

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB  
CAMPUS GAMA – FGA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA RESPOSTA BIOLÓGICA DA PELE COM TECIDO ULCERADO DO PÉ  
DIABÉTICO E OLHO COM RETINOPATIA DIABÉTICA**

**MARCOS AUGUSTO MOUTINHO FONSECA**

ORIENTADORA: DRA. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB

FACULDADE UNB GAMA – FGA



Programa de  
Pós-Graduação em  
ENGENHARIA BIOMÉDICA

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA RESPOSTA BIOLÓGICA DA PELE COM TECIDO  
ULCERADO DO PÉ DIABÉTICO E OLHO COM RETINOPATIA DIABÉTICA**

**MARCOS AUGUSTO MOUTINHO FONSECA**

ORIENTADORA: DRA. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM  
ENGENHARIA BIOMÉDICA

PUBLICAÇÃO: 115A/2019

BRASÍLIA/DF, 12 DE DEZEMBRO DE 2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB  
FACULDADE UNB GAMA - FGA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA RESPOSTA BIOLÓGICA DA PELE COM TECIDO  
ULCERADO DO PÉ DIABÉTICO E OLHO COM RETINOPATIA DIABÉTICA**

MARCOS AUGUSTO MOUTINHO FONSECA

DISSERTAÇÃO DE Mestrado submetida ao programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

APROVADA POR:

*Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa*

---

DRA. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA

(ORIENTADOR – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/FACULDADE DO GAMA)

*Marcella Lemos Brettas Carneiro*

---

DRA. MARCELLA LEMOS BRETTAS CARNEIRO

(EXAMINADOR INTERNO – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/FACULDADE DE PLANALTINA)

*Célia Aparecida dos Reis*

---

DRA. CÉLIA APARECIDA DOS REIS

(EXAMINADOR EXTERNO – UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SÃO PAULO/FEIS)

**BRASÍLIA/DF, 12 DE DEZEMBRO DE 2019**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

FONSECA, MARCOS

Modelagem Matemática da Resposta Biológica da Pele com Tecido Ulcerado do Pé Diabético e Olho com Retinopatia Diabética

[Distrito Federal], 2019.

120p., 210 x 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2019).

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

- |                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| 1. Controle Orgânico | 2. Fototerapia     |
| 3. Biomembrana       | 4. Látex           |
| I. FGA UnB           | II. Título (série) |

**REFERÊNCIA**

Fonseca, Marcos (2019). Modelagem Matemática da Resposta Biológica da Pele com Tecido Ulcerado do Pé Diabético e Olho com Retinopatia Diabética. Dissertação de mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação 115A/2019, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, User Field page\_minus\_preamble = 10p.

**CESSÃO DE DIREITOS**

Autor: Marcos Augusto Moutinho Fonseca

Título: Modelagem Matemática da Resposta Biológica da Pele com Tecido Ulcerado do Pé Diabético e Olho com Retinopatia Diabética

Grau: Mestre

Ano: 2019

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender essas 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.

---

[marcos.fonseca2@gmail.com](mailto:marcos.fonseca2@gmail.com)

Brasília, DF – Brasil

## RESUMO

Com a evolução da pesquisa, houve, também, a crescente preocupação com a ética e métodos que poderiam substituir o uso de cobaias animais nos experimentos científicos. Ao longo dos últimos anos, cientistas vêm buscando métodos alternativos às cobaias animais. Um destes métodos – a modelagem matemática –, embora não erradique o uso de animais em experimentos, pode ajudar a reduzir o uso de animais em experimentos. Sistemas matemáticos estão presentes no nosso redor. Desde pequenos átomos até reações em estrelas, a matemática rege os mais diversos sistemas de todo universo. Entender a matemática envolvida nestes processos permite uma melhor compreensão de fenômenos físicos, químicos e biológicos e, desta forma, manipulá-los para uma melhoria na qualidade de vida das pessoas. Este estudo propõe uma modelagem de dois aspectos biológicos: a resposta da pele humana à pressão e, também, uma análise dinâmica dos componentes do olho humano. Estes modelos foram baseados na Teoria *Bond Graph* e validados com o uso do programa MATLAB®. Em ambos os casos, são utilizadas análise de controle comparando dois quadros: um indivíduo saudável e outro portador de diabetes. Esta abordagem visa contribuir para o conceito de Controle Orgânico. É importante ressaltar que um fenômeno não é representado por apenas um único modelo, mas, sim, por uma gama de modelos. O ponto de partida deste trabalho foi a modelagem de um sistema físico similar, utilizando elementos mecânicos e elétricos para expressar o comportamento dos sistemas em termos análogos. Depois, foi desenhado o *Bond Graph* do modelo, de onde foram extraídas as equações do espaço de estados. A partir destas equações, foram realizadas simulações aplicando a Teoria de Controle Moderno para validar os modelos obtidos. Foram aplicadas entradas impulso e degrau, e extraído tanto o Diagrama de Bode como o Root Locus dos sistemas estudados. Os sistemas representando o cenário saudável dos órgãos em questão apresentaram comportamento similar ao de um sistema físico estável, enquanto os sistemas enfermos apresentaram características instáveis: o olho com retinopatia diabética apresentou um comportamento oscilatório prolongado, enquanto a pele adoecida apresentou instabilidade. Apesar de existirem poucos estudos similares na literatura, os resultados demonstraram confiabilidade e estabilidade do modelo desenvolvido e teve um desempenho satisfatório.

## **ABSTRACT**

With the evolution of research, there was also a growing concern with ethics and methods that could replace the use of animal guinea pigs in scientific experiments. Over the last few years, scientists have been looking for alternative methods to animal guinea pigs. One of these methods - mathematical modeling - while not eradicating the use of animals in experiments, can help reduce their use. Mathematical systems are all around us. From small atoms to star reactions, mathematics governs the most diverse systems in the entire universe. Understanding the mathematics involved in these processes allows a better understanding of physical, chemical and biological phenomena and thus manipulate them for an improvement in people's quality of life. This study proposes a modeling of two biological aspects: the response of human skin to pressure and also a dynamic analysis of the components of the human eye. These models were based on the Bond Graph Theory and validated using the MATLAB® tool. In both cases, control analysis is used comparing two frames: a healthy individual and another with diabetes. This approach aims to contribute to the concept of Organic Control. It is important to stress that a phenomenon is not represented by just a single model, but rather by a range of models. The starting point of this work was to model a similar physical system, using mechanical and electrical elements to show the behavior of the systems in analogous terms. Then, the Bond Graph of the model was drawn, from which state space equations were extracted. From these equations, simulations were performed applying the Modern Control Theory to validate the obtained models. Pulse and step inputs were applied, and both the Bode Diagram and Root Locus were extracted from the studied systems. The systems representing the healthy scenario of the organs in question presented behavior similar to that of a stable physical system, while the diseased systems presented unstable characteristics: the eye with diabetic retinopathy showed a prolonged oscillatory behavior, while the diseased skin showed instability. Although there are few similar studies in the literature, the results demonstrated reliability and stability of the developed model and had a satisfactory performance.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.1 Contextualização do Problema.....	11
1.2 Objetivos .....	14
1.2.1 Objetivo Geral .....	14
1.2.2 Objetivos Específicos.....	14
1.3 Organização do Documento .....	15
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>16</b>
2.1 O Pé Diabético .....	16
2.2 A Retinopatia Diabética.....	18
2.3 Biomembrana de Látex .....	19
2.4 Fototerapia.....	21
2.5 O Equipamento Rapha .....	22
2.6 A Pele Humana.....	23
2.7 O Processo de Cicatrização .....	25
2.8 O Olho Humano .....	27
2.9 Modelagem Matemática .....	28
2.10 A Técnica Bond Graph .....	28
2.11 A Marcha Humana.....	30
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>
3.1 Modelo Físico Análogo .....	31
3.1.1 Olho .....	31
3.1.2 Pele.....	34
3.2 Hipóteses Simplificadoras.....	36
3.2.1 Olho .....	36
3.2.2 Pele.....	37
3.3 Desenho do Bond Graph .....	37
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>40</b>
4.1 Equações de Estado dos Sistemas .....	40
4.1.1 Olho .....	40
4.1.2 Pele.....	44
4.2 Simulações .....	46
4.2.1 Olho .....	46
4.2.2 Pele.....	52
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>6 LISTA DE REFERÊNCIAS.....</b>	<b>60</b>
<b>7 ANEXOS .....</b>	<b>70</b>

Tabela 1. Parâmetros utilizados no Bond Graph do olho.....	39
Tabela 2. Coeficientes de $D(s)$ dispostos na tabela de Routh-Hurwitz. Coeficientes são dispostos em ordem decrescente se suas respectivas variáveis, sendo os ímpares dispostos na primeira linha e os pares, na segunda..	42
Tabela 3. Análise da estabilidade, segundo o critério de Routh-Hurwitz...	43
Tabela 4. Dados utilizados para simular o olho saudável e com DER, para a análise do modelo proposto.....	47

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. a) Circuito emissor de luz de LEDs; b) Lâminas de látex esterilizadas. ....	23
Figura 2. Esquemático que ilustra o processo de cicatrização da pele humana.....	27
Figura 3. Esquema simplificado do olho humano.....	28
Figura 4. (a) Esquema simplificado do olho humano; (b) Sistema mecânico análogo; (c) Representação de diversas posições do olho durante convergência e divergência. ....	32
Figura 5. Diagrama de corpo-livre do modelo mecânico do olho. (a) Forças exercidas na seção translacional do modelo e (b) Distâncias entre os elementos rotacionais.....	32
Figura 6. Representação mecânico-elétrica análoga ao sistema da pele. Uma força excita o sistema e caminha por três domínios diferentes: mecânico translacional, mecânico rotacional e elétrico. ....	35
Figura 7. Modelo Bond Graph do sistema mecânico-elétrico análogo à pele humana. (a) Seção mecânica do modelo proposto, equivalente às camadas epiderme e derme. (b) Seção elétrica do modelo, relativa à hipoderme e aos vasos sanguíneos. As duas partes são ligadas pelo elemento girador. ....	38
Figura 8. Bond Graph do modelo mecânico rotacional-translacional análogo ao olho humano. ....	39
Figura 9. Comparação da resposta ao degrau dos sistemas saudável e com DER, mostrando que este último apresenta comportamento oscilatório indesejado. ....	49
Figura 10. Resposta ao impulso de ambos os sistemas, mostrando o comportamento oscilatório do sistema com DER.....	50
Figura 11. Diagrama de Bode representando o comportamento da amplitude (dB) e fase (graus), respectivamente, dos sistemas olho saudável (preto) e olho com DER (azul). ....	51
Figura 12. Root Locus em malha fechada dos sistemas a) saudável; e b) afetado pela DER.....	52
Figura 13. Resposta ao degrau unitário dos modelo da pele saudável (azul) e da pele ulcerada (vermelho), mostrando a instabilidade do sistema enfermo. ....	53
Figura 14. Resposta ao Impulso dos dois sistemas relativos à pele, novamente apresentando instabilidade no sistema da pele ulcerada. ....	54
Figura 15. Diagrama de Bode do comportamento dos sistemas da pele humana em magnitude (dB) e fase (graus), respectivamente. O sistema instável apresenta um pico de ressonância alto, bem como uma transição abrupta de fase. ....	55
Figura 16. Traço do Root Locus em malha fechada: (a) Sistema saudável; (b) Ampliação do Root Locus do sistema saudável; (c) Sistema enfermo; (d) Ampliação do Root Locus do sistema enfermo.....	56

## LISTA DE NOMENCLATURAS E ABREVIACOES

<b>DM</b>	Diabetes Mellitus	Doena caracterizada pela alta glicemia sanguínea.
<b>UP</b>	lcera por Pressão	Lesão na pele resultante da pressão prolongada sobre ela.
<b>BG</b>	<i>Bond Graph</i>	Técnica de modelagem matemática.
<b>RLT</b>	<i>Red Light Therapy</i>	Técnica terapêutica que utiliza luz de comprimentos menores para tratar problemas de pele.
<b>LASER</b>	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>	Dispositivo que emite um feixe de luz através de um processo de amplificao óptica.
<b>DER</b>	<i>Diabetic Eye Rethinopathy</i>	Complicao derivada do Diabetes Mellitus que afeta o olho.
<b>SOS</b>	Sistema Olho Saudável	Modelo utilizado neste trabalho, representando um sistema saudável do olho humano.
<b>SDER</b>	Sistema Olho com Retinopatia Diabética	Modelo utilizado neste trabalho, representando um sistema do olho humano afetado pela Retinopatia Diabética.
<b>SPS</b>	Sistema Pele Saudável	Modelo utilizado neste trabalho, representando um sistema saudável da pele humana.
<b>SPE</b>	Sistema Pele Enferma	Modelo utilizado neste trabalho, representando um sistema da pele humana ulcerada.

# 1 INTRODUÇÃO

## 11.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença caracterizada por alta glicemia sanguínea, causada pelo comprometimento da função da insulina, sua produção ou ambos. A alta concentração de glicose no sangue afeta diversas partes do corpo, causando várias complicações (IZADI *et al.*, 2019). O DM é um sério risco para a saúde juntamente com doenças cardiovasculares. É atualmente um dos problemas de saúde mundial e apresenta tendência crescente anual (LIU *et al.*, 2018).

Hoje em dia, o DM é considerado umas das doenças que mais afeta o homem. Estima-se que, em 1985, existiam 30 milhões de adultos diabéticos no mundo e, em 2014, alcançou 422 milhões de adultos, correspondendo a cerca de 8,5 % da população adulta mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). De acordo com a International Diabetes Federation (IDF – do inglês, Federação Internacional de Diabetes), 80 % das pessoas com diabetes vivem em países de baixa e média renda. Nas Américas do Sul e Central, haviam 26 milhões diagnosticados com diabetes em 2017 e há uma previsão deste número aumentar para 42 milhões até 2045 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, essa prevalência de pacientes com Diabetes Mellitus foi de 8,9 % em 2016, o que significou um crescimento de 3,4 pontos percentuais desde 2006. Já no Distrito Federal 8,6 % da população foi diagnosticada com o Diabetes Mellitus (Vigitel brasil 2016, 2016).

Ele constitui um problema de saúde pública significativo, devido às suas elevadas morbidade e mortalidade. Traz consigo diversos distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O diabetes tem sido responsabilizado, entretanto, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer (DUNYACH-REMY *et al.*, 2016).

Com crescente prevalência do DM, há aumento de complicações secundárias decorrentes desta doença. Dentre as diversas complicações provenientes do DM, destaca-se o pé diabético, no qual os membros inferiores podem apresentar ulcerações, destruição de tecidos profundos e infecções associadas a anormalidades neurológicas, induzidas pela hiperglicemia sustentada, com ou sem coexistência de doença vascular periférica (PEREIRA et al., 2013). O pé diabético representa uma das complicações mais devastadoras do DM, uma vez que pode levar a ulcerações que potencialmente evoluem para amputações maiores e menores. Além disso, há aumento da susceptibilidade à infecção, devido às alterações biomecânicas que levam às deformidades (LÓPEZ-DELIS *et al.*, 2018).

De uma forma geral, lesões decorrem de trauma, comumente agravadas com gangrena e infecção. Estas são ocasionadas por falhas no processo de cicatrização, podendo resultar em amputação ao não se instituir tratamento precoce e adequado. Não obstante, as úlceras podem levar a consequências mesmo sendo tratadas a tempo. Quando não tratadas, além de poder levar a deformação ou amputação, na pior das hipóteses, a grave infecção sistêmica pode levar ao óbito (SMITH et al., 2016).

O pé diabético é a causa mais comum de internações prolongadas. No Brasil, em 2016, dados da Pesquisa Nacional de Saúde indicam que 5,8 % dos usuários com diagnóstico de DM apresentam feridas nos pés há mais de dez anos. A amputação de membros ocorre em 0,7 % e 2,4 % desses usuários, respectivamente, um percentual bastante significativo, considerando a amputação uma complicação irreversível com implicações físicas, mentais e sociais extremas (Manual do Pé Diabético, 2016).

Este caso clínico gera alta taxa de internação prolongada e custo hospitalar elevado. Em um estudo acerca dos custos para o tratamento de UP, Costa *et al.* (2015) sugere que materiais utilizados totalizam R\$445.664,38 por paciente anualmente. Assim, o DM se apresenta como uma doença deveras onerosa, não apenas para o indivíduo diagnosticado e sua família, como também para o sistema de saúde.

Além disso paciente com DM tipo I e II estão sujeitos a desenvolver outras complicações, como o doenças nos olhos, como a Retinopatia do olho diabético (DER - *Diabetic Eye Rethinopathy*, do inglês) (FONDI et al., 2017). Fu et al. (2016) e Henriques et al. (2015) mostram que a DER, quando não tratada ou tratada tardiamente, pode levar a uma

perda de visão irreversível em 50 % dos pacientes, aproximadamente 5 anos após a diagnose. A DER é causada por mudanças de pressão nos vasos sanguíneos da retina (tecido sensível a luz, localizado na parte de trás dos olhos), com alterações microvasculares, resultando em isquemia, permeabilidade, neovascularização e edema macular<sup>1</sup> (PANAYIDOU et al., 2016; WU et al., 2013).

Henriques et al. (2015) revisou a classificação clínica da DER baseado na observação retinográfica (fundo do olho), onde o grau de severidade da doença é determinado pela quantidade de microaneurismas ou hemorragias. Quando há neovascularização, a doença é classificada como DER proliferativa, a qual, dependendo da localização dos novos vasos, pode ser de alto ou baixo risco.

A modelagem matemática é uma ferramenta útil para se conhecer o comportamento da pele em diferentes situações, possibilitando, inclusive, o desenvolvimento de aparatos e tratamentos que interajam adequadamente com a reparação tecidual (ROSA *et al.*, 2013). A obtenção de parâmetros físicos da pele torna possível o desenvolvimento de um modelo, no qual seja possível quantificar as lesões (FADAFEN; MEHRSHAD; RAZAVI, 2018).

Dentro das técnicas de modelagem matemática, destaca-se o método *Bond Graph*, uma representação unificada de sistemas dinâmicos, no qual componentes interagem entre si por meio de portas, alocadas dentro do sistema, por onde ocorre a transferência de energia (BORUTZKY, 2010)(ROSA; RODRIGUES; SOUZA, 2014).

Um estudo foi proposto por Rosa *et al.* (2015), onde foi proposto um modelo matemático da interação da pele humana e uma agulha durante o procedimento de perfuração, observando os parâmetros e respostas do sistema. Os autores utilizaram a técnica *Bond Graph* para avaliar as deformações que ocorrem no processo e, assim, mensurar as propriedades mecânicas da pele. Os resultados obtidos fornecem uma análise dinâmica da interferência das variáveis do sistema.

A modelagem matemática é um tópico importante em Sistemas de Controle. Esta área representa um conjunto de algoritmos que regem o comportamento de um determinado processo. A associação de um sistema de controle e um sistema a ser controlado possibilita

---

<sup>1</sup> Presença de espessamento da retina ou exsudato rígido. (BANDELLO et al., 2017)

um mecanismo para fornecer uma correção, isto é, um controlador é responsável pela estabilização de sistemas instáveis, redução de distúrbios etc (PIRES, 2013).

Neste trabalho, foi avaliado o comportamento da pele considerando todas as suas camadas e subcamadas, bem como a presença de vasos sanguíneos. Além disso, foram avaliadas características dinâmicas do desempenho da pele, tais como resposta ao degrau, sobressinal e estabilidade. Desta forma, analisou-se como a pressão gerada pela pisada pode afetar cada elemento de um pé tanto saudável como ulcerado. Com isto, a contribuição deste estudo é um conhecimento aprofundado da fisiologia da pele humana, bem como a análise da Biomembrana de Látex como um controlador orgânico.

O processo de cicatrização é estudado com entusiasmo pela comunidade científica, procurando sempre uma forma de otimizá-lo. São estudados diversos aspectos físicos, como fisiopatologia, fatores de risco, drogas anti-inflamatórias e substâncias químicas que possam interagir com a cicatrização. Dentre estes estudos, se destaca o equipamento Rapha, que consiste em um sistema indutor de neoformação tecidual, utilizando látex natural derivado da seringueira *Hevea brasiliensis* e a fototerapia de baixa intensidade.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 Objetivo Geral**

Esta dissertação tem como objetivo a aplicação de uma técnica de modelagem matemática do tipo caixa branca, denominada *Bond Graph*, aplicada em dois sistemas com alteração biológica, que são: o olho humano com retinopatia diabéticas e a pele humana com a ulceração do pé diabético. Desta forma, serão mapeadas as intervenções e respostas que estes modelos fornecem como a proposta de ensaio pré-clínico ou estudo não-clínico futuro.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- ✓ Compreender a dinâmica de movimentação do olho humano;
- ✓ Compreender o processo de cicatrização da pele humana;

- ✓ Identificar os principais elementos que influenciam no movimento do olho humano;
- ✓ Identificar os principais elementos físicos que influenciam na dinâmica da pele;
- ✓ Propor um modelo matemático que descreva o comportamento fisiológico do olho humano;
- ✓ Propor um modelo matemático que descreva o comportamento fisiológico da pele humana;
- ✓ Aplicar técnicas de controle moderno para análise dos modelos propostos:
  - Examinar a resposta tanto ao degrau quanto ao impulso;
  - Estudar estabilidade do sistema com o uso do critério de Routh-Hurwitz;
  - Traçar o *Root Locus*;
  - Plotar o Diagrama de Bode.

### 1.3 ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO

Este trabalho está organizado da seguinte forma: o Capítulo 2 traz o referencial teórico, abordando conceitos e tratamentos da diabetes, com foco no caso clínico do pé diabético e da retinopatia diabética. Além disso, também traz uma breve descrição de formas de tratamento, tais como o equipamento Rapha. O Capítulo 3 trata da aplicação dos conhecimentos de Teoria de Controle para a tradução matemática do comportamento da pele. Nele são mostradas as hipóteses simplificadoras, bem como os modelos trabalhados: o modelo físico análogo – ponto de partida da modelagem – e o modelo obtido pela técnica *Bond Graph*. O Capítulo 4 contém os resultados e discussões acerca destes. Nele são apresentadas as matrizes de estado de ambos sistemas e abordadas as análises feitas a partir de simulações utilizando o *software* MATLAB®. O Capítulo 5 apresenta as conclusões deste trabalho e, por fim, o capítulo 6 traz o referencial bibliográfico desta pesquisa. Foram anexados, também, as publicações realizadas ao longo do curso de mestrado.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 O PÉ DIABÉTICO

Conforme mencionado anteriormente, o pé diabético é um estado fisiopatológico comum em pacientes diabéticos. Sua prevalência varia entre 15 % e 25 % dos casos (DUNYACH-REMY et al., 2016). Ele é caracterizado por infecção, ulceração e ou destruição dos tecidos profundos associadas a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica nos membros inferiores. Lesões são mais comuns em dedos, por conta de pressões externas elevadas, causadas por atrofia muscular. Este caso clínico decorre da neuropatia<sup>2</sup> e gera perda de sensibilidade tátil, térmica e dolorosa, podendo determinar lesões complexas que, caso não sejam tratadas, podem levar à amputação do membro (IZADI et al., 2019).

A úlcera ocorre no dorso, dedos ou bordas do pé e, normalmente, está associada ao uso de calçados inadequados. As causas frequentes de úlcera diabética são: biomecânica alterada; pé com sensibilidade diminuída; insuficiência arterial; incapacidade do autocuidado e deficiência quanto às orientações aos cuidados preventivos. Outro fator a ser destacado é a diminuição de sudorese que resulta em uma parede fina e ressecada, facilitando rachaduras, perda da sensibilidade e atrofia muscular. Dessa forma, surgem calosidades, microfraturas e, conseqüentemente, as úlceras (CUBAS et al., 2013).

As úlceras diabéticas podem ser neuropáticas, vasculares e mistas. As úlceras neuropáticas ocorrem em áreas de distribuição do peso e do atrito, especialmente sob as epífises distais do metatarso. Brasileiro (2005) divide as neuropatias em três classes:

- ✓ **Motora:** caracterizada pela alteração da arquitetura do pé, deslocando os sítios de pressão plantar e por alterações do colágeno, queratina e coxim adiposo;
- ✓ **Autônômica:** nesta há disfunção simpática, resultando em redução da sudorese e alteração da microcirculação;
- ✓ **Sensorial:** a mais comum, na qual se observa perda da sensação protetora de pressão, calor e propriocepção, de modo que traumas menores repetitivos e, até mesmo, danos maiores, não são percebidos pelos pacientes.

---

<sup>2</sup> Termo geral que se refere a doenças ou problemas no funcionamento dos nervos. (PISCIOTTA; SHY, 2018)

Quanto à vasculopatia<sup>3</sup> diabética, foi observado que a idade e a duração do DM, assim como na neuropatia, também são correlacionadas com a sua prevalência. Segundo Brasileiro (2005), a vasculopatia pode apresentar-se sob duas formas:

- ✓ **Microangiopatia:** não é considerada um fator importante na patogênese das lesões, pois, apesar do espessamento da membrana basal capilar, não compromete a redução do fluxo sanguíneo para o pé no diabético;
- ✓ **Macroangiopatia:** resulta em processo aterosclerótico que, no diabético, é mais frequente, prematuro, progressivo e mais distal, portanto, mais grave.

Também é possível que tanto a neuropatia quanto a vasculopatia contribuam para o desenvolvimento de lesões no pé. Esta forma mista dá-se o nome de neuroisquêmica. Assim, para o sucesso do tratamento da úlcera, torna-se necessário a determinação do fator etiológico.

Úlcera no pé e subsequente infecção são as principais complicações do DM. Sem o diagnóstico e tratamento adequados, a amputação é iminente. Alguns fatores, como idade maior, possuem relevância e podem aumentar a probabilidade de amputação (DUNCAN et al., 2017).

Amputações nas pessoas com DM são precedidas de úlceras caracterizadas por lesões cutâneas com perda do epitélio, as quais se estendem até a derme ou a atravessam e chegam aos tecidos mais profundos, podendo envolver ossos e músculos. Em um paciente com úlcera no pé, a infecção das partes moles circundantes ao osso penetra-o por continuidade. Com o envolvimento da cavidade medular, a infecção do osso e da medula constituem uma osteomielite, cujo diagnóstico em um paciente diabético com infecção no pé é bastante difícil. Feridas com infecção têm seu processo de cicatrização retardado, devido a presença de agentes patógenos, os quais competem com as células por nutrientes e oxigênio (DUNYACH-REMY et al., 2016).

---

<sup>3</sup> Desenvolvimento de bloqueios ou oclusões das artérias do corpo humano. (ADOLFO et al., 2016)

## 2.2 A RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular específica do DM e é a principal causa de perda de visão na população mundial (TING; CHEUNG; WONG, 2016). A proporção de deficiência visual moderada a grave atribuída à DER foi de 1,3 % da população mundial em 1990 e aumentou para 1,9 % em 2010. Neste mesmo ano, a América do Sul teve a maior porção de casos de cegueira devido ao DM, atingindo a marca de 5,5 % da população sulamericana (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). No Brasil, esta prevalência foi de 35,7 % no ano de 2018 (HILGERT; TREVIZAN; SOUZA, 2019).

Apesar de estar presente em aproximadamente 30 % dos indivíduos possuidores de DM, apenas 5-10% atingem os estágios de risco à visão (WONG et al., 2016). Pacientes com graus severos de DER têm qualidade de vida prejudicada, bem-estar físico, emocional e social reduzidos e utilizam muitos recursos de assistência à saúde.

As primeiras alterações patológicas na retinopatia diabética são a diminuição da cobertura de pericitos<sup>4</sup> dos capilares da retina e capilares acelulares, representando apoptose<sup>5</sup> de pericitos e células endoteliais, causada pelo metabolismo anormal da glicose (ANTONETTI; KLEIN; GARDNER, 2012). A perfusão prejudicada e a isquemia da retina causam um aumento da regulação das moléculas angiogênicas, o que promove a DER proliferativa e pode levar ao vazamento vascular (RASK-MADSEN; KING, 2013).

O olho com DER apresenta alteração nos vasos sanguíneos, bem como em seu fluxo. Estas distorções promovem mudanças estruturais e morfológicas na retina, levando a alterações nas propriedades mecânicas do órgão. A modelagem matemática destas alterações permite prever o comportamento do sistema e, futuramente, a reação dele a diversas formas de tratamento.

---

<sup>4</sup> Células que servem como suporte para os vasos sanguíneos. (ATTWELL et al., 2016)

<sup>5</sup> Forma de morte celular programada, conhecido como “suicídio celular”. Difere da necrose por ser um processo ordenado. (PISTRITTO et al., 2016)

### 2.3 BIOMEMBRANA DE LÁTEX

A comunidade científica tem trabalhado e pesquisado com o intuito de testar novas técnicas e materiais que contribuem para a melhoria de tratamentos. A biomembrana de látex (BML) foi desenvolvida no Laboratório de Neuroquímica do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. O primeiro trabalho utilizando este material na reconstrução de defeitos experimentais no esôfago de cães demonstrou influência da prótese na neoformação tecidual, sugerindo a possibilidade do seu uso como substituto ou promotor da formação de órgãos e tecidos (PAULO; SILVA; AUGUSTO, 2005). Deste modo, a BML se mostrou um elemento promissor, pois além de ser um material financeiramente acessível e possuir características físico-químicas que corroboram com o processo de cicatrização.

O látex natural é um líquido esbranquiçado de aspecto leitoso produzido pelo caule da seringueira *Hevea brasiliensis* quando sofre uma incisão. Ele possui propriedades estimuladoras de neovascularização e regeneração tecidual, além de formação de matriz extracelular, comprovada em várias espécies e em diferentes estudos do organismo (ZIMMERMANN et al., 2007).

A BML é um derivado do poli-isopreno, feito a partir do látex de borracha, processado através de uma técnica de vulcanização diferente da convencional (MRUÉ, 1996; MRUE et al., 2004). É composta de um sistema complexo de partículas de borracha e partículas não emborrachadas dispersas em uma fase aquosa de citosol (PERES et al., 2006). A biomembrana é fina, elástica e possui microporos, assemelhando-se a uma pele humana, apresentando alta biocompatibilidade e baixa alergenicidade (PINHO et al., 2018).

