

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Dispositivo vestível para medição contínua da taxa de bilirrubina em recém-nascidos”

Mestrando: Otto Henrique Cezar e Silva

Orientador: Dr. Rodrigo Fernando Bianchi

Ouro Preto, Março de 2020

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Dispositivo vestível para medição contínua da taxa de bilirrubina em recém-nascidos”

Proposta de Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências com ênfase em Física de Materiais da FIMAT-UFOP, como parte integrante dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física de Materiais

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Fernando Bianchi

Ouro Preto, Março de 2020

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586d Silva, Otto Henrique Cezar e.
Dispositivo vestível para medição contínua da taxa de bilirrubina em recém-nascidos. [manuscrito] / Otto Henrique Cezar e Silva. - 2020.
97 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Fernando Bianchi.
Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto. Departamento de Física. Programa de Ciências.
Área de Concentração: Física de Materiais.

1. Tecnologia vestível. 2. Icterícia neonatal. 3. Bile. I. Bianchi, Rodrigo Fernando. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 004.3:61

Bibliotecário(a) Responsável: Celina Brasil Luiz - CRB6 - 1589

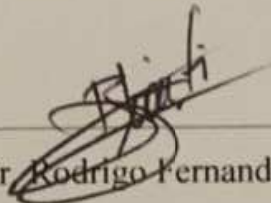


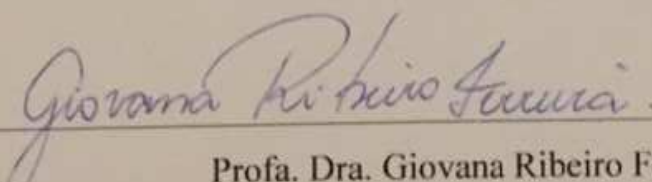
Ministério da Educação
Universidade Federal de Ouro Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências - Física de Materiais
ICEB - Campus - Morro do Cruzeiro
Ouro Preto - MG - CEP 35.400-000
Fone: (031)3559-1669
E-mail: secretaria@fimat.ufop.br

***“Dispositivo vestível para medição da taxa de
bilirrubina em recém-nascidos”***

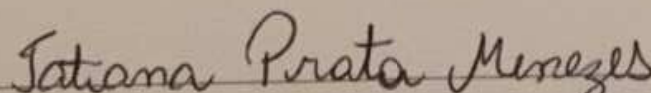
Autor: Otto Henrique Cezar e Silva

Dissertação defendida e aprovada, em 18 de março de 2020, pela banca examinadora constituída pelos professores:


Prof. Dr. Rodrigo Fernando Bianchi
Universidade Federal de Ouro Preto


Profa. Dra. Giovana Ribeiro Ferreira

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri


Dra. Tatiana Prata Menezes

Universidade Federal de Ouro Preto

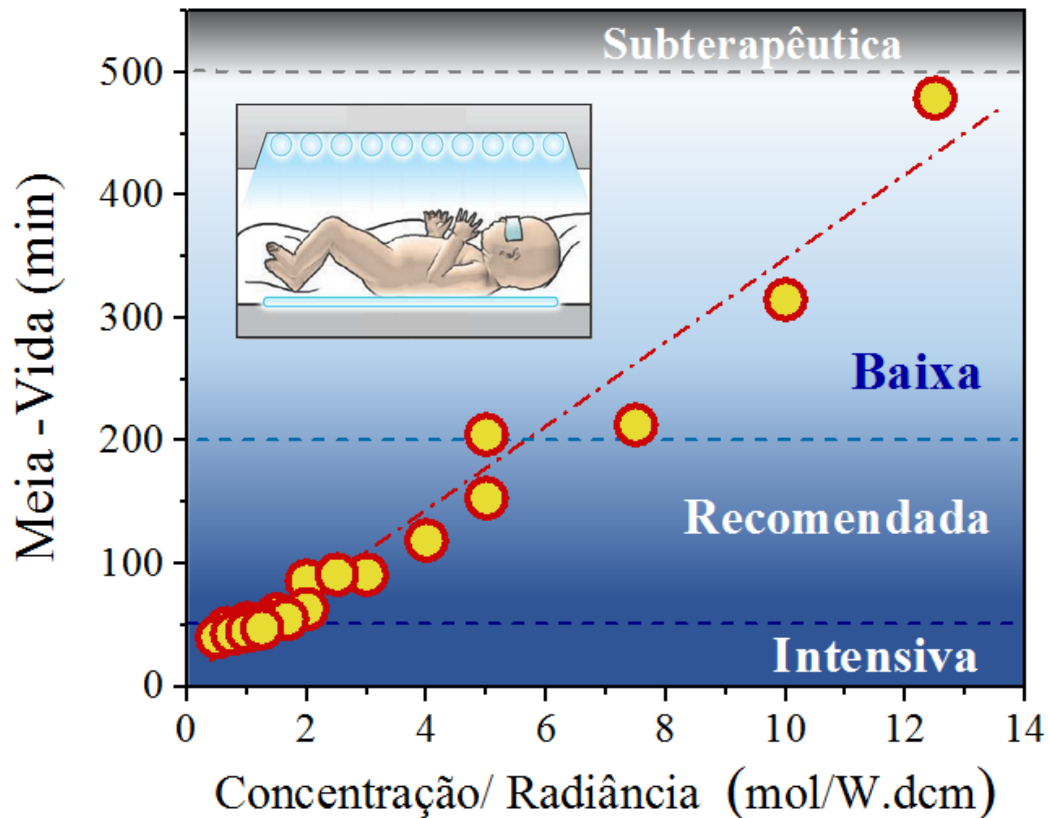


Imagem representativa do principal resultado gerado nesta dissertação: relação de linearidade do tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* com a razão concentração/radiância. A princípio, esta relação sugere uma nova abordagem quanto a escolha da faixa de fototerapia adotada para tratamento da icterícia neonatal. Ainda sobre esta relação, $t \propto [\text{Bil}]/\text{Rad}$, foi obtida ao corroborar a técnica de absorção de luz (UV-vis) com as respostas elétricas do dispositivo vestível fabricado. Ademais, a metodologia utilizada mostra-se como potencial objeto de estudo da evolução da taxa de bilirrubina em recém-nascidos sob tratamento fototerápico, assim como, fundamental para o desenvolvimento de um dispositivo vestível para o monitoramento em tempo real da icterícia neonatal.

Fonte: Elaborado pelo autor.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço a Deus por iluminar meus passos, provendo saúde e sabedoria.

A meus amados pais Marco e