcontrolador com um ecrã tátil, que controla todo o sistema eletrónico do dispositivo, através de um algoritmo desenvolvido, em que o referido algoritmo compreende um conjunto de análises que avaliam a diabetes mellitus e consequentemente uma eventual falha renal, por comparação do resultado obtido para cada análise específica com um conjunto de valores de referência previamente definidos, e, em que o referido algoritmo informa o paciente relativamente ao estado da doença e o guia na realização de um conjunto de análises subsequentes, utilizando o referido dispositivo, sem intervenção médica entre as diferentes análises;

e) um sistema de alimentação do dispositivo, e;

f) uma fonte de energia, preferencialmente uma bateria.

De acordo com uma forma de realização o conjunto de análises realizado pelo dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende:

a) concentração de glicose no soro em jejum;

b) concentração de creatinina e relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada;

c) concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro;

d) taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica.

De acordo com uma outra forma de realização o disco de análise do dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende um conjunto de 6 cuvetes individuais (516)

interligadas, 3 para cada análise e preferencialmente é baseado em módulos individuais.

De acordo com ainda outra forma de realização as cuvetes (516) do dispositivo de análise à cabeceira do paciente apresentam duas protruções diferentes nas extremidades opostas - uma protrusão está fechada e a outra protrusão está aberta e são complementares, permitindo que os módulos encaixem uns nos outros, sempre na mesma posição.

De acordo com outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente divulga adicionalmente que:

os LEDs são colocados numa placa de circuito impresso (PCB) compreendendo um multiplexador (308);

os fotodíodos são colocados numa PCB compreendendo um multiplexador (309);

o sistema de alimentação é colocado numa PCB compreendendo um conversor CC-CC (310);

as referidas PCBs compreendem uma camada de proteção.

De acordo com ainda outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende LEDs em grupos de 3, em que cada um dos 3 LEDs está montado em alinhamento com uma cavidade da cuvette do disco de análise e com um fotodíodo, em que as unidades de montagem alinhadas de LED, cavidade da cuvette e fotodíodo compreendem:

a) uma unidade de montagem para a linha de base em que a cavidade da cuvette apenas é preenchida com reagente;

b) uma unidade de montagem para a amostra em que a cavidade da cuvette é preenchida com a mistura do reagente e da amostra, e;

c) uma unidade de montagem para o controlo com uma concentração conhecida da biomolécula em análise em que a cavidade da cuvete é preenchida com a mistura do reagente e do controlo.

De acordo com outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente divulga adicionalmente que: é utilizado um LED com um pico de emissão nos 501 nm para a análise de glicose, creatinina urinária, beta-hidroxiacetato, potássio e creatinina sérica, e; um LED com um pico de emissão nos 622 nm para a análise de albumina.

De acordo com ainda outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente divulga que os LEDs e os fotodíodos estão alinhados verticalmente em dois conjuntos (308 e 309).

De acordo com outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende um disco de análise constituído por PMMA (poli(metacrilato de metilo)).

De acordo com ainda outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende um compartimento de análise isolado através de paredes pretas opacas, cujo suporte apresenta orifícios, que apenas permitem a passagem da luz dos LEDs, e uma tampa preta opaca.

De acordo com outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente divulga adicionalmente que o volume de fluido colocado em cada cavidade da cuvete do disco de análise está compreendido entre 800 μL e 1200 μL .

De acordo com ainda outra forma de realização o dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende um sistema de calibração, que realiza a calibração antes de cada análise, em que a referida calibração compreende as seguintes etapas:

- a) Um primeiro LED é alimentado com um valor de tensão previamente guardado na memória do dispositivo e o valor de tensão adquirido pelo fotodíodo correspondente é guardado;
- b) Um microcontrolador define os valores de tensão de alimentação para os outros dois LEDs, de acordo com o valor de tensão adquirido pelos fotodíodos correspondentes, para assegurar que os valores de tensão adquiridos pelos fotodíodos correspondentes são similares ao valor de tensão adquirido pelo primeiro fotodíodo;
- c) Os três valores de tensão de alimentação para os três LEDs são guardados na memória do dispositivo para utilização posterior na respetiva análise.

O presente pedido divulga igualmente um método de diagnóstico e de monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectral por absorção ótica utilizando o dispositivo de análise à cabeceira do paciente acima descrito em quaisquer outras combinações de formas de realização e compreendendo as seguintes etapas:

- a) calibrar o dispositivo colocando o disco de análise, apenas preenchido com o reagente utilizado para a análise correspondente no respetivo suporte;
- b) adicionar a amostra e o controlo nas respetivas cavidades das cuvetes de disco;

- c) iniciar a análise e durante a análise, o microcontrolador aguardar o momento específico para a ocorrência da reação. Este momento específico é carregado para a memória do dispositivo;
- d) o microcontrolador adquirir os três valores de tensão dos três fotodíodos e com base nestes calcular a concentração de uma biomolécula específica presente na amostra em análise, com base na diferença de cor entre a cavidade da cuvete com a amostra e a cavidade da cuvete com o controlo;
- e) o microcontrolador executar o algoritmo e o dispositivo apresentar ao paciente os resultados no ecrã tátil do microcontrolador e guiar o paciente para a fase seguinte;
- f) o resultado obtido e a data e a hora da análise são guardados no dispositivo, preferencialmente num cartão micro SD.

De acordo com outra forma de realização um método de diagnóstico e de monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectral por absorção ótica divulga adicionalmente que o método compreende:

- a) concentração de glicose no soro em jejum;
 - b) concentração de creatinina e relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada;
 - c) concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro;
 - d) taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica;
- sem a necessidade de intervenção médica entre as diferentes análises.

De acordo com ainda outra forma de realização o método de diagnóstico e de monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectral por absorção óptica divulga adicionalmente que o referido algoritmo compreende:

- a) determinar a concentração de glicose no soro em jejum; quando o resultado é normal, a diabetes mellitus está controlada e a análise está concluída; quando o resultado é anormal ou elevado, o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises seguinte;
- b) analisar a concentração de creatinina e a relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada, simultaneamente; quando ambos os resultados são normais, o algoritmo termina e o dispositivo informa o paciente de que a diabetes mellitus está descontrolada e que é aconselhável, embora não urgente, procurar um médico para observação; quando o resultado de uma destas análises é anormal ou elevado, o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises seguinte;
- c) analisar a concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro, simultaneamente; quando o resultado de uma destas análises é anormal ou elevado o dispositivo informa o paciente de que existe uma situação de emergência e de que este deverá consultar um médico assim que possível; de outro modo informa o paciente de que é aconselhável a observação médica;
- d) analisar a taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica; quando o resultado de uma destas análises é anormal ou baixo o dispositivo informa o paciente de que a função renal

está descontrolada e que é aconselhável a observação médica.

Descrição geral

Um dispositivo de análise à cabeceira do paciente para o diagnóstico e monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectrofotométrica por absorção ótica, que é operada através de um algoritmo de decisão desenvolvido que informa o paciente relativamente ao estado da doença e o guia na realização de um conjunto de análises subsequentes, sem a necessidade de intervenção médica entre as diferentes análises.

O algoritmo compreende um conjunto de análises que avaliam a diabetes mellitus e uma eventual falha renal consequente, por comparação do resultado obtido para cada análise específica com um conjunto de valores de referência previamente definidos.

O presente pedido apresenta um dispositivo de análise à cabeceira do paciente específico para o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e da função renal.

Este dispositivo é portátil, de pequena dimensão, de baixo custo de produção e fácil de operar. Comparado com os dispositivos de análise à cabeceira do paciente similares comercialmente disponíveis, apresenta a enorme vantagem de informar o paciente relativamente ao estado da doença e de guiá-lo na realização de um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes

análises, devido a um algoritmo de decisão desenvolvido e armazenado no dispositivo.

O algoritmo de decisão compreende quatro conjuntos de análises para avaliar a diabetes mellitus e conseqüentemente uma eventual falha renal. O resultado obtido para cada análise realizada é comparado com um conjunto de valores de referência previamente definidos (para cada biomolécula presente no algoritmo de decisão) e guardados na memória do dispositivo. Estes valores de referência permitem determinar se os resultados das análises são normais ou anormais.

O conjunto de análises realizadas pelo dispositivo de análise à cabeceira do paciente compreende:

- a) concentração de glicose no soro em jejum;
- b) concentração de creatinina e relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada;
- c) concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro;
- d) taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica.

O dispositivo de acordo com a presente invenção utiliza a absorção ótica como método de detecção para realizar a análise de potássio e de beta-hidroxibutirato. Este método de detecção, para estas biomoléculas, não foi encontrado nos dispositivos de análise à cabeceira do paciente comercialmente disponíveis.

O dispositivo pode ser utilizado em qualquer ambiente, uma vez que não é afetado por fatores externos, tais como a temperatura e a luminosidade. Estas características devem-

se ao sistema de calibração do dispositivo e à construção do dispositivo (o isolamento total do compartimento de análise), respetivamente. O compartimento de análise está isolado devido à cor preta e à opacidade das respetivas paredes e devido à tampa, que foi concebida para assegurar o isolamento total relativamente à luz ambiente.

O ecrã tátil do microcontrolador apresenta uma interface de utilizador intuitiva e agradável, que permite ao utilizador selecionar facilmente as diferentes análises a realizar e visualizar os resultados obtidos para as análises realizadas. O microcontrolador é igualmente responsável pelo controlo de todo o sistema eletrónico do dispositivo, através do conjunto de algoritmos desenvolvidos. Por conseguinte, o dispositivo pode ser utilizado em qualquer ambiente sem necessitar de dispositivos adicionais, tais como um computador.

Além disso, o resultado obtido, a data e a hora da análise e o número de identificação do paciente são guardados num cartão micro SD, para posterior revisão pelo médico responsável pelo paciente. Esta informação pode igualmente ser enviada para uma base de dados central, em tempo real, através da adição de um módulo sem fios ao dispositivo.