Após os resultados obtido por Mrué (1996), o látex tem sido usado por várias áreas da medicina por ser um material simples e de fácil manuseio. Na literatura há diversos estudos na aplicação do látex como implante em vários tecidos, a maioria apresentando resultados satisfatórios. Mrué (2004) também realizou um estudo clínico, cujos resultados indicaram a biocompatibilidade da BML.

Paulo *et al.* (2005) compararam o implante de membrana de látex da seringueira sem e com polilissina 0,1 % e tela de marlex na reparação de defeitos abdominais iatrogênicos em ratos. Em outro trabalho, Ferreira (2007) também avaliou o efeito da membrana de látex no reparo do defeito da parede abdominal de ratos. Ambos constataram que a biomembrana permite a regeneração tecidual.

Zimmerman *et al* (2007) testaram a biocompatibilidade e a resistência de três membranas derivadas de látex com diferentes formulações. Neste trabalho foi observado que a membrana atua como um implante temporário que induz reação tecidual de grau variável, sendo este novo tecido o responsável pela reparação definitiva no local de implantação. Em Brandão *et al* (2007), foi proposto um novo modelo de prótese vascular microperfurada, onde o látex demonstrou qualidades estruturais (adaptabilidade, elasticidade, impermeabilidade e possibilidade de sutura) satisfatórias como substituto vascular.

Outra contribuição substancial da aplicação do látex na medicina foi o dispositivo para controle do fluxo esofágico proposto por Rodrigues (2008). Neste estudo, o dispositivo é posicionado no esôfago, diminuindo o raio deste. Conseqüentemente, também serão reduzidos a velocidade e o fluxo com que o alimento é consumido. Os resultados obtidos sugerem que o método proposto é uma nova possibilidade de tratamento da obesidade, tanto de animais quanto de humanos.

Em um estudo mais recente, Zimmermann *et al.* (2018) analisou o tipo de reação tecidual e os possíveis mecanismos de angiogênese<sup>6</sup> desencadeados pelo implante de uma membrana de látex natural em bovinos. Foram utilizados seis bovinos da raça Nelore, submetidos ao implante subcutâneo experimental de três fragmentos de membranas de látex natural. Deste modo, os autores coletaram amostras de tecido para avaliações histológicas, ultraestruturais por microscopia eletrônica de varredura e imunoistoquímicas com anticorpos antimarcador de macrófagos (MAC), CYR 61 e VEGF. Os resultados obtidos sugerem que o implante de látex promove incremento da resposta inflamatória, principalmente na fase inicial do processo em bovinos, e estimula a angiogênese, de maneira significativa, na fase inicial, de forma independente de VEGF e CYR 61.

---

<sup>6</sup> Formação de novos vasos sanguíneos

Na Oftalmologia, Pinho *et al* (2004) obtiveram êxito ao utilizar a biomembrana de látex no processo de reparo da conjuntiva ocular, onde a BML favoreceu a cicatrização conjuntival e a neoangiogênese. Outro estudo realizado pela mesma equipe visou estudar o uso da biomembrana de látex e o transplante conjuntival autólogo na cicatrização conjuntival em coelhos. Os autores relataram que, Apesar de apresentar uma cicatrização mais lenta, a biomembrana de látex se mostrou tão eficaz quanto o auto enxerto conjuntival na reconstrução da superfície ocular após três semanas de cicatrização pós-operatória (PINHO *et al.*, 2018).

É inegável que a aplicação da BML trouxe inúmeras contribuições para a Medicina. Diversos estudos que utilizaram este material como implante em diferentes tecidos têm demonstrado resultados satisfatórios, motivando a busca de novas pesquisas, em diferentes tecidos de diversas espécies.

## **2.4 FOTOTERAPIA**

O LED (*light-emitting diode* – do inglês, diodo emissor de luz) é um diodo semicondutor que emite luz quando submetido a uma corrente elétrica. São utilizados em fototerapia com comprimentos que variam de 405 a 940 nm (ADOLFO *et al.*, 2016).

Fototerapia é um conjunto de terapias não-invasivas as quais fazem uso de fontes de luz em seu tratamento. São utilizadas para a reparação tecidual, acupuntura baseada em luz e irradiações transcutâneas para alívio da dor (REIS, 2013).

Estudos científicos vêm consolidando o uso de LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – do inglês, amplificação de luz por emissão estimulada de radiação) e LEDs de baixa potência na medicina, especialmente em áreas fisioterápica, dermatológica e odontológica, devido à sua capacidade em estimular o processo de proliferação celular *in vivo*. Recentemente, a aplicação de fototerapia se tornou importante no tratamento de ferimentos e lesões osteocondrais pelo aumento significativo da produção de colágeno e o tratamento através da foto-quimioterapia de várias doenças graves, inclusive o câncer (ALBERTO *et al.*, 2016).

Dependendo da cor utilizada, pode-se obter resultados distintos. A luz vermelha (660 nm) tem ação cicatrizante e anti-inflamatória além de auxiliar na multiplicação celular. O LED possui menor intensidade de feixe de luz do que o LASER, uma vez que suas células mantêm uma boa interação com a luz incoerente. Por outro lado, o LED de cor azul (470 nm) apresenta forte ação bactericida, produzindo a fotoinativação da bactéria *Propionibacterium acnes*, por meio de um processo denominado stress oxidativo – devido à ação do oxigênio em remover elétrons das camadas externas das moléculas que formam a membrana citoplasmática da bactéria (ADOLFO *et al.*, 2016)

Apesar de já existir há muito tempo, a técnica de fototerapia com a utilização de LED na medicina é recente e desperta interesse na comunidade científica, pois apresenta vantagens em relação ao LASER, como baixo custo, fácil manuseio e longa vida útil dos dispositivos.

## **2.5 O EQUIPAMENTO RAPHA**

O equipamento Rapha é uma combinação do uso de um curativo derivado do látex natural, extraído da seringueira *Hevea brasilienses* (Figura 2.1-b), associado a um circuito emissor de luz de LEDs (Figura 2.1-a) na cor vermelha. Esta terapia, LED e BML, é utilizada no processo de cicatrização de úlceras diabéticas de membros inferiores.

O uso simultâneo do látex na forma de palmilha com a irradiação da luz de RLT (*red led therapy* – do inglês, terapia de luz vermelha) promove a neoformação vascular, estimula a proliferação e granulação tecidual, além de estimular a reepitelização.



Figura 1. a) Circuito emissor de luz de LEDs; b) BML de látex esterilizadas

O equipamento eletrônico RAPHA possui duas placas de circuito impresso que desempenham papéis específicos no processo de irradiação e controle de luz. A primeira placa é a unidade de controle, responsável pelos alertas sonoros, temporização e acionamento da luz. Esses elementos são controlados por um software, implementado durante o procedimento. A segunda placa é responsável pela parte de irradiação luminosa, com controle de densidade de energia e manutenção da potência adequada. A placa possui trinta LEDs de alto brilho com comprimento de onda de 480 a 650 nm, abrangendo a faixa do azul ao vermelho. Esses LEDs são dispostos em um arranjo hexagonal, visando uma distribuição homogênea da luz, com uma densidade total de energia entregue pelo sistema igual a 25 J/cm<sup>2</sup>.

O equipamento Rapha foi desenvolvido almejando a facilidade no transporte. Ele possui tecnologia totalmente nacional e, conseqüentemente, possui baixo custo e alta acessibilidade. Desta forma, torna-se mais ágil e diligente o atendimento ao paciente, além de prospectar e facilitar o processo de incorporação à rede pública.

## 2.6 A PELE HUMANA

A pele é o maior órgão do corpo humano, ocupando uma área de aproximadamente dois metros quadrados (SAHLE; BODO; WOHLRAB, 2015). Este órgão possui papel fundamental em manter a homeostase enquanto provê uma interface de proteção entre o

ambiente externo e os tecidos de um indivíduo, fornecendo proteção contra ameaças mecânicas e químicas, patógenos, radiação ultravioleta e até mesmo desidratação (LEE et al., 2014; PULLAR; CARR; VISSERS, 2017). A pele também cumpre um papel social: se saudável, atua como atrativo para outros indivíduos; se afetada por alguma doença, motiva repulsa e segregação. A pele é constituída de três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A primeira camada da pele e também a mais externa é a epiderme. Ela provê barreiras contra infecções de patógenos e regula a quantidade de água liberada do corpo para a atmosfera. A epiderme é um epitélio escamoso estratificado que se renova constantemente (KANITAKIS, 2001). Contém de quatro a cinco camadas, dependendo de sua localização. São elas:

- ✓ **Estrato Basal:** É a camada mais profunda e mais perto da derme. É mitoticamente ativa e contém melanócitos, uma única fileira de queratinócitos e células tronco. Melanócitos são um tipo de célula responsáveis pela produção de melanina, uma substância que confere cor à pele. Queratinócitos desta camada evoluem e amadurecem enquanto percorrem as outras camadas.
- ✓ **Estrato Espinhoso:** Esta camada consiste na maior parte da epiderme e contém diversas camadas de células conectadas por desmossomos. Estes, por sua vez, permitem que as células permaneçam unidas umas às outras, emitindo inúmeros prolongamentos citoplasmáticos, assemelhando-se a espinhos.
- ✓ **Estrato Granuloso:** Contém várias camadas de células contendo grânulos ricos em lipídios. Nesta camada, células começam a perder seus núcleos à medida que se afastam dos nutrientes localizados no tecido mais profundo. Dependendo da área do corpo, o estrato granuloso varia em espessura. A pele das pálpebras possui o estrato granuloso mais fino, ao passo que a das palmas das mãos e das plantas dos pés possui mais grosso.
- ✓ **Estrato Lúcido:** Esta camada é exclusiva da pele espessa, encontrada nas palmas das mãos e na planta dos pés. Consiste principalmente de células imortalizadas.
- ✓ **Estrato Córneo:** A camada mais externa da epiderme serve como um revestimento protetor. Devido à queratinização e ao teor lipídico, esta camada permite a regulação da perda de água, evitando a evaporação interna do fluido.

Logo após a última camada da epiderme se encontra a derme. É uma camada espessa de tecido conjuntivo que consiste em colágeno e elastina, garantindo força e flexibilidade da pele, respectivamente. A derme também contém terminações nervosas, vasos sanguíneos e estruturas anexiais, como fios de cabelo, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas (PULLAR; CARR; VISSERS, 2017). Ela consiste em duas camadas de tecido conjuntivo que se fundem, sem uma demarcação clara:

- ✓ **Camada Papilar:** Camada externa, mais fina. Possui tecido conjuntivo frouxo, composto por fibras colágenas e elásticas.
- ✓ **Camada Reticular:** Camada mais profunda, mais grossa e menos celular. É formada por tecido conjuntivo denso, caracterizado pela abundância de fibras colágenas.

Por fim, a camada subcutânea, chamada hipoderme, é a mais profunda da pele e sua principal função é retenção de gordura. Ela é composta principalmente por adipócitos e porta vasos sanguíneos e fibras nervosas mais largos, comparados à derme (LJGHAMI; ABOOR; IK, 2018).

Dentro deste contexto, a modelagem deste tecido é de substancial importância para a compreensão dos inúmeros processos realizados por este órgão, além de permitir prever respostas a estímulos variados.

## **2.7 O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO**

A cicatrização de feridas consiste em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a repavimentação e a reconstituição do tecido. Tal evento é um processo dinâmico que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos que se comportem de forma harmoniosa a fim de garantir a restauração tissular (TAN et al., 2019).

O processo de cicatrização acontece em todos os órgãos do corpo. Comumente divide-se em cinco etapas principais: coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e

remodelagem. Em vários momentos, as fases se sobrepõem, permitindo o sucesso da cicatrização (DICKINSON; GERECHT, 2016).

Inicia-se o processo de coagulação e homeostase imediatamente após o ferimento. O principal objetivo destes mecanismos é prevenir a perda de sangue e proteger o sistema vascular (ELNAR; AILEY, 2009). Além disso, a formação do coágulo serve também para cruzar a fibronectina, oferecendo uma matriz provisória, em que os fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos possam ingressar na ferida (TAKEO; LEE; ITO, 2015).

A fase inflamatória é intimamente relacionada à anterior. Nela é estabelecida uma barreira contra micro-organismos invasores. O macrófago é a célula inflamatória mais importante dessa fase. Fagocita bactérias, debrida corpos estranhos e direciona o desenvolvimento de tecido de granulação (SORG et al., 2017).

A fase proliferativa é a responsável pelo fechamento da lesão propriamente dita. Ela é caracterizada pelo acúmulo de células e tecido conjuntivo. Os fibroblastos produzem a nova matriz extracelular necessária ao crescimento celular enquanto os novos vasos sanguíneos carregam oxigênio e nutrientes necessários ao metabolismo celular local. Durante esta fase também ocorre a reepitelização da lesão por meio da proliferação e migração de queratinócitos não danificados das bordas do ferimento e/ou dos anexos epiteliais (WANG et al., 2018).

Feridas cutâneas são fechadas devido à repavimentação epitelial e à contração da ferida. o começo da contração do ferimento, associada ao aumento do número de miofibroblastos no local. Os fibroblastos do tecido de granulação transformam-se em miofibroblastos comportando-se como um tecido contrátil responsivo aos agonistas que estimulam o músculo liso (SORG et al., 2017).

Após o fechamento da ferida, ocorre a fase final da cicatrização. A fase de remodelagem é responsável pelo desenvolvimento de um novo epitélio e a formação de tecido cicatricial. Nela ocorrem reformulações dos colágenos, melhoria nos componentes das fibras colágenas, reabsorção de água, permitindo uma conexão que aumenta a força da cicatriz e diminui sua espessura (TAKEO; LEE; ITO, 2015). A Figura 1 ilustra este processo de maneira simplificada.

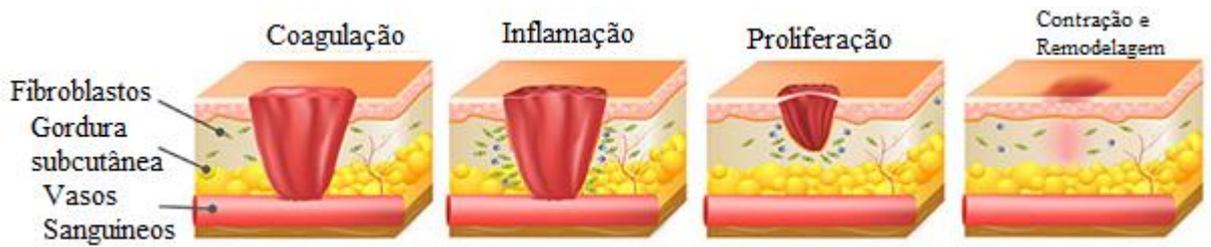


Figura 2. Esquemático que ilustra o processo de cicatrização da pele humana.

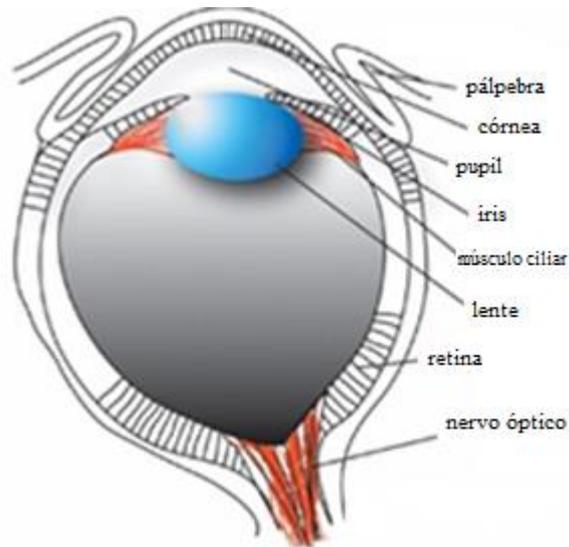
## 2.8 O OLHO HUMANO

O olho humano é uma estrutura óptica sensível a comprimentos de onda entre 380 e 760 nm. Ele é composto por película lacrimal, córnea, pupila, íris, corpo ciliar, lente do cristalino, gel vítreo, mácula, retina e nervo óptico. A interface entre a película lacrimal e a córnea e a lente do cristalino são os principais componentes refrativos no olho e atuam como uma lente composta para projetar uma imagem invertida na retina. Da retina, sinais elétricos são transmitidos para o córtex visual por meio do nervo óptico (TORABI et al., 2016).

O olho é composto por três camadas, classificadas como externa, intermediária e interna. A camada externa é formada pela córnea – parte transparente do olho, que funciona como uma lente – e a esclera – a parte branca do globo ocular (MEEK; KNUPP, 2015).

A camada intermediária inclui a íris, a coroide e o corpo ciliar. A íris é localizada entre a córnea e a lente do cristalino, inteiramente imersa no humor aquoso. A lente do cristalino é flexível e pode mudar sua forma usando o mecanismo de acomodação, ajustando o músculo ciliar de modo que as imagens podem ser focadas com mais precisão na retina.

Por fim, a camada interna contém a retina, onde a mácula se encontra com a fóvea no centro. Na fóvea, os cones fotorreceptores possuem menor diâmetro, a maior densidade média e o olho tem a maior resolução (CURCIO; ALLEN, 1990).



*Figura 3. Esquema simplificado do olho humano.*

## **2.9 MODELAGEM MATEMÁTICA**

Um modelo matemático é a representação ou abstração de um fenômeno natural ou de um sistema utilizando variáveis e operações matemáticas para representar componentes e suas interrelações (PANAYIDOU et al., 2016). Deste modo, modelos podem ajudar a entender processos mais claramente e a fazer previsões sobre o seu comportamento. Atualmente, a tradução de fenômenos em termos matemáticos é um dos grandes desafios da Ciência. Em muitos casos, os modelos são representações aproximadas, usando-se hipóteses simplificadoras, fundamentais para evitar complexidade excessiva (ROSA et al., 2013).

## **2.10 A TÉCNICA *BOND GRAPH***

Desenvolvida por H. M. Paytner, em 1959, o método *Bond Graph* (BG) é uma representação gráfica de sistemas dinâmicos, pelo qual subsistemas, componentes ou elementos básicos interagem entre si por meio da troca de energia. BGs refletem a estrutura

física de um sistema, uma vez que seus subsistemas, componentes e elementos são representados por vértices e suas interações energéticas por elos de energia (BORUTZKY, 2010). A natureza gráfica de BGs separa a estrutura do sistema de suas equações, tornando esta método ideal para a visualização das características essenciais do sistema (GAWTHROP; BEVAN, 2007) Deste modo, a técnica BG consegue representar diversos tipos de domínios físicos (mecânico, elétrico, pneumático, hidráulico etc) utilizando a mesma estrutura (SILVA et al., 2018).

As principais variáveis utilizadas são o esforço ( $e$ ), o fluxo ( $f$ ), o momento ( $p$ ) e o deslocamento ( $q$ ), sendo que cada ramo do gráfico pressupõe uma variável de esforço e de fluxo. Deste modo, pode-se se observar a transmissão de potência entre os componentes do sistema, pois esta é obtida pela multiplicação entre esforço e fluxo. Dependendo do tipo de domínio do sistema (i.e. elétrico, mecânico, pneumático etc.), cada uma das variáveis possui uma relação constitutiva, a qual permite a obtenção de modelos matemáticos. Além disso, o método BG junções contribuem para o equacionamento do sistema, onde junções do tipo 0 representam somatório de fluxos e do tipo 1, de esforços (ROSA *et al.*, 2013).

Os elementos de um modelo BG são classificados de acordo com seu comportamento e função em um dado sistema. O elemento resistivo ( $R$ ), assim como resistores elétricos e amortecedores mecânicos, dissipa energia. Sua relação com as variáveis de esforço e fluxo se dá pela igualdade  $e = R.f$ . O elemento capacitivo ( $C$ ) corresponde a componentes armazenadores de energia, tais como capacitores e molas. A relação  $e = q/C$  associa o elemento tipo  $C$  com ( $e$ ) e ( $q$ ). O Elemento inercial ( $I$ ) também representa armazenamento de energia, como massa no domínio mecânico e o indutor no domínio elétrico. Sua relação com fluxo e momento se dá por  $f = p/I$  (OLIVEIRA; ROSA, 2018). A obtenção das equações de estados se dá pela associação destes elementos.

Esta abordagem foi escolhida por ter a vantagem de sua causalidade poder ser determinada após o modelamento do sistema, além de sua estrutura já apresentar uma equação, sem a necessidade de que suas entradas e saídas sejam definidas.

## 2.11 MARCHA HUMANA

A marcha humana é um processo complexo e não-linear (KHALAF et al., 2017). Quando saudável, o sistema locomotor produz uma caminhada estável: a cinemática e a atividade muscular permanecem relativamente constante de um passo para o seguinte (TORRES, 2013).

Sacco e Amadio (2000) afirmam que marcha humana pode apresentar diferenças biomecânicas, dependendo das características individuais, como natureza morfológica, atividade física, idade e presença de alguma doença. Neste estudo, os autores estudaram a cronaxia em pacientes com e sem neuropatia diabética e observaram que há uma alteração na estrutura do movimento de pacientes com neuropatia diabética.

Essa alteração na passada gera uma diferença na distribuição de pressão ao longo do pé de um paciente com PD (EL-HILALY; ELSHAZLY; AMER, 2013). Um estudo conduzido por Rosa *et al* (2018) propôs uma palmilha, a qual pode ser customizada de acordo com as características físicas do paciente, além de controlar tensões no PD. A inclusão deste elemento externo reduziu consideravelmente a amplitude das oscilações da pressão durante a caminhada.

### **3 METODOLOGIA**

O método adotado para se obter as relações matemáticas da dinâmica da pele e do olho humanos se deu em cinco passos:

- ✓ Obtenção de um modelo com características físicas análogas;
- ✓ Definição de hipóteses simplificadoras;
- ✓ Desenho do Bond Graph;
- ✓ Extração das equações de estado do sistema;
- ✓ Simulações

#### **3.1 MODELO FÍSICO ANÁLOGO**

##### **3.1.1 OLHO**

A modelagem do olho humano foi baseada em uma estrutura simplificada. Portanto, elementos circunvizinhos e funcionais foram ignorados para a análise. A Figura 4 mostra uma representação esquemática das partes dos olhos e seus movimentos de convergência e divergência.

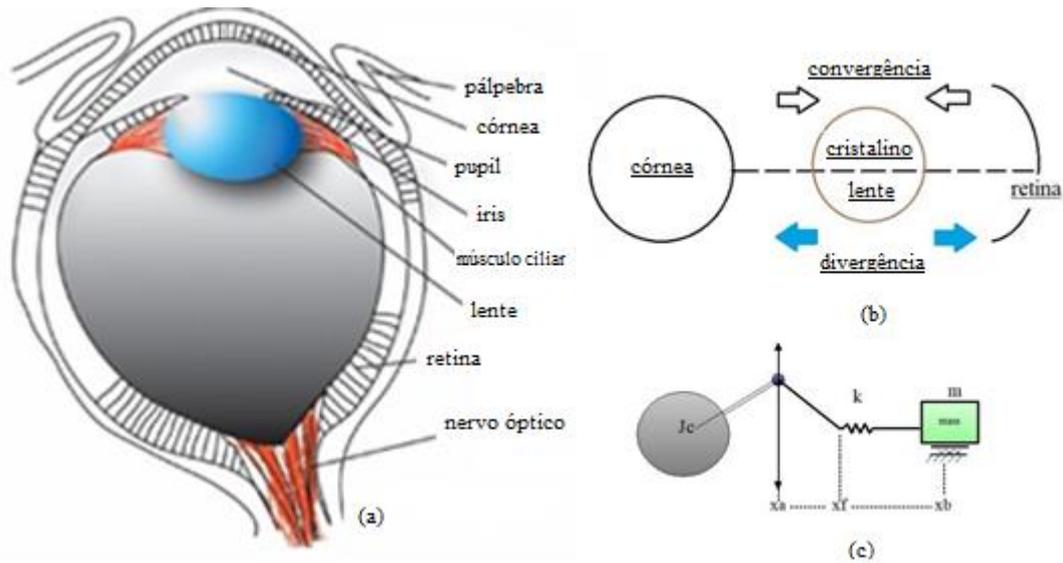


Figura 4. (a) Esquema simplificado do olho humano; (b) Sistema mecânico análogo; (c) Representação de diversas posições do olho durante convergência e divergência.

Na análise proposta para os movimentos de divergência e convergência da estrutura ocular, tem-se por objetivo apresentar como a DER altera o movimento descrito. Considerando que, no ponto móvel - onde ocorre a transformação do movimento rotacional em translacional - a posição  $x_f$  é obtida pela seguinte equação, com base em seu equivalente de diagrama de corpo livre (Figura 5).

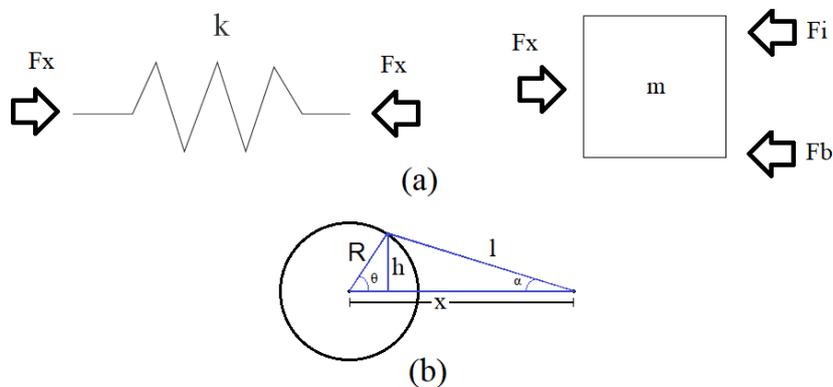


Figura 5. Diagrama de corpo-livre do modelo mecânico do olho. (a) Forças exercidas na seção translacional do modelo e (b) Distâncias entre os elementos rotacionais.

No qual  $\theta$  e  $\alpha$  são os ângulos entre o centro da córnea em relação ao eixo da pupila;  $F_k$  é a força agindo na mola;  $F_i$  é a força inercial;  $F_b$  é a força de fricção;  $x_a$  é a posição entre o humor aquoso e o cristalino;  $x_b$  é a posição do cristalino no repouso e  $x_f$  é o ponto de deslocamento durante a convergência e divergência.  $R$  é o raio da órbita do globo ocular;  $l$  é o comprimento do eixo pupilar até a lente do cristalino;  $m$  é a massa da lente do cristalino;  $k$  é a constante elástica da mola.

De acordo com o diagrama de corpo-livre, as forças agindo no sistema da Figura 4 no ponto de transformação são:

$$F_k = F_i + F_b \quad (1)$$

$$F_i = b\dot{x}_b \quad (2)$$

$$F_b = m\ddot{x}_b \quad (3)$$

$$F_b = k(x_f - x_a) + k(x_f - x_b) \quad (4)$$

Fazendo as substituições, tem-se que:

$$x_f = \frac{1}{2} \left( \frac{m\ddot{x}_b + b\dot{x}_b}{k} + x_a + x_b \right) \quad (5)$$

Por meio de relações trigonométricas, tem-se que:

$$x_a = R \cos(\theta) + \sqrt{l^2 - h^2} \quad (6)$$

$$h = R \sin(\theta) \quad (7)$$

$$\omega = \dot{\theta} \quad (8)$$

$$x_b = l \cos(\alpha) \quad (9)$$

Deste modo, a equação que descreve o movimento de deslocamento é dada por:

$$x_f = \frac{\cos(\alpha)}{2} \left( \frac{ml}{k} + \frac{bl}{k} + l \right) + \frac{1}{2} \left( R \cos(\theta) + \sqrt{l^2 - R^2 \sin^2(\theta)} \right) \quad (10)$$

### 3.1.2 PELE

A Figura 5 apresenta o modelo físico análogo obtido da pele, com o objetivo que representar uma força sendo aplicada na sola do pé. A massa  $M_1$  representa a inércia da camada. Também representa as características mecânicas, de modo que toda a região se comporta da mesma forma.  $K_1$  é a flexibilidade da parte frontal do pé, enquanto  $B_1$  é o amortecimento devido à alta densidade de células mortas na camada mais externa da epiderme (neste modelo considerado como ambas camadas córnea e lúcida).

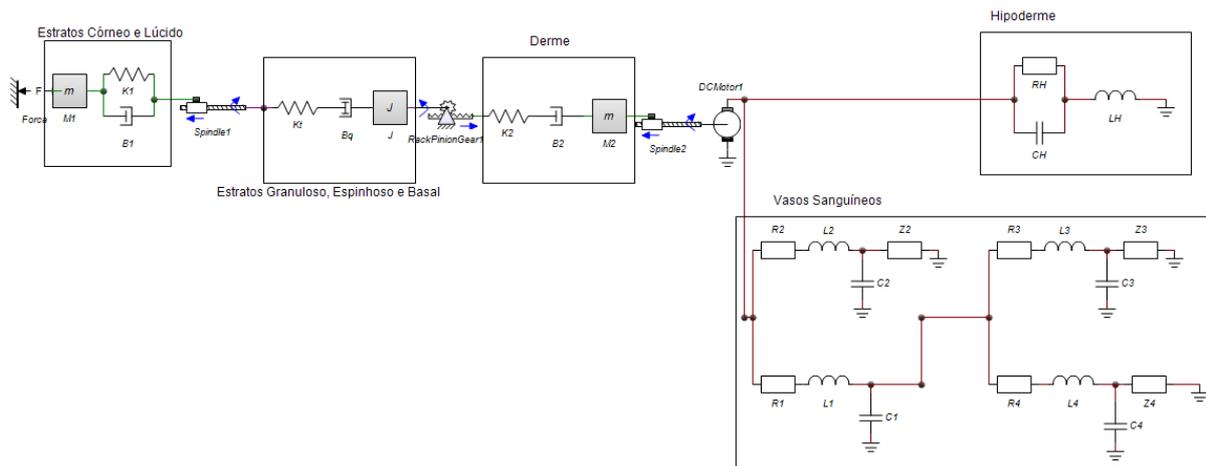


Figura 6. Representação mecânico-elétrica análogo ao sistema da pele. Uma força excita o sistema e caminha por três domínios diferentes: mecânico translacional, mecânico rotacional e elétrico.

Ligando as duas camadas da epiderme há um elemento transformador, cujo propósito é a mudança do domínio energético, do domínio mecânico translacional para o rotacional. Considerou-se que a segunda camada da epiderme (formada pelos estratos granuloso, espinhoso e basal) seria melhor modelada neste domínio, dado o movimento de pisada.

