



PALESTRAS DE

INFORMÁTICA MÉDICA

Dezembro/2018
MIM – UP-PT

A reinvenção da idade pela medida da interação entre a pele e a luz

Profa Zilma Reis

Ginecologista e Obstetra

Coordenadora do CINS

Faculdade de Medicina

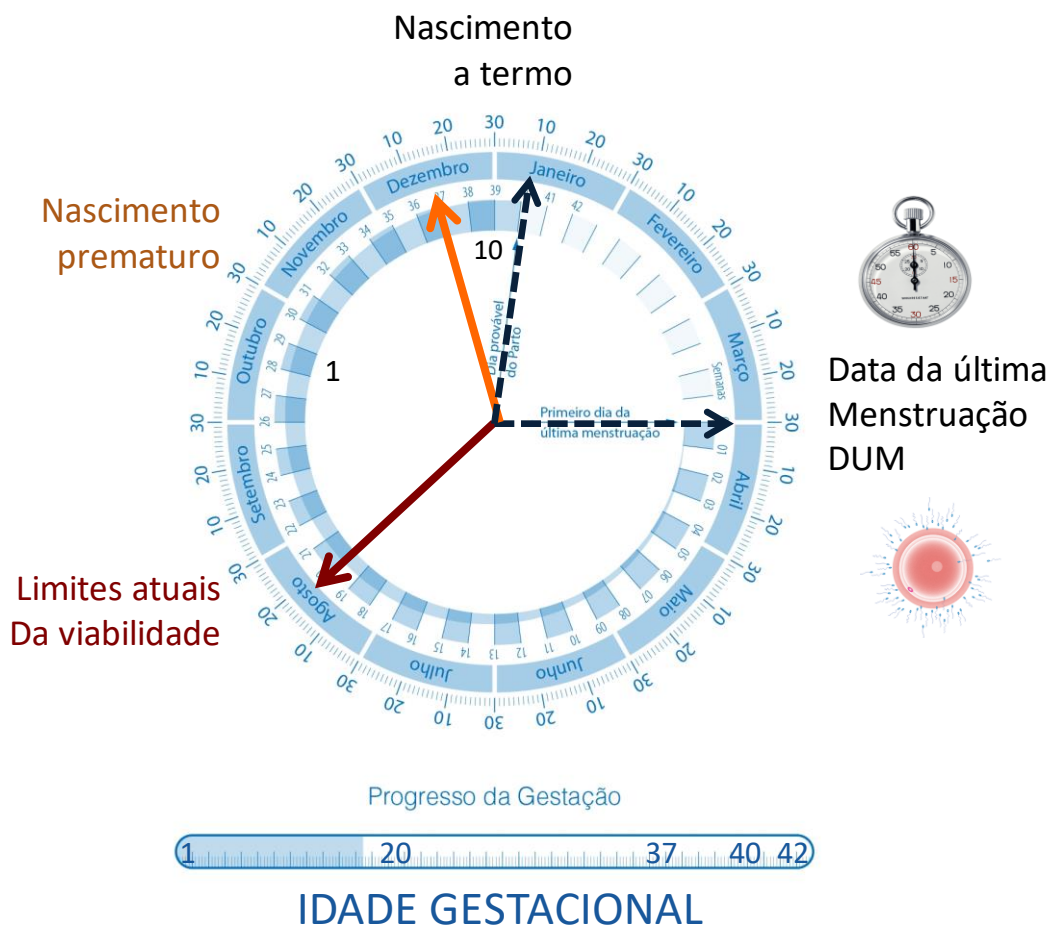
UFMG - Brasil



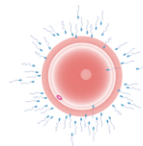


Quantos anos você tem?

O Relógio da vida



Data da última Menstruação DUM



Desafios à precisão do relógio ante-natal:

- ❖ Ciclos femininos são muito variáveis
- ❖ Muitas mulheres não se lembram da DUM
- ❖ Uso de contraceptivos na vigência da concepção
- ❖ Amamentação e gravidez
- ❖ Pós-abortamento e pós-parto

Tecnologias existentes para datação da gravidez e seus desafios



ANTES DO PARTO

- Data da última menstruação DUM
- Crescimento do útero
- Início dos movimentos fetais
- Exame de ultrassom no início da gravidez (3 meses)
- Exame de ultrassom no início da gravidez

Quadro 1: Guia para ajustes na datação da gravidez baseada na ultrassonografia

Faixa etária gestacional	Método de medida	Discrepância entre data de ultrassom obstétrico e DUM
<8 semanas e 6 dias	CCN	Mais que 5 dias
9 a 13 semanas e 6 dias	CCN	Mais que 7 dias
14 a 15 semanas e 6 dias	DBP,PC,CA,CF	Mais que 7 dias
16 a 21 semanas e 6 dias	DBP,PC,CA,CF	Mais do que 10 dias
22 a 27 semanas e 6 dias	DBP,PC,CA,CF	Mais do que 14 dias
>28 semanas	DBP,PC,CA,CF	Mais do que 21 dias

Abreviações: CA, circunferência abdominal, DBP, diâmetro biparietal, CCN, comprimento cabeça-nádega, CF, comprimento fêmur, PC, perímetro cefálico, DUM, data da última menstruação
Fonte: Committee opinion no 611: method for estimating due date. Obstet Gynecol 2014¹



Sobrevivência ao primeiro dia de vida depende da IG (32sem)*

TMI: prematuridade é líder até o 5o ano de vida*

Prematuros & Sequelas neurológicas*

Prematuros & Saúde ao longo da vida (doenças crônicas-degenerativas)#

Causa de morte em adultos (doenças cardiovasculares)#

Quais são as implicações da idade intrauterina na saúde das pessoas?

Moçambique: 12/000
Brasil: 4/000
Portugal: 1/000

Índice de morte no primeiro dia (2013)



