Universidade de Brasília - UnB

Faculdade UnB Gama - FGA

Engenharia Eletrônica

Modelagem matemática da cicatrização do pé diabético: análise de desempenho do protocolo RAPHA®

Autora: Beatriz Freitas Calheira

Orientadora: Prof. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília, DF

2021

-

Beatriz Freitas Calheira

Modelagem matemática da cicatrização do pé diabético: análise de desempenho do protocolo RAPHA®

Monografia submetida ao curso de graduação em Engenharia Eletrônica da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Eletrônica.

Universidade de Brasília - UnB

Faculdade UnB Gama - FGA

Orientador: Prof. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Coorientador: Prof. Marcos Augusto Moutinho Fonseca

Brasília, DF

2021

Beatriz Freitas Calheira

Modelagem matemática da cicatrização do pé diabético: análise de desempenho do protocolo RAPHA®/ Beatriz Freitas Calheira. – Brasília, DF, 2021-

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

Orientador: Prof. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade de Brasília - UnB
Faculdade UnB Gama - FGA , 2021.

1. Pé diabético. 2. Cicatrização. I. Prof. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. II. Universidade de Brasília. III. Faculdade UnB Gama. IV. Modelagem matemática da cicatrização do pé diabético: análise de desempenho do protocolo RAPHA®

CDU 02:141:005.6

Beatriz Freitas Calheira

Modelagem matemática da cicatrização do pé diabético: análise de desempenho do protocolo RAPHA®

Monografia submetida ao curso de graduação em Engenharia Eletrônica da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Eletrônica.

Trabalho aprovado. Brasília, DF, 04 de Novembro de 2021:

Prof. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa
Orientadora

Prof. Marcos Augusto Moutinho Fonseca
Coorientador

Mario Fabricio Fleury Rosa
Convidado 1

Angélica Kathariny de Oliveira Alves
Convidado 2

Brasília, DF
2021

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela bondade, cuidado e graça, por ter me sustentado até aqui e por ter permitido que eu chegasse aonde estou. Agradeço à minha família, por serem os meus maiores encorajadores nesse mundo. Aos meus pais e aos meus irmãos, por acreditarem em mim, quando nem eu mesma acreditei. Aos meus amigos, por sempre questionarem o que eu fazia na faculdade, com a certeza de que não compreenderiam nada da resposta, mas sempre apoiando as minhas escolhas. À Giovanna, em especial, que é mais que uma amiga, um verdadeiro presente da UnB, por trilhar essa jornada ao meu lado e por me incentivar a andar a milha a mais. Aos meus orientadores, por serem tão pacientes e por terem me instruído com amor durante todo o processo. À mim mesma, por ser forte, corajosa e por não ter desistido. Esse é o fim de um ciclo e o início de uma grande jornada de sucesso pela frente. Vamos adiante!

"Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês', diz o Senhor, 'planos de fazê-los prosperar e não de causar dano, planos de dar a vocês esperança e um futuro."
(Bíblia Sagrada, Jeremias 29:11)

Resumo

A úlcera de pé diabético é uma complicação comum em pacientes com Diabetes Mellitus do Tipo 2. Devido ao baixo fluxo sanguíneo nos membros inferiores, as úlceras são propensas à necrose e à infecção. Por consequência, quando não tratadas, levam a amputações não traumáticas que diminuem a qualidade de vida do paciente de forma significativa. O Rapha® é um protocolo médico que propõe uma alternativa para tratamento de úlceras de pé diabético. O protocolo proposto associa a fototerapia ao uso do látex em forma de palmilha. A ação simultânea dos dois métodos atuam na aceleração do processo de cicatrização e cura do tecido. Além de apresentar baixo custo se comparado a outros tratamentos, o sistema é portátil e o tratamento pode ser feito em casa pelo próprio paciente. Visando otimizar a aplicação do projeto, o presente estudo objetiva a determinação do desempenho do Rapha®. Para tanto, utiliza-se modelagem matemática para obter a correlação entre a diminuição da área da ferida durante o tratamento e fatores biológicos dos participantes do estudo de caso. Desse modo, é possível aumentar o grau de previsibilidade quanto ao processo de cicatrização da úlcera, analisando as condições biológicas de maior ou menor impacto. Neste estudo foram correlacionados os fatores: área da ferida, resistência galvânica da pele e, taxas de hemácias, leucócitos e cortisol no sangue dos pacientes. Observou-se a relação entre os fatores biológicos e o processo de cicatrização, bem como a influência dos dados sanguíneos neste processo. A partir disso, comparou-se os desempenhos dos tratamentos utilizando o protocolo SUS e o protocolo Rapha®. Como resultado, foi possível aferir que há uma relação direta entre a diminuição da área da ferida durante o tratamento de pé diabético e a resistência galvânica da pele. Logo, à medida que a úlcera é cicatrizada, há um aumento da resistência galvânica da pele, sendo um possível indicador de desempenho do protocolo durante o tratamento. Para isso, foram obtidos os coeficientes de determinação dos dois elementos analisados. Além disso, constatou-se que elevadas taxas de leucócitos no sangue retardam o processo de cicatrização, tendo em vista que são um indicativo de possível infecção. Já as hemácias apresentam uma relação direta com a diminuição da área da ferida, ou seja, quanto maior o nível de hemácias no sangue, maior oxigenação nas células e mais acelerado é o processo de cicatrização. E, por fim, o cortisol apresenta uma relação indireta, assim como os leucócitos. Elevadas taxas de cortisol são um indicativo de estresse, o que retarda o processo de cura e consequentemente, diminui a resistência galvânica da pele. O estudo propõe a implementação de controles para aumentar a predição do desempenho, bem como a personalização do tratamento para pacientes com pé diabético, de forma a mitigar as amputações de membros inferiores e aumentar a qualidade de vida das pessoas acometidas pela doença.

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus. Hemácias. Leucócitos. Cortisol. Resistência Galvânica. Cura.

Abstract

Diabetic foot ulcer is a common complication in patients with type II Diabetes Mellitus. Due to the low blood flow in the lower limbs, wounds are prine to necrosis and infection. Consequently, when not treated, lead to non-traumatic amputations that significantly decrease the patient's quality of life. Rapha® is a medical protocol that propose an alternative for the treatment of diabetic foot ulcers.The suggested protocol combine phototherapy with the use of a latex insole. The simultaneous actions of both methods act to accelerate the tissue healing process. Besides having low cost when compared to other treatments, the system is portable and the therapy can be done by the patient him- or herself at home. Aiming to optimize the project's application, the present study has the objective to determine Rapha's performance. For this purpose, mathematical modeling is used to obtain the correlation between the decreased wound area during the treatment and some biological factors of the case study participants. In this way, it is possible to increase the degree of predictability regarding the ulcer healing process, analyzing the biological conditions of greater or lesser impact. In this study, the following factors were correlated: wound area, galvanic skin resistance, and rates of red blood cells, leukocytes and cortisol in the patients' blood. The relationship between biological factors and the healing process was observed, as well as the influence of blood data on this process. Afterwards, the performance of treatments using the SUS protocol and the Rapha® protocol were compared. As a result, it was possible to verify that there is a direct relationship between the reduction in the wound area during the treatment of diabetic foot and the galvanic resistance of the skin. Therefore, as the ulcer heals, the galvanic resistance of the skin increase, which is a possible indicator of the protocol's performance during treatment. For this, the coefficients of determination of the two analyzed elements were obtained. In addition, it was found that high levels of leukocytes in the blood delay the healing process, since they indicate a possible infection. Red blood cells, on the other hand, have a direct relationship with the reduction of the wound area, that is, the higher the level of red blood cells, the greater the oxygenation in the cells and the faster the healing process. And finally, cortisol has an indirect relationship, as well as leukocytes. High cortisol rates are indicative of stress, which slows the healing process and consequently lowers the skin's galvanic resistance. The study proposes the implementation of controls to increase performance prediction, as well as the personalization of treatment for patients with diabetic foot, in order to mitigate lower limb amputations and increase the quality of life of people affected by the disease.

Key-words: Diabetes Mellitus. Red Blood Cells. Leukocytes. Cortisol. Galvanic Resistance. Healing.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Protocolo SUS: aplicação de curativo de Espuma com Prata. (SAÚDE, 2016) 18
Figura 2 – Palmilha de látex natural utilizada no Protocolo de tratamento Rapha®. (NUNES, 2017) 18
Figura 3 – Vista perspectiva do equipamento Rapha® e modo de uso com circuito acionado. (ROSA, 2019) 19
Figura 4 – Imagens de úlcera de paciente do Grupo Experimental (Protocolo Rapha®) durante os 90 dias de tratamento: A) Região do pé ulcerada; B) Antes do tratamento; C) Uma semana de tratamento; D) Duas semanas de tratamento; E) Três semanas de tratamento; F) Quatro semanas de tratamento; G) Cinco semanas de tratamento; H) Seis semanas de tratamento; I) Sete semanas de tratamento; J) Oito semanas de tratamento. (ROSA, 2019) 22
Figura 5 – Delimitação da borda da ferida pelo *software* de processamento de imagens utilizado no ensaio clínico do Rapha®. (ROSA, 2019) 25
Figura 6 – Equipamento Assis utilizado para medição do GSR. (LISBOA, 2019) . 26
Figura 7 – *Layout* da placa de circuito impresso do Equipamento Assis, de medição de GSR. (LISBOA, 2019) 26
Figura 8 – Rapha®: Evolução GSR e Área da Ferida dos pacientes que realizaram o tratamento com o Protocolo Rapha® em relação ao tempo em dias. . 28
Figura 9 – CONTROLE: Evolução GSR e Área da Ferida dos pacientes que realizaram o tratamento com o Protocolo Rapha® em relação ao tempo em dias. 29
Figura 10 – Rapha®: Dados Sanguíneos x Área da Ferida. A linha laranja representa a curva gerada utilizando a ferramenta *Polyfit*. A curva destacada em vermelho representa a curva gerada utilizando a função *Basic Fitting*. 31
Figura 11 – Rapha®: Dados Sanguíneos x GSR. A linha laranja representa a curva gerada utilizando a ferramenta *Polyfit*. A curva destacada em vermelho representa a curva gerada utilizando a função *Basic Fitting*. 32
Figura 12 – Submissão Artigo IHTC 2021. 40

Lista de tabelas

Tabela 1 – Coeficientes de Determinação: Área da ferida e GSR utilizando Protocolo Rapha®. 30
Tabela 2 – Coeficientes de Determinação: Área da ferida e GSR utilizando Protocolo SUS. 30

Lista de abreviaturas e siglas

DF	Distrito Federal
DM	Diabetes Mellitus
GSR	*Galvanic Skin Response*
LED	*Light Emitting Diode*
ND	Neuropatia Diabética
SN	Sistema Nervoso
UPD	Úlcera de Pé Diabético

Sumário

1 INTRODUÇÃO . . . 13
1.1 Contextualização do Problema . . . 13
1.2 Objetivos . . . 14
1.2.1 Objetivo Geral . . . 14
1.2.2 Objetivos Específicos . . . 14
1.3 Organização do documento . . . 14

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . 16
2.1 Pé diabético . . . 16
2.1.1 Vasculopatia . . . 16
2.1.2 Neuropatia . . . 17
2.2 Formas de Tratamento . . . 17
2.2.1 Protocolo SUS . . . 17
2.2.2 Protocolo Rapha® . . . 18
2.3 Resistência Galvânica da Pele . . . 19
2.4 Fatores Sanguíneos . . . 20
2.4.1 Leucócitos . . . 21
2.4.2 Hemácias . . . 21
2.4.3 Cortisol . . . 21
2.5 Cicatrização . . . 21
2.6 Método Matemático . . . 23
2.6.1 Modelagem Matemática . . . 23
2.6.2 Regressão Polinomial . . . 23
2.6.3 Aplicação na saúde . . . 23

3 METODOLOGIA . . . 24
3.1 Ensaio Clínico . . . 24
3.2 Área da Ferida . . . 24
3.3 Resistência Galvânica da Pele . . . 25
3.4 Pré-Processamento dos dados . . . 26
3.5 Regressão Polinomial . . . 27
3.5.1 Coeficiente de determinação: R^2 . . . 27

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO . . . 28
4.1 Correlações entre variáveis . . . 28
4.1.1 Evolução Rapha® x SUS . . . 28

4.2 Correlações entre variáveis 28
4.2.1 Coeficientes de Determinação: Área da ferida e GSR 30
4.2.2 Regressão Polinomial com Fatores Sanguíneos 31

5 CONCLUSÃO 34

REFERÊNCIAS 36

ANEXO A – PUBLICAÇÃO 40

1 Introdução

1.1 Contextualização do Problema

Diabetes Mellitus (DM) compreende um conjunto de doenças heterogêneas caracterizadas pela hiperglicemia resultante de deficiências metabólicas no hormônio insulina (HARREITER, 2019). A doença pode ser classificada em dois tipos: I e II. O tipo I é resultante da destruição seletiva de células produtoras de insulina. Já o tipo II, decorre de fatores genéticos e sociais do paciente, casos em que o corpo apresenta resistência à insulina com o passar dos anos (GRILLO, 2007).