Na segunda camada da epiderme,  $K_T$  representa a flexibilidade atribuída à umidade e textura das camadas espinhosa e basal.  $B_Q$  é uma resistência, devido à alta densidade de queratina e da barreira proteica formada pelos grânulos.  $J$  indica a continuidade de uma pele saudável.

O segundo elemento transformador indica outra mudança de domínio energético. Esta é a conexão entre o estrato basal e a camada superior da derme.

O amortecimento  $B_2$  é atribuído aos colágenos presentes na derme.  $K_2$  é a elasticidade causada pela presença de colágeno e elastina na camada inferior da derme. A massa  $M_2$  representa a inércia desta camada.

A hipoderme está representada por três elementos. A resistência  $R_L$  é atribuída à matriz extracelular, predominantemente constituído de elastina. A capacitância  $C_L$  é

relacionada com o grau de rigidez dos adipócitos. Dessa forma, deseja-se relacionar o valor da capacitância com algum índice que indique o nível de gordura corporal, por exemplo o IMC – Índice de Massa Corporal.  $L_C$  representa uma inércia, a massa desta camada.

Por fim, para os vasos sanguíneos seguiu-se o modelo sugerido por Wang, Tie e Welkowitz (1990). Neste estudo, foi proposto que os vasos sanguíneos fossem modelados como filtros passa-baixas. Inicialmente, são considerados quatro ramos de vasos sanguíneos. À medida que são adicionados mais vasos, configura-se uma impedância equivalente em paralelo com impedância desprezível, ou seja, quanto mais ramos, menor a impedância equivalente. Desta forma realiza-se o truncamento em quatro vasos.  $Z_2$ ,  $Z_3$  e  $Z_4$  são definidas como impedâncias finais de dissipação.

## **3.2 HIPÓTESES SIMPLIFICADORAS**

Com o objetivo de evitar complexidade excessiva, foram tidas as seguintes hipóteses simplificadoras:

### **3.2.1 OLHO**

- ✓ A íris, o corpo ciliar, a córnea, a pupila, o humor aquoso, o músculo ciliar e a câmara posterior foram considerados como uma única região, assim seus parâmetros físicos podem ser normalizados;
- ✓ A dilatação da pupila é constante;
- ✓ Os vasos sanguíneos foram considerados similar, sem divergências relevantes entre si;
- ✓ O modelo apresenta simetria;
- ✓ O modelo é composto parâmetros concentrados, com regiões estáticas e sem variações no volume;
- ✓ Não há ruídos nem interferência externa no sistema.

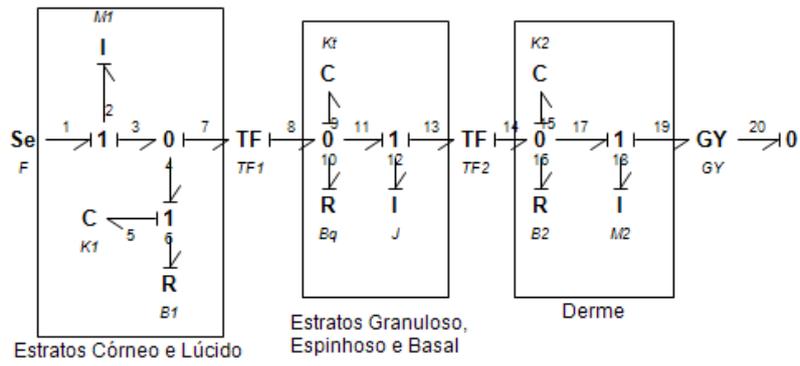
### 3.2.2 PELE

- ✓ Considerada apenas a região frontal do pé;
- ✓ Epiderme constituindo de apenas duas subcamadas;
- ✓ Derme considerada com uma única camada;
- ✓ Para este modelo, foram considerados apenas os vasos sanguíneos;
- ✓ Sistema linear e invariante no tempo;
- ✓ Não há ruídos no sistema.

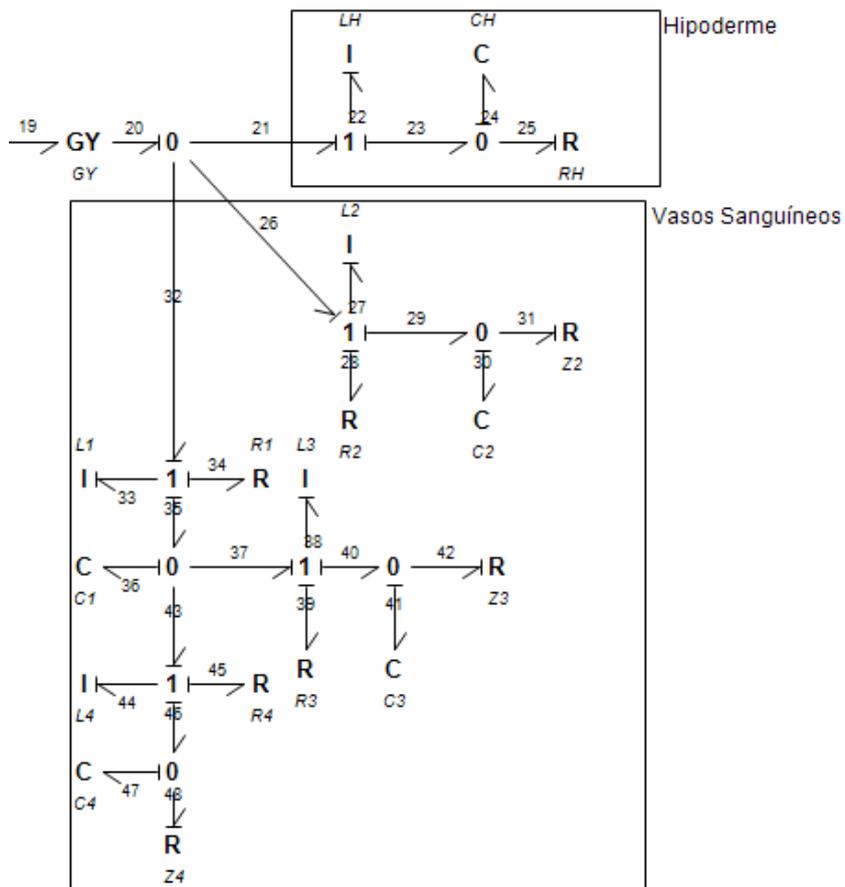
### 3.3 DESENHO DO *BOND GRAPH* (BG)

A técnica de modelagem BG consiste em dividir o sistema em subsistemas. As variáveis de energia se apresentam em pares de esforço e fluxo: força/velocidade, tensão/corrente, pressão/fluxo etc. Estes pares fazem as conexões entre os elementos dos subsistemas.

Após a determinação do modelo físico análogo, foi determinado seu *Bond Graph*. Os modelos propostos para a pele e olho foram estruturados utilizando o *software* 20-sim, conforme pode ser visto nas Figura 6 e 7, respectivamente.



(a)



(b)

Figura 7. Modelo Bond Graph do sistema mecânico-elétrico análogo à pele humana. (a) Seção mecânica do modelo proposto, equivalente às camadas epiderme e derme. (b) Seção elétrica do modelo, relativa à hipoderme e aos vasos sanguíneos. As duas partes são ligadas pelo elemento girador.

O modelo utilizado para representar a pele foi, em sua maior parte, mecânico. A segunda camada da epiderme para representar o torque exercido pela movimentação do pé. Por uma questão de praticidade, a região da hipoderme também foi mantida no domínio elétrico, mesmo utilizado por Wang *et al.* (1990) em seu modelo de vasos sanguíneos.

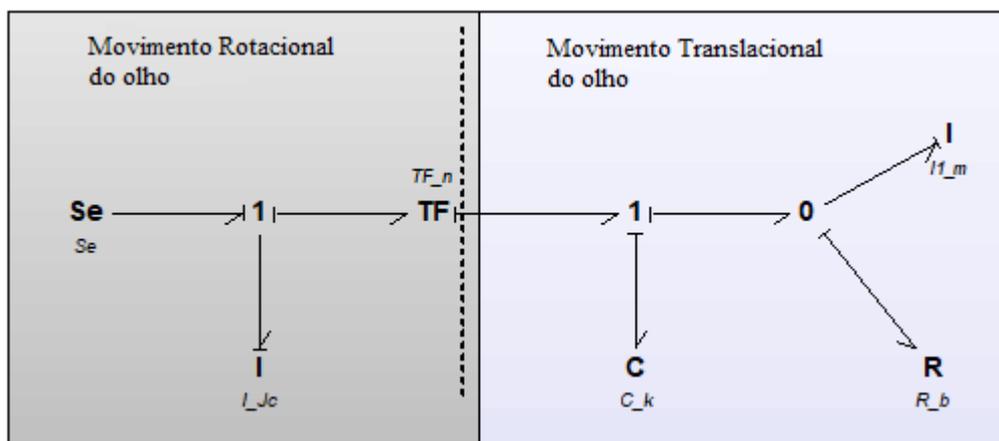


Figura 8. Bond Graph do modelo mecânico rotacional-translacional análogo ao olho humano.

A representação do olho usando um modelo mecânico evidencia que o movimento de rotação do globo ocular é associado ao torque e movimentos translacionais de convergência e divergência do cristalino. Seus elementos são descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros utilizados no Bond Graph do olho.

Parâmetros	Descrição das variáveis
$I_1 = J_c$	Inércia da Córnea
$I_2 = m$	Massa da Retina
$R = b$	Coefficiente de fricção
$C = k$	Constante elástica para a força de convergência/divergência
$n$	Raio dos segmentos anterior-posterior

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 EQUAÇÕES DE ESTADOS DOS SISTEMAS

Nesta seção são apresentados os modelos baseados na técnica BG. Esta metodologia é crítica para a criação de uma Teoria de Controle Orgânico no campo da Engenharia Biomédica.

#### 4.1.1 OLHO

A representação em espaço de estados do sistema de terceiro grau é dada pelas equações (11) e (12):

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{n^2 R}{I_1} & -\frac{n}{C} & \frac{nR}{I_2} \\ \frac{n}{I_1} & 0 & 0 \\ \frac{nR}{I_1} & 0 & -\frac{R}{I_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} Se \quad (11)$$

$$y = [c_1 \quad c_2 \quad c_3] \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} \quad (12)$$

É importante notar que na metodologia *Bond Graph*, as variáveis de estado não podem ser fisicamente observadas ou mensuradas. Contudo, elas podem ser influenciadas por uma mudança adequada nos valores de massa, em uma relação inversamente proporcional. Portanto, acentua-se a importância da análise de como a massa pode influenciar os estados do sistema.

Convertendo o espaço de estados para uma função de transferência deste sistema, adquire-se a equação que relaciona a saída do sistema com sua entrada, dada por:  $G(s) =$

$Y(s)/Se(s)$ . Esta representação mostra a influência dos parâmetros na resposta transiente e em regime permanente.

$$\frac{Y(s)}{Se(s)} = [C(sI - A)^{-1}B + D] \quad (13)$$

$$G(s) = [C(sI - A)^{-1}B + D] \quad (14)$$

$$G(s) = \frac{\begin{vmatrix} sI - A & B \\ C & D \end{vmatrix}}{|sI - A|} \quad (15)$$

Considerando a matriz D nula e

$$A = \begin{bmatrix} -\frac{n^2R}{I_1} & -\frac{n}{C} & \frac{nR}{I_2} \\ \frac{n}{I_1} & 0 & 0 \\ \frac{nR}{I_1} & 0 & -\frac{R}{I_2} \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \text{ e } C = [c_1 \quad c_2 \quad c_3] \quad (16)$$

Os parâmetros  $c_1$ ,  $c_2$  e  $c_3$  podem assumir valores unitários ou nulos, dependendo de qual estado desejado do sistema. Deste modo, tem-se a função de transferência do movimento ocular modelada por meio da técnica BG, no domínio S:

$$G(s) = \frac{\frac{n}{I_1}c_3 + s^2c_1 + \frac{c_2n}{I_1}s}{s^3 + \left(\frac{n^2R}{I_1} + \frac{R}{I_2}\right)s^2 + \frac{n^2}{CI_1}s + \frac{n^2R}{CI_2I_1}} \quad (17)$$

Para avaliar a estabilidade do sistema, pode-se analisar o denominador da função  $G(s)$  por meio do critério de Routh-Hurwitz. Esta técnica permite observar a distribuição de raízes ao longo do plano complexo sem que seja necessário calculá-las. Este procedimento garante que todas as raízes se encontram no semiplano esquerdo, isto é, o sistema é estável, se um conjunto de combinações algébricas dos coeficientes tiverem o mesmo sinal. Deste modo, utilizou-se o critério de estabilidade de Routh-Hurwitz na malha aberta do sistema.

Inicialmente, utilizou-se o polinômio característico, que é o denominador da função  $G(s)$ , como mostrado em (18).

$$D(s) = s^3 + \left(\frac{n^2R}{I_1} + \frac{R}{I_2}\right)s^2 + \frac{n^2}{CI_1}s + \frac{n^2R}{CI_2I_1} \quad (18)$$

Em seguida, os coeficientes de (18) são dispostos na tabela de Routh-Hurwitz, de acordo com a Tabela 2.

*Tabela 2 Coeficientes de  $D(s)$  dispostos na tabela de Routh-Hurwitz. Coeficientes são dispostos em ordem decrescente se suas respectivas variáveis, sendo os ímpares dispostos na primeira linha e os pares, na segunda.*

$s^3$	1	$\frac{n^2}{CI_1}$
$s^2$	$\frac{n^2R}{I_1} + \frac{R}{I_2}$	$\frac{n^2R}{CI_2I_1}$
$s^1$		
$s^0$		

Assim, determina-se os elementos da linha  $s^1$  utilizando as equações apresentadas em (19) e (20):

$$b_1 = \frac{a_2 \cdot a_1 - a_3 \cdot a_0}{a_2} \quad (19)$$

$$b_1 = \frac{a_2 \cdot 0 - a_3 \cdot 0}{a_2} \quad (20)$$

Utilizando (19), tem-se que:

$$b_1 = \frac{\left(\frac{n^2R}{I_1} + \frac{R}{I_2}\right) \cdot \left(\frac{n^2}{CI_1}\right) - 1 \cdot \left(\frac{n^2R}{CI_2I_1}\right)}{\left(\frac{n^2R}{I_1} + \frac{R}{I_2}\right)} = \frac{I_2Rn^4}{I_1C(I_2n^2R + RI_1)} \quad (21)$$

De maneira similar, utiliza-se (22) para calcular a linha  $s_0$ :

$$c_1 = \frac{b_1 \cdot a_0 - a_2 \cdot b_2}{b_1} \quad (22)$$

$$c_1 = \frac{\left(\frac{I_2 R n^4}{I_1 C (I_2 n^2 R + R I_1)}\right) \cdot \left(\frac{n^2 R}{C I_2 I_1}\right) - \left(\frac{n^2 R}{I_1} + \frac{R}{I_2}\right) \cdot 0}{\frac{I_2 R n^4}{I_1 C (I_2 n^2 R + R I_1)}} = \frac{n^2 R}{C I_2 I_1} \quad (23)$$

Finalmente, com todos os elementos calculados, chegou-se na tabela de Routh-Hurwitz completa, como mostrado na Tabela 3

*Tabela 3 Análise da estabilidade, segundo o critério de Routh-Hurwitz.*

$s^3$	1	$\frac{n^2}{C I_1}$
$s^2$	$\frac{n^2 R}{I_1} + \frac{R}{I_2}$	$\frac{n^2 R}{C I_2 I_1}$
$s^1$	$\frac{I_2 R n^4}{I_1 C (I_2 n^2 R + R I_1)}$	0
$s^0$	$\frac{n^2 R}{C I_2 I_1}$	0

Para que o sistema seja estável, é necessário que todos os elementos da primeira coluna possuam o mesmo sinal, ou seja, que todos sejam maiores do que zero. Sendo assim, tem que se fazer valer as inequações em (24):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{n^2 R}{I_1} + \frac{R}{I_2} > 0 \\ \frac{I_2 R n^4}{I_1 C (I_2 n^2 R + R I_1)} > 0 \\ \frac{n^2 R}{C I_2 I_1} > 0 \end{array} \right. \quad (24)$$

Destas relações, infere-se que elas sempre serão verdadeiras, uma vez que, por se tratarem de variáveis fisiológicas, nunca assumirão valores negativos ou nulos e, portanto, o sistema nunca apresentará comportamento instável. Contudo, é possível que haja oscilações prolongadas no sistema. A partir daí, pode-se projetar um controlador para amenizar este comportamento.

#### 4.1.2 PELE

Foram extraídas as equações no formato de espaço de estados. A matriz A contém as variáveis de estado, enquanto a matriz B é a matriz de estados. A representação em espaço de estados do sistema de 16º grau é dada pelas equações (25) e (26):

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_2 \\ \dot{q}_5 \\ \dot{q}_9 \\ \dot{p}_{12} \\ \dot{q}_{15} \\ \dot{p}_{18} \\ \dot{p}_{22} \\ \dot{q}_{24} \\ \dot{p}_{27} \\ \dot{q}_{30} \\ \dot{p}_{33} \\ \dot{q}_{36} \\ \dot{p}_{38} \\ \dot{q}_{41} \\ \dot{p}_{44} \\ \dot{q}_{47} \end{bmatrix} = B \cdot \begin{bmatrix} p_2 \\ q_5 \\ q_9 \\ p_{12} \\ q_{15} \\ p_{18} \\ p_{22} \\ q_{24} \\ p_{27} \\ q_{30} \\ p_{33} \\ q_{36} \\ p_{38} \\ q_{41} \\ p_{44} \\ q_{47} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot Se \quad (25)$$

$$y = [c_a \quad c_b \quad \dots \quad c_o \quad c_p] \cdot \begin{bmatrix} p_2 \\ q_5 \\ \vdots \\ p_{44} \\ q_{47} \end{bmatrix} \quad (26)$$

$$B_{5 \times 6}^1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\frac{\mu_1}{K_T} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{B_1 \cdot K_1} & \frac{\mu_1}{B_1 \cdot K_T} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu_1}{M_2} & -\frac{\mu_1}{K_T \cdot K_1} & -\frac{\mu_1^2}{B_1 \cdot K_T} - \frac{1}{B_Q \cdot K_1} & \frac{1}{J} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{K_T} & 0 & -\frac{\mu_2}{K_2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\mu_1}{J} & -\frac{1}{B_2 \cdot K_2} & -\frac{1}{M_2} \end{bmatrix}$$

$$B_{3 \times 7}^2 = \begin{bmatrix} \frac{1}{K_2} & 0 & -\frac{\mu_3}{L_H} & 0 & -\frac{\mu_3}{L_2} & 0 & -\frac{\mu_3}{L_1} \\ 0 & \frac{\mu_3}{M_2} & 0 & -\frac{1}{C_H} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{L_H} & -\frac{1}{C_H \cdot R_H} & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B_{4 \times 10}^3 = \begin{bmatrix} \frac{\mu_3}{M_2} & 0 & 0 & -\frac{R_2}{L_2} & -\frac{1}{C_2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{L_2} & -\frac{1}{C_2 \cdot Z_2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu_3}{M_2} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{R_1}{L_1} & -\frac{1}{C_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{L_1} & 0 & -\frac{1}{L_3} & 0 & -\frac{1}{L_1} \end{bmatrix}$$

$$B_{4 \times 5}^4 = \begin{bmatrix} \frac{1}{C_1} & -\frac{R_3}{L_3} & -\frac{1}{C_3} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{L_3} & -\frac{C_3}{Z_3} & 0 & 0 \\ \frac{1}{C_1} & 0 & 0 & -\frac{R_4}{L_4} & -\frac{1}{C_4} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{L_1} & -\frac{1}{C_4 \cdot Z_4} \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} B_{5 \times 6}^1 & 0_{5 \times 5} & 0_{5 \times 5} \\ 0_{3 \times 4} & B_{3 \times 7}^2 & 0_{3 \times 5} \\ 0_{5 \times 5} & B_{4 \times 10}^3 & 0_{3 \times 1} \\ 0_{3 \times 5} & 0_{4 \times 6} & B_{4 \times 5}^4 \end{bmatrix}$$

Matriz B. Matriz de estados, formada a partir das matrizes  $B^{1-4}$ .

## 4.2 SIMULAÇÕES

Foram realizadas simulações de modo a obter o comportamento tanto da pele quanto da estrutura ocular quando submetidas a dois cenários: saudável e afetado pela DM e, além disso, entender as mudanças nos parâmetros avaliados e como eles podem interferir nas dinâmicas de seus respectivos órgãos.

### 4.2.1 OLHO

Este modelo é baseado na Eq. (17) (pag. 41), relacionando suas variáveis e características físicas, de modo a traduzir o comportamento dinâmico. Os principais parâmetros analisados estão descritos na Tabela 4. Assim, pode-se simulá-los e relacioná-los, avaliando como eles alteram a dinâmica no domínio do tempo.

Neste estudo, foi avaliado o estado  $x_3$  como a saída do sistema, isto é,  $c_3 = 1$ . Para executar as simulações, foram considerados dois cenários: do olho saudável, representado pelas variáveis estabelecidas com valores unitários. Estes valores foram alterados na representação do quadro do olho afetado.

A DER pode levar a pressões elevadas e sangramento nos olhos. Este sangramento causa mudanças no fluxo sanguíneo dos olhos, o que altera o valor de algumas variáveis (inércia da córnea, massa da retina, fricção e constante elástica). A massa da retina, por exemplo, é aumentada, uma vez que é a região onde há aumento no fluxo sanguíneo e sangramento; a inércia da córnea também é alterada devido à variação no movimento de convergência/divergência (também ocasionada pela alteração no fluxo sanguíneo). A fricção e a constante elástica são modificadas, tornando-se mais rígidas, limitando o movimento do olho. O raio foi considerado constante para as análises.

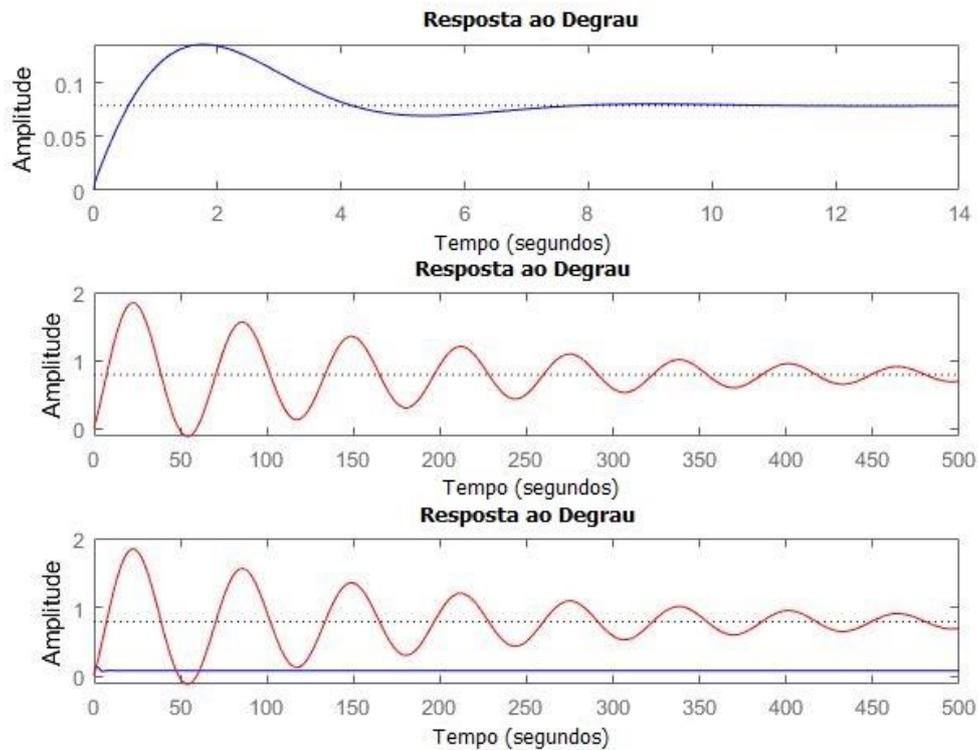
*Tabela 4 Dados utilizados para simular o olho saudável e com DER, para a análise do modelo proposto.*

Olho saudável			Olho com DER		
Parâmetros		Descrição das variáveis	Parâmetros		Descrição das variáveis
$I_1 = J_c$	1 [kg/m <sup>3</sup> ]	Inércia da Córnea	$I_{1er} = J_{cer}$	10 [kg/m <sup>3</sup> ]	Inércia após aumento do fluxo sanguíneo
$I_2 = m$	1 [g]	Massa da Retina	$I_{2er} = m_{er}$	10 [g]	Massa alterada após aumento do fluxo sanguíneo
$R = b$	1 [N.s/m]	Coefficiente de fricção	$R_{er} = b_{er}$	10 [N.s/m]	Coefficiente de fricção alterado, restringindo o movimento do olho
$C = k$	1 [m/N]	Constante elástica para a força de convergência/divergência	$C_{er} = k_{er}$	10 [m/N]	Constante elástica alterada, restringindo o movimento do olho
$n$	12.7 [mm]	Raio dos segmentos anterior-posterior	$n_{er}$	12.7 [mm]	Raio dos segmentos anterior-

					posterior
--	--	--	--	--	-----------

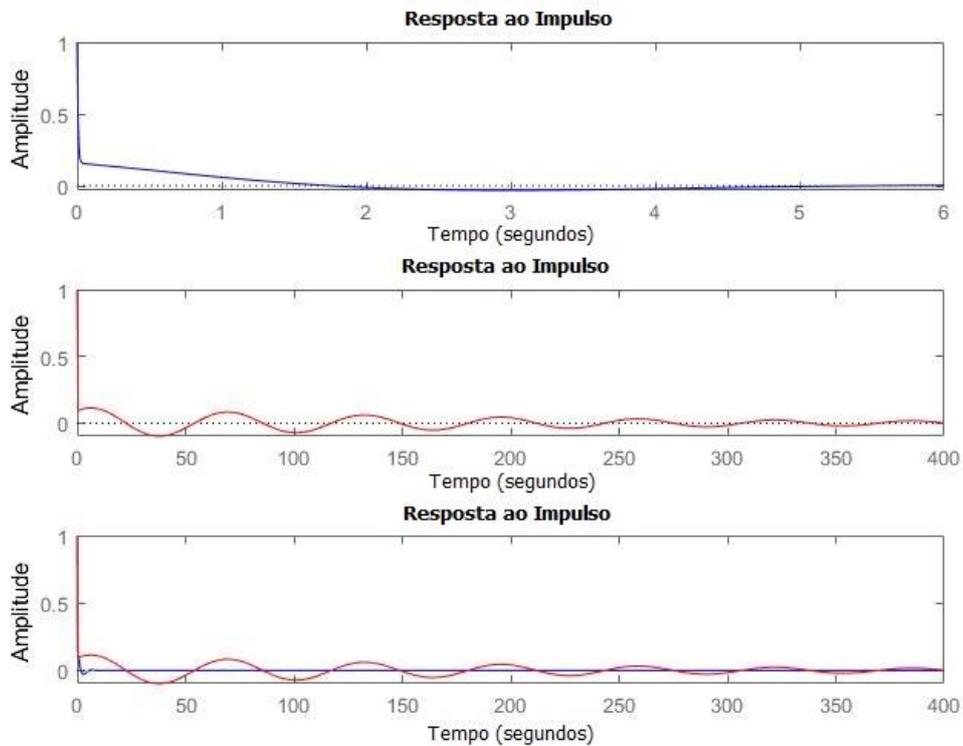
Para analisar os modelos, foram utilizados valores representativos mostrados na Tabela 4, para prever o comportamento dinâmico do sistema. Nas figuras seguintes, o sistema do olho saudável é representado em azul (como SOS) e o sistema do olho com DER, em vermelho (como SDER).

A Figura 9 é composta por três gráficos, ambos representando a resposta ao degrau. O primeiro, representando o SOS, apresenta um pico de amplitude de 0,15 em aproximadamente 1,8 segundos, atingindo estabilidade em aproximadamente 14 segundos. O segundo gráfico da Figura 8 representa o SDER, para o qual foram considerados os valores dos parâmetros multiplicados por 10. Ele mostra um comportamento oscilatório que dura cerca de 500 s, com amplitude máxima de 1,7. O terceiro é a plotagem dos dois anteriores simultaneamente, sendo possível observar a divergência entre eles. O SDER possui uma oscilação dez vezes maior do que o SOS.



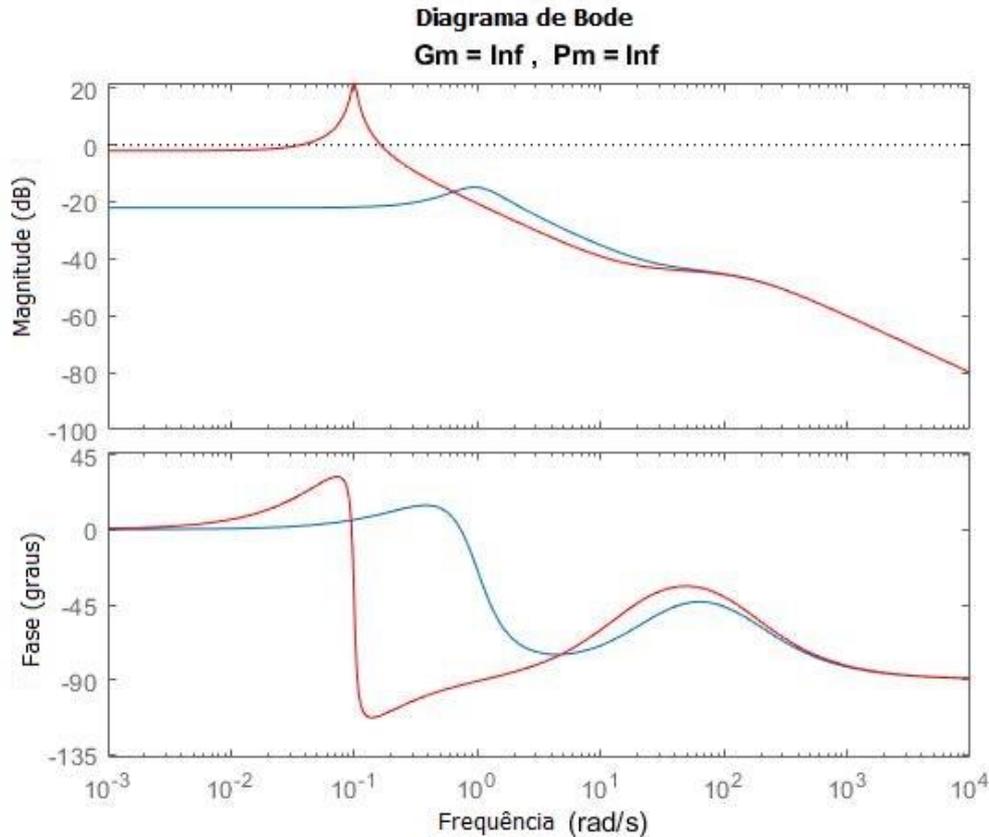
*Figura 9. Comparação da resposta ao degrau dos sistemas saudável (azul) e com DER (vermelho), mostrando que este último apresenta comportamento oscilatório indesejado.*

A Figura 10 traz a resposta dos dois sistemas ao impulso. Nela, ambos os sistemas apresentam comportamento similar ao da Figura 9. Por um lado, o sistema saudável tende a zero em aproximadamente 6 segundos, enquanto o SDER apresenta comportamento oscilatório por mais de 400 segundos.