Por trás das
estatísticas
existem
histórias

Recém-nascidos prematuros precisam ser reconhecidos e cuidados

India: 3 519 100

China: 1 172 300

Nigeria: 773 600

Pakistan: 748 100

Indonesia: 675 700

United States of America: 517 400

Bangladesh: 424 100

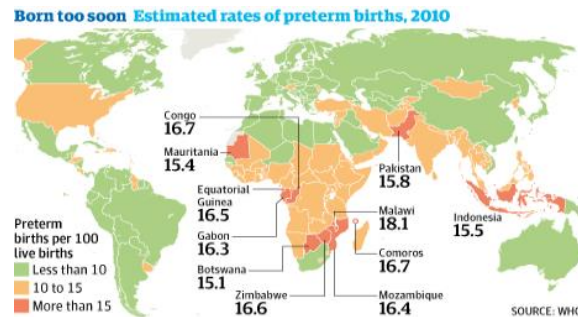
Philippines: 348 900

Democratic Republic of Congo: 341 400

Brazil: 279 300

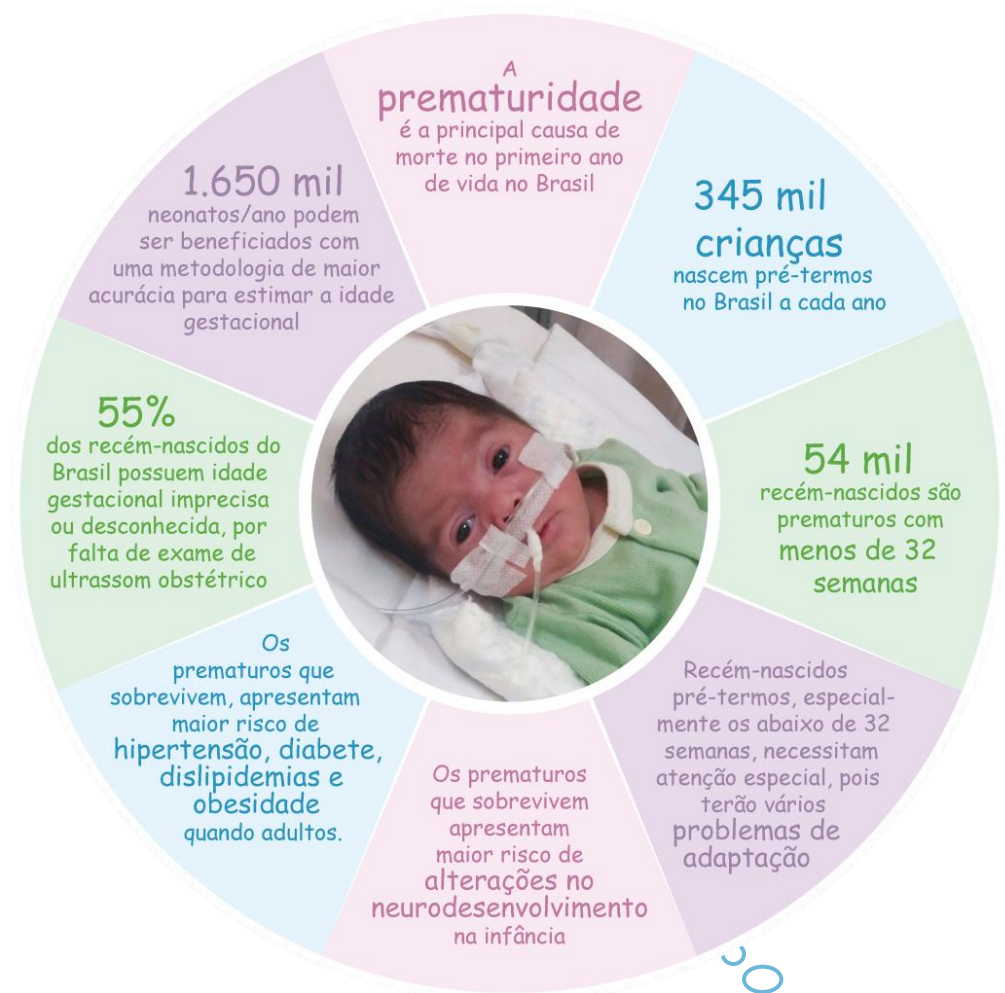


Enquanto conversamos por uma hora no MIM, 87 crianças prematuras morreram em países de baixa renda, por falta de acesso às tecnologias mínimas necessárias à sua sobrevivência



O Desafio brasileiro

Identificar com segurança, precisão e acurácia o recém-nascido prematuro



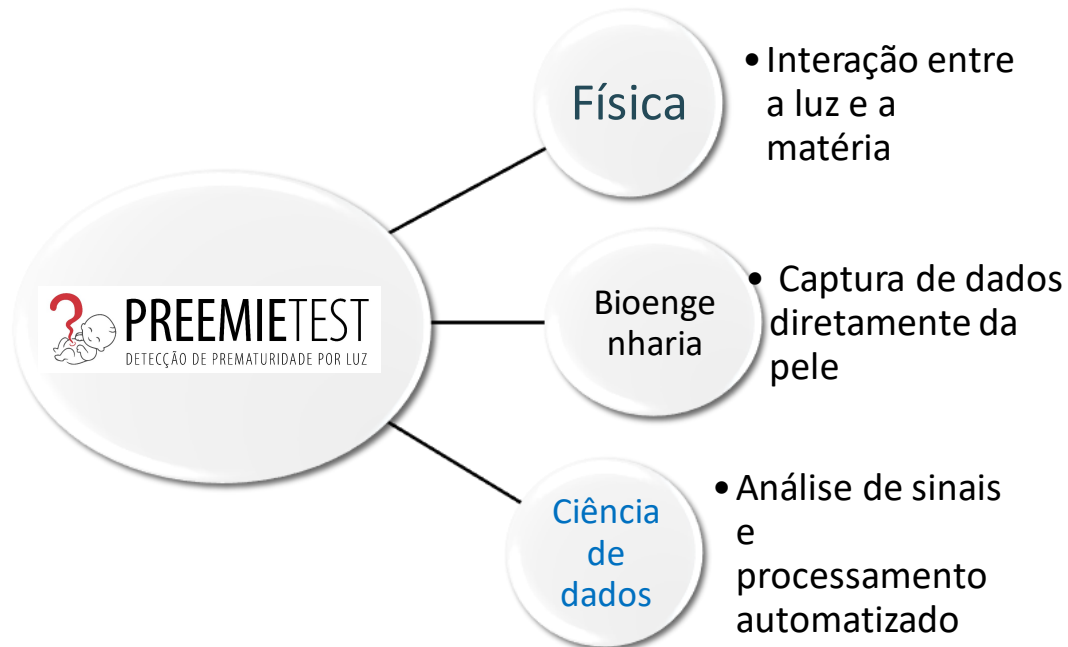
Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. 2017. Pesquisa Nascer no Brasil, 2014. Foto: Acervo próprio.

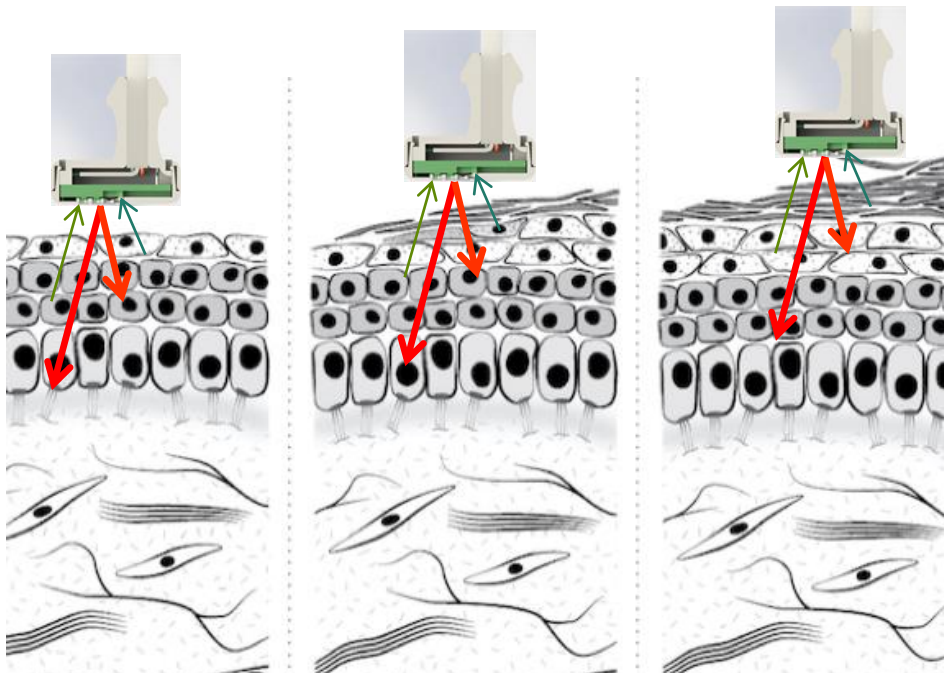
O tamanho do problema a resolver

A solução

para incerteza ou imprecisão da idade gestacional

Detecção da prematuridade através da interação entre a luz e a pele neonatal





LED

- Emitem luz a determinados comprimentos de onda (baixo custo e não invasivo)

Sensor ótico

- Capta as variações resultantes da interação da luz

Processador

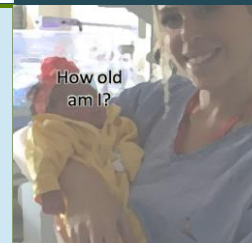
- Automatiza o exame (acende e apaga cada luz, distribui as correntes)
- Recebe e processa sinais da interação luz-pele

Idade gestacional

- Calculada por algoritmos estatísticos (modelos matemáticos)