No Brasil, 70% das causas de mortes é resultante de doenças crônicas não transmissíveis, como a DM. Segundo o (FEDERATION, 2019), cerca de 352 milhões de adultos apresentam Diabetes no mundo todo. A América do Sul representa 8,5% desse total de pacientes. No Brasil, o número de pessoas diminui para 16,8 milhões, ocupando o quinto lugar no ranking mundial. No Distrito Federal (DF), 200 mil pessoas convivem com a Diabetes Mellitus (GDF, 2017). As crescentes taxas de mortalidade e morbidade expressam o impacto epidemiológico da doença. Por possuir um quadro de evolução silencioso, essa doença gera complicações, como: retinopatia, nefropatia, vasculopatia e neuropatia (LAM, 2012).

Pacientes com Diabetes apresentam taxas maiores de hospitalizações, quando comparados a indivíduos que não possuem Diabetes (FLOR, 2017). Tais hospitalizações representam uma parcela significativa dos recursos de saúde, sendo 55% dos custos diretos com Diabetes tipo 2 na Europa, 44% nos Estados Unidos da América e 10% na América Latina (FLOR, 2017).

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. Nesses casos, a amputação dos membros ocorre com um percentual expressivo. Considerando que a amputação é descrita como uma complicação irreversível com implicações físicas, mentais e sociais extremas (GAMBAA, 2004), protocolos médicos de tratamento são aplicados para mitigar e até mesmo impedir que isto ocorra.

Neste sentido, foi desenvolvido o Protocolo Rapha®, cujo principal objetivo é complementar o protocolo de tratamento já existente no sistema de saúde público. O Protocolo visa acelerar o processo de cicatrização da úlcera, diminuindo assim, a probabilidade de amputação dos membros inferiores do paciente. Esse protocolo propõe a aplicação simultânea de fototerapia e sobreposição da palmilha de látex natural para auxiliar no tratamento

de feridas de pé diabético (MOTTA et al., 2019).

A fim de mensurar o desempenho dos protocolos de tratamento de ferida de pé diabético, este trabalho propõe uma análise da evolução da diminuição da área da ferida e a correlação entre fatores biológicos do paciente por meio da modelagem matemática. A modelagem matemática é uma ferramenta adequada para compreensão e predição de um fenômeno específico (PANAYIDOU, 2016). Esse instrumento matemático possibilita a otimização e o desenvolvimento de aparatos de controle que tornam o processo de cura de úlceras de pé diabético mais eficaz.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Esta dissertação propõe modelagens matemáticas que traduzam o processo de cicatrização do pé diabético, fornecendo uma análise de desempenho do protocolo Rapha®, a partir da observação da área da ferida e da influência de fatores específicos, como dados da pele (Resistência Galvânica da Pele) e do sangue (cortisol, hemácias e leucócitos).

1.2.2 Objetivos Específicos

- Compreender os efeitos da Diabetes Mellitus tipo II;
- Identificar estado da arte de amputações não traumáticas de membros inferiores em pacientes diabéticos;
- Compreender o processo de cicatrização da pele;
- Determinar a correlação entre o GSR e a área da ferida;
- Comparar os índices de determinação dos protocolos Rapha® e SUS, gerados a partir do modelo matemático;
- Determinar a correlação entre os fatores sanguíneos (cortisol, hemácias e leucócitos) e a área da ferida;
- Determinar a correlação entre os fatores sanguíneos (cortisol, hemácias e leucócitos) e o GSR;

1.3 Organização do documento

Este trabalho está organizado da seguinte forma: o capítulo 2 trata da fundamentação teórica, nele são abordados temas como pé diabético, formas de tratamento, resistência galvânica da pele, fatores sanguíneos, cicatrização e modelo matemático.

O capítulo 3 fornece dados dos materiais e métodos utilizados nessa pesquisa. Contém a descrição da coleta de dados, desde o ensaio clínico, área da ferida e mensuração da resistência galvânica da pele. E, por fim, o detalhamento do pré processamento e posterior processamento dos dados compõem este capítulo.

O capítulo 4 apresenta os resultados e a discussão do trabalho. Os gráficos e as análises realizadas por meio deles estão presentes no corpo do texto. Ao final, o capítulo 5 trata da conclusão da pesquisa, seguido pelas referências bibliográficas utilizadas para fundamentar a pesquisa.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Pé diabético

Em pacientes diabéticos, o processo de cicatrização tende a ser comprometido. Traumas leves levam a úlceras crônicas que não cicatrizam e são predispostas à infecção (WILKINSON; HARDMAN, 2020). O comprometimento vascular e do Sistema Nervoso (SN) evoluem, por vezes, para feridas de membros inferiores, destacando a Úlcera de Pé Diabético (UPD) (ROSYID, 2017). A complicação de pé diabético está associada à neuropatia e à vasculopatia, fatores que predispõem ou agravam as lesões nos membros inferiores, levando posteriormente à infecção e à amputação (VOLMER-THOLE; LOBAMANN, 2016). Esses fatores estão associados à ocorrência de amputações em cerca de 59,8% e 64,6% dos casos, respectivamente (GRILLO, 2007).

A úlcera de pé diabético afeta as camadas da pele, podendo atingir os tecidos musculares e ósseos. Essa disfunção é a maior causa de amputações não traumáticas no Brasil, representando cerca de 60% dos casos (ADJUTO, 2020). O tratamento da úlcera é determinado de acordo com a gravidade do caso, a presença ou a ausência de isquemia e infecção (PINHO, 2011). A escolha precisa do curativo, ou tipo de cobertura, é determinante no processo de cicatrização das feridas. O uso de coberturas baseada em látex natural tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento do pé diabético (ANDRADE, 2012).

Nesse sentido, o Protocolo Rapha® surge como um reversor de implicações físicas aos pacientes com úlcera de pé. Este trabalho propõe a análise de desempenho desse protocolo médico, a partir da observação da diminuição da área da ferida durante o tratamento, bem como a influência de fatores da pele e do sangue dos pacientes analisados.

2.1.1 Vasculopatia

A vasculopatia é um distúrbio de circulação lento e progressivo. A redução do suprimento sanguíneo pode ser causada pelo estreitamento ou bloqueio de vasos através da formação de coágulos sanguíneos. Segundo OLIN (2010), o diagnóstico de vasculopatia periférica pressupõe uma baixa qualidade de vida e uma elevada taxa de depressão.

Pacientes com essa condição podem apresentar dor causada pela má circulação sanguínea, ulcerações, hospitalizações repetidas, revascularizações e perda de membros inferiores. A hipertensão arterial está presente em 50% dos pacientes com diagnóstico de DM Tipo II (GRILLO, 2007), sendo um fator de risco relevante no desenvolvimento da doença vascular periférica.

2.1.2 Neuropatia

A redução de sensibilidade nas terminações nervosas por danos em elementos motores, sensoriais e autônomos do sistema nervoso, principalmente nos membros inferiores, é denominada neuropatia (GUIMARÃES, 2019). A Neuropatia Diabética (ND) é caracterizada por um grupo de manifestações clínicas ou subclínicas que acometem o sistema nervoso periférico como complicação da Diabetes Mellitus (DM) (NASCIMENTO, 2016).

Os sintomas mais comuns em pacientes são os sensitivos positivos, em que há resposta excessiva a um estímulo. Esses casos são seguidos por dor, dormência e formigamento. Em geral, os sintomas são brandos, mas podem evoluir para quadros intensos e até mesmo incapacitantes. Já os sintomas sensitivos negativos, apresentam-se como resposta reduzida a um determinado estímulo. Referem-se à perda de sensibilidade do segmento envolvido (NASCIMENTO, 2016).

2.2 Formas de Tratamento

2.2.1 Protocolo SUS

O Protocolo SUS de manejo do pé diabético proposto pelo (SES-DF, 2018) é feito a partir da utilização de cobertura apropriada e aplicação de curativo oclusivo na área da ferida. As coberturas variam de acordo com a característica da úlcera, podendo ser: fibra de alginato, hidrofibra com prata, espuma com prata (protocolo ouro), malha de petrolato ou carvão ativado com prata.

A determinação do tipo de curativo é feita a partir da análise e caracterização da úlcera. O manejo de pé diabético é realizado de acordo com o risco. Sendo assim, existem quatro classificações utilizadas no SUS: sem risco adicional, em risco, alto risco e, presença ou ausência de ulceração ou infecção (SES-DF, 2018).

Esse protocolo médico consiste na limpeza das feridas e aplicação dos curativos, com objetivo de proteção, absorção e drenagem das úlceras cutâneas. O material escolhido deve ser capaz de remover o excesso de exsudato[1], manter a umidade entre a úlcera e o curativo, permitir trocas gasosas, proteger contra infecção, fornecer isolamento térmico e impedir a contaminação. O Ministério da Saúde determina que os principais insumos para tratamento de feridas agudas e crônicas devem estar disponíveis em todas as Unidades Básicas de Saúde do País (SAÚDE, 2016).

Os custos da saúde são cinco vezes maiores em indivíduos com Diabetes e úlceras no pé quando comparados com a ausência de úlceras. No Brasil, estima-se os custos médicos anuais totais do SUS (Sistema Único de Saúde) para pacientes com pé diabético em R$ 586,1 milhões, variando de R$ 188,5 milhões para R$ 1,27 bilhões em análises de

[1] Produto composto de proteínas liberado durante o processo inflamatório.

sensibilidade. A maior parte dos custos (85%) foi para o tratamento de pacientes com pé neuro isquêmico com úlcera (R$ 498,4 milhões) (BAHIA, 2018).

Figura 1 – Protocolo SUS: aplicação de curativo de Espuma com Prata. (SAÚDE, 2016)

2.2.2 Protocolo Rapha®

O Protocolo Rapha® é apresentado como um complemento no tratamento de pé diabético. O método propõe simultaneamente a aplicação de fototerapia com LEDs: processo responsável por estimular o crescimento de células sob exposição de luz artificial, e a sobreposição da lâmina de biomaterial látex: responsável por garantir a formação neotecidual por meio da matéria prima advinda da seringueira *Hevea brasilienses*. A biomembrana de látex na forma de palmilha (Figura 2) com a irradiação da luz de LED promovem a neoformação vascular, estimulam a proliferação e granulação tecidual, e a regeneração da pele (MOTTA et al., 2019).

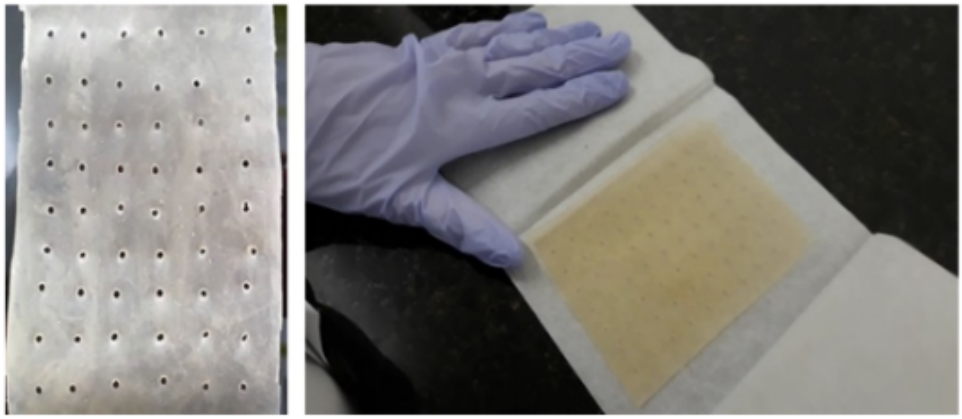

Figura 2 – Palmilha de látex natural utilizada no Protocolo de tratamento Rapha®. (NUNES, 2017)

O látex natural é produzido pelo caule da seringueira *Hevea brasilienses*. Ele possui propriedades que induzem a neovascularização e a regeneração tecidual. Estudos revelam a sua ação cicatrizante, por meio da utilização da membrana de látex como material de fonte

biológica. Utilizado no tratamento de lesões em animais (ANDRADE, 2012) (AGOSTINI, 2013) e em humanos (FRADE, 2003), este tipo de cobertura tem demonstrado bons resultados. Além de ser de fácil manuseio, é capaz de favorecer a formação rápida e regular do novo tecido, auxiliando no processo de reparação tecidual (ZIMMERMANN, 2007). O processo inclui o aumento da defesa antioxidante e a suavização de citocinas pró inflamatórias durante o período de cicatrização (FRADE, 2003).