*Figura 10. Resposta ao impulso de ambos os sistemas, mostrando o comportamento oscilatório do sistema com DER (vermelho) e o comportamento estável do sistema do olho saudável (azul).*

Na Figura 11 é retratado o Diagrama de Bode dos dois modelos. A largura de banda permite avaliar a capacidade de reproduzir o sinal de entrada. Pelos gráficos, nota-se que o SDER possui um pico de ressonância maior e em uma frequência menor em comparação ao SOS. Este comportamento é devido ao coeficiente de amortecimento ( $\zeta$ ) do sistema, que possui uma ação inversa: quanto menor for  $\zeta$ , maior será o pico de ressonância. O SDER também apresenta ganho estático mais elevado e seu comportamento oscilatório afeta diretamente o diagrama de fase, tornando-o mais abrupto, enquanto o SOS possui uma transição mais sutil.



*Figura 11. Diagrama de Bode representando o comportamento da amplitude (dB) e fase (graus), respectivamente, dos sistemas olho saudável (azul) e olho com DER (vermelho). O sistema adoecido apresenta maior pico de ressonância e uma queda abrupta de fase.*

Para analisar a possibilidade de alteração do ganho do sistema, foi simulado o *Root Locus* dos dois sistemas em malha fechada, como pode ser observado na Figura 12. O gráfico (a) representa o SOS, mostrando uma gama mais ampla de posições nos eixos Imaginário e Real. Isto permite que o ganho do sistema possa ser alterado, fornecendo mais energia ao sistema sem desestabilizá-lo. Por outro lado, o SDER, representado pelo gráfico (b), possui raízes mais próximas ao eixo imaginário, contribuindo para o comportamento oscilatório do sistema.

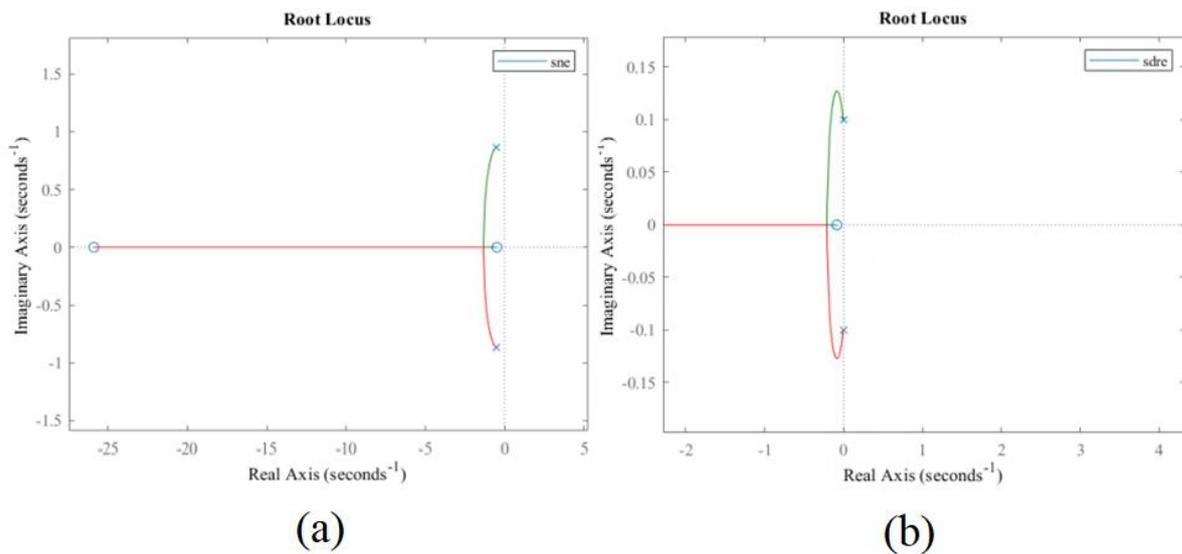


Figura 12. Root Locus em malha fechada dos sistemas a) saudável; e b) afetado pela DER.

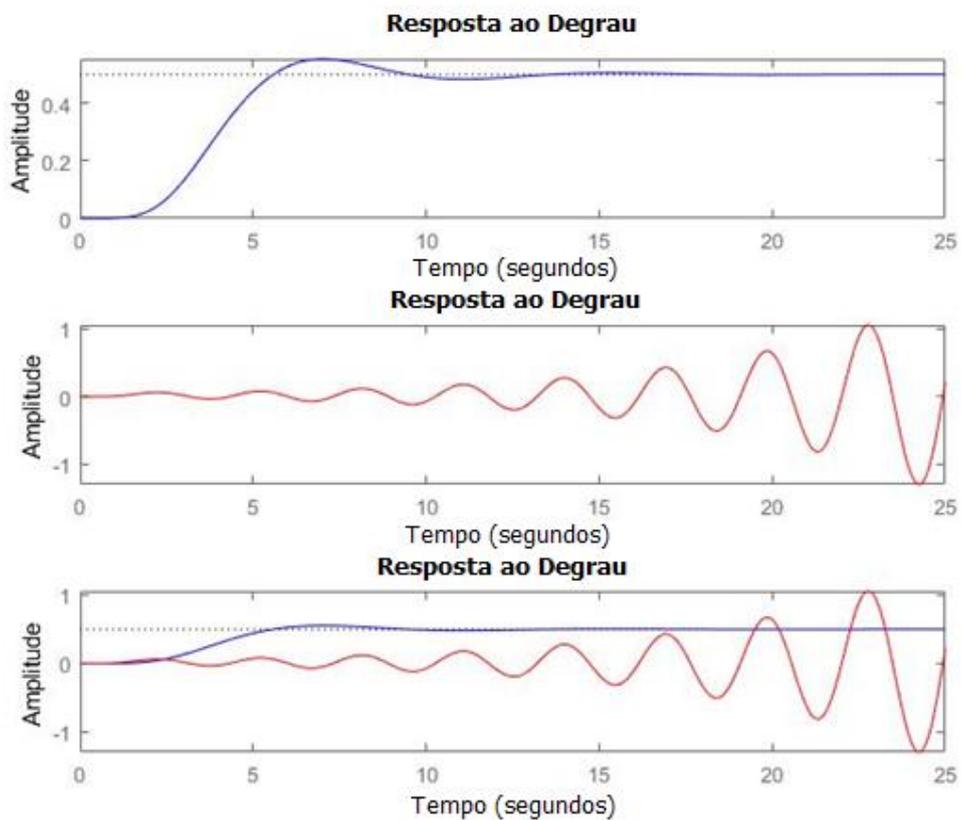
#### 4.2.2 PELE

O modelo proposto para a pele é baseado nas equações de estado apresentadas no capítulo anterior. Neste trabalho, foi avaliado o estado  $p_{22}$  como a saída do sistema e, portanto,  $c_7 = 1$ . Neste modelo também foram considerados dois cenários: o da pele saudável e da pele enferma. A pele saudável foi representada por valores unitários, enquanto alterações foram feitas para simular a pele afetada.

O DM causa uma redução na massa da pele, deixando mais fina, bem como há um aumento em sua rigidez, deixando a pele mais vulnerável a diversos tipos de lesões. Naemi *et al.* (2016) relata que há uma perda de cerca de 45% da massa da pele quando um paciente está acometido pelo DM, porém sua rigidez aumenta aproximadamente de 160%. Assim sendo, no modelo proposto, cada elemento de massa foi multiplicado por um fator de 0,45, por conta da redução da espessura da pele. Por outro lado, tanto os elementos capacitivos e resistivos foram multiplicados por um fator de 2,6, representando este aumento da rigidez. Para analisar os modelos, foram utilizados estes

valores para prever o comportamento dinâmico do sistema. Nas figuras seguintes, o sistema da pele saudável é representado em azul (como SPS) e o sistema da pele enferma, em vermelho (como SPE).

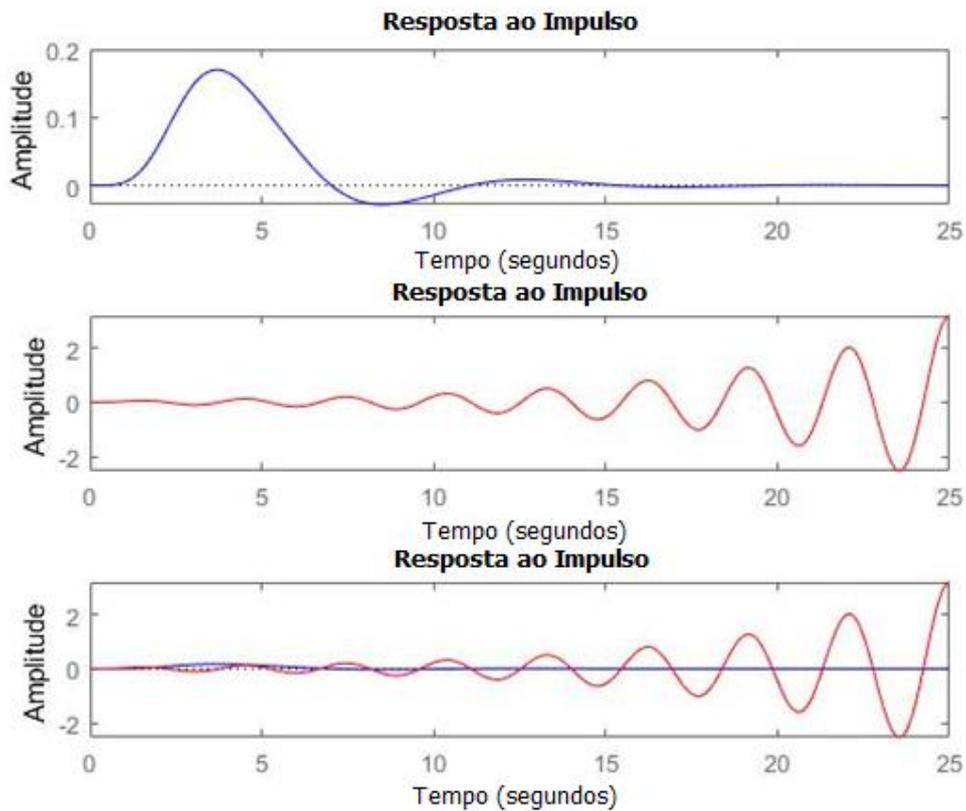
A Figura 13 foi montada a partir de três gráficos, todos representando a resposta ao degrau dos sistemas. O primeiro retrata o SPS, apresentando um pico de aproximadamente 0,5 em cerca de 7 segundos, atingindo a estabilidade em aproximadamente 15 segundos. O segundo gráfico mostra o comportamento oscilatório instável do SPE. O terceiro gráfico representa uma comparação entre os dois anteriores.



*Figura 13. Resposta ao degrau unitário dos modelos da pele saudável (azul) e da pele ulcerada (vermelho), mostrando a instabilidade do sistema enfermo.*

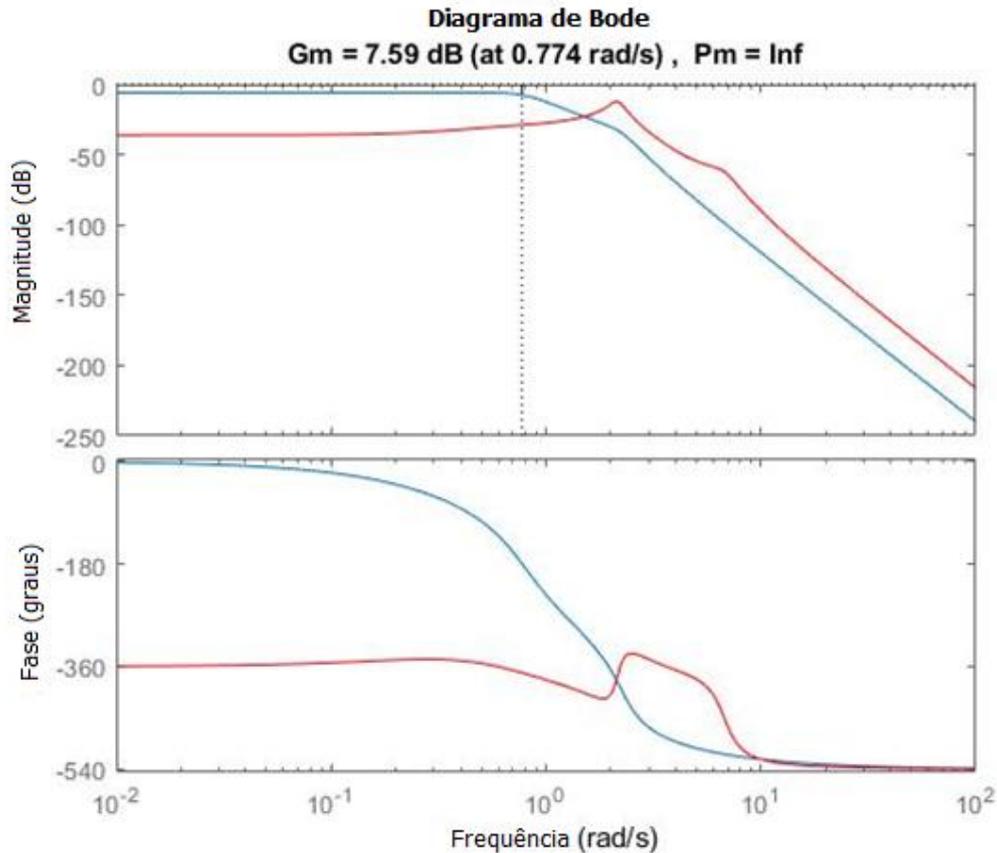
A Figura 14 apresenta a resposta ao impulso dos sistemas. De maneira similar à imagem anterior, o primeiro gráfico trata o SPS, o segundo, o SPE e o terceiro, uma

comparação entre os dois. Da mesma forma, o sistema saudável tende a zero em aproximadamente 20 segundos, enquanto o SPE apresenta comportamento instável.



*Figura 14. Resposta ao Impulso dos dois sistemas relativos à pele, novamente apresentando instabilidade no sistema da pele ulcerada (vermelho) e estabilidade no sistema saudável (azul).*

Na Figura 15, pode-se observar o Diagrama de Bode dos dois modelos. É possível notar que o comportamento do modelo da pele é similar ao do olho: o sistema instável possui um pico de ressonância e seu comportamento oscilatório afeta o diagrama de fase, tornando-o mais brusco, enquanto o sistema estável apresenta um comportamento mais suave.



*Figura 15. Diagrama de Bode do comportamento dos sistemas da pele humana em magnitude (dB) e fase (graus), respectivamente. O sistema instável (vermelho) apresenta um pico de ressonância alto, bem como uma transição abrupta de fase, enquanto o sistema saudável (azul) apresenta suavidade na transição de fase.*

A Figura 16 (a), pode-se observar o *Root Locus* do SPE, mostrando todos os polos presentes no semiplano esquerdo. O gráfico (b) traz uma ampliação que permite examinar com mais detalhes o *Root Locus* do sistema. Por outro lado, o *Root Locus* do SPE, apresentado em (c) e ampliado em (d), permite observar que há um par complexo conjugado de raízes no semiplano direito, resultando na instabilidade do sistema.

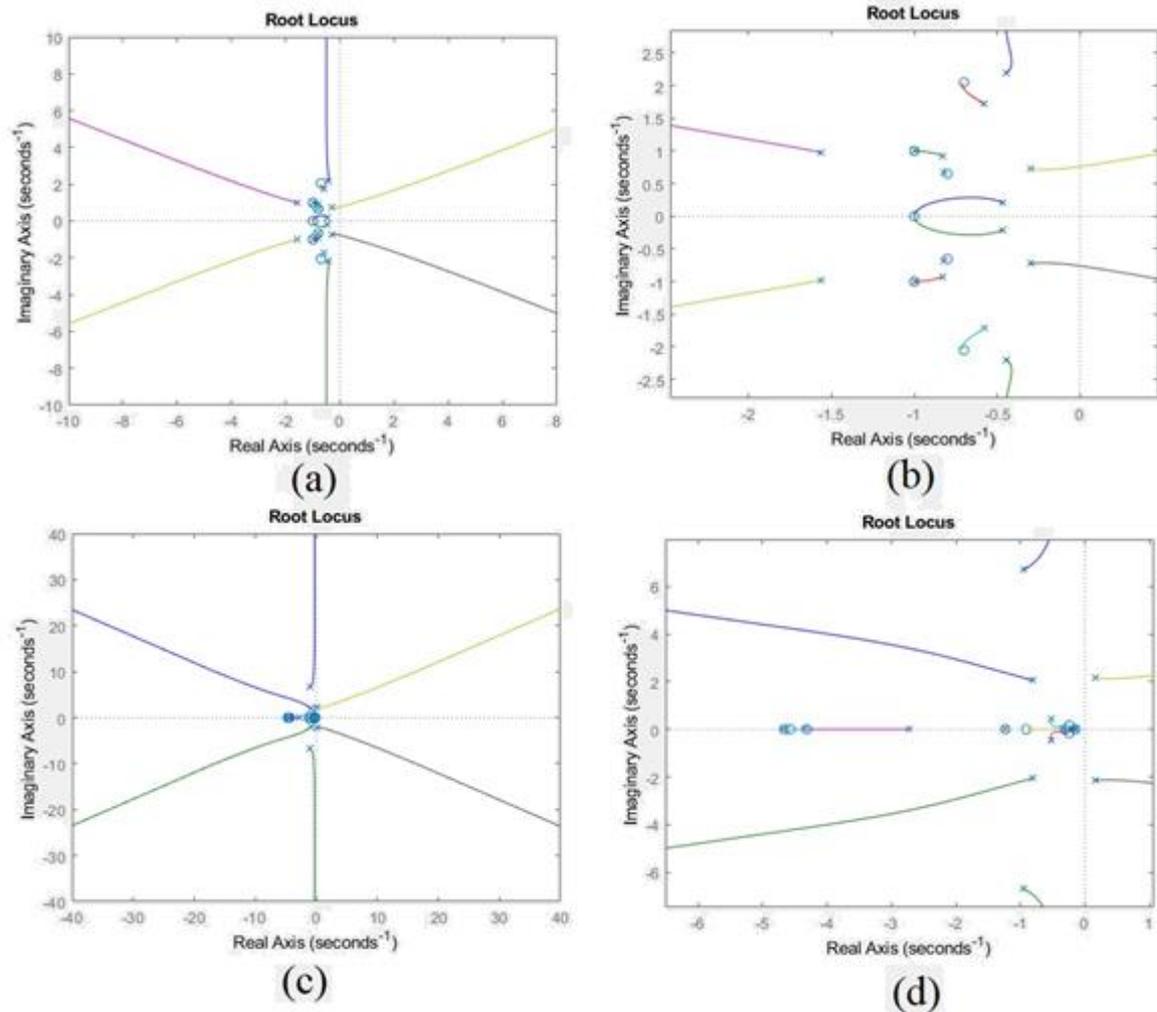


Figura 16. Traço do Root Locus em malha fechada: (a) Sistema saudável; (b) Ampliação do Root Locus do sistema saudável; (c) Sistema enfermo; (d) Ampliação do Root Locus do sistema enfermo.

Os comportamentos analisados nesta seção por meio de simulações utilizando o *software* MATLAB® mostram que modelos matemáticos podem ser utilizados para diagnosticar e quantificar o desempenho de processos biológicos, utilizando as mesmas ferramentas matemáticas que sistemas físicos. Isto nos permite enxergar os diversos tipos de tratamentos existentes como controladores.

Ambos os modelos apresentaram respostas semelhantes a diversos estímulos. Os sistemas saudáveis apresentaram resposta estável e com baixo tempo de acomodação, conforme esperado. Embora o sistema do olho com DER tenha se estabilizado, sua resposta permaneceu oscilatória por tempo prolongado. Por outro lado, o sistema pele ulcerada apresentou instabilidade em todas as simulações realizadas.

O Diagrama de Bode dos modelos também apresentou desempenho similar; de um lado, ambos os sistemas instáveis apresentaram um pico de ressonância no diagrama de magnitude e uma transição brusca no diagrama de fase, enquanto os sistemas estáveis apresentaram uma transição mais sutil. O traço do *Root Locus* ajuda a entender este comportamento: o sistema da pele ulcerada possui raízes no semiplano direito, o que causa instabilidade no sistema. O sistema do olho afetado apresentou um tempo oscilatório prolongado, conquanto suas raízes estão localizadas no semiplano esquerdo, todavia bem próximas ao eixo imaginário.

Ambos os modelos apresentaram resultados satisfatórios, pois representaram devidamente cada cenário: um sistema saudável é estável, enquanto um sistema adoecido apresenta comportamento oscilatório, podendo apresentar instabilidade.

## 5 CONCLUSÃO

Em todo o universo, relações matemáticas regem o comportamento de todos os seus elementos, desde um átomo até a maior das estrelas. Modelos matemáticos são de vital importância para descobrir e simplificar os fenômenos que nos cercam, sejam eles físicos, químicos ou biológicos. Este conhecimento é de grande valia para se avaliar como os elementos de um sistema interagem entre si, pois torna possível adaptar e aprimorar os processos que interagem com este sistema.

Pessoas com DM podem ter suas rotinas diárias drasticamente transformadas devido a alterações fisiológicas decorrentes da doença. Dentre estas mudanças, está a possibilidade de desenvolver complicações, como o Pé Diabético, o qual, se não for tratado, pode levar a amputações. Outrossim, a Retinopatia Diabética, quando não tratada, pode levar à perda de visão ou até mesmo cegueira total. Portanto, o desenvolvimento de modelos matemáticos para descrever o comportamento do olho e da pele serve como uma oportunidade para determinar e quantificar a presença do DM.

De modo a correlacionar uma condição saudável com uma enferma, foram atribuídos valores aproximados, gerando apenas dados representativos. Utilizando estes dados, foi possível prever um comportamento dinâmico dos dois órgãos sob diferentes circunstâncias, baseado em valores subjetivos. Esta análise, baseada em trabalhos anteriores de modelos complexos bio-inspirados presentes na literatura (ROSA; RODRIGUES; SOUZA, 2014)(OLIVEIRA; ROSA, 2018) proporcionam uma visão geral do desempenho tanto do olho quanto da pele.

Os elementos destes sistemas podem ser redefinidos e correlacionados a outras patologias, como a catarata para o olho e uma lesão na pele. Não obstante, outros trabalhos demonstram aprimoramentos na assistência médica na aplicação de modelos BG para diferentes membros do corpo humano, há poucos estudos para o olho com DER ou pele humana na literatura. Esta falta de pesquisas similares dificulta a avaliação da acurácia dos resultados. Ainda assim, os resultados demonstraram confiabilidade e estabilidade do modelo desenvolvido e teve um desempenho satisfatório, quando comparado a outros modelos existentes na literatura.

Na literatura, é possível determinar como a distribuição de pressão ao longo do órgão, a idade e outros fatores, afetam o comportamento do olho e da pele. Contudo, como se trata de um estudo preliminar, não foi possível analisar todas as influências, devido ao alto grau de complexidade que demandaria.

Para futuros trabalhos, é de interesse que haja uma procura na literatura por valores mais exatos dos elementos que compõem os modelos propostos ou, caso seja necessário, realizar experimentos, com coleta de material, para mensurar as propriedades direta ou indiretamente. Desta forma, será determinado um modelo mais realista, com maior confiabilidade. A obtenção de um modelo mais robusto também permite a análise de diferentes tratamentos (lente de látex natural para o olho e o equipamento Rapha para a pele) como controladores para os sistemas, isto é, de que forma eles modificam o sistema. Estas análises visam contribuir para o desenvolvimento da Teoria de Controle Orgânico dentro do campo da Engenharia Biomédica.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADOLFO, G. et al. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. v. 32, n. 1, p. 3–13, 2016.
- ALBERTO, T. et al. Efeitos do Diodo Emissor de Luz (LED) Vermelho na Estimulação de Fibroblastos: Ênfase na Reparação Tecidual. **Revista Intellectus**, v. 1, n. 33, p. 94–105, 2016.
- ALBUQUERQUE, I. O. DE. **Ensaio clínico para a avaliação da segurança e eficácia da terapia fotodinâmica mediada por nanoemulsão de al-cl-ftalocianina no tratamento do carcinoma basocelular de pele.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- ANDRADE, T. A. M. DE. **Atividade da biomembrana de látex natural da seringueira Hevea brasiliensis na neoformação tecidual em camundongos.** Ribeirão Preto: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, set. 2007.
- ANDRADE, T. A. M. DE. **Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração F1 do látex da seringueira Hevea brasiliensis na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos.** Ribeirão Preto: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, fev. 2012.
- ANTONETTI, D. A.; KLEIN, R.; GARDNER, T. W. Diabetic Retinopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 13, p. 1227–1239, 2012.
- ARAÚJO, H. L. L. DE. **Efeitos de combinações entre o ácido anacárdico derivado da casca da castanha do caju (Anacardium occidentale) e o óleo de açaí (Euterpe oleracea Mart.), livres ou nanoestruturados, no tratamento de células de câncer de pele não melanoma, in vitro.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- ARAUJO, M. M.; MASSUDA, E. T.; HYPPOLITO, M. A. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural latex biomembrane implant from the rubber tree Hevea brasiliensis. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 8, p. 566–571, ago. 2012.
- ATTWELL, D. et al. What is a pericyte? **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 36, n. 2, p. 451–455, 2016.
- BANDELLO, F. et al. Diabetic Macular Edema. **Developments in Ophthalmology**, v.

58, p. 102–138, 2017.

BETANCUR, M. O. **Estratégias para integração múltipla de cassetes de expressão no genoma de *Komagataella phaffii***. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

BOLINA-MATOS, R. DE S. **Efeitos da Biomembrana de Látex Natural (*Hevea brasiliensis*) em pele de ratos Wistar submetidos à lesão térmica corporal por escaldamento**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2008.

BORSARI, F. N. **Efeito da aplicação da membrana de látex natural e do extrato da pele de rã (*Lithobates catesbiana*) (Shaw, 1802), em feridas cirurgicas em Ratos Wistar**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), jul. 2008.

BORUTZKY, W. Bond Graph Based Physical Systems Modelling. In: **Bond Graph Methodology: Development and Analysis of Multidisciplinary Dynamic System Models**. [s.l: s.n.]. p. 17–88.

BRANDÃO, M. L. et al. Prótese Vascular Derivada do Látex. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 2, p. 130–141, 2007a.

BRANDÃO, M. L. et al. Prótese vascular derivada do látex. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 2, p. 130–141, jun. 2007b.

BRASIL. SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica. . 2018.

BRASILEIRO, J. L. et al. Pé diabético : aspectos clínicos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 1, p. 11–21, 2005.

BROWN, K. The cost of standing strong for replacement. **Alternatives to laboratory animals : ATLA**, v. 43, n. 1, p. P5–P7, 2015.

CHAN, A. D. C. et al. A Reflection on Biomedical Engineering Ethics Education from Multiple Perspectives. **Ethics in Biology, Engineering and Medicine: An International Journal**, v. 4, n. 3, p. 199–209, 2013.

CHELUVAPPA, R.; SCOWEN, P.; ERI, R. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 5, n. 4, p. 1–14, 2017.

COELHO, J. M. **Nanocápsulas com núcleo de óleo de rícino e invólucro de poli(metil vinil co-anidrido maleico) contendo doxorrubicina: Desenvolvimento e avaliação de sua atividade citotóxica contra células de câncer de mama humano e murino in vitro**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

- COSTA, A. M. et al. Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. **Enfermagem Revista**, v. 18, n. 1, p. 58–74, 2015.
- CUBAS, M. R. et al. Pé diabético : orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. v. 26, n. 3, p. 647–655, 2013.
- CURCIO, C. A.; ALLEN, K. A. Topography of Ganglion Cells in Human Retina. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 300, n. 1, p. 5–25, 1990.
- DEMIDOVA-RICE, TATIANA N., HAMBLIN, MICHAEL R., HERMAN, I. M. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care. **Adv Skin Wound Care**, v. 25, n. 7, p. 304–314, 2012.
- DICKINSON, L. E.; GERECHE, S. Engineered Biopolymeric Scaffolds for Chronic Wound Healing. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. August, p. 1–12, 2016.
- DUNCAN, B. B. et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states : findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 90–101, 2017.
- DUNYACH-REMY, C. et al. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers : Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. **Toxins**, v. 8, n. 7, p. 1–20, 2016.
- EL-HILALY, R.; ELSHAZLY, O.; AMER, A. The Foot The role of a total contact insole in diminishing foot pressures following partial first ray amputation in diabetic patients. **The Foot**, v. 23, n. 1, p. 6–10, 2013.
- ELNAR, T. V; AILEY, T. B. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. **The Journal of International Medical Research**, v. 37, n. 5, p. 1528–1542, 2009.
- FADAFEN, M. K.; MEHRSHAD, N.; RAZAVI, S. M. Detection of Diabetic Retinopathy Using Computational Model of Human Visual System. **Biomedical Research (India)**, v. 29, n. 9, p. 1956–1960, 2018.
- FERREIRA, P. G. **Avaliação do Efeito da Membrana de Látex de Hevea brasiliensis no Reparo de Defeito da Parede Abdominal de Rato**. [s.l.] Universidade Federal de Alfenas, 2007.
- FOLKMAN, J.; KLAGSBRUN, M. Angiogenic factors. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4787, p. 442–7, jan. 1987.

