



Universidade de Brasília - UnB

Faculdade UnB Gama - FGA

Programa de Pós Graduação em Engenharia Biomédica

**Proposta de um Controlador Orgânico e Análise
Teórico-Experimental por Bond Graph e
Regressão Polinomial de Feridas de Pé
Diabético a partir da aplicação do protocolo
Rapha[©]**

Autor: Guilherme dos Anjos Guimarães

Orientador: Prof^a Dr^a Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília, DF

2019



Guilherme dos Anjos Guimarães

Proposta de um Controlador Orgânico e Análise Teórico-Experimental por Bond Graph e Regressão Polinomial de Feridas de Pé Diabético a partir da aplicação do protocolo Rapha[©]

Universidade de Brasília - UnB

Faculdade UnB Gama - FGA

Orientador: Prof^a Dr^a Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília, DF

2019

Guilherme dos Anjos Guimarães

Proposta de um Controlador Orgânico e Análise Teórico-Experimental por Bond Graph e Regressão Polinomial de Feridas de Pé Diabético a partir da aplicação do protocolo Rapha[©]/ Guilherme dos Anjos Guimarães. – Brasília, DF, 2019-

62 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Qualificação de Dissertação de Mestrado – Universidade de Brasília - UnB Faculdade UnB Gama - FGA , 2019.

1. Ferida. 2. Fototerapia. I. Prof^ª Dr^ª Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. II. Universidade de Brasília. III. Faculdade UnB Gama. IV. Proposta de um Controlador Orgânico e Análise Teórico-Experimental por Bond Graph e Regressão Polinomial de Feridas de Pé Diabético a partir da aplicação do protocolo Rapha[©]. V. Número de publicação: 113A/2019.

CDU 02:141:005.6

Guilherme dos Anjos Guimarães

Proposta de um Controlador Orgânico e Análise Teórico-Experimental por Bond Graph e Regressão Polinomial de Feridas de Pé Diabético a partir da aplicação do protocolo Rapha[©]

Trabalho aprovado. Brasília, DF, novembro de 2019:

Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Prof^a Dr^a Suelia de Siqueira
Rodrigues Fleury Rosa
Orientador

Marcella Lemos Brettas Carneiro

Prof^a Dr^a Marcella Lemos Brettas
Carneiro
Convidado 1

Célia Aparecida dos Reis

Prof^a Dr^a Célia Aparecida dos Reis
Convidado 2

Brasília, DF

2019

Resumo

A diabetes mellitus (DM) tem se destacado como uma das doenças com os maiores índices de mortalidade e morbidade no mundo. Dos casos da doença, 85% se desdobram em úlceras de pé diabético devido a dificuldades de fluxo de sanguíneo nas extremidades do corpo, assim como à falta de sensibilidade nas terminações nervosas. As úlceras de pé diabético (DFU) ocasionam, na maioria dos casos, amputações não traumáticas que diminuem drasticamente a qualidade de vida do paciente e resultam em custos altos com a internação e a amputação, onerando, de forma expressiva, o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

No contexto desta mazela, o protocolo Rapha© é apresentado como uma alternativa ou complemento para os tratamentos de úlceras de pé diabético. Trata-se da aplicação simultânea de dois métodos sobre as DFUs: a fototerapia com LEDs – que estimula o crescimento de células sob a exposição de luz artificial –, e a sobreposição da lâmina de biomaterial látex com matéria-prima proveniente da seringueira *Hevea brasilienses* – que possui características de formação neotecdial.

Logo, a fim de otimizar a aplicação do sistema Rapha©, analisando os parâmetros que têm maior e menor impacto sobre o processo de cicatrização, aumentando, assim, o grau de previsibilidade deste, implementa-se, nesta dissertação, dois tipos de modelagens: a modelagem matemática teórica e a experimental. A partir da modelagem teórica do sistema complexo bioinspirado, é possível observar a resposta a sinais de entrada, o que permite a caracterização quanto à qualidade dos tecidos da região tratada antes e depois da aplicação da terapia apresentada neste estudo e, ainda, a proposta da definição da lâmina de látex como um controlador orgânico no sistema proposto.

Assim, o modelo experimental permite a verificação do tempo médio de tratamento para uma ferida inicial de, aproximadamente, 8 cm^2 , assim como o comportamento da formação do tecido de granulação durante o processo cicatricial.

Verificou-se que as feridas com aproximadamente 8 cm^2 de área inicial, cicatrizam completamente, em aproximadamente, 30 dias de tratamento Rapha©. Enquanto o protocolo ouro do SUS – espuma de prata –, não indica tendência a cicatrização da ferida de pé diabético.

Tais constatações indicam que essas ferramentas podem auxiliar no direcionamento de experimentos futuros, o que otimizaria os gastos envolvidos e o tempo dedicado à pesquisa.

Palavras-chaves: Fototerapia. LED, Pé Diabético, Diabetes, Cicatrização.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) has stood out as one of the diseases with the highest mortality and morbidity rates in the world, where 85% of the cases unfold into diabetic foot ulcers due to difficulties in blood flow in the extremities of the body, as well as the lack of sensitivity in nerve endings. Diabetic foot ulcers (DFU) cause, in most cases, non-traumatic amputations that drastically reduce the quality of life of the patient and result in high costs with hospitalization and amputation, placing a significant burden on the public health system (SUS) in Brazil.

In the context of this disease, the Rapha© protocol is presented as an alternative (or complement) to the treatment of diabetic foot ulcers. It consists of the simultaneous application of two methods on the DFUs: (a) the phototherapy with LEDs, which stimulates the growth of cells under the exposure of artificial light, and (b) the application of the biocompatible dressing, formed out of the latex material of the *Hevea Brasilienses* rubber tree, over the wound.

Therefore, in order to optimize the application of the Rapha© system, analyzing the parameters that have the greatest and smallest impact on the healing process, thus increasing its predictability degree, two types of models are implemented in this master's dissertation: theoretical and experimental mathematical modeling. From the theoretical modeling of the complex bioinspired system, it is possible to observe the response to input signals, which allows the evaluation of the quality of the tissue before and after the application of the therapy presented in this study. Also, the proposal of a biocompatible latex dressing as an organic controller applied to a biocomplex inspired system.

Thus, the experimental model allows the verification of the average treatment time for an initial wound of approximately 8 cm^2 , as well as the behavior of granulation tissue formation during the healing process. It was found that wounds with approximately 8 cm^2 of initial area, with the application of the Rapha© treatment, healed completely in approximately 30 days. Whereas the current SUS main treatment protocol - silver foam dressing-, did not indicate a tendency to heal the diabetic foot wound completely.

These findings indicate that these tools can help in the direction of future experiments, which would optimize the expenses involved and the time dedicated to research.

Key-words: Phototherapy, LED, Diabetic Foot, Cicatrization.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Diagrama genérico de controle de um sistema bioinspirado pele-ferida.	20
Figura 2 – Modelo análogo da pele da planta do pé apresentado por (ROSA et al., 2018).	26
Figura 3 – Representação das camadas da pele e dos elementos celulares considerados nesta pesquisa. Adaptado de (SOUSA, 2018)	28
Figura 4 – Controlador Orgânico modelado: lâmina de látex proveniente da seringueira hevea brasiliensis. Imagens da produção do Laboratório de Engenharia Biomédia - UnB.	28
Figura 5 – Alguns elementos da representação gráfica Bond Graph: (a) grafos com as variáveis de esforço – representado por "e", e fluxo – representado por "f", para os elementos R, C e I, (b) grafo associado a uma fonte de esforço e (c) demonstração de ligações de elementos R, C e I a junções dos tipos 0 e 1. Adaptado de (KYPUROS, 2013)	30
Figura 6 – Fluxograma de Coleta de Dados no Ambulatório – são apresentadas as etapas de visita ao ambulatórios durante o período do experimento, destaca-se as etapas iniciais, na primeira visita, para a inicialização da comunicação entre pacientes e os grupos de pesquisa (LAB/UNB, 2019).	34
Figura 7 – Fluxograma de Coleta de Dados em Domicílio – São detalhadas as etapas da coleta de dados dos pacientes durante o período de pesquisa. Período total de 45 dias de pesquisa, com visita domiciliar a cada 7-10 dias. As imagens, relatos e orientações foram enviadas diariamente utilizando-se o aplicativo Whatsapp [®] (LAB/UNB, 2019)	35
Figura 8 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018).	38
Figura 9 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018), destacando-se as regiões e domínios representados.	38
Figura 10 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos com o Controlador Orgânico obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018)	41
Figura 11 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos com o Controlador Orgânico obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018) destacando-se as camadas modeladas da pele.	41
Figura 12 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida.	48
Figura 13 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida, destacando-se os elementos associados a cada camada.	48

Figura 14 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida com a presença do Controlador Orgânico.	49
Figura 15 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida com a presença do Controlador Orgânico, destacando-se os elementos associados a cada camada.	49
Figura 16 – Respostas degrau e impulso do sistema pele-ferida sem a aplicação do controlador orgânico.	50
Figura 17 – Respostas degrau e impulso do sistema pele-ferida aplicando-se o controlador orgânico.	50
Figura 18 – Root locus: diagrama da posição de polos e zeros do sistema pele-ferida.	51
Figura 19 – Root locus: diagrama da posição de polos e zeros do sistema pele-ferida aplicando-se o controlador orgânico.	51
Figura 20 – Tempo de cicatrização médio para uma área inicial média 8 cm^2	52
Figura 21 – Tempo de cicatrização médio para uma área inicial média 8 cm^2 com a região de cicatrização efetiva em destaque.	52
Figura 22 – Tempo de Cicatrização para o Grupo Controle (tratamento com espuma de prata).	53
Figura 23 – Região de Cicatrização para o tratamento do Grupo Controle.	53
Figura 24 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação	54
Figura 25 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação apresentando as regiões das etapas do processo.	54
Figura 26 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação para o Grupo Controle.	55
Figura 27 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação para o Grupo Controle evidenciando-se as regiões observadas.	55

Lista de tabelas

Tabela 1 – Definição dos coeficientes que compõe o sistema complexo bioinspirado pele-ferida.	39
Tabela 2 – Definição de Z_1 e dos coeficientes que compõe o Controlador Orgânico.	41
Tabela 3 – Coeficientes do sistema de equações do sistema bioinspirado.	44

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Fundamentação Teórica	16
1.2	Proposta	21
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivo Geral	23
2.2	Objetivos Específicos	23
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	Modelo Matemático Teórico	25
3.1.1	Hipóteses Simplificadoras e Condições de Contorno	26
3.1.2	Aplicação da Técnica Bond Graph	29
3.1.3	Simulações	30
3.2	Modelo Matemático Experimental	31
3.2.1	Testes Clínicos	31
3.2.1.1	Formação dos Grupos de Pesquisa	32
3.2.1.2	Critérios de Inclusão	32
3.2.2	Aplicação do protocolo RAPHA [©] para a aquisição de dados experimentais	33
3.2.3	Coleta Experimental: Imagens das feridas	35
3.2.4	Análise Experimental	36
4	RESULTADOS	37
4.1	Modelo Matemático Teórico	37
4.1.1	Modelo Matemático Teórico sem o Controlador Orgânico	37
4.1.2	Modelo Matemático Teórico com o Controlador Orgânico	43
4.2	Modelo Matemático Experimental	45
4.2.1	Tempo de Cicatrização	45
4.2.1.1	Grupo Experimental	45
4.2.1.2	Grupo Controle	46
4.2.2	Formação do Tecido de Granulação	46
4.2.2.1	Grupo Experimental	46
4.2.2.2	Grupo Controle	47
5	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	59

1 Introdução

Entre os maiores problemas da saúde pública mundial está a diabetes mellitus (DM), apresentando altos índices de mortalidade e morbidade (WILD *et al.*, 2004). Esta doença tem sido, na última década, a maior causa de amputações não traumáticas, responsável por 85% dos casos, por majoritariamente se desdobrar no que se define como úlcera de pé diabético (PENDSEY, 2010). Para os pacientes com DM, tem-se entre os principais motivos para a mazela do pé diabético: (a) neuropatia: a redução de sensibilidade nas terminações nervosas por danos em elementos motores, sensoriais e autônomos do sistema nervoso, principalmente nos membros inferiores; (b) vasculopatia: redução do suprimento sanguíneo, neste caso, nos membros inferiores. Dessa forma, estima-se que a neuropatia e a isquemia sejam responsáveis por até 45% dos casos de ulceração em pé diabético (AMIN; DOUPIS, 2016).

A úlcera de pé diabético (DFU, do inglês Diabetic Foot Ulcers) é uma doença crônica que afeta as camadas da pele, com o potencial de atingir os tecidos musculares e ósseos. Essa disfunção ocasiona uma má inervação dos músculos, resultando em um desbalanceamento mecânico no movimento dos pés (contração e extensão), criando pontos de pressão que levam à cisão da pele e a ulceração.

Uma vez que as dores são significativamente atenuadas e que o enfermo tem o processo de cicatrização comprometido, dada a dificuldade no fluxo sanguíneo, o quadro se torna favorável para um aumento gradativo de feridas, principalmente nos pés, originando úlceras que podem, ainda, ter o tratamento dificultado pela aparição de infecções e isquemias (NUNES *et al.*, 2016)

Majoritariamente, a mazela apresentada se desenvolve em indivíduos de países de baixa e média-baixa renda, o que agrava o cenário, uma vez que essa é definida como uma doença crônica que requer uma terapia de alto custo. Ainda de acordo com (TOSCANO *et al.*, 2016), os gastos com tratamento em pacientes diabéticos com DFU são 5 vezes maiores que em pacientes diabéticos que não o apresentam. O Sistema Único de Saúde (SUS), que corresponde ao sistema de saúde pública do Brasil, apresenta uma estrutura complexa que se propõe a atender de maneira universal todos os brasileiros com ações de diferentes níveis de complexidade com saúde de qualidade. Estima-se que, em 2014, o SUS tenha sido onerado em aproximadamente R\$631 milhões somente para o tratamento de pacientes com DFU.

Atualmente, diferentes métodos são aplicados como protocolo padrão do SUS para o tratamento do pé diabético. De acordo com as características da úlcera, são comumente aplicados: o carvão ativado com prata, a espuma de prata (protocolo ouro), fibras de

alginato ou a hidrofibra (SES-DF, 2018). Tendo isso em vista, como proposta desta dissertação, apresenta-se como alternativa aos protocolos citados a fototerapia e a aplicação de uma lâmina de cobertura biocompatível confeccionado com látex natural. Além de: (a) realizar a predição do tempo de cicatrização para feridas iniciais iguais a 8 cm^2 ; (b) a comparação com o tratamento praticado atualmente no SUS (espuma de prata); (c) a caracterização inicial de parte dos parâmetros associados a região da pele-ferida, de acordo com as hipóteses simplificadoras.

1.1 Fundamentação Teórica

A fototerapia baseia-se na fotoestimulação, que se trata do aumento na taxa de crescimento das células expostas à luz artificial. Neste processo, no nível celular, as mitocôndrias, por meio do fotorreceptor citocromo-c-oxidase, são estimuladas com acentuada produção de ATP, desencadeando, por exemplo, o aumento do metabolismo oxidativo, a proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno. Dessa forma, o processo cicatricial é acelerado, assim como a síntese de RNAm (CASTRO, 2014). Em (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010), são apresentadas teorias que associam os resultados positivos da fotoestimulação à fotoexcitação dos citocromos c-oxidase revertendo a inibição respiratória e aumentando o fluxo de elétrons.

O tratamento por fototerapia pode ser realizado por meio de lasers ou de LEDs. No contexto desta dissertação, aprofundou-se nos resultados da fototerapia com LEDs, apontando-se os seguintes motivos: (a) baixo custo em comparação ao laser, permitindo maior acesso de pacientes ao tratamento; (b) demanda de menor quantidade energética para o seu funcionamento; (c) irradia uma maior área de superfície, o que é vantajoso para o tratamento de feridas extensas (CASTRO, 2014). Os estudos de (MINATEL et al., 2009) e (SOUSA, 2009) mostram, respectivamente, um aceleração na cura de feridas diversas nas pernas de pacientes diabéticos hipertensos e a proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). De acordo com (NTELEKI; HOURELD, 2012), a partir de um levantamento de revisão, a fototerapia por aplicação de luz de baixa potência é eficaz no tratamento de lesões. Na literatura pode-se observar sucesso na terapia de lesões em mamilos aplicando-se um protótipo fotobiomodulador confeccionado com LEDs na faixa do infravermelho e pode-se verificar a fotoestimulação em células com o uso de fluorescência óptica (REIS, 2013).

A lâmina de cobertura biocompatível - também denominada como adesivo cicatrizante -, é uma biomembrana produzida com a matéria-prima sendo o látex natural derivado da seringueira *Hevea brasilienses*. O látex natural, líquido de aparência leitosa, dispõe de propriedades indutoras de regeneração tecidual, formação de matriz extracelular e neovascularização. O estudo de (LÓPEZ-DELIS et al., 2018), correlaciona a cicatrização

atribuída a lâmina de látex a diminuição de radicais livres na região de aplicação. Existem diversas aplicações atestadas na literatura, por exemplo: a reconstrução da parede abdominal de ratos por meio da formação de tecido conjuntivo fibroso e regeneração tecidual (FERREIRA, 2007) (PAULO et al., 2005); a reconstrução de esôfago canino apresentando resultados em indução a adesão celular, atividade angiogênica e formação rápida e regular de novo tecido (MRUÉ, 2000); desenvolvimento de um dispositivo para o controle de fluxo de elementos no esôfago, auxiliando no tratamento da obesidade (RODRIGUES, 2008); neoformação tecidual em lesões diafragmáticas induzidas em coelhos, bem como aderência do fígado e pulmões (FRIOLANI, 2008) e a desenvolvimento de uma prótese vascular microperfurada em cães, utilizada satisfatoriamente no estímulo de crescimento endotelial e substituição vascular (BRANDÃO et al., 2007). A ação conjunta e simultânea do sistema composto pelas duas unidades apontadas provoca a neoformação e cura do tecido.