Outra proposta de abordagem no tratamento de úlceras de pé diabético é a utilização da fotoestimulação. A fototerapia é caracterizada pelo uso de fontes de luz nos tratamentos com terapias não-invasivas. É utilizada para reparação tecidual, acupuntura e irradiações transcutâneas para alívio da dor (AJIBOYE, 2021). O tratamento de fototerapia envolve o uso de LEDs (*light-emitting diode* – do inglês, diodo emissor de luz) na cor vermelha (660 nm) para estimular o crescimento e reduzir a inflamação das células da pele (MENDES-COSTA et al., 2020). Estudos confirmam que o uso da fototerapia acelera a cicatrização, a partir da promoção de estresse oxidativo e aquecimento considerável do tecido irradiado. Também, promove efeitos positivos no alívio da dor e na redução do tempo de cicatrização das úlceras em pacientes diabéticos (SIQUEIRA, 2009).

O equipamento Rapha® (Figura 5) possui baixo custo, alta acessibilidade e pode ser facilmente transportado. A partir disso, o atendimento ao paciente se torna mais ágil e eficaz, na medida em que pode ser utilizado dentro de casa, evitando deslocamentos e maiores custos à rede pública de saúde.

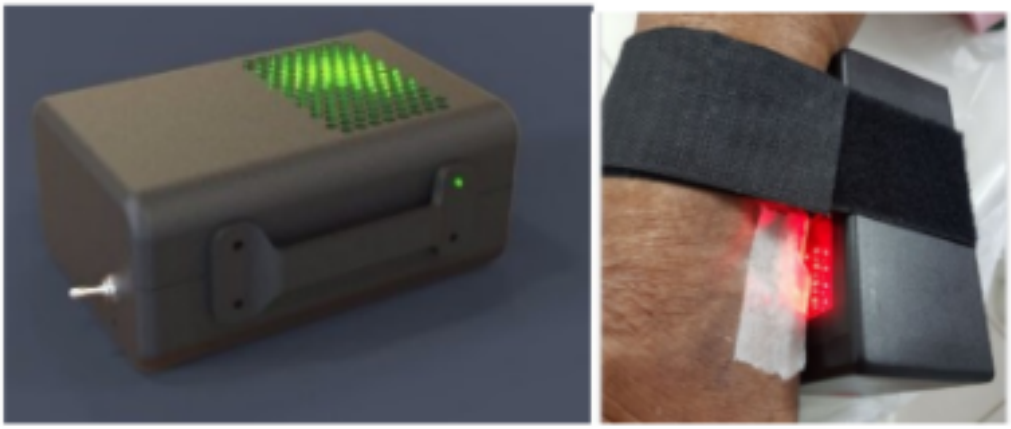

Figura 3 – Vista perspectiva do equipamento Rapha® e modo de uso com circuito acionado. (ROSA, 2019)

2.3 Resistência Galvânica da Pele

A Resistência Galvânica da Pele (GSR - do inglês, Galvanic Skin Response), é monitorada através de um sistema capaz de detectar a variação da resistência da pele

atrelada à variação do sistema nervoso. As glândulas sudoríparas liberam mais ou menos secreção de acordo com o estímulo psíquico do indivíduo. Quando submetido a situações de estresse ou de excitação, ocorre variação da resistência da pele localizada nas extremidades do corpo (mãos e pés). Diferentes cenários, como exercício, dor, respiração profunda, acarretam diferentes respostas do Sistema Nervoso Simpático, seja por mecanismos físicos ou químicos (FRAGA, 2009).

A Resistência Galvânica da Pele ou Atividade Eletrodérmica[2] está intimamente ligada às ações metabólicas das glândulas sudoríparas. Mudanças dinâmicas na excitação psicofisiológica são expressas diretamente na inervação simpática da pele (FRAGA, 2009). Portanto, há uma correlação direta entre o suor expelido e a resistência galvânica da pele (PEREIRA; LIMA, 2010).

A disfunção sudomotora[3] é a única ou a característica inicial da neuropatia diabética, sendo um indicativo para diagnóstico dos pacientes. Pacientes DM II com características clínicas de neuropatia apresentam deficiências nas glândulas sudoríparas, de forma que as resistências galvânicas são significativamente reduzidas. Por conseguinte, o nível de comprometimento do Sistema Nervoso e o nível de sensibilidade nas extremidades do corpo são inversamente proporcionais à resposta GSR estimada. Quanto mais comprometido o SN, menor é a secreção (suor) liberada na região e menor é a resposta da resistência galvânica da pele (MOHANRAJ, 2016).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar a relação entre a resistência galvânica da pele e o processo de cicatrização das feridas de pé diabético. Para tanto, a investigação ocorreu na medida em que, foram observadas as medições do fator GSR em pacientes durante o tratamento de pé diabético utilizando os protocolos médicos Rapha® e SUS, como também, os valores de área das úlceras de pé diabético.

2.4 Fatores Sanguíneos

Esse trabalho propõe um estudo da influência dos fatores sanguíneos do paciente no processo de cicatrização da úlcera de pé diabético. Para tanto, a taxa de hemácias, cortisol e leucócitos no sangue foram correlacionadas com a área da ferida e a resistência galvânica da pele durante o tratamento utilizando o Protocolo Rapha®.

[2] Propriedade do corpo humano que causa variação contínua nas características elétricas da pele.

[3] Termo médico usado para descrever uma condição que prejudica várias funções do corpo, pois provoca alterações na atividade das glândulas sudoríparas. Ela atinge, principalmente, as extremidades dos membros inferiores com ressecamento da pele.

2.4.1 Leucócitos

Os leucócitos são células sanguíneas conhecidas como glóbulos brancos. Essas células podem ser classificadas em diversos tipos, entretanto, todas atuam em prol da defesa do organismo. O alto nível de leucócitos no sangue indica uma possível inflamação ou infecção. Essas células possuem função crítica no desbridamento[4] da ferida, e também no processo de recrutamento e ativação de outras células necessárias para as etapas posteriores de cicatrização da pele (CARRICK; BEGG, 2008).

2.4.2 Hemácias

O eritrograma é a parte do hemograma que avalia o nível de eritrócitos, também chamadas de hemácias no sangue. As hemácias são responsáveis pela oxigenação dos tecidos. Baixos níveis de oxigênio têm como consequência dificuldades no processo de epitelização do tecido da pele (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010).

2.4.3 Cortisol

O cortisol auxilia o organismo a controlar o estresse, reduzir inflamações e contribuir para o funcionamento do sistema imune. O aumento do nível de cortisol é um indicativo do aumento do nível de estresse do paciente, fator este que dificulta a cicatrização de feridas (ROSA, 2016).

2.5 Cicatrização

O processo de cicatrização de feridas (Figura 4) é composto por três fases: fase inflamatória, fase de granulação e fase de remodelação (CAMPOS, 2007). A primeira fase é iniciada imediatamente após a lesão, no momento em que os vasos sanguíneos lesados vazam transudato (água, sal e proteína), causando inchaço no local. A inflamação controla o sangramento e evita a infecção, permitindo que as células de cura se movam para o local da ferida (MURRAY, 2003).

O segundo estágio é o momento em que a ferida é reconstruída com um novo tecido, constituído por colágeno e matriz extracelular. Nessa fase, uma nova rede de vasos sanguíneos é formada para que o tecido de granulação seja desenvolvido de forma saudável, com oxigênio e nutrientes suficientes. As células epidérmicas se espalham pela ferida, fazendo com que as bordas se movam para o centro (PHYSIOPEDIA, 2021).

[4] Procedimento realizado para remover o tecido necrosado, morto, e infeccionado das feridas, melhorando a cicatrização e evitando que a infecção se espalhe para outros locais do corpo

Na fase de remodelação, o colágeno é remodelado e a ferida se fecha totalmente. Em geral, a remodelação começa cerca de vinte e um dias após a lesão e pode continuar por um ano ou mais (CAMPOS, 2007).

O comprometimento do processo de cicatrização em pacientes diabéticos é notório. Pequenos traumas podem levar a úlceras crônicas que não cicatrizam e são predispostas à infecção. Pacientes diabéticos têm a maior taxa de amputação do que qualquer tipo de ferida crônica. Uma estimativa feita sugeriu que das internações hospitalares por infecções nos pés, 20% eram pacientes diabéticos e estes correspondiam a 60% das amputações não traumáticas de membros inferiores (GREENHALGH, 2003).

Entende-se que quanto mais o processo de cicatrização é conhecido, maior é a possibilidade de acelerá-lo. O tempo de cicatrização é um fator decisor no processo de cura e, consequentemente, prevenção da amputação dos membros inferiores. Sendo assim, este estudo visa determinar a influência direta de fatores biológicos dos pacientes no processo de cicatrização da pele durante o tratamento de pé diabético utilizando os protocolos médicos analisados (SUS e Rapha®).

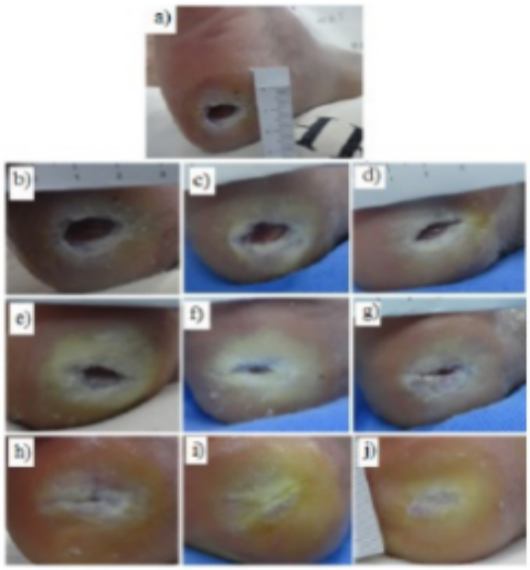

Figura 4 – Imagens de úlcera de paciente do Grupo Experimental (Protocolo Rapha®) durante os 90 dias de tratamento: A) Região do pé ulcerada; B) Antes do tratamento; C) Uma semana de tratamento; D) Duas semanas de tratamento; E) Três semanas de tratamento; F) Quatro semanas de tratamento; G) Cinco semanas de tratamento; H) Seis semanas de tratamento; I) Sete semanas de tratamento; J) Oito semanas de tratamento. (ROSA, 2019)

2.6 Método Matemático

2.6.1 Modelagem Matemática

Modelo matemático é a representação de um fenômeno natural ou de um sistema utilizando variáveis e operações matemáticas para representar seus componentes (PANAYIDOU, 2016). A modelagem matemática consiste na antecipação da evolução de um fenômeno, a partir do fenômeno real e da construção de um modelo análogo. Desta forma, os modelos auxiliam no processo de compreensão e predição de comportamento. Em muitos casos, utiliza-se hipóteses simplificadoras para evitar maior complexidade na construção com a finalidade de previsão de tendência do evento (BASSANEZI, 2002).

Segundo FONSECA (2019), evolução da pesquisa trouxe consigo a crescente preocupação com a ética e com a aplicação de metodologias que poderiam substituir o uso de cobaias animais na validação de experimentos científicos. Os cientistas vêm, ao longo dos anos, numa busca constante por métodos alternativos às cobaias animais. A modelagem matemática pode auxiliar nesse ponto, na medida em que permite a compreensão e predição de fenômenos naturais sem que haja a necessidade de validação em animais.

2.6.2 Regressão Polinomial

A Regressão Polinomial é uma técnica matemática utilizada para descrever a relação entre duas ou mais variáveis quantitativas. Dessa forma, é possível prever o comportamento das variáveis envolvidas na modelagem. As equações de regressão são representadas por polinômios. Os tipos de regressão variam entre linear, quadrático e cúbico, determinado a partir dos dados experimentais utilizados (SANTANA et al., 2018).