- FONDI, K. et al. Retinal Oxygen Extraction in Individuals with Type 1 Diabetes with No or Mild Diabetic Retinopathy. **Diabetologia**, v. 60, n. 8, p. 1534–1540, 2017.
- FRADE, M. A. C. **Úlcera de perna: caracterização clínica e perfil imunohistopatológico da cicatrização na presença da biomembrana de látex natural da seringueira Hevea brasiliensis**. Ribeirão Preto: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, fev. 2003.
- FRADE, M. A. C. et al. Curativo de biomembrana vegetal e hipersensibilidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 885–891, out. 2011.
- FRANCO, A. L. et al. Pesquisas em animais: uma reflexão bioética. **Acta Bioethica**, v. 20, n. 2, p. 247–253, 2014.
- FRIOLANI, M. **Utilização da biomembrana de látex de seringueira (Hevea brasiliensis) em lesões diafragmáticas de coelhos: estudo experimental**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), set. 2008.
- FU, X. et al. Progression of Diabetic Capillary Occlusion: A Model. **PLoS Computational Biology**, v. 12, n. 6, p. 1–46, 2016.
- GANGA, M. V. M. et al. Sciatic nerve regeneration in rats by a nerve conduit engineering with a membrane derived from natural latex. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 12, p. 885–891, 2012.
- GAWTHROP, P. J.; BEVAN, G. P. Bond-Graph Modeling. **IEEE Control Systems Magazine**, v. 27, n. 2, p. 24–45, 2007.
- HEHER, P. et al. Fibrin-based delivery strategies for acute and chronic wound healing. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 129, p. 134–147, 2018.
- HENRIQUES, J. et al. Diabetic Eye Disease. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 1, p. 107–113, 2015.
- HERCULANO, R. **Desenvolvimento de membrana de látex natural para aplicações médicas**. [s.l.] University of São Paulo, 2009.
- HILGERT, G. R.; TREVIZAN, E.; SOUZA, J. M. DE. Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética. v. 78, n. 5, p. 321–326, 2019.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Eighth edition 2017**. Bruxelas: [s.n.].
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas, 8th edn**. Brussels, Belgium: [s.n.].

- IZADI, M. et al. Efficacy of Comprehensive Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcer Healing. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 822–825, 2019.
- JNEID, J. et al. The diabetic foot microbiota: A review. **Human Microbiome Journal**, v. 5–6, n. July, p. 1–6, 2017.
- KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European Journal of Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 1–12, 2001.
- KHALAF, K. et al. Gait alterations in the UAE population with and without diabetic complications using both traditional and entropy measures. **Gait and Posture**, v. 58, n. July, p. 72–77, 2017.
- LANDI, M. S.; SHRIVER, A. J.; MUELLER, A. Consideration and checkboxes: incorporating ethics and science into the 3Rs. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 54, n. 2, p. 224–30, 2015.
- LEE, V. et al. Design and Fabrication of Human Skin. **Tissue Engineering Part C, Methods**, v. 20, n. 6, p. 473–484, 2014.
- LEITÃO, E. C. DE V. **Terapia fotodinâmica mediada por cloreto alumínio-ftalocianina em nanoemulsões para tratamento de pacientes com queilite actínica : análise clínica e histopatológica**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- LIU, L. et al. Bacterial distribution, changes of drug susceptibility and clinical characteristics in patients with diabetic foot infection. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 16, n. 4, p. 3094–3098, 2018.
- LJGHAMI, M. A. E. A.; ABOOR, S. U. S.; IK, S. A. A. M. Emerging Innovative Wound Dressings. **Annals of Biomedical Engineering**, 2018.
- LOPES, F. A. C. **Perfil taxonômico e funcional microbiano em ambientes aquáticos**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2016.
- LÓPEZ-DELIS, A. et al. Characterization of the Cicatrization Process in Diabetic Foot Ulcers Based on the Production of Reactive Oxygen Species. **Journal of Diabetes Research**, v. 2018, p. 1–10, 2018.
- LUIZ CLAUDIO CANDIDO. **Nova Abordagem no Tratamento de Feridas**. São Paulo: SENAC, 2001.
- MACIEL, E. P. **Regulação da biologia de células dendríticas humanas por**

- Escherichia coli uropatogênica (UPEC).** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- MAIA, L. J. **Avaliação da atividade como chaperona e do potencial imunodiagnóstico da proteína TCTP de Paracoccidioides Spp.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- MEDEIROS, F. L. F.; ALBUQUERQUE, L. Experimentação Animal: Um Combate Jurídico nas Universidades Brasileiras. p. 65–83, 2015.
- MEEK, K. M.; KNUPP, C. Corneal structure and transparency. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 49, n. July 2015, p. 1–16, 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual do Pé Diabético.** [s.l: s.n.].
- MORALES, M. M. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade? **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 33–36, 2008.
- MOURA, L. D. DE. **Tratamento de câncer de mama utilizando terapia fotodinâmica com nanoemulsões de Ftalocianina de cloro alumínio.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- MRUE, F. et al. Evaluation of The Biocompatibility of a New Biomembrane. v. 7, n. 2, p. 277–283, 2004a.
- MRUE, F. et al. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. **Materials Research**, v. 7, n. 2, p. 277–283, 2004b.
- MRUÉ, F. **Substituição do esôfago cervical por prótese biossintética de látex. Estudo experimental em cães.** [s.l.] University of São Paulo, Ribeirão Preto, 1996.
- MRUÉ, F. **Neoformação tecidual induzida por biomembrana de látex natural com polilisina: aplicabilidade na neoformação esofágica e da parede abdominal. Estudo experimental em cães.** [s.l.] University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.
- NAEMI, R. et al. Viscoelasticity in Foot-Ground Interaction. **Intech**, v. i, p. 13, 2016.
- NÓBREGA, M. M. **Desenho , caracterização e encriptação de peptídeos bioativos como estratégia para o processo de entrega e otimização do perfil de atividade.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- NOGUEIRA, R. DE M. **Fístula oronasal em cão: reparo com flape simples associado a fator proteico angiogênico purificado do látex de seringueira, veiculado com matriz de esponja de colágeno : estudo experimental.** [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), out. 2009.

- OLIVEIRA, D.; ROSA, S. Analysis of Energy Harvesting in a New Prosthetic Foot Via Bond Graph Method. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 12, p. 2857–2863, 2018.
- PAIXÃO, R. L. As Comissões de Ética no uso de animais. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.
- PAIXÃO, R. L.; SCHRAMM, F. Experimentação Animal: Razões E Emoções Para Uma Ética. 2001.
- PANAYIDOU, K. et al. GetReal in Mathematical Modelling: A Review of Studies Predicting Drug Effectiveness in the Real World. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 3, p. 264–277, 2016.
- PAULO, M.; SILVA, M.; AUGUSTO, M. Biomembrana de látex natural ( *Hevea brasiliensis* ) com polilisina a 0 , 1 % para Herniorrafia perineal em um cão peri. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 79–82, 2005.
- PEREIRA, F. G. F. et al. Abordagem Clínica de Enfermagem na Prevenção do Pé Diabético. **Rev Bras Promoc Saude**, v. 26, n. 4, p. 498–504, 2013.
- PERES, A. C. C. et al. Uso de DSC na Determinação de Parâmetros de Vulcanização de Látex de Borracha Natural. v. 16, p. 61–65, 2006.
- PINHO, E. C. C. M. DE et al. Uso Experimental da Biomembrana de Látex na Reconstrução Conjuntival. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 67, n. 2, p. 27–32, 2004a.
- PINHO, E. C. C. M. DE et al. Experimental use of latex biomembrane in conjunctival reconstruction. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 1, p. 27–32, fev. 2004b.
- PINHO, E. C. C. M. et al. The Study of the Use of a Latex Biomembrane and Conjunctival Autograft in Rabbit Conjunctiva Wound Healing. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 81, n. 2, p. 125–129, 2018.
- PIRES, J. G. Na importância da biologia em engenharias : biomatemática e bioengenharias. **XX Simpósio de Engenharia de Produção**, p. 1–12, 2013.
- PISCIOTTA, C.; SHY, M. E. Neuropathy. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l: s.n.]. v. 148p. 653–665.
- PISTRITTO, G. et al. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of

its modulators and targeted therapeutic strategies. **Aging**, v. 8, n. 4, p. 603–619, 2016.

PULLAR, J. M.; CARR, A. C.; VISSERS, M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. **Nutrients**, v. 9, n. 8, p. 1–27, 2017.

PY-DANIEL, K. R. **Desenvolvimento e aplicação biológica de nanossistemas contendo o fotossensibilizante cloreto de alumínio ftalocianina**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

QUEGE, G. E. et al. Comparison of the activity of fatty essential acids and biomembrane in the microbiota of infected chronic wounds. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 4, p. 890–905, 2008.

RASK-MADSEN, C.; KING, G. L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 1, p. 20–33, 2013.

RAYMUNDO, M. M; GOLDIM, J. R. O Uso De Animais Em Pesquisas Científicas. **Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015**, v. 1, n. 3, p. 1–8, 2015.

REDORAT, F. S. **Avaliação in vitro da inibição da atividade de proteínas RAS por derivados de quinolonas no modelo câncer pancreático humano**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

REIS, M. D. C. DOS. **Sistema indutor de neoformação tecidual para pé diabético com circuito emissor de luz de LEDs e utilização do látex natural**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2013.

RIBEIRO, D. J. S. **O papel do sistema de secreção do tipo VI (TSS6) bacteriano na ativação dos inflamassomas durante a resposta imunológica inata**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

RIBEIRO, J. A.; ROSA, S. S. R. F.; OLIVEIRA, D. S. Biomaterial Latex Manufactured Occlusion Contact Lens: Proposal for Amblyopia Treatment. **International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)**, v. 2, n. September, p. 65–69, 2015.

RICOU, M. M.; MESTRADO, C. DE. **Rodrigo Muniz da Silva Experimentação Animal : Objeção ao Sacrifício do Outro**. [s.l.: s.n.].

RITTES, P. F. D. A. G. Úlceras de estase dos membros inferiores: uma nova abordagem terapêutica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 71, n. 4, p. 295–297, 2005.

RODRIGUES, S. DE S. **Desenvolvimento de um Sistema de Controle de Fluxo**

- Esofagiano para o Tratamento da Obesidade.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2008.
- ROSA, M. F. F.; RODRIGUES, S.; SOUZA, Ê. K. F. DE. Sistema complexo bio inspirado – Modelagem matemática da pele humana via Bond Graph. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**, v. 10, n. 2, p. 49–56, 2014.
- ROSA, S. DE S. R. F. et al. Diabetes Ground Control: A Novel System for Correcting Anomalous Stride in Diabetic Patients. In: **IntechOpen**. [s.l: s.n.]. p. 13.
- ROSA, S. S. R. F. et al. Modelagem matemática da tíbia humana usando Bond Graph. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 29, n. 4, p. 329–342, 2013.
- SACCO, I. C. N.; AMADIO, A. C. A study of biomechanical parameters in gait analysis and sensitive cronaxie of diabetic neuropathic patients. **Clinical Biomechanics**, v. 15, n. 3, p. 196–202, 2000.
- SAHLE, F. F.; BODO, G.; WOHLRAB, J. Skin Diseases Associated with the Depletion of Stratum Corneum Lipids and Stratum Corneum Lipid Substitution Therapy. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 28, n. 1, p. 42–55, 2015.
- SAMPAIO, M. C. **Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões à base de óleo de buriti (Mauritia flexuosa) para avaliação de efeitos biológicos em células de câncer de mama in vitro.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- SILVA, J. P. et al. Infusion Pump : Bond Graph Mathematical Modeling for Blood Pressure Control. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 1569–1573, 2018.
- SINGER, A. J.; CLARK, R. A. F. Cutaneous Wound Healing. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738–746, set. 1999.
- SMITH, K. et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers : characterising the microbiome of ulcers. **BMC Microbiology**, p. 1–12, 2016.
- SOARES, S. C. et al. Úlceras de perna: Tratamento e cicatrização. **HU rev**, v. 30, n. 2, p. 16–19, 2004.
- SORG, H. et al. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. **European Surgical Research**, v. 58, n. 1–2, p. 81–94, 2017.
- SOUSA, L. C. A. DE et al. Biomembrana de látex: novo método para o revestimento da cavidade aberta nas timpanomastoidectomia. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, n. 3, p. 331–336, jun. 2007.
- SOUSA, L. H. DE et al. Morphologic evaluation of the use of a latex prosthesis in

- videolaparoscopic inguinoplasty: an experimental study in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 26, n. suppl 2, p. 84–91, 2011.
- TAKEO, M.; LEE, W.; ITO, M. Wound Healing and Skin Regeneration. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 2015.
- TALIERI, I. C. et al. Natural latex graft in lamellar and penetrating sclerectomies in rabbits. **Ciência Rural**, v. 39, n. 6, p. 1815–1822, set. 2009.
- TAN, W. S. et al. Improvement of diabetic wound healing by topical application of Vicenin-2 hydrocolloid film on Sprague Dawley rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 1, p. 1–16, 2019.
- TING, D. S. W.; CHEUNG, G. C. M.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 44, n. 4, p. 260–277, 2016.
- TORABI, M. et al. The Human Eye and Adaptive Optics. **Intech**, v. i, n. tourism, p. 13, 2016.
- TORRES, B. Entropy in the Analysis of Gait Complexity: A State of the Art. **British Journal of Applied Science & Technology**, v. 3, n. 4, p. 1097–1105, 2013.
- UÇKAY, I. et al. Diabetic foot infections: What have we learned in the last 30 years? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 40, p. 81–91, 2015.
- UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA (UNIARA). **Guia de Feridas**. Araraquara: [s.n.].
- VÉLEZ, P. R. C. **Nanopartículas de prata na presença de ácido húmico em meio aquoso : caracterização físico-química e avaliação toxicológica em modelo zebrafish (Danio rerio)**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- VICENTE, A. M. Core Set E Participação Pública. 2014.
- Vigitel brasil 2016**. . [s.l: s.n.].
- WANG, J.; TIE, B.; WELKOWITZ, W. Modeling Sound Generation in Stenosed Coronary Arteries. **IEEE Transactions of Biomedical Engineering**, v. 37, n. 11, p. 1087–1094, 1990.
- WANG, P. et al. Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 81, n. 2, p. 94–101, 2018.
- WONG, T. Y. et al. Diabetic retinopathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n.

March, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **GLOBAL REPORT ON DIABETES.**

Genebra: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on diabetes.** Geneva,

Switzerland: [s.n.].

WU, L. et al. Classification of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema.

**World Journal of Diabetes**, v. 4, n. 6, p. 290–294, 2013.

ZHAO, R. et al. Inflammation in chronic wounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1–14, 2016.

ZIMMERMANN, M. et al. Teste de Biocompatibilidade e Resistência de Membranas de Látex em Cães. **Ciência Rural**, v. 37, n. 6, p. 1719–1723, 2007.

ZIMMERMANN, M. et al. Membrana de látex natural de *Hevea brasiliensis* auxilia no processo de reparação tecidual em bovinos. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 3, p. 741–748, 2018.

ZWOLIŃSKA, J. The use of animals in experiments. **Ethics of animal use**, p. 103–117, 2013.

## **7 ANEXOS**

# A) BIOÉTICA NA PESQUISA DE ENGENHARIA BIOMÉDICA: DIMINUIÇÃO DO USO DE ANIMAIS EM EXPERIMENTOS CIENTÍFICOS

Artigo publicado na Revista Interdisciplinar de Pesquisa em Engenharia no dia 26/08/2018

**Resumo:** Atividades de pesquisa utilizando animais são realizadas desde a antiguidade, o bem-estar do animal não era prioridade. Com a evolução da pesquisa, houve, também, a crescente preocupação com a ética e métodos que poderiam substituir o uso de cobaias animais nos experimentos científicos. Tal conscientização manifestou-se já no início do século XIX, na Inglaterra, com o surgimento de movimentos que se dedicavam a mudar as atitudes do homem em relação aos animais. Desde então, ativistas argumentam que métodos alternativos são capazes de substituir a utilização de animais em pesquisa, e que, por isso, a utilização de seres vivos é considerada como obsoleta. Por outro lado, alguns cientistas argumentam que a experimentação é o que traz frutos das pesquisas. O presente trabalho apresenta um levantamento de dissertações e teses defendidas no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília no ano de 2017 que realizaram testes *in vitro* e *in vivo* além de trazer uma reflexão sobre o assunto e visa ressaltar as vantagens do uso de métodos alternativos. Para este estudo, foram utilizados artigos e dissertações das bases de dados CAPES e PubMed, bem como outras referências presentes neles. Concluiu-se que, embora não haja tecnologia suficiente para erradicar o uso de animais em experimentos, existem diversos métodos alternativos que não comprometem o estudo realizado.

**Palavras-chaves:** *Experimentação animal, bioética, bem-estar animal, ética em pesquisa, engenharia biomédica*

## INTRODUÇÃO

Experimentação animal constitui-se em procedimentos laboratoriais realizados em animais, que tem como objetivo descobrir princípio ou efeito desconhecido, pesquisar uma hipótese ou ilustrar um princípio ou fato conhecido (PAIXÃO;

SCHRAMM, 2001). Segundo os autores, o termo “experimentação animal” pode se referir a dois tipos de pesquisa, a saber: a um estudo que visa conhecer melhor o próprio animal; ou a um estudo que pretende descobrir possíveis aplicações na saúde e bem-estar deles. Ademais, frequentemente, esses seres são usados como modelos em outras pesquisas que visam o bem-estar dos seres humanos, pesquisas estas que são alvo de constantes críticas.

Distingue-se a ética na Engenharia Biomédica ao se comparar com outros ramos da engenharia, pois ela está diretamente ligada aos serviços de saúde, sejam preventivos ou de tratamento. A ética desempenha um papel relevante dentro da Engenharia Biomédica, particularmente em pesquisas, nas quais constam atividades que vão desde experiências em bancadas até experimentos com animais. Cursos de ética na engenharia biomédica fornecem a base para o reconhecimento de questões éticas, pois conscientizam estudantes a respeito da importância de se ter uma conduta ética (CHAN et al., 2013).

É importante que engenheiros biomédicos entendam o impacto de não cumprir normas éticas. Existem regulamentações, como diretrizes internacionais e leis, com as quais as empresas desejam se alinhar para protegerem seus acionistas. Estas normas são elaboradas pelo Conselho Nacional de Saúde, competindo, por outro lado, aos Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) a homologação projetos de pesquisa. Assim, a ética necessita ser vista como uma parte integral do trabalho de um engenheiro biomédico. A dependência e o impacto da tecnologia na Saúde aumentam continuamente. Deste modo, engenheiros biomédicos são, cada vez mais, vistos como parte integral do serviço de saúde e, portanto, possuem grande responsabilidade.

As diferentes formas de utilização de animais que se enquadram no campo da “experimentação animal”, atualmente são divididas em sete categorias principais (PAIXÃO, 2001):

- ✓ Pesquisa básica - biológica, comportamental e psicológica. Refere-se à formulação e testes de hipóteses sobre questões teóricas fundamentais, tais como, a natureza da duplicação do DNA, a atividade mitocondrial, as funções cerebrais, o mecanismo de aprendizagem, enfim, com pouca relevância para o efeito prático dessa pesquisa;
- ✓ Pesquisa aplicada – biomédica e psicológica. Formulações e testes de hipóteses sobre doenças, disfunções, defeitos genéticos, etc., as quais não há

necessariamente consequências. Incluem-se nesta categoria os testes de novas terapias: cirúrgicas, terapia gênica, tratamento a base de radiação, tratamento de queimaduras, etc;

- ✓ O desenvolvimento de substâncias químicas e drogas terapêuticas. A diferença entre essa categoria e as anteriores é que aqui se refere ao objetivo de encontrar uma substância específica para um determinado propósito, mais do que o conhecimento por si próprio;
- ✓ Pesquisas voltadas para um aumento da produtividade e eficiência dos animais na prática agropecuária;
- ✓ Testes de várias substâncias quanto à sua segurança, potencial de irritação e grau de toxicidade, tais como cosméticos, aditivos alimentares, herbicidas, pesticidas, químicos, industriais e drogas;
- ✓ Uso em instituições educacionais para demonstrações, vivisseções, treinamento cirúrgico, indução de distúrbios com finalidades demonstrativas e projetos científicos.
- ✓ Uso para extração de drogas e produtos biológicos, tais como vacinas, sangue, soro, anticorpos monoclonais, proteínas de animais geneticamente modificados para produzi-las, dentre outros.

Além destes, existe o campo de estudos com animais silvestres e/ou selvagens, cuja parte significativa da pesquisa envolve um trabalho de campo, no qual os animais permanecem em seu habitat (DONELLY & NOLAN, 1990 *apud* PAIXÃO; SCHRAMM, 2001).

Um outro tipo de experimentação que envolve animais é a chamada “pesquisa militar”, que inclui o desenvolvimento de armas e seus testes. Os animais são submetidos a armas químicas, radiações ionizantes, laser, microondas à alta potência e armas biológicas (BUDKIE, 2001 *apud* PAIXÃO; SCHRAMM, 2001). Este artigo tem por objetivo de quantificar as dissertações e teses defendidas no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília no ano de 2017 que realizaram testes *in vitro* e *in vivo*, apontar alternativas ao uso de animais em experimentos científicos existentes atualmente no mercado mundial, além de incitar a uma reflexão a respeito do tratamento dado aos animais, de maneira a conscientizar todos os envolvidos sobre a necessidade de realizar pesquisas e atividades didáticas de forma adequada, com respeito às normas estabelecidas por comitês de ética de pesquisa e aos animais utilizados para tal fim.

## **METODOLOGIA**

Para este estudo utilizou-se a base de dados PubMed para localizar os artigos usados na presente pesquisa. Para tanto, empregaram-se as palavras-chave “*animal experimentation alternatives*” (do inglês, alternativas a experimentação animal) e *bioethics* (do inglês, bioética). Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram:

- ✓ Ter sido escrito nas línguas Portuguesa ou Inglesa;
- ✓ Ter menos de dez anos da data de publicação;
- ✓ Possuir uma avaliação ética do uso de animais em experimentos;

Foram inclusos, ainda, livros, dissertações e teses disponibilizadas na biblioteca digital da UNB.

## **HISTÓRICO DO USO DE ANIMAIS EM PESQUISA**

O uso de animais pelo Homem é uma prática antiga. Desde a época em que os homens viviam em cavernas e encontravam na caça um meio de sobreviver. Assim, os animais foram utilizados ao longo da História como fonte de alimento, meio de transporte, no lazer, em esportes, na religião dentre outras atividades, sempre objetivando o conforto do Homem, sem que houvesse preocupação do bem-estar animal (FRANCO et al., 2014).

Aristóteles (384-322 A.C.) declara uma estrutura hierárquica do mundo e a existência de diferenças essenciais entre seres humanos e animais. Diferenças estas que tornam o Homem superior aos animais não humanos, tendo como consequência a sobreposição do superior (o Homem) sobre o inferior (o animal). A partir desse conceito de superioridade, diversas atividades didáticas e científicas utilizaram-se de animais, com o objetivo de aprofundar o conhecimento a respeito de determinado assunto. Todavia, não havia a exigência da aplicação de um método sistematizado de investigação. (ZWOLIŃSKA, 2013)

Este raciocínio também é partilhado por René Descartes (1596-1650), que considera que os processos de pensamento e sensibilidade correspondem à alma e, segundo as tradições Judaico-cristãs e Islãs, a alma é inerente ao ser humano, mas não aos animais. Portanto, por serem desprovidos de uma alma, não haveria possibilidade de os animais sentirem dor. Consequentemente, neste período, as investigações científicas

passaram a ser menos observacionais e descritivas, assumindo um caráter mais invasivo e experimental (ZWOLIŃSKA, 2013).

Por séculos, a atitude humana perante os animais foi predominantemente de domínio e a partir dos anos 1800, o uso de animais em pesquisa e ensino ascendeu-se, mesma época em que começaram a surgir as primeiras sociedades protetoras dos animais. Neste contexto, em 1822, foi promulgada uma das primeiras leis a proteger animais, a *British Anticruelty Act* (do inglês, Lei Inglesa Anti-crueldade), também conhecida por Martin Act, em memória de seu assíduo defensor, Richard Martin (1754-1834). Ressalta-se, porém, que esta norma protegia apenas animais domésticos de grande porte (RICOU; MESTRADO, 2010).

Somente em 1876, com o *British Cruelty to Animals Act* (do inglês, Lei de Crueldade com Animais), houve uma busca para regulamentar a pesquisa em animais. Contudo, a proposta não foi bem recebida pela comunidade científica da época (FRANCO et al., 2014). A partir de então, várias outras instituições protecionistas foram criadas, várias legislações surgiram em outros países, dessa maneira, o debate a respeito do uso dos animais progrediu tanto no âmbito científico, como no filosófico.

Como reflexo desse debate sobre a questão do sofrimento animal, que se desenvolveu simultaneamente à prática da experimentação animal, ocorreu o surgimento daquilo que pode ser considerado como uma referência para a ciência contemporânea que utiliza animais de laboratório: o conceito dos “3Rs” – *replacement, reduction e refinement* (do inglês, substituição, redução e refinamento). Essa definição foi estabelecida em 1959 pelo zoologista William M.S. Russell e o microbiologista Rex L. Burch no livro *The Principles of Humane Experimental Techniques*, e declara que os danos causados a animais em estudos podem ser minimizados, ou até mesmo prevenidos, sem comprometer a qualidade da pesquisa científica (LANDI; SHRIVER; MUELLER, 2015). Conforme a definição dos “3Rs”, os animais podem ser preservados de possíveis riscos físicos através das técnicas estabelecidas:

- ✓ *Replacement* – indica que, em uma pesquisa com potencial risco, deve-se substituir um organismo consciente por material não consciente, tais como plantas, microorganismos etc (CHELUVAPPA; SCOWEN; ERI, 2017);
- ✓ *Reduction* – preconiza que o estudo seja planejado cuidadosamente, com o objetivo de minimizar os grupos de estudo (CHELUVAPPA; SCOWEN; ERI, 2017);

- ✓ *Refinement* – sugere que sejam tomados os cuidados devidos para que seja reduzido o desconforto ou sofrimento animal.

Esta proposta representa o impulso inicial na comunidade científica do conceito de “alternativas”. Ela não impede a utilização de modelos animais em experimentação, mas faz uma adequação no sentido de humanizá-la, podendo também ser aplicada às atividades didáticas.

Apesar desta abordagem ter proporcionado um significativo progresso à saúde dos animais na pesquisa os 3Rs ocasionalmente são tratados como um obstáculo burocrático. A política dos “3Rs”, por diversas vezes, é efetivada como apenas uma listagem de normas, ignorando discussões aprofundadas e análises completas do aprimoramento orientado pelo conhecimento de diversas opiniões éticas acerca dos animais.

## **EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL NO BRASIL**

No Brasil, não existe lei que regulamente a utilização de animais em pesquisa científica. Algumas instituições nacionais criaram algumas normas que dizem respeito a pesquisas animais, e têm como objetivo orientar pesquisadores a respeito do uso de animais em experimentos.

A Lei n. 6.638/79 foi a primeira a estabelecer normas para a prática didático-científica em animais; entretanto, este preceito normativo não aborda o princípio dos “3R”. Ademais, a Lei n. 6.638/79 possui caráter protetivo, tendo em vista que proíbe a realização da atividade sem emprego de anestesia ou sem supervisão de um técnico especializado. Apesar das críticas quanto a abordagem ética, esta norma não permite a realização da experimentação animal em estabelecimentos de ensino de primeiro e segundo graus, bem como em locais frequentados por menores (MEDEIROS; ALBUQUERQUE, 2015).

Após a Lei n. 6.638/79, foi promulgada a Lei n. 9.605, em 12 de fevereiro de 1998, que dispõe a respeito das sanções penais e administrativas que incidem sobre condutas e atividades lesivas ao meio ambiente. Outrossim, esta lei também regulamenta a fauna doméstica e de laboratório (MEDEIROS; ALBUQUERQUE, 2015).

Atualmente, a Lei n. 11.794/2008, conhecida como Lei Arouca, sancionada em 8 de outubro de 2008, normatiza as Comissões de Ética para o Uso de Animais (CEUAs), além do mais, essa mesma lei também criou o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O CEUA é composto por cidadãos que examinam os protocolos, por isso, esta comissão é indispensável para o cadastramento das instituições. O CONCEA tem como objetivo a criação de normas que visam a garantia dos cuidados para com os animais, das instalações dos centros de criação, do uso humanitário dos animais. Por fim, este conselho também tem como finalidade a busca de técnicas alternativas para a substituição do uso de animais. O não cumprimento dessas normas implica em penalidades, que variam entre advertências, multas e interdições (PAIXÃO, 2013).

Os projetos de pesquisa que envolvem o uso de animais devem ser cuidadosamente planejados e realizados adequadamente em relação aos aspectos éticos e metodológicos. Os professores, ou pesquisadores, devem seguir certas diretrizes orientadoras para elaborar seus projetos experimentais. Como em todo o projeto de pesquisa, previamente a sua execução, é necessário avaliar se o projeto possui relevância científica, se contribuirá para a geração de conhecimento e se será exequível.

Não existe ainda, no Brasil, nenhuma norma que exija a submissão de projetos que utilizam animais à avaliação de um Comitê de Ética em Pesquisa. Porém, diversas instituições já demonstraram preocupação com este aspecto e implantaram alguma forma de ponderação destes projetos, seja através dos Comitês de Pesquisas já existentes, seja por meio da criação de comitês específicos para fins de avaliação de projetos que envolvem o uso de animais (RAYMUNDO, M. M; GOLDIM, 2015).

## **BUSCA POR MÉTODOS ALTERNATIVOS NO MEIO CIENTÍFICO**

O uso de animais em experimentos é uma questão controversa, já que se constitui uma parte essencial das pesquisas de novas terapias e medicamentos, os quais proporcionam inúmeras possibilidades de aplicação para os mais diversos campos. Porém, os potenciais impactos negativos desse tipo de pesquisa acarretam numerosas preocupações políticas e culturais, principalmente no que diz respeito à relação entre os riscos e benefícios. Mais do que isso, os possíveis impactos geram uma preocupação com relação a questões mais amplas, como a alteração dos significados sociais, das

identidades, das próprias formas de vida e do modo como nos relacionamos com elas (VICENTE, 2014).