Dentro do contexto da moléstia apresentada e das técnicas existentes citadas, o Laboratório de Engenharia Biomédica (LaB), vinculado ao Laboratório de Engenharia e Inovação (LEI) e ambos a Universidade de Brasília (UnB), sendo fomentado pelo Ministério da Saúde (MS), desenvolveu um sistema, composto por duas unidades, denominado RAPHA[©]. Esse sistema é portátil e aplicado para a neoformação tecidual de feridas, inicialmente, em pé diabético, o mesmo é formado por duas unidades: a primeira é composta por dois módulos, um circuito emissor de luz (matriz de LEDs) e um circuito microcontrolado com componentes de alerta e acionamento. Os LEDs utilizados, na faixa dos 660nm (vermelho), contribuem na ação anti-inflamatória e atuam na multiplicação celular, proporcionando aceleração no processo de cicatrização e acentuação na cadeia de processos bioquímicos e fisiológicos. Ademais, a fototerapia com o sistema RAPHA[©] pode ser realizada em todo o corpo, é adequada para o tratamento de condições crônicas e agudas, apresenta estímulo natural (pouco invasivo) e baixo custo de produção (ROSA et al., 2015).

Logo, são apresentadas a seguir razões pelas quais justificam o sistema RAPHA[©] como um método de intervenção adequado para o tratamento de casos de DFU. Primeiramente, estima-se, pela Universidade de Brasília e pelo Ministério da Saúde do Brasil, uma redução de despesa de 60% na carga de gastos em casos de DFU, comparando-se aos tratamentos padrões aplicados pelo SUS atualmente. Em segundo lugar, a melhora significativa da qualidade de vida do paciente, que pode ser tratada em casa, evitando a locomoção inconveniente, uma vez que esses indivíduos normalmente vivem longe das unidades de atendimento. Em terceiro lugar, ajuda a reduzir o cenário de superlotação dos hospitais brasileiros, diminuindo, conseqüentemente, o risco potencial de infecções hospitalares, assim como, uma redução em gastos hospitalares que em 65,7% dos casos são pagos pelo SUS (TOSCANO et al., 2016). Além disso, promove a desmistificação da terapia das DFU, para os próprios pacientes, seus familiares e as comunidades acometidas

por essa doença, uma vez que estão diretamente envolvidos no processo de tratamento.

A fim de se otimizar a aplicação do sistema RAPHA[©], analisando-se os parâmetros que têm maior e menor impacto sobre o processo de cicatrização, aumentando-se assim, o grau de previsibilidade do mesmo, implementa-se nesta dissertação a modelagem matemática e a identificação de sistemas. A partir da definição matemática do sistema pele-ferida, é possível observar a resposta a estímulos de entrada, o que permite a caracterização das propriedades mecânicas e elétricas da região tratada, com e sem a presença da lâmina de látex (controlador orgânico). Além disso, a aplicação da identificação de sistemas, utilizando-se o método de regressão polinomial, permite a modelagem do tempo cicatrização, a partir de uma área inicial, assim como, a modelagem do processo de formação de tecido de granulação. Ainda, essas ferramentas podem auxiliar no direcionamento de experimentos futuros, o que otimizaria os gastos envolvidos e o tempo dedicado à pesquisa.

A modelagem matemática representa, o mais próximo possível, o comportamento e os aspectos de sistemas reais por meio de equações e gráficos. De acordo com (AGUIRRE, 2007), deve-se levar em consideração para um modelo matemático: o tipo de modelo (e.g. determinístico ou estocástico, estático ou dinâmico, discreto ou contínuo), a linearidade, a estimação de parâmetros e a representação do modelo (e.g. função de transferência, espaço de estados). Em linhas gerais, fez-se: a interpretação do sistema por modelagem fenomenológica especificando-se os modelos físicos análogos ao sistema real, a determinação dos domínios de energia, a definição de entradas e saídas, bem como a definição de hipóteses simplificadoras (ROSA; ALTOÉ, 2013). Neste método a limitação é observada quanto ao tempo disponível para o estudo, assim como o grau de conhecimento do fenômeno observado. Ademais, a modelagem matemática é vastamente aplicada, por exemplo: (BERALDO, 2018) apresenta uma estimativa da gordura corpórea, por modelagem matemática, em crianças e adolescentes a partir dos dados coletados dos participantes; (ALTROCK; LIU; MICHOR, 2015) demonstra a integração de diversos modelos dinâmicos quantitativos, descrevendo a crescimento de células cancerosas no tempo, bem como os parâmetros envolvidos neste processo; (c) (LOPEZ; MANOGARAN; MOHAN, 2017) aponta um modelo compartimental que descreve a propagação do vírus H1N1 com sistemas de equações, indicando ações em saúde pública para o tratamento desse agente.

Nesta dissertação, dá-se a representação de um sistema complexo bioinspirado, que é definido como a modelagem das multiformes interações das dinâmicas de sistemas biológicos. Como modelos matemáticos de sistemas complexos bioinspirados podem rapidamente se tornar excessivamente complicados dados os vários padrões e interações biológicas, são propostas condições de contorno para simplificação do modelo e obtenção de respostas suficientes a pergunta de pesquisa. (ROSA et al., 2015)

Desse modo, neste estudo, devido a linha de pesquisa do grupo e o conhecimento

prévio da mesma, a técnica de modelagem aplicada é o Bond Graph (BG). A modelagem Bond Graph se trata de uma ferramenta gráfica, utilizada para caracterizar as interações energéticas de um sistema, dividindo-o em subsistemas, demonstrando a interação de seus elementos através de grafos (que indicam o acoplamento entre os mesmos e a direção positiva das trocas de energia). Estudos recentes apontam o uso da técnica BG na caracterização de fenômenos biológicos, como por (SILVA et al., 2018) que realiza a modelagem matemática dos ciclos sistólicos e diastólicos da pressão sanguínea, a fim de provocar uma resposta estável da pressão sanguínea média através de uma bomba de infusão. Assim como, (ABASSI; MAHMOOD, 2017) que aplica o método BG para extrair o modelo biomecânico de uma prótese de mão para simulação e controle digital, além de (SAFAEI et al., 2018) que apresenta a simulação da circulação sanguínea cerebral a partir da modelagem BG.

A técnica BG é também utilizada para o auxílio no desenvolvimento de controladores dentro do estudo de sistemas de controle moderno, principalmente, pela possibilidade da determinação da causalidade do sistema logo após o modelamento do mesmo, além de sua própria estrutura já retratar uma equação (TAHMASEBI, 2014)(ROSA et al., 2013). Conforme (OGATA, 2010), sistemas de controle moderno e trata de um conjunto de teorias baseadas em análises no domínio do tempo por equações diferenciais de sistemas com uma ou múltiplas entradas e com uma ou múltiplas saídas, com plantas complexas, onde soluções são realizadas com ferramentas computacionais aplicando-se a teoria de espaço de estados. Existem dois tipos de sistemas de controle: de malha aberta (onde a saída não retroalimenta a entrada, onde o ajuste gradual não acontece) e de malha fechada (onde se apresenta um bloco de negative feedback, o sinal de entrada é subtraído do de saída e comparado ao sinal desejado, de maneira que o controlador atua dinamicamente, realizando o ajuste gradual para a minimização dessa diferença). Sendo assim, tem-se cinco elementos básicos em sistemas de controle de malha fechada: a planta, o controlador, o bloco de negative feedback (retroalimentação negativa) e as variáveis de entrada e de saída.

A planta, a parte a ser controlada do sistema, é definida nesta dissertação como sendo a pele que se encontra na região superior da planta do pé (fascia plantar medial). A pele, que sofre diretamente com as consequências da doença apresentada, é o maior órgão do corpo humano, é responsável pela proteção primária do mesmo, assim como pela regulação de temperatura, pelo controle de eliminação de água, pelas funções sensoriais, endócrinas e exócrinas. De acordo com (YOUSEF; SHARMA, 2018), a pele é constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é formada por 5 sub-níveis: córnea (a mais externa, formado por células mortas, queratinizadas e sem núcleo), lúcido (presente em partes duras da pele, formada em geral por eleidina), granuloso (apresentam células poligonais de queratino-hialinas, formação da camada hidrolipídica), espinhosa (produção de queratina pelos queratinócitos, em formato fusiforme) e basal

(camada mais interna da epiderme, formação de queratinócitos). A derme apresenta 2 subníveis: a superior – também chamada de Papillary, é o subnível mais fino, está em contato com a pele, sendo composta pelo tecido frouxo –, e a inferior – também conhecida como reticular, é um subnível mais profundo, com maior espessura e densidade de fibras de colágeno e elastina. Finalmente, a hipoderme, é a camada de gordura e mais interna da pele, formada majoritariamente pelos adipócitos uniloculares, neurônios sensoriais e vasos sanguíneos.

O controlador influencia no comportamento do sistema, ajustando a sua curva característica a resposta desejada, no sistema RAPHA[®], o curativo de biomaterial látex atua dessa maneira, acelerando o processo de cicatrização, tendendo ao fechamento da ferida. Nesta dissertação, o controlador é definido como um controlador orgânico, em razão de ser composto por material orgânico, apresentar biocompatibilidade e atuar em um sistema biológico (RIBEIRO et al., 2017).

Para o processo de retroalimentação negativa (bloco de negative feedback) outras áreas de estudo são diretamente envolvidas, como profissionais da saúde e biólogos. O sinal de saída é analisado de 3 diferentes formas: (a) análise visual, de modo a realizar-se uma comparação macro entre as características aparentes da pele saudável e doente, e por imagem, utilizando-se software de processamento de imagens, (b) análise laboratorial, de comparações microscópicas e (c) análise por simulações computacionais do sistema pele-ferida. Sendo assim, para futuros experimentos, características dos protocolos de aplicação, como: tempo de aplicação e potência irradiada (que são as variáveis de entrada desse sistema) são ajustadas para que se obtenha a ferida cicatrizada no menor tempo possível (resposta ótima de saída).

Como anteriormente mencionado, as variáveis de entrada são os estímulos dados ao sistema, que por sua vez são processados pela planta (caracterizado por uma função de transferência, ou neste caso pelas matrizes de estados), obtendo-se as variáveis de saída. Neste estudo, as variáveis de saída são: a área da ferida, o tempo de resposta estacionária a um impulso aplicado e a taxa de cicatrização.

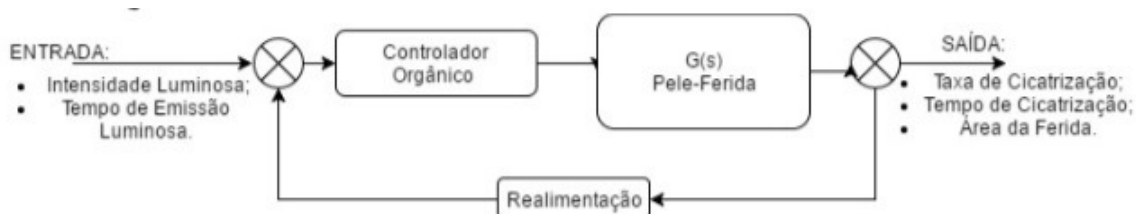


Figura 1 – Diagrama genérico de controle de um sistema bioinspirado pele-ferida.

Uma abordagem complementar e fundamental para o processo de obtenção da representação de um sistema biológico se dá pela identificação de sistemas. Nesse contexto, tem-se três técnicas aplicáveis: a. modelagem caixa preta, onde pouco ou nenhum conhe-

cimento prévio do sistema é obtido, utilizando-se apenas dados coletados para estabelecer uma relação entre entrada e saída; b. a modelagem caixa branca, onde há o conhecimento das leis físicas que regem determinado fenômeno, de modo que, somente essas leis são consideradas para descrever o modelo estudado; c. modelagem caixa cinza, onde são utilizadas informações de natureza teórica e empírica, estabelecendo-se como uma técnica intermediária entre as duas anteriores (BALBINO et al., 2017) (AGUIRRE, 2007).

1.2 Proposta

Com base nas problemáticas relacionadas a DM, aos tratamentos existentes e na fotoestimulação associada ao biomaterial látex, é que se propõe nesta dissertação de mestrado, a modelagem matemática teórica e experimental do sistema complexo bioinspirado pele-ferida de pé diabético, assim como, a caracterização teórica de um controlador orgânico. Dessa forma, propõe-se a verificar os parâmetros mecânicos e elétricos que tem maior ou menor influência nas alterações de resposta da pele ulcerada e permitir análises quanto ao processo de cicatrização da ferida utilizando o protocolo RAPHA[©].

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

A partir da aplicação do protocolo RAPHA[©], a obtenção de modelos teóricos e experimentais que auxiliem na caracterização do sistema pele-ferida, quanto ao processo de cicatrização, formação do tecido de granulação e suas características físicas (mecânica translacional e elétrica). Assim como, a análise das respostas do sistema pele-ferida com e sem a inclusão de um controlador orgânico,

2.2 Objetivos Específicos

Dessa forma, são definidas as etapas específicas do projeto, seguem:

- Identificação dos graus de importância dos parâmetros e elementos mecânicos e elétricos presentes no sistema complexo bioinspirado pele-ferida;
- Modelagem matemática aplicando-se o método fenomenológico;
- Processamento e análise de imagens usando o software Fiji ImageJ ([FIJI, 2019](#));
- Modelagem matemática aplicando-se o método BG;
- Modelagem matemática do processo de cicatrização de feridas de pé diabético utilizando-se o protocolo RAPHA[©];
- Modelagem do processo de formação de tecido granular durante o processo de cicatrização utilizando-se o protocolo RAPHA[©];
- Caracterização dos elementos do sistema biocomplexo estudado (blocos de planta, elemento de controle, elementos de correção e realimentação);
- Desenvolvimento de scripts no software MATLAB[©] ([MATHWORKS, 2019](#)) para simulação e análise do sistema estudado;
- Analisar as técnicas de controle moderno e correlacionar para o controlador orgânico;
- Caracterizar, por meio de simulações e análise direta do modelo dinâmico, o controlador orgânico proposto (avaliar a resposta dinâmica desse controlador);

3 Materiais e Métodos

Esta é uma pesquisa teórico-experimental com base em dados extraídos da literatura e de ensaios in vivo oriundos de testes realizados com o equipamento. Para as devidas inferências, os métodos qualitativo e quantitativo são aplicados. O trabalho é desenvolvido nas dependências do Laboratório de Engenharia Biomédica (LaB), do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e do Hospital Regional do Gama (HRG). Para a revisão bibliográfica, são utilizados os portais de pesquisa especializados, como: IEEE Xplore, SciELO, RBEJournal e PubMed.

Nesta dissertação, propõe-se a análise das características do sistema pele-ferida a partir do desenvolvimento de modelos matemáticos teóricos e experimentais. Para o modelo teórico, foram extraídas as equações do sistema dinâmico aplicando-se o método BG, utilizando-se diagramas com modelos físicos análogos a partir da aplicação do método fenomenológico. Assim, possibilitando o estudo da resposta desse sistema quanto a aplicação de forças externas. Além disso, se propõe a caracterização de um controlador orgânico, utilizando-se o protocolo RAPHA[©] no tratamento de feridas de pé diabético

Logo, representado o sistema de equações em matrizes de espaço de estados, faz-se a análise computacional dos estados do sistema.

Para os modelos experimentais, foram obtidas as curvas que caracterizam o processo de cicatrização e a formação de tecido de granulação, no tempo, para o sistema pele-ferida, aplicando-se o método de regressão polinomial a partir dos dados provenientes dos experimentos in vivo realizados, foram observados os índices de correlação dos dados e da curva de tendência dos modelos.

3.1 Modelo Matemático Teórico

A técnica de modelagem matemática utilizada é classificada como modelo teórico (caixa branca), empregando-se equações para a análise transiente e estacionária do sistema pele-ferida. Dessa forma, aplicam-se as leis que regem os componentes físicos – mecânico translacional e elétrico – presentes no modelo. Define-se nesta dissertação, para o modelo teórico, como sendo um sistema linear, o conjunto pele-ferida de pé diabético (planta). Inicialmente, define-se como parâmetros de entrada e saída, estudado segundo as leis de controle, a força (F) proveniente do contato entre a parte superior da planta do pé, e a resposta aos sinais degrau e impulso, respectivamente.

O modelo teórico constituído nesta dissertação baseia-se nos conceitos observados em (TAHMASEBI, 2014) e (ROSA et al., 2018), realizando-se adaptações para as análises

apresentadas, de acordo com as hipóteses simplificadoras e condições de contorno presentes nesta dissertação. Em (TAHMASEBI, 2014), o modelo de Kelvin Voigt é apresentado, a caracterização da pele é realizada, identificando a mesma como sendo formada por duas camadas (hipoderme e epiderme), como uma associação em série de duas associações em paralelo de uma mola (componente elástica da pele) e um amortecedor (componente viscosa da pele). O segundo modelo, exposto por (ROSA et al., 2018), descreve a pele da planta do pé como uma massa M_1 em série com um conjunto amortecedor-mola em paralelo, que por sua vez estão em série com uma massa M_0 – representando a massa corpórea –, que está em série com uma mola K_2 , representando a elasticidade do calcanhar.