A análise de regressão consiste em identificar a relação entre uma variável dependente e uma ou mais variáveis independentes. Faz-se uma hipótese do modelo desta relação e, deste modo, estima-se os parâmetros para se desenvolver uma equação e, em seguida, testes são aplicados para validar o modelo obtido (GUIMARAES, 2015).

2.6.3 Aplicação na saúde

A modelagem matemática aplicada na saúde é crucial no processo de orientação dos pesquisadores. Permitem projetar diferentes cenários e analisá-los, contribuindo com elementos para a tomada de decisões sobre como equacionar problemas em saúde pública. Os estudos nesta área possibilitam, por exemplo, prever a velocidade de propagação de doenças por um território ou como podem afetar determinadas populações (TROPICAL, jun. 2020). A modelagem matemática neste estudo auxiliará no processo de correlação de fatores biológicos no processo de cicatrização do pé diabético por meio do uso do Protocolo Rapha®.

3 Materiais e Métodos

3.1 Ensaio Clínico

A etapa de coleta de dados foi realizada por meio da seleção de pacientes da pesquisa. O ensaio clínico foi do tipo randomizado comparativo duplo cego. A aplicação ocorreu em feridas de pé diabético utilizando simultaneamente biomembrana derivada do látex natural e equipamento emissor de LED, o Procolo Rapha®. A triagem dos pacientes diabéticos foi realizada no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e Hospital Regional do Gama (HRG), ambos no DF. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília sob o certificado de avaliação ética 94910718.5.0000.0030. Além disso, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF/FEPECS, visto que o projeto possui vínculo com a Secretaria de Saúde do DF (ROSA, 2019).

A divisão do experimento ocorreu em dois ensaios, de forma que a estadia do paciente variou entre 45 dias e 90 dias. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo Controle (GC) e Grupo Experimental (GE). O GC recebeu o padrão de tratamento oferecido pelo SUS, alginato de cálcio e curativos com espuma de prata. O GE realizou o autocuidado em casa diariamente com o sistema Rapha®, tratamento com biomembrana derivada do látex natural na forma de curativo, associado ao uso da fototerapia LED na cor vermelha por 30 minutos de aplicação diária, após receberem as devidas instruções da equipe responsável. Este último grupo foi avaliado pela equipe de enfermagem duas vezes na semana em suas residências, e se deslocaram a cada duas semanas para realizar a avaliação multidisciplinar no hospital (ROSA, 2019).

3.2 Área da Ferida

A área de cada ferida foi obtida por meio de fotografias tiradas pelos próprios pacientes e enviadas a uma base de dados. Para o cálculo da área foi utilizada segmentação colorimétrica segundo a classificação RYB (Red-Yellow-Black - do inglês, vermelho-amarelo-preto), no qual é realizada a quantificação de tecidos de granulação (*red*), esfacelo (*yellow*) e escara (*black*). Para tal, recorreu-se ao algoritmo de agrupamento *k-means*.

A figura abaixo apresenta o processo de delimitação de borda da úlcera pelo *software* de processamento de imagens utilizado no ensaio clínico do Rapha®.

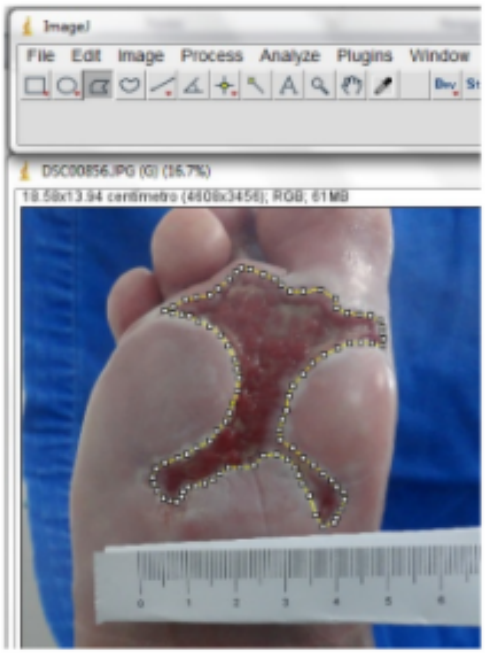

Figura 5 – Delimitação da borda da ferida pelo *software* de processamento de imagens utilizado no ensaio clínico do Rapha®. (ROSA, 2019)

3.3 Resistência Galvânica da Pele

A detecção e análise da resposta GSR auxilia no processo de compreensão do comprometimento do Sistema Nervoso (SN) em pacientes diabéticos. O GSR é monitorado através de um sistema capaz de detectar a variação da resistência da pele atrelada à variação do sistema nervoso (MOHANRAJ, 2016).

A aquisição da condutância da pele é realizada através de um circuito simples de dois eletrodos na região da mão não dominante do paciente. Denominado Assis (Figura 6), o dispositivo é composto por: amplificador de ganho unitário, baterias, filtro passa baixa, *buffer*, sensor de temperatura e Arduíno UNO (LISBOA, 2019), conforme *layout* da placa de circuito impresso mostrado na Figura 7. Durante o tratamento da úlcera de pé diabético foram realizadas as medições nos pacientes nos dias 01, 43 e 90.

Figura 6 – Equipamento Assis utilizado para medição do GSR. (LISBOA, 2019)

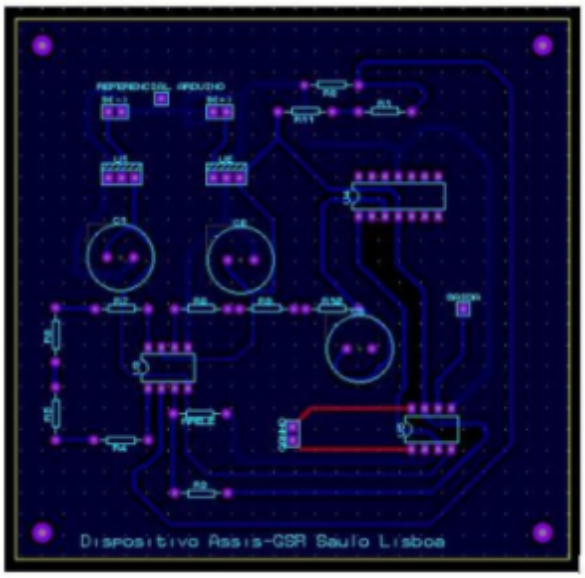

Figura 7 – *Layout* da placa de circuito impresso do Equipamento Assis, de medição de GSR. (LISBOA, 2019)

3.4 Pré-Processamento dos dados

Tendo em vista a necessidade de preparar, organizar e estruturar os dados, foi realizado um pré-processamento. Abaixo estão listadas as etapas do processo:

1. Separação dos pacientes entre grupos Controle e Rapha®;
2. Cruzamento dos dados correspondentes de cada paciente;
3. Exclusão de medições indevidas (por exemplo, medidas negativas de GSR);
4. Seleção do intervalo de valores (6cm a 10 cm, 14 kOhm a 16 kOhm), de modo a homogeneizar os dados de área e de GSR;

5. Ordenação de valores em ordem crescente;

3.5 Regressão Polinomial

A análise de regressão consiste em identificar a relação entre uma variável dependente e uma ou mais variáveis independentes. Faz-se uma hipótese do modelo desta relação e, desse modo, estima-se os parâmetros para se desenvolver uma equação e, em seguida, testes são aplicados para validar o modelo obtido.

A regressão polinomial foi o método escolhido para interpolar os dados medidos e mensurar a relação entre o GSR, a área da ferida e os fatores sanguíneos escolhidos. Para tanto, utilizamos o *software* MATLAB versão R2019a para a realização dos cálculos e plotagem dos gráficos.

3.5.1 Coeficiente de determinação: R^2

Este método de interpolação gera um coeficiente de determinação (R^2). Ele determina a precisão da curva em relação à predição do fenômeno modelado, com valores que variam entre 0 e 1. Em suma, trata-se de uma medida estatística que indica quão próximos os dados estão da linha de regressão ajustada. Quanto maior o R^2, melhor o modelo se ajusta aos dados escolhidos (GUIMARAES, 2015).

4 Resultados e Discussão

4.1 Correlações entre variáveis

Após realizar o pré processamento dos dados escolhidos, foram utilizadas as funções *Polyfit*, *Polyval*, *Basic Fitting* e *Fitlm* no *software* MATLAB.

As variáveis escolhidas para análise dos pacientes do Protocolo Rapha® foram dados de 5 pacientes, sendo 3 mulheres e 2 homens com média de idade de 61 anos. Para análise dos pacientes que utilizaram o Protocolo SUS, o grupo escolhido contém pacientes com idade média de 61 anos, sendo 3 homens e 2 mulheres.

4.1.1 Evolução Rapha® x SUS

Neste tópico são apresentados a evolução do tratamento dos pacientes com pé diabético durante os 90 dias, utilizando Rapha® e SUS (Protocolo Controle). Foram escolhidos 5 pacientes de cada protocolo de tratamento e coletado as medidas de área da ferida e GSR em 3 dias diferentes (Dia 01, Dia 46 e Dia 90).

4.2 Correlações entre variáveis

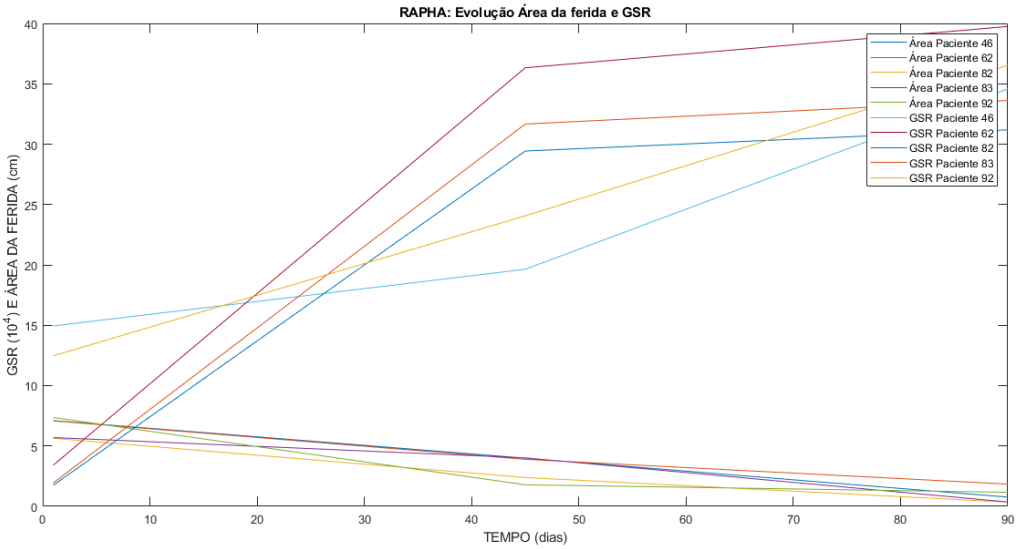

Figura 8 – Rapha®: Evolução GSR e Área da Ferida dos pacientes que realizaram o tratamento com o Protocolo Rapha® em relação ao tempo em dias.

A figura 8 apresenta a evolução de 5 pacientes ao longo dos 90 dias tratamento utilizando o Protocolo Rapha®. Nesse gráfico é possível observar a diminuição da área

da ferida ao longo do tempo, bem como o aumento da resistência galvânica da pele. Para tanto, pode-se aferir que as duas variáveis são inversamente proporcionais. À medida que a ferida é cicatrizada, ocorre um aumento da resistência da pele do paciente.