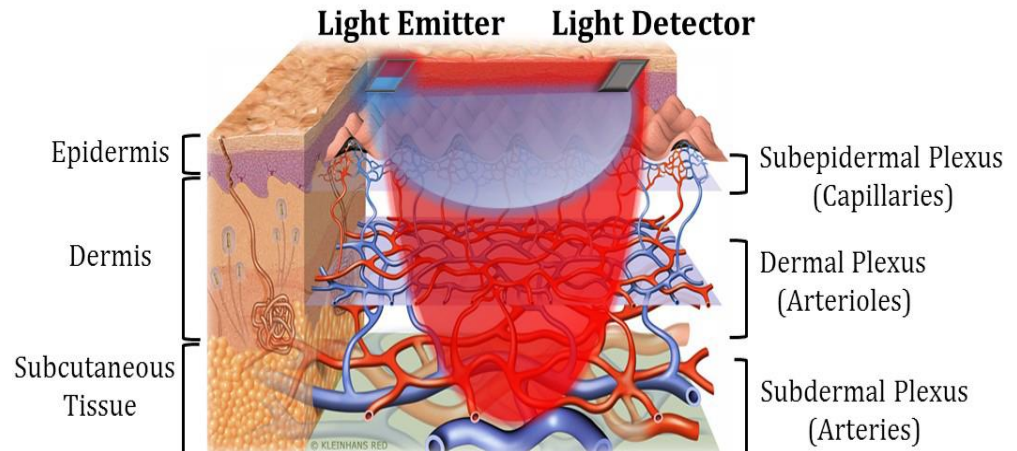
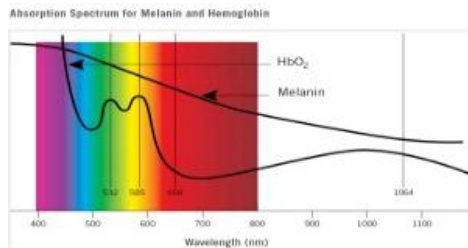
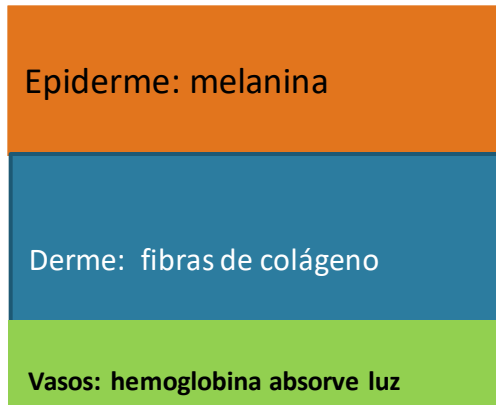
A medida que a pele se torna mais espessa e funcional a penetração da luz nas camadas da pele diminui, aumentando a intensidade do sinal adquirido pelo sensor



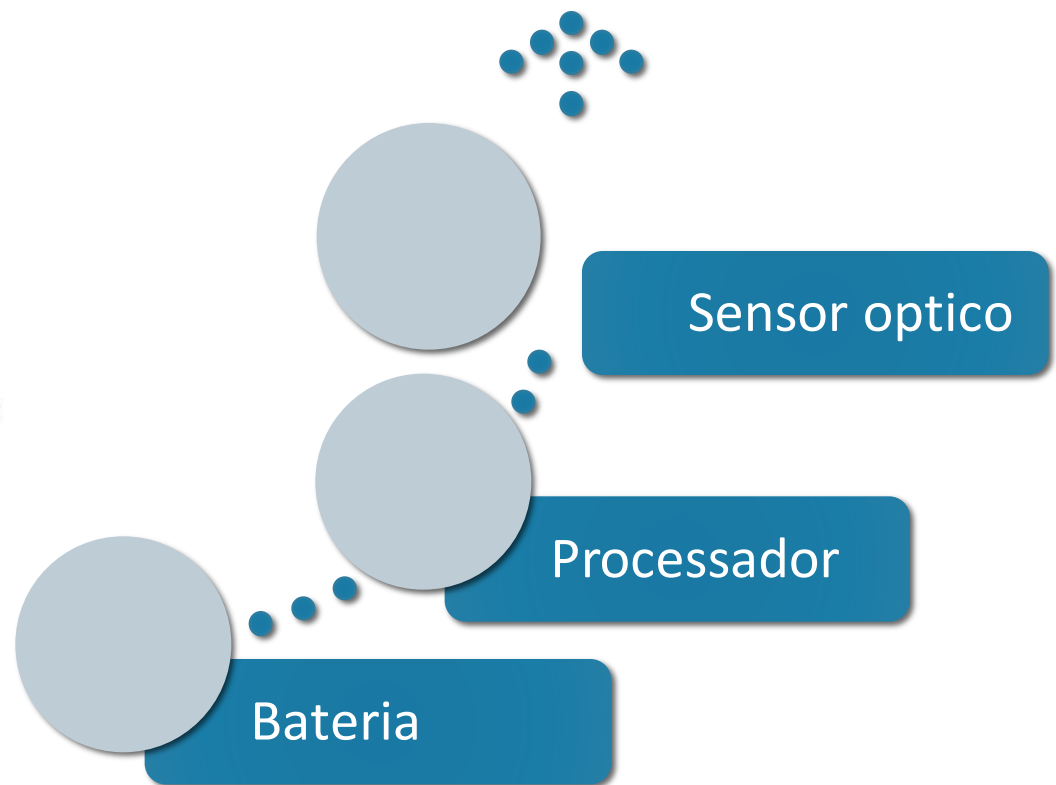
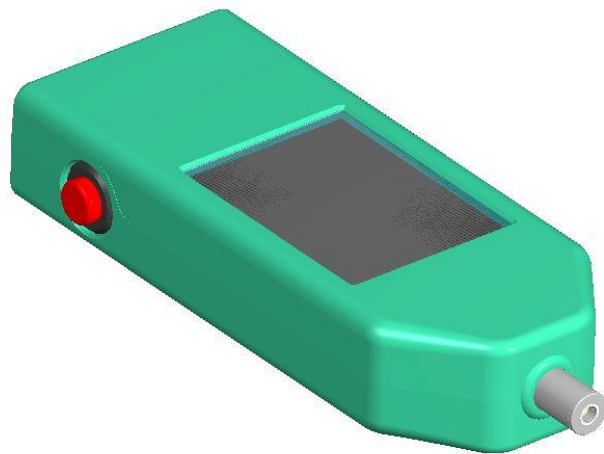
Apoio a
decisão