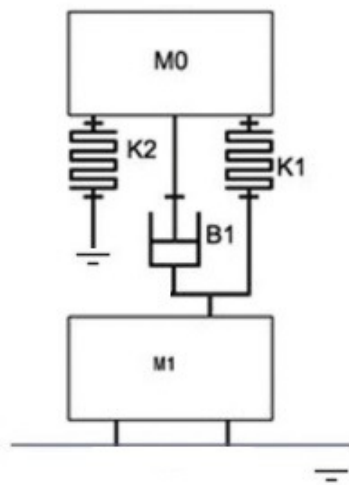


Figura 2 – Modelo análogo da pele da planta do pé apresentado por (ROSA et al., 2018).

Adicionalmente, modela-se a presença de vasos sanguíneos, a partir da derme, representando as mesmas por elementos elétricos (resistores, capacitores e indutores) dispostos em uma topologia de filtros passa-baixas passivos de segunda ordem, como apontado nos estudos de (WANG et al., 1990).

Ademais, os valores de coeficientes para o sistema complexo pele-ferida acometido pela mazela do pé diabético foram simulados a partir das características apontadas por (NAEMI et al., 2016), onde há uma variação média de 45% nas características físicas dos elementos que compõe a pele. Assim, de maneira geral, considera-se, a partir da bibliografia encontrada, que quanto mais agressivo o nível da doença mais rígido se torna o tecido, menor a massa das camadas e menor o amortecimento associado. Para este modelo, a severidade da doença não afeta as características dos vasos sanguíneos.

3.1.1 Hipóteses Simplificadoras e Condições de Contorno

Os modelos matemáticos, de maneira geral, apesar de representar de maneira satisfatória fenômenos naturais, possuem limitações, relacionadas, por exemplo, ao pesquisador

– e.g. tempo de dedicação e grau de conhecimento do pesquisador em relação ao fenômeno tratado –, ou aos recursos disponíveis – e.g. investimentos em pesquisa de campo, equipamentos e materiais –, fazendo-se necessário a aplicação de hipóteses simplificadoras e condições iniciais do sistema. Dessa forma, assumiu-se as seguintes hipóteses simplificadoras no desenvolvimento deste projeto:

- O sistema analisado nesta dissertação, para o modelo teórico, consiste no recorte da aplicação de uma força Normal, oriunda da pisada durante a caminhada de um ser humano adulto na parte frontal da planta do pé;
- Considerou-se a epiderme como um amortecedor mecânico, de maneira que sua massa concentrada está somada a massa da derme em um mesmo bloco no diagrama do modelo físico análogo;
- Considerou-se a derme como uma camada única, representada por uma associação em paralelo de um amortecedor e uma mola. Além disso, a sua massa concatenada é agregada a massa da epiderme em um mesmo bloco de elemento análogo físico;
- Em conexão com a derme, considerou-se a hipoderme como uma única camada, representada por uma massa em série a uma associação em paralelo de uma mola e um amortecedor;
- O sistema é linear e invariante no tempo;
- A força de entrada (F) é aplicada verticalmente na parte superior da planta do pé;
- A força de entrada (F) aplicada é igual em todos os pontos da área do pé analisada;
- Os elementos celulares considerados nesta dissertação foram: (i) a queratina para a epiderme, (ii) elastina e fibroblastos para a derme e (iii) adipócitos uniloculares para a hipoderme;

Agora, para a definição do controlador orgânico, considerou-se somente parte do modelo apresentado por (ROSA et al., 2015). Para esta dissertação somente um dos amortecedores foi considerado, por representar a região de recorte analisada neste projeto. Sendo assim, o controlador orgânico é configurado como uma massa (M_{c0}) em série com um amortecedor (B_{co}). Dada a complexidade do sistema dinâmico resultante, a técnica de controle moderno de espaço de estados é executada para representar a junção do sistema pele ao modelo do controlador orgânico. O controlador é descrito por equações diferenciais ordinárias, com o objetivo de caracterizar o sistema bioinspirado referido e satisfazer as especificações de desempenho da planta, que são a cicatrização completa e o encurtamento do tempo de cicatrização, atenuando o impacto de perturbações externas.

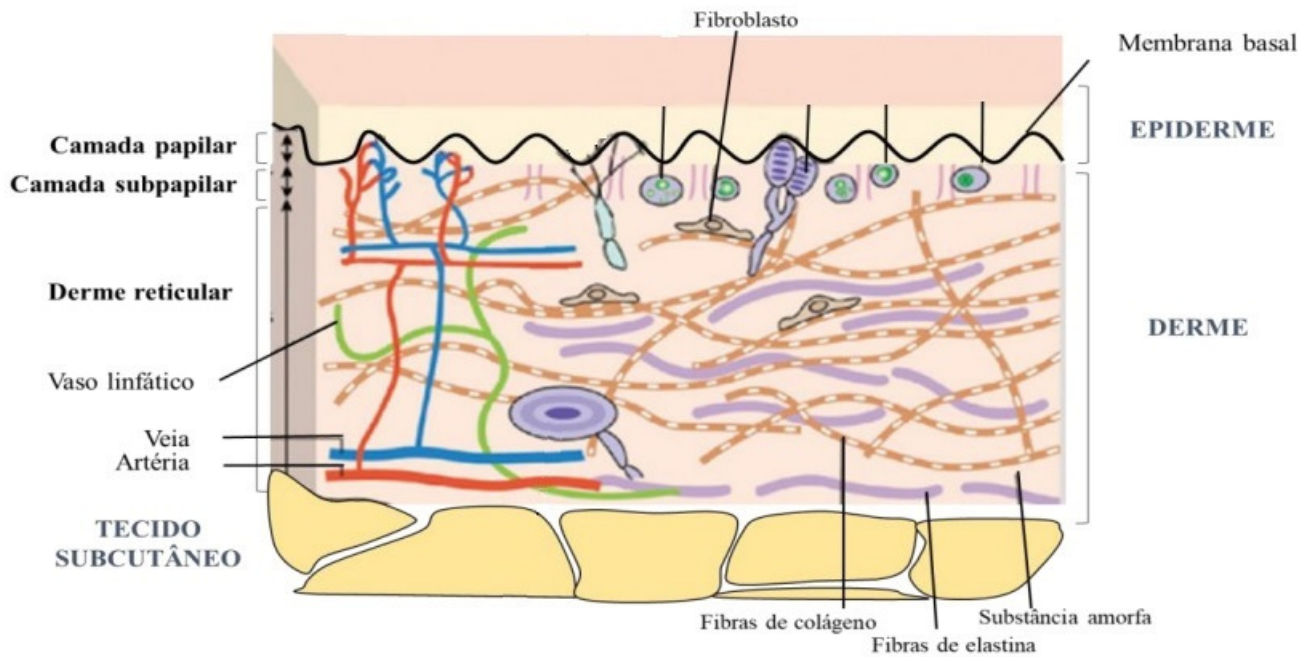


Figura 3 – Representação das camadas da pele e dos elementos celulares considerados nesta pesquisa. Adaptado de (SOUSA, 2018)

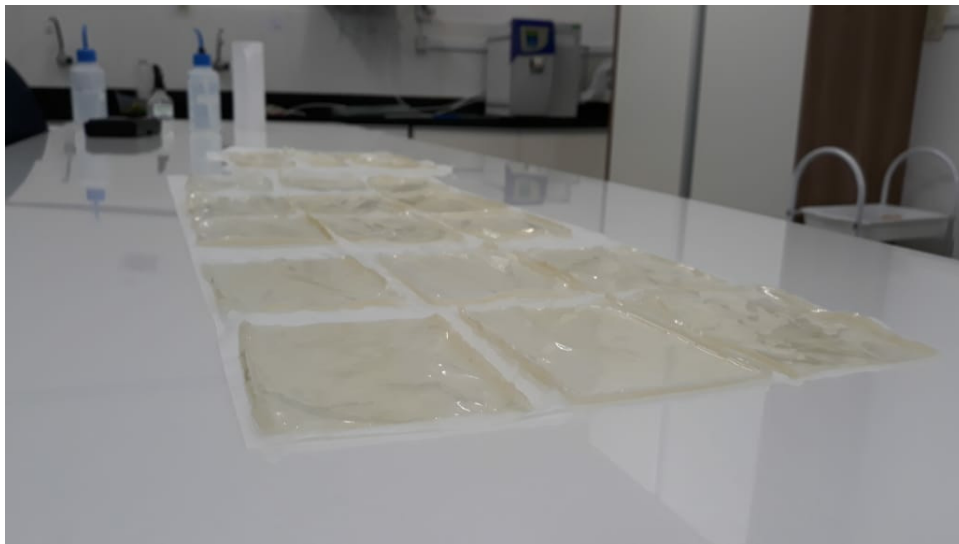


Figura 4 – Controlador Orgânico modelado: lâmina de látex proveniente da seringueira hevea brasiliensis. Imagens da produção do Laboratório de Engenharia Biomédica - UnB.

Para a extração do sistema de equações são utilizadas as técnicas de modelagem fenomenológica e Bond Graph (BG). A modelagem fenomenológica consiste da representação de um fenômeno por modelos que descrevam as propriedades observáveis do mesmo, associando leis e princípios aos aspectos observados (ZALTA, 2016). A partir das características biológicas e físicas das camadas da pele, foram atribuídos elementos de natureza energética elétrica (resistores, capacitores, indutores) e mecânica translacional (amorte-

cedor, massa, mola), realizando-se uma interpretação do domínio literal-biológico para o campo físico-matemático, para representar – tão próximo quanto possível - o fenômeno natural observado.

3.1.2 Aplicação da Técnica Bond Graph

Para a representação matemática das interrelações de troca de energia do sistema aplica-se a técnica BG, uma ferramenta gráfica que descreve as relações de causa e efeito pelas portas a partir da aplicação de variáveis de fluxo e esforço (ROSA et al., 2013). Sendo assim, dividiu-se a aplicação desta técnica para os três domínios explorados: (a) elétrico e (b) mecânico, sendo assim, foram executados os seguintes passos (KYPUROS, 2013):

(a) Elétrico

1. Identificação de tensões distintas: pontos de tensões (esforço) distintas são verificadas no sistema, representado como nó 0, incluindo a tensão de referência do circuito. Se existe mais de um elemento conectado aquela mesma tensão, estes são diretamente conectados por meio de grafos no mesmo nó 0. Tensões, também definidos como potenciais, são localizados entre os elementos do sistema;
2. Inserção de geradores de força: elementos passivos (dissipadores de energia) são ligados a junção do tipo 1 (que por sua vez está conectado por grafos entre junções do tipo 0). De maneira similar, os elementos geradores de energia são conectados aos nós 1, com os grafos sempre em direção a este nó;
3. Assinalar o sentido de transporte do sinal: considera-se que a energia flui a partir dos elementos geradores (de esforço e fluxo) para os elementos armazenadores de energia, desta forma os grafos sempre apontam em direção aos elementos R, C e I. Aos demais grafos são aplicados os sentidos de forma a completar o fluxo do transporte de energia pelo sistema, facilitando a identificação de redundâncias e simplificações;
4. Simplificação: eliminação dos pontos de velocidades iguais a zero – para o domínio mecânico pontos de velocidade igual a zero são representados pelo nó 0, de maneira que são concatenados ao nó 1 adjacente aos mesmos. De maneira semelhante nós 0 e 1 são eliminados se os mesmos apresentam somente 2 grafos diretamente conectados;

(b) Mecânico Translacional:

1. Identificação de velocidades distintas: pontos de velocidades distintas são normalmente atribuídas a presença de massas no sistema, assimilando um nó 1 ao mesmo

(outros pontos devem ser analisados de acordo com a resposta observada). Neste caso, é adicionado um elemento I (referente a massa) neste nó, se existem outros elementos diretamente relacionados a esta velocidade, os mesmos são relacionados por meio de grafos neste nó;

2. Inserção de geradores de força de uma porta: são identificados os elementos que inserem força ao sistema. De acordo com o sistema observado podem ser atribuídos elementos S_e (fonte de variável de esforço para forças externas) ou S_f (fonte de variável de fluxo para fontes de velocidade), diretamente conectados ao nó 1 que representa o ponto de velocidade em que atuam;
3. O mesmo que o domínio elétrico;
4. O mesmo que o domínio elétrico;

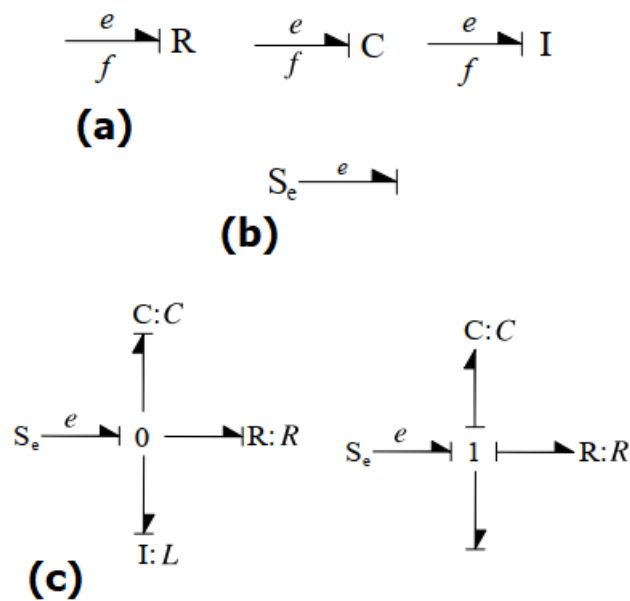


Figura 5 – Alguns elementos da representação gráfica Bond Graph: (a) grafos com as variáveis de esforço – representado por " e ", e fluxo – representado por " f ", para os elementos R, C e I, (b) grafo associado a uma fonte de esforço e (c) demonstração de ligações de elementos R, C e I a junções dos tipos 0 e 1. Adaptado de (KYPUIROS, 2013)

O desenvolvimento dos diagramas dos componentes físicos análogos e da representação gráfica Bond Graph foi realizado utilizando-se o software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018).

3.1.3 Simulações

Para as simulações foram desenvolvidos scripts por meio do software MATLAB[®] (MATHWORKS, 2019), aplicando-se as matrizes de estado de espaços dos sistemas de

equações obtidas, assim como a análise por variação de alguns parâmetros a partir das hipóteses consideradas. Para a variação dos coeficientes, realizou-se modificações baseando-se nas análises de (NAEMI et al., 2016), onde o grau de alteração é relativo ao estágio em que a mazela se encontra. De maneira geral, quanto mais intensa a doença, maior são os valores atribuídos aos coeficientes de amortecimento (elementos R). De maneira contrária, quanto maior o grau da doença, menores são os valores atribuídos aos coeficientes de massa (elementos I) e mola (elementos C), aplicando-se a variação de 45%, como citado anteriormente.

A aplicação de análises de controle e observações ao sistema representado para a verificação de suas características são realizadas nesta dissertação, tais como: se o mesmo é controlável e observável, o mapa de polos e zeros, a resposta ao impulso e degrau, além do tempo de estabilidade da resposta do modelo (OGATA, 2010).

3.2 Modelo Matemático Experimental

Para esta etapa são apresentados dois modelos experimentais, categorizados como modelos caixa-preta, onde as equações do sistema (neste caso, o processo de cicatrização do conjunto pele-ferida) não são conhecidas e o modelo é obtido a partir das respostas do sistema as entradas inseridas. Os modelos experimentais descrevem o período médio de cicatrização de uma ferida de pé diabético, assim como, a progressão dos níveis médios do tecido de granulação durante o processo de cicatrização.

Assim como para o modelo teórico, os modelos experimentais também foram gerados considerando-se hipóteses simplificadoras e condições de contorno para a modelagem, exibidas abaixo:

- Para os modelos considerou-se uma ferida de área média inicial igual a 8 cm^2 ;
- Controle, em níveis normais, dos níveis de glicemia em todo o período de aplicação do protocolo RAPHA[©] e aquisição dos dados (fotografias);
- Atender aos critérios de inclusão;

3.2.1 Testes Clínicos

O teste clínico realizado é categorizado como randomizado (os pacientes são selecionados de forma aleatória). O dispositivo emissor de luz vermelha utilizado irradia com comprimento de onda (λ) aproximadamente igual a $636 \pm 20 \text{ nm}$, potência média de saída de $0,96 \text{ W}$ (aferida em laboratório) e intensidade de aproximadamente $57,6 \text{ J/cm}^2$.

Inicialmente, foi submetida a proposta do projeto de pesquisa com humanos aplicando-se o procolo RAPHA[©] ao (a) CEP da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília

(CEP - FS/UnB) e, posteriormente, ao (b) CEP da ESCS/DF (CEP - Escola Superior de Ciências da Saúde/DF). Após o deferimento por parte dessas instituições, a proposta foi submetida ao Conselho Nacional de Saúde (CONEP), onde foi aceito e habilitado para que então se pudesse inicializar a pesquisa.

3.2.1.1 Formação dos Grupos de Pesquisa

Para os testes clínicos, foram formados dez grupos compostos por quatro pesquisadores voluntários vinculados a Universidade de Brasília (UnB-DF) sendo um enfermeiro e dois professores da Universidade de Brasília (UnB-DF). Do total de dez grupos foram estabelecidos nove grupos que foram responsáveis pelo recrutamento, treinamento, monitoramento e coleta de dados aplicando-se o protocolo RAPHA[®] (irradiação LED associado a aplicação da lâmina de látex natural- grupos experimentais). Antes de se iniciar a pesquisa aplicou-se o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Este documento instrui o paciente participante da pesquisa, de modo a destacar as condições da pesquisa, os deveres do grupo de pesquisa com o paciente e o compromisso do mesmo com o protocolo da pesquisa.