Em comparação com os dispositivos de análise à cabeceira do paciente similares comercialmente disponíveis, apresenta a enorme vantagem de informar o paciente relativamente ao estado da doença e de guiá-lo na realização de um conjunto de análises subsequentes, sem intervenção médica entre as diferentes análises, devido a um algoritmo interno desenvolvido e armazenado no dispositivo. Por conseguinte, quando o paciente vai à consulta do médico já detém um

histórico do respetivo estado de evolução relativamente à diabetes mellitus e à função renal, que providencia resultados imediatos com informação precisa relativa ao estado do paciente permitindo um acesso imediato à informação crítica necessária para um diagnóstico rápido.

Além disso, a construção do dispositivo permite a eliminação de interferências elétricas, tais como ruído, nos PCBs, permitindo uma sensibilidade mais elevada na deteção, assim como um limite de deteção mais reduzido.

As PCBs com os LEDs e com os fotodíodos compreendem dois multiplexadores (um para cada um deles), providenciando um sistema mais estável e mais simples e permitindo uma redução do número de cabos de comunicação entre as duas PCBs acima referidas e a PCB com o sistema de alimentação. Os multiplexadores são mais estáveis e mais precisos e permitem uma redução do número de componentes e um sistema mais compacto.

A PCB com o sistema de alimentação compreende dois conversores CC-CC, que são mais estáveis e mais eficazes, permitindo uma vida útil da bateria mais longa, de pelo menos 65 horas.

As PCBs compreendem uma camada de proteção, que previne a respetiva oxidação. Além disso, as PCBs compreendem orifícios metalizados.

Além disso, o dispositivo compreende um sistema de calibração, que é crucial, para eliminar interferências devidas ao desgaste dos componentes eletrónicos ao longo da respetiva vida útil, tal como as reduções da capacidade de

iluminação dos LEDs. Além disso, a calibração permite que o dispositivo não seja afetado pelas variações de temperatura que poderiam alterar o desempenho dos componentes eletrônicos.

Breve descrição das figuras

Sem pretender limitar a divulgação do presente documento, este pedido apresenta em anexo figuras de formas de realização ilustradas para uma melhor compreensão.

Figura 1 ilustra o algoritmo de decisão, que compreende quatro conjuntos de análises que têm por objetivo avaliar a diabetes mellitus e uma eventual falha renal consequente. O primeiro conjunto de análises corresponde à concentração de glicose no soro em jejum, considerando que é o indicador principal da presença de diabetes mellitus. Quando o resultado é normal, a diabetes mellitus está controlada e a análise pode ser concluída; contudo, quando o resultado é anormal/elevado o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises subsequentes. O segundo conjunto compreende a concentração de creatinina e a relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada. Estas análises são realizadas em simultâneo e quando ambos os resultados são normais, o algoritmo termina e o dispositivo informa o paciente de que a diabetes mellitus está descontrolada, considerando que o resultado obtido da análise de glicose foi anormal - por isso, é aconselhável (não urgentemente) que o paciente vá a uma consulta para observação médica. Neste conjunto de análises, quando o resultado de uma destas análises é anormal/elevado o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises subsequentes. O

terceiro conjunto compreende a análise das concentrações de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro. À semelhança dos conjuntos de análises precedentes, estas análises são realizadas em simultâneo e quando o resultado de uma destas análises é anormal/elevado o dispositivo informa o paciente de que existe uma situação de emergência e de que este deverá consultar um médico assim que possível; caso contrário, informa o paciente de que é aconselhável a observação médica. O quarto conjunto de análises corresponde à determinação da taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica. Quando o resultado é anormal/baixo o dispositivo informa o paciente de que a função renal está descontrolada e de que é aconselhável a observação médica. O resultado obtido para cada análise realizada é comparado com um conjunto de valores de referência previamente definidos (para cada biomolécula presente no algoritmo de decisão) e guardado na memória do dispositivo. Estes valores de referência transmitem se os resultados das análises são normais ou anormais. Os valores de referência são os seguintes:

101 - Teste de concentração de glicose em jejum (soro), em que a decisão 1 é definida pelos seguintes valores

<126 mg/dL - Normal

≥126 mg/dL - Passar à fase seguinte

≥200 mg/dL - Observação médica

≥500 mg/dL - Emergência;

102 - Teste de concentração de creatinina e da relação albumina-para-creatinina (urina isolada) em que a decisão 2 é definida pelos seguintes valores

Se homem

<300 mg/dL - Normal

≥300 mg/dL - Passar à fase seguinte

Se mulher

<250 mg/dL - Normal

≥250 mg/dL - Passar à fase seguinte

e a decisão 3 é definida pelos seguintes valores

<50 mg/ g creatinina - Normal

≥50 mg/ g creatinina - Passar à fase seguinte;

103 - Testes da concentração de Beta-Hidroxi-butirato e de potássio (soro) em que a decisão 4 é definida pelos seguintes valores

<0,5 mM - Normal

≥0,5 mM - Emergência

e a decisão 5 é definida pelos seguintes valores

<5,5 mEq/L - Normal

≥5,5 mEq/L - Emergência, e;

104 - Teste da taxa de filtração glomerular (creatinina sérica), em que a decisão 6 é definida pelos seguintes valores

>90 ml/min/1,73 m² - Normal

≤90 ml/min/1,73 m² - Observação médica

≤15 ml/min/1,73 m² - Emergência.

Figura 2 ilustra um diagrama esquemático do sistema eletrônico implementado para a determinação quantitativa de uma biomolécula. Este esquema compreende 3 LEDs alinhados com as 3 cavidades das cuvetes do disco de análise e com os 3 fotodíodos. Os números de referência são os seguintes:

205 - uma unidade de montagem para a linha de base (cavidade da cuvette apenas é preenchida com reagente);

206 - uma unidade de montagem para a amostra (cavidade da cuvette preenchida com a mistura do reagente e da amostra);

207 - uma unidade de montagem para o controle com uma concentração conhecida da biomolécula em análise (cavidade

da cuvete preenchida com a mistura do reagente e do controlo);

1 - Microcontrolador;

2 - Multiplexador;

3 - LED;

4 - Luz emitida;

5 - Reagente;

6 - Amostra;

7 - Controlo;

8 - Luz recebida;

9 - Fotodíodo.

Figura 3 ilustra os componentes eletrónicos seleccionados (LEDs, fotodíodos, resistências, multiplexadores, etc.), que foram integrados em três placas de circuito impresso (PCBs). Os números de referência são os seguintes:

308 - a PCB com os LEDs e o respetivo multiplexador;

309 - a PCB com os fotodíodos e o outro multiplexador, e;

310 - a PCB com o sistema de alimentação e os conectores para estabelecer as conexões entre o microcontrolador e as outras duas PCBs.

Figura 4 ilustra a construção do dispositivo. Este compreende dois compartimentos, o compartimento de análise e o compartimento de controlo. No compartimento de análise (411) são colocados a PCB de LEDs (408) e a PCB de fotodíodos (409), ambas fixadas no suporte do disco de análise (414) e devidamente alinhadas. A tampa deste compartimento foi concebida de modo a assegurar o isolamento total da luz ambiente. No compartimento de controlo (412) são colocados a PCB de comando (410) com o sistema de alimentação do dispositivo, a bateria e o microcontrolador (413).

Figura 5 ilustra o suporte do disco de análise com a PCB de LEDs e a PCB de fotodíodos. O reagente, a mistura do reagente e da amostra e a mistura do reagente e do controlo utilizados em cada análise são colocados num disco (514). Este disco é constituído por um conjunto de 6 cuvetes individuais (516) interligadas - 3 para cada análise. Este é colocado num suporte específico (515), entre a PCB de LEDs (508) e a PCB de fotodíodos (509), assegurando que cada cavidade da cuvete está alinhada com o LED e com o fotodíodo correspondentes e que o LED e o fotodíodo estão alinhados verticalmente. O suporte (515) é preto e apresenta orifícios, permitindo que a luz dos LEDs passe através destes, alcance a cavidade da cuvete, passe através da cavidade da cuvete e alcance os fotodíodos e, por conseguinte, assegure o isolamento da luz refletida pelo suporte.

Figura 6 ilustra o ecrã tátil do microcontrolador que apresenta uma interface de utilizador intuitiva e agradável. Esta interface permite ao utilizador selecionar facilmente as diferentes análises que podem ser realizadas. Para este efeito os requerentes desenvolveram um conjunto de algoritmos para apresentar no ecrã tátil os menus necessários para: recolher os dados do paciente (número de identificação, idade e sexo); apresentar as diferentes análises que podem ser realizadas, e; apresentar o resultado obtido em cada análise e a informação associada a esse resultado (com base no algoritmo de decisão apresentado na Fig. 1).

A instrução 1 refere-se a:

- 1º - Inserir o disco no dispositivo;
- 2º - Selecionar Calibrar.

A instrução 2 refere-se a:

- 1° - Remover o disco do dispositivo;
- 2° - Seguir as instruções incluídas no disco;
- 3° - Reinsere o disco no dispositivo;
- 4° - Selecionar Iniciar análise.

Figuras 7, 8 e 9 ilustram os valores de concentração obtidos (C_o) como uma função dos valores de concentração esperados (C_e) para:

Figura 7.1 - Glicose;

Figura 7.2 - Creatinina urinária;

Figura 8.1 - Albumina;

Figura 8.2 - Beta-Hidroxibutirato;

Figura 9.1 - Potássio, e;

Figura 9.2 - Taxa de Filtração Glomerular obtida (TFGo) como uma função da Taxa de Filtração Glomerular esperada (TFGe).

Figuras 10 e 11 ilustram os valores de concentração discretos - referência (pontos representados por losangos) e obtidos pelo dispositivo (pontos representados por triângulos) para:

Figura 10.1 - Glicose;

Figura 10.2 - Creatinina sérica;

Figura 11.1 - Creatinina urinária;

Figura 11.2 - Albumina, e;

Figura 11.3 - Potássio.

Os valores obtidos para as diferentes concentrações das biomoléculas encontram-se desviados dos valores de referência. Esta característica é normal considerando que o dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com a presente invenção (como qualquer dispositivo novo) necessita de ser calibrado relativamente a outros

dispositivos disponíveis previamente calibrados. Uma vez que o dispositivo de acordo com a presente invenção esteja calibrado, será obtido um fator específico para cada biomolécula. Subsequentemente este fator será inserido na memória do dispositivo, de modo que durante a realização de uma análise, o valor obtido é multiplicado por este número. Para cada biomolécula, a diferença entre o valor obtido e o número de referência é quase constante para as diferentes análises. Por conseguinte, o dispositivo apresenta um bom desempenho, sendo capaz de analisar amostras reais de soro e de urina.