Diferentemente do que muitos imaginam, o interesse por métodos alternativos cresce dentro da própria comunidade científica na tentativa de diminuir o número de animais utilizados em experimentação e também reduzir o custo dos experimentos, pois para se possa utilizar animais em pesquisa, é necessário que haja aparatos indispensáveis para a sobrevivência do animal, como a climatização ideal, a alimentação e a higienização. (MORALES, 2008).

Brown (BROWN, 2015) aponta a importância de centros ou grupos de pesquisa dedicados a métodos alternativos. Segundo o autor, mesmo aqueles que decidem seguir este caminho ainda encontrarão obstáculos e desafios, como problemas de financiamento e resistência de pessoas trabalhando fora dessas instituições.

#### Exemplos de alternativas ao uso de animais em pesquisa

Nos dias de hoje, métodos alternativos ao uso de animais têm se tornado cada vez mais viáveis e eficazes. Por conseguinte, diversos instrumentos estão sendo adotados. Dentre esses meios possíveis, encontram-se os seguintes instrumentos:

- ✓ **Cultivo de células *in vitro*:** o cultivo de células, tecidos e órgãos é utilizado principalmente em pesquisa básica. Ele permite realizar estudos de câncer, imunologia, testes toxicológicos, produção de vacinas, desenvolvimento de drogas, análise de doenças infecciosas, diagnose e observação de doenças ou distúrbios genéticos. Uma aplicação de extrema importância da cultura *in vitro* é na produção de vacinas, as quais são produzidas a partir de culturas de tecidos humanos. Por isso, as vacinas produzidas a partir de animais são mais seguras, já que evitam que vírus desconhecidos cruzem as barreiras das espécies e infectem o ser humano com outras doenças e disfunções.
- ✓ **Cultivo de microrganismos:** microrganismos, tais como bactéria e protozoários, permitem realizar estudos de metabolismo, genética e bioquímica. Podem ser utilizados também para estimar os níveis de vitaminas em estudos farmacológicos e toxicológicos e identificar antibióticos.
- ✓ **Estudos Epidemiológicos:** a epidemiologia é baseada em comparações. A partir dessas comparações, os pesquisadores obtêm indícios dos níveis de exposição ao fator investigado. Com estes estudos, conseguiu-se eliminar, ou reduzir,

drasticamente a incidência de doenças infecto contagiosa, ao relacioná-las com as condições de higiene e saneamento.

- ✓ **Modelos matemáticos:** modelos matemáticos podem contribuir para o trabalho experimental através da definição de variáveis e testando teorias (PIRES, 2013), reduzindo o custo desses experimentos e os tornando mais eficazes. Um exemplo disso é a predição, através de modelos matemáticos, da estrutura de proteínas, que poderiam prever suas propriedades físicas e químicas

**Simulações computacionais:** os computadores podem prever reações biológicas causadas por drogas novas, baseados no conhecimento de sua estrutura tridimensional, eletrônica e química.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

No total, foram encontrados 68 artigos, dos quais 37 apresentam os critérios de inclusão (mostrados na Tabela 1). Destes 37 artigos, 9 foram excluídos por apresentarem os critérios de exclusão (também mostrados na Tabela 2,) restando, assim, 28 trabalhos. O fluxograma da pesquisa pode ser visto na Figura 1.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão.

Nº	Tipos de critérios
	<b>De inclusão</b>
1	Trabalhos em língua Portuguesa ou Inglesa
2	Trabalhos publicados em 10 anos
3	Trabalhos que possuem uma avaliação ética do uso de animais em experimentos
	<b>De exclusão</b>
1	Trabalhos que não estimulem a diminuição da experimentação animal
2	Trabalhos com foco em um tipo de animal

Fonte: Próprios autores.

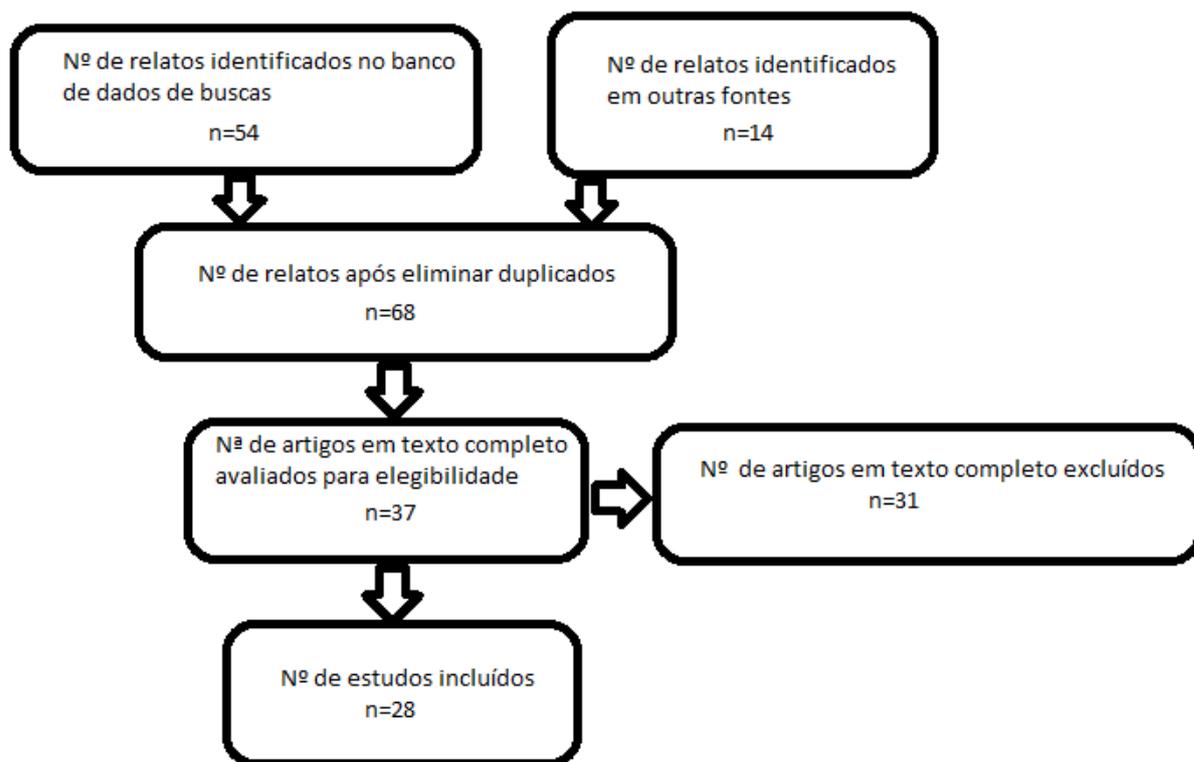


Figura 17 Fluxograma da pesquisa realizada  
Fonte: Próprios autores

No âmbito da Universidade de Brasília, o Instituto de Biologia da Universidade de Brasília é composto por 8 Departamentos, a saber: departamento de botânica, botânica, ciências fisiológicas, genética e morfologia, fitopatologia, biologia celular, zoologia e nanobiotecnologia. Para a elaboração deste artigo, foi realizada pesquisa na biblioteca digital da UNB, buscando teses e dissertações disponibilizadas no ano de 2017 do Instituto de Ciências Biológicas com o objetivo de quantificar os trabalhos que utilizaram testes em animais ou *in vitro*. O resultado está apresentado na Tabela 2.

Tabela 5 - Testes *in vitro* e *in vivo* realizados em pesquisas de mestrado e doutorado do Instituto de Ciências Biológicas da UNB e defendidos no ano de 2017.

<b>Título do Trabalho</b>	<b>Programa</b>	<b>Ano</b>	<b>Teste</b>	<b>Cobaia</b>	<b>Autor</b>
Desenho, caracterização e encriptação de peptídeos bioativos como estratégia para o processo de entrega e otimização do perfil de atividade.	Pós-Graduação em Biologia Molecular	2017	<i>In vivo</i>	Camundongos	(NÓBREGA, 2017)
Perfil taxonômico e funcional microbiano em	Pós-Graduação em Biologia	2017	<i>In vitro</i>	Micróbios	(LOPES, 2016)

ambientes aquáticos.	Microbiana				
Terapia fotodinâmica mediada por cloreto alumínio-ftalocianina em nanoemulsões para tratamento de pacientes com queilite actínia: análise clínica e histopatológica.	Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia	2017	<i>In vivo</i>	Humanos	(LEITÃO, 2017)
Ensaio clínico para a avaliação da segurança e eficácia da terapia fotodinâmica mediada por nanoemulsão de al-cl-ftalocianina no tratamento do carcinoma basocelular de pele.	Pós-Graduação em Nanociências e Nanobiotecnologia	2017	<i>In vivo</i>	Humanos	(ALBUQUERQUE, 2017)
Estratégias para integração múltipla de cassetes de expressão no genoma de <i>Komagataella phaffii</i> .	Pós-Graduação em Biologia Molecular	2017	<i>In vitro</i>	DNA/RNA	(BETANCUR, 2017)
Regulação da biologia de células dendríticas humanas por <i>Escherichia coli</i> uropatogênica (UPEC).	Pós-Graduação em Biologia Microbiana	2017	<i>In vitro</i>	Células dendríticas	(MACIEL, 2017)
Avaliação <i>in vitro</i> da inibição da atividade de proteínas RAS por derivados de quinolonas no modelo câncer pancreático humano.	Pós-Graduação em Biologia Molecular	2017	<i>In vitro</i>	Células Cancerígenas	(REDORAT, 2017)
Nanocápsulas com núcleo de óleo de rícino e invólucro de poli(metil vinil co-anidrido maleico) contendo doxorubicina: desenvolvimento e avaliação de sua atividade citotóxica contra células de câncer de mama humano e murino <i>in vitro</i> .	Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia	207	<i>In vitro</i>	Células Cancerígenas	(COELHO, 2017)
Avaliação da atividade como chaperona e do potencial imunodiagnóstico da proteína TCTP de <i>Paracoccidioides Spp.</i>	Pós-Graduação em Biologia Molecular	2017	<i>In vitro</i>	Fungos	(MAIA, 2017)
Efeitos de combinações entre o ácido anacárdico derivado da casca da castanha do caju ( <i>Anacardium occidentale</i> ) e o óleo de açaí ( <i>Euterpe oleracea</i> Mart.), livres ou	Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia	2017	<i>In vitro</i>	Células Cancerígenas	(ARAÚJO, 2017)

nanoestruturados, no tratamento de células de câncer de pele não melanoma, <i>in vitro</i> .					
Nanopartículas de prata na presença de ácido húmico em meio aquoso: caracterização físico-química e avaliação toxicológica em modelo zebrafish ( <i>Danio rerio</i> ).	Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal	2017	<i>In vivo</i>	Peixes	(VÉLEZ, 2017)
O papel do sistema de secreção do tipo VI (TSS6) bacteriano na ativação dos inflamassomas durante a resposta imunológica inata.	Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular	2017	<i>In vivo</i>	Camundongos	(RIBEIRO, 2017)
Desenvolvimento e aplicação biológica de nanossistemas contendo o fotossensibilizante cloreto de alumínio ftalocianina.	Pós-Graduação em Biologia Animal	2017	<i>In vivo</i>	Camundongos	(PY-DANIEL, 2017)
Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões à base de óleo de buriti ( <i>Mauritia flexuosa</i> ) para avaliação de efeitos biológicos em células de câncer de mama <i>in vitro</i> .	Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia	2017	<i>In vitro</i>	Células Cancerígenas	(SAMPAIO, 2017)
Tratamento de câncer de mama utilizando terapia fotodinâmica com nanoemulsões de Ftalocianina de cloro alumínio.	Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia,	2017	<i>In vivo</i>	Camundongos	(MOURA, 2017)

Fonte: Biblioteca Digital da UNB.

Na Tabela 2 observa-se um número equilibrado de trabalhos envolvendo testes *in vitro* e *in vivo*. Esse fenômeno pode ser explicado pelo estágio de cada pesquisa. Para que um trabalho possa realizar testes *in vivo* é preciso que haja a sua respectiva aprovação pelo comitê de ética da Universidade, comitê este que avalia se já foram realizados testes sem a utilização de animais relacionados ao tema. Sendo assim, os trabalhos que desenvolveram testes *in vivo* apresentados na Tabela 2 utilizaram como justificativa o estágio seguinte após resultados promissores durante testes *in vitro* realizados anteriormente no meio científico.

A ciência biomédica possui diversos métodos que foram inicialmente testados em animais. Franco (FRANCO et al., 2014) divide o uso de animais em três áreas: ensino, pesquisa e teste de produtos. Dentre essas três áreas, é comum a prática de

vivisseção em faculdades biomédicas, testes de novas drogas e procedimentos cirúrgicos e avaliação de graus de toxicidade em cosméticos, produtos alcoólicos, tabaco e até mesmo de armas químicas.

Deste modo, uma tendência que cada vez mais torna-se realidade no meio científico é o uso de alternativas que não envolvam a utilização de animais para a realização de experimentos e atividades didáticas. Por outro lado, alguns cientistas afirmam que o emprego de animais para testes de novas drogas, métodos, tratamentos e produtos é insubstituível. Estes cientistas defendem que a tecnologia existente atualmente não é capaz de substituir por completo o uso de animais em experimentos.

A legislação contribui para o desenvolvimento de alternativas relacionadas ao bem-estar animal, tanto em pesquisas quanto no ensino. Ressalta-se que isto já é uma realidade no cenário brasileiro, tendo em vista que estudos nacionais demonstram possibilidades para a substituição do uso de cobaias por métodos alternativos.

## **CONCLUSÕES**

A experimentação animal é um tema controverso no meio científico. A decisão de utilizar animais em pesquisa biomédica é uma discussão complexa, tanto no âmbito ético, como no filosófico.

Muitos cientistas defendem as vantagens do uso de animais para experimentação, tendo como argumentos que todas as descobertas para prevenção de doenças e sua consequente cura se devem a experimentação animal, além de novas técnicas cirúrgicas e controle de produtos farmacêuticos, provenientes da mesma fonte de experimentação. Por outro lado, estes mesmos pesquisadores que não abrem mão do uso de animais em suas pesquisas, já admitem que o uso de animais deve ser racionalizado.

Embora a tecnologia atual não permita erradicar a experimentação animal, a utilização de métodos alternativos ao uso de animais em projetos de pesquisa deve sempre ser encorajada, para que haja o favorecimento da abordagem humanitária das práticas científicas, evitando, assim, o sofrimento de um grande número de animais e auxiliando na conscientização sobre o respeito à vida em todas as suas formas e manifestações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, I. O. DE. **Ensaio clínico para a avaliação da segurança e eficácia da terapia fotodinâmica mediada por nanoemulsão de al-cl-ftalocianina no tratamento do carcinoma basocelular de pele.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

ARAÚJO, H. L. L. DE. **Efeitos de combinações entre o ácido anacárdico derivado da casca da castanha do caju (*Anacardium occidentale*) e o óleo de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.), livres ou nanoestruturados, no tratamento de células de câncer de pele não melanoma, in vitro.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

BETANCUR, M. O. **Estratégias para integração múltipla de cassetes de expressão no genoma de *Komagataella phaffii*.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

BROWN, K. The cost of standing strong for replacement. **Alternatives to laboratory animals : ATLA**, v. 43, n. 1, p. P5–P7, 2015.

CHAN, A. D. C. et al. A Reflection on Biomedical Engineering Ethics Education from Multiple Perspectives. **Ethics in Biology, Engineering and Medicine: An International Journal**, v. 4, n. 3, p. 199–209, 2013.

CHELUVAPPA, R.; SCOWEN, P.; ERI, R. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 5, n. 4, p. 1–14, 2017.

COELHO, J. M. **Nanocápsulas com núcleo de óleo de rícino e invólucro de poli(metil vinil co-anidrido maleico) contendo doxorubicina: Desenvolvimento e avaliação de sua atividade citotóxica contra células de câncer de mama humano e murino in vitro.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

FRANCO, A. L. et al. Pesquisas em animais: uma reflexão bioética. **Acta Bioethica**, v. 20, n. 2, p. 247–253, 2014.

LANDI, M. S.; SHRIVER, A. J.; MUELLER, A. Consideration and checkboxes: incorporating ethics and science into the 3Rs. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 54, n. 2, p. 224–30, 2015.

LEITÃO, E. C. DE V. **Terapia fotodinâmica mediada por cloreto alumínio-ftalocianina em nanoemulsões para tratamento de pacientes com queilite actínica : análise clínica e histopatológica.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

LOPES, F. A. C. **Perfil taxonômico e funcional microbiano em ambientes aquáticos.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2016.

MACIEL, E. P. **Regulação da biologia de células dendríticas humanas por *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC).** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

MAIA, L. J. **Avaliação da atividade como chaperona e do potencial imunodiagnóstico da proteína TCTP de *Paracoccidioides* Spp.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

MEDEIROS, F. L. F.; ALBUQUERQUE, L. Experimentação Animal: Um Combate Jurídico nas Universidades Brasileiras. p. 65–83, 2015.

MORALES, M. M. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade? **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 33–36, 2008.

MOURA, L. D. DE. **Tratamento de câncer de mama utilizando terapia fotodinâmica com nanoemulsões de Ftalocianina de cloro alumínio**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

NÓBREGA, M. M. **Desenho , caracterização e encriptação de peptídeos bioativos como estratégia para o processo de entrega e otimização do perfil de atividade**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

PAIXÃO, R. L. As Comissões de Ética no uso de animais. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

PAIXÃO, R. L.; SCHRAMM, F. Experimentação Animal: Razões E Emoções Para Uma Ética. 2001.

PIRES, J. G. Na importância da biologia em engenharias : biomatemática e bioengenharias. **XX Simpósio de Engenharia de Produção**, p. 1–12, 2013.

PY-DANIEL, K. R. **Desenvolvimento e aplicação biológica de nanossistemas contendo o fotossensibilizante cloreto de alumínio ftalocianina**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

RAYMUNDO, M. M; GOLDIM, J. R. O Uso De Animais Em Pesquisas Científicas. **Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015**, v. 1, n. 3, p. 1–8, 2015.

REDORAT, F. S. **Avaliação in vitro da inibição da atividade de proteínas RAS por derivados de quinolonas no modelo câncer pancreático humano**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

RIBEIRO, D. J. S. **O papel do sistema de secreção do tipo VI (TSS6) bacteriano na ativação dos inflamassomas durante a resposta imunológica inata**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

RICOU, M. M.; MESTRADO, C. DE. **Rodrigo Muniz da Silva Experimentação Animal : Objeção ao Sacrifício do Outro**. [s.l.: s.n.].

SAMPAIO, M. C. **Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões à base de óleo de buriti (Mauritia flexuosa) para avaliação de efeitos biológicos em células de câncer de mama in vitro**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

VÉLEZ, P. R. C. **Nanopartículas de prata na presença de ácido húmico em meio aquoso : caracterização físico-química e avaliação toxicológica em modelo zebrafish (Danio rerio)**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

VICENTE, A. M. Core Set E Participação Pública. 2014.

ZWOLIŃSKA, J. The use of animals in experiments. **Ethics of animal use**, p. 103–117, 2013.

## **B) EVIDENCE IN PRACTICE OF TISSUE HEALING WITH LATEX BIOMEMBRANE: INTEGRATIVE REVIEW**

Artigo publicado na revista Journal of Diabetes Research no dia 3/03/2019

### **Abstract**

Wound healing is a perfectly coordinated cascade of cellular, molecular and biochemical events which interact in tissue reconstitution. Chronic diseases such as pressure ulcers (PU) and Diabetes Mellitus (DM) are considered risk factors for wound healing. Patients with such diseases often have higher sepsis, infection and complications rates, since they have revascularization inhibition and low growth factors expression. Thus, Latex biomembrane (LBM), a biocompatible material, derived from latex of rubber tree (*Hevea Brasiliensis*) appears to create tendencies as an angiogenic inducing tissue healing agent and as biomaterial, resulting from its structural qualities and its low cost when compared to conventional treatments. Therefore, this work aims to summarize the results, experiments and scientific findings that certify or recommend the use of LBM as a new technique to be applied effectively in the treatment of wounds. An integrative review was held in BIREME databases, Burns, LILACS, MEDLINE, PubMed and SciELO, from 2000 to 2016, using the following descriptors: "healing", "diabetes mellitus", "wounds" and "latex membrane." As results, 600 experiments (out of 612) presented satisfactory results; however, explicit recommendations were noted for 33% of the cases, 11% required more studies on the subjects and one denied. On the other hand, half of the studies, although presenting satisfactory results, did not expressly endorse its use. The LBM was characterized as a good therapeutic alternative in cases of wounds, including chronic diseases, such as diabetes mellitus and PU, because of its high potential for induction of wound healing, acceleration of cell tissue repair and revascularization, or the reestablishment of angiogenic functions (creation of new blood vessels). The LBM has also shown to be safe as biocompatible material, which showed structural qualities (adaptability, elasticity, impermeability and possibility of suture), absence of toxicity, allows interaction between tissues, no hypersensitivity inducer and antimicrobial effect.

### **a. INTRODUCTION**

Wound treatment has been evolving since 3,000 BC, when hemorrhagic wounds were treated with cauterization. There are evidences of the use of tourniquets dating back to 400 BC; while suture is from the 3rd century BC. In the Middle Ages, with the creation of gunpowder, wounds became a more serious matter. Nowadays, chronic wounds

caused by pressure ulcers (PU), vascular ulcers and neuropathic ulcers - Diabetes Mellitus (DM) and Leprosy - associated with complications in ambulatory therapeutic efficiency are challenging to treat (UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA (UNIARA), 2016).

The most common chronic wounds in the American population are chronic ulcers in the lower limbs (80 to 90%), and its etiology is venous stasis, at 5% arterial insufficiency and 2% neuropathy (RITTES, 2005). According to information from the International Diabetes Federation (IDF) 4 out of 5 people with diabetes live in low- and middle-income countries. For example, in south and central America had in 2017 26 million diagnosed with diabetes and they predict 42 millions until 2045 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). Specifically in Brazil there was a growth of this value in 61.8% between 2006 and 2016 (BRASIL, 2018). The World Health Organization (WHO) estimates that 422 million of adults have diabetes and 2% of the population of the planet have complications in healing chronic wounds (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b).

In Costa's (2015) (COSTA et al., 2015) survey on the cost for PU treatment, treatment material costs were calculated around R\$ 10,989.00 per year per patient. When combining this cost to the informations we have on the treatment of DM originated wounds, it is stated that R\$ 59.4 billion/year are spent on it.

Scientific communities have been making efforts, working and researching in order to test new techniques and discoveries that aim to contribute to the improvement of this scenario. In 1996, the Latex Biomembrane (LBM) emerged as a promising element, because in addition to being cheap to obtain, it has physical and chemical characteristics that aid in healing with its neoangiogenic activity (MRUÉ, 1996, 2000).

LBM is a polyisoprene derivative, made of rubber latex (*Hevea Brasiliensis*), a whitish secretion (also called "coagulated milky sap") produced by the stem of the tree when it undergoes an incision in the bark, called "sangria". This natural latex is composed of rubbery, non-gummy hydrocarbon particles suspended in an aqueous serum phase, in which there is an occurrence of (on average) 36% hydrocarbons, 1.4% protein, 1.6% carbohydrates, 1% neutral lipids, 0.6% glycolipids plus phospholipids, 0.5% inorganic components, 58.5% water and 0.4% other substances. Therefore, *Hevea brasiliensis* latex is a complex cytoplasmic system in which rubber particles and non-rubbery particles are dispersed in an aqueous cytosol phase (PERES et al., 2006).

Mrué et al. (2004) (MRUE et al., 2004b) emphasizes that the great secret for LBM's angiogenesis (formation of new blood vessels) stimulation was only discovered because the polymer was not obtained by the traditional method of vulcanization, with temperatures of 110 °C at 125 °C. Latex was collected with ammonia as the sole preservative, and then centrifuged to reduce its protein content, particularly allergenic proteins. A sulfur composition was then added as the sole curing agent, after which the latex was polymerized at low temperatures in a glass mold, and then sterilized in ethylene oxide. The result of this process is a biomembrane. The biomembrane is thin, elastic, has micro pores that resembles human skin and is easy to handle, as it can be seen in Figure 1.



Figure 1: Latex Biomembrane. Source: Ribeiro et al. (2015) (RIBEIRO; ROSA; OLIVEIRA, 2015).

These characteristics help the wound repair process, particularly at the granulation tissue growth phase. This process can be divided into spatially and temporarily overlapping phases: 1) Coagulation; 2) Inflammation; 3) Formation of granulation tissue (proliferative phase); and 4) Remodeling or scar formation phase (DEMIDOVA-RICE, TATIANA N., HAMBLIN, MICHAEL R., HERMAN, 2012). The endothelial cells are digested by molecules that make cell-cell and cell-matrix interactions. The endothelial cells are grouped and make protrusion through the fragments of the basal membrane, at first forming solid rows of cells. These solid buds, endothelial cells begin to introduce cytoplasmic vacuoles, which are fused together at first among themselves, and then with the neighboring cells, giving rise to new light. Factors by macrophages (factor of angiogenesis derived macrophage), mast cells (heparin), platelets (platelet-derived growth factor, transforming growth factor, beta) and fibroblasts (fibroblast growth factor) have all, positive effect on angiogenesis (DEMIDOVA-RICE, TATIANA N., HAMBLIN, MICHAEL R., HERMAN, 2012; FOLKMAN; KLAGSBRUN, 1987; SINGER; CLARK, 1999).

Patients with chronic wounds come across multiple difficulties in this stage, such as vascular problems, atherosclerosis predisposition, renal insufficiency and poor infections response (HEHER et al., 2018; ZHAO et al., 2016). In diabetic patients it is also known that the poor blood sugar level control contributes to healing worsening and once it is opened, the wound usually remains opened for long periods of time, if no appropriate intervention is made. There is an increased risk of infection due to the inability of the diabetic to control bacterial colonization site and obviously if the situation is not controlled it will lead to a vicious circle, which will fatally evolve to the amputation stage. That being said, early intervention is essential to the success of treatment (JNEID et al., 2017; UÇKAY et al., 2015).

Cândido (2001, p. 80) (LUIZ CLAUDIO CANDIDO, 2001) makes the following approach: antibiotics can produce toxic effects and inhibit healing, and thus should be administered only when there is infection; and anti-inflammatories cause microcirculation vasoconstriction, reducing the inflammatory response and the synthesis of collagen, and should be used only when there is pain or inflammation. This analysis is important because otherwise there is a bigger probability of delay in the healing process and the rise of resistant bacteria.

It is at this healing stage that the LBM can contribute the most. From 1998 to 2000, this peptide and angiogenesis-inducing material started being successfully used in some hospitals in the treatment of chronic wounds patients suffering from diabetes. In some cases, the biomaterial is sprinkled on the wound, and a substance very similar to the

VEGF (Vascular-Endothelial Growth Factor) is released, rebuilding veins and arteries and carrying fuel so that the wound site can heal (MRUE et al., 2004b). Therefore, this article intends to contribute to these studies through the gathering and exposition of scientific evidences on the successful use of LBM in the healing process, as well as its recommendations and prohibitions.

## **b. MATERIALS AND METHODS**

We conducted a study to review the scientific literature using the following databases: BIREME, Burns, LILACS, MEDLINE, PubMed, and SciELO. We selected publications from 2000 to 2016, with the following key words: "healing", "diabetes mellitus", "wounds" and "latex biomembrane". The inclusion criteria to select the publications were: the publications in their entirety; being published and/or indexed in these databases in the period of 2000 to 2016; and that they addressed the issues of use of rubber tree (*Hevea brasiliensis*) latex derived biomembrane; and being of free access. Articles published before 2000; articles that have not addressed the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) latex derived biomembrane; articles that presented DM related issues that were not correlated to LBM; and those discussing issues related to healing and wounds without the use of the Latex Biomembrane were not considered for this study, thus being the exclusion criteria.

## **c. RESULTS**

Table 1 presents the results of the integrative review of scientific literature. With the works selected through the inclusion and exclusion criteria, there were found 18 publications, among which were selected 611 experiments between humans, animals and laboratory tests.