Paralelamente trabalhou-se com outro grupo experimental, denominado grupo complementar, ou melhor, grupo controle. Para este grupo aplicou-se o protocolo padrão SUS (alginato ou espuma de prata) praticado nos centros de saúde aos participantes da pesquisa. A equipe responsável pelo acompanhamento do grupo controle foi formada por quatro pesquisadores voluntários vinculados à Universidade de Brasília, um enfermeiro e dois professores e foram atribuídas as mesmas responsabilidades destacadas para as equipes responsáveis pelos grupos experimentais.

Cada uma das dez equipes foram responsáveis por quatro pacientes. A escolha de pacientes por equipe foi feita observando a proximidade das residências entre equipe e participante de pesquisa. O período total do experimento foi de 45 dias, sendo que as visitas foram feitas pelos grupos experimentais na residência - de seus respectivos pacientes - uma vez por semana. Além disso, os pacientes foram acompanhados de 15 em 15 dias nos ambulatórios do HRAN ou HRG.

3.2.1.2 Critérios de Inclusão

Os pacientes ingressaram como participantes da pesquisa a partir de contato feito pelos pesquisadores do Laboratório de Engenharia Biomédica (LaB) da Universidade de Brasília (UnB). A comunicação se deu, primeiramente, por telefone e, posteriormente, por encontros pessoais. Os pacientes convidados foram escolhidos dentre os participantes interessados dos grupos de tratamento de pé diabético já existentes nos hospitais participantes desta pesquisa: Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e o Hospital Regional do Gama (HRG).

Para a inserção dos pacientes nesta pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão foram consideravelmente flexíveis, de modo que os pacientes deveriam:

- Se comprometer em manter em níveis saudáveis as taxas de glicose durante todo o experimento clínico;
- Se comprometer em aplicar o protocolo RAPHA[©] exatamente como indicado pelos pesquisadores;
- Ter mais de 18 anos;
- Concordar com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

3.2.2 Aplicação do protocolo RAPHA[©] para a aquisição de dados experimentais

Para os grupos experimentais o protocolo RAPHA[©] foi aplicado. Este protocolo é formado pelas etapas descritas a seguir:

1. O paciente deve estar em repouso e em posição confortável;
2. Deve-se realizar a higienização da área da ferida com soro fisiológico e gaze (procedimento hospitalar padrão);
3. Tirar a fotografia da região de ferida de pé diabético;
4. Cobrir a ferida com o adesivo derivado do látex natural (*Hevea Brasiliensis*);
5. Aplicação do circuito emissor de luz de LED diretamente no local por 35 minutos;
6. Envolver a ferida (ainda com a lâmina de látex aplicada) com gaze e atadura com esparadrapo, protegendo a região do ambiente externo;
7. Manter a lâmina de látex pelas próximas 24 horas, substituindo-a por uma nova unidade a cada realização do protocolo RAPHA[©];
8. Quando necessário, a partir da análise do enfermeiro, deve-se realizar o debridamento da pele (e.g. maceração e necrose);

Para o grupo controle, o protocolo aplicado é descrito a seguir:

1. Realizar a higienização da área da ferida com soro fisiológico e gaze (procedimento hospitalar padrão);

2. Cobrir a área total da ferida com alginato ou espuma de prata, realizando-se a troca a cada cinco dias no centro de pesquisa;
3. A cobertura com gaze e ataduras com esparadrapos deve ser substituída todos os dias;

Os fluxogramas apresentados nas Figuras 6 e 7 apresentam, sistematicamente, os procedimentos seguidos para esta etapa do experimento.

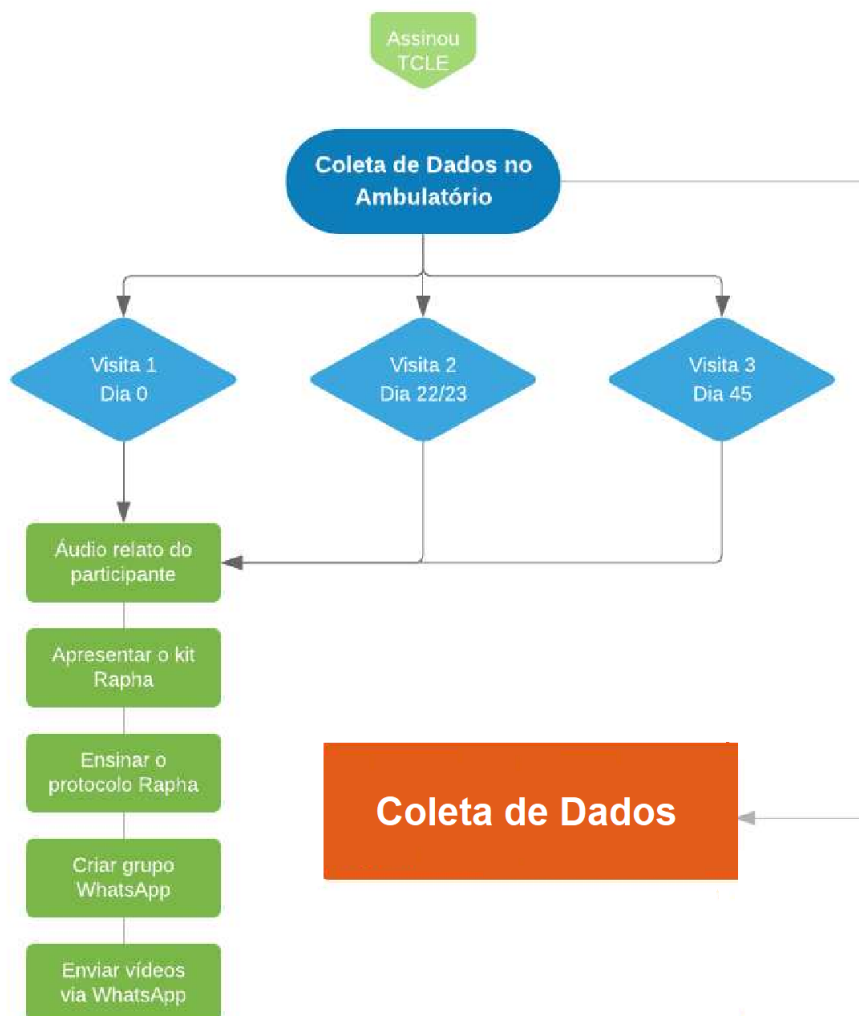


Figura 6 – Fluxograma de Coleta de Dados no Ambulatório – são apresentadas as etapas de visita ao ambulatórios durante o período do experimento, destaca-se as etapas iniciais, na primeira visita, para a inicialização da comunicação entre pacientes e os grupos de pesquisa (LAB/UNB, 2019).

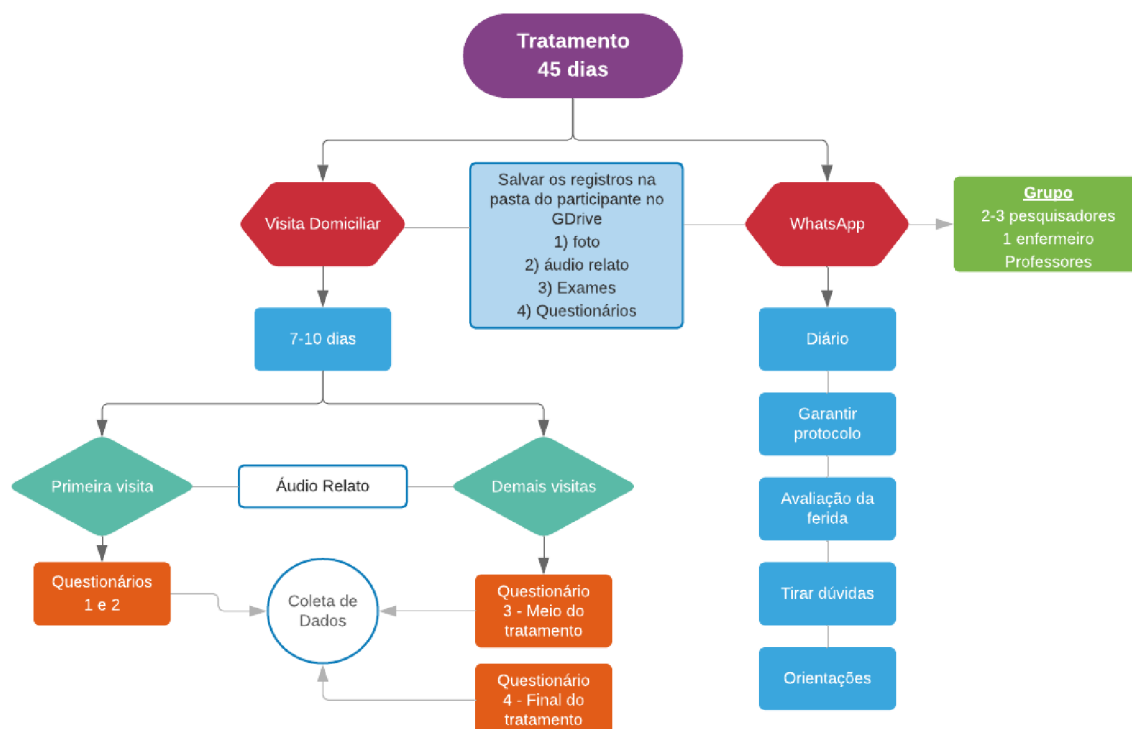


Figura 7 – Fluxograma de Coleta de Dados em Domicílio – São detalhadas as etapas da coleta de dados dos pacientes durante o período de pesquisa. Período total de 45 dias de pesquisa, com visita domiciliar a cada 7-10 dias. As imagens, relatos e orientações foram enviadas diariamente utilizando-se o aplicativo Whatsapp[®] (LAB/UNB, 2019)

3.2.3 Coleta Experimental: Imagens das feridas

As imagens obtidas são referentes às fotografias das áreas das feridas dos pacientes e que foram registradas diariamente. Para os dias de visita na residência do paciente as fotografias foram registradas pela equipe de pesquisadores e, no demais dias, foram registradas pelo próprio participante.

Sendo assim, as imagens foram armazenadas categorizando-as por grupo e por paciente. A orientação que foi passada no primeiro encontro da equipe com o paciente foi de realizar as fotografias em local devidamente iluminado e a fim de se obter maior nitidez. Também foi orientado fazer a fotografia de forma centralizada.

O controle de registro fotográfico foi feito por meio de contato diário e constante com os pacientes, orientando-os sempre que necessário e lembrando-os do procedimento. De modo geral, foram utilizados smartphones com câmeras com qualidade de, no mínimo,

8 Mega pixels a fim de se garantir a integridade e qualidade das imagens fotografadas.

3.2.4 Análise Experimental

Para a análise das imagens empregou-se o software ImageJ ([FIJI, 2019](#)), verificando-se assim as imagens quanto a área das feridas e o tempo de cicatrização das mesmas, assim como, a intensidade de vermelho a partir de ajustes de saturação e da medida de nível médio de cinza (do inglês, mean grey value) para a caracterização da quantidade de tecido de granulação (tecido conjuntivo com a presença de micro vasos sanguíneos) presente nos diferentes estágios do processo de cicatrização.

Desta forma, os pares de pontos cartesianos obtidos – área (em cm^2) por tempo (em dias) ou nível médio de cinza por tempo (em cm^2) – foram submetidos a técnica de regressão polinomial, de maneira que se obteve a curva de tendência dos dados e, conseqüentemente, a equação característica da mesma.

4 Resultados

Neste capítulo, são apresentados os resultados obtidos a partir da aplicação dos métodos de modelagem relatados anteriormente.

4.1 Modelo Matemático Teórico

Inicialmente, foram obtidos dois sistemas, com a presença do controlador orgânico e sem a presença do mesmo. O primeiro sistema apresenta 6 equações de primeira ordem, enquanto o segundo sistema, apresenta 7 equações de primeira ordem.

4.1.1 Modelo Matemático Teórico sem o Controlador Orgânico

As Figuras 8 e 9 apresentam os diagramas físicos com os componentes análogos de acordo com cada natureza energética (mecânica e elétrica) proposta, assim como, as características relacionadas as camadas da pele (a partir da aplicação do método fenomenológico).

O sistema apresenta coeficientes (com valores extraídos da bibliografia) que caracterizam, tão próximo quanto possível e aplicável, os atributos das camadas do tecido modelado. De modo que, a tabela 1 define os coeficientes deste modelo.

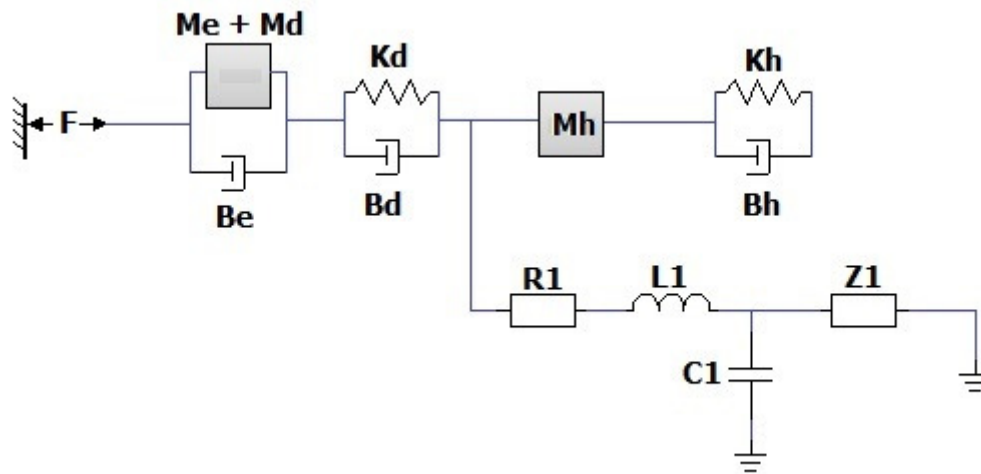


Figura 8 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018).

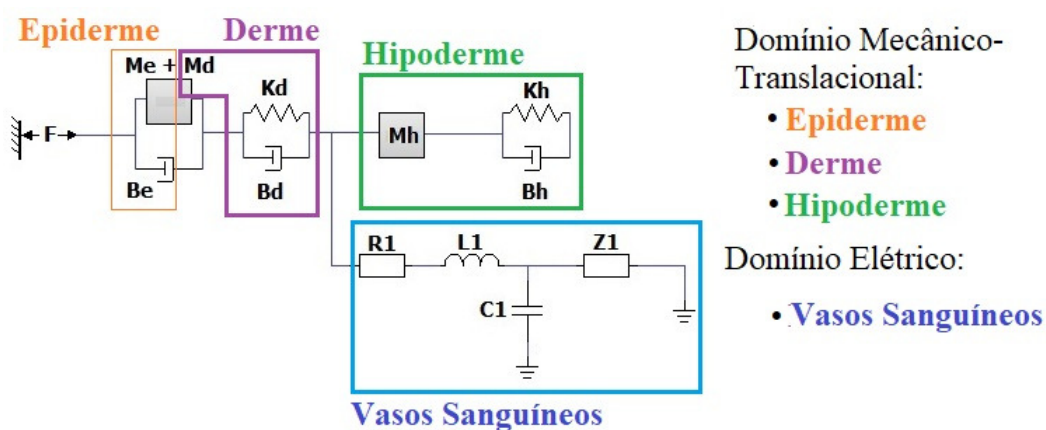


Figura 9 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018), destacando-se as regiões e domínios representados.

Tabela 1 – Definição dos coeficientes que compõe o sistema complexo bioinspirado pele-ferida.

Componentes	Definição	Unidade de Medida[SI]
$M_e + M_d$	Representa o somatório das massas (concentradas) da Epiderme e Derme.	Kg
B_s	Resistência mecânica da Epiderme atribuída a alta densidade de células mortas e queratina	Ns/m
K_d	Representa a elasticidade da Derme, atribuída a presença de elastina e colágeno	N/m
B_d	Representa o amortecimento da Derme, atribuído a resistência mecânica da elastina e colágeno.	Ns/m
Mh	Massa atribuída a hipoderme.	Kg
K_h	Elasticidade atribuída a hipoderme associado a alta densidade de adipócitos uniloculares.	N/m
B_h	Amortecimento atribuído a hipoderme associado a resistência mecânica inerente a alta concentração de adipócitos uniloculares nesta camada.	N/m
R_1	Resistência atribuída aos vasos sanguíneos como apresentado por (WANG et al., 1990).	Ω
L_1	Indutância atribuída aos vasos sanguíneos como apresentado por (WANG et al., 1990).	H
C_1	Capacitância atribuída aos vasos sanguíneos como apresentado por (WANG et al., 1990).	F

[H]

De maneira semelhante, o diagrama físico com a presença do controlador orgânico é demonstrado nas figuras 10 e 11. Neste sistema, a tabela 2 apresenta as características dos coeficientes do controlador orgânico.

A partir dos modelos físicos análogos estabelecidos, é possível construir o esquemático por grafos, relacionando as variáveis de esforço e fluxo aplicando-se a técnica BG. De acordo com os passos descritos por (KYPUROS, 2013) foram obtidas as representações Bond Graph para o sistema pele-ferida sem o controlador orgânico (Figuras 12 e 13) e com o controlador orgânico (Figuras 14 e 15).