Descrição das formas de realização

Relativamente às figuras, no presente documento são descritas formas de realização opcionais de forma mais detalhada, que contudo não pretendem limitar o âmbito do presente pedido.

O dispositivo de análise à cabeceira do paciente desenvolvido é um dispositivo específico para o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e da função renal.

Este dispositivo é um dispositivo portátil, de pequenas dimensões, de baixo custo de produção e fácil de operar.

O algoritmo compreende quatro conjuntos de análises que têm como objetivo avaliar a diabetes mellitus e consequentemente uma eventual falha renal:

O primeiro conjunto de análises corresponde à concentração de glicose no soro em jejum, considerando que é o indicador

principal da presença de diabetes mellitus. Quando o resultado é normal, a diabetes mellitus está controlada e a análise pode ser concluída. Contudo, quando o resultado é anormal/elevado o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises subsequentes.

O segundo conjunto compreende a concentração de creatinina e a relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada. Estas análises são realizadas em simultâneo e quando ambos os resultados são normais, o algoritmo termina e o dispositivo informa o paciente de que a diabetes mellitus está descontrolada, considerando que o resultado obtido da análise de glicose foi anormal. Por isso, é aconselhável (não urgentemente) que o paciente vá a uma consulta para observação médica. Neste conjunto de análises, quando o resultado de uma destas análises é anormal/elevado o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises subsequentes.

O terceiro conjunto compreende a determinação da concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro. À semelhança dos conjuntos de análises precedentes, estas análises são realizadas em simultâneo e quando o resultado de uma destas análises é anormal/elevado o dispositivo informa o paciente de que existe uma situação de emergência e de que este deverá consultar um médico urgentemente, de outro modo informa o paciente de que é aconselhável a observação médica não urgente.

O quarto conjunto de análises corresponde à determinação da taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica. Quando o resultado é anormal/baixo o dispositivo informa o paciente de que a função renal está

descontrolada e que é aconselhável a observação médica. O resultado obtido para cada análise realizada é comparado com um conjunto de valores de referência previamente definidos (para cada biomolécula presente no algoritmo de decisão) e guardado na memória do dispositivo. Estes valores de referência transmitem se os resultados das análises são normais ou anormais.

Construção do dispositivo

O dispositivo foi realizado com base nas seguintes características: portabilidade, pequenas dimensões, vida útil da bateria, baixo custo de produção e facilidade operacional.

A Fig. 2 apresenta um diagrama esquemático do sistema eletrônico implementado para a determinação quantitativa de uma biomolécula. Este esquema compreende 3 LEDs alinhados com as 3 cavidades das cuvetes do disco de análise e com os 3 fotodíodos. Uma unidade de montagem (205) para a linha de base (cavidade da cuvete apenas é preenchida com reagente), outra (206) para a amostra (cavidade da cuvete preenchida com a mistura do reagente e da amostra) e a última (207) para o controlo com uma concentração conhecida da biomolécula em análise (cavidade da cuvete preenchida com a mistura do reagente e do controlo).

Preferencialmente, a concentração é:

100 mg/dL para Glicose;

2 mg/dL para Cretinina urinária e sérica;

5 g/dL para Albumina;

1 mM para Beta-hidroxibutirato, e;

4 mEq/L para Potássio.

Para a análise da glicose, da creatinina urinária, do beta-hidroxibutirato, do potássio e da creatinina sérica é utilizado um LED com um pico de emissão nos 501 nm. Para a análise da albumina é utilizado um LED com um pico de emissão nos 622 nm. Estes comprimentos de onda correspondem ao ponto de maior sensibilidade para a deteção das diferentes biomoléculas em análise.

O número de LEDs e de fotodíodos utilizados no dispositivo foi definido com base no número de análises realizadas simultaneamente (1 ou 2 conforme é evidente na Fig. 1). Dois conjuntos de LEDs foram alinhados verticalmente, conforme é evidente na Fig. 3 (308), para permitir que o dispositivo seja tão compacto quanto possível. Os 9 LEDs podem igualmente ser dispostos em linha, contudo isto conduziria a um aumento das dimensões do dispositivo.

Para seleccionar quais são o LED e o fotodíodo conectados num determinado momento são utilizados dois multiplexadores de 16 canais. A tensão de saída dos fotodíodos, que é proporcional à luz que os pode alcançar, é lida pelo ADC do microcontrolador.

O microcontrolador seleccionado compreende um ecrã tátil, um ADC com uma resolução de 12 bits e um DAC (conversor digital-para-analógico). A resolução de 12 bits do ADC é suficiente para distinguir as diferentes concentrações das biomoléculas analisadas pelo dispositivo. O microcontrolador seleccionado é por exemplo um STM32F103VE, que incorpora o ARM®Cortex™-M3 de 32 bits de elevado desempenho.

Os componentes eletrônicos selecionados (LEDs, fotodíodos, resistências, multiplexadores, etc.) foram acoplados em três placas de circuito impresso (PCBs). A Fig. 3 apresenta a PCB com os LEDs e o respectivo multiplexador (308), a PCB com os fotodíodos e com o outro multiplexador (309) e a PCB com o sistema de alimentação e com os conectores para estabelecer as conexões entre o microcontrolador e as outras duas PCBs (310).

As três PCBs desenvolvidas apresentam um plano de massa para assegurar que a ligação à terra de todos os componentes apresenta o mesmo potencial de referência. Além disso, o plano de massa permite reduzir o ruído elétrico e pode reduzir as interferências entre linhas adjacentes.

As dimensões dos componentes SMD foram consideradas para obter componentes com um bom desempenho operacional. A dimensão e a posição das trajetórias condutoras das PCBs foram igualmente consideradas de modo a eliminar interferências elétricas e a reduzir a capacidade parasita.

A Fig. 4 apresenta a construção do dispositivo. Este compreende dois compartimentos, o compartimento de análise e o compartimento de controlo. No compartimento de análise são colocados a PCB de LEDs (408) e a PCB de fotodíodos (409), ambas fixadas no suporte do disco de análise (414) e devidamente alinhadas. A tampa deste compartimento foi concebida de modo a assegurar o isolamento total da luz ambiente, compreendendo: opacidade do material de cobertura, cor preta e design sem espaços abertos. No compartimento de controlo são colocados a PCB de comando (410) com o sistema de alimentação do dispositivo, a bateria e o microcontrolador (413). A bateria do sistema

permite 65 horas, aproximadamente, de utilização intensa, o que confere uma portabilidade mais elevada ao dispositivo.

O reagente, a mistura do reagente e da amostra e a mistura do reagente e do controlo utilizados em cada análise são colocados num disco (514).

Podem ser utilizados quaisquer reagentes desde que sejam adequados para o conjunto de análise e que o comprimento de onda seja compatível com os LEDs do dispositivo.

O disco é constituído por um conjunto de 6 cuvetes individuais (516) interligadas (3 para cada análise). Este é colocado num suporte específico (515), entre a PCB de LEDs (508) e a PCB de fotodíodos (509), assegurando que cada cavidade da cuvette está alinhada com o LED e com o fotodíodo correspondentes. Além disso, o suporte foi realizado de modo a assegurar que a distância entre os LEDs e o disco e a distância entre o disco e os fotodíodos é a mais reduzida possível para assegurar que não há dispersão de luz. Para a construção do disco foram consideradas as seguintes características: o número de análises apresentadas em cada etapa do algoritmo de decisão (um ou dois, ver Fig. 1); o volume de fluído utilizado em cada cavidade da cuvette; a distância ótica necessária para a realização correta e adequada das medições (pelo menos 1 cm, preferencialmente 1 cm) e a posição do disco no dispositivo.

Além disso, o disco de análise foi realizado com base em módulos individuais de modo a obter um processo de produção de baixo custo. A cuvette (516) apresenta duas protruções diferentes nas extremidades (esquerda e direita). A

protrusão direita está fechada e a protrusão esquerda está aberta e são complementares, permitindo que os módulos encaixem uns nos outros. Esta diferença assegura que o disco é sempre colocado na mesma posição e, por conseguinte, que a análise é realizada corretamente, considerando que o suporte apresenta uma protrusão complementar, que apenas permite um encaixe possível.

A posição do disco é importante para assegurar que o disco é colocado sempre na mesma posição e que as leituras óticas são realizadas na ordem correta (primeiro a linha de base, segundo a amostra e finalmente o controlo).

O material utilizado para a produção do disco foi PMMA (poli(metacrilato de metilo)), considerando que é transparente e que permite obter paredes verticais sem rugosidades no caminho ótico, o que é crucial para evitar a dispersão do feixe de luz emitido pelos LEDs. Contudo pode ser utilizado qualquer outro material polimérico que apresente estas características.

Estas paredes laterais do disco são de cor preta para evitar interferências de luz entre as diferentes cavidades das cuvetes. Além disso, o disco apresenta uma forma específica para assegurar que é colocado sempre na mesma posição. Isto é muito importante para assegurar que as leituras óticas são realizadas na ordem correta (primeiro a linha de base, segundo a amostra e finalmente o controlo).

O volume de fluido colocado em cada cavidade da cuvette do disco está compreendido entre 800 μL e 1200 μL para assegurar que a totalidade da luz dos LEDs passa através do fluido.

O dispositivo tem de ser calibrado em cada análise para assegurar que a intensidade luminosa dos três LEDs utilizados na análise é aproximadamente a mesma. A calibração do dispositivo é igualmente importante para eliminar interferências devidas ao desgaste dos componentes eletrônicos ao longo da respetiva vida útil, assim como as reduções da capacidade luminosa dos LEDs. Além disso, a calibração permite que o dispositivo não seja afetado por variações de temperatura que poderiam alterar o desempenho dos componentes eletrônicos.

O dispositivo é um dispositivo portátil, de pequenas dimensões, por exemplo de 200 mm x 100 mm x 60 mm.

Outras dimensões possíveis são, por exemplo, 160 - 200 mm x 80 - 100 mm x 50 - 60 mm.

Contudo, quaisquer outras dimensões superiores a 200 mm x 100 mm x 60 mm estão igualmente compreendidas na presente invenção.

A dimensão do disco de análise é de pelo menos 62 mm x 12 mm x 28 mm.

A dimensão de cada cuvette é de pelo menos 12 mm x 12 mm x 28 mm.

Método de utilização do dispositivo

O dispositivo de calibração é realizado colocando as 6 cavidades das cuvetes do disco de análise (514), preenchidas apenas com o reagente utilizado na análise

correspondente, no respetivo suporte (515). O primeiro LED, que está alinhado com a primeira cavidade da cuvete para a leitura da linha de base, é alimentado com um valor de tensão previamente guardado na memória do dispositivo (413). Quando o primeiro LED é conectado, o fotodíodo correspondente adquire um valor de tensão que é igualmente guardado na memória do dispositivo (413). Subsequentemente, o microcontrolador define os valores de tensão de alimentação para os outros dois LEDs, de acordo com a tensão de alimentação do primeiro LED e dos valores de tensão dos fotodíodos correspondentes. Quando os valores de tensão adquiridos por estes dois fotodíodos são muito semelhantes àquele adquirido pelo primeiro fotodíodo, para estes dois LEDs é utilizado o mesmo valor de tensão de alimentação utilizado no primeiro LED. Caso contrário, a tensão de alimentação destes dois LEDs é ajustada até que os valores de tensão dos fotodíodos correspondentes sejam semelhantes ao valor de tensão do primeiro fotodíodo. Este procedimento assegura que os valores de tensão adquiridos pelos fotodíodos correspondentes são muito semelhantes ao valor adquirido pelo primeiro fotodíodo. Após isso, os três valores de tensão de alimentação, para os três LEDs, são guardados na memória do dispositivo (413) para utilização posterior na respetiva análise.

Esta calibração é realizada antes de cada análise, o que permite que a análise seja realizada corretamente, independentemente das alterações no reagente ou no material do disco de análise, standardizando as medições óticas.

Após a calibração, o paciente ou o profissional de saúde, em qualquer lugar, considerando que o dispositivo é portátil, adiciona a amostra e o controlo nas respetivas

cavidades das cuvetes do disco e inicia a análise. Durante a análise, o microcontrolador permanece em espera enquanto ocorre a reação (este tempo é específico para cada biomolécula e foi previamente armazenado na memória do dispositivo).

Quando a reação termina, a cavidade da cuvete que apresenta a mistura da amostra com o reagente e a cavidade da cuvete que apresenta a mistura do controlo com o reagente alteram a respetiva cor, devido à reação ocorrida entre o reagente e a biomolécula em análise. A biomolécula testada está presente na amostra e no controlo.

O microcontrolador (413) adquire os três valores de tensão dos três fotodíodos e com estes calcula a concentração da biomolécula na amostra do paciente. A determinação quantitativa da biomolécula em análise é realizada com base na diferença de cor entre a cavidade da cuvete com a amostra e a cavidade da cuvete com o controlo, sendo que esta última contém uma concentração conhecida da biomolécula que está a ser analisada.

O cálculo da concentração (C) de glicose, de creatinina, de beta-hidroxibutirato e de potássio presente na amostra em análise é realizado de acordo com a equação seguinte:

$$C = \frac{\log_{10} \frac{V_1}{V_2}}{\log_{10} \frac{V_1}{V_3}} \times C_{std}$$

em que V_1 é a tensão do fotodíodo alinhado com a cavidade da cuvete do reagente, V_2 é a tensão do fotodíodo alinhado com a cavidade da cuvete da amostra, V_3 é a tensão do

fotodíodo alinhado com a cavidade da cuvete padrão e C_{std} é a concentração de controlo utilizada nesta análise. Para a Albumina, considerando que o reagente não é linear, o cálculo é diferente, sendo realizado de acordo com a seguinte equação:

$$C = \frac{\log_{10} \frac{V_1}{V_2} \times b}{a - \log_{10} \frac{V_1}{V_2}}$$

em que V_1 é a tensão do fotodíodo alinhado com a cavidade da cuvete de reagente e V_2 é a tensão do fotodíodo alinhado com a cavidade da cuvete da amostra e a e b são duas constantes previamente determinadas e guardadas na memória do dispositivo.

Subsequentemente, o microcontrolador (413) executa o algoritmo de decisão que foi carregado neste.

Subsequentemente, o dispositivo apresenta ao paciente, no ecrã tátil do microcontrolador, o(s) resultado(s) e guia-o para a fase seguinte (ver Fig. 1). Além disso, o resultado obtido e a data e a hora da análise são guardados no cartão micro SD do dispositivo. Além disso, com um módulo sem fios adequado esses resultados podem ser enviados automaticamente para uma base de dados central.

O ecrã tátil do microcontrolador apresenta uma interface intuitiva e agradável (Fig. 6), que permite ao utilizador seleccionar facilmente as diferentes análises a serem realizadas. Para este efeito foi desenvolvido um conjunto de algoritmos pelos requerentes para apresentar no ecrã tátil: os menus necessários para recolher a informação

relativa ao paciente (número de identificação, idade e sexo); apresentar as diferentes análises que podem ser realizadas e o resultado obtido em cada análise e a informação associada a esse resultado (com base no algoritmo de decisão apresentado na Fig. 1). O microcontrolador é igualmente responsável pelo controlo da totalidade do sistema eletrónico do dispositivo.

O desempenho e a precisão do dispositivo foram testados para a determinação quantitativa de todas as biomoléculas presentes no algoritmo de decisão. Os primeiros testes foram realizados utilizando os padrões providenciados com os reagentes e controlos de soro/urina com concentrações conhecidas das biomoléculas em análise. Estes padrões e controlos foram diluídos para obter um conjunto de concentrações diferentes para cada biomolécula. Os limites de deteção do dispositivo para as diferentes biomoléculas foram avaliados com valores de concentração fora da gama esperada dos valores das biomoléculas no soro/na urina de humanos. A Fig. 7, 8 e 9 apresentam os resultados obtidos, nesta fase, para as seis biomoléculas presentes no algoritmo de decisão.

Os resultados obtidos para as análises de: glicose (Fig. 7.1), creatinina urinária (Fig. 7.2), albumina (Fig. 8.1), beta-hidroxibutirato (Fig. 8.2) e potássio (Fig. 9.1) apresentam uma boa linearidade de deteção, considerando que R^2 é superior a 0,99. O resultado obtido para a análise da taxa de filtração glomerular (Fig. 9.2) apresenta igualmente uma boa linearidade de deteção, considerando que R^2 está igualmente muito próximo de 1. Além disso, o desvio-padrão obtido para cada concentração analisada é inferior a 10%. Por conseguinte pode ser concluído que o

dispositivo pode ser utilizado na determinação quantitativa destas biomoléculas com uma precisão aceitável.

Decorridos estes testes e a confirmação do bom desempenho e da precisão do dispositivo, foi realizado um conjunto de testes com amostras de urina e de soro humanos reais. Estes testes foram realizados para verificar se os resultados obtidos pelo dispositivo, na análise das diferentes biomoléculas, não são afetados pela presença de outras biomoléculas presentes no soro/na urina de humanos. Os resultados apresentados na Fig. 10.1, 10.2, 11.1, 11.2 e 11.3 apresentam a boa precisão do dispositivo e a respetiva capacidade de determinar a concentração das biomoléculas específicas sem sofrer interferências de outras biomoléculas presentes na amostra em análise.

A presente invenção pode ser utilizada para a análise de outras biomoléculas que apresentam a absorção ótica como método de deteção e que como ponto de maior sensibilidade de deteção apresentam os mesmos comprimentos de onda dos LEDs utilizados no dispositivo. A análise destas novas biomoléculas é possível utilizando o algoritmo descrito com pequenas modificações e com valores de referência adequados.

O objeto descrito de acordo com a presente invenção inclui igualmente todos os objetos presentes no documento como "objeto adicional" e são igualmente parte do presente pedido de patente.

Naturalmente, as formas de realização não estão de qualquer modo limitadas às formas de realização descritas no presente documento e uma pessoa com conhecimento médio

neste domínio é capaz de prever várias alterações possíveis sem se desviar da ideia principal, conforme descrita nas reivindicações.

Lisboa, 9 de Junho de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente para o diagnóstico/monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectralfotométrica por absorção ótica, compreendendo:
 - a) um sistema de fonte de luz LED;
 - b) um sistema de fotodíodos para realizar as medições óticas;
 - c) um disco de análise modular, constituído por um conjunto de cuvetes individuais interligadas, preferencialmente 6, com diferentes protrusões nas extremidades opostas, em que o referido conjunto de cuvetes é colocado num suporte entre os LEDs e os fotodíodos, que apresenta protrusões complementares, que asseguram que cada cavidade da cuvete está alinhada com o LED e com o fotodíodo correspondentes;
 - d) um microcontrolador com um ecrã tátil, que controla todo o sistema eletrónico do dispositivo, através de um algoritmo desenvolvido, em que o referido algoritmo compreende um conjunto de análises que avaliam a diabetes mellitus e uma eventual falha renal consequente, por comparação do resultado obtido para cada análise específica com um conjunto de valores de referência previamente definidos, e, em que o referido algoritmo informa o paciente relativamente ao estado da doença e o guia na realização de um conjunto de análises subsequentes, utilizando o referido dispositivo, sem intervenção médica entre as diferentes análises;
 - e) um sistema de alimentação do dispositivo, e;
 - f) uma fonte de energia, preferencialmente uma bateria.

2. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com a reivindicação 1 em que o conjunto de análises compreende:
 - a) concentração de glicose no soro em jejum;
 - b) concentração de creatinina e relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada;
 - c) concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro;
 - d) taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica.

3. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 2 em que as referidas cuvetes (516) apresentam duas protrusões diferentes nas extremidades opostas - uma protrusão está fechada e a outra protrusão está aberta e são complementares, permitindo que os módulos encaixem uns nos outros, sempre na mesma posição.

4. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 compreendendo um compartimento de análise isolado através de paredes pretas opacas, cujo suporte apresenta orifícios, que apenas permitem a passagem da luz do LED, e uma tampa preta opaca.

5. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 em que os LEDs são colocados numa placa de circuito impresso (PCB) compreendendo um multiplexador (308);

os fotodíodos são colocados numa PCB compreendendo um multiplexador (309);

o sistema de alimentação é colocado numa PCB compreendendo um conversor CC-CC (310);

as referidas PCBs compreendem uma camada de proteção.

6. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 compreendendo LEDs em grupos de 3, em que cada um dos 3 LEDs está montado em alinhamento com uma cavidade da cuvete do disco de análise e com um fotodíodo, em que as unidades de montagem alinhadas de LED, cavidade da cuvete e fotodíodo compreendem:

a) uma unidade de montagem para a linha de base em que a cavidade da cuvete apenas é preenchida com reagente;

b) uma unidade de montagem para a amostra em que a cavidade da cuvete é preenchida com a mistura do reagente e da amostra, e;

c) uma unidade de montagem para o controlo com uma concentração conhecida da biomolécula em análise em que a cavidade da cuvete é preenchida com a mistura do reagente e do controlo.

7. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6 em que é utilizado um LED com um pico de emissão nos 501 nm para a análise de glicose, creatinina urinária, beta-hidroxibutirato, potássio e creatinina sérica, e; um LED com um pico de emissão nos 622 nm para a análise de albumina.

8. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7 em que os LEDs e os fotodíodos estão alinhados verticalmente em dois conjuntos (308 e 309).
9. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8 compreendendo um disco de análise constituído por PMMA (poli(metacrilato de metilo)).
10. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 em que o volume de fluido colocado em cada cavidade da cuvete do disco de análise está compreendido entre 800 μL e 1200 μL .
11. Dispositivo de análise à cabeceira do paciente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10 compreendendo um sistema de calibração, que realiza a calibração antes de cada análise, em que a referida calibração compreende os seguintes componentes:
 - a) Um primeiro LED que é alimentado com um valor de tensão previamente guardado na memória do dispositivo, em que o valor de tensão adquirido pelo fotodíodo correspondente é guardado;
 - b) Um microcontrolador que define os valores de tensão de alimentação para os outros dois LEDs, de acordo com o valor de tensão adquirido pelos fotodíodos correspondentes, para assegurar que os valores de tensão adquiridos pelos fotodíodos correspondentes são similares ao valor de tensão adquirido pelo primeiro fotodíodo;

c) Um sistema de memória, em que os três valores de tensão de alimentação para os três LEDs são guardados na memória do dispositivo para utilização posterior na respetiva análise.

12. Método de diagnóstico e de monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectrofotométrica por absorção ótica utilizando o dispositivo *de análise à cabeceira do paciente* de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 compreendendo as seguintes etapas:

a) calibrar o dispositivo colocando o disco de análise, apenas preenchido com o reagente utilizado para a análise correspondente, no respetivo suporte utilizando o sistema de calibração descrito na reivindicação 11;

b) adicionar a amostra e o controlo nas respetivas cavidades das cuvetes de disco;

c) iniciar a análise e durante a análise, o microcontrolador aguardar o momento específico para a ocorrência da reação, que é carregada para a memória do dispositivo;

d) o microcontrolador adquirir os três valores de tensão dos três fotodíodos e com base nestes calcular a concentração de uma biomolécula específica presente na amostra em análise, com base na diferença de cor entre a cavidade da cuvette com a amostra e a cavidade da cuvette com o controlo;

e) o microcontrolador executar o algoritmo e o dispositivo apresentar ao paciente os resultados no ecrã tátil do microcontrolador e guiar o paciente para a fase seguinte;

f) o resultado obtido e a data e a hora da análise são guardados no dispositivo, preferencialmente num cartão micro SD.

13. Método de diagnóstico e de monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectralométrica por absorção ótica de acordo com a reivindicação 12 em que o método compreende:

- a) concentração de glicose no soro em jejum;
- b) concentração de creatinina e relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada;
- c) concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro;
- d) taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica;

sem a necessidade de intervenção médica entre as diferentes análises.

14. Método de diagnóstico e de monitorização da diabetes mellitus e da função renal através da análise espectralométrica por absorção ótica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 12 e 13 em que o referido algoritmo compreende:

- a) concentração de glicose no soro em jejum; quando o resultado é normal, a diabetes mellitus está controlada e a análise está concluída; quando o resultado é anormal/elevado, o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises subsequentes;
- b) concentração de creatinina e relação de albumina-para-creatinina, ambas em amostras de urina isolada, simultaneamente; quando ambos os resultados são normais, o algoritmo termina e o dispositivo informa o

paciente de que a diabetes mellitus está descontrolada e de que é aconselhável, embora não urgente, procurar um médico para observação; quando o resultado de uma destas análises é anormal ou elevado, o dispositivo informa o paciente de que é necessário realizar o conjunto de análises subsequentes;

c) concentração de beta-hidroxibutirato e de potássio, ambas no soro, simultaneamente; quando o resultado de uma destas análises é anormal ou elevado o dispositivo informa o paciente de que existe uma situação de emergência e de que este deverá consultar um médico assim que possível; caso contrário, informa o paciente de que é aconselhável a observação médica;

d) taxa de filtração glomerular, com base na concentração de creatinina sérica; quando o resultado de uma destas análises é anormal ou baixo o dispositivo informa o paciente de que a função renal está descontrolada e de que é aconselhável a observação médica.

Lisboa, 9 de Junho de 2016

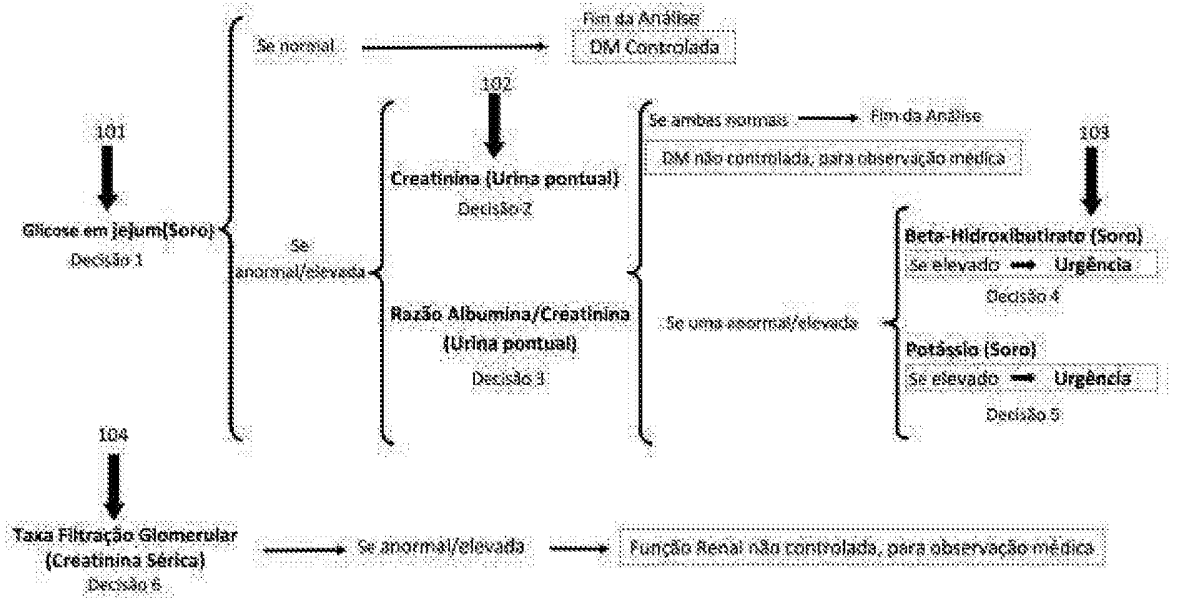


Figura 1

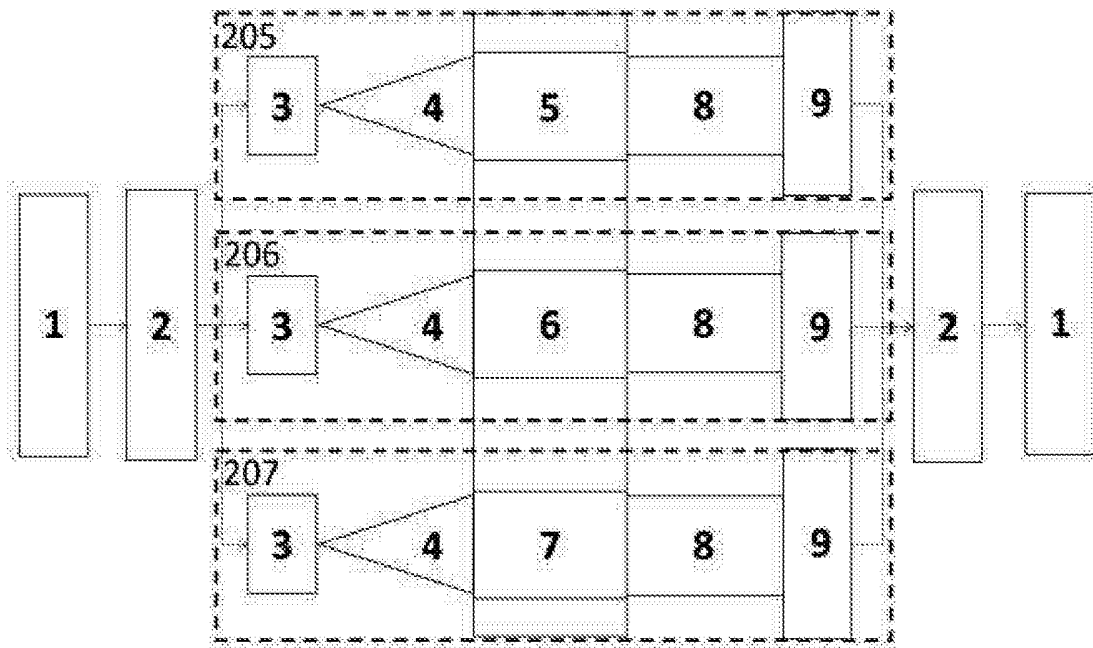


Figura 2

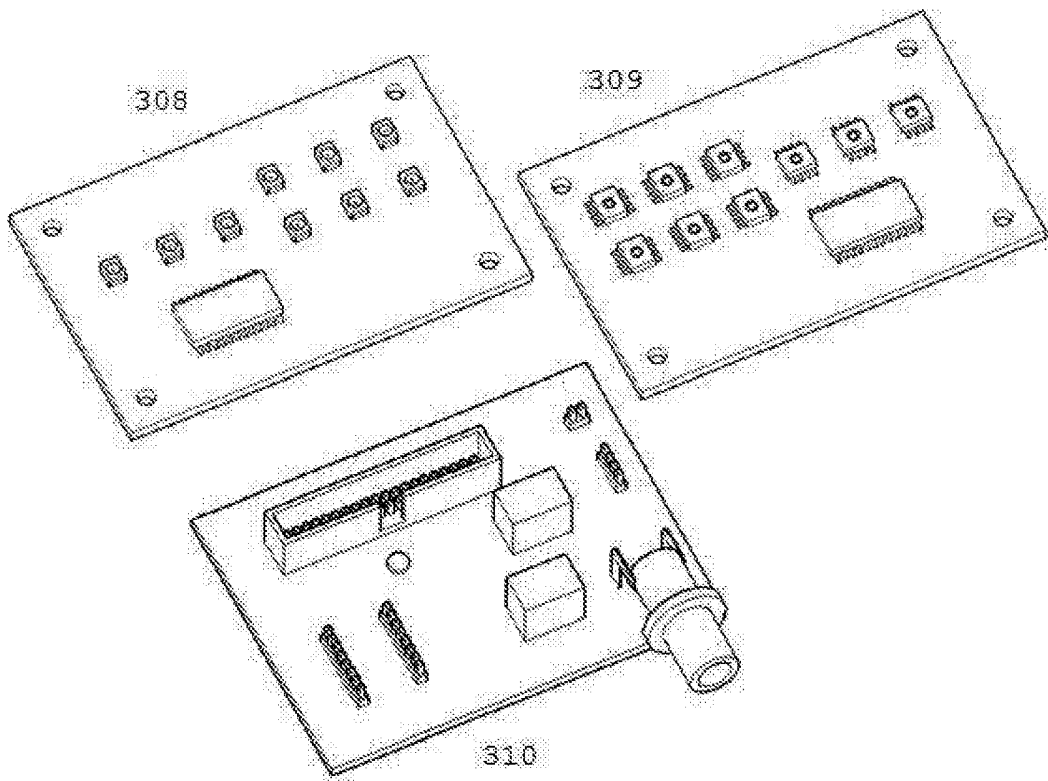


Figura 3

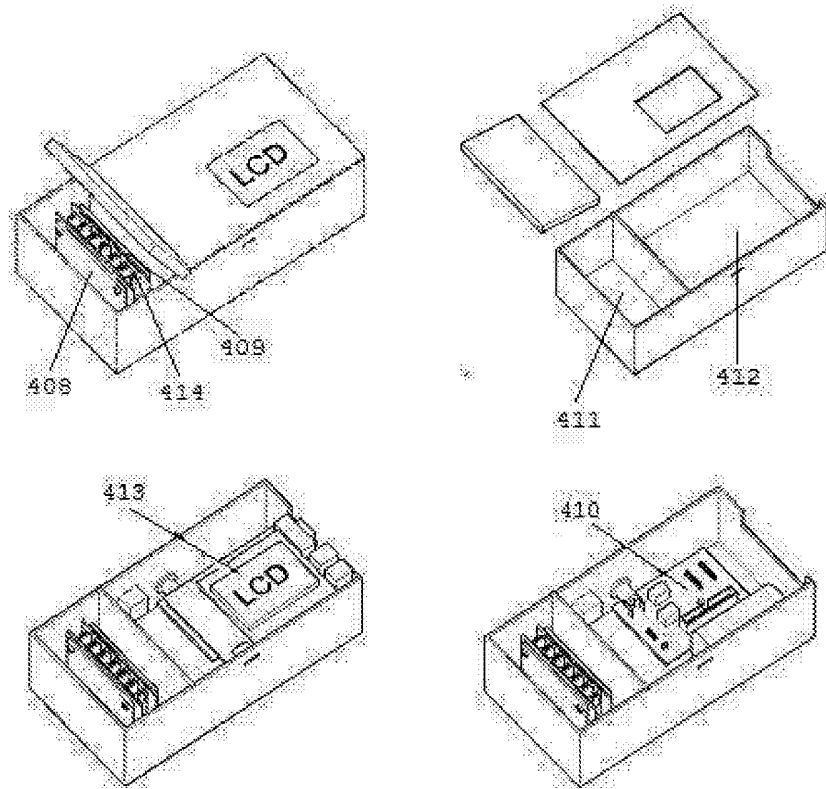


Figura 4

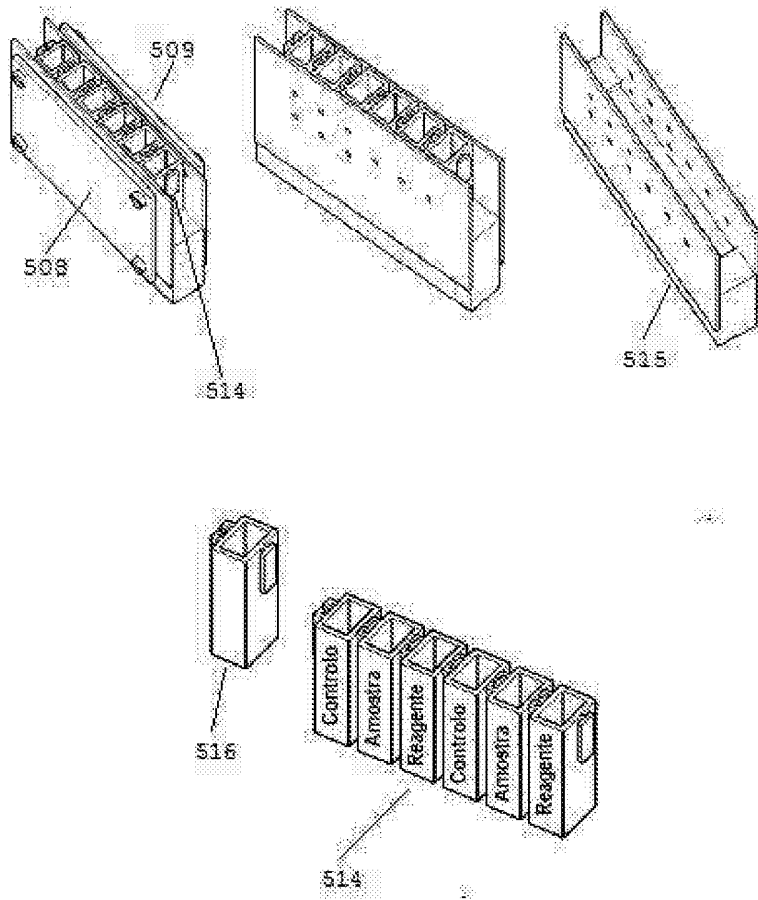


Figura 5

DM/RF POCT

Realizar Análise

Número de identificação do paciente:

1226

1 2 3
4 5 6
7 8 9
C 0 ∞

Idade do paciente (anos):

58

Sexo:

Masc. Fem.

1 2 3
4 5 6
7 8 9
C 0 ∞

Voltar

Selecionar o disco

Diabetes Mellitus

Disco 1: Glicose

Disco 2: Creatinina&Relação Albumina/Creatinina

Disco 3: Cetoacidose Diabética (DKA)

Função Renal

Disco 4: Taxa de Filtração Glomerular

Voltar

Instruções 1

Calibrar

Voltar

Instruções 2

Iniciar Análise

Resultado da Análise:

Teste	Resultado
Glucose	100.0 mg/dL

Fim da Análise

Realizar mais Análises **Sair**

Figura 6

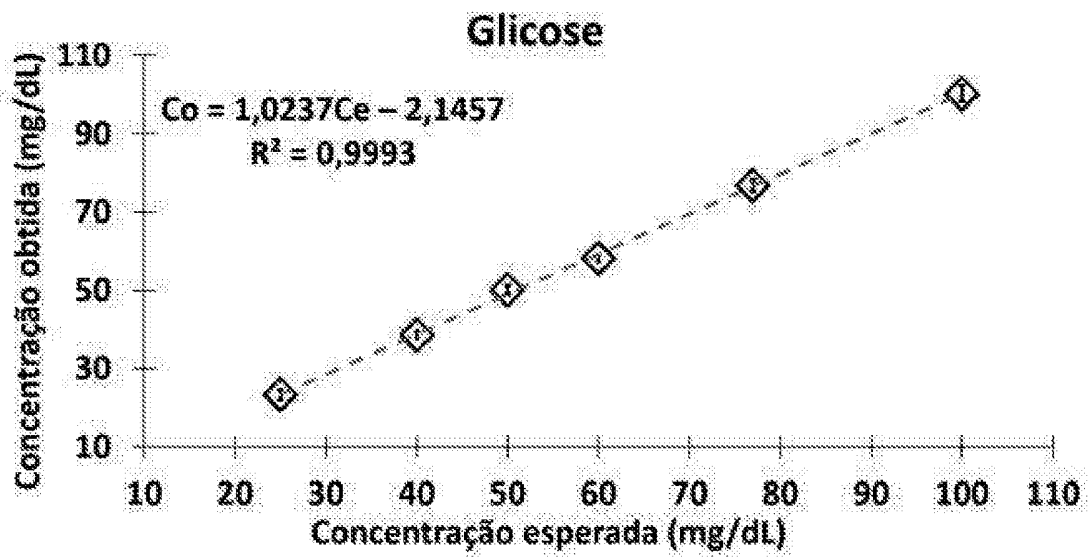


Figura 7.1

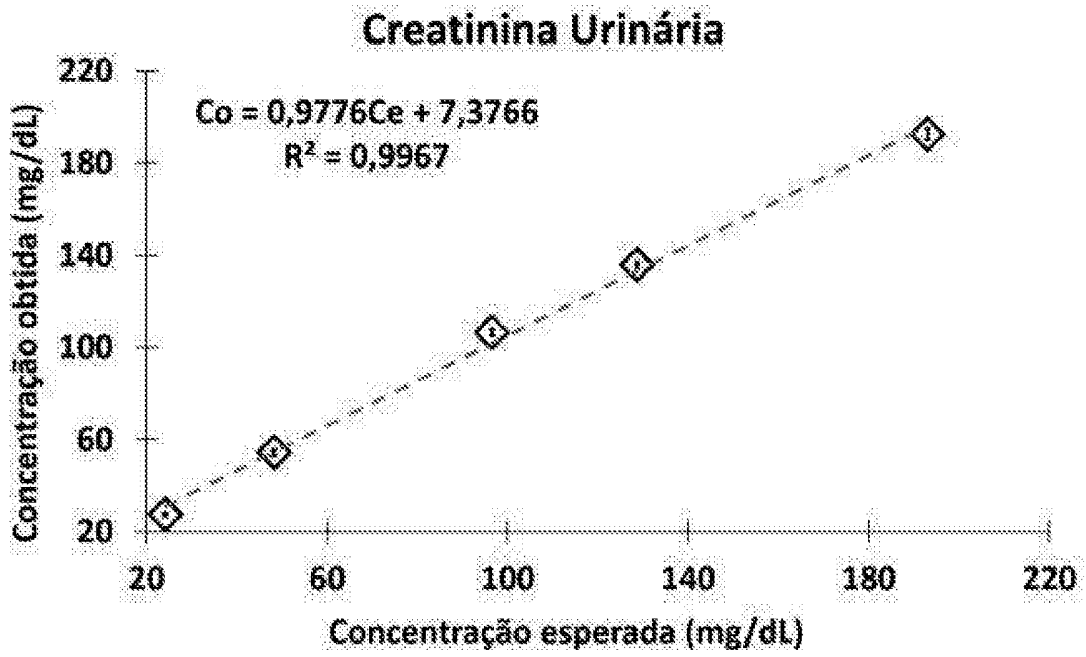


Figura 7.2

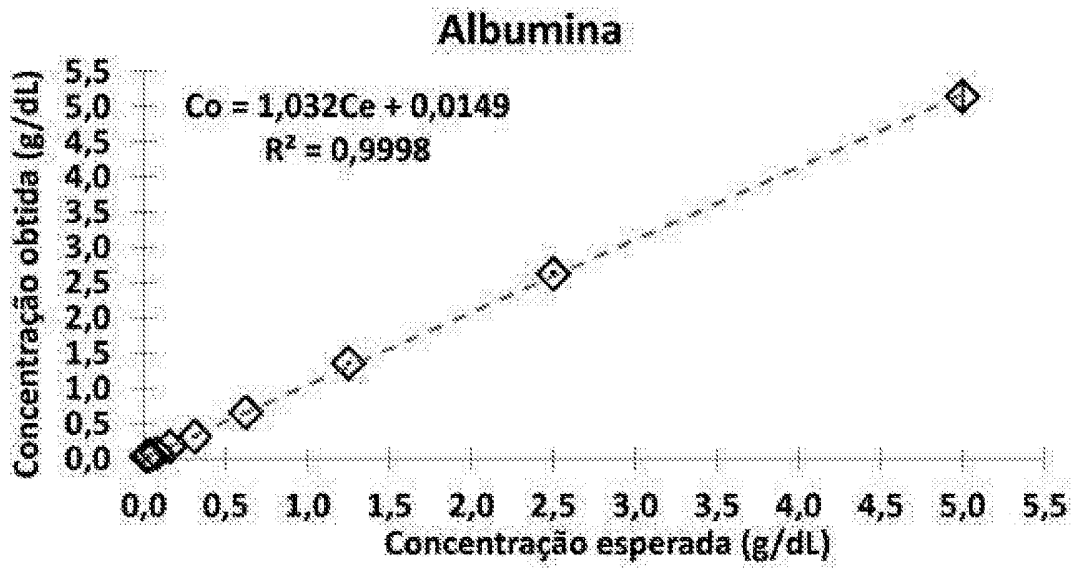


Figura 8.1

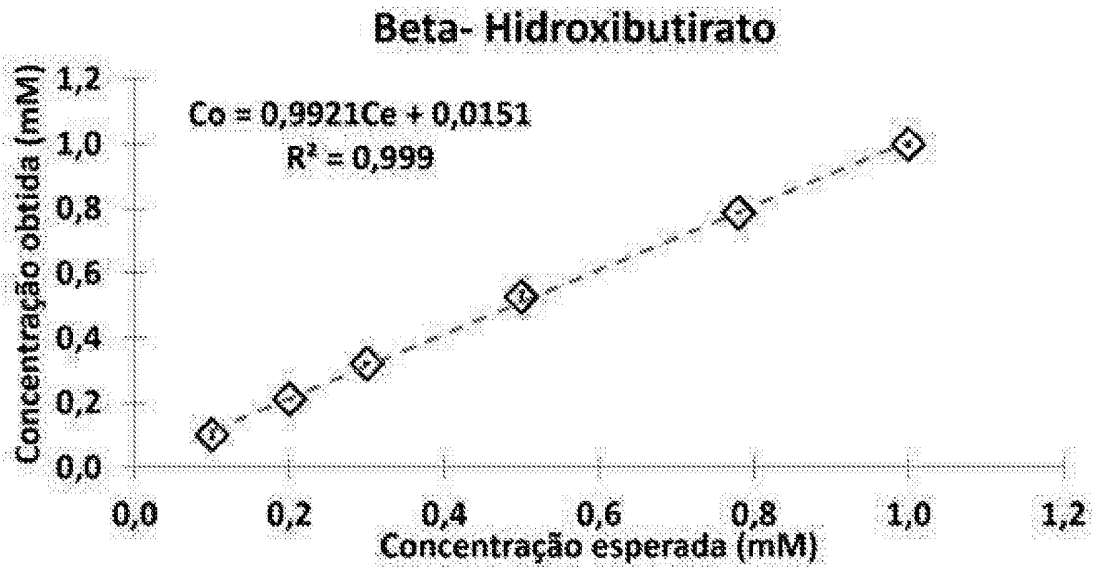


Figura 8.2

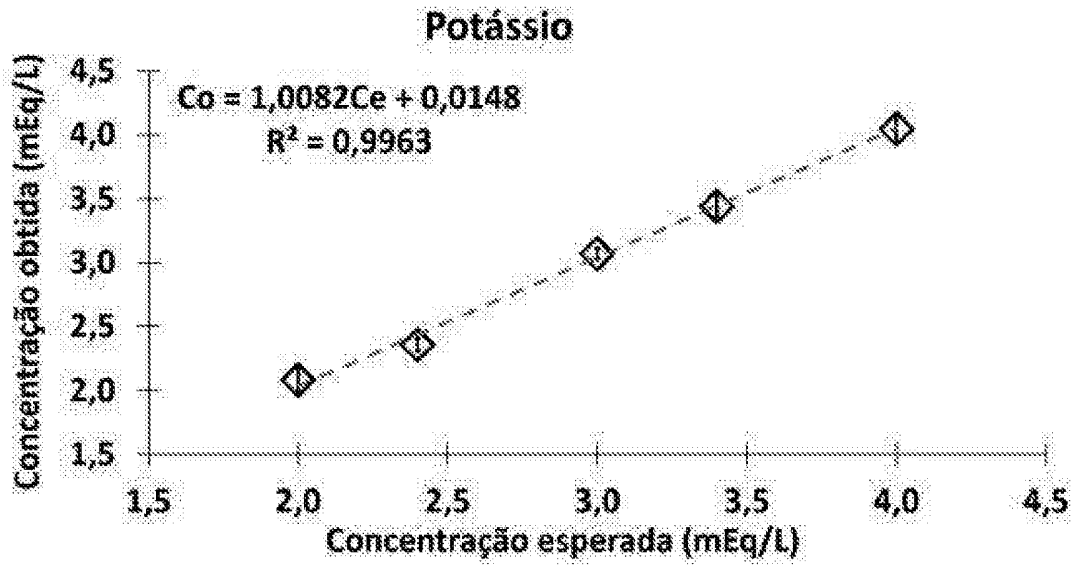


Figura 9.1

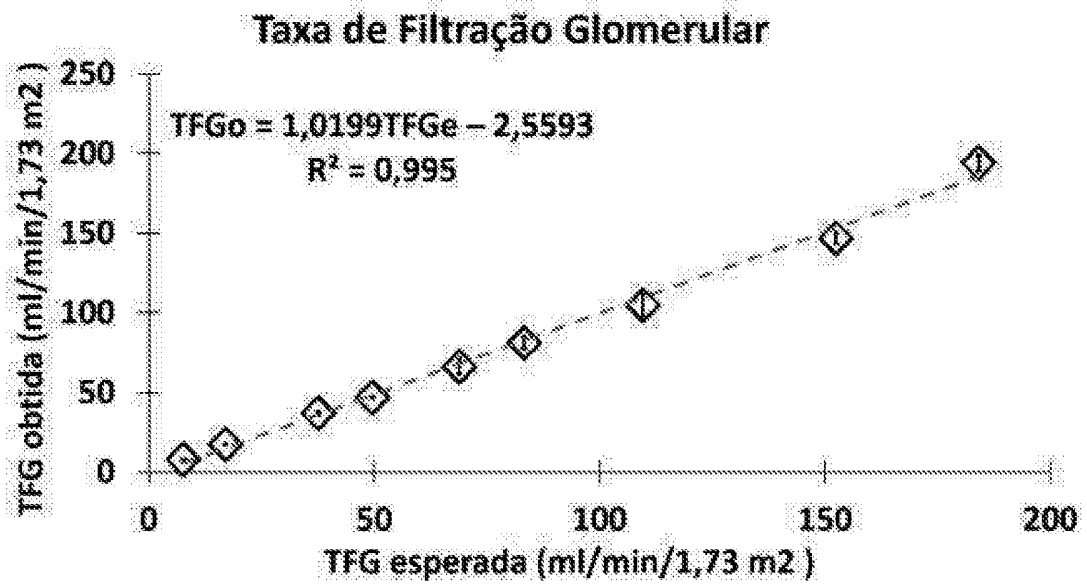


Figura 9.2

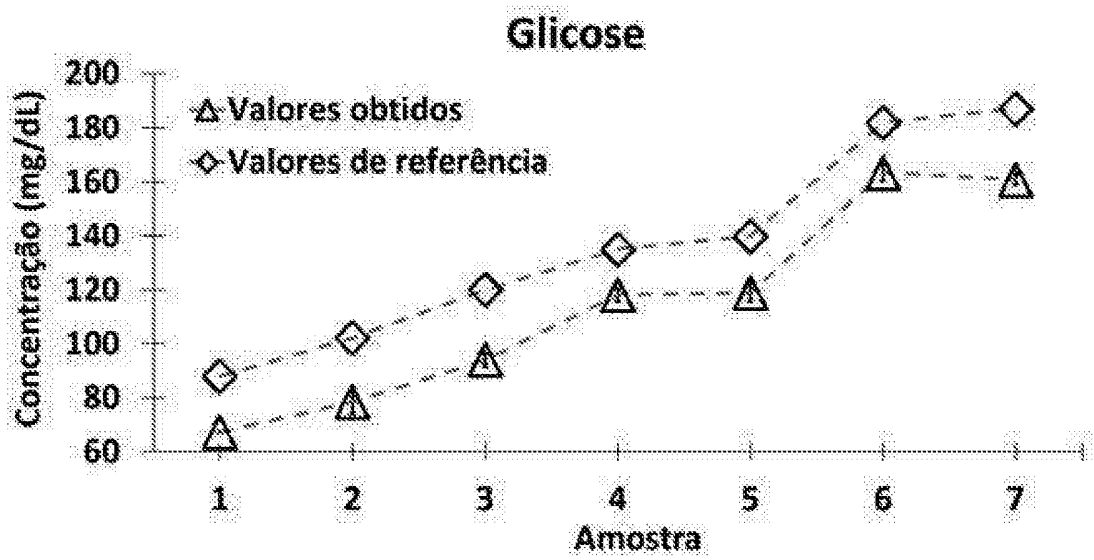


Figura 10.1

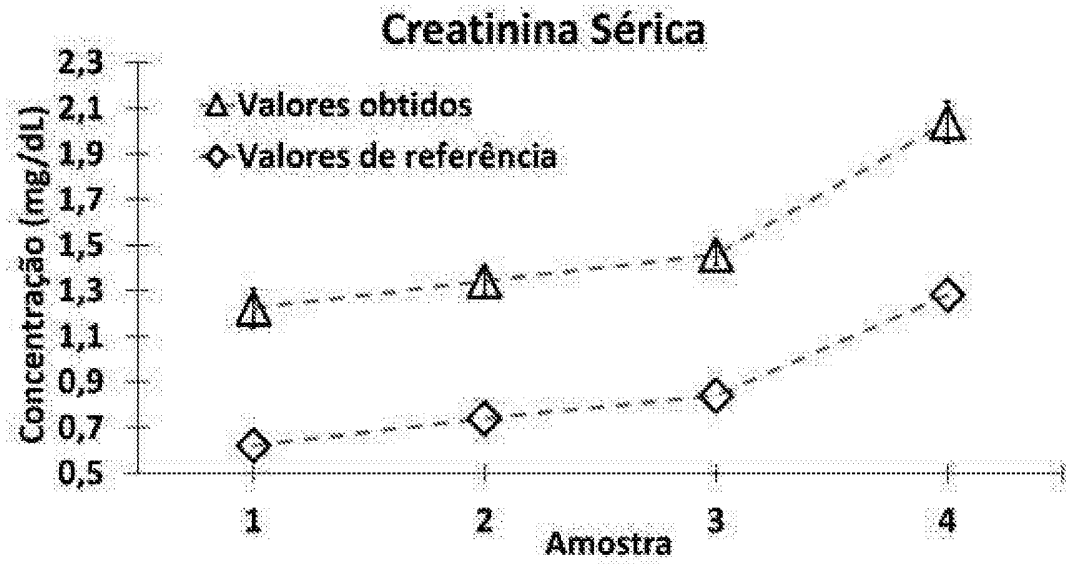


Figura 10.2

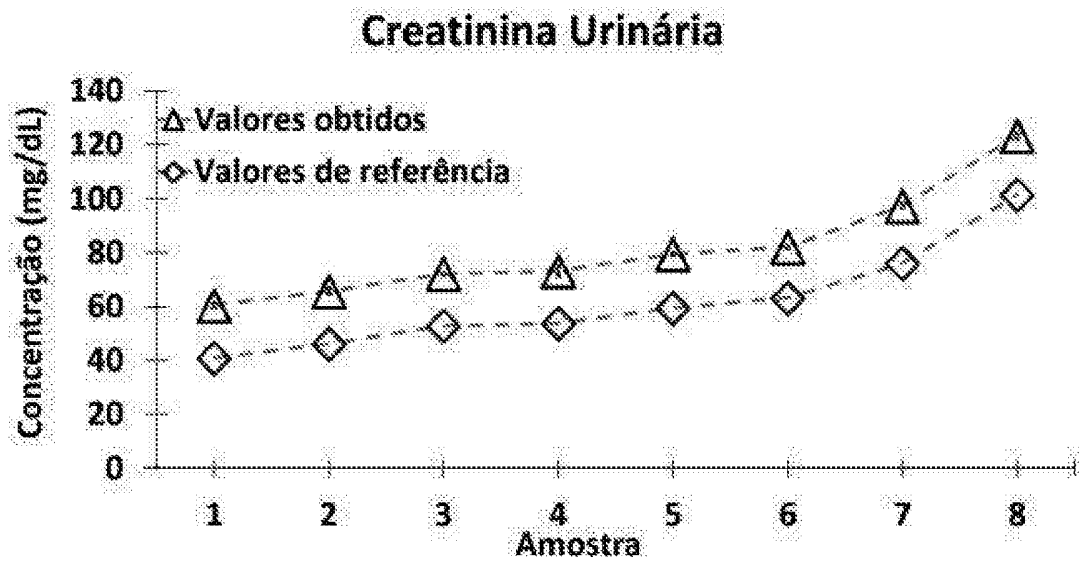


Figura 11.1

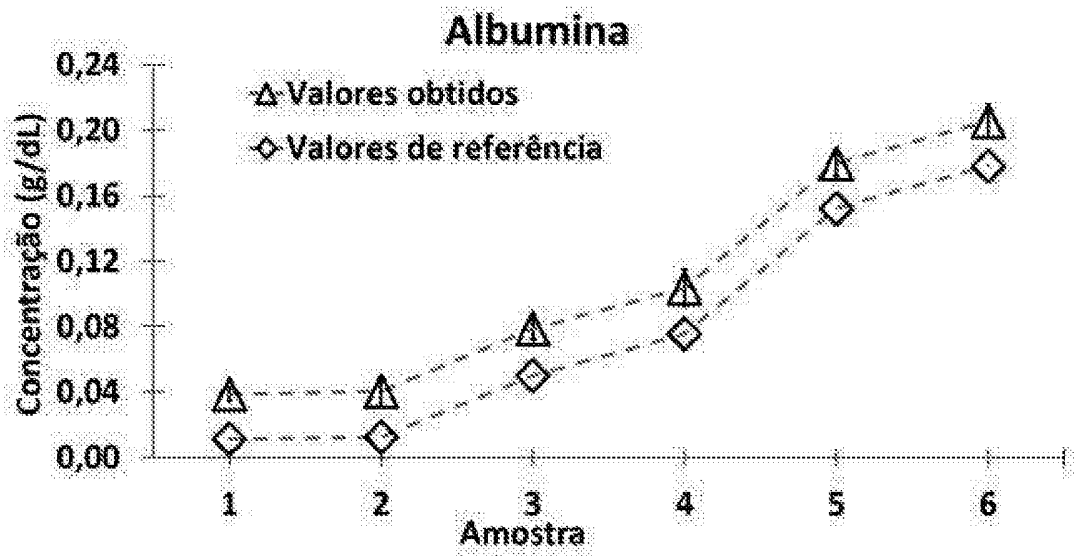


Figura 11.2

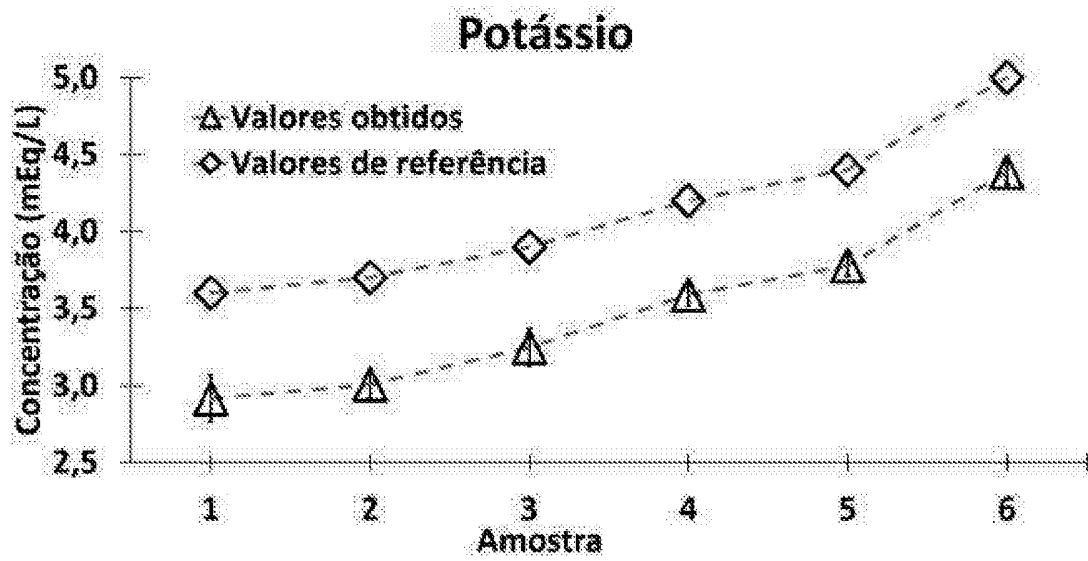


Figura 11.3