Princípios da tecnologia

As propriedades óticas da pele são conhecidas: cromóforos

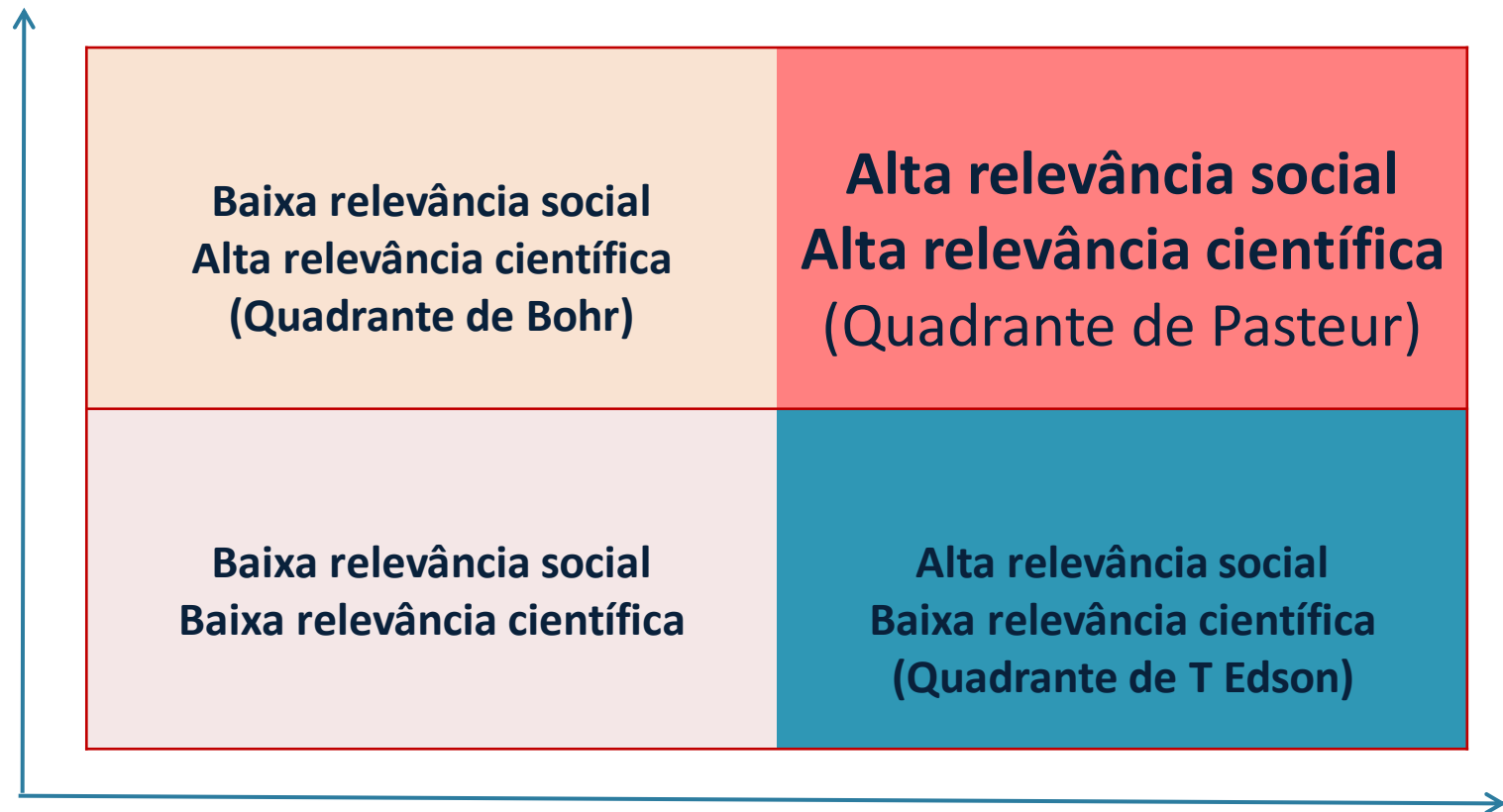


O Dispositivo de fotometria



A ciência básica & Inovação tecnológica

Quadrantes de Donald E. Stokes



Propriedade Intelectual

Novidade, atividade inventiva, aplicação industrial

Patente
BR 10 2016 025602
(out/2016)

Aprimoramentos
BR 2017 023568 8
(out/2017)

Internacional
WIPO PCT 0567886
(out/2017)

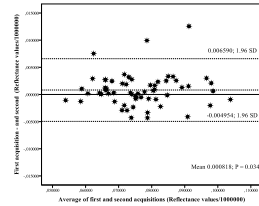
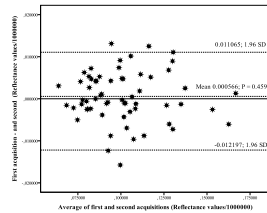
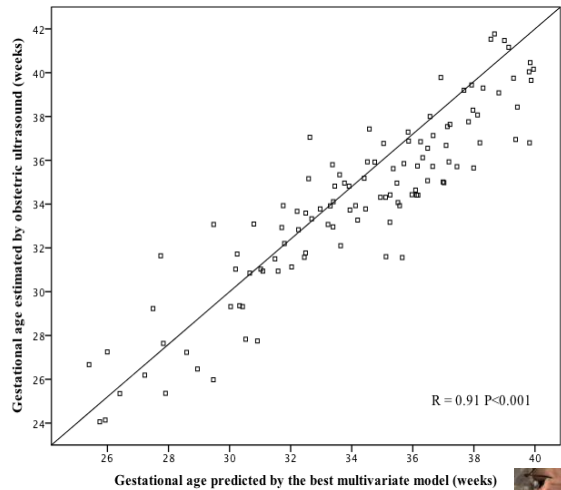
Registros de software:
Epiderme BR512017000061-1
Meu pre-natal BR5120160013125

Patente nacional
Europa

Patente nacional
USA

Patente Nacional
países-alvo

ACURÁCIA DA NOVA METODOLOGIA



Predictors	Univariate Analysis Crude Correlation		Multiple Analysis Adjusted Correlation	
	Beta coefficient (95% CI)	R ² (P-value*)	Adjusted Beta Coefficient (95% CI) P-value	Adjusted R ² (P-value*)
Model 1				
1/R ₆₃₀ 3.3 mm/6.5 mm ratio	-48.9 (-56.9 to -40.9)	0.564 (< 0.001)	-44.4 (-53.1 to -35.8) P < 0.001	0.667 (< 0.001)
R ₄₇₀ at 3.3 mm [@]	24 (17 to 31)	0.293 (< 0.001)	15 (10 to 20) P < 0.001	
Model 2				
1/R ₆₃₀ 3.3 mm/6.5 mm ratio	-48.9 (-56.9 to -40.9)	0.564 (< 0.001)	-20.9 (-27.7 to -14.4) P < 0.001	0.828 (< 0.001)
R ₄₇₀ at 3.3 mm [@]	24 (17 to 31)	0.293 (< 0.001)	6 (2 to 10) P = 0.007	
Birth weight (grams)	0.004 (0.003 to 0.004)	0.748 (< 0.001)	0.003 (0.002 to 0.003) P < 0.001	
Incubator ^{##}	-5.3 (-6.4 to -4.1)	0.430 (< 0.001)	-0.77 (-1.6 to 0.1) P = 0.089	
Phototherapy ^{##}	-4.9 (-6.2 to -1.6)	0.089 (0.001)	Excluded (0.478)	
Sex [#]	-0.8 (-2.3 to 0.7)	0.008 (0.182)	Excluded (0.552)	

[@]value * 10⁻⁶;

[#]1 = male;

^{##}1 = yes;

*Adjust of the model, ANOVA;

Constant for Model 1 = 39.5; Constant for Model 2 = 32.3.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184734.t004>

ALTA PRECISÃO DA MEDIDA



Resultados: concordância R=0,91 e erro 11 dias (95% de confiança)







CENÁRIO: 117 recém-nascidos entre 24 e 41 semanas de gestação

Hospital das Clínicas da UFMG / Ebserh e Hospital Sofia Feldman

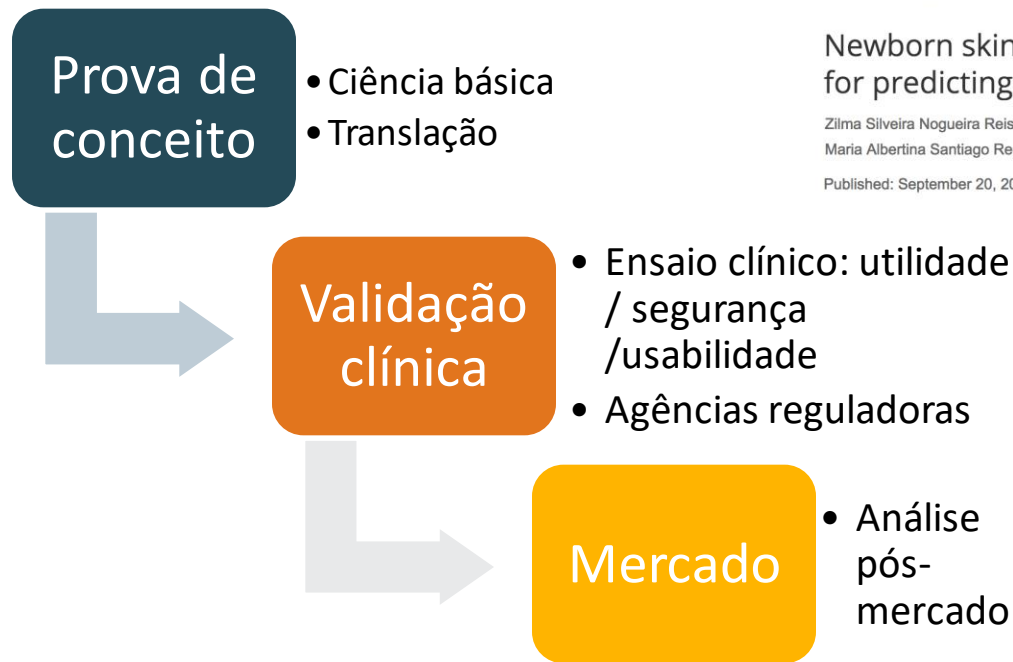
Resultados iniciais: POC

A inferência sobre a idade gestacional

Newborn skin reflection: Proof of concept for a new approach for predicting gestational age at birth. A cross-sectional study