Sendo assim, são extraídas as equações que regem os sistemas propostos, esse processo é realizado de acordo com as etapas descritas em (KYPUROS, 2013). Para o sistema sem o controlador orgânico tem-se um sistema de 6 equações de primeiro grau, no entanto, com a adição dos elementos relativos ao controlador orgânico temos o segundo sistema com 7 equações de primeiro grau. As equações 4.1 a 4.6 foram obtidas a partir do sistema sem a aplicação do controlador orgânico, cada equação apresenta o comportamento dinâmico, de cada estado correspondente, no tempo.

$$\frac{dx_1}{dt} = F - (x_2 \cdot K_d) \quad (4.1)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{x_1}{M_e} - x_2 \cdot \frac{K_d}{B_d} - \frac{x_3}{M_h} - \frac{x_5}{I_1} \quad (4.2)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = x_2 \cdot K_d - x_4 \cdot K_h \quad (4.3)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \frac{x_3}{M_h} - x_4 \cdot \frac{K_h}{B_h} \quad (4.4)$$

$$\frac{dx_5}{dt} = x_2 \cdot K_d - x_5 \cdot \frac{R_1}{I_1} - x_6 \cdot C_1 \quad (4.5)$$

$$\frac{dx_6}{dt} = \frac{x_5}{I_1} - x_6 \cdot \frac{C_1}{Z_1} \quad (4.6)$$

O sistema de equações, sem o controlador orgânico, é apresentado a seguir na forma de matrizes de espaço de estados, de acordo com a forma:

$$\dot{X} = Ax + B$$

$$y(t) = Cx$$

De modo que:

Tabela 2 – Definição de Z_1 e dos coeficientes que compõe o Controlador Orgânico.

Componentes	Definição	Unidade de Medida[SI]
Z_1	Impedância atribuída ao leito capilar da região (WANG et al., 1990)	Ω
M_{co}	Massa atribuída a lâmina (curativo) de látex (ROSA et al., 2018)	Kg
B_{co}	Resistência mecânica atribuída a disposição e composição dos plímeros da lâmina de látex (ROSA et al., 2018)	Ns/m

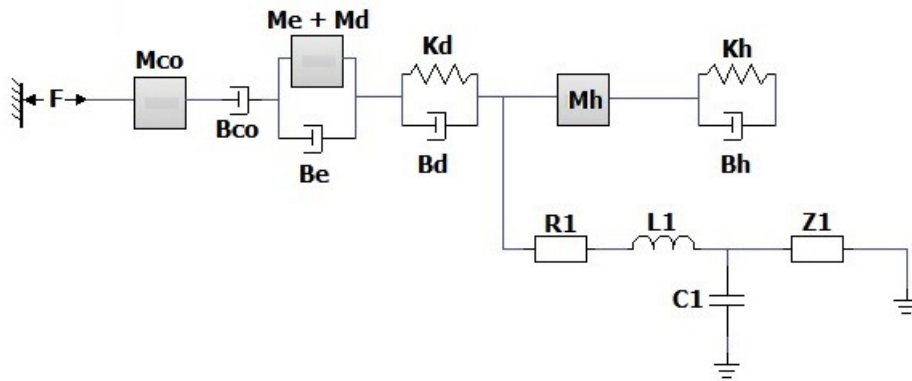


Figura 10 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos com o Controlador Orgânico obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018)

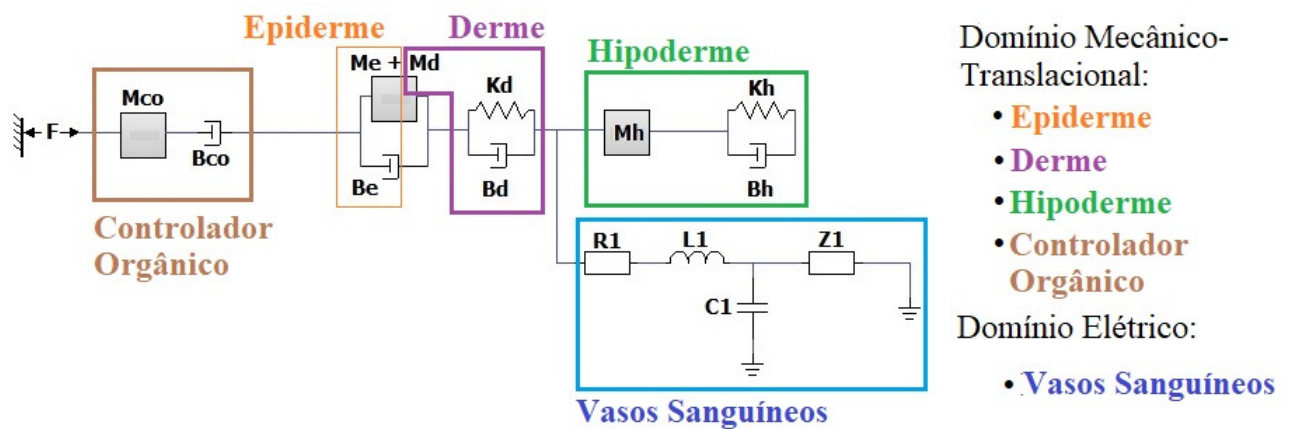


Figura 11 – Diagrama do modelo físico do sistema com componentes ideais análogos com o Controlador Orgânico obtido a partir do software 20-SIM (CONTROLLAB, 2018) destacando-se as camadas modeladas da pele.

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \\ \dot{x}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & -K_d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{M_e} & \frac{-K_d}{B_d} & \frac{-1}{M_d} & 0 & \frac{-1}{I_1} & 0 \\ 0 & K_d & 0 & -K_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{M_h} & \frac{K_h}{B_h} & 0 & 0 \\ 0 & K_d & 0 & 0 & \frac{-R_1}{I_1} & -C_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_1} & \frac{-C_1}{Z_1} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot F$$

$$y(t) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \end{bmatrix}$$

Onde, A é matriz de coeficientes, B é a matriz de entradas do sistema, x é matriz de variáveis de estado e \dot{X} é a matriz da variação das variáveis de estado.

As equações 4.7 a 4.13 foram obtidas a partir do sistema com a aplicação do controlador orgânico e são observadas abaixo:

$$\frac{d\mathbf{x}_{co}}{dt} = F - \left(\frac{x_{co}}{M_{co}} \cdot B_{co} - \frac{x_1}{M_e} \cdot B_{co} \right) \quad (4.7)$$

$$\frac{d\mathbf{x}_1}{dt} = \left(\frac{x_{co}}{M_{co}} \cdot R_{co} - \frac{x_1}{M_e} \cdot R_{co} \right) - x_1 \cdot \frac{B_e}{M_e} - x_2 \cdot K_d \quad (4.8)$$

$$\frac{d\mathbf{x}_2}{dt} = \frac{x_1}{M_e} - x_2 \cdot \frac{K_d}{B_d} - \frac{x_3}{M_h} - \frac{x_5}{I_1} \quad (4.9)$$

$$\frac{d\mathbf{x}_3}{dt} = x_2 \cdot K_d - x_4 \cdot K_h \quad (4.10)$$

$$\frac{d\mathbf{x}_4}{dt} = \frac{x_3}{M_h} - x_4 \cdot \frac{K_h}{B_h} \quad (4.11)$$

$$\frac{d\mathbf{x}_5}{dt} = (x_2 \cdot K_d) - x_5 \cdot \frac{R_1}{L_1} - x_6 \cdot C_1 \quad (4.12)$$

$$\frac{d\mathbf{x}_6}{dt} = \frac{x_5}{I_1} - x_6 \cdot \frac{C_1}{Z_1} \quad (4.13)$$

4.1.2 Modelo Matemático Teórico com o Controlador Orgânico

O sistema de equações (com a presença do controlador orgânico) é apresentado a seguir na forma de matrizes de espaço de estados, de acordo com a forma:

$$\begin{aligned}\dot{X}_{co} &= A_{co}x_{co} + B_{co} \\ y_{co}(t) &= C_{co}x_{co}\end{aligned}$$

De modo que:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{co} \\ \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \\ \dot{x}_5 \\ \dot{x}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{-B_{co}}{M_{co}} & \frac{-B_{co}}{M_e} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{R_{co}}{M_{co}} & \frac{-(R_{co}+B_e)}{M_e} & -K_d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{M_e} & \frac{-K_d}{B_d} & \frac{-1}{M_h} & 0 & \frac{-1}{I_1} & 0 \\ 0 & 0 & K_d & 0 & -K_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & K_d & 0 & 0 & \frac{-R_1}{L_1} & -C_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{I_1} & \frac{-C_1}{Z_1} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_{co} \\ x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot F$$

$$y_{co}(t) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_{co} \\ x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \end{bmatrix}$$

Onde, A_{co} é matriz de coeficientes, B_{co} é a matriz de entradas do sistema, x_{co} é matriz de variáveis de estado e \dot{X}_{co} é a matriz da variação das variáveis de estado. A tabela 3 apresenta todos os valores atribuídos aos coeficientes utilizados neste modelo.

Nesta etapa, são exibidas as respostas ao degrau e impulso do sistema pele-ferida (planta) com e sem a aplicação do controlador orgânico, assim como, a posição de polos e zeros (root locus) para os dois cenários.

Os sinais de impulso e degrau são aplicados neste modelo como estímulos de entrada para a verificação do comportamento do sistema proposto. As funções (a) impulso unitário e (b) degrau unitário representam, neste caso, (a) um estímulo tão breve quanto possível a região da ferida do pé diabético e (b) um estímulo constante a mesma região da ferida do pé diabético.

O diagrama root locus é um método gráfico utilizado para definir a estabilidade do sistema, a partir da observação de polos e zeros. Além disso, esse método auxilia a

Coefficientes	Valor Atribuído [SI]
Me + Md	0.062 Kg
Be	0.017 Ns/m
Kd	$3.25 \cdot 10^{-8} N/m$
Bd	0.65 Ns/m
Mh	0.033 Kg
Kh	0.43 N/m
Bh	17.4 Ns/m
R1	182 Ohm
L1	140 H
C1	$0.49 \cdot 10^{-6} F$
Z1	308163 Ohm
Mco	0.007 Kg
Bco	$6.4 \cdot 10^{-7} Ns/m$

Tabela 3 – Coeficientes do sistema de equações do sistema bioinspirado.

evidenciar quais parâmetros são dominantes no sistema. Para o modelo proposto, a partir da variação dos coeficientes do sistema de equações, pôde-se observar que não há uma predominância significativa de algum dos mesmos (todos apresentam a mesma relevância sobre o sistema), de modo que, em todas as ocasiões simuladas os polos e zeros do sistema permaneceram no semi-plano negativo do eixo x e em posições aproximadas no plano complexo.

Ademais, os diagramas root locus mostram quais são os polos dominantes para o sistema com e sem a presença do controlador orgânico. Nas Figuras 18 e 19 existe um indicativo de que os polos dominantes são o par de complexos conjugados $-0.0275 \pm 5.01i$ e as raízes reais -1.3 e -0.157 , respectivamente. Os polos restantes, em ambos os diagramas, são cancelados pelos zeros que estão alocados em posições muito próximas no plano, o que indica a possibilidade de se obter um sistema equivalente de ordem menor em trabalhos futuros.

Consequentemente, pode-se observar nas Figuras 16 e 17 a resposta subamortecida (característico de um sistema com raízes em um par complexo conjugado) e superamortecida (característico de um sistema com raízes reais), respectivamente.

As Figuras 16 e 18 são relativas ao modelo sem a aplicação do controlador orgânico, por sua vez, as figuras 17 e 19 dizem respeito ao modelo com a presença do controlador orgânico.

Todas as respostas indicam que os dois cenários para o sistema pele-ferida (como mencionado anteriormente) são estáveis, com os polos no semi-plano negativo, a esquerda do eixo y. Para as respostas ao impulso e degrau, para o sistema sem o controlador orgânico, observa-se overshoots (sinal excedente ao valor estacionário) nas curvas, assim como, uma amplitude de resposta consideravelmente maior devido a perturbações no sistema (da

ordem de 10^5 maior) – i.e., apresenta maior sensibilidade a aplicação de forças externas, indicando menor robustez.

Para o sistema com a presença do controlador orgânico, a amplitude de resposta demonstrada é notadamente inferior (na ordem de 10^{-5} menor), similarmente, o tempo de chegada a resposta estacionária (settling time) é notoriamente menor, o que, em ambos os casos, evidenciam a robustez dessa configuração do sistema.

4.2 Modelo Matemático Experimental

Nesta secção são apresentados os dois modelos experimentais gerados a partir dos dados obtidos com os testes clínicos realizados. São destacados aqui os dois grupos avaliados: grupo experimental, onde aplicou-se o protocolo RAPHA[©], e o grupo controle, tratado com o protocolo ouro do SUS, a espuma de prata.

4.2.1 Tempo de Cicatrização

4.2.1.1 Grupo Experimental

A partir da regressão linear polinomial obteve-se a curva característica do processo de cicatrização observada na Figura 20, considerando as condições de contorno já mencionadas. A Figura 20 apresenta a progressão de cicatrização da área da ferida de pé diabético em cm^2 (A_{ferida}) pelo tempo (t) em dias, com um coeficiente de correlação igual a 0.9942, ou seja, 99.42% dos pontos estão inseridos na curva gerada a partir da regressão polinomial.

Assim, em 4.14 é apresentada a equação característica, de grau 5, da curva de cicatrização.

$$A_{ferida}(t) = -0.001t^5 + 0.034t^4 - 0.4087t^3 + 2.0498t^2 - 4.6177t + 11.02 \quad (4.14)$$

Entre, aproximadamente, os dias 9 e 26 percebe-se um comportamento linear do fenômeno de cicatrização (Figura 21), para essa região denomina-se, na presente dissertação, como região de cicatrização efetiva. Em 4.15 pode-se observar a equação característica dessa região recortada do modelo geral, de modo que, A_{ce} se trata da área da ferida em cm^2 e t_{dias} do tempo em dias.

$$A_{ce}(t) = -0.28t_{dias} + 8.86 \quad (4.15)$$

Dessa forma, para a região de cicatrização efetiva, a taxa de cicatrização (T_{ce}) é constante e igual a $0.28 \text{ cm}^2/\text{dia}$.

4.2.1.2 Grupo Controle

Para o grupo controle, considerando as mesmas condições de contorno, são apresentadas: a curva característica na Figura 22 e a equação do modelo em 4.16, onde $A_{gc}(t)$ é a área em cm^2 e t o tempo em dias.

$$A_{gc}(t) = 0.123t^5 - 0.2978t^4 + 2.6523t^3 - 10.279t^2 + 14.341t + 4.0937 \quad (4.16)$$

Para o grupo controle, percebeu-se um comportamento significativamente inferior ao do grupo experimental (com aplicação do protocolo RAPHA[©]), de modo que, mesmo com 90 dias de tratamento não foi possível observar um fechamento completo da ferida.

A região de cicatrização efetiva para o grupo controle – considerada como do dia 5 ao dia 46 (Figura 23) –, apresenta uma taxa de cicatrização significativamente inferior, igual a $0.19 cm^2$, como observado a partir de 4.17.

A partir do quociente de cada uma das taxas pela quantidade de dias que correspondem a sua respectiva fase de cicatrização efetiva, ou seja, 32.15% inferior comparando-se a obtida para o grupo experimental),

$$A_{gccc}(t) = -0.19t_{dias} + 10.97 \quad (4.17)$$

4.2.2 Formação do Tecido de Granulação

4.2.2.1 Grupo Experimental

Durante o processo de cicatrização, aplicando-se o protocolo RAPHA[©] para o tratamento, observou-se um padrão na formação de tecido de granulação, a Figura 24 apresenta a curva característica desse fenômeno.

Logo, é apresentada a equação característica da curva observada, de modo que a mesma possui grau 6 e coeficiente de correlação igual a 0.8769, ou seja, 87.69% dos pontos estão inseridos na curva obtida a partir da regressão polinomial.

$$C_{gr}(t) = 0.0139t^6 - 0.5003t^5 + 6.6502t^4 - 39.342t^3 + 92.902t^2 - 22.642t + 21.763 \quad (4.18)$$

onde, C_{gr} é a intensidade dos pixels, a partir da medida do valor médio de cinza (do inglês, mean grey value), que representam o vermelho – indicando a vivacidade do tecido de granulação –, e t o tempo em dias.

A formação do tecido de granulação foi observada em 4 estágios, definidos como:

- A. Limpeza: quando o tecido não viável é removido, realizando-se desbridações para o favorecimento da promoção da cicatrização;

- B. Exsudação: é observada a formação considerável de exsudato, de forma a diminuir os níveis de intensidade médio de vermelho nas imagens;
- C. Região Ativa: Formação propriamente dita de tecido de granulação;
- D. Região de Cicatrização Efetiva: as bordas das feridas se aproximam de maneira significativa, de modo que é percebido o fechamento progressivo, diminuindo a exposição do tecido de granulação.

4.2.2.2 Grupo Controle

Observou-se o processo de formação do tecido de granulação para o tratamento do grupo controle, aplicando-se o tratamento ouro do SUS (espuma de prata). Sendo assim, a Figura 26 apresenta a curva obtida, assim como, em 4.19 pode-se verificar a equação característica do modelo.

$$C_{grgc}(t) = 0.0502t^6 - 1.6328t^5 + 20.878t^4 - 131.93t^3 + 424.11t^2 - 641.47t + 462.16 \quad (4.19)$$

onde, $C_{grgc}(t)$ é a intensidade dos pixels vermelhos – indicando a vivacidade do tecido de granulação e t é o tempo em dias.