Table 1: Publications Research

Author	Study	Objective	Number of experiments	Results
Araujo et al. (2012) (ARAUJO; MASSUDA; HYPPOLITO, 2012)	Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty with use of transitional implant of the natural latex biomembrane from the rubber tree <i>Hevea brasiliensis</i> .	This work aims to investigate the effects of latex and silicone biomembrane in tympanic perforations restoration.	107 humans	There was greater vascularity in the group with the transitional latex biomembrane implant. They presented good biocompatibility with the use of latex and silicone implants without affecting the rates of occurrence of infection, otorrhea or otorrhagia. The percentage of healing of the tympanic membrane was equivalent in three groups, as well as the hearing improvement. Thus, the use of the implant caused a bigger graft vascularity process, with satisfactory interaction with human tympanic membrane tissues.
Ganga et al. (2012) (GANGA et al., 2012)	Sciatic nerve regeneration in rats through a conduit made from a natural latex membrane.	To evaluate the capacity of a natural latex membrane to accelerate and	40 Wistar rats	All morphological and functional analyses have shown that rats with the

		improve the quality of regeneration of a sciatic nerve cut in rats.		latex membrane recovered better than those with autologous nerve: quality of printed shoeprints, treadmill performance, electrophysiological response and histological quality of nerve regeneration. Thus, the data presented showed behavioral and functional recovery in the rats that were implanted with the latex conduit through a complete morphological and physiological regeneration of the sciatic nerve.
Sousa et al. (2011) (SOUSA et al., 2011)	Morphological evaluation of the use of latex prosthesis in videolaparoscopic inguinoplasty: experimental study in dogs.	To evaluate (through videolaparoscopic inguinoplasty) the morphological aspects of the behavior of 4 types of latex biomembranes pre-peritoneally put in dogs.	12 Dogs	The biomembranes maintain the induction of the healing process fibrosis free. They undergo encasement and, with the exception of the thin porous polyamide membrane, they are not incorporated in neighboring tissues. The latex

					biomembrane, alone, be it with or without polyamide, is not recommended for inguinoplasty pre-peritoneal.
Frade et al. (2011) (FRADE et al., 2011)	Vegetal biomembrane bandage and hypersensitivity.	To evaluate bandage and hypersensitivity in the treatment of wounds with latex membrane.	67 humans		The biomembrane proved to be safe as bandaging, as it did not induce hypersensitivity.
Talieri (2009) (TALIERI et al., 2009)	Natural latex graft in the healing of lamellar and penetrating sclerectomies in rabbits.	This study aims to investigate the effects of natural latex with the 0.1% polylysine on the healing process of lamellar and penetrating sclerectomies in rabbits.		24 rabbits	Great adhesion of the latex graft to the receptor's sclera.
Quege et al. (2008) (QUEGE et al., 2008)	Comparison of the activity of essential fatty acids and biomembrane on the microbiota of infected chronic wounds.	To evaluate the highest efficiency between latex membrane (Biocure) and AGE-based product (Dersani) in post leprosy treatment ulcers.	8 humans		Dersani=> positive antimicrobial effect in enterobacter aerogenesis.  Biocure=> positive antimicrobial effect in pseudomonas aeruginosas.
Brandão et al. (2007) (BRANDÃO et al., 2007b)	Latex-derived vascular prosthesis.	To develop a new micro-perforated vascular prosthesis		15 Dogs	The tissue and microperforated latex graft demonstrated

		model, made of fabric covered with a natural rubber tree ( <i>Hevea brasiliensis</i> ) latex-derived compound and to assess its patency rates, thrombogenicity, biocompatibility and the process of healing, in addition to some mechanical properties (adaptability, elasticity, impermeability and possibility of suture), using the expanded polytetrafluoroethylene prosthesis as control in the same animal.		structural qualities (adaptability, elasticity, impermeability and possibility of suture) that were satisfying as a vascular substitute. It stimulated endothelial growth beyond the contact with the regions on the anastomosis and it was biocompatible with the dogs' arterial system, presenting appropriate tissue integration.
Sousa et al. (2007) (SOUSA et al., 2007)	Latex biomembrane: new method for cavity flooring opened in tympanomastoidectomy.	To study the performance of the biomembrane as an interface between the bone rim and the buffering material, and to analyze its role in the epithelialization of the neocavity.	54 humans	The use of the latex biomembrane proved to be an effective method in the neocavity coating, facilitating the removal of the cap and the epithelialization of the neocavity.
Pinho et al. (2004) (PINHO et al., 2004a)	Experimental use of latex biomembrane in conjunctival reconstruction.	To check the effect of the latex biomembrane in the conjunctival repair process.	15 rabbits	As described in the literature for other tissues, the natural latex biomembrane also seems to favor the conjunctival scarring

					and neoangiogenesis. If these results repeat themselves in humans, the biomembrane could become a promising therapeutic feature in conjunctival reconstruction, particularly in cases where tissue revascularization is important.
Reis (2013) (REIS, 2013)	Tissue neoformation inducing system for diabetic feet with LED light circuit and use of natural latex.	The goal is to evaluate the efficiency of the tissue neoformation inducing system in the healing of diabetic foot ulcers. This system has been tested in patients with diabetic foot ulcer. Six patients with 11 ulcers were selected and then seen in the Diabetic Foot Center of HRT/DF. They constituted two distinct groups of treatment and study: control group and experimental group.	6	humans	The clinical findings were analyzed qualitatively and quantitatively, which demonstrated that the results obtained by the experimental group were higher than those of the control group. This fact suggests that the tissue neoformation inducing system is an effective treatment option for diabetic foot ulcer, due to the high potential in the induction of healing.
Andrade (2012) (ANDRADE, 2012)	Tissue modifications and rubber latex <i>Hevea brasiliensis</i> F1 fraction	Diabetes (related to cellular stress) changes considerably	80	Wistar rats	Essential factors which enabled the reepithelization of the

	<p>action mechanisms in the healing of skin ulcers in diabetic rats.</p>	<p>the healing of skin ulcers. The rubber tree <i>Hevea brasiliensis</i> latex has presented itself as especially relevant as an inducer of diabetes' compromised ulcerations healing. It was clinically observed clinically that the latex completely stimulates full reepithelialization. Tissue modifications were evaluated, as well as the latex protein fraction (F1) action mechanisms in the healing of skin ulcers in diabetic and non-diabetic rats. Initially, it was tested the cytotoxicity of F1 in human fibroblast and keratinocyte cultures through the MTT colorimetric method.</p>	<p>total skin ulcers treated with F1 in diabetic rats were a large recruitment of inflammatory cells, stimulation of the production of growth factors and cytokines, oxidative stress triggered until the 14th day, the important stimulus to fibroplasia and collagenase as well as the important activation of insulin signaling, once lowered in diabetics.</p>
<p>Nogueira (2009) (NOGUEIRA, 2009)</p>	<p>Oro-nasal fistula in dog: repair with simple flap associated with protein purified angiogenic factor of hevea latex, aired with collagen sponge array: an</p>	<p>This experiment intended to use purified protein fraction of hevea latex on the repair of inflicted oronasal</p>	<p>6 Dogs The results were better quality healing, less inflammatory processes at the end of 21 days, less occurrence of suture</p>

	experimental study.	communications, for experimental simulation of fistula, after the dogs' upper canines' dental extraction.		dehiscence and a greater amount of bone tissue in the alveoli, concluding that the use of the protein factor helps the repair process, making it faster and more efficient.
Herculano (2009) (HERCULANO, 2009)	Development of natural latex membranes for medical applications.	In this work, we tested the latex biomembrane as an occlusive membrane for GBR with promising results.	<i>In vitro</i> Laboratory tests	The result indicated that the latex biomembrane could be used as an active membrane to fasten the healing process.
Friolani (2008) (FRIOLANI, 2008)	The use of the latex hevea biomembrane ( <i>Hevea brasiliensis</i> ) in rabbits' diaphragmatic lesions: an experimental study.	Considering the healing process accelerating properties the latex biomembrane has presented, this work aimed to evaluate the behavior of a natural latex biomembrane flap in diaphragmatic lesions experimentally induced in rabbits.	15 rabbits	It was possible to conclude that the use of the latex membrane in repairing diaphragmatic lesions, due to its low cost and subsequent easiness to obtain and to be used, not to mention its strength, presented a satisfactory answer in relation to the time of healing.
Matos (2008) (BOLINA-MATOS, 2008)	Effects of natural latex biomembrane ( <i>Hevea brasiliensis</i> ) in Wistar rats submitted to body heat injury by scalding.	Latex membrane biocompatibility.	21 rats Wistar	The LBM (latex biomembrane) improved the healing in burned areas and stimulated

---

				neoangiogenesis, appearing then to be a promising therapeutic resource for healing of burned skin, in which tissue revascularization is important.
Borsari (2008) (BORSARI, 2008)	Effects of the application of natural latex biomembrane and frog skin extract ( <i>Lithobates catesbiana</i> ) (Shaw, 1802) in Wistar rats surgical wounds.	A comparison between natural látex biomembrane's reaction whether isolated or with frog skin extract in cutaneous wounds. This work aims to evaluate the tissue reparation in the following aspects: biocompatibility, healing capacity and possible complications.	60 Wistar rats	All showed positive healing signs.
Andrade (2007) (ANDRADE, 2007)	Natural rubber tree <i>Hevea brasiliensis</i> latex biomembrane's activity in tissue neoformation in mice.	The natural rubber tree <i>Hevea brasiliensis</i> latex biomembrane, used as a bandage in the treatment of chronic ulcers in humans, proves to be effective in debridement and to stimulate granulation and accelerating	60 C57BL/ 6 mice	It is concluded that the natural rubber tree <i>Hevea brasiliensis</i> latex biomembrane acts significantly in the inflammatory phase of wound healing, thus being important in the neurophilic recruiting

		<p>healing. Its mechanism of action is still unknown, making it important to evaluate its activity as an implant in tissue induction by comparing it to other implants and normal healing.</p>		<p>in the wound site, confirmed quantitatively by the concentration of Myeloperoxidase and Interleukin and immunohistochemistry. This fact seems to influence directly the subsequent phases of the healing process, confirmed by its ability to stimulate angiogenesis, which is probably not influenced by VEGF, and by stimulating fibroplasia TGF1 independent and with no modification on colagenic production.</p>
<p>Frade (2003) (FRADE, 2003)</p>	<p>Foot Ulcer: clinical characterization and immunohistopathological profile of healing in the presence of natural rubber tree <i>Hevea brasiliensis</i> latex biomembrane.</p>	<p>Foot ulcer is a very common disease in the elderly population. Numerous types of bandages are currently used for foot ulcers treatment with different indications, advantages and disadvantages, and which effectiveness is not well comprehended due to the discontinuity of</p>	<p>21 humans</p>	<p>The global analysis of the data suggests that treatment with biomembrane leads to scar tissue organization consequent to the increased production of cellular growth factors. Thus, the biomembrane is characterized as a good therapeutic option for foot ulcer</p>

---

the treatments and the costs involved in some situations. This work aims to evaluate the action of the latex biomembrane (LBM) in treating foot ulcers, which behaved like efficient healing tissue inducer.

---

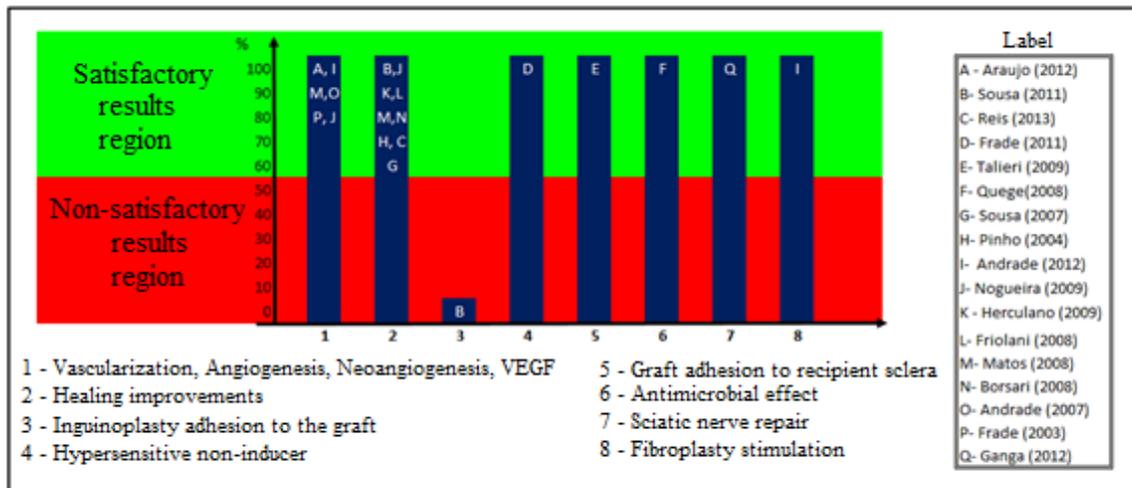
due to the practicality of its application, low cost and high potential in the induction of healing.

#### d. DISCUSSION

Out of the 18 publications found, 17 papers presented satisfactory results with tests on 600 subjects (263 in humans, 1 laboratory test and in 336 animals), i.e. 98% of cases with LBM implementation presented satisfactory results.

Sousa et al. (2011) (SOUSA et al., 2011), in 12 experiments with dogs, does not recommend the LBM for pre-peritoneal inguinoplasty due to encasement formation. However, the authors state that the biomembranes keep influencing the process of scarring with no fibrosis; no bruising, no seroma and infection; and with the induction of vascular neoformation and collagen deposition.

The publications results have been synthesized in Graph 1, featuring broadly the main contributions of the LBM.



Graph 1: main results obtained with the use of LBM in direct application, checked in the publications surveyed 1 frame.

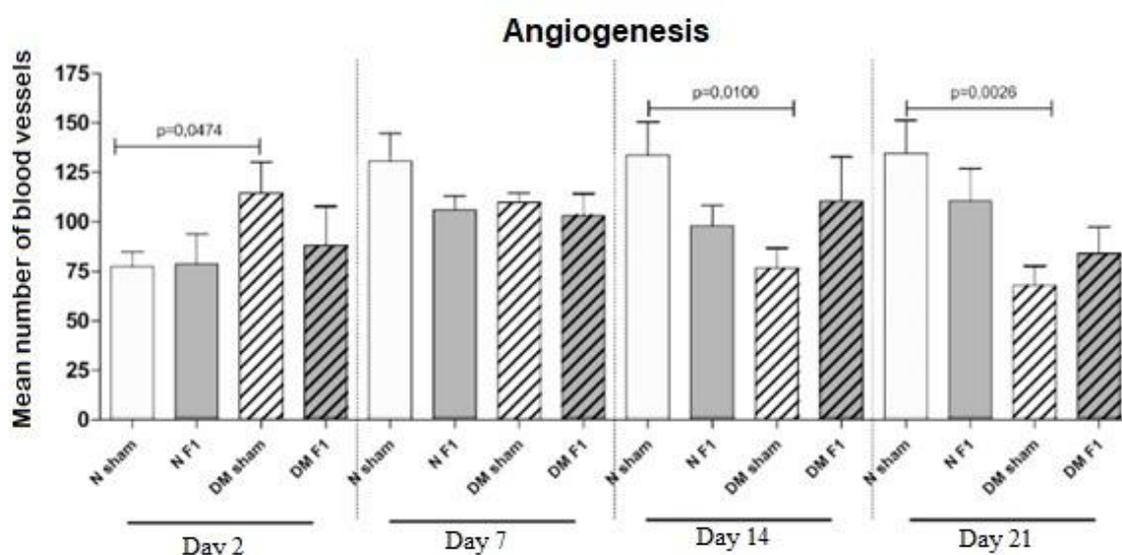
It should be noted that the latex biomembrane is highly recommended, due to the results obtained in the different publications. Six publications, with 128 human studies and 295 animal studies refer to the LBM as a vascularization, angiogenesis and VEGF inducing agent, as well as eight publications (with 60 human studies, one laboratory test and 129 animal studies) showing improvements in the healing process. Nevertheless, it still presents an antimicrobial effect, it encourages wound healing and the adherence to recipient sclerae, and it was proved to be safe as a non-hypersensitivity inducing bandage.

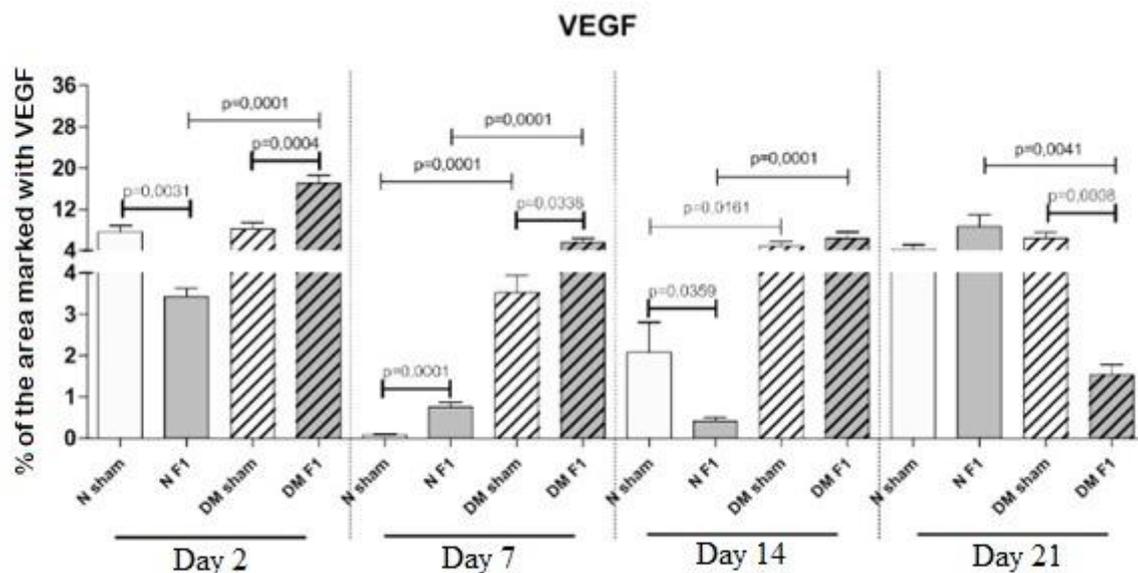
Frade (2003) (FRADE, 2003) conducted clinical and immunohistopathological assessments in 21 casually selected patients, subject to the LBM application (14 patients), in a comparison with the classical treatment (07 patients), which consisted of an ointment with chloramphenicol and proteolytic enzymes (Fibrase) with the purpose of analyzing and

comparing the histopathological and immunohistochemical alterations when it comes to different treatments.

In order to analyze the two scenarios, the biopsies were collected before and 30 days after Grochocki treatments. Biopsies were then split into two fragments – one for the immunohistopathological study, and the other frozen at  $-70^{\circ}\text{C}$  for immunohistochemical analysis. The results showed that the use of latex biomembrane facilitated the Grochocki care – and it also proved to be an adequate alternative, due to its low cost and practicality of application. It was also observed that LBM induces a clinical and histopathological differentiation of healing points, with increased detection of growth factors such as VEGF and TGF1 (transforming growth factor 1).

A similar fact is evidenced in Andrade (2012) (ANDRADE, 2012), where in the assessing of skin ulcers due to Diabetes Mellitus (DM) in rats, it was found that the LBM performed as an important healing inducer where a latex stimulus to full reepithelialisation was clinically observed. This stimulating inflammatory and oxidative stress phase favoured the next phases of wound healing, enhancing angiogenesis and VEGF in the 14<sup>o</sup> and 21<sup>o</sup> day, which certainly favoured the reepithelialization. It also seemed to stimulate fibroplasia in 14<sup>o</sup> and 21<sup>o</sup> day and collagenase, as shown in the Graph 2.





Graph 2: Characterization of angiogenesis increase and VEGF.  
Source: Adapted of Andrade (2012) (ANDRADE, 2012).

Thus, the essential factors which enabled the complete reepithelization of skin ulcers treated with F1 in diabetic rats, showing that the biomembrane (LBM) contributed favorably, were a larger recruitment of inflammatory cells, stimulation of the production of growth factors and cytokines, oxidative stress triggered until the 14th day, the important fibroplasia and collagenase stimulus as well as the important signaling insulin activation, once reduced in diabetics.

In Frade et al. (2011) (FRADE et al., 2011), the vegetable biomembrane's safety as a bandage in relation to latex hypersensitivity was evaluated. Patients with cutaneous ulcers were selected, the groups being: control – low exposure to latex (sample=17); high exposure to latex (sample=14); ulcerated using vegetable biomembrane (sample=13); control – ulcerated with no vegetable biomembrane (sample= 14) and new cases (sample= 9), all submitted for evaluation before and after 3 months using the biomembrane. All of them were submitted to clinical and epidemiological assessment regarding latex hypersensitivity and to a contact test ("patch test").

The study concluded that the vegetable biomembrane was safe to be used as a bandage, as it did not induce hypersensitivity reactions in the volunteers submitted to the "patch test".

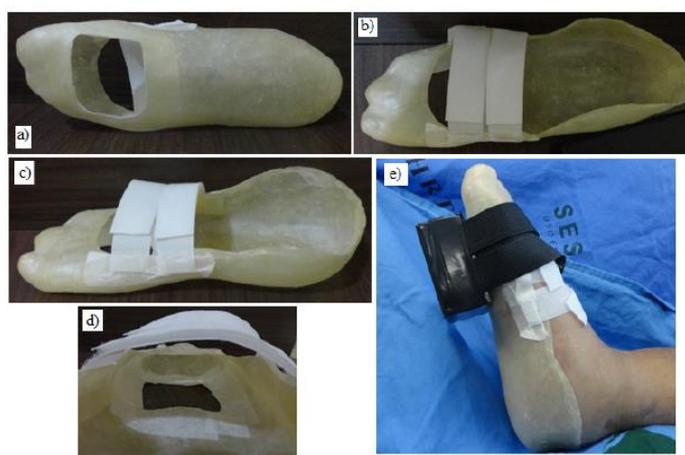
In Soares (2004) (SOARES et al., 2004), the treatment and healing of pressure ulcers using latex biomembrane, with significant reduction of treatment time was studied.

Reis (2013) (REIS, 2013) presents the search for a new possibility for the healing of diabetic foot ulcers. In this sense, a then-unheard-of tissue neof ormation inducing system was

developed for diabetic foot, with a LED light circuit and using natural latex. This system consists of a healing insole and an electronic tissue regeneration circuit. The insole cicatrizant is derived from the natural latex rubber tree *Hevea brasiliensis* and was individually custom made. This diabetic foot ulcers healing method consists of the joint and simultaneous action of both biomaterial latex and the light irradiation of low intensity LED lights.

Both features have properties and agents capable of inducing regeneration and tissue neoformation. When the patient is using the healing insole and the tissue regeneration electronic circuit, both of them will engage in the healing of the diabetic foot ulcer. This happens for two reasons: full contact of the ulcerated area with the latex, and the low intensity LED lights irradiating on the entire extent of the wound.

The insole's design was one of the important requirements throughout this project's preparation process. Since this is an insole that can be used either in hospitals or in everyday life, it is essential that it can provide the patient with the maximum possible comfort, softness and well-being. Therefore, the making of this healing insole is personalized and individualized in its entirety, considering the anatomy and the specific features of the patient's foot such as size, shape, and proportion. This allows the LED lights irradiation force cell (which is customized) to be installed in the exact wound spot in order to promote direct healing. In addition, customizing the insole makes it possible to perfectly accommodate the patient's feet possible deformities (foot dig or plan, bunions, claw-like fingers, hammer,



among others) if there is any, as shown in Figure 2.

Figure 2: Healing insole: a), b) and c) various views of the sock with the gap; d) microporous tape glued around the gap; e) patient using the insole healing with tissue regeneration electronic circuit (circuit off). Source: Reis (2013) (REIS, 2013).

Commercially sold insoles are made following just the numbering system and a standard model. They are not properly built for this, even if they may accommodate other foot health

complications and consequently it is nearly impossible for them to be useful in treating diabetic foot ulcers.

Another positive point of this invention is the low production cost, due to the material used in the making (biomaterial latex) and the fact that the tissue regeneration electronic circuit consists of LED lights. This invention has had satisfactory results, especially when it comes



to reducing healing time, as demonstrated in Figures 3, 4 and 5.

Figure 3: Photo clinical follow-up. Patient 1 – Control Group: a) ulcerated foot region; b) pre-treatment (initial); c) post-treatment (1 week); d) 2 weeks; e) 3 weeks; f) 4 weeks; g) 5 weeks; h) weeks; i) 7 weeks; j) 8 weeks; l) 9 weeks. Source: Reis (2013) (REIS, 2013).

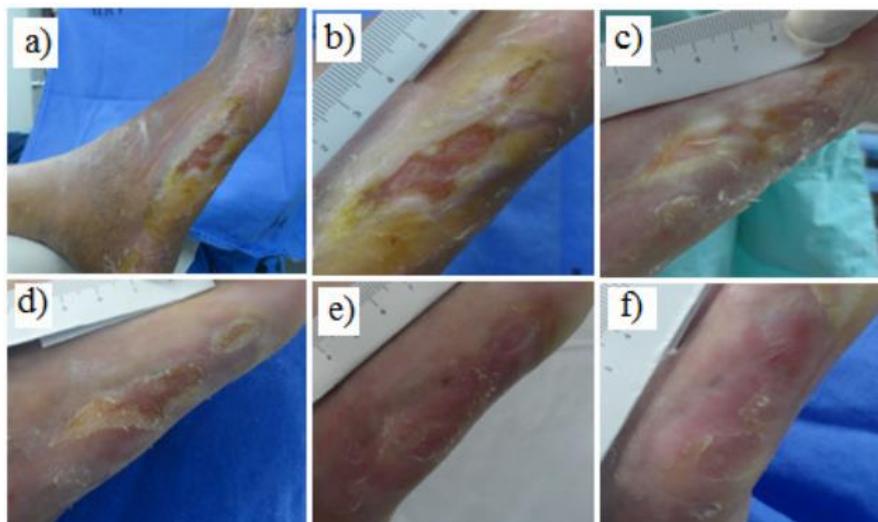


Figure 4: Photo clinical follow-up. Patient 2 – Experimental Group: a) ulcerated foot region; b) early (before the tissue neoformation inducing system); c) post-treatment (after using the tissue neoformation inducing system) – 1 week; d) 2 weeks; e) 3 weeks; f) 4 weeks. Source: Reis (2013) (REIS, 2013).

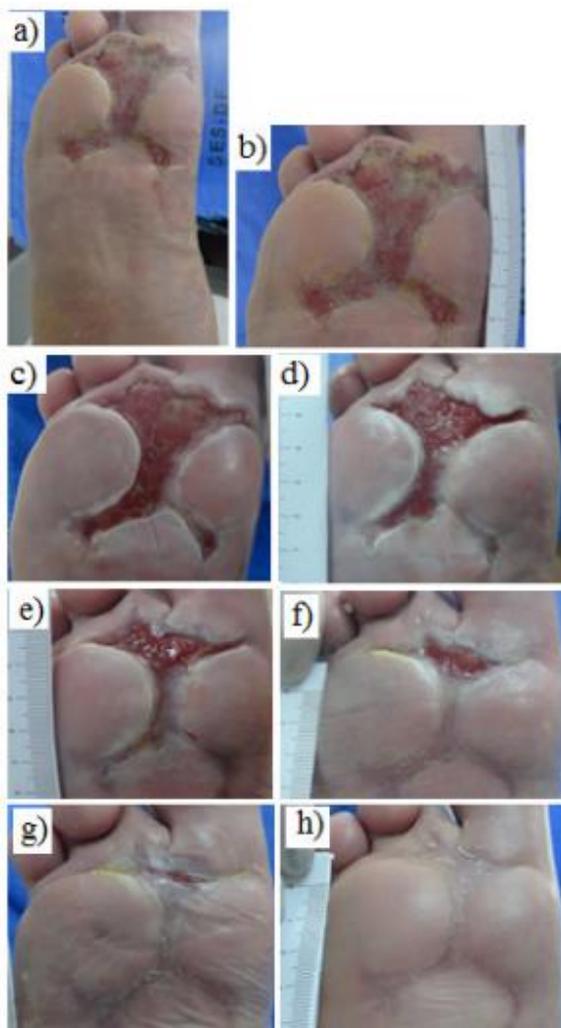
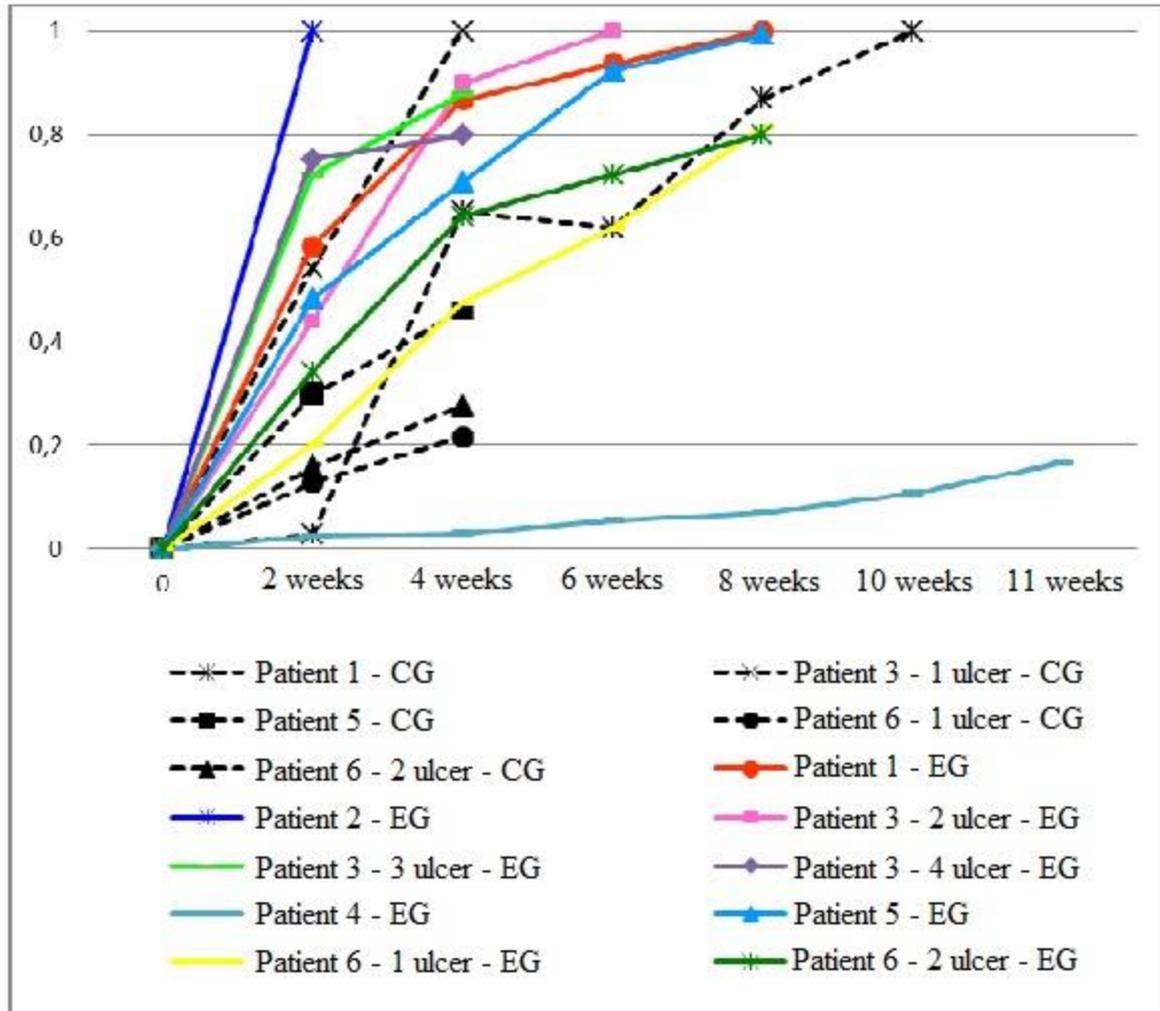


Figure 5: Photo clinical follow-up. Patient 3 (ulcer 2) – Experimental Group: a) foot ulcerated region; b) early (before the tissue neoformation inducing system); c) post-treatment (after using the tissue neoformation inducing system) - 1 week; d) 2 weeks; e) 3 weeks; f) 4 weeks; g) 5 weeks; h) 6 weeks. Source: Reis (2013) (REIS, 2013).



Graph 3: Evolution of the Ulcers Healing Rates (UHR) in relation to the treatment time (in weeks) for the control group (CG) and experimental groups (EG). Source: Reis (2013) (REIS, 2013).

In Graph 3, the black dashes belong to the control group (CG), while the colored lines are the experimental group (EG). Analyzing this figure, in the second week of treatment the EG's patient 2 had presented full reepithelization. 3 patients (1 ulcer-CG; 2-EG ulcer), 1 (EG) and 1 (CG) also presented full reepithelization in the 4th, 6th, 8th and 9<sup>th</sup> weeks. All patients showed healing evolution in all weeks, some with less and others with more intensity, except for patient 1 (CG), which got worse between the 4th and 6th week. When comparing the two groups in the second week of treatment, it is possible to see that the best UHRs belonged to the 2 patients (EG), 1 (EG), 3 (CG and EG) and 5 (EG), while the other patients had UHRs below 0.4. It should be noted that the patient 3's ulcer (1 ulcer-CG) was the smaller and the most superficial out of all ulcers in this study. When making the same comparison in week 4, it is possible to see that the highest UHRs belonged to patients 3 (CG and EG), 1 (EG) and 5 (EG). The worst result in all weeks refers was patient 4 (EG), whose chronic ulcer is harder to

heal, and has been there for the past 16 years. Despite all that, a small evolution in healing was observed.

One of the reviews of this study was to compare the behavior of two different methods of healing in the same patient. This refers to the patient 1, which was applied with silver foam (CG) in foot ulcer right (the metatarsals) and neoformation tissue inducer system (GE) on left foot Ulcer (calcaneal region). Comparing the UHR in both cases in the 2nd, 4th, 6th and 8th week, the patient presented 1 best results in GE. This means that the tissue neoformation inducer system favored an increase of healing better than foam with silver and in less time.

Costa (2015) (COSTA et al., 2015) made a survey on the cost of pressure ulcers (PU) treatment, which was calculated around R\$ 915.75 per patient per month, and R\$ 10,989.00 yearly in a hospital unit in Minas Gerais. The cost for the hospital is proportionally higher due to the number of patients that show up with PU and the possibility that the available resources are used inappropriately. Considering the high investment in this treatment, it is important to properly control the materials needed in the care of PU, after all, actions should be geared to the cost reduction, in addition to reduce patient suffering and to provide them with humanized assistance.

The population with a higher risk of presenting pressure ulcer is, in most cases, people over 60 years old, because the skin becomes more sensitive due to the changes that come with the process of aging, white people, because "the black skin is more resistant to external damage", bedridden and/or restricted to wheelchair people, the malnourished, and those with very dry or very wet skin.

In Brazil, Biocure® is a registered trademark for the first national application of latex (Biomembrane® is manufactured by Biotechnology Pelenova S/A, which was founded in 2003. According to the directors of Pelenova, Freitas and Silva (2003), the Biocure ® box with 20 units costs approximately U\$ 30.00 (updated value-2004 reference; R\$ 28.50).

The international market similar products are much more expensive because they are based on the production of living cells, which involves very high industrial cost. In Japan, this medicine costs around U\$500.00. Healing ointments gel with human hormones compounds (Becaplermin-Johnson & Johnson) is nearly U\$350.00 and can only last for a few days of treatment. A human skin transplant patented by Novartis costs around U\$1200.00, plus surgical expenses and the risk of being rejected by the patient's body.

Therefore, it is possible to conclude that the cost for obtaining the LBM for tissue healing treatment is considered low when compared with traditional methods on the market that are expensive and are often interrupted, thus possibly worsening the patients' situations in their treatment.

#### **e. FINAL CONSIDERATIONS**

By analyzing the experiments' results, it is possible to conclude that there are practical evidences of tissue healing with the use of latex biomembrane, including in cases of chronic

wounds from Diabetes Mellitus (ANDRADE, 2012; QUEGE et al., 2008; REIS, 2013) and pressure ulcers (ANDRADE, 2007; FRADE, 2003).

There were several cases that presented tissues' cellular reconstitution, revascularization and function reestablishment after the burns, acting and reducing healing times in the inflammatory phase.

LBM's low production cost (and it is already being manufactured in Brazil by Pelenova Biotechnology S/A (Terenos/MS)) is another favorable aspect for this method to be made more popular. It is more affordable than traditional methods, and it also presents favorable results in a shorter period of time, and in adverse conditions of treatments for healing.

Satisfactory results make it possible to elucidate that there is still much to be studied and analyzed regarding the LBM besides the direct use in tissue healing processes. There is also the indirect use, with new applications, in order to take advantage of their biocompatible material properties, which demonstrated structural qualities (adaptability, elasticity, impermeability and possibility of suture), the absence of toxicity, allowed interaction between tissues (as demonstrated the study on vascular prostheses (BRANDÃO et al., 2007b)), whether as an inductor of sciatic nerve regeneration (GANGA et al., 2012), or in bandages (FRADE et al., 2011) for not inducing hypersensitivity and for having antimicrobial effect (QUEGE et al., 2008).

All this considered, it is believed that the current results, as well as the forthcoming ones, will contribute considerably to the advancement of medicine, as well as in the treatment of many patients by giving them a faster healing time and a cheaper cost that the majority of the population can afford.

## **F. CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## **g. FUNDING STATEMENT**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

## **h. ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the University of Brasília (UnB) for all the support granted.

## **i. REFERENCES**

ADOLFO, G. et al. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. v. 32, n. 1, p. 3–13, 2016.

ALBERTO, T. et al. Efeitos do Diodo Emissor de Luz (LED) Vermelho na Estimulação de

- Fibroblastos: Ênfase na Reparação Tecidual. **Revista Intellectus**, v. 1, n. 33, p. 94–105, 2016.
- ALBUQUERQUE, I. O. DE. **Ensaio clínico para a avaliação da segurança e eficácia da terapia fotodinâmica mediada por nanoemulsão de al-cl-ftalocianina no tratamento do carcinoma basocelular de pele**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- ANDRADE, T. A. M. DE. **Atividade da biomembrana de látex natural da seringueira Hevea brasiliensis na neoformação tecidual em camundongos**. Ribeirão Preto: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, set. 2007.
- ANDRADE, T. A. M. DE. **Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração F1 do látex da seringueira Hevea brasiliensis na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos**. Ribeirão Preto: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, fev. 2012.
- ANTONETTI, D. A.; KLEIN, R.; GARDNER, T. W. Diabetic Retinopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 13, p. 1227–1239, 2012.
- ARAÚJO, H. L. L. DE. **Efeitos de combinações entre o ácido anacárdico derivado da casca da castanha do caju (Anacardium occidentale) e o óleo de açaí (Euterpe oleracea Mart.), livres ou nanoestruturados, no tratamento de células de câncer de pele não melanoma, in vitro**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- ARAUJO, M. M.; MASSUDA, E. T.; HYPPOLITO, M. A. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural latex biomembrane implant from the rubber tree Hevea brasiliensis. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 8, p. 566–571, ago. 2012.
- ATTWELL, D. et al. What is a pericyte? **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 36, n. 2, p. 451–455, 2016.
- BANDELLO, F. et al. Diabetic Macular Edema. **Developments in Ophthalmology**, v. 58, p. 102–138, 2017.
- BETANCUR, M. O. **Estratégias para integração múltipla de cassetes de expressão no genoma de Komagataella phaffii**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- BOLINA-MATOS, R. DE S. **Efeitos da Biomembrana de Látex Natural (Hevea brasiliensis) em pele de ratos Wistar submetidos à lesão térmica corporal por escaldamento**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2008.
- BORSARI, F. N. **Efeito da aplicação da membrana de látex natural e do extrato da pele de rã (Lithobates catesbiana) (Shaw, 1802), em feridas cirúrgicas em Ratos Wistar**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), jul. 2008.
- BORUTZKY, W. Bond Graph Based Physical Systems Modelling. In: **Bond Graph Methodology: Development and Analysis of Multidisciplinary Dynamic System Models**. [s.l.: s.n.]. p. 17–88.
- BRANDÃO, M. L. et al. Prótese Vascular Derivada do Látex. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 2, p. 130–141, 2007a.
- BRANDÃO, M. L. et al. Prótese vascular derivada do látex. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 2, p. 130–141, jun. 2007b.
- BRASIL. SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica. . 2018.
- BRASILEIRO, J. L. et al. Pé diabético : aspectos clínicos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 1, p. 11–21, 2005.

- BROWN, K. The cost of standing strong for replacement. **Alternatives to laboratory animals : ATLA**, v. 43, n. 1, p. P5–P7, 2015.
- CHAN, A. D. C. et al. A Reflection on Biomedical Engineering Ethics Education from Multiple Perspectives. **Ethics in Biology, Engineering and Medicine: An International Journal**, v. 4, n. 3, p. 199–209, 2013.
- CHELUVAPPA, R.; SCOWEN, P.; ERI, R. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 5, n. 4, p. 1–14, 2017.
- COELHO, J. M. **Nanocápsulas com núcleo de óleo de rícino e invólucro de poli(metil vinil co-anidrido maleico) contendo doxorubicina: Desenvolvimento e avaliação de sua atividade citotóxica contra células de câncer de mama humano e murino in vitro.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- COSTA, A. M. et al. Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. **Enfermagem Revista**, v. 18, n. 1, p. 58–74, 2015.
- CUBAS, M. R. et al. Pé diabético : orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. v. 26, n. 3, p. 647–655, 2013.
- CURCIO, C. A.; ALLEN, K. A. Topography of Ganglion Cells in Human Retina. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 300, n. 1, p. 5–25, 1990.
- DEMIDOVA-RICE, TATIANA N., HAMBLIN, MICHAEL R., HERMAN, I. M. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care. **Adv Skin Wound Care**, v. 25, n. 7, p. 304–314, 2012.
- DICKINSON, L. E.; GERECHE, S. Engineered Biopolymeric Scaffolds for Chronic Wound Healing. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. August, p. 1–12, 2016.
- DUNCAN, B. B. et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states : findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 90–101, 2017.
- DUNYACH-REMY, C. et al. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers : Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. **Toxins**, v. 8, n. 7, p. 1–20, 2016.
- EL-HILALY, R.; ELSHAZLY, O.; AMER, A. The Foot The role of a total contact insole in diminishing foot pressures following partial first ray amputation in diabetic patients. **The Foot**, v. 23, n. 1, p. 6–10, 2013.
- ELNAR, T. V.; AILEY, T. B. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. **The Journal of International Medical Research**, v. 37, n. 5, p. 1528–1542, 2009.
- FADAFEN, M. K.; MEHRSHAD, N.; RAZAVI, S. M. Detection of Diabetic Retinopathy Using Computational Model of Human Visual System. **Biomedical Research (India)**, v. 29, n. 9, p. 1956–1960, 2018.
- FERREIRA, P. G. **Avaliação do Efeito da Membrana de Látex de Hevea brasiliensis no Reparo de Defeito da Parede Abdominal de Rato.** [s.l.] Universidade Federal de Alfenas, 2007.

- FOLKMAN, J.; KLAGSBRUN, M. Angiogenic factors. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4787, p. 442–7, jan. 1987.
- FONDI, K. et al. Retinal Oxygen Extraction in Individuals with Type 1 Diabetes with No or Mild Diabetic Retinopathy. **Diabetologia**, v. 60, n. 8, p. 1534–1540, 2017.
- FRADE, M. A. C. **Úlcera de perna: caracterização clínica e perfil imunohistopatológico da cicatrização na presença da biomembrana de látex natural da seringueira Hevea brasiliensis**. Ribeirão Preto: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, fev. 2003.
- FRADE, M. A. C. et al. Curativo de biomembrana vegetal e hipersensibilidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 885–891, out. 2011.
- FRANCO, A. L. et al. Pesquisas em animais: uma reflexão bioética. **Acta Bioethica**, v. 20, n. 2, p. 247–253, 2014.
- FRIOLANI, M. **Utilização da biomembrana de látex de seringueira (Hevea brasiliensis) em lesões diafragmáticas de coelhos: estudo experimental**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), set. 2008.
- FU, X. et al. Progression of Diabetic Capillary Occlusion: A Model. **PLoS Computational Biology**, v. 12, n. 6, p. 1–46, 2016.
- GANGA, M. V. M. et al. Sciatic nerve regeneration in rats by a nerve conduit engineering with a membrane derived from natural latex. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 12, p. 885–891, 2012.
- GAWTHROP, P. J.; BEVAN, G. P. Bond-Graph Modeling. **IEEE Control Systems Magazine**, v. 27, n. 2, p. 24–45, 2007.
- HEHER, P. et al. Fibrin-based delivery strategies for acute and chronic wound healing. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 129, p. 134–147, 2018.
- HENRIQUES, J. et al. Diabetic Eye Disease. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 1, p. 107–113, 2015.
- HERCULANO, R. **Desenvolvimento de membrana de látex natural para aplicações médicas**. [s.l.] University of São Paulo, 2009.
- HILGERT, G. R.; TREVIZAN, E.; SOUZA, J. M. DE. Uso de retinógrafo portátil como ferramenta no rastreamento de retinopatia diabética. v. 78, n. 5, p. 321–326, 2019.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Eighth edition 2017**. Bruxelas: [s.n.].
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas, 8th edn**. Brussels, Belgium: [s.n.].
- IZADI, M. et al. Efficacy of Comprehensive Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcer Healing. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 822–825, 2019.
- JNEID, J. et al. The diabetic foot microbiota: A review. **Human Microbiome Journal**, v. 5–6, n. July, p. 1–6, 2017.
- KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European Journal of Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 1–12, 2001.
- KHALAF, K. et al. Gait alterations in the UAE population with and without diabetic

complications using both traditional and entropy measures. **Gait and Posture**, v. 58, n. July, p. 72–77, 2017.

LANDI, M. S.; SHRIVER, A. J.; MUELLER, A. Consideration and checkboxes: incorporating ethics and science into the 3Rs. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 54, n. 2, p. 224–30, 2015.

LEE, V. et al. Design and Fabrication of Human Skin. **Tissue Engineering Part C, Methods**, v. 20, n. 6, p. 473–484, 2014.

LEITÃO, E. C. DE V. **Terapia fotodinâmica mediada por cloreto alumínio-ftalocianina em nanoemulsões para tratamento de pacientes com queilite actínica : análise clínica e histopatológica**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

LIU, L. et al. Bacterial distribution , changes of drug susceptibility and clinical characteristics in patients with diabetic foot infection. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 16, n. 4, p. 3094–3098, 2018.

LJGHAMI, M. A. E. A.; ABOOR, S. U. S.; IK, S. A. A. M. Emerging Innovative Wound Dressings. **Annals of Biomedical Engineering**, 2018.

LOPES, F. A. C. **Perfil taxonômico e funcional microbiano em ambientes aquáticos**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2016.

LÓPEZ-DELIS, A. et al. Characterization of the Cicatrization Process in Diabetic Foot Ulcers Based on the Production of Reactive Oxygen Species. **Journal of Diabetes Research**, v. 2018, p. 1–10, 2018.

LUIZ CLAUDIO CANDIDO. **Nova Abordagem no Tratamento de Feridas**. São Paulo: SENAC, 2001.

MACIEL, E. P. **Regulação da biologia de células dendríticas humanas por Escherichia coli uropatogênica (UPEC)**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

MAIA, L. J. **Avaliação da atividade como chaperona e do potencial imunodiagnóstico da proteína TCTP de Paracoccidioides Spp**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

MEDEIROS, F. L. F.; ALBUQUERQUE, L. Experimentação Animal: Um Combate Jurídico nas Universidades Brasileiras. p. 65–83, 2015.

MEEK, K. M.; KNUPP, C. Corneal structure and transparency. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 49, n. July 2015, p. 1–16, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual do Pé Diabético**. [s.l.: s.n.].

MORALES, M. M. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade? **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 33–36, 2008.

MOURA, L. D. DE. **Tratamento de câncer de mama utilizando terapia fotodinâmica com nanoemulsões de Ftalocianina de cloro alumínio**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

MRUE, F. et al. Evaluation of The Biocompatibility of a New Biomembrane. v. 7, n. 2, p. 277–283, 2004a.

MRUE, F. et al. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. **Materials Research**, v. 7, n. 2, p. 277–283, 2004b.

MRUÉ, F. **Substituição do esôfago cervical por prótese biossintética de látex**. **Estudo**

- experimental em cães.** [s.l.] University of São Paulo, Ribeirão Preto, 1996.
- MRUÉ, F. **Neoformação tecidual induzida por biomembrana de látex natural com polilisina: aplicabilidade na neoformação esofágica e da parede abdominal. Estudo experimental em cães.** [s.l.] University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.
- NAEMI, R. et al. Viscoelasticity in Foot-Ground Interaction. **Intech**, v. i, p. 13, 2016.
- NÓBREGA, M. M. **Desenho , caracterização e encriptação de peptídeos bioativos como estratégia para o processo de entrega e otimização do perfil de atividade.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.
- NOGUEIRA, R. DE M. **Fístula oronasal em cão: reparo com flape simples associado a fator proteico angiogênico purificado do látex de seringueira, veiculado com matriz de esponja de colágeno : estudo experimental.** [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), out. 2009.
- OLIVEIRA, D.; ROSA, S. Analysis of Energy Harvesting in a New Prosthetic Foot Via Bond Graph Method. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 12, p. 2857–2863, 2018.
- PAIXÃO, R. L. As Comissões de Ética no uso de animais. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.
- PAIXÃO, R. L.; SCHRAMM, F. Experimentação Animal: Razões E Emoções Para Uma Ética. 2001.
- PANAYIDOU, K. et al. GetReal in Mathematical Modelling: A Review of Studies Predicting Drug Effectiveness in the Real World. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 3, p. 264–277, 2016.
- PAULO, M.; SILVA, M.; AUGUSTO, M. Biomembrana de látex natural ( Hevea brasiliensis ) com polilisina a 0 , 1 % para Herniorrafia perineal em um cão peri. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 79–82, 2005.
- PEREIRA, F. G. F. et al. Abordagem Clínica de Enfermagem na Prevenção do Pé Diabético. **Rev Bras Promoc Saude**, v. 26, n. 4, p. 498–504, 2013.
- PERES, A. C. C. et al. Uso de DSC na Determinação de Parâmetros de Vulcanização de Látex de Borracha Natural. v. 16, p. 61–65, 2006.
- PINHO, E. C. C. M. DE et al. Uso Experimental da Biomembrana de Látex na Reconstrução Conjuntival. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 67, n. 2, p. 27–32, 2004a.
- PINHO, E. C. C. M. DE et al. Experimental use of latex biomembrane in conjunctival reconstruction. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 1, p. 27–32, fev. 2004b.
- PINHO, E. C. C. M. et al. The Study of the Use of a Latex Biomembrane and Conjunctival Autograft in Rabbit Conjunctiva Wound Healing. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 81, n. 2, p. 125–129, 2018.
- PIRES, J. G. Na importância da biologia em engenharias : biomatemática e bioengenharias. **XX Simpósio de Engenharia de Produção**, p. 1–12, 2013.
- PISCIOTTA, C.; SHY, M. E. Neuropathy. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l: s.n.]. v. 148p. 653–665.
- PISTRITTO, G. et al. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. **Aging**, v. 8, n. 4, p. 603–619, 2016.

PULLAR, J. M.; CARR, A. C.; VISSERS, M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*, v. 9, n. 8, p. 1–27, 2017.

PY-DANIEL, K. R. **Desenvolvimento e aplicação biológica de nanossistemas contendo o fotossensibilizante cloreto de alumínio ftalocianina.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

QUEGE, G. E. et al. Comparison of the activity of fatty essential acids and biomembrane in the microbiota of infected chronic wounds. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 10, n. 4, p. 890–905, 2008.

RASK-MADSEN, C.; KING, G. L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metabolism*, v. 17, n. 1, p. 20–33, 2013.

RAYMUNDO, M. M.; GOLDIM, J. R. O Uso De Animais Em Pesquisas Científicas. *Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015*, v. 1, n. 3, p. 1–8, 2015.

REDORAT, F. S. **Avaliação in vitro da inibição da atividade de proteínas RAS por derivados de quinolonas no modelo câncer pancreático humano.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

REIS, M. D. C. DOS. **Sistema indutor de neoformação tecidual para pé diabético com circuito emissor de luz de LEDs e utilização do látex natural.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2013.

RIBEIRO, D. J. S. **O papel do sistema de secreção do tipo VI (TSS6) bacteriano na ativação dos inflamassomas durante a resposta imunológica inata.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

RIBEIRO, J. A.; ROSA, S. S. R. F.; OLIVEIRA, D. S. Biomaterial Latex Manufactured Occlusion Contact Lens: Proposal for Amblyopia Treatment. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)*, v. 2, n. September, p. 65–69, 2015.

RICOU, M. M.; MESTRADO, C. DE. **Rodrigo Muniz da Silva Experimentação Animal : Objeção ao Sacrifício do Outro.** [s.l: s.n.].

RITTES, P. F. D. A. G. Úlceras de estase dos membros inferiores: uma nova abordagem terapêutica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 71, n. 4, p. 295–297, 2005.

RODRIGUES, S. DE S. **Desenvolvimento de um Sistema de Controle de Fluxo Esofágico para o Tratamento da Obesidade.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2008.

ROSA, M. F. F.; RODRIGUES, S.; SOUZA, Ê. K. F. DE. Sistema complexo bio inspirado – Modelagem matemática da pele humana via Bond Graph. *Estudos Tecnológicos em Engenharia*, v. 10, n. 2, p. 49–56, 2014.

ROSA, S. DE S. R. F. et al. Diabetes Ground Control: A Novel System for Correcting Anomalous Stride in Diabetic Patients. In: *IntechOpen*. [s.l: s.n.]. p. 13.

ROSA, S. S. R. F. et al. Modelagem matemática da tíbia humana usando Bond Graph. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, v. 29, n. 4, p. 329–342, 2013.

SACCO, I. C. N.; AMADIO, A. C. A study of biomechanical parameters in gait analysis and sensitive cronaxie of diabetic neuropathic patients. *Clinical Biomechanics*, v. 15, n. 3, p. 196–202, 2000.

SAHLE, F. F.; BODO, G.; WOHLRAB, J. Skin Diseases Associated with the Depletion of Stratum Corneum Lipids and Stratum Corneum Lipid Substitution Therapy. *Skin*

**Pharmacology and Physiology**, v. 28, n. 1, p. 42–55, 2015.

SAMPAIO, M. C. **Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões à base de óleo de buriti (*Mauritia flexuosa*) para avaliação de efeitos biológicos em células de câncer de mama in vitro**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

SILVA, J. P. et al. Infusion Pump : Bond Graph Mathematical Modeling for Blood Pressure Control. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 1569–1573, 2018.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. F. Cutaneous Wound Healing. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738–746, set. 1999.

SMITH, K. et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers : characterising the microbiome of ulcers. **BMC Microbiology**, p. 1–12, 2016.

SOARES, S. C. et al. Úlceras de perna: Tratamento e cicatrização. **HU rev**, v. 30, n. 2, p. 16–19, 2004.

SORG, H. et al. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. **European Surgical Research**, v. 58, n. 1–2, p. 81–94, 2017.

SOUSA, L. C. A. DE et al. Biomembrana de látex: novo método para o revestimento da cavidade aberta nas timpanomastoidectomia. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, n. 3, p. 331–336, jun. 2007.

SOUSA, L. H. DE et al. Morphologic evaluation of the use of a latex prosthesis in videolaparoscopic inguinoplasty: an experimental study in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 26, n. suppl 2, p. 84–91, 2011.

TAKEO, M.; LEE, W.; ITO, M. Wound Healing and Skin Regeneration. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 2015.

TALIERI, I. C. et al. Natural latex graft in lamellar and penetrating sclerectomies in rabbits. **Ciência Rural**, v. 39, n. 6, p. 1815–1822, set. 2009.

TAN, W. S. et al. Improvement of diabetic wound healing by topical application of Vicenin-2 hydrocolloid film on Sprague Dawley rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 1, p. 1–16, 2019.

TING, D. S. W.; CHEUNG, G. C. M.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 44, n. 4, p. 260–277, 2016.

TORABI, M. et al. The Human Eye and Adaptive Optics. **Intech**, v. i, n. tourism, p. 13, 2016.

TORRES, B. Entropy in the Analysis of Gait Complexity: A State of the Art. **British Journal of Applied Science & Technology**, v. 3, n. 4, p. 1097–1105, 2013.

UÇKAY, I. et al. Diabetic foot infections: What have we learned in the last 30 years? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 40, p. 81–91, 2015.

UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA (UNIARA). **Guia de Feridas**. Araraquara: [s.n.].

VÉLEZ, P. R. C. **Nanopartículas de prata na presença de ácido húmico em meio aquoso : caracterização físico-química e avaliação toxicológica em modelo zebrafish (*Danio rerio*)**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

VICENTE, A. M. Core Set E Participação Pública. 2014.

**Vigitel brasil 2016.** . [s.l: s.n.].

WANG, J.; TIE, B.; WELKOWITZ, W. Modeling Sound Generation in Stenosed Coronary Arteries. **IEEE Transactions of Biomedical Engineering**, v. 37, n. 11, p. 1087–1094, 1990.

WANG, P. et al. Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 81, n. 2, p. 94–101, 2018.

WONG, T. Y. et al. Diabetic retinopathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. March, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **GLOBAL REPORT ON DIABETES**. Genebra: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on diabetes**. Geneva, Switzerland: [s.n.].

WU, L. et al. Classification of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. **World Journal of Diabetes**, v. 4, n. 6, p. 290–294, 2013.

ZHAO, R. et al. Inflammation in chronic wounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1–14, 2016.

ZIMMERMANN, M. et al. Teste de Biocompatibilidade e Resistência de Membranas de Látex em Cães. **Ciência Rural**, v. 37, n. 6, p. 1719–1723, 2007.

ZIMMERMANN, M. et al. Membrana de látex natural de Hevea brasiliensis auxilia no processo de reparação tecidual em bovinos. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 3, p. 741–748, 2018.

ZWOLIŃSKA, J. The use of animals in experiments. **Ethics of animal use**, p. 103–117, 2013.

## C) FAZER CIÊNCIA

Capítulo do livro “Plenitudes e Completude de Fazer Ciência”

Sou muito suspeito para falar quando o assunto é ciência. Desde pequeno, quando me perguntavam o que queria ser quando crescesse, a resposta sempre era a mesma: “Eu quero ser um cientista!”. Em sala de aula, essa frase normalmente era seguida de risos dos meus colegas e comentários do tipo “vai ser um cientista maluco!”; mas, vamos concordar, tem alguma coisa mais legal do que isso? Assistir ao dr. Emmett Brown ver sua máquina do tempo funcionar em De volta para o futuro, os sabres de luz e os droides de Star wars e vários outros filmes, desenhos e jogos despertaram em mim fascínio pela tecnologia e pelas invenções. Assim, cheguei à primeira conclusão que me faria tomar esse rumo na minha vida: com a ciência, posso fazer qualquer coisa virar realidade.

O primeiro grande incentivo para seguir essa carreira ocorreu em 2005, quando participei de um programa, organizado pela Opus Dei, denominado Ciência Aplicada, em que alunos de vários colégios do Rio de Janeiro eram selecionados e interagiam entre si. Interessante notar que o critério de seleção não era desempenho escolar ou recomendações, mas a curiosidade do potencial participante. Adquirir novos conhecimentos, ou aprender “como as coisas funcionavam” eram a tônica desses encontros. Um dos primeiros experimentos desenvolvidos consistiu em pendurar uma garrafa PET contendo álcool em um trilho de barbante; ao aproximar uma chama a um furo na tampa, a garrafa o percorreu em alta velocidade. Depois do experimento, os professores explicaram como a queima do álcool e a Terceira Lei de Newton justificavam aquele movimento. As aulas seguiam esse mesmo formato, um experimento seguido de explanação sobre propriedades físicas, químicas e, às vezes, até biológicas de vários aspectos do cotidiano. Assim, identifico o primeiro pilar necessário para a ciência: a curiosidade. Sem o interesse para adquirir mais conhecimento, não há como se fazer ciência.

Outro pilar é a determinação. Diversas vezes, nossos trabalhos poderão ser mal compreendidos, considerados irrelevantes ou mesmo desnecessários. Cabe a nós não desistir,

levantar a cabeça e seguir em frente. A mesma lógica se aplica aos experimentos: o resultado pode ser distinto daquele inicialmente previsto. Diante desses imprevistos, é imprescindível ter senso crítico e não desanimar em face de um potencial “fracasso”. Lembre-se de que qualquer contribuição para o meio científico é válida, mesmo que seja “o que não fazer”. É importante contornar as adversidades, pois um fracasso em uma linha de pesquisa pode significar sucesso em outra. Assim, é conhecido o caso do cientista Harry Coover, o qual, em 1942, descobriu que a substância que havia criado, o cianoacrilato, foi um fracasso. Não poderia ser usada no desenvolvimento de uma nova lente de precisão para armas porque, infelizmente, grudava terrivelmente em tudo com que entrava em contato. Contudo, seis anos depois, Coover percebeu que a substância aderiu sem necessidade de calor e tinha criado a supercola.

Por fim, o terceiro e último pilar da ciência é a disciplina. Deve-se seguir um cronograma de trabalho e manter-se organizado quanto às tarefas, levando em conta atividades que podem não depender diretamente de nós e que podem gerar atrasos. Exemplo disso é a submissão de um projeto ao Conselho de Ética; pode levar meses até que o projeto seja aprovado e esse tempo deve ser levado em conta quando se planeja um cronograma.

Apesar de tudo, há fatores limitantes. Para fazer ciência, como qualquer outra coisa, são necessários recursos. Novos projetos, especialmente inovadores, costumam ter elevados custos. Alguns dos grandes inventores que o mundo conheceu também eram empresários (como Thomas Edison e Steve Jobs), os quais, ao longo da vida, reuniram capital suficiente para financiar seus próprios projetos. Contudo, como nós – meros mortais – podemos equacionar esses problemas? O grande trunfo nessa questão é justamente a academia. Ela provê os meios – monetários e de infraestrutura – para custear projetos. Entretanto, vale frisar que a universidade não é uma mina de ouro inesgotável; os recursos são limitados.