Zilma Silveira Nogueira Reis  , Gabriela Luiza Nogueira Vitral , Ingrid Michelle Fonseca de Souza ,
Maria Albertina Santiago Rego , Rodney Nascimento Guimaraes 

Published: September 20, 2017 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184734>





PREMIETEST

DETECÇÃO DE PREMATURIDADE POR LUZ

Informa a idade antenatal

Idade Gestacional (semanas)

Apóia a decisão no cuidado ao nascimento

Reconhece o recém-nascido prematuro

Classifica o estado nutricional da criança (peso X IG)

Corrige distorções causadas pela imprecisão da datação pelos métodos atuais

Ajusta o cuidado às necessidades da criança

Ajusta a taxa de prematuridade

Identifica precocemente o risco à sobrevivência

Idade gestacional

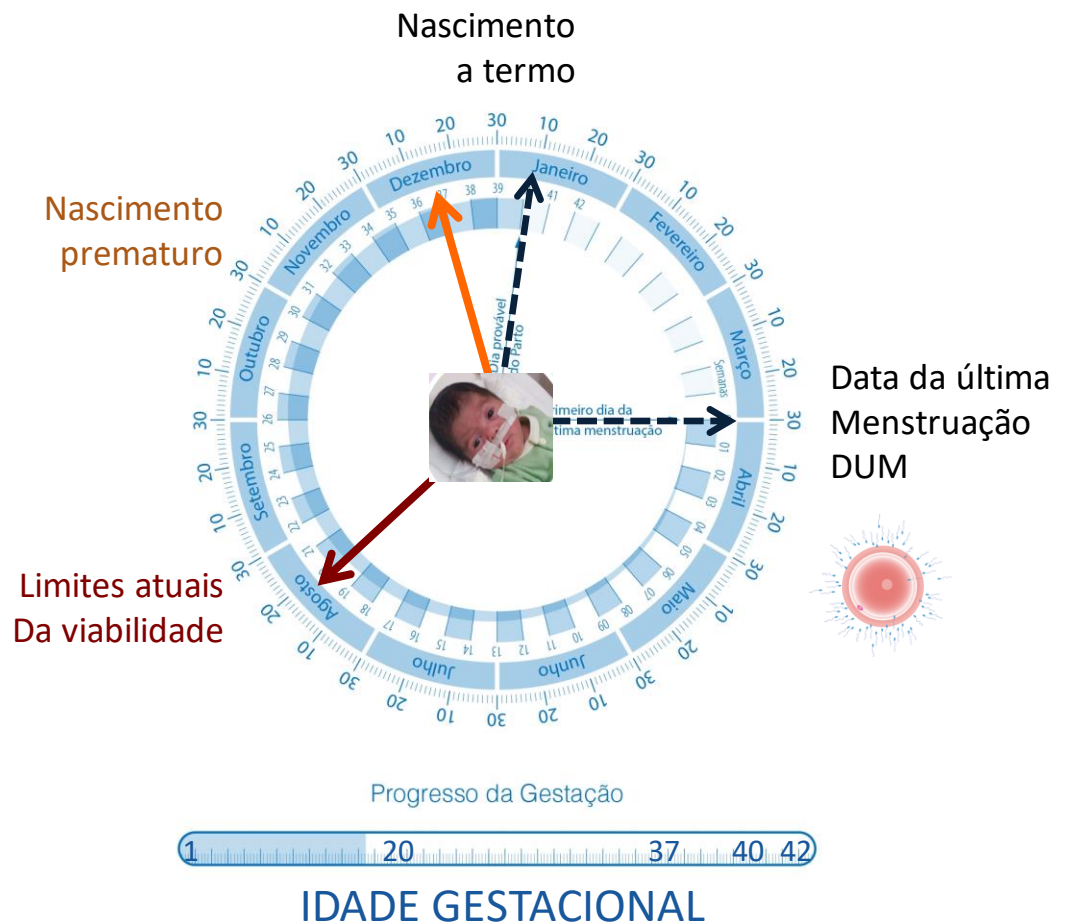
A informação oportuna

Há evidências que a determinação da IG com maior acurácia possa afetar positivamente os resultados perinatais e os da infância

Lee et al., 2016 Pediatrics. 2016;138(1):e20153303.

ATENÇÃO!

ESTA INFORMAÇÃO PODE SALVAR VIDAS



Como o profissional de saúde utiliza a informação da idade gestacional para o cuidado em saúde



ANTES DO PARTO

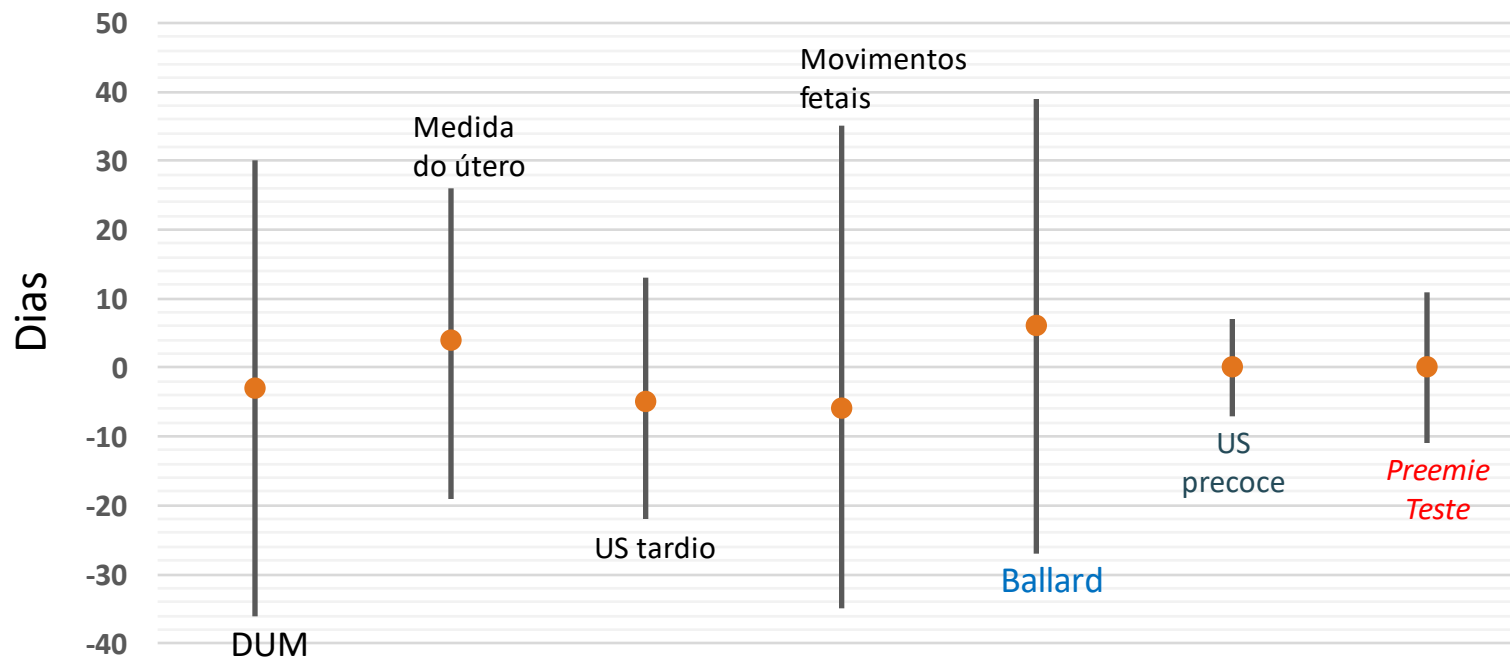
- Informar a data provável de nascimento
- Executar adequadamente a agenda de cuidados da gestante
- Identificar e abordar corretamente o risco de prematuridade
- Abordar precocemente os distúrbios do crescimento fetal
- Programar o parto, quando necessário

NO PARTO E A SEGUIR

- Verificar as chances de sobrevivência do recém-nascido
- Tomar decisões nas primeiras horas de vida: necessidades de cuidado da criança e nível de atenção
- Identificar crianças desnutridas ou supernutridas ao nascer
- Acompanhar o crescimento e desenvolvimento infantil no primeiro ano de vida

Preemie-Test x Tecnologia existente para datação da gravidez

Erro de estimativa da idade gestacional pelas técnicas atuais de datação da gravidez



Adaptado de Karl et al., 2015
Reis et al. 2017

Impacto potencial da tecnologia:
55% de 3 milhões de nascimentos/ano:
1.650.000 recém-nascidos / ano



Gestantes sem
exame de
ultrassom
precoce



Gestantes que
iniciaram o pré-
natal tardiamente



Gestantes que
não sabem o
tempo de
gravidez

Justificativa e Aplicabilidade da Inovação Desenvolvida Para o Sociedade

No mundo, esse problema pode ser ainda mais frequente: em países africanos de baixa renda perto de 95% das gestantes não possuem acesso ao exame de ultrassom obstétrico

Implicações da tecnologia para gestão do cuidado e pública

QUANTO TEMPO DUROU A GRAVIDEZ?

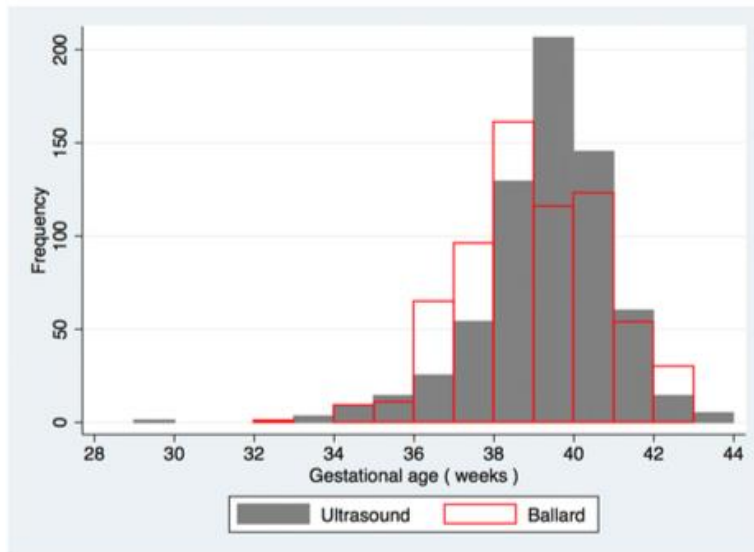


FIGURE 2
Distribution of GA by early ultrasound versus original Ballard score.

Validity of newborn clinical assessment to determine gestational age in Bangladesh
ACC Lee, LC Mullany, K Ladhani, J Uddin, D Mitra... - Pediatrics, 2016 - Am Acad Pediatrics

IMPLICAÇÕES NO CUIDADO DA CRIANÇA

- Avalia a chance de sobrevivência
- Define a complexidade do cuidado imediato ao nascer
- Organiza fluxos de cuidado, por nível de complexidade
- Diagnóstico da desnutrição / supernutrição fetal
- Apoia o crescimento e desenvolvimento na infância com curvas ajustadas
- Permite melhor planejamento do cuidado em saúde para infância

55% dos nascimentos não possuem IG confiável (US <20sem)

Pesquisa Nascido no Brasil (2014)

Vantagens



PREEMIETEST
DETECÇÃO DE PREMATURIDADE POR LUZ





A cada dolar investido em uma criança entre 0 e 6 anos, haverá ROI de 14% ao ano

Muito cedo para investir?

James Hackman, Prêmio Nobel de Economia em 2000 (Entrevista Veja setembro/2017)

Prematurity or Intrauterine Malnutrition?

An international multicenter clinical trial protocol to validate a new medical device, the Premie-Test

Prof. Zilma S N Reis¹; Dr. Sergio Taunde ²; Ms. Gabriela L N Vitral³; Ms Carolina N São José⁴; Prof. Roberta M C Romanelli⁵; Prof. Rodney N Guimarães⁶

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil. ²Universidade Eduardo Moçlane, Moçambique.

Contact information: skinage.ufmg@gmail.com



Background

We previously reported the newborn's skin reflectance analysis to assess gestational-age, facing the high costs of current approaches. Preterm birth complications are the leading cause of infant mortality around the world.

Recognizing prematurity is critical to attend to immediate needs in child-birth settings, guiding healthy care.

Objectives

To validate the Premie-Test for GA estimation at birth and its accuracy to detect prematurity and small-for-gestational age newborn, through the mathematical processing of optical properties of the skin.

To prepare the innovation to meet regulatory requirements.

Methods

Clinical trial of diagnosis, single-group, single-blinding, and single-arm: WHO Clinical Trials register RBR-3f5bm5. In Brazil, Mozambique, and Portugal, reference maternities will enroll 298 low-weight newborns. The non-invasive medical device will assess prematurity. The comparators are GA calculated with ultrasound or reliable last menstrual period.

Results

Good clinical practice training of teams started in November/2018. The clinical trial begins in March/2019.

Goal

Premie-Test aims in the future supporting birth anywhere gestational age is unknown or unreliable.



Disclaimer: The clinical trial will be funded by CAPES-Brazil, Grand Challenge Canada and Focus. The technology was developed with Grand Challenges Exploration support from the Bill & Melinda Gates Foundation (Grant number: OPP10986). Contact: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPESOMG-UFMG), Brazil (non-profit version), with the collaboration of Health & Innovation Canada in partnership with the Universidade Federal de Minas Gerais and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Brazil. The inventors were Reis, ZN and Guimarães, RN. IP number: PCT/BR02/000000.

Impactar
Metas do
desenvolvimento
Sustentável

Meta 3

Redução da mortalidade
infantil

https://youtu.be/zP7s_xBi6KU

Destques, financiamentos e premiações da equipa



Investigação científica

- 2015 Grand Challenges Explorations (Fundação Bill & Melinda Gates)
- 2018 Grand Challenges Canadá / Fiocruz – Brasil
- Agências brasileiras: CAPES, Fapemig



Inovação global

- 2016 3th WHO Global Forum on Medical Devices (Genebra)
- 2018 4th WHO Global Forum on Medical Devices (Visakhapatnam)
- 2018 Destaque Inovação DASA – Abril (São Paulo)



Formação de pessoas

- 4 dissertações de mestrado (1 defendida)
- 1 tese de doutorado
- Aceleração em nível mundial: BGI-ISCTE-MIT (2016) e Venture-Well (2017)