Para obter a equação geral da evolução do processo de cicatrização da ferida de pé diabético dos pacientes tratados pelo Rapha®, foi realizada a média dos valores coletados em relação ao tempo durante o tratamento. A evolução da área está descrita pela equação 4.1 e o GSR, pela equação 4.2, em que t é dado em dias, f(t) é o valor de área (cm^2) e GSR ($10^4\Omega$), respectivamente.

$$f(t) = 0,00028t^2 - 0,089t + 6,7 \tag{4.1}$$

$$f(t) = 0,0037t^2 + 0,66t + 6,3 \tag{4.2}$$

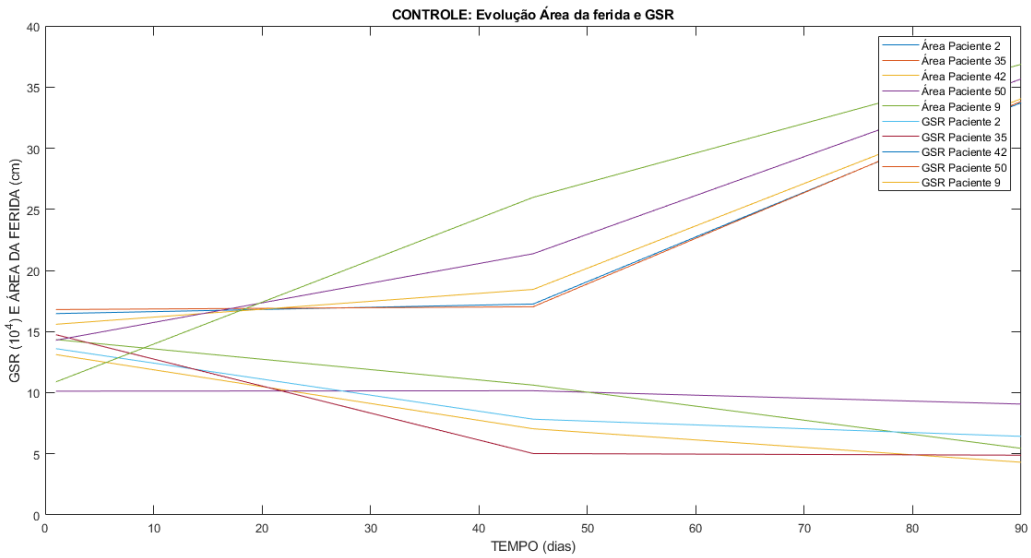

Figura 9 – CONTROLE: Evolução GSR e Área da Ferida dos pacientes que realizaram o tratamento com o Protocolo Rapha® em relação ao tempo em dias.

Na figura 9 é possível observar a evolução de 5 pacientes ao longo dos 90 dias de tratamento utilizando o Protocolo SUS (Controle). A característica das curvas se mantém semelhante ao gráfico anterior. No entanto, nenhum dos pacientes obteve as feridas totalmente cicatrizadas ao final do período e, como consequência, as resistências galvânicas apresentam valores menores do que se comparado aos pacientes que utilizaram o Protocolo Rapha®.

A equação geral da evolução da processo de cicatrização da ferida de pé diabético dos pacientes que utilizaram o Protocolo SUS como tratamento, foi gerada a partir da média dos valores coletados em relação ao tempo. A evolução da área está descrita pela

equação 4.3 e o GSR, pela equação 4.4, em que t é descrito em dias, f(t) é o valor de área (cm) e GSR ($10^4\Omega$), respectivamente.

$$f(t) = 0,00076t^2 - 0,15t + 13 \tag{4.3}$$

$$f(t) = 0,0024t^2 + 0,0098t + 15 \tag{4.4}$$

4.2.1 Coeficientes de Determinação: Área da ferida e GSR

Foram calculados os coeficientes de determinação (R^2) entre as variáveis que representam a cicatrização do pé diabético para 5 pacientes diferentes. Nas tabelas abaixo é possível comparar os coeficientes utilizando o Protocolo Rapha® (Tabela 1)e Protocolo SUS (Tabela 2) durante 3 dias de tratamento (Dia 1, Dia 46 e Dia 90).

A seguir são apresentadas as duas tabelas com os dados analisados.

Tabela 1 – Coeficientes de Determinação: Área da ferida e GSR utilizando Protocolo Rapha®.

PACIENTE	**Gênero**	**Idade**	**R^2 (Área da Ferida x GSR)**
Paciente 46	Feminino	70	0,923
Paciente 62	Feminino	72	0,905
Paciente 82	Masculino	46	0,89
Paciente 83	Feminino	68	0,606
Paciente 92	Masculino	48	0,808
Média	**-**	**61**	**0,8264**

Tabela 2 – Coeficientes de Determinação: Área da ferida e GSR utilizando Protocolo SUS.

PACIENTE	**Gênero**	**Idade**	**R^2 (Área da Ferida x GSR)**
Paciente 2	Feminino	53	0,587
Paciente 9	Masculino	61	0,835
Paciente 35	Masculino	53	0,998
Paciente 42	Masculino	50	0,921
Paciente 50	Feminino	88	0,744
Média	**-**	**61**	**0,817**

A partir das tabelas, é possível aferir que as duas variáveis possuem um alto grau de correlação entre si, de forma que o valor médio de R^2 é acima de 0,8, ou seja, acima de 80%. Isto é, o índice de determinação entre os valores de área da ferida e medições de GSR em diferentes períodos do tratamento apresenta valores próximos a 1, indicando que o modelo explica toda a variabilidade dos dados de resposta ao redor de sua média.

Comparando os resultados obtidos no tratamento com Protocolo Rapha® (Tabela 1) e Protocolo SUS (Tabela 2), é notório que os valores são próximos. Com isso, é possível

determinar que há uma relação expressiva da resistência galvânica da pele no processo de cicatrização da úlcera de pé diabético. Dessa forma, pode ser utilizado como medidor de desempenho e eficácia do tratamento.

4.2.2 Regressão Polinomial com Fatores Sanguíneos

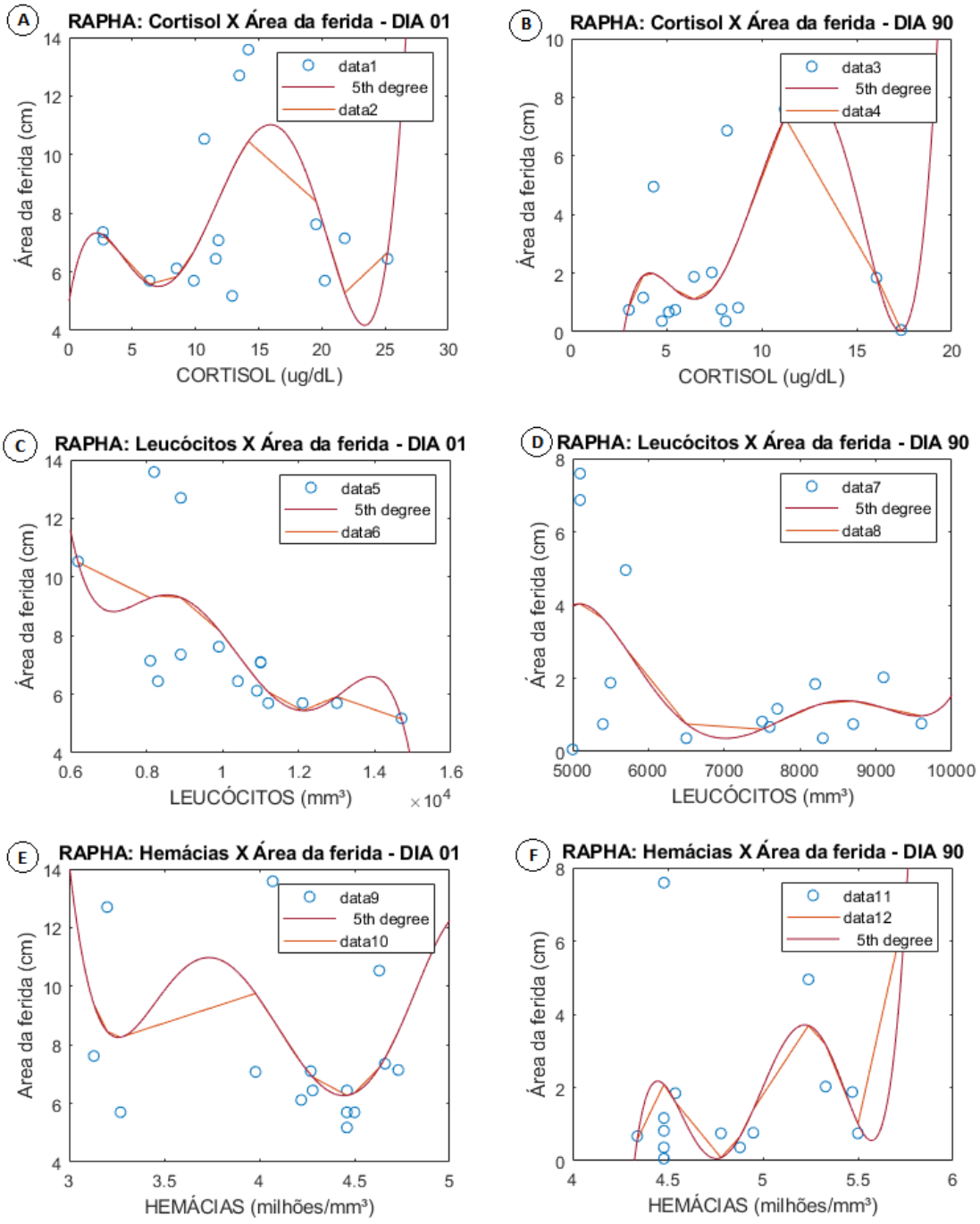

Figura 10 – Rapha®: Dados Sanguíneos x Área da Ferida. A linha laranja representa a curva gerada utilizando a ferramenta *Polyfit*. A curva destacada em vermelho representa a curva gerada utilizando a função *Basic Fitting*.

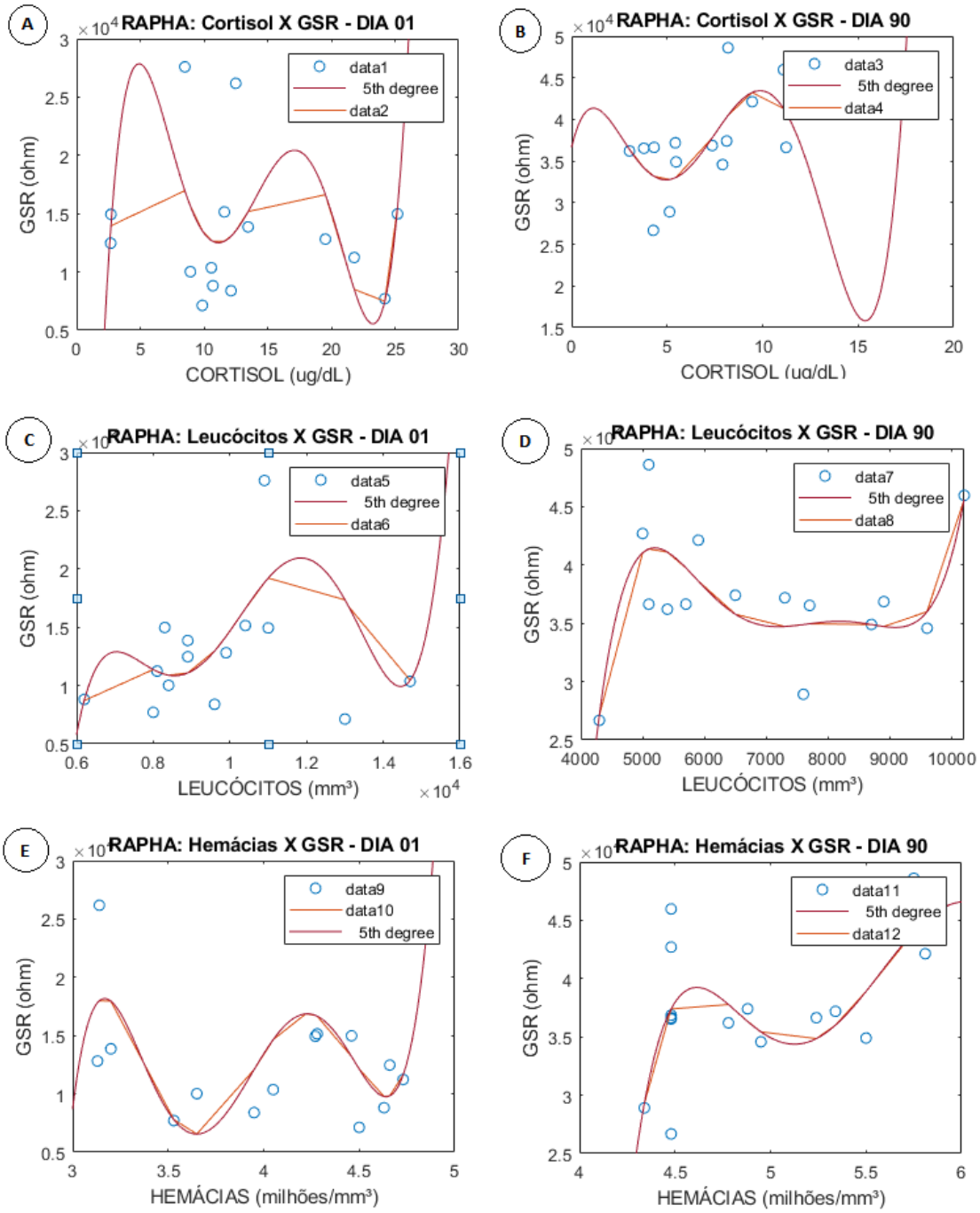

Figura 11 – Rapha®: Dados Sanguíneos x GSR. A linha laranja representa a curva gerada utilizando a ferramenta *Polyfit*. A curva destacada em vermelho representa a curva gerada utilizando a função *Basic Fitting*.

Com objetivo de analisar a influência dos fatores sanguíneos no processo de cicatrização da pele, foram traçados seis gráficos (Figura 10) apresentando a relação entre a área da ferida de 15 pacientes diferentes com a taxa dos fatores sanguíneos: cortisol (a e b), leucócitos (c e d) e hemácias (e e f). Similarmente, também foram desenhados gráficos que mostram a relação entre os mesmos fatores com o GSR (Figura 11).

Na figura 10, pode-se notar que nos gráficos (a) e (b), passados os 90 dias de tratamento, a taxa de cortisol no sangue diminui simultaneamente com a área. Ao analisar a figura 11, nos gráficos (a) e (b), percebe-se que, ao mesmo tempo, GSR aumenta. Isto se deve porque baixos níveis de cortisol no sangue resultam em uma melhor cicatrização da pele.

Como é possível observar nos gráficos (c) e (d) da Figura 10, o número de leucócitos é diretamente proporcional à área da ferida. Uma comparação similar pode ser feita sobre os gráficos (c) e (d) da Figura 11, na qual o GSR é maior posteriormente aos dias de terapia. Uma vez que um alto número de leucócitos é um indicativo de de inflamação e/ou infecção, é natural que este número diminua conforme a ferida cicatrize. Concomitantemente, o GSR cresce conforme a quantidade de leucócitos diminui.

Por fim, os gráficos (e) e (f) das figuras 10 e 11 relacionam com as hemácias, respectivamente, a área da ferida e o GSR. É notável que, após tratamento, o número aumenta conforme a área da ferida diminui. A elevada quantidade de hemácias no sangue acarreta maior oxigenação e, consequentemente, facilita o processo de cicatrização e, finalmente, aumenta a resistência galvânica da pele.

5 Conclusão

Tendo em vista os aspectos observados e os dados obtidos, constatou-se que há relação entre o GSR e o processo de cicatrização da úlcera de pé diabético. Além disso, foi possível determinar a influência dos dados sanguíneos apurados neste mesmo processo.

Verificou-se que o comportamento entre o GSR é inversamente proporcional à área da ferida. Isto significa que a resistência galvânica é um indicativo do grau de cicatrização da pele. Dessa forma, ele pode ser utilizado como forma de mensurar a eficácia do tratamento, tendo em vista a maior facilidade de obtenção dos valores de GSR se comparado à medição e processamento de imagens para determinar a diminuição da área da ferida do paciente.

A fim de identificar a correlação entre as variáveis escolhidas para o estudo de caso, foi realizado a análise do índice de determinação entre elas. O índice de determinação obtido apresentou valores acima de 80%, indicando que há uma correlação expressiva entre o processo de cicatrização e o fator GSR nos pacientes do estudo de caso.

Para tanto, foram obtidas equações gerais para descrever a evolução da diminuição da área da ferida em pacientes que utilizaram o Protocolo SUS e o Protocolo Rapha® como método de tratamento. Com isso, é possível realizar a predição simples e direta para obtenção de informações sobre o desempenho do protocolo e escolha daquele que melhor se adéqua a cada paciente antes do início do processo de tratamento.

Os fatores sanguíneos analisados neste trabalho podem indicar o tempo decorrente da cicatrização da ferida. O aumento ou a diminuição das taxas aceleram ou retardam o processo, na medida em que interferem diretamente na eficácia do tratamento. Elevadas taxas de cortisol no sangue são prejudiciais para a regeneração da pele. Por outro lado, o alto número de hemácias indicam uma boa oxigenação sanguínea, e consequentemente, é um facilitador na cura da úlcera. Já os leucócitos indicam uma possível infecção, sendo considerado um agravante no processo de remodelação da pele.

Uma limitação deste trabalho foi o baixo número de medições do fator GSR, visto que esse dado específico não fazia parte do escopo do trabalho de conclusão de curso que realizou a coleta de dados para análise do Rapha®. Para um estudo com dados mais fidedignos, medições semanais destes elementos implicariam resultados mais robustos. Além disso, houve dificuldade em encontrar trabalhos semelhantes na literatura correlacionando os fatores escolhidos nesse trabalho.

O estudo propõe que haja um controle da resistência galvânica no protocolo médico fornecido pelo SUS, com objetivo de aferir o nível de desempenho do tratamento da úlcera

de pé diabético. Além disso, visa contribuir para predição da eficácia, bem como tempo de cicatrização da pele após o início do tratamento. Por fim, sugere a personalização do tratamento que melhor se adéqua a cada paciente, considerando os fatores analisados nesse trabalho: área da ferida, tempo, fator GSR e fatores sanguíneos (hemácias, leucócitos e cortisol).

Referências

ADJUTO, G. Diabetes é responsável por 43 amputações diárias no brasil. https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-11/diabetes-e-responsavel-por-43-amputacoes-diarias-no-brasil, 2020. Citado na página 16.

AGOSTINI, D. L. S. Estudo dos componentes não isoprênicos do látex de hevea brasiliensis indutores de angiogênese. Ph.D. dissertation, Faculty of Sci. and Technol. of Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, 2013. Citado na página 19.

AJIBOYE, T. *An Overview of Phototherapy*. 2021. Online; Acesso 7-Abril-2021. Disponível em: <https://www.verywellhealth.com/phototherapy-overview-4177939>. Citado na página 19.

ANDRADE, T. A. M. Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração f1 do látex da seringueira hevea brasiliensis na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos. Ph.D. dissertation, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo Univ., Ribeirão Preto, SP, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 19.

BAHIA, L. *O alto custo do pé diabético no Brasil*. 2018. Online; Acesso 7-Abril-2021. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/ultimas/1609-o-alto-custo-do-pe-diabetico-no-brasil>. Citado na página 18.

BASSANEZI, R. C. Ensino-aprendizagem com modelagem matemática. São Paulo. Contexto. 2002., 2002. Citado na página 23.

CAMPOS, A. C. L. CicatrizaÇÃo de feridas. ABCD Arq Bras Cir Dig 2007;20(1):51-8, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.

CARRICK, J. B.; BEGG, A. P. Peripheral blood leukocytes. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, 2008. Citado na página 21.

FEDERATION, I. D. Idf diabetes atlas 9th edition. https://www.diabetesatlas.org/en/, 2019. Citado na página 13.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online], 2010. Citado na página 21.

FLOR, M. R. C. L. S. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. Revista Brasileira de Epidemiologia [online], 2017. Citado na página 13.

FONSECA, M. A. M. Dois estudos de modelagem matemÁtica da resposta biolÓgica de pacientes com diabetes mellitus: Pele com tecido ulcerado do pÉ diabÉtico e olho com retinopatia diabÉtica. Dissertação de mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação 011A/2019, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2019. Citado na página 23.

FRADE, M. A. C. Úlcera de perna: caracterização clínica e perfil imuno-histopatológico da cicatrização na presença da biomembrana de látex natural da seringueira hevea brasiliensis. Ph.D. dissertation, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo Univ., Ribeirão Preto, SP, 2003. Citado na página 19.

FRAGA, C. E. N. Monitoramento da resistÊncia galvÂncia da pele. TCC, Porto Alegre, 2009. Citado na página 20.

GAMBAA, M. A. Amputações de extremidades inferiores por diabetes mellitus: estudo caso-controle. REV SAÚDE PÚBLICA, 2004. Citado na página 13.

GDF. Diabetes: Secretaria do estado de saúde do distrito federal. [Online]. Available: http://www.saude.df.gov.br/programas/736-diabetes.html. [Accessed: 21- Abr- 2021], 2017. Citado na página 13.

GREENHALGH, D. G. Wound healing and diabetes mellitus. Clinics in Plastic Surgery, VOLUME 30, ISSUE 1, P37-45, JANUARY 01, 2003, 2003. Citado na página 22.

GRILLO, M. F. F. Caracterização de pessoas com diabetes mellitus tipo 2. REBEn, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 16.

GUIMARAES, R. M. e. a. Tendência para o câncer de fígado e vias biliares na região norte do brasil. Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua , v. 6, n. 1, p. 29-34, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 27.

GUIMARÃES, G. dos A. 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. Dissertação de mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação 011A/2019, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2019. Citado na página 17.

HARREITER, R. M. Diabetes mellitus – definition, klassifikation, diagnose, screening und prävention. German. Wien Klin Wochenschr. 2019., 2019. Citado na página 13.

LAM, D. L. D. W. The worldwide diabetes epidemic," curr. opin. endocrinol diabetes obes. vol. 19, no. 2, pp. 93–96, 2012. Citado na página 13.

LISBOA, S. d. S. R. F. R. S. A. Medição da resistência galvânica da pele - gsr e temperatura. Dissertação de conclusão de curso. Universidade de Brasilia. Brasília, DF., 2019. Citado 3 vezes nas páginas 8, 25 e 26.

MENDES-COSTA, L. D. S. et al. Photobiomodulation: systematic review and meta-analysis of the most used parameters in the resolution diabetic foot ulcers. Lasers Med Sci., 2020. Citado na página 19.

MOHANRAJ, S. Sympathetic skin response and galvanic skin resistance in males with type 2 diabetes mellitus. J. Evid. Based Med. Healthc., pISSN- 2349-2562, eISSN-2349-2570/ Vol. 3/Issue 50, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 25.

MOTTA, B. C. et al. Proposal of optimization of the irradiance pattern emitted by the medical assistance device rapha®. IFMBE Proceedings: Springer Singapore, v. 70, p. 863-868., 2019. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 18.

MURRAY, J. D. *Mathematical Biology*. Springer: [s.n.], 2003. Citado na página 21.

NASCIMENTO, O. J. M. do. Neuropatia diabética. Rev Dor. São Paulo;17(Suppl 1):S46-51, 2016. Citado na página 17.

NUNES, G. A. M. caracterização de palmilhas de látex: avaliação de compósitos de látex como proposta para desenvolvimento de palmilha para utilização no tratamento de pacientes com pé diabético. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 18.

OLIN, J. W. Peripheral artery disease: Current insight into the disease and its diagnosis and management. Symposium on Cardiovascular Diseases, 2010. Citado na página 16.

PANAYIDOU, K. Getreal methods review group. getreal in mathematical modelling: a review of studies predicting drug effectiveness in the real world. Res Synth Methods. 2016 Sep;7(3):264-77, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 23.

PEREIRA, G. D. S.; LIMA, J. C. M. D. Mrgp - monitoramento da resistência galvânica da pele. Revista da Graduação, v. 3, n. 1, 2010. Citado na página 20.

PHYSIOPEDIA. *Wound Healing*. https://www.physio-pedia.com: [s.n.], 2021. Acesso 6-Abril-2021. Citado na página 21.

PINHO, E. C. C. M. O uso da biomembrana de látex natural comparado ao transplante conjuntival autólogo na superfície ocular. Ph.D. dissertation, São Paulo Univ., Ribeirão Preto, SP, 2011. Citado na página 16.

ROSA, S. S. R. F. e. a. Regeneration of diabetic foot ulcers based on therapy with red led light and a natural latex biomembrane. Annals of biomedical engineering vol. 47,4: 1153-1164, 2019. Citado 5 vezes nas páginas 8, 19, 22, 24 e 25.

ROSA, T. G. Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático. Rio Verde, GO, 2016. Citado na página 21.

ROSYID, F. N. Etiology, pathophysiology, diagnosis and management of diabetics' foot ulcers. Int. J. Res. Med. Sci., vol. 5, no. 10, pp. 4206–4213, 2017. Citado na página 16.

SANTANA, M. R. O. d. et al. Modelos de regressão aplicados na caracterização de argamassas leves contendo agregados não convencionais de eva e fibras de pia. *Rio de Janeiro*, scielo, v. 23, 00 2018. ISSN 1517-7076. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-70762018000300421&nrm=iso>. Citado na página 23.

SAÚDE, S. de A. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 8, 17 e 18.

SES-DF. *Protocolo de manejo do pé diabético na atenção primária e especializada de saúde*. 2018. Online; Acesso 7-Abril-2021. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/PROTOCOLO-PE-DIABETICO.pdf>. Citado na página 17.

SIQUEIRA, C. P. C. M. Biological effects of light: application of low power therapy using leds (light emitting diode) on the healing of venous ulcers: a case report. Semina., vol. 30, no. 1, pp. 37– 46,, 2009. Citado na página 19.

TROPICAL, S. B. de Medicina Tropical Núcleo de M. Modelos matemáticos serão estratégicos no combate ao coronavírus. https://www.sbmt.org.br/portal/mathematical-models-will-be-strategic-in-combating-coronavirus/, jun. 2020. Citado na página 23.

VOLMER-THOLE, M.; LOBAMANN, R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. Int J Mol Sci., 2016. Citado na página 16.

WILKINSON, N.; HARDMAN, J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. The Royal Society. Open Biol., 2020. Citado na página 16.

ZIMMERMANN, M. Teste de biocompatibilidade e resistência de membranas de látex em cães. Ciência Rural, Santa Maria, v.37, n.6, p.1719-1723, 2007. Citado na página 19.

ANEXO A – Publicação

Segue abaixo imagem do comprovante da submissão do artigo à conferência *IEEE International Humanitarian Technology Conference* (IHTC 2021). Nas páginas seguintes é possível visualizar o artigo na íntegra.

Submission 33	
Title:	Mathematical Analysis of Diabetic Foot Healing after Applying SUS and Rapha Protocols
Paper:	(Oct 11, 14:01 GMT)
Track:	Good Health and Well Being (SDG3)
Author keywords:	Tissue regeneration Polynomial regression Diabetic Foot Syndrome Diabetes Mellitus Galvanic Skin Resistance
Abstract:	This paper proposes an analysis of the healing process of diabetic foot syndrome ulcers based on the correlation between Skin Galvanic Resistance and three blood factors: leukocytes, erythrocytes, and cortisol. The main objective is to observe the reduction in the wound area and relate it to the influence of skin resistance and the chosen blood elements. The experiment consisted of a randomized, double-blind clinical trial separated into two protocols groups: SUS Protocol and Rapha® Protocol. The Control Group received the SUS treatment that consisted of calcium alginate and silver foam dressing. Whereas the Experimental Group performed self-care daily utilizing the Rapha® Protocol. After obtaining the measurements, we plotted the graphs to observe the relationship of each variable. Thereby, it is noticeable that the behavior of the GSR is inversely proportional to the injury area. On the other hand, this suggests that the galvanic resistance may indicate healed skin quality, while the blood factors may impact the healing time.
Submitted:	Oct 11, 14:01 GMT
Last update:	Oct 11, 14:01 GMT

Figura 12 – Submissão Artigo IHTC 2021.

Mathematical Analysis of Diabetic Foot Healing after Applying SUS and Rapha Protocols

Correlation between the regeneration of diabetic foot ulcers, galvanic skin resistance, leukocytes, erythrocytes and cortisol.

1st Beatriz Freitas Calheira
Electronic Engineering Department
Universidade de Brasília
Brasilia, Brazil
0000-0002-7931-4699

2nd Marcos Augusto Moutinho Fonseca
Biomedical Engineering Department
University of Brasilia
Brasilia, Brazil
0000-0001-9113-9005

3rd Sylvia de Sousa Faria
Electrical Engineering Department
University of Brasilia
Brasilia, Brazil
0000-0001-6552-7143

4th Rafael Pissinati de Souza
Mechanical Engineering Department
University of Brasilia
Brasilia, Brazil
0000-0002-1587-8145

5th Suélia S. R. F. Rosa
Biomedical Engineering Department
University of Brasilia
Brasilia, Brazil
0000-0002-1247-9050

***Abstract*—This paper proposes an analysis of the healing process of diabetic foot syndrome ulcers based on the correlation between Skin Galvanic Resistance and three blood factors: leukocytes, erythrocytes, and cortisol. The main objective is to observe the reduction in the wound area and relate it to the influence of skin resistance and the chosen blood elements. The experiment consisted of a randomized, double-blind clinical trial separated into two protocols groups: SUS Protocol and Rapha® Protocol. The Control Group received the SUS treatment that consisted of calcium alginate and silver foam dressing. Whereas the Experimental Group performed self-care daily utilizing the Rapha® Protocol. After obtaining the measurements, we plotted the graphs to observe the relationship of each variable. Thereby, it is noticeable that the behavior of the GSR is inversely proportional to the injury area. On the other hand, this suggests that the galvanic resistance may indicate healed skin quality, while the blood factors may impact the healing time.**

***Index Terms*—Tissue regeneration, polynomial regression, Diabetic Foot Syndrome, Diabetes Mellitus, Galvanic Skin Resistance**

I. Introduction

Diabetes Mellitus (DM) comprises a set of heterogeneous diseases characterized by hyperglycemia resulting from metabolic deficiencies in the hormone insulin [1]. It results in various complications such as neuropathies, heart disease, and vascular diseases [2]. In Brazil, 70% of the causes of death result from non-communicable chronic conditions, such as DM. Hospitals in the Brazilian public network offer treatment for DM through the unique public health system called SUS [3].

In the Federal District (DF, Brazil), 200 thousand people live with DM [4]. Due to its silent evolution, this disease generates complications such as retinopathy, nephropathy, vasculopathy, and neuropathy [5]. In diabetic patients, the healing process tends to be compromised. Mild trauma leads to chronic ulcers that do not heal and are predisposed to infection [6].

Vascular and Nervous System (NS) involvement sometimes evolves to lower limb wounds and diabetic foot ulcers (DFU) [7]. The DFU complication is associated with neuropathy and vasculopathy, predisposing or aggravating lesions in the lower limbs, later leading to infection and amputation [8]. These factors are related to amputations in approximately 59,8% and 64,6% of cases, respectively [9]. Depending on the severity of the case, the presence or absence of ischemia and infection determines the ulcer treatment [10]. The particular choice of dressing, or type of dressing, is decisive in the wound healing process. The use of natural latex-based flavorings has demonstrated efficacy and safety in the treatment of the DFU [11].

The stem of the rubber tree *Hevea brasilienses* produces natural latex. It has properties that induce neovascularization and tissue regeneration. Studies reveal its healing action through the use of latex membrane as a natural source material. Used in treating injuries in animals [11] [12] and humans [13], this type of coverage has shown promising results. In addition to being easy to handle, it can favor the rapid and regular formation of new tissue, aiding in the tissue repair process [14]. The process includes increasing antioxidant defense and smoothing pro-inflammatory cytokines during the healing period [13].

Another proposed approach in the treatment of DFU is the use of photostimulation. The use of light sources in treatments with non-invasive therapies characterizes phototherapy, and photostimulation can provide tissue repair, acupuncture, and transcutaneous irradiation for pain relief [15]. Phototherapy treatment involves using red (660 nm) LEDs (Light Emitting Diodes) to stimulate growth and reduce inflammation of skin

cells [16]. Studies confirm that the use of phototherapy accelerates healing by promoting oxidative stress and considerable heating of the irradiated tissue. In addition, it also fosters positive effects on analgesia and reduces the regeneration time of ulcers in diabetic patients [17].

As an alternative to the treatment of DFU, there is the Rapha® Protocol. This method proposes the simultaneous application of phototherapy with LEDs – a process responsible for stimulating the growth of cells under exposure to artificial light – and overlapping the wound with latex biomaterial sheet: accountable for ensuring neotissue formation through raw material the rubber tree *Hevea brasilienses*. The latex biomembrane is an insole with LED light irradiation that promotes vascular neoformation, stimulates tissue proliferation and granulation, and skin re-epithelialization [18].

The detection and analysis of Galvanic Skin Resistance (GSR) help understand the diagnosis of neuropathy in diabetic patients. The GSR is monitored through a system capable of detecting the variation in skin resistance linked to the variation in the SN [19]. The sweat glands release more or less secretion according to the individual's psychic stimulation. When subjected to situations of stress or excitement, there is a variation in the resistance of the skin located at the extremities of the body (hands and feet). Different scenarios, such as exercise, pain, deep breathing, lead to different responses from the Sympathetic Nervous System, either by physical or chemical mechanisms [20].

II. Objectives

This article presents a case study that compares two protocols for the treatment of DFU: the standard SUS (Unified Health System in public hospitals in Brazil) protocol and the Rapha® protocol. Altogether, 113 patients were analyzed during 90 days. The study aims to analyze the process of wound area reduction, GSR variation, and patients' blood data.

III. Methodology

The selection of patients went through the data collection stage for the research. The clinical trial was a randomized, double-blind comparative trial. The application took place in DFU using simultaneously biomembrane derived from natural latex and LED-emitting equipment, the Rapha® Protocol. The hospitals selected to screen diabetic patients were Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) and Hospital Regional do Gama (HRG), in DF, Brasilia, Brazil. The Research Ethics Committee approved the study of the Faculty of Health Sciences (CEP/FS) of the University of Brasilia under the certificate of ethical evaluation 94910718.5.0000.0030. As the project is associated with the Department of Health of the DF, it was also approved by the Research Ethics Committee of SES/DF/FEPECS [21].

The experiment was divided into two trials so that the patient's stay varied between 45 days and 90 days. Participants were randomly divided into two groups: Control Group (CG) and Experimental Group (EG). The CG received the standard of care offered by SUS, calcium alginate, and silver foam dressings. The EG performed self-care at home daily with the Rapha® system. After receiving the proper instructions from the responsible team, the treatment consisted of using a biomembrane derived from natural latex as a dressing associated with red LED phototherapy for 30 minutes of daily application. The nursing team evaluated this last group twice a week at their homes, and they traveled every two weeks to carry out the multidisciplinary assessment at the hospital [21].

A. Galvanic Skin Resistance

Skin Galvanic Resistance or Electrodermal Activity can measure the metabolic activities of sweat glands [20]. The innervations of the measure, when they undergo sudden changes or fluctuations, can show a direct correlation between the expelled sweat and the galvanic resistance of the skin [22].

Skin conductance is acquired through a simple two-electrode circuit in the region of the patient's non-dominant hand. Called Assis, the device comprises a unity gain amplifier, batteries, low-pass filter, buffer, temperature sensor, and Arduino UNO [23]. During the treatment of DFU, data were collected from patients on days one, 43, and 90.

B. Blood Factor

1) Leukocytes: Leukocytes are blood cells known as white blood cells. These cells can be classified into several types—however, all act in favor of the body's defense. A high level of white blood cells in the blood indicates possible inflammation or infection. These cells play a critical role in wound debridement and the process of recruiting and activating other cells necessary for the later stages of skin healing [24].

2) Erythrogram: The erythrogram count is the part of the blood count that measures the level of erythrocytes, also called red blood cells. Red blood cells are responsible for tissue oxygenation. Low oxygen levels result in difficulties in the epithelialization process of the skin tissue [25].

3) Cortisol: Cortisol helps the body to control stress, reduce inflammation and contribute to the functioning of the immune system. A high cortisol count flags that the stress level of the patient is increased, turning the wound healing process more difficult [26].

C. Wound Area

The wound area was obtained through photographs taken by the patients themselves and sent to a database. To calculate the wound area, colorimetric segmentation was used according to the RYB (Red-Yellow-Black) classification, in which the quantification of granulation (red), slough (yellow), and eschar (black) tissues are performed. The clustering algorithm used was k-means.

D. Polynomial Regression

Regression analysis consists in identifying the relationship between a dependent variable and one or more independent ones. A hypothesis of the relationship model is made and therefore it is possible to estimate parameters to develop an

equation and subsequently tests are applied to validate the obtained model.

Polynomial regression was the chosen method to interpolate the measured data and to quantify the relationship between GSR, wound area and the selected blood factors. For this purpose, we utilized the MATLAB software to calculate said relations and plot its graphs.

E. Data Pre-processing

To prepare, organize and structure the data, it was necessary to pre-process the data. Listed below are the steps: 1) Segmentation of patients between Control and Rapha® groups; 2) Crossing the corresponding data for each patient; 3) Exclusion of improper measurements (e.g., negative GSR measurements); 4) Selection of the range of values to homogenize the area data; 5) Sorting values in ascending order.

IV. Results and Discussion

After performing the pre-processing of the chosen data, the functions *Polyfit*, *Polyval* and *Basic Fitting* were used in the MATLAB software.

Figure 1a shows the evolution of 5 patients over the 90 days of treatment using the Rapha® Protocol. This graph makes it possible to observe the decrease in the wound area over time and the increase in the GSR. Thus, the two variables are inversely proportional as the wound heals, the patient's skin resistance increases.

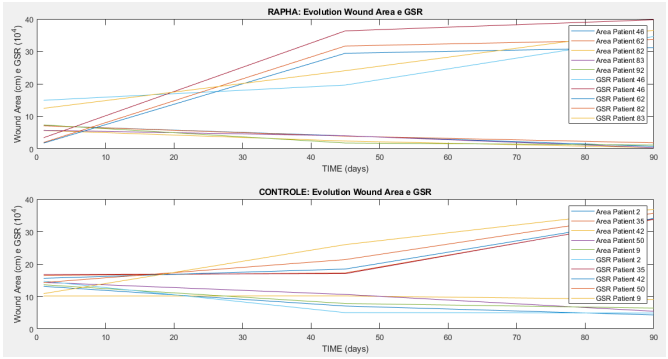

Fig. 1. Rapha®: GSR Evolution and Wound Area.

In Figure 1-b is possible to observe the evolution of five patients over a time span of 90 days of treatment utilizing SUS Protocol (Control). The curve's characteristics are similar to graph 1-a. Nonetheless, neither patients' wounds completely closed by the end of this period and consequently their galvanic resistences showed lower values when compared to patients using the Rapha® Protocol.

Aiming to analyze the influence of the blood factors on the skin healing process, we plotted graphs displaying the relationship between the wound area of 15 patients and the rate of blood factors – cortisol (a), leukocytes (b) e erythrocytes (c). Similarly,we also drew graphs showing the relation bweteen these factors and the GSR.

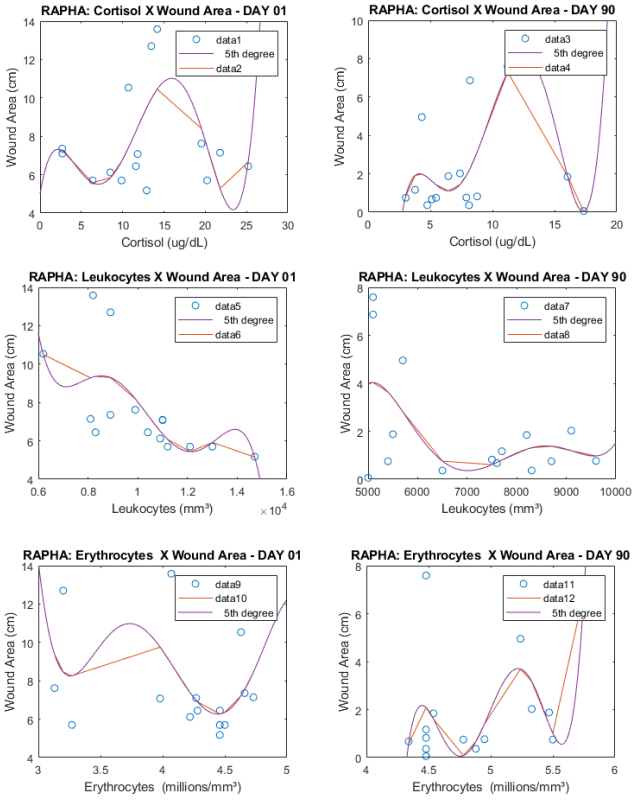

Fig. 2. RAPHA: Blood Factors X Wound Area. The purple curve was created using Basic Fitting Tool and the red curve was created using Polyfit Tool.

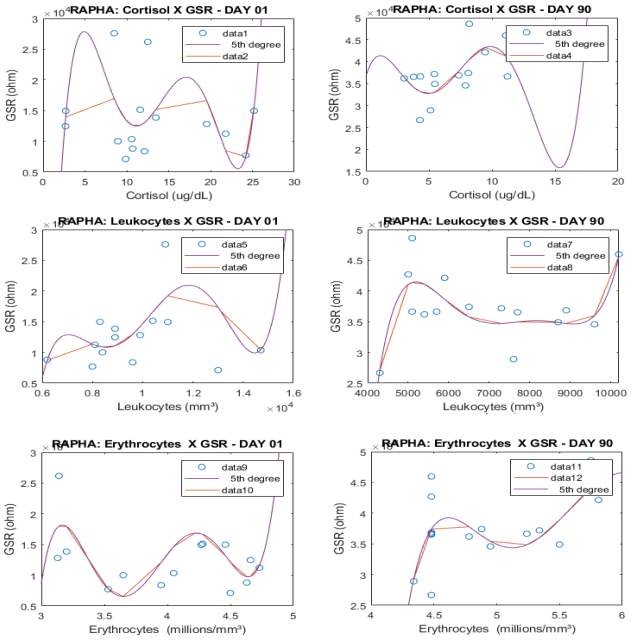

Fig. 3. RAPHA: Blood Factors X GSR. The purple curve was created using Basic Fitting Tool and the red curve was created using Polyfit Tool.

In figure 2, it is noticeable in graphs (a) and (b), after 90 days, the cortisol rate in the blood drops along with the wound area. On the other hand, by analysing figures 3-a and 3-b, we can see that the GSR increases. This happens because low cortisol levels mean lower stress, and thus a better skin healing process.

It is possible to observe in graphs 2-c and 2-d that the count of leukocytes is proportional to the area. A similar comparison cand be made about figures 3-c and 3-d, which shows growth in GSR rates post-therapy. Since high leukocytes levels is an indicative of inflammation and/or infection, it is natural to perceive a decrease as the wound mends. Concomitantly, the GSR increases as the leukocytes rates drops.

Finally, graphs (e) and (f) convey the relation between erythrocytes and both the wound area (figure 2) and GSR (figure 3). After the treatment,erythrocytes rates rise while the area decreases. A high erythrocytes count results in a higher oxygenation and, consequently facilitates the healing process, and, finally, improves galvanic skin resistance.

V. Conclusion

Considering the practical aspects and obtained data, the authors could verify a relation between the GSR and the DFU cicatrization process and the impact of the determined blood factors. Thus, the group established that the GSR has behavior proportional to the wound area. Therefore, the results show that the galvanic resistance may indicate skin quality, while the blood factors influence the healing time. One limitation of this work is the small number of GSR measurements and blood factors. For a more reliable study, weekly measurements imply more robust results. The authors intend to utilize the obtained data to propose a mathematical model that translates the wound healing process for future work.

References

[1] J. Harreiter, M. Roden, "Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019)" *Wien Klin Wochenschr*, vol. 131, pp. 6-15, May 2019. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4. PMID: 30980151.

[2] A. Kumar, S. K. Bharti, A. Kumar, "Therapeutic molecules against type 2 diabetes: What we have and what are we expecting?" *Pharmacol. Rep.*, vol. 69, issue 5, pp. 959–970, Oct 2017.

[3] M. F. F. Rosa, S. M. F. Guimarães, A. G. D. Dominguez, R. S. Assis, C. B. Reis, S. S. R. F. Rosa. "Development of hard technology for the treatment of diabetic foot: a case study from the perspective of public health"*Saúde em Debate*, vol. 13, issue 2, Nov 2019.

[4] G. D. F Governo do Distrito Federal (Federal District Government), "Diabetes: Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal", 2017. [Online]. Available: http://www.saude.df.gov.br/programas/736-diabetes.html. [Accessed: 21- Abr- 2021].

[5] D. W. Lam, D. LeRoith, "The worldwide diabetes epidemic," *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 19, issue 2, pp. 93–96, Apr 2012.

[6] N. Wilkinson, J. Hardman "Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes" *Open Biol*, vol. 10, issue 9, Sep 2020.

[7] F. N. Rosyid, "Etiology, pathophysiology, diagnosis and management of diabetics' foot ulcer" *Int. J. Res. Med. Sci.*, vol. 5, issue 10, pp. 4206–4213, Sep 2017.

[8] M. Volmer-Thole, R. Lobmann, "Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome" *Int. J. Mol. Sci.* vol. 17, issue 6, pp. 917, Jun 2016 doi: 10.3390/ijms17060917. PMID: 27294922; PMCID: PMC4926450.

[9] M. F. F. Grillo, M. I. P. C. Gorini, "Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2" *Rev. bras. enferm.*,vol. 60, issue 1, pp. 49-54, Feb 2007

[10] E. C. C. M Pinho, "O uso da biomembrana de látex natural comparado ao transplante conjuntival autólogo na superfície ocular," Ph.D. dissertation, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo Univ., Ribeirão Preto, SP, 2011.

[11] T. A. M. Andrade, "Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração F1 do látex da seringueira Hevea brasiliensis na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos," Ph.D. dissertation, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo Univ., Ribeirão Preto, SP, 2012.

[12] D. L. S. Agostini, "Estudo dos componentes não isoprênicos do látex de Hevea brasiliensis indutores de angiogênese," Ph.D. dissertation, Faculty of Sci. and Technol. of Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, 2013.

[13] S. S. R. F. Rosa et al., "Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review", *Journal of Diabetes Research*, vol. 2019, Article ID 7457295, 17 pages, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/7457295

[14] S. S. R. F. Rosa, M. F. F. Rosa, M. A. M. Fonseca, G. V. S. Luz, C. F. D. A., A. G. D. Domínguez, A. G. D. D., R. Braun. (2020, Nov). "Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review", *Journal of Diabetes Research*[Online], vol. 2019. Available: https://www.hindawi.com/journals/jdr/2019/7457295/

[15] H. T. Wang, J. Q. Yuan, B. Zhang, M. L. Dong, C. Mao, D. Hu, "Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes". *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 6, issue 6, Jun 2017.

[16] L. S. Mendes-Costa, V. G. Lima, M. P. R. Barbosa, L. E. Santos,S. S. R. F. Rosa, J. C. Tatmatsu-Rocha. "Photobiomodulation: systematic review and meta-analysis of the most used parameters in the resolution diabetic foot ulcers" *Lasers Med. Sci.*, vol. 36, pp. 1129–1138, 2020 Nov 15.

[17] C. P. C. M. Siqueira et al., "Biological effects of light: application of low power therapy using LEDs (Light Emitting Diode) on the healing of venous ulcers: a case report," Semina., vol. 30, issue 1, pp. 37– 46, Aug. 2009.

[18] B. C. Motta, G. A. Guimarães, R. A. F. Delduque, Y. C. L. Macedo, L. G. N. Coelho, S. S. R. F. Rosa, "Proposal of Optimization of the Irradiance Pattern Emitted by the Medical Assistance Device Rapha®", *XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering*, Rio de Janeiro, BR, 2019, pp. 863-868

[19] S. Mohanraj, K. Narayanan, "Sympathetic Skin Response And Galvanic Skin Resistance In Males With Type 2 Diabetes Mellitus" *J. Evid. Based Med. Healthc.*, vol. 3, Issue 50, Jun 2016.

[20] Y. Nagai, C. I. Jones, A. Sen, "Galvanic Skin Response (GSR)/Electrodermal/Skin Conductance Biofeedback on Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis" *Front Neurol*, vol. 10, pp. 337, Apr 2019.

[21] S. S. R. F. Rosa et al. "Regeneration of Diabetic Foot Ulcers Based on Therapy with Red LED Light and a Natural Latex Biomembrane", *Annals of biomedical engineering*, vol. 47, issue 4, pp. 1153-1164, Apr 2019.

[22] G. S. Pereira, J. C. M. Lima, "MRGP - Monitoramento da Resistência Galvânica da Pele" *Revista da Graduação*, vol. 3, issue 1, Apr 2010.

[23] A. S. Lisboa, S. S. R. F. Rosa "Medição da Resistência Galvânica da Pele - GSR e temperatura" Dissertação de conclusão de curso. Universidade de Brasilia. Brasília, DF. 2019.

[24] J. B. Carrick, A. P. Begg, A. P. "Peripheral Blood Leukocytes" *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, vol. 24, issue 2, Aug 2008.

[25] A. A. Felix, H. M. Souza, S. B. F. Ribeiro. (2010,) "Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme" *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*[online], vol. 6, issue 19. Available: www.scielo.br/j/rbhh/a/7pwgXvkPMzF5fr8SYhWc8Sw/abstract/?lang=pt

[26] T. G. Rosa, "Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático", undergraduate thesis, Rio Verde Univ., Rio Verde, GO, 2016.