Diferentemente do modelo para o grupo experimental, a região D não pôde ser constatada para o grupo controle, o que indica uma tendência a não cicatrização da ferida de pé diabético neste grupo (Figura 27). Logo:

- A. Limpeza: quando o tecido não viável é removido, realizando-se desbridações para o favorecimento da promoção da cicatrização. Para o grupo controle essa região foi de aproximadamente 40 dias, substancialmente maior que a mesma região observada para o grupo experimental (8 dias);
- B. Exsudação: é observada a formação considerável de exsudato, de forma a diminuir os níveis de intensidade médio de vermelho nas imagens;
- C. Região Ativa: Formação propriamente dita de tecido de granulação. Para o grupo controle, o aumento do tecido de granulação nessa região foi escasso, a curva mostra uma subida suave, demonstrando a baixa formação do tecido de granulação;
- D. Região de Cicatrização Efetiva: as bordas das feridas se aproximam de maneira significativa, de modo que é percebido o fechamento progressivo, diminuindo a exposição do tecido de granulação. Para o grupo controle essa região não foi observada, de modo a indicar a não cicatrização da ferida dos pacientes tratados com o protocolo espuma de prata.

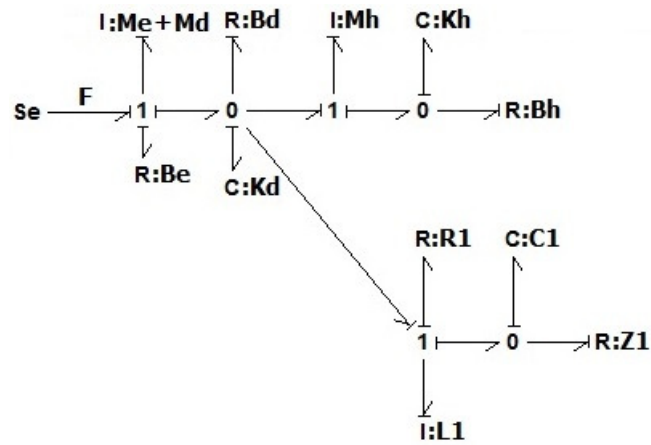


Figura 12 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida.

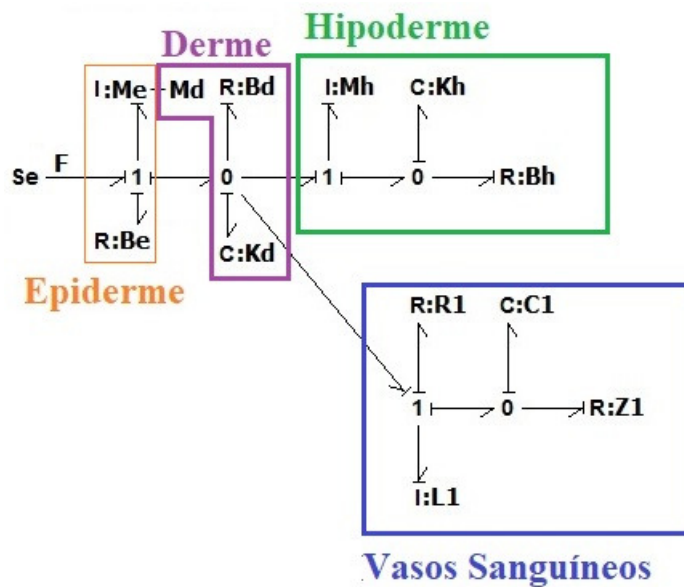


Figura 13 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida, destacando-se os elementos associados a cada camada.

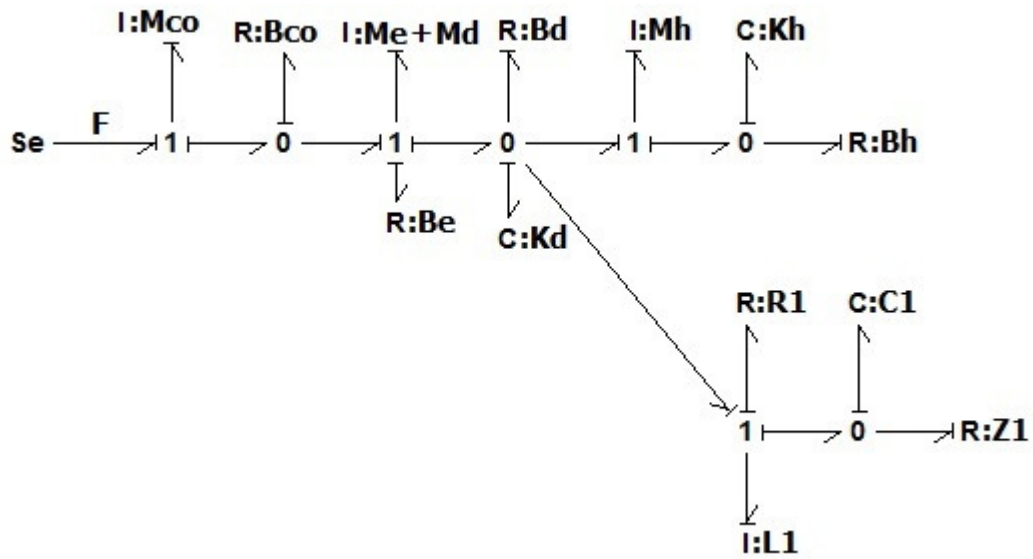


Figura 14 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida com a presença do Controlador Orgânico.

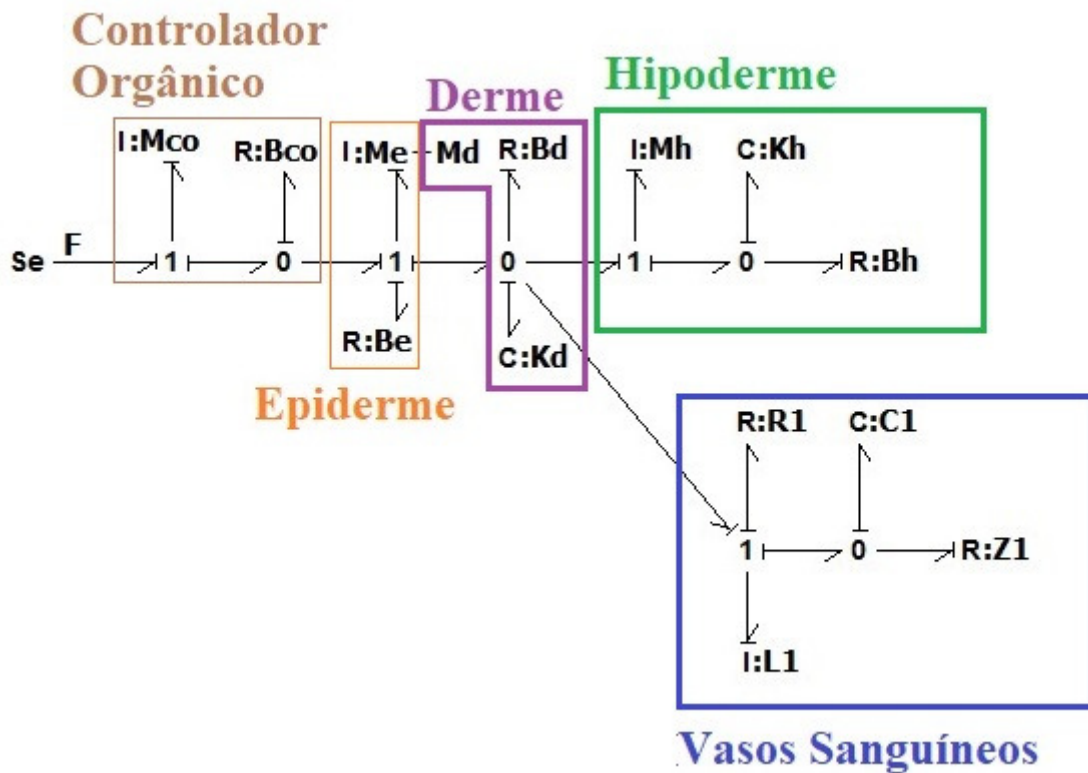


Figura 15 – Representação Bond Graph do sistema complexo bioinspirado pele-ferida com a presença do Controlador Orgânico, destacando-se os elementos associados a cada camada.

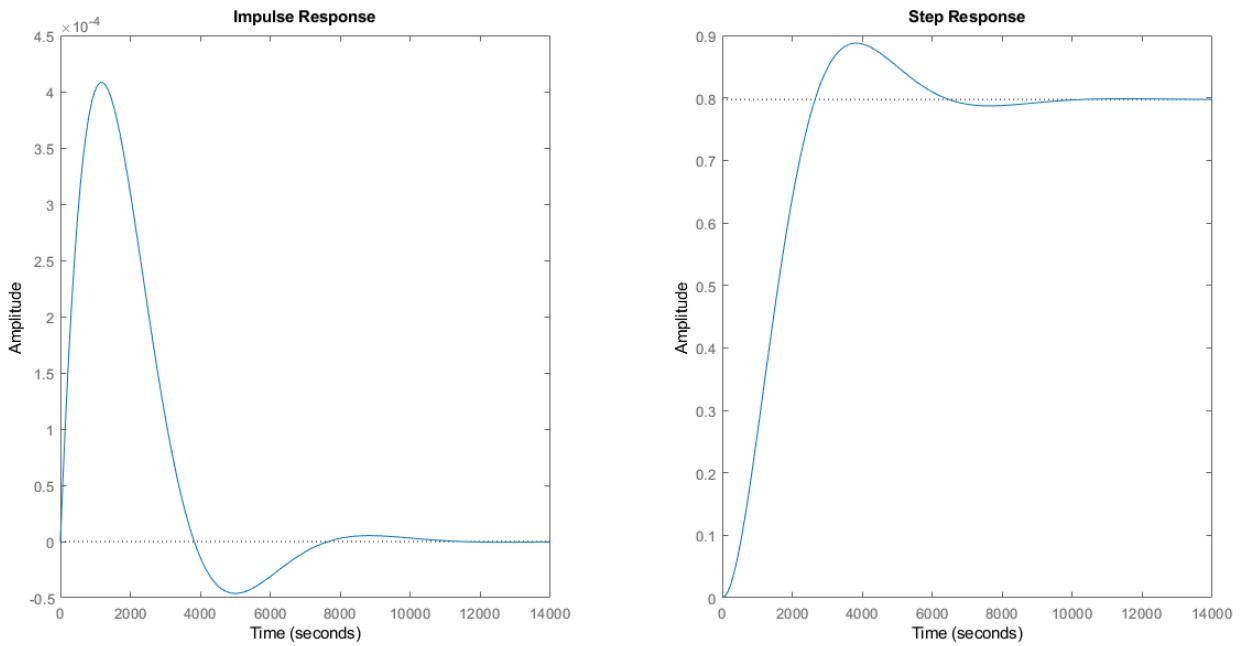


Figura 16 – Respostas degrau e impulso do sistema pele-ferida sem a aplicação do controlador orgânico.

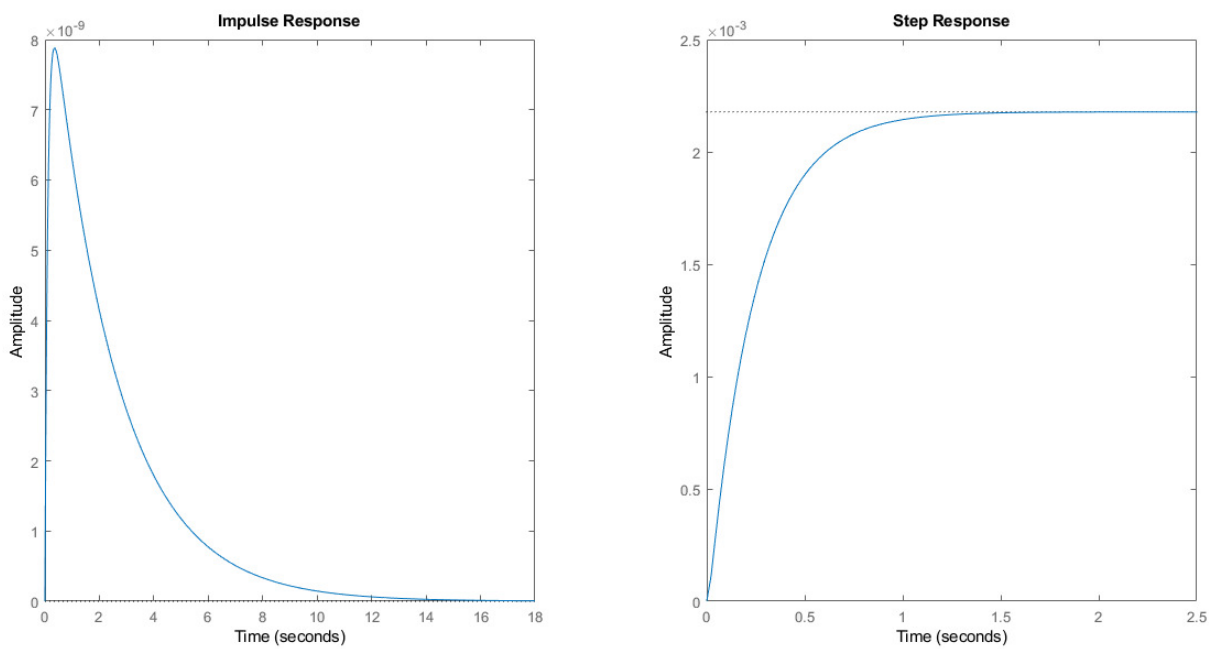


Figura 17 – Respostas degrau e impulso do sistema pele-ferida aplicando-se o controlador orgânico.

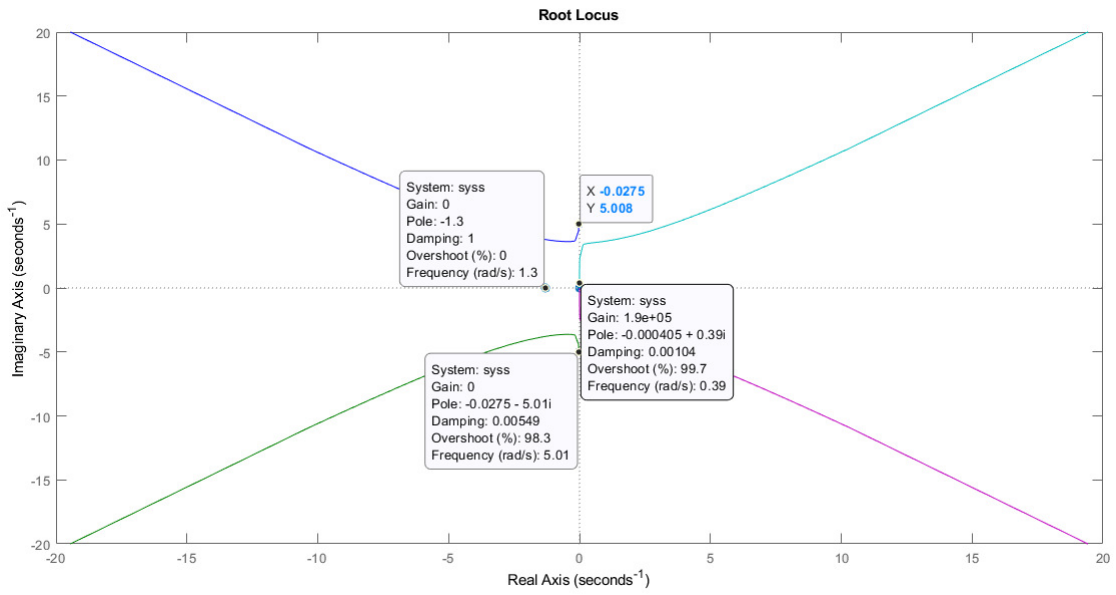


Figura 18 – Root locus: diagrama da posição de polos e zeros do sistema pele-ferida.

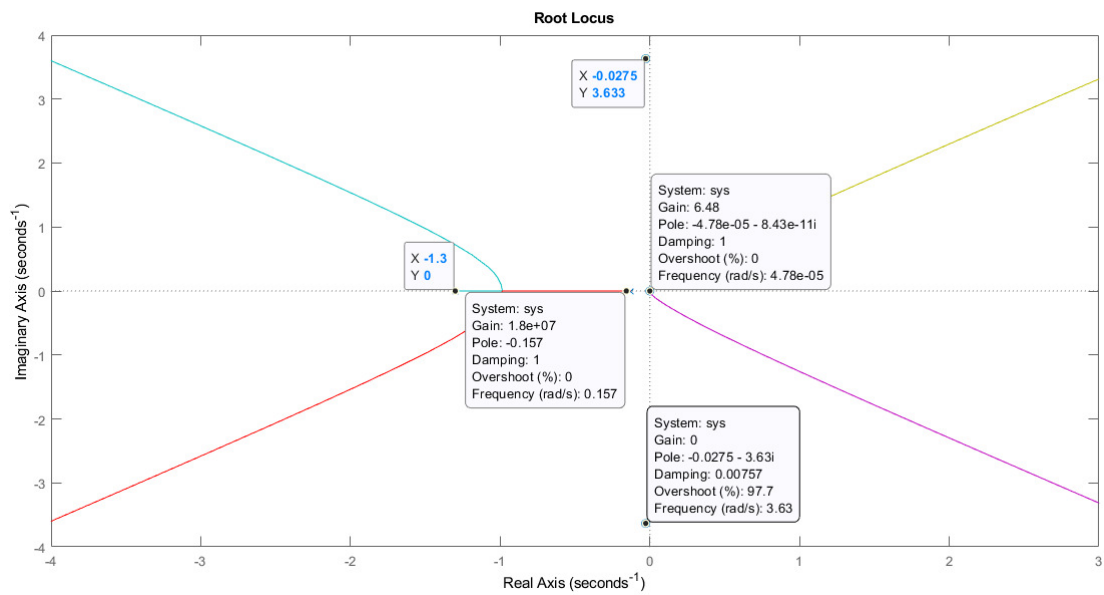


Figura 19 – Root locus: diagrama da posição de polos e zeros do sistema pele-ferida aplicando-se o controlador orgânico.

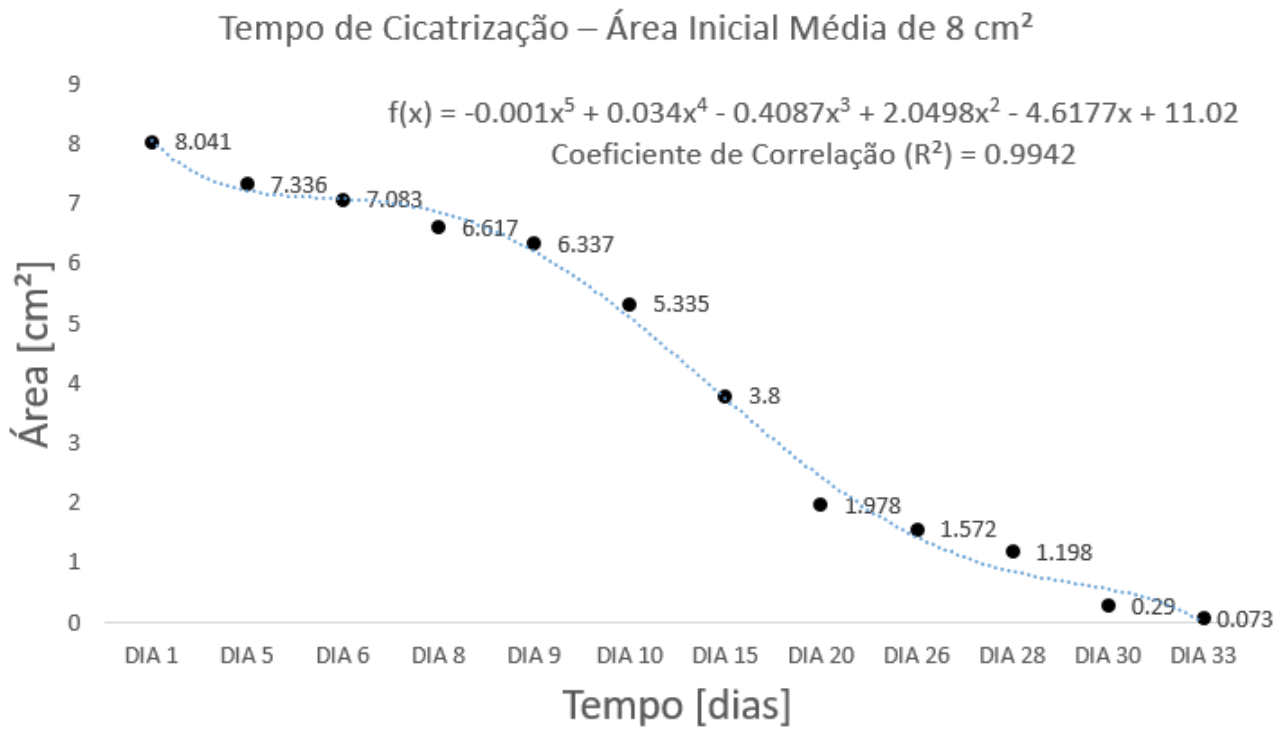


Figura 20 – Tempo de cicatrização médio para uma área inicial média 8 cm².

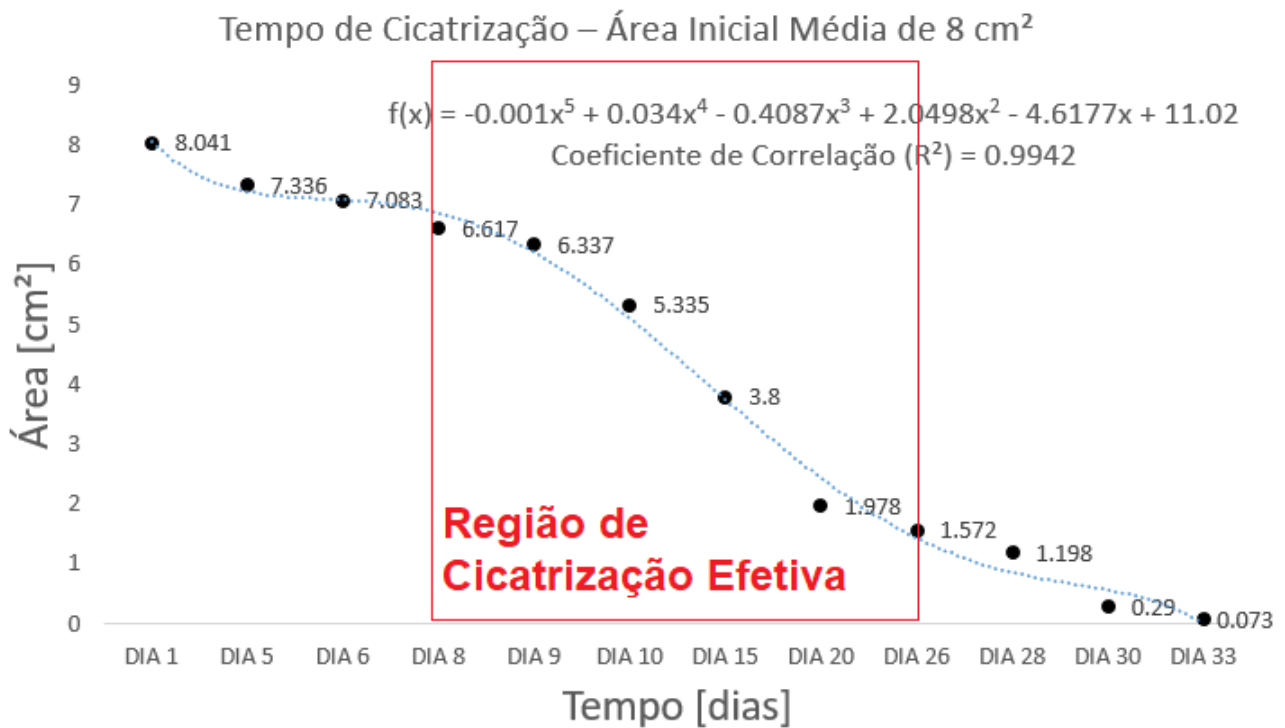


Figura 21 – Tempo de cicatrização médio para uma área inicial média 8 cm² com a região de cicatrização efetiva em destaque.

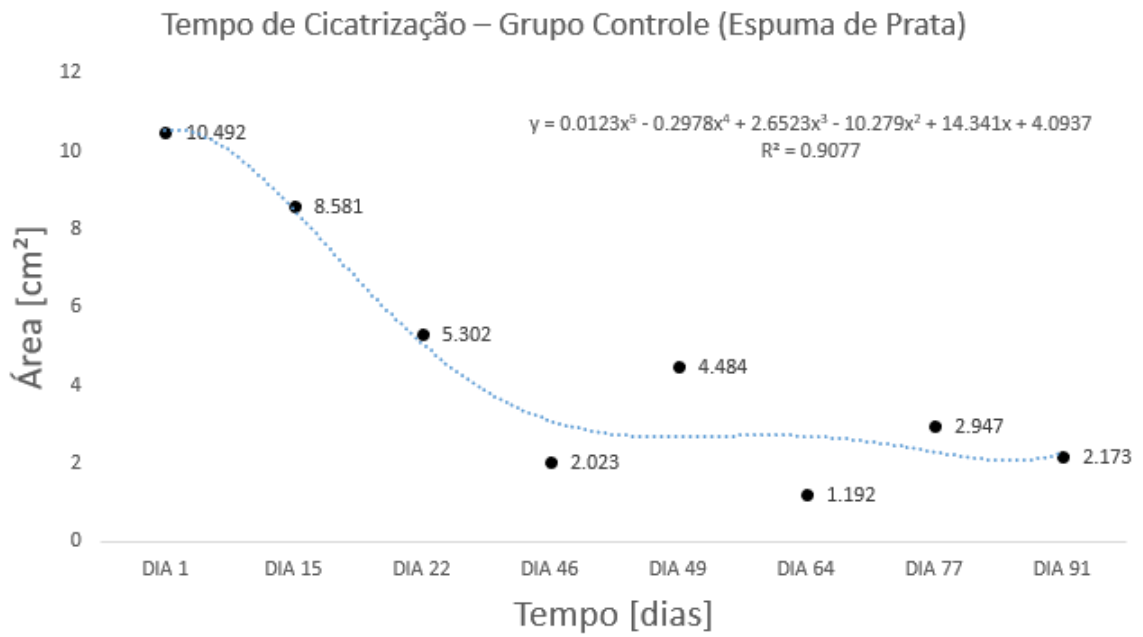


Figura 22 – Tempo de Cicatrização para o Grupo Controle (tratamento com espuma de prata).

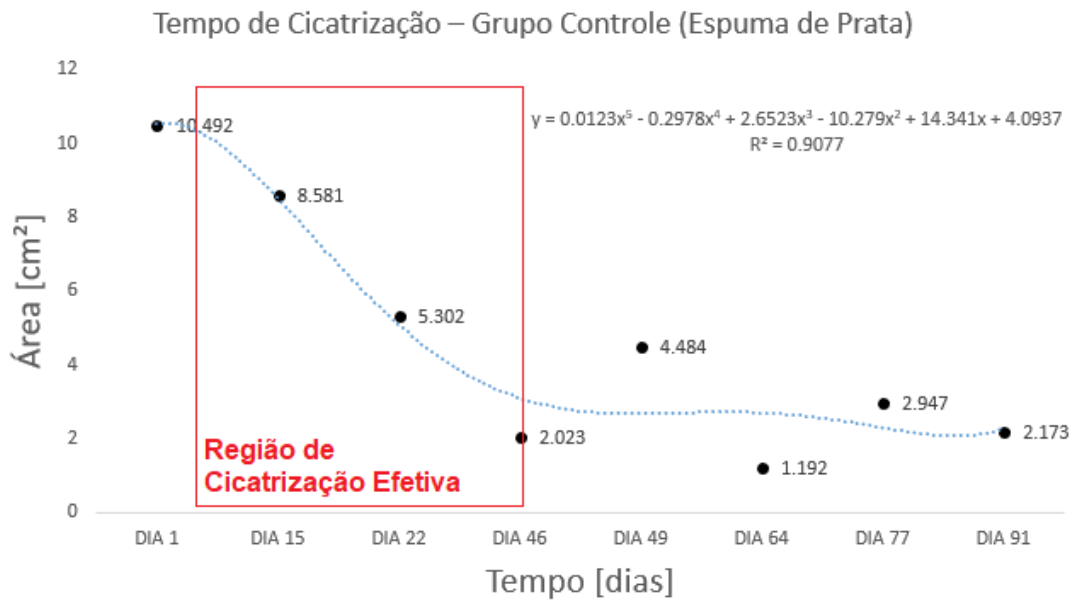


Figura 23 – Região de Cicatrização para o tratamento do Grupo Controle.

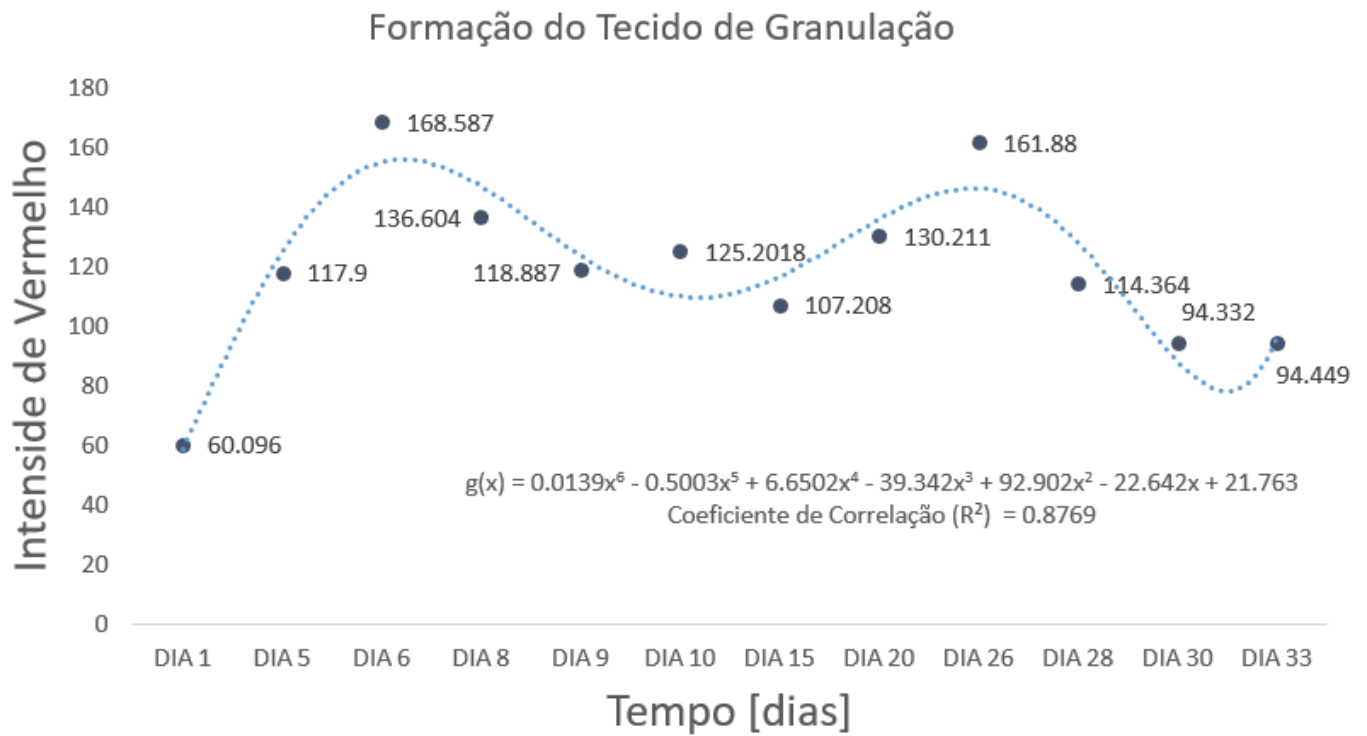


Figura 24 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação

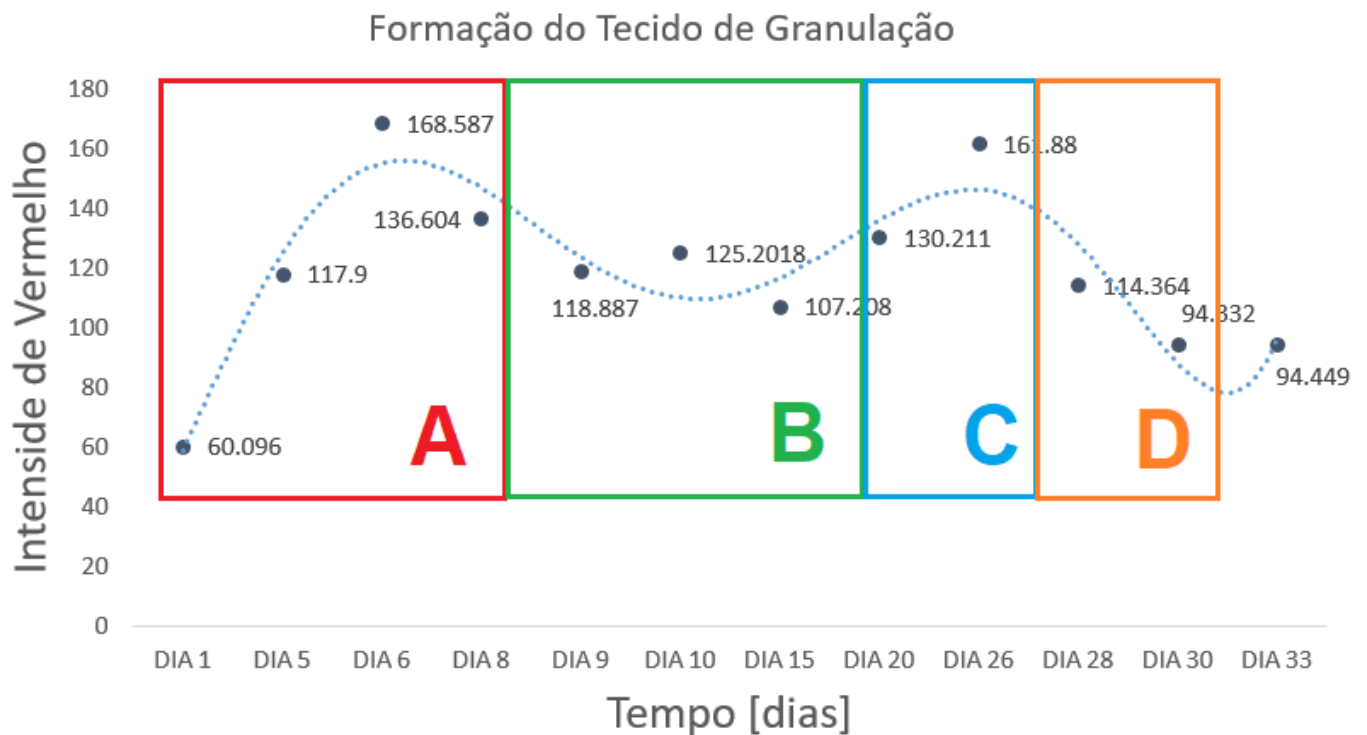


Figura 25 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação apresentando as regiões das etapas do processo.

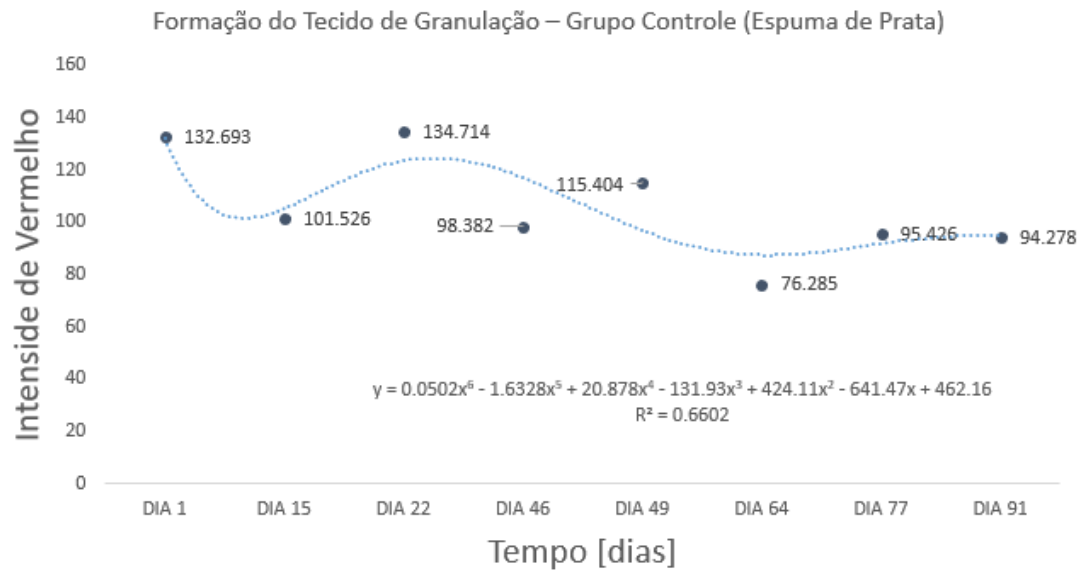


Figura 26 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação para o Grupo Controle.

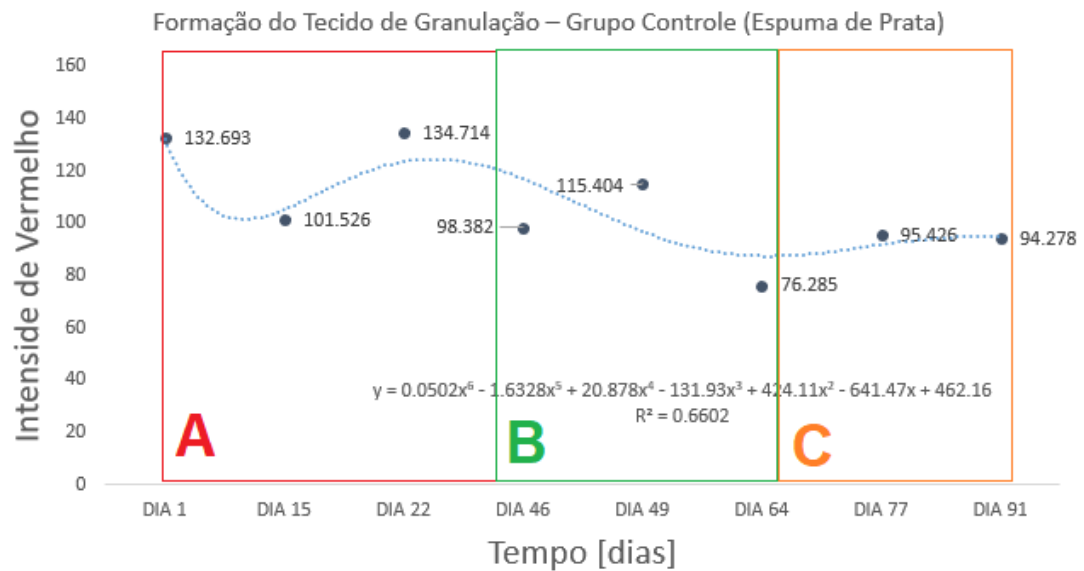


Figura 27 – Caracterização da Formação de Tecido de Granulação para o Grupo Controle evidenciando-se as regiões observadas.

5 Conclusão

A presente dissertação, a partir das técnicas de modelagem fenomenológica, Bond Graph e regressão polinomial – baseando-se nos dados experimentais obtidos –, permitiu a análise da ferida de pé diabético quanto as características físicas (mecânica translacional e elétrica) e ao processo de cicatrização. Os objetivos e metodologias dessa pesquisa apresentam as relações energéticas do sistema, assim como, a eficácia do protocolo RAPHA[©]. Além disso, considera-se que houve um aproveitamento significativo dos trabalhos realizados, um vez que, todos os objetivos iniciais foram realizados.

Dessa forma, são apresentados os principais tópicos averiguados nesta pesquisa, seguem:

1. Obtenção de um sistema de equações que descrevem de maneira satisfatória o comportamento dinâmico das características físicas da ferida de pé diabético, de maneira que pode-se verificar o comportamento dos estados do sistema a partir de um sinal de entrada;
2. Obtenção das equações de um controlador orgânico, assim como, as respostas do sistema complexo bioinspirado submetido a ação desse controlador;
3. Caracterização teórica das respostas a perturbações externas da planta pele-ferida, com e sem a presença do controlador orgânico (lâmina de látex do protocolo RAPHA[©]), de modo a permitir a caracterização das resposta, inclusive, entre as camadas consideradas (epiderme, derme e hipoderme) nesse sistema biocomplexo. Foi observado que o Controlador Orgânico atenua (na ordem de 10^5) os efeitos de perturbações externas quando comparando-se com o sistema sem o CO. Além disso, diminui o tempo de chegada ao estado estacionário e não apresenta overshoot para o sinal degrau como entrada do sistema;
4. Verificação de um tempo médio igual 30 dias para a cicatrização da ferida de pé diabético para uma área inicial de aproximadamente 8cm^2 . Assim como, a obtenção da equação característica para o processo de cicatrização, de acordo com as condições descritas nesta dissertação;
5. Verificação, inicial, do padrão de comportamento do fenômeno de formação do tecido de granulação (tecido conjuntivo com a presença de micro vasos sanguíneos);
6. Comparação do protocolo RAPHA[©] ao protocolo espuma de prata, praticado atualmente no SUS, a partir de parâmetros como: tempo médio de cicatrização, taxa de cicatrização e tendência de cicatrização a partir do processo de formação do tecido

de granulação. Verificou-se que o protocolo espuma de prata não apresenta uma tendência de fechamento da ferida, enquanto o protocolo RAPHA[©] leva a cicatrização, em média, em 30 dias;

O desenvolvimento de modelos matemáticos para a análise das feridas de pé diabético e do processo de cicatrização utilizando o protocolo RAPHA[©] se dá, principalmente pela necessidade do aumento de previsibilidade do sistema objeto de estudo dessa dissertação. Dessa forma, é possível realizar otimizações para o tratamento, corroborando para o aumento de evidências da eficácia do protocolo RAPHA[©].

No entanto, identifica-se aqui três pontos que não foram tratados nessa dissertação, mas são fundamentais para estudos futuros:

1. Realização de testes *in vitro*. Confeccionar pele artificial, com e sem a presença do controlador orgânico, reproduzindo as condições físico-biológicas do conjunto pele-ferida (de pé diabético), considerando os elementos celulares desta pesquisa: queratina para a epiderme, elastina e fibroblastos para a derme e adipócitos uniloculares para a hipoderme. Então, submeter a pele produzida em laboratório a testes de esforço mecânico e elétrico para que se possa extrair as saídas relativas as forças e tensões aplicadas, de modo a: (a) obter os coeficientes experimentais do modelo dinâmico biocomplexo pele-ferida e (b) permitir a comparação com o modelo teórico;
2. Aprimoramento das simulações, a partir da aplicação de técnicas de visualização em 3D, de maneira a escanear tridimensionalmente a progressão de cicatrização das feridas, permitindo outras perspectivas de análise, maior acurácia e precisão do modelo;
3. Desenvolvimento de um sistema que permita o controle da área de emissão de luz da matriz de LED do protocolo RAPHA[©] a partir do modelo do processo de cicatrização, permitindo uma otimização do uso de energia do equipamento;
4. Ajuste fino do controlador orgânico para garantia de uma maior estabilidade do sistema;

Referências

- ABASSI, S. H.; MAHMOOD, A. Bond graph modelling of a customized anthropomorphic prosthetic hand with lqr control synthesis. In: *20th Inter Multitopic Conf.* [S.l.: s.n.], 2017. v. 17, p. 1–6. Citado na página 19.
- AGUIRRE, L. A. *Introdução à identificação de sistemas: técnicas lineares e não-lineares aplicadas a sistemas reais*. Belo Horizonte, Brasil, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 21.
- ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. In: *Nature Reviews*. [S.l.: s.n.], 2015. v. 15, p. 730–745. Citado na página 18.
- AMIN, N.; DOUPIS, J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. In: *World J Diabetes*. [S.l.: s.n.], 2016. v. 7, p. 153–164. Citado na página 15.
- BALBINO, A. et al. Modelagem matemática caixa cinza de módulo fotovoltaico. In: *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*. [S.l.: s.n.], 2017. v. 5, p. 1–2. Citado na página 21.
- BERALDO, L. M. Mathematical modeling for estimation of body fat based on radiological densitometry. 2018. Disponível em: <<http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/2634>>. Citado na página 18.
- BRANDÃO, M. L. et al. Prótese vascular derivada do látex. In: *J Vasc Bras*. [S.l.: s.n.], 2007. v. 6, p. 130–141. Citado na página 17.
- CASTRO, I. C. V. Avaliação da utilização das fototerapias laser (780 nm) e led (850 10 nm) no processo inflamatório induzido por carragenina na articulação temporomandibular de rato. 2014. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/20781>>. Citado na página 16.
- CONTROL LAB. 20-sim software. Enschede, Netherlands, 2018. Disponível em: <<http://www.20sim.com/>>. Citado 4 vezes nas páginas 9, 30, 38 e 41.
- FERREIRA, P. G. Avaliação do efeito da membrana de látex de hevea brasiliensis no reparo de defeito da parede abdominal de rato. 2007. Disponível em: <<https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/752>>. Citado na página 17.
- FIJI. Imagej. 2019. Disponível em: <<https://fiji.sc/>>. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 36.
- FRIOLANI, M. Utilização da biomembrana de látex de seringueira (hevea brasiliensis) em lesões diafragmáticas de coelhos – estudo experimental. 2008. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/89027>>. Citado na página 17.
- HENRIQUES, A. C. G.; CAZAL, C.; CASTRO, J. F. L. Low intensity laser therapy effects on cell proliferation and differentiation. review of the literature. In: *Rev. Col. Bras. Cir.* [S.l.: s.n.], 2010. v. 37, p. 4. Citado na página 16.

- KYPUROS, J. A. *System Dynamics and Control with Bond Graph Modeling*. Florida, Brasil, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 9, 29, 30 e 40.
- LAB/UNB, L. d. E. B. U. d. B. O guia rapha. 2019. Citado 3 vezes nas páginas 9, 34 e 35.
- LOPEZ, D.; MANOGARAN, G.; MOHAN, J. Modelling the h1n1 inuenza using mathematical and neural network approaches. In: *Inter J of Med Sciences*. [S.l.: s.n.], 2017. v. 28, p. 1–6. Citado na página 18.
- LÓPEZ-DELIS, A. et al. Characterization of the cicatrization process in diabetic foot ulcers based on the production of reactive oxygen species. In: *Journal of Diabetes Research*. [S.l.: s.n.], 2018. p. 1–10. Citado na página 16.
- MATHWORKS, I. T. Matlab. Drive Natick, MA, USA, 2019. Disponível em: <<https://www.mathworks.com/>>. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 30.
- MINATEL, D. et al. Fototerapia (leds 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: Estudo de caso. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [S.l.: s.n.], 2009. v. 84, p. 279–283. Citado na página 16.
- MRUÉ, F. Neoformação tecidual induzida por biomembrana de látex natural com polilisina. aplicabilidade em neoformação esofágica e da parede abdominal. estudo experimental em cães. In: *Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*. [S.l.: s.n.], 2000. p. 112. Citado na página 17.
- NAEMI, R. et al. Viscoelasticity in foot-ground interaction. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5772/64170>>. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 31.
- NTELEKI, B.; HOURELD, N. The use of phototherapy in the treatment of diabetic ulcers. In: *Journal of Endocrinology*. [S.l.: s.n.], 2012. v. 17, p. 128–132. Citado na página 16.
- NUNES, G. A. M. A. et al. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. In: *RBE Journal*. [S.l.: s.n.], 2016. v. 32, p. 3–13. Citado na página 15.
- OGATA, K. *Modern Control Engineering*. New Jersey, USA, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 31.
- PAULO, N. M. et al. Membrana de látex da seringueira (hevea brasilienses) com e sem polilisina a 0,1% e tela de marlex na reconstrução de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos. In: *Acta Cirúrgica Brasileira*. [S.l.: s.n.], 2005. v. 20, p. 128–132. Citado na página 17.
- PENDSEY, S. P. Understanding diabetic foot. In: *Int J Diabetes Dev Ctries*. [S.l.: s.n.], 2010. v. 2, p. 75–79. Citado na página 15.
- REIS, M. C. Sistema indutor de neoformação tecidual para pé diabético com circuito emissor de luz de leds e utilização do látex natural. 2013. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/15212/1/2013_MariaCarmoReis.pdf>. Citado na página 16.

- RIBEIRO, J. A. et al. Analysis of the movement of food bolus: a comparison between a healthy esophagus and a chagasic megaesophagus. In: *Rev CEFAC*. [S.l.: s.n.], 2017. v. 19, p. 340–349. Citado na página 20.
- RODRIGUES, S. S. Desenvolvimento de um sistema físico de controle de fluxo esofágico para o tratamento da obesidade. 2008. Disponível em: <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/1559>>. Citado na página 17.
- ROSA, S. S. R. F.; ALTOÉ, M. L. Bond graph modeling of the human esophagus and analysis considering the interference in the fullness of an individual by reducing mechanical esophageal flow. In: *RBE Journal*. [S.l.: s.n.], 2013. v. 29, p. 286–297. Citado na página 18.
- ROSA, S. S. R. F. et al. Use of natural latex as a biomaterial for the treatment of diabetic foot — a new approach to treating symptoms of diabetes mellitus. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5772/59135>>. Citado 3 vezes nas páginas 17, 18 e 27.
- ROSA, S. S. R. F. et al. Diabetes ground control: A novel system for correcting anomalous stride in diabetic patients. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74040>>. Citado 4 vezes nas páginas 9, 25, 26 e 41.
- ROSA, S. S. R. F. et al. Modelagem matemática da tíbia humana usando bond graph. In: *RBE Journal*. [S.l.: s.n.], 2013. v. 29, p. 329–342. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 29.
- SAFAEI, S. et al. Bond graph model of cerebral circulation: Toward clinically feasible systemic blood flow simulations. In: *Front. Physiol.* [S.l.: s.n.], 2018. v. 9, p. 148. Citado na página 19.
- SES-DF, C. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da. Protocolo de manejo do pé diabético na atenção primária e especializada de saúde. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/PROTOCOLO-PE-DIABETICO.pdf>>. Citado na página 16.
- SILVA, P. J. et al. Infusion pump: Bond graph mathematical modeling for blood pressure control. In: *IEEE LATIN AMERICA TRANSACTIONS*. [S.l.: s.n.], 2018. v. 16, p. 1569–1573. Citado na página 19.
- SOUSA, A. P. C. Efeitos das radiações led e laser associadas ou não no reparo de feridas cutâneas em dorso de ratos: estudo histológico. 2009. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/10516>>. Citado na página 16.
- SOUSA, L. B. Desenvolvimento e aplicação de modelo de pele humana reconstruída in vitro para estudos de citotoxicidade e genotoxicidade. 2018. Disponível em: <<https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/6599>>. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 28.
- TAHMASEBI, R. Modelagem matemática para simulador de pele humana para análise da força aplicada pela agulha. 2014. Disponível em: <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/17881>>. Citado 3 vezes nas páginas 19, 25 e 26.
- TOSCANO, C. et al. Annual direct medical costs of diabetic foot disease in brazil: A cost of illness study. In: *Int. J. Environ. Res. Public Health*. [S.l.: s.n.], 2016. v. 15, p. 89. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 17.

- WANG, J. et al. Modeling sound generation in stenosed coronar arteries. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. [S.l.: s.n.], 1990. v. 37, p. 1087–1094. Citado 3 vezes nas páginas 26, 39 e 41.
- WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. In: *Diabetes Care*. [S.l.: s.n.], 2004. v. 27, p. 1047–1053. Citado na página 15.
- YOUSEF, H.; SHARMA, S. Anatomy, skin (integument), epidermis. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/#article-21212.s13>>. Citado na página 19.
- ZALTA, E. N. Stanford encyclopedia of philosophy archive. Standford, USA, 2016. Disponível em: <<https://plato.stanford.edu/archives/fall2018/entries/models-science/>>. Citado na página 28.