Parcerias, destaques

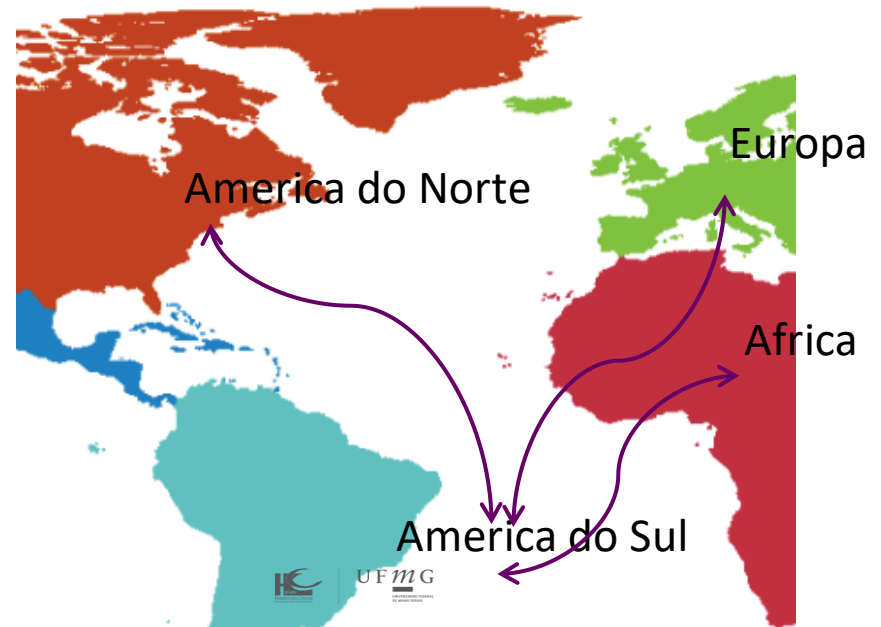
USA - OHSU

Portugal – Universidade de Lisboa /
Incredible Vanguard

África – Universidade Eduardo Mondlane



MIT – Lisbon (BGI)
WHO – 3th GFMD
Venture Well
Grand Challenges



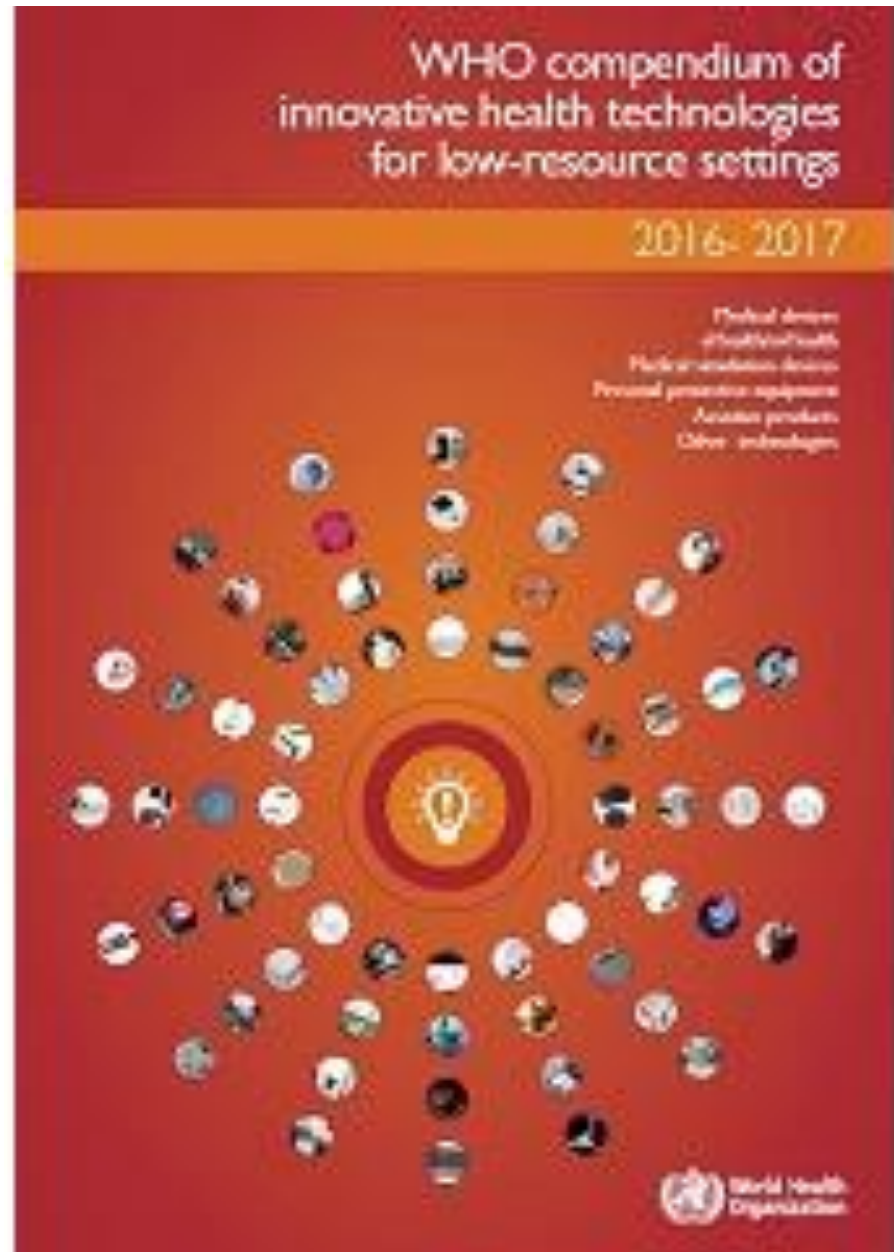
BILL & MELINDA
GATES foundation



Project supported by:
Grand Challenges Canada
Grands Défis Canada

WHO

Compendium 2016-2017



Criação (2014 a 2017)

LIGHT SCAN
SKINAGE

Do desafio ao Conceito
do produto (Pesquisa de
Bancada)

Construção (2015 a 2017)

PREMIETEST
DETECÇÃO DE PREMATURIDADE POR LUZ

Prototipagem em
bancada
(Produto, Processos,
Desenho)

Prototipagem clínica

Validação clínica
inicial
(Prova de conceito)

Escalabilidade (2018 a 2020)

Validação do desenho do
produto
(Projeto industrial)

Lançamento

Requisitos regulatórios
(Ensaio Clínico: usabilidade e
segurança)

Requisitos regulatórios
(Ensaio Clínico: desfechos
clínicos)



Financiadores:

BILL & MELINDA
GATES foundation



Grand Challenges Canada®
Grands Défis Canada



Empreendedorismo social

Modelo de negócio:

BirthTech: licenciada da UFMG

Incredible Vanguard: produz o dispositivo

Outra empresa: comercialização e distribuição



Offering essential devices to support birth scenario worldwide



AUTOMATED PREMATURITY DETECTION

The device could be used, with basic instructions for caregivers at birthing locations, without previous expertise, as is needed to perform obstetric ultrasounds or neonatal maturity scores.

CHALLENGE

Gestational age is the major marker of neonatal survival. According to WHO every year around 15 million babies are born too early and 1 million die due to prematurity complications. This number is rising.

NON-INVASIVE

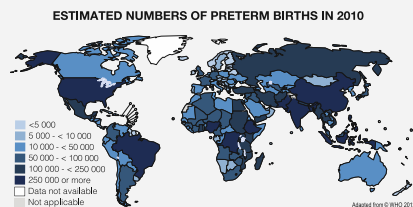
ACCURATE

PORTABLE

LOW COST

The approach is noninvasive, automated and it can be used wherever a birth happens, by the health workers, midwives in health centers as at home

SOCIAL IMPACT



Prematurity leads causes of neonatal death and neurological impairment during childhood. Frequently a reliable gestational age is not accessible at birth.

Parceria universidade -empresa

Marco regulatório de ciência
e tecnologia no Brasil (2016)

Spin Off



Prova de conceito

- Ciência básica
- Propriedade intelectual



Validação

- Ensaio clínico
- Questões regulatórias: classe II, não invasivo, de medição

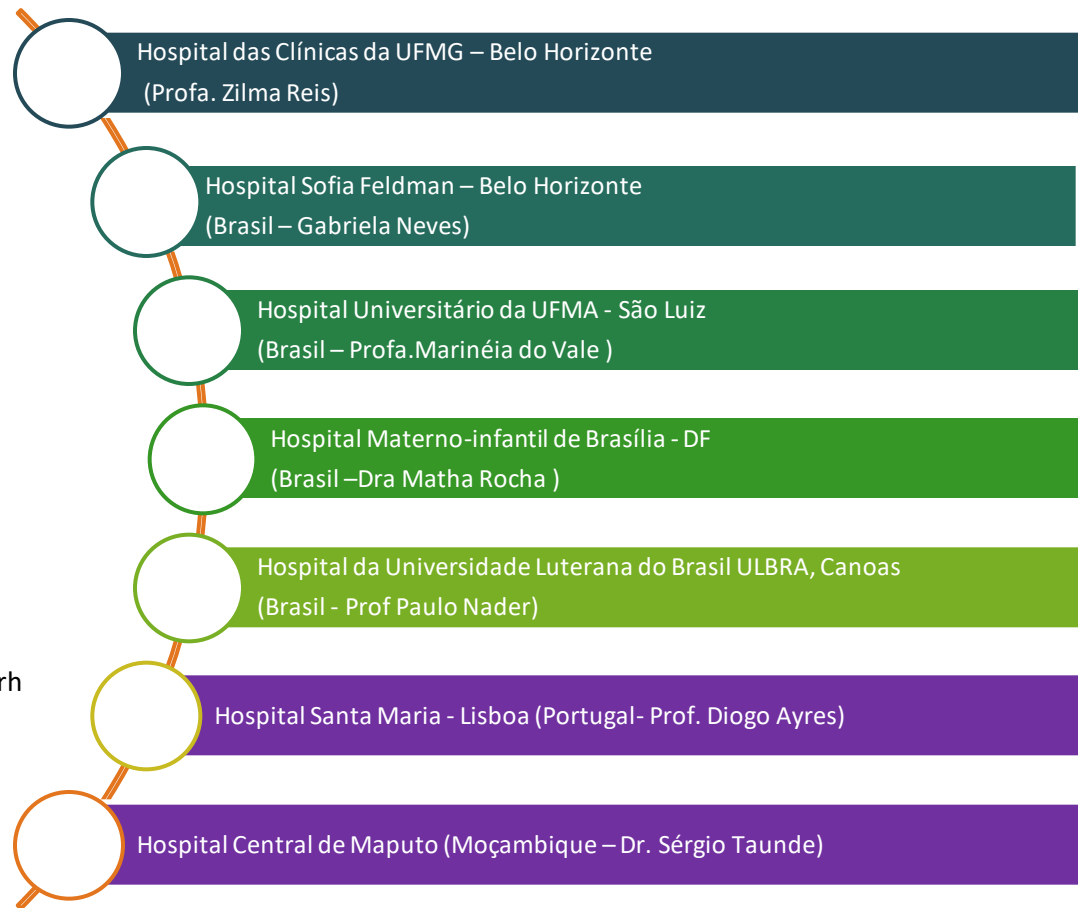


Mercado

Análise pós-mercado



Coordenação: CPC do HC-UFMG/Ebserh



Ensaio clínico

Multicêntrico Nacional (Ministério da Saúde)

Multicêntrico Internacional (Grand Challenges Canadá / Fiocruz)

787 crianças EC nacional
398 crianças RC internacional
3555 exames





Laboratório de microeletrônica / Centro de Informática em Saúde da Faculdade de Medicina da UFMG



Hospital de Santa Maria (UL-PT)



Hospital Central de Maputo (Moçambique)



Hospital das Clínicas (UFMG-BR)



Hospital Sofia Feldman (BR)

GESTATIONAL AGE DETECTION BY LIGHT

CHALLENGE

SOLUTION

www.skinage.medicina.ufmg.br

CHALLENGE

Gestational age is the major marker of neonatal survival. According to WHO every year around 15 million babies are born too early and 1 million die due to prematurity complications. This number is rising. Prematurity leads causes of neonatal death and responses of half neurological impairment during childhood (ref1).



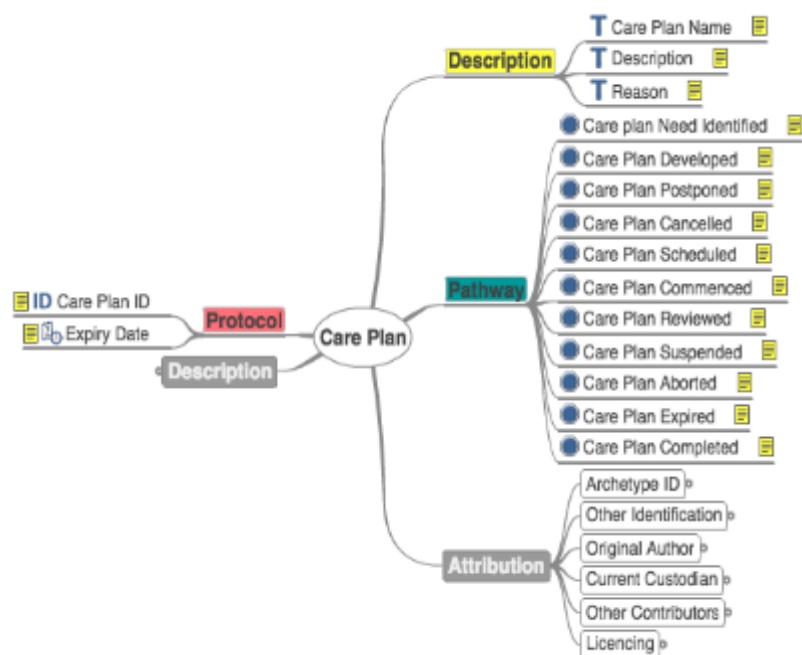
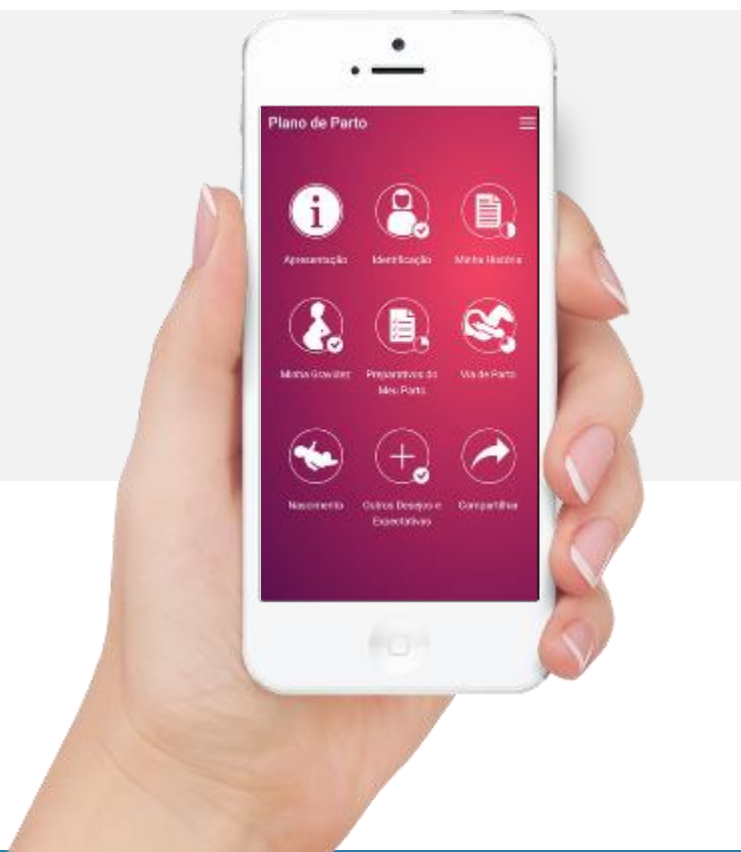
We believe that with the success of this project, more timely can change the prognosis of a baby at birth and prevent diseases in childhood.

Jilma Leira
Coordenadora do projeto



Interoperabilidade através do padrão openEHR no App Meu Pre-natal

100 mil downloads 2 anos





PREMIETEST

DETECÇÃO DE PREMATURIDADE POR LUZ

FUNDERS

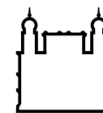
BILL & MELINDA
GATES foundation



Project supported by:

Grand Challenges Canada®
Grands Défis Canada

MINISTÉRIO DA
SAÚDE



FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

PARTNERS



física.ufmg
Departamento de Física da UFMG



Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais



UFMG UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS