

Universidade de Brasília – UnB
Faculdade UnB Gama – FGA
Engenharia Eletrônica

**Título: Modelagem Matemática na
Termorregulação de Plataforma
Organ-on-a-Chip Personalizada para Testes de
Equipamentos Médicos**

Autor: Karoany Maria Martins Ibiapina
Christian França Gonçalves

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

Coorientador: M.Sc., Ana Karoline Almeida da Silva

Brasília, DF

2023



Karoany Maria Martins Ibiapina
Christian França Gonçalves

**Título: Modelagem Matemática na Termorregulação de
Plataforma Organ-on-a-Chip Personalizada para Testes
de Equipamentos Médicos**

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: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa
Coorientador: M.Sc., Ana Karoline Almeida da Silva

Brasília, DF
2023

Karoany Maria Martins Ibiapina
Christian França Gonçalves

Título: Modelagem Matemática na Termorregulação de Plataforma Organ-on-a-Chip Personalizada para Testes de Equipamentos Médicos/ Karoany Maria Martins Ibiapina / Christian França Gonçalves. – Brasília, DF, 2023-

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

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade de Brasília – UnB
Faculdade UnB Gama – FGA , 2023.

1. Sistemas Microfisiológicos. 2. Dispositivos Lab-On-A-Chip 3. Simulação por computador 4. Pesquisa Translacional Biomédica 5. Dispositivo Médico 6. Temperatura. I. Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. II. Universidade de Brasília. III. Faculdade UnB Gama. IV. Título: Modelagem Matemática na Termorregulação de Plataforma Organ-on-a-Chip Personalizada para Testes de Equipamentos Médicos

Karoany Maria Martins Ibiapina
Christian França Gonçalves

Título: Modelagem Matemática na Termorregulação de Plataforma Organ-on-a-Chip Personalizada para Testes de Equipamentos Médicos

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, 30 de Novembro de 2023 – Data da aprovação do trabalho:

**Profa. Dra. Suélia de Siqueira
Rodrigues Fleury Rosa**
Orientador

**Dr. Gustavo Adolfo Marcelino de
Almeida Nunes**
Convidado 1

Prof. M.Sc. Diogo de Oliveira Costa
Convidado 2

Brasília, DF
2023

Agradecimentos

Primeiramente, expresso minha gratidão a Deus por conceder-me a oportunidade de ingressar na Universidade de Brasília. Agradeço imensamente à minha mãe, Lêda Maria Martins Cunha, por seu constante apoio e estímulo para buscar sempre o melhor, assim como aos meus irmãos, familiares e amigos. Expresso minha gratidão ao Flávio César por estar ao meu lado e oferecer todo o apoio durante esse momento. Não posso deixar de agradecer ao meu pai, Antônio Luis, mesmo não podendo estar presente no encerramento deste ciclo, sei que estaria orgulhoso. Gostaria de expressar profunda gratidão a minha dupla de graduação, Christian França, pela parceria valiosa e apoio dedicado ao longo deste processo. Sua colaboração e comprometimento foram fundamentais para o sucesso desta monografia. Muito obrigado por tornar essa jornada acadêmica tão enriquecedora.

Karoany Maria

Agradeço primeiramente a Deus por dar essa oportunidade única na minha vida, agradeço a todos os meus amigos, em especial, ao nosso amigo, Pedro Henrique Tristão, pelo apoio e incentivo nessa jornada. Agradeço a todos os meus familiares por estarem me incentivando e apoiando a finalizar esse ciclo, em especial minha mãe Andréa Gonçalves de Souza, e meus avós, Manoel Gonçalves de Souza e Maria Doneza de Souza. Minha sincera gratidão à minha dupla de graduação, Karoany Maria, pela colaboração excepcional e apoio dedicado ao longo deste desafio acadêmico. Sua dedicação e trabalho conjunto foram cruciais para o êxito desta monografia. Agradeço por tornar essa jornada acadêmica uma experiência tão enriquecedora.

Christian França

Expressamos nossa profunda gratidão à nossa orientadora Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa por oferecer todo o suporte, compartilhar dicas, transmitir ensinamentos, incentivar, inspirar e, principalmente, por demonstrar empatia. Da mesma forma, agradecemos à nossa coorientadora Ana Karoline Almeida da Silva por proporcionar apoio contínuo, transmitir conhecimentos e conselhos. Agradecemos o apoio e o patrocínio da Universidade de Brasília, da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), da Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC) e da Deputada Federal Erika Kokay.

Karoany Maria e Christian França

*“O próprio Senhor irá à sua frente e estará com você;
ele nunca o deixará,
nunca o abandonará.*

Não tenha medo!

Não se desanime!

(Bíblia Sagrada, Deuteronômio 31:8)

Resumo

O Organ-on-a-chip (OoC) é um dispositivo microfluídico desenvolvido para simular as condições fisiológicas de órgãos e tecidos humanos. Dada a sua natureza biomimética, a temperatura se destaca como um fator crítico na regulação dos processos biológicos. Monitorar e controlar esse parâmetro é essencial não apenas para obter precisão nas análises realizadas, mas também para garantir a viabilidade celular dentro desses dispositivos. A modelagem matemática e os ensaios *in silico* desempenham um papel crucial ao prever o comportamento fisiológico, permitindo a simulação de interações complexas.

O objetivo deste artigo é empregar a identificação de sistemas na modelagem matemática da regulação térmica em uma nova plataforma OoC. O foco central reside na busca e validação da equação mais precisa que represente o modelo térmico.

Para alcançar esse objetivo, foi construída uma caixa simulando um ambiente controlado. Esta estrutura foi utilizada como cenário de testes para o OoC, permitindo a coleta de dados e a validação experimental do modelo proposto. Utilizamos dois sensores diferentes para análise *in situ* da variável de interesse, um infravermelho e um NTC. Coletamos dados de temperatura na câmara de cultivo celular do chip, realizando o tratamento do mesmo e analisando através da simulação no software MATLAB®. Por identificação de sistemas, realizamos a caracterização e selecionamos a função de transferência.

Após a análise dos dados tratados, observamos a diferença de até $4,769^{\circ}\text{C}$ entre a temperatura ambiente e a temperatura na câmara de cultivo pelo sensor infravermelho, enquanto o termistor NTC obteve uma diferença de até $8,22^{\circ}\text{C}$.

Os dados coletados geraram amostras de temperatura até a estabilização dos sensores. Ao modelar nosso sistema e caracterizá-lo, obtivemos uma equação descritiva precisa para a temperatura no OoC. É importante destacar que essa equação pode ser refinada e implementada em outros modelos 3D, ampliando seu potencial de aplicação. Este estudo não apenas destaca a análise da temperatura *in situ* em tempo real, mas também ressalta a inovação ao utilizar o OoC como recurso viável em testes, análises e no desenvolvimento de equipamentos médicos. A aplicabilidade demonstrada por essa nova plataforma oferece insights valiosos sobre como integrar o OoC de maneira inovadora em diversas áreas da medicina e engenharia biomédica.

Palavras-chave: Sistemas Microfisiológicos. Dispositivos Lab-On-A-Chip. Simulação por computador. Pesquisa Translacional Biomédica. Dispositivo Médico. Temperatura.

Abstract

The Organ-on-a-Chip (OoC) is a microfluidic device developed to simulate the physiological conditions of human organs and tissues. Given its biomimetic nature, temperature stands out as a critical factor in the regulation of biological processes. Monitoring and controlling this parameter are essential not only for precision in the analyses performed but also to ensure cellular viability within these devices. Mathematical modeling and in silico assays play a crucial role in predicting physiological behavior, allowing the simulation of complex interactions.

The aim of this article is to employ system identification in the mathematical modeling of thermal regulation on a new OoC platform. The central focus lies in the search and validation of the most accurate equation representing the thermal model. To achieve this goal, a box simulating a controlled environment was constructed. This structure was used as a testing scenario for the OoC, enabling data collection and experimental validation of the proposed model. Two different sensors were used for in situ analysis of the variable of interest, an infrared sensor and an NTC (Negative Temperature Coefficient) thermistor. Temperature data were collected in the cell culture chamber of the chip, processed, and analyzed through simulation in MATLAB® software.

Through system identification, we characterized and selected the transfer function. After analyzing the processed data, we observed a difference of up to 4.769°C between ambient temperature and temperature in the cell culture chamber using the infrared sensor, while the NTC thermistor showed a difference of up to 8.22°C . The collected data provided temperature samples until sensor stabilization. By modeling and characterizing our system, we obtained a precise descriptive equation for temperature in the OoC. It is important to note that this equation can be refined and implemented in other 3D models, expanding its potential applications.

This study not only emphasizes real-time, in situ temperature analysis but also highlights innovation in using the OoC as a viable resource in tests, analyses, and the development of medical equipment. The demonstrated applicability of this new platform offers valuable insights into integrating the OoC innovatively in various areas of medicine and biomedical engineering.

Key-words: Microphysiological Systems. Lab-On-A-Chip Devices. Computer Simulation. Translational Biomedical Research. Medical Device. Temperature.

Lista de abreviaturas e siglas

OoC	Organ-on-a-Chip
PDMS	Dimetil olissiloxano
PLA	Poliácido Láctico
PCB	Placa de Circuito Impresso
NTC	Negative Temperature Coefficient
IQR	Varição Interquartil
FDA	Food and Drug Administration
SUS	Sistema Único de Saúde
BLN	Biomembrana de Látex Natural
UPD	Úlceras Decorrentes da Doença Pé Diabético
LED	
LIT	Linear Invariante no Tempo
SISO	Single Input Single Output
OLED	Organic Light Emitting Diodes
LED	Light Emitting Diode
UnB	Universidade de Brasília
CO ₂	Dióxido de carbono
MTO	Metodologia para Tratamento de Outliers
AMB	Temperatura Ambiente
INFRA	Temperatura Infravermelho
FAP	Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal
FINATEC	Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos
IHB	Instituto Hospital de Base

IMEB Instituto de Medicina Nuclear e Endocrinologia de Brasília
UPAs Unidades de Pronto Atendimento
CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Lista de símbolos

nm	Nanômetro Milimetro
C°	Grau Celsius
μF	Micro Faraday
nF	Nano Faraday
pF	Pico Faraday
W	Watts
kHz	Kilo Hertz
g	Gramas
cm	Centímetros
MP	Mega Pixels
mm	Mililitros
V	Volts
A	Amperes

Modelagem Matemática na Termorregulação de Plataforma Organ-on-a-Chip Personalizada para Testes de Equipamentos Médicos

Karoany Maria Ibiapina¹
Christian França Gonçalves²
Ana Karoline Almeida da Silva³
Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa⁴

Resumo—O Organ-on-a-chip (OoC) é um dispositivo microfluídico desenvolvido para simular as condições fisiológicas de órgãos e tecidos humanos. Dada a sua natureza biomimética, a temperatura se destaca como um fator crítico na regulação dos processos biológicos. Monitorar e controlar esse parâmetro é essencial não apenas para obter precisão nas análises realizadas, mas também para garantir a viabilidade celular dentro desses dispositivos. A modelagem matemática e os ensaios *in silico* desempenham um papel crucial ao prever o comportamento fisiológico, permitindo a simulação de interações complexas.

O objetivo deste artigo é empregar a identificação de sistemas na modelagem matemática da regulação térmica em uma nova plataforma OoC. O foco central reside na busca e validação da equação mais precisa que represente o modelo térmico.

Para alcançar esse objetivo, foi construída uma caixa simulando um ambiente controlado. Esta estrutura foi utilizada como cenário de testes para o OoC, permitindo a coleta de dados e a validação experimental do modelo proposto. Utilizamos dois sensores diferentes para análise *in situ* da variável de interesse, um infravermelho e um NTC. Coletamos dados de temperatura na câmara de cultivo celular do chip, realizando o tratamento do mesmo e analisando através da simulação no software MATLAB®. Por identificação de sistemas, realizamos a caracterização e selecionamos a função de transferência.

Após a análise dos dados tratados, observamos a diferença de até 4,769°C entre a temperatura ambiente e a temperatura na câmara de cultivo pelo sensor infravermelho, enquanto o termistor NTC obteve uma diferença de até 8,22°C.

Os dados coletados geraram amostras de temperatura até a estabilização dos sensores. Ao modelar nosso sistema e caracterizá-lo, obtivemos uma equação descritiva para a temperatura no OoC. É importante destacar que essa equação pode ser refinada e implementada em outros modelos 3D, ampliando seu potencial de aplicação. Este estudo não apenas destaca a análise da temperatura *in situ* em tempo real, mas também ressalta a inovação ao utilizar o OoC como recurso viável em testes, análises e no desenvolvimento de equipamentos médicos. A aplicabilidade demonstrada por essa nova plataforma oferece insights valiosos sobre como integrar o OoC de maneira inovadora em diversas áreas da medicina e engenharia biomédica.

Index Terms—Sistemas Microfisiológicos, Dispositivos Lab-On-A-Chip, Simulação por computador, Pesquisa Translacional Biomédica, Dispositivo Médico, Temperatura.

I. INTRODUÇÃO

NA Europa, a proibição de testes de cosméticos em animais está em vigor desde 2004. Em 2009, essa legislação foi ampliada para incluir a proibição de testes de ingredientes de cosméticos. No entanto, ainda são utilizados para pesquisas farmacológicas. A União Europeia, estabeleceu diretrizes para o uso de testes em animais em pesquisas científicas, seguindo os princípios dos "Três Rs"— Replacement, Reduction and Refinement (Substituição, Redução e Aperfeiçoamento) [1]. Esses princípios, propostos por Russell e Burch, são fundamentais na ética do uso de animais em experimentos científicos. O primeiro princípio, Redução, busca diminuir a quantidade de animais utilizados em experimentos. O segundo, Aperfeiçoamento, visa melhorar as técnicas experimentais para minimizar o sofrimento ou estresse dos animais. O terceiro que abrange a Substituição, tem como objetivo substituir o uso de animais por métodos alternativos[2].

A descoberta de medicamentos enfrenta desafios complexos, com altas taxas de falha associadas a segurança e eficácia. Estima-se que apenas < 10% dos candidatos a medicamentos consigam passar pelo processo de aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, sendo que as falhas causadas por segurança não clínica/clínica (> 50%) e eficácia (> 10%) [3]. A limitação das abordagens tradicionais de testes pré clínicos, envolve culturas celulares estáticas e modelos animais com baixa previsibilidade. Assim, a busca pelo desenvolvimento de modelos *in vitro* 3D que pudessem reproduzir fielmente as funções fisiológicas humanas tornou-se cada vez mais evidente [4], [5].

Os avanços nos sistemas Organ-on-a-Chip (OoC) têm se destacado na simulação da biologia e fisiologia humanas, com uma ênfase particular na otimização dos organoides. Reconhece-se igualmente a importância crucial da integração de biossensores nessas plataformas para monitorar em tempo real as respostas aos fármacos. A maioria dos métodos analíticos atuais, baseados em coleta manual e volumes grandes, não se adapta bem aos sistemas miniaturizados de órgãos-em-chips, onde a precisão e a estabilidade são essenciais

1- Universidade de Brasília, Faculdade do Gama, Brasília, Distrito Federal, Brasil. Autor correspondente. E-mail:karoany.maria@aluno.unb.br

2- Universidade de Brasília, Faculdade do Gama, Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: christian.goncalves@aluno.unb.br

3- Universidade de Brasília, Programa de Pós-graduação em Sistemas Mecatrônicos, Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: silva.karoline@aluno.unb.br

3- Universidade de Brasília, Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: suelia@unb.br

[3]. Manter e monitorar a temperatura em tecnologia OoC é de vital importância ao realizar ensaios de mapeamento celular de longo prazo, como aqueles focados em angiogênese, proliferação, cicatrização de feridas e quimiotaxia. A temperatura estável é essencial para preservar a integridade das células e garantir a precisão dos resultados [6], [7], [8], [9].

Estratégias comuns, como a subdivisão do experimento ou o uso de microscópios compatíveis com incubadora, são adotadas para manter condições estáveis ou monitorar amostras *in situ*. No entanto, tais abordagens podem implicar em limitações significativas, como a necessidade de um grande número de amostras ou a redução da capacidade de armazenamento do incubador devido ao tamanho volumoso dos microscópios e à baixa resolução desses, destacando a importância crítica de soluções que permitam a manutenção da temperatura adequada enquanto maximizam a eficiência e a precisão dos experimentos [10].

A falta de um ambiente estável, como temperatura ambiente ou variações de CO₂, pode comprometer a viabilidade e a resposta das células. Aqui é onde o dispositivo terapêutico Rapha® se destaca. Este trabalho irá analisar a variação de temperatura aplicando o dispositivo médico sobre o protótipo da plataforma OoC personalizada.

A. Equipamento Rapha®

Dispositivo terapêutico Rapha® é um equipamento que integra a aplicação conjunta da LEDterapia com a BLN (Biomembrana de látex natural). Desenvolvida na Universidade de Brasília, a pesquisa teve início em 2008 com a tese de doutorado da Professora Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, a qual explorou as propriedades e potenciais aplicações do biomaterial látex. Registrado na consulta de patente (BR 102016019963-8 A2) [11], [12].

O dispositivo é uma alternativa para o tratamento de Úlceras Decorrentes da Doença Pé Diabético (UPD). Foi desenvolvido com o objetivo de abordar processos inflamatórios em seres humanos, tanto internos quanto externos. Ao promover a formação de tecido de granulação, reduzir tecidos não viáveis e facilitar a contração e fechamento das bordas da ferida, ele favorece o processo de cicatrização de úlceras diabéticas. Apresenta-se como uma opção terapêutica economicamente acessível e eficaz para o tratamento dessa condição de saúde, com a intenção de ser integrada ao Sistema Único de Saúde (SUS) [11], [13].

B. Modelagem Matemática

Modelagem é a área que estuda implementar e desenvolver modelos matemáticos, identificando o sistema, e representando as suas características [14]. O modelo matemático responde questões sobre o sistema, em como ele se comporta em determinadas condições operantes. E o mesmo utiliza ferramentas para análises e para conhecimento do processo do sistema [15].

Na modelagem se tem 3 tipos: Modelagem Caixa Branca, descreve o sistema se baseando em equações físicas. Modelagem Caixa Preta, aplica uma entrada e observa a saída, em como o sistema se comporta, baseando em dados. Modelagem Caixa Cinza, intermediário entre Caixa Preta e Branca, se

baseando tanto em dados como em equações físicas [16], [17], [18]. A modelagem matemática desempenha um papel fundamental na compreensão e avanço da tecnologia OoC. Ao implementar modelos matemáticos, é possível identificar e representar as características do sistema, respondendo a questões sobre seu comportamento em diferentes condições operacionais. Esses modelos utilizam ferramentas analíticas para aprofundar o entendimento do sistema em questão [19].

A previsão do comportamento da temperatura através de modelos matemáticos, permite entender como a temperatura se distribuirá dentro do OoC em diferentes condições experimentais [5], [19]. O modelo matemático apresentado ao fim deste trabalho, suprirá a terceira regra de Russel e Burch. Aqui, apresentamos a proposição de uma equação matemática, utilizando funções de transferência, para identificar variações de temperatura entre o ambiente controlado e a câmara de cultura de uma nova plataforma OoC. Os testes foram conduzidos utilizando o dispositivo terapêutico de luz LED, denominado Rapha®, desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Brasília. Os resultados obtidos não apenas impactam os ensaios farmacológicos, permitindo o monitoramento preciso do desenvolvimento celular em diferentes temperaturas, mas também têm implicações significativas na implementação e testes de equipamentos médicos. Acredita-se que essa tecnologia de plataforma única abrirá novos caminhos para a integração de dispositivos médicos, viabilizando processos automatizados de triagem de medicamentos e promovendo avanços substanciais na compreensão e otimização de ambientes para culturas celulares.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados coletados e analisados neste artigo foram obtidos a partir de testes *in situ*, por meio de uma bancada desenvolvida para testes na nova plataforma OoC, chamada Eny. No intuito de se realizar a modelagem matemática que possibilita estudos referente a temperatura dentro da plataforma microfluidica, construímos uma caixa simulando um ambiente controlado onde o OoC em questão foi submetido a experimentos de termorregulação. E em seguida, utilizamos o software MATLAB® para análises e tratamento dos dados, seguindo o fluxo metodológico teórico experimental, Fig. 1.

Em busca da modelagem matemática da variável temperatura na nova plataforma OoC, foi necessário desenvolver o sistema, Fig. 2, para identificação e o obtenção dos dados.

A identificação de sistemas estuda técnicas alternativas de modelagem matemática, necessitando apenas ter disponível os sinais de entrada $u(t)$ e saída $y(t)$, explicando a relação de causa e efeito [18]. Realizando o desenvolvimento do sistema, caixa simulando um ambiente controlado, foi identificado a modelagem caixa preta, melhorando a fidelidade do nosso modelo, pois o mesmo comprova a eficácia em outras aplicações [20], [21], [22].

A entrada do sistema é a temperatura (em graus Celsius) do corpo humano, sendo ela específica para cultivo de células de (36°C até 37,3°C) [23] e a saída temperatura (em graus Celsius) da câmara de cultivo do organ-on-a-chip, Fig. 6.

Na caracterização, foi identificado que o sistema é LIT (Linear Invariante no Tempo), satisfazendo o princípio da



Figura 1: Fluxo metodológico do procedimento teórico-experimental.

Superposição [15], está linearmente ou proporcionalmente relacionada a entrada [24]. O modelo é SISO (Single Input, Single Output), possui uma entrada e uma única saída [25]. Identificado inicialmente por ser um modelo não paramétrico, definindo-se por suas representações dos resultados serem por gráficos ou tabelas, sendo obtidas pela simulação dos dados coletados e simulados pelo software MATLAB®. Após a análise e tratamento dos dados o modelo se torna paramétrico, método usado para estimar parâmetros ou vetor do mesmo [26], encontrando a equação, sendo um dos objetivos, encontrar a equação que descreva a temperatura dentro da câmara de cultivo do OoC. Diante disso, utilizou-se a Função de Transfência, transformada da resposta ao impulso do sistema, com condições iniciais nulas [27], que descreve a relação de entrada e saída do sistema.

A. Ambiente Controlado

O ambiente controlado foi projetado para emular as condições de uma incubadora de cultura celular, assegurando a manutenção precisa da temperatura fisiológica. Essa temperatura é fundamental para possibilitar o pleno desenvolvimento e maturação dos órgãos e tecidos que estão sendo estudados, replicando fielmente o ambiente necessário para seu crescimento e funcionamento adequados.

A Fig. 2 mostra a bancada de testes desenvolvida para aquisição dos dados empíricos. Foi utilizada uma caixa de acrílico para proporcionar o ambiente controlado formando um sistema fechado, porém com pequenos furos para passagem dos fios. Foram implementados conjuntos térmicos atuando no resfriamento ou aquecimento interno de acordo com a temperatura dentro da câmara de cultivo do OoC. Através de um circuito dedicado, utilizamos o sensor MLX90614 e o termistor NTC 100K para adiquirir os dados de temperatura (em graus celsius), o display OLED para monitoramento em tempo real e transistores para acionamento das ventoinhas e células de peltier.

Os materiais e instrumentos empregados na construção da bancada de teste para o experimento incluíram: 2 bornes de 3 pinos, 4 jumpers de placa, 1 atmega328P, 2 soquetes DIP14 torneados, 6 resistores de 1K ohms de 1/4W, 1 display OLED SSD1306, 1 barra de pinos retos, 1 barra de pinos 90°, 1 capacitor de 10uF/1uF/10nF/0,33uF/0,1uF, 2 capacitores de 22pF, 2 transistores NPN TIP122, 2 resistores de 200 ohms de 1/4W, 3 resistores de 10K ohms de 1/4W, 6 transistores BC548, 1 cristal de 16kHz, 1 regulador de tensão 7805, 1 sensor infravermelho MLX90614, 1 termistor NTC 100K de 3mm, 1 módulo USB FTDI 232, 2 células de peltier 40

mm×40 mm×4mm de 60W, 4 ventoinhas 40 mm×40 mm×10 mm de 12V, 4 dissipadores 500mm× 500mm× 500mm, 1 caixa de acrílico de 30cm× 13cm× 15,5cm com espessura de 3mm, 1 notebook ACER ASPIRE 5 de 8GB RAM CORE i5 7th Gen SSD ADATA XPG 256G com Windows 10, software livre arduino IDE versão 1.8.15, software MATLAB® R2023a versão estudante, 1 microscópio profissional digital zoom 1000x USB Cam 2.0 MP, 1 caneta permanente PILOT de 1.0mm, 1 pacote de percloroeto de ferro, 1 folha de papel fotográfico A4 Glossy, 1 pipeta pasteur de 3 ml, 1 frasco de cloreto de Sódio 0,9% Fresenius Kabi, 1 dispositivo Rapha®, 1 agulha de 0,7x25mm, 1 seringa de 3ml, 5,4g de sal , 1 plataforma Organ-on-a-Chip impressa em PLA e 1 plataforma Organ-on-a-Chip impressa em resina clear da FormLabs.

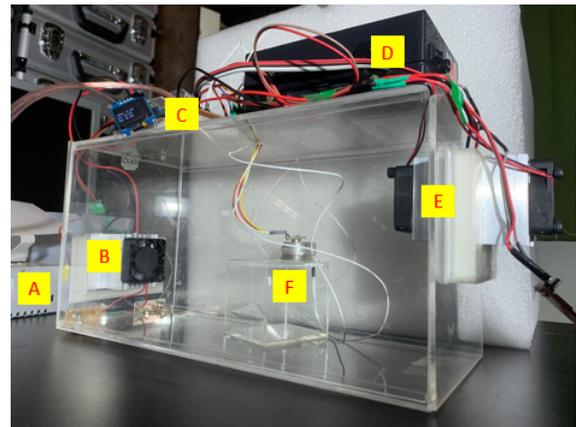


Figura 2: Caixa que simula um ambiente controlado para aquisição dos dados de temperatura dos sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K), constituída por: A - fonte colmeia 12V 30A; B - Sistema de aquecimento composto por 2 dissipadores, 2 ventoinhas e 1 célula de peltier; C - Placa de Circuito Impresso; D - Dispositivo Rapha®; E - Sistema de resfriamento composto por 2 dissipadores, 2 ventoinhas e 1 célula de peltier; F - Plataforma microfluídica com os sensores devidamente posicionados.

B. Projeto do Circuito

A Placa de Circuito Impresso (PCI), Fig. 3, composta por um microcontrolador ATMEGA328P da família AVR de 8 bits no qual recebeu os dados dos dois sensores, realizou o calculo da média entre os valores dos dois sensores, comparando o valor da média com o valor pré estipulado (36°C até 37,3°C), referente a temperatura do corpo humano específica

para cultivo de células. A partir desse valor da média, o microcontrolador aumentou a temperatura caso o valor comparado estivesse menor do que 36°C , acionando o sistema de aquecimento. Houve diminuição da temperatura caso o valor comparado estivesse maior do que $37,3^{\circ}\text{C}$, acionando o sistema de resfriamento. Caso o valor comparado abrangesse a faixa estipulada, ficaria no modo estável e não acionaria nenhum sistema.

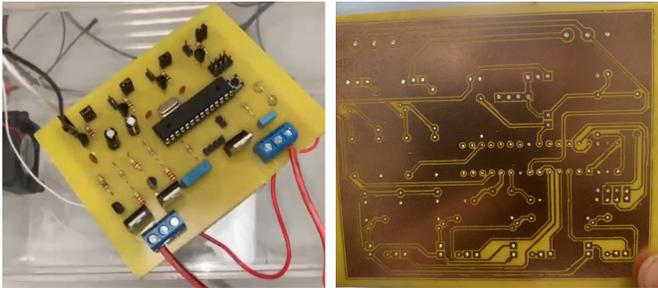


Figura 3: Placa de Circuito Impresso desenvolvida para integrar os circuitos de aquisição de dados, acionamento térmico e visualização dos dados.

O sensor de temperatura MLX90614 opera na faixa entre -40°C até 125°C na função temperatura ambiente e de -70°C até 380°C na função temperatura do objeto (infravermelho). Sua tensão de operação é de 3V até 5V com precisão de $0,5^{\circ}\text{C}$ [28]. O Termistor NTC 100K opera na faixa de -40°C até 300°C . Sua tensão de operação é de 5V com precisão de $\pm 1\%$ [29].

Na confecção do circuito impresso, desenvolvemos o layout, Fig. 4, no software livre EasyEDA®[30], o mesmo foi impresso em papel fotográfico glossy com laser, possibilitando, pela transferência térmica, o circuito para a placa de cobre.

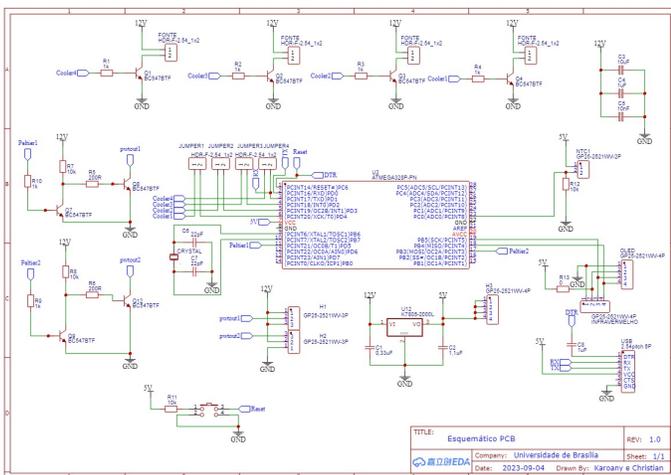


Figura 4: Esquemático desenvolvido para fabricação da PCB.

As imperfeições nas trilhas após esse procedimento foram corrigidas utilizando caneta permanente pilot 1,0 mm com auxílio de um microscópio profissional USB. Após isso, foi iniciado o processo de corrosão da placa de cobre na solução água + perclorato de ferro para obtenção das trilhas. Furamos os pinos na placa onde foram colocados os componentes

eletrônicos e realizamos a soldagem dos componentes. E para validação da placa foi realizada a verificação de continuidade e curto-circuito nas trilhas, conforme Fig. 3.

C. Equipamento Rapha®

O equipamento, com dimensões 210 x 297 mm [31], em seu funcionamento nominal, atua com uma matriz de LED (Light emitting diode) vermelho, com comprimento de onda de 620 a 630nm [32], associado a uma lâmina de látex. O mesmo teve como objetivo específico inicial o tratamento da diabetes melitos em feridas nos membros inferiores, denominada como “pé diabético” [33]. Sua aplicação de forma independente, fora da análise desse projeto, consiste na higienização da ferida, aplicação da lâmina de látex sobre a ferida e, em seguida, o aparelho de led. O dispositivo Rapha®, Fig. 5, teve como objetivo neste projeto, na extração de dados, entender se a fotobioestimulação no chip iria trazer alguma alteração significativa na temperatura de cultivo. No presente estudo o Rapha® funcionará sem a membrana de látex e o mesmo ficará ligado até a estabilização da coletada pelo sensor infravermelho e termistor NTC.



Figura 5: Dispositivo Rapha® desenvolvido pela Professora Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa.

D. Plataforma Organ-on-a-chip testada

Para realização dos testes, foram utilizadas protótipos de duas plataformas microfluídicas impressas por meio da impressão 3D. Esse novo dispositivo OoC, é chamado Eny e está em fase de desenvolvimento pelo Núcleo de Pesquisas e Inovação em Organ-on-a-chip e Engenharia de Tecidos (Organ.on.a.chip/UnB), coordenado pela Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. A primeira plataforma, Fig. 6, fabricada com material PLA e a segunda, Fig. 7, com o material resina FormLabs.

Os testes foram conduzidos utilizando uma solução de soro fisiológico comum e uma versão adicionada de sal para aumentar a densidade do líquido. O chip não estava conectado a uma bomba peristáltica, optando-se por simular a microfluídica dentro de um ambiente controlado. O termistor NTC foi

estrategicamente posicionados dentro da câmara de cultura do chip, imerso no líquido e o sensor infravermelho posicionado acima da câmara de cultura do chip, apontado para o líquido, visando replicar as condições de fluxo e interação líquida dentro deste dispositivo. Essa abordagem permitiu a avaliação das dinâmicas de interação entre os sensores e a solução em diferentes cenários, reproduzindo, de forma simulada, os princípios da microfluidica em um ambiente controlado de laboratório. O chip foi colocado ao centro da caixa e ficará na altura entre o sistema de resfriamento e de aquecimento. "Muitas vezes, o sensor de temperatura está no mesmo plano do aquecedor e, portanto, a temperatura medida reflete com precisão a temperatura da parede da câmara mais próxima ao aquecedor, mas não dos lados mais distantes"(Derek Sanchez et al, 2022)[34]. Portanto, foi necessário posicionar o chip ao centro da caixa, 15 cm no comprimento e 7,75 cm na altura. No posicionamento da fotobioestimulação, dispositivo Rapha®, o centro do ambiente controlado foi a referência para encaixar a face superior do dispositivo, como mostra na Fig. 8.

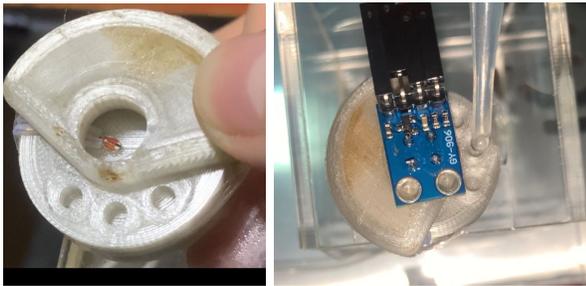


Figura 6: Plataforma microfluídica Eny versão inicial. Na fabricação da nova plataforma microfluídica ,versão inicial, optamos pelo material Poliacido Láctico (PLA) na impressão 3D, impressora 3D Creality Ender-3 V2, por ser um polímero de biocompatibilidade, afinidade celular e de fácil acessibilidade na industria [35]. A esquerda, o termistor está posicionado em cima da câmara de cultivo. Na imagem da direita, o sensor infravermelho está posicionado logo acima da câmara, no orifício circular da tampa, sem interferir no cultivo celular.

E. Testes Experimentais entre sensor infravermelho e termistor NTC

Na extração dos dados, o sistema é composto pelo sensor MLX90614 e o termistor NTC 100K 3mm. Posicionando na parte superior da câmara, o MLX, e dentro da câmara de cultura, o NTC tocando o fluído da câmara, conforme Fig. 6 e 7. Para realização dos testes e implementação da metodologia de coleta, optamos pela solução soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) pois está presente em testes in vitro [37], [38] e pela solução cloreto de sódio 0,9% adicionando 5,4 g de sal para modificar a densidade do líquido. Ao incluir perturbações nos testes, introduzimos ruídos, representados pelo fluxo de ar no ambiente de testes. Assim estabelecendo um cronograma de teste dinâmico no primeiro protótipo do chip, Fig. 6:

- Primeiro, dispositivo Rapha® desligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na tempe-

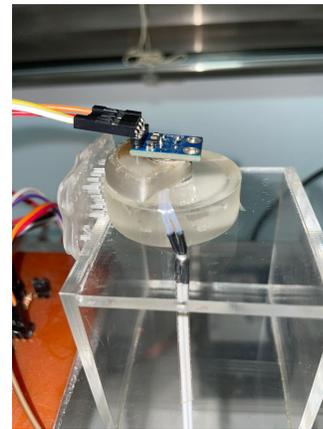


Figura 7: Plataforma microfluídica Eny versão final. Na fabricação final da nova plataforma microfluídica foi utilizado o material resina clear na impressão 3D, impressora 3D da empresa FormLabs modelo Form 3+, utilizada no fabrico de milifluídicas sendo biocompatíveis, resistentes à temperatura e opticamente claras [36]. Na imagem, o termistor (fio de cor branca) está posicionado na câmara de cultivo perto da saída do microcanal e o sensor infravermelho (PCB de cor azul) está posicionado logo acima da câmara, no orifício circular da tampa, sem interferir no cultivo celular.

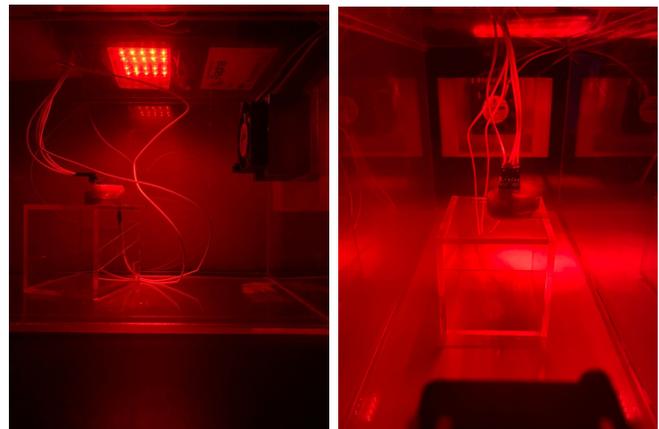


Figura 8: Dispositivo Rapha® posicionado sobre a plataforma microfluídica, conectada aos sensores, de acordo com o segundo teste dinâmico implementado.

ratura estável, sem perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9%;

- Segundo, dispositivo Rapha® ligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, sem perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9%;
- Terceiro, dispositivo Rapha® desligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, com perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9%;
- Quarto, dispositivo Rapha® ligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, com perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9%;

Para o teste no protótipo final do chip, conforme ilustrado na Fig. 7, replicamos a série de testes realizada no chip anterior. Além disso, foram conduzidos testes adicionais para validação da nossa equação, utilizando solução cloreto de sódio 0,9% com adição de 5,4 g de sal.

- Primeiro, dispositivo Rapha® desligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, sem perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4 g de sal;
- Segundo, dispositivo Rapha® ligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, sem perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4 g de sal;
- Terceiro, dispositivo Rapha® desligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, com perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4 g de sal;
- Quarto, dispositivo Rapha® ligado até os sensores (MLX90614 e Termistor NTC 100K) ficarem na temperatura estável, com perturbação, utilizando como líquido o cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4 g de sal;

F. Tratamento de dados - Outliers

A coleta de dados envolveu a realização de quatro série de testes, realizada na versão inicial da nova plataforma com o líquido cloreto de sódio 0,9% e na versão final da nova plataforma com o líquido cloreto de sódio 0,9% e o líquido cloreto de sódio 0,9% com adição de 5,4 g de sal. Notamos que cada teste produziu um número específico de amostras até a estabilização da temperatura.

Para o tratamento dos dados, um dos critérios implementados é que tenhamos o mesmo número de amostras em todos as extrações, contendo cada caso 4 extrações conforme metodologia implementada. E para determinar o conjunto de dados inserido no software MATLAB®, nos baseamos na média dos 4 testes.

Após isso, para retirar os valores discrepantes dos dados coletados, utilizamos a Metodologia para Tratamento de *Outliers* (MTO)[39]. "Os *outliers* são os valores que apresentam um padrão distinto dos demais dados coletados. De outra maneira, acabam sendo valores que não são representativos da população estudada"(Lima, Luís Fernando et al, 2018) [40]. Nesse contexto, empregou-se o Método Boxplot, proposto por John Tukey. O boxplot é uma representação gráfica empregada para exibir informações sobre dados contínuos univariados [41], calculando a média, quartil 1 (valor do conjunto que delimita os 25% menores valores), quartil 3 (é o valor que delimita os 25% maiores valores), variação interquartil (IQR), Eq.1, sendo calculado o Quartil 1 e o Quartil 3 [42], limite superior, Eq.2, e o limite inferior, Eq.3 [43].

$$IQR = Q3 - Q1 \quad (1)$$

$$L_{Sup} = Q1 + (1,5 \times IQR) \quad (2)$$

$$L_{Inf} = Q1 - (1,5 \times IQR) \quad (3)$$

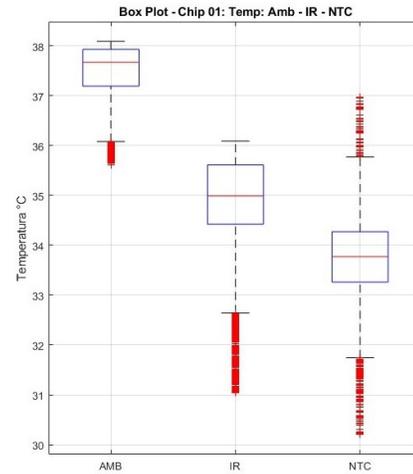


Figura 9: O Boxplot representa as variáveis ambiente, infravermelho e NTC do chip em material PLA. O objetivo principal é analisar os outliers dos sensores, encontrando os valores de 36,09°C e 36,97°C no limite superior, e 31,03°C e 30,2°C no limite inferior, para o sensor infravermelho e o termistor NTC, respectivamente.

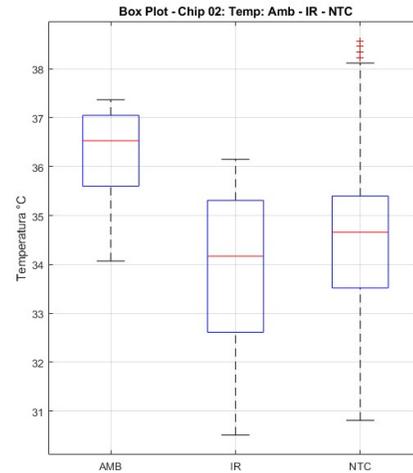


Figura 10: O Boxplot representa as variáveis ambiente, infravermelho e NTC do chip em material resina clear. O objetivo principal é analisar os outliers dos sensores, encontrando os valores de 36,15°C e 38,57°C no limite superior, e 30,51°C e 30,81°C no limite inferior, para o sensor infravermelho e o termistor NTC, respectivamente.

Identificando as discrepâncias encontradas no conjunto de dados do sensor infravermelho e do termistor NTC Fig.9 e Fig.10, retiramos as amostras que ficaram abaixo do limite inferior e acima do limite superior, através do Software MATLAB® utilizando a função *rmoutliers*, no qual detecta e remove valores discrepantes dos dados[44]. Com os novos dados tratados, foi realizado a simulação no software MATLAB® para a realização das análises para determinação da função de transferência.

G. Análise dos dados

1) Sinal aplicado na entrada e dados obtidos na saída:

O sinal aplicado na entrada do sistema desenvolvido, de acordo com o teste dinâmico, foi a temperatura injetada pelos subsistemas laterais da caixa (temperatura ambiente), componentes B e E da Fig. 2, e a saída do sistema é a temperatura coletada por cada sensor. Diante disso, teremos duas análises SISO distintas, a primeira será a temperatura ambiente pela temperatura do sensor infravermelho, Fig. 27, e a segunda será a temperatura ambiente pela temperatura do sensor NTC, Fig. 28.

2) *Ferramentas Computacionais*: Após o tratamento dos dados no software Microsoft Excel® foi adicionado os dados ao MATLAB®. Para isso, foi necessário exportar 3 arquivos do sensor infravermelho e 3 arquivos do termistor NTC 100k para o Excel, contendo cada arquivo uma tabela com 2 colunas. A primeira coluna, entrada, temperatura ambiente (em graus celsius) e a segunda, saída, temperatura (em graus celsius) do sensor ou termistor.

3) *Correlação Cruzada*: Os coeficientes de correlação cruzada são considerados significantes quando ultrapassam o intervalo de confiança, calculado com base em dois desvios-padrão, a um nível de significância de 95% [45]. Para compreender a relação entre o sinal de entrada com o sinal de saída, executamos a função *XCORR* do MATLAB® nos dados de temperatura de entrada e nos dados de temperatura de cada saída. Resultando em um gráfico que mostra o nível de correlação entre entrada e saída, indicando que o valor próximo a 1 possui alto grau de correlação e próximo a 0, baixo grau de correlação.

4) *System Identification Toolbox*: Para importação das planilhas, utilizamos o botão *Import Data*, localizado na janela de comando, executando a função *iddata* e gerando a entrada e saída da seguinte forma:

$$DAT=iddata(nomeplanilha.saída,nomeplanilha.entrada,1)$$

onde a variável saída é a segunda coluna de dados da planilha, podendo ser o sensor ou o termistor e a variável entrada é a primeira coluna de dados da planilha, sendo a temperatura ambiente.

Posteriormente, entramos no aplicativo do MATLAB®, *System Identification*, selecionamos a opção *Data Object* em *Import Data* e preenchemos as informações, Fig. 11.

5) *Seleção da Função de Transferência*: Para a seleção da equação da função de transferência que descreve a temperatura na câmara de cultivo do OoC, foram realizadas as análises, utilizando como base a simulação de quatro possibilidades, 2 polos e 1 zero, 3 polos e 1 zero, 3 polos e 2 zeros e por fim 4 polos e 2 zeros:

- 1° - Análise do FIT (Medida da qualidade do ajuste a resposta simulada e os dados de referência) da equação, tendo como critério o valor mais próximo de 100%;
- 2° - Análise da Resposta Transiente (resposta ao longo do tempo, parte inicial do sinal, antes de atingir o

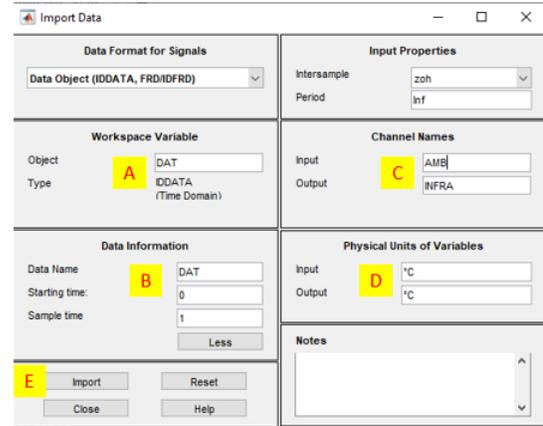


Figura 11: Informações requisitadas na janela do *Import Data* para análise dos dados: A - *workspace variable*, nome dado para a variável igualada a função *iddata* (*DAT*), preenchendo automaticamente os dados. B - *Starting time* = 0. C - *Channel names*, nome das variáveis das planilhas do Excel (*AMB* e *INFRA*) e (*AMB* e *NTC*), entrada e saída respectivamente. D - *Physical Unites of Variables*, unidade de medida (°C ou Celsius). E - *Import*.

estado estável), considerando subida constante do sinal de entrada em relação ao tempo [46].

- 3° - Análise do Tempo de Subida, com um valor que seja consideravelmente rápido, porém não sendo uma subida brusca [47], [48], [49].

III. RESULTADOS

Baseado nos dados empíricos adquiridos *in situ*, utilizando sensor invasivo (NTC) e não invasivo (infravermelho), conduzimos uma análise abrangente que através da identificação do nosso sistema e realizando os tratamentos dos dados coletados, possibilitou a análise da simulação de cada sensor, observando a resposta transitória, da função de transferência, do FIT e correlação cruzada. Realizando a simulação no software MATLAB®, utilizou-se quatro possibilidades na escolha dos polos e zeros, sendo elas: 2 polos e 1 zero, 3 polos e 1 zero, 3 polos e 2 zeros e por fim, 4 polos e 2 zeros como parte do processo de caracterização do sistema implementado. Sendo testado também com outras possibilidades. Com isso, selecionamos as funções de transferência obtida por identificação de sistema para a plataforma PLA e resina clear, que representa de forma satisfatória o comportamento dinâmico da temperatura no sistema para cada sensor.

A. Termistor NTC

As características fornecidas pelo sensor NTC foram geradas a partir de 3 polos e 2 zeros resultando no FIT de 7,236% e de 4 polos e 2 zeros resultando no FIT de 20,91%. Apresentando as funções de transferência de terceira e quarta ordem, Eq.4 e Eq.5, respectivamente. A equação 4 foi referente ao chip em material PLA com o soro fisiológico e a equação 5 foi referente ao chip em material resina clear com o soro fisiológico.

$$\frac{5,379S^2 + 0,00304S + 1,554 \cdot 10^{-05}}{S^3 + 5,958S^2 + 0,003269S + 1,729 \cdot 10^{-05}} \quad (4)$$

$$\frac{0,01194S^2 + 0,01288S + 4,894 \cdot 10^{-05}}{S^4 + 0,7052S^3 + 0,3155S^2 + 0,01468S + 5,137 \cdot 10^{-05}} \quad (5)$$

O sensor coletou dados de forma razoável, pois ocorria picos discrepantes de leitura da temperatura no decorrer do processo, fazendo com que fosse refeito o mesmo teste três vezes utilizando três termistores NTC diferentes em cada teste. Com os dados de entrada, temperatura ambiente (em graus Celsius), obtidos através do sensor infravermelho e com os dados de saída, temperatura na câmara (em graus Celsius), obtidos através do termistor, observamos que a correlação cruzada foi bem próxima a 1, como mostra na Fig.12. E a resposta transiente obtida em cada chip através dos polos e zeros selecionados, teve o tempo de subida e de estabilização satisfatório para o sistema implementado Fig.14 e Fig.15.

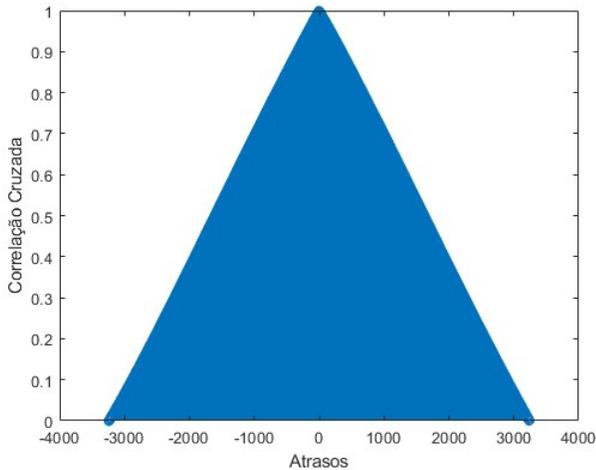


Figura 12: Correlação cruzada com valor de 0,9995 entre a entrada ambiente e saída NTC.

Verificamos que o sinal de saída gerado pelo NTC possuía muito ruído, Fig.13, o que justificava o baixo FIT calculado.

Afim de se validar as equações encontradas pelo termistor NTC, aplicamos os dados da coleta na plataforma microfluídica em material resina clear com a solução cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4g de sal. Obtendo a porcentagem de validação de cada função de transferência Fig. 16 e Fig. 17.

B. Infravermelho

As características fornecidas pelo sensor infravermelho, geradas a partir de 2 polos e 1 zero resultando no FIT de 72,95% e de 3 polos e 2 zeros resultando no FIT 97,59%. Apresentando as funções de transferência de segunda ordem e terceira ordem, Eq.6 e Eq. 7, respectivamente. A equação 6 foi referente ao chip em material PLA com o soro fisiológico e a equação 7 foi referente ao chip em material resina clear com o soro fisiológico.

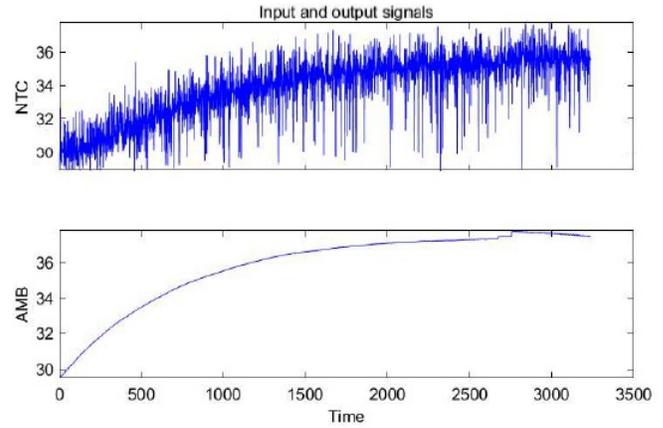


Figura 13: Sinal de entrada e sinal de saída, ambos pelo tempo do termistor NTC.

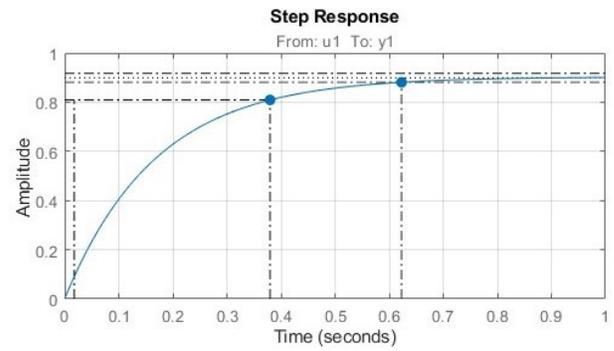


Figura 14: Resposta transiente de 0,623 segundos e tempo de subida de 0,362 segundos do sensor NTC para a FT de 3 polos e 2 zeros na plataforma em material PLA.

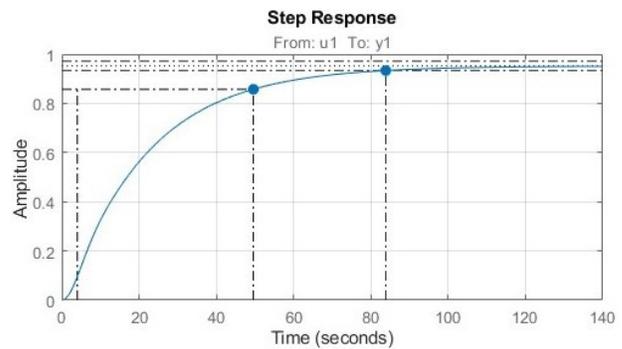


Figura 15: Resposta transiente de 83,8 segundos e tempo de subida de 45,6 segundos do sensor NTC para a FT de 4 polos e 2 zeros na plataforma em material resina clear.

$$\frac{821,2S + 1,147}{S^2 + 875,4S + 1,222} \quad (6)$$

$$\frac{0,01194S^2 + 0,01288S + 4,894 \cdot 10^{-05}}{S^4 + 0,7052S^3 + 0,3155S^2 + 0,01468S + 5,137 \cdot 10^{-05}} \quad (7)$$

O sensor respondeu de forma satisfatória, tanto na sua usabilidade quanto na precisão. Com os dados de entrada (temperatura ambiente) e saída (temperatura do infravermelho),

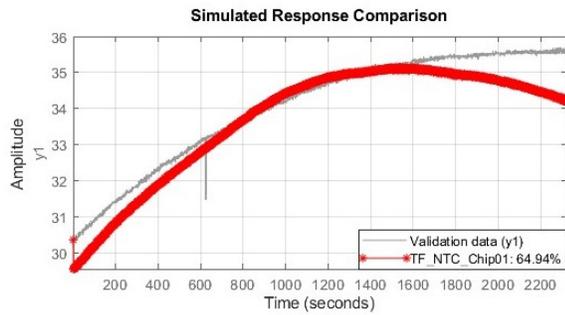


Figura 16: Gráfico de validação: dados coletados no chip, em material resina clear, com a solução cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4g de sal para validar a função de transferência 4 referente ao chip em PLA com soro fisiológico. Validação de 64,94%.

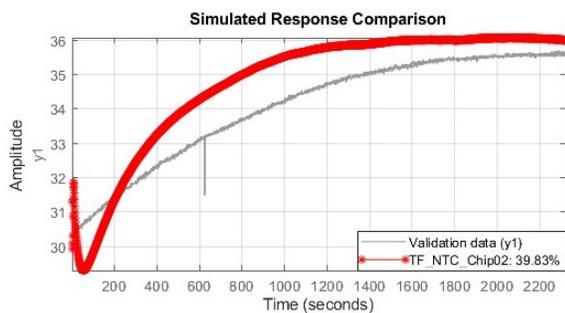


Figura 17: Gráfico de validação: dados coletados no chip, em material resina clear, com a solução cloreto de sódio 0,9% adicionado 5,4g de sal para validar a função de transferência 5 referente ao chip em resina clear com soro fisiológico. Validação de 39,83%.

ambos coletados pelo sensor MLX90614 e em graus Celsius, observamos que a correlação cruzada ficou bem próxima a 1, como mostra na Fig.18 e a resposta transiente apresentou resultados satisfatórios, Fig. 20 e Fig.21.

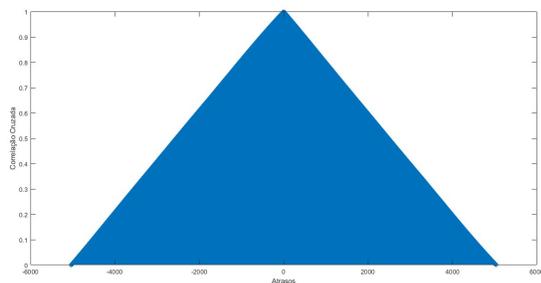


Figura 18: Correlação cruzada com valor de 0,9998 entre a entrada ambiente e saída infravermelho.

Tanto antes quanto após retirarmos os valores discrepantes, verificamos que o sinal de saída gerado pelo infravermelho, possuía baixo ruído, Fig.19, o que justificava o alto valor de correlação calculada e o alto FIT gerado.

Ao validar as equações obtidas pelo sensor infravermelho, implementamos os dados coletados na plataforma micro-

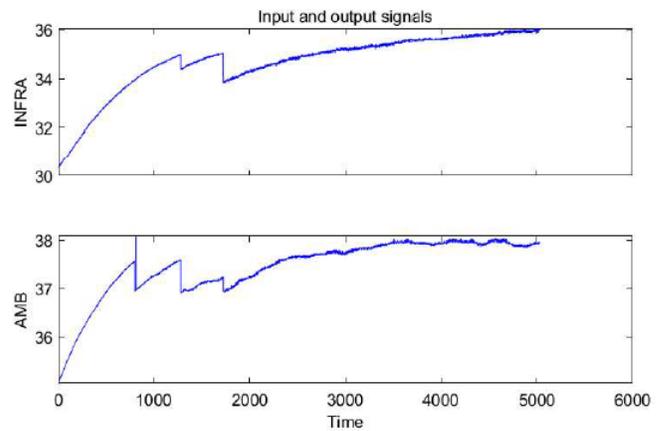


Figura 19: Sinal de entrada e sinal de saída, ambos pelo tempo do sensor infravermelho.

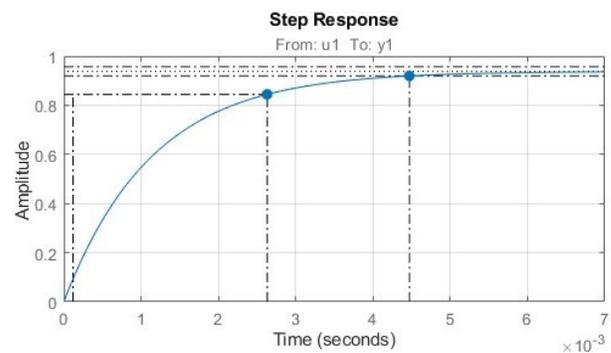


Figura 20: Resposta transiente de 0,00447 segundos e tempo de subida de 0,00251 segundos do sensor infravermelho para a FT de 2 polos e 1 zeros na plataforma em material PLA.

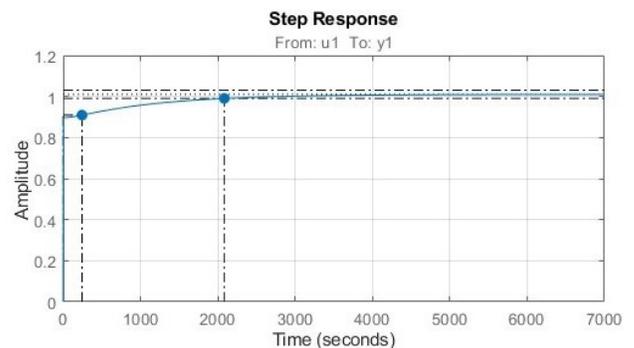


Figura 21: Resposta transiente de $2,08 \cdot 10^3$ segundos e tempo de subida de 243 segundos do sensor infravermelho para a FT de 3 polos e 2 zeros na plataforma em material resina clear.

fluidica utilizando material resina clear com solução de cloreto de sódio de 0,9%, contendo 5,4 g de sal adicionados. Isso permitiu obter as porcentagens de validação para cada função de transferência, Fig. 22 e Fig. 23.

C. Comparação entre sensor infravermelho e termistor NTC

Referente as análises dos resultados obtidos na simulação do software MATLAB® do sensor e termistor, verificamos

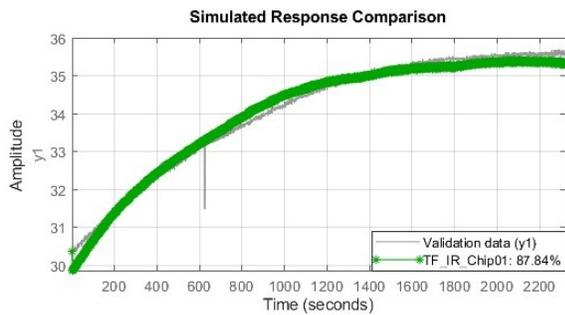


Figura 22: Ao aplicar os dados coletados no chip, utilizando material resina clear e uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, com adição de 5,4g de sal para validar a função de transferência 6 referente ao chip em PLA com soro fisiológico, alcançamos uma taxa de validação de 87,84%.

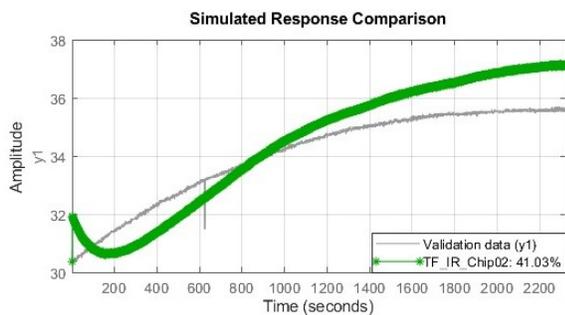


Figura 23: Ao aplicar os dados coletados no chip, utilizando material resina clear e uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, com adição de 5,4g de sal para validar a função de transferência 7 referente ao chip em resina clear com soro fisiológico, alcançamos uma taxa de validação de 41,03%.

que o infravermelho se destacou em comparação com o NTC, podendo ser visualizados no gráfico da correlação cruzada 18, resposta transiente 20, validação 22, medida da qualidade do ajuste a resposta simulada e os dados de referência (FIT) e na usabilidade como mostra o posicionamento, Fig.6 do mesmo perante a plataforma microfluídica.

Após a análise dos dados coletados, ficou evidente a diferença de temperatura entre a câmara de cultivo do dispositivo Eny e o ambiente controlado adjacente. É importante ressaltar que o ambiente controlado não reflete necessariamente a temperatura *in situ* da câmara de cultivo. Observamos, também, que a ativação do LED do equipamento terapêutico Rapha resultou em um aumento significativo de temperatura no local. Os dados tratados revelaram uma diferença de até 4,769 °C entre a temperatura ambiente e a temperatura registrada pelo sensor infravermelho na câmara de cultivo. Por outro lado, o termistor NTC apresentou uma discrepância de até 8,22 °C em relação à temperatura ambiente, evidenciando a variação térmica existente entre esses ambientes específicos e ressaltando a importância de compreender e controlar precisamente esses fatores no contexto dos estudos realizados.

IV. DISCUSSÃO

Atualmente, a estabilidade dos parâmetros ambientais como pH, temperatura ($\sim 37^{\circ}\text{C}$), umidade ($\sim 95\%$) e a composição da atmosfera gasosa (níveis de CO_2/O_2) ao redor do meio de cultura celular é assegurada por incubadoras [50], [51]. Esses fatores são cruciais para o crescimento otimizado e a máxima produtividade das culturas celulares. Contudo, variações nesses parâmetros podem desencadear estresse nas células, levando a respostas que vão desde ativação de vias de sobrevivência até o início da senescência [51], [52].

Especificamente, as flutuações de temperatura recorrentes no ambiente das culturas celulares devem ser monitoradas de perto, pois podem impactar profundamente os experimentos. Tais variações podem decorrer de diferenças entre a temperatura ajustada na incubadora e a temperatura real das células, frequência e duração da abertura da porta da incubadora, bem como o tempo em que as células permanecem fora dela para inspeção. Sobretudo, o tempo fora da incubadora é um fator crítico e variável que provavelmente afeta significativamente a saúde celular. A queda da temperatura do meio de cultura para a ambiente leva a uma redução considerável no crescimento celular e acumulação de células na fase G1. Surpreendentemente, a taxa exata de redução da temperatura das culturas celulares quando fora da incubadora é desconhecida na comunidade científica [51], [53]. Essa lacuna nos motivou a realizar estes experimentos, visando monitorar precisamente a temperatura *in situ* das culturas celulares.

A. Equipamento Rapha®

Durante as análises referente aos testes experimentais entre sensor infravermelho e termistor NTC, aplicados durante a metodologia. O equipamento permaneceu ligado, nas extrações em que foi necessário sua utilização, por 40,1306 minutos em média para cada extração, tempo no qual está sujeito a variação dependendo da temperatura do laboratório. Foi verificado que com a utilização do equipamento Rapha® a temperatura aumenta em relação aos testes que não utilizam o mesmo. Podendo ser visualizados como exemplo na Fig. 24 e Fig. 25 do sensor infravermelho que teve a melhor taxa de validação Fig.22, nas amostras escolhidas aleatoriamente, no mesmo ponto, a temperatura é maior com o Rapha®, mostrando que a temperatura subiu $0,82^{\circ}\text{C}$ após adicionar o Rapha®.

B. Material

Com objetivo de entender a influência do material na distribuição de temperatura na câmara de cultivo das plataformas microfluídicas, realizamos as análises dos novos dados resultantes da remoção de outliers do sensor com maior taxa de validação, infravermelho, como exemplo para visualização, na plataforma impressa em PLA. Observamos que 446 valores foram identificados e retirados devido à sua natureza discrepante. Ao realizar a mesma análise no chip fabricado em resin clear, constatamos a ausência de outlier, Fig. 26. É relevante destacar que essas avaliações foram conduzidas tanto nas extrações com o uso do dispositivo Rapha® quanto na ausência dele.

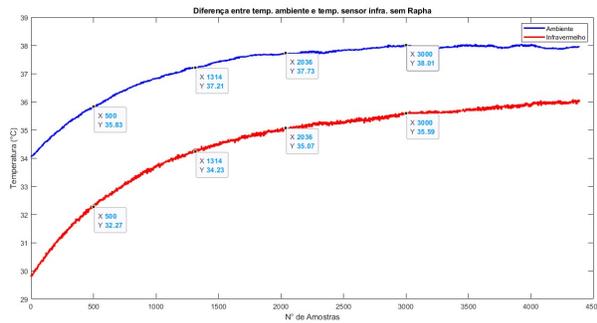


Figura 24: Gráfico da diferença entre temperatura ambiente e temperatura do sensor infravermelho sem Rapha®, em análise de três pontos específicos: 500, 1314 e 2036. A média das diferenças entre esses pontos selecionados é de 3,06°C.

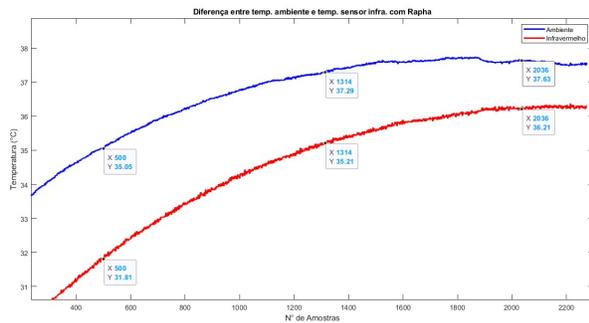


Figura 25: Gráfico da diferença entre temperatura ambiente e temperatura do sensor infravermelho com Rapha®, em análise de três pontos específicos: 500, 1314 e 2036. A média das diferenças entre esses pontos selecionados é de 2,24°C

Diante desses resultados o material resina clear desempenha um papel significativo na estabilidade térmica [36], atenuando ou até mesmo eliminando variações abruptas de temperatura, representadas pelos outliers.

C. Diferença da temperatura ambiente e temperatura na câmara de cultivo

Visto que foi selecionado os melhores modelos, baseando na porcentagem de validação, entre cada tipo de sensor Fig.16 Fig.22 , analisamos de forma macro, onde identificamos a média da diferença entre a temperatura dentro do sistema controlado (ambiente) e a temperatura real dentro da câmara do OoC. Para análise, observamos pontos aleatórios no sensor e no termistor: 500, 1314, 2036 e 3000 das amostras, em relação a temperatura ambiente, Fig.27 e Fig.28 e o ponto com maior discrepância de temperatura entre o ambiente e o valor registrado em cada sensor.

V. CONCLUSÃO

A validação mais condizente com a resposta esperada do sistema, foi do infravermelho utilizado na plataforma microfluídica em PLA com o soro fisiológico. Embora este sensor não tenha alcançado o FIT mais elevado, destacou-se por apresentar tempos de estabilização e subida mais satisfatórios.

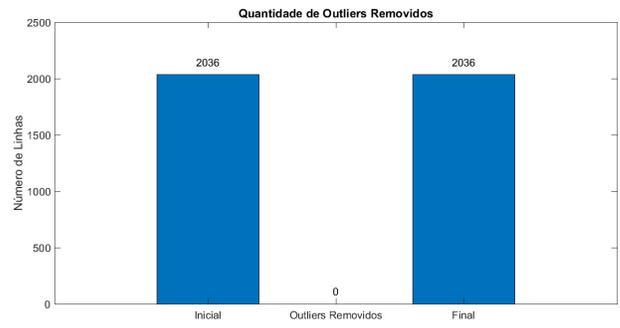
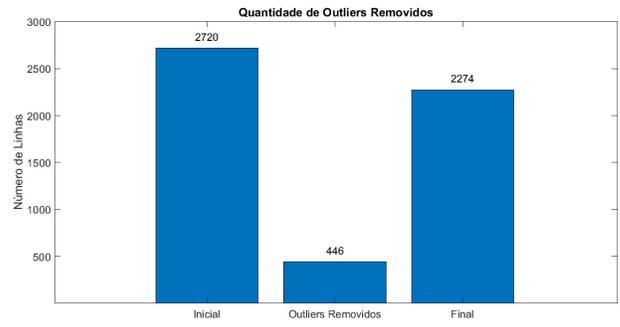


Figura 26: O gráfico superior, foram identificados 446 outliers, referente a plataforma em material PLA. No gráfico inferior, não existe outliers, referente a plataforma em material resina clear.

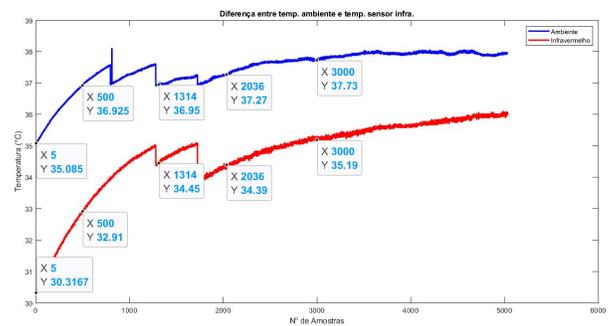


Figura 27: Nos pontos especificados, observamos a diferença média de 2,984°C entre os pontos selecionados e a média da diferença entre todos os pontos de amostras é de 2,764°C no sensor infravermelho. Tendo como maior discrepância, amostra 5°, com o valor de 4,769°C.

Na usabilidade, posicionamento e ruído, o sensor infravermelho sobressaiu de forma positiva, demonstrando uma baixa variância na leitura da variável, especialmente durante o monitoramento em tempo real.

Portanto, a equação que descreve a variável temperatura por meio de modelagem matemática na identificação do sistema é de segunda ordem composto por 2 polos e 1 zero, com validação que analisa a representação precisa do comportamento do sistema pelo modelo matemático, alcançando uma taxa superior a 80%. Isso viabiliza a implementação em outras plataformas microfluídicas.

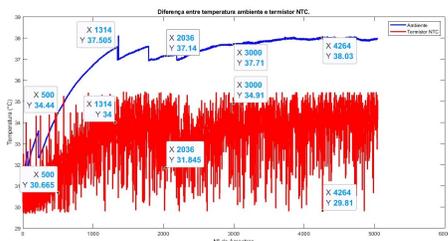


Figura 28: Nos pontos especificados, observamos a diferença média de 3,844°C entre os pontos selecionados e a média da diferença entre todos os pontos de amostras, é de 3,686°C no termistor NTC. Tendo como maior discrepância, amostra 4262°, com o valor de 8,22°C.

VI. AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio e o patrocínio da Universidade de Brasília, da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), da Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC) e da Deputada Federal Erika Kokay.

REFERÊNCIAS

- [1] Europarl, “Bem-estar e proteção dos animais: a legislação da ue,” <https://www.europarl.europa.eu/>, 2018.
- [2] J. Tannenbaum and B. T. Bennett, “Russell and burch’s 3rs then and now: The need for clarity in definition and purpose,” *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, vol. 54, pp. 120–132, 2015.
- [3] Y. S. Zhang, “Modular multi-organ-on-chips platform with physicochemical sensor integration,” in *2017 IEEE 60th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS)*. IEEE, 2017, pp. 80–83.
- [4] H. L. Ma, A. C. Urbaczek, F. Zeferino Ribeiro de Souza, P. Augusto Gomes Garrido Carneiro Leão, J. Rodrigues Perussi, and E. Carrilho, “Rapid fabrication of microfluidic devices for biological mimicking: A survey of materials and biocompatibility,” *Micromachines*, vol. 12, no. 3, p. 346, 2021.
- [5] C. Smith, “Data assisted-modeling of the liver organ on a chip dynamics,” 2022.
- [6] Y. Zheng, J. Chen, M. Craven, N. W. Choi, S. Totorica, A. Diaz-Santana, P. Kermani, B. Hempstead, C. Fischbach-Teschl, J. A. López *et al.*, “In vitro microvessels for the study of angiogenesis and thrombosis,” *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 109, no. 24, pp. 9342–9347, 2012.
- [7] V. Lecault, M. VanInsberghe, S. Sekulovic, D. J. Knapp, S. Wohrer, W. Bowden, F. Viel, T. McLaughlin, A. Jarandehi, M. Miller *et al.*, “High-throughput analysis of single hematopoietic stem cell proliferation in microfluidic cell culture arrays,” *Nature methods*, vol. 8, no. 7, pp. 581–586, 2011.
- [8] J.-Y. Lin, K.-Y. Lo, and Y.-S. Sun, “A microfluidics-based wound-healing assay for studying the effects of shear stresses, wound widths, and chemicals on the wound-healing process,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, p. 20016, 2019.
- [9] B. J. Kim and M. Wu, “Microfluidics for mammalian cell chemotaxis,” *Annals of biomedical engineering*, vol. 40, pp. 1316–1327, 2012.
- [10] F. Cantoni, G. Werr, L. Barbe, A. M. Porras, and M. Tenje, “A microfluidic chip carrier including temperature control and perfusion system for long-term cell imaging,” *HardwareX*, vol. 10, p. e00245, 2021.
- [11] T. F. SANTANA, “Análise da inflamação e estresse oxidativo no processo de cicatrização tecidual após o uso combinado de lipossomas com curcumina em biomembranas de látex natural e ledterapia para regeneração tecidual em portadores de Úlcera diabética,” *Universidade de Brasília*, 1984.
- [12] V. Vieira, “Projeto rapha acelera cura para o pé diabético,” <https://www.unbciencia.unb.br/exatas/68-engenharia-eletronica/539-projeto-rapha-acelera-cura-para-o-pe-diabetico>, 2017.
- [13] A. C. D. SILVA, “Equipamento rapha® para a cura do pé diabético: Uma abordagem translacional em saúde,” *Universidade de Brasília*, 2021.
- [14] A. A. R. Coelho and L. dos Santos Coelho, *Identificação de sistemas dinâmicos lineares*, 2004.
- [15] K. OGATA, *ENGENHARIA DE CONTROLE MODERNO*. Pearson Education.
- [16] M. V. C. et al, “Identificação não-linear caixa-cinza: uma revisão e novos resultados,” 2004.
- [17] M. A. M. R. et al, “Deep learning for black-box modeling of audio effects,” *Applie Sciencs*, vol. 10, 2020.
- [18] L. A. Aguirre, *Introdução à Identificação de Sistemas—Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais*. Editora UFMG.
- [19] N. Filipovic, M. Nikolic, and T. Sustersic, “Simulation of organ-on-a-chip systems,” in *Biomaterials for Organ and Tissue Regeneration*. Elsevier, 2020, pp. 753–790.
- [20] N. O. Olenq and J. Reifman, “Hybrid approaches to physiologic modeling and prediction,” *Biomonitoring for Physiological and Cognitive Performance during Military Operations*, vol. 5797, p. 193, 2005.
- [21] L. Ljung, “System identification - theory for the user,” *Prentice Hal*, 1999.
- [22] G. C. Goodwin and K. S. Sin, “Adaptive filtering, prediction and control,” *Prentice Hal*, 1984.
- [23] I. F. de Santa Catarina, “Qual a melhor forma de medir a temperatura do corpo?” 2020.
- [24] B. Lathi, *Sinais e Sistemas Lineares - 2.ed.* Bookman.
- [25] W. B. CORREIA, “Contribuições ao estudo de sistemas siso e mimo com atraso de transporte,” *UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ*, 2016.
- [26] M. C. Bittencourt, “Identificação de sistemas dinâmicos lineares – métodos paramétricos e não paramétricos,” *Universidade de Brasília*, 2007.
- [27] N. S. Nise, *Engenharia de Sistemas de Controle*. GEN LTC.
- [28] M. M. Systems, “Mlx90614 infrared thermometer,” <https://www.melexis.com/-/media/files/documents/datasheets/mlx90614-datasheet-melexis.pdf>, 2019, accessed: April 24, 2023.
- [29] M. I. of Technology, “Reprap hotend thermistor ntc 3950 100k with 1m cable,” http://fab.cba.mit.edu/classes/863.18/CBA/people/erik/reference/11_NTC-3950-100K.pdf, accessed: Sept 07, 2023.
- [30] EasyEDA, <https://easyeda.com/>, accessed: Sept 07, 2023.
- [31] A. C. D. SILVA, “Quipamento rapha® para a cura do pé diabético: Uma abordagem translacional em saúde,” *Universidade de Brasília*, p. 1., 2021.
- [32] P. F. M. et al, “Avaliação dos efeitos do led na cicatrização de feridas cutâneas em ratos wistar,” *Fisioterapia Brasil*, vol. 11, no. 6, pp. 428–432, 2010.
- [33] A. G. D. DANTAS, “O dispositivo rapha como inovação tecnológica em saúde: Em busca das representações sociais dos idosos portadores de pes diabéticos,” 2021.
- [34] D. S. et al, “3d printing-enabled uniform temperature distributions in microfluidic devices,” *Lab Chip*, vol. 22, pp. 4393–4408., 2022.
- [35] Y. B. et al, “Surface modification of aliphatic polyester to enhance biocompatibility,” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 7, 2019.
- [36] FormLabs, “Desktop millifluidics with sla 3d printing,” p. 3, 2020.
- [37] S. R. A. N. et al, “In vitro assessment of cytotoxicity and estrogenicity of vivera® retainers,” *University of Zurich*, 2018.
- [38] T. P. et al, “Oral epithelial cell reaction after exposure to invisalign plastic material,” *AJO-DO*, 2014.
- [39] B3, “Empréstimo de ativos metodologia para tratamento de outliers,” https://www.b3.com.br/data/files/2A/73/65/8C/0A91C6101FBA8CB6DC0D8AA8/Metodologia_de_Tratamento_de_Outlier.pdf.
- [40] R. C. Brizeno, “Identificação de outliers para detectar riscos de gestão,” *Universidade Federal Rural de Pernambuco*, 2018.
- [41] S. Seo, “A review and comparison of methods for detecting outliers in univariate data sets,” *Kyunghee University*, 2002.
- [42] M. M. R. Instituto Federal de Santa Catarina, “Estatística,” <https://www.inf.ufsc.br/~marcelo.menezes.reis/AED05.pdf>.
- [43] B. F. d. S. et al Universidade Federal de Santa Maria, “Minicurso de estatística básica: Introdução ao software r,” https://www.uft.edu.br/engambiental/prof/catalunha/arquivos/r/r_bruno.pdf, 2009.
- [44] MathWorks, “rmoutliers,” <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/rmoutliers.html>.

- [45] S. L. Russo and M. E. Camargo, "Função de transferência: uma técnica complementar na aplicação de gráficos de controle," *Rev. Eletrônica Produção Engenharia*, vol. 1, pp. 95–106, 2008.
- [46] "Sistemas de controle i," *UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE*, 2003.
- [47] C. H. F. dos Santos, "Análise da resposta transitória," *Universidade Estadual do Oeste do Paraná*.
- [48] L. B. de Almeida, "Resposta no tempo de sistemas de primeira e de segunda ordem só com pólos," 2011.
- [49] F. N. Borgues, "Sistemas de controle," *PUC GOIAS*.
- [50] R. Ponte, V. Giagka, and W. A. Serdijn, "Design and custom fabrication of a smart temperature sensor for an organ-on-a-chip platform," in *2018 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*. IEEE, 2018, pp. 1–4.
- [51] R. M. da Ponte, N. Gaio, H. van Zeijl, S. Vollebregt, P. Dijkstra, R. Dekker, W. A. Serdijn, and V. Giagka, "Monolithic integration of a smart temperature sensor on a modular silicon-based organ-on-a-chip device," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 317, p. 112439, 2021.
- [52] J. Dornhof, J. Kieninger, H. Muralidharan, J. Maurer, G. A. Urban, and A. Weltin, "Microfluidic organ-on-chip system for multi-analyte monitoring of metabolites in 3d cell cultures," *Lab on a Chip*, vol. 22, no. 2, pp. 225–239, 2022.
- [53] G. A. Clarke, B. X. Hartse, A. E. Niaraki Asli, M. Taghavimehr, N. Hashemi, M. Abbasi Shirsavar, R. Montazami, N. Alimoradi, V. Nasirian, L. J. Ouedraogo *et al.*, "Advancement of sensor integrated organ-on-chip devices," *Sensors*, vol. 21, no. 4, p. 1367, 2021.



Karoany Maria Aos 24 anos de idade, graduanda em Engenharia Eletrônica, pela Universidade de Brasília. Pesquisadora, CNPq do Núcleo de Desenvolvimento de Pesquisas e Inovação em Organ-on-a-chip e Engenharia de Tecidos (EngOoC - UnB). Possui experiência na área Engenharia Elétrica e Engenharia Clínica, tendo estagiado na engenharia elétrica da empresa Ball Corporation BPSA e na engenharia clínica do Hospital de Base (IHB) e nas Unidades de Pronto Atendimento (UPAs). Atualmente estagiando na engenharia clínica Instituto

de Medicina Nuclear e Endocrinologia de Brasília (IMEB). Conhecimentos e habilidades no desenvolvimento de circuitos de média complexidade, força e controle; conhecimento em lógica de programação Ladder, hábil em criar programas de máquinas de baixa complexidade e editar programas já desenvolvidos – com especialidade em PLCs Rockwell – entre outras alterações menores; parametrização, ligação e startup de inversores de frequência – especialidade em inversores Allen Bradley; ligação de motores trifásicos; utilização de instrumentos de medição elétrica, manutenção em equipamentos hospitalares e construção de bancada de testes para bio-dispositivos.



Christian França Aos 25 anos de idade, graduando em Engenharia Eletrônica pela Universidade de Brasília. Pesquisador CNPq do Núcleo de Desenvolvimento de Pesquisas e Inovação em Organ-on-a-Chip e Engenharia de Tecidos (EngOoC - UnB). Possui experiência em engenharia clínica tanto na gestão do parque tecnológico hospitalar quanto na manutenção em bancada, tendo estagiado na engenharia clínica no Hospital DF Star (Rede D'or), Hospital de Base do Distrito Federal (IHB) e nas Unidades de Pronto Atendimento (UPAs).

Tive experiência com eletrônica aeroespacial, participando como líder do núcleo de aviônica da Capital Rocket Team. Estagiei em engenharia de infraestrutura crítica no Centro de Operações Espaciais Principal, complexo TIER IV comandado pela Telebras S.A e pela Força Aérea Brasileira. Possui habilidades em eletrônica analógica, construção de bancada de testes para bio-dispositivos, boa escrita científica e proatividade em resolução de problemas.



Ana Silva Doutoranda em Sistemas Mecatrônicos pela Universidade de Brasília (PPMEC / UnB), e mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade de Brasília (PPGEB / UnB). Possui Bacharelado em Fisioterapia pelo Centro Universitário Ateneu (UNIATENEU), em Fortaleza-CE. Técnica em Informática pela Escola Técnica Estadual de São Paulo, com ênfase em desenvolvimento de softwares e gestão de sistemas operacionais. Membro Pesquisadora do Laboratório de Engenharia e Biomaterial (BioEngLab), da Faculdade do Gama da Universidade de Brasília. Pesquisadora no Núcleo de Desenvolvimento de Pesquisas e Inovação em Organ-on-a-chip e Engenharia de Tecidos (Organ.on.a.chip / UnB). Foi bolsista da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP-CE), exercendo a gestão de um ensaio clínico randomizado em um projeto de Pesquisa Para o SUS (PPSUS), no âmbito do desenvolvimento de novas tecnologias para o tratamento da Diabetes Mellitus e suas complicações. Foi bolsista CAPES e participou de grupos de Pesquisa em Inovação tecnológica na Universidade Federal do Ceará (UFC), durante o período de 2020 a 2022. Principais linhas de estudo: Engenharia tecidual, Métodos Alternativos ao uso de animais em Pesquisa, Organ-on-a-chip, Microfluídica, Diabetes, Pé Diabético, cicatrização de feridas crônicas, fotobiomodulação e Pesquisa Translacional em Saúde.



Suélia Rosa Graduada em Engenharia Eletrônica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) em 2003. Mestra em Engenharia Eletrônica / Mecatrônica - Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA) em 2005. Doutorado em Engenharia Eletrônica - Biomédica pela Universidade de Brasília (2008). Pós-doutorado (2013) no Media Lab no Massachusetts Institute of Technology (MIT), com ênfase na interface entre homem e máquina. Atualmente, é professora associada IV na Universidade de Brasília (UnB), e ministra disciplinas para

turmas de graduação e pós-graduação. Pesquisadora e Fundadora dos Laboratórios de Engenharia e Inovação (LEI) Faculdade do Gama da Universidade de Brasília (FGA/UnB), Laboratório de Engenharia e Biomaterial (BioEngLab) FGA/UnB, e do Núcleo de Pesquisas e Inovação em Organ-on-a-chip e Engenharia de Tecidos (Organ.on.a.chip/UnB). No cenário internacional, desempenhou papel importante como Chair Chapter Center-North R9 Latin America, mantendo sua posição de destaque na IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers) com a distinção de Senior Membership. Membro ativo de importantes sociedades científicas, como a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica (SBEB) e ABCM Committee of Nonlinear and Chaotic Phenomena. Atua na área da Pesquisa Translacional em Saúde, dedicando-se ao ecossistema de PDI, com experiência no desenvolvimento de equipamentos médicos, ensaios pré-clínicos e clínicos, certificação ANVISA e transferência tecnológica. Dedicase à engenharia biomédica, na área de engenharia de tecidos, trabalhando com métodos alternativos ao uso de animais. Suas linhas de pesquisa abrangem o desenvolvimento de plataformas Organs-on-a-Chip, aplicação da microfluídica, e a exploração de ensaios in silico com ênfase em bond graph para compreender e prever o comportamento de sistemas biológicos. Além disso, suas investigações incluem o uso do biomaterial látex, fotobioestimulação, tratamento de feridas crônicas, bem como o desenvolvimento de equipamentos para tratamento de carcinoma hepatocelular de forma menos invasiva, e ablação cardíaca. Seu compromisso com a inovação e a busca por alternativas éticas na pesquisa biomédica são voltadas para promover impacto científico e social de larga escala, que transcende as fronteiras da pesquisa translacional em âmbito nacional e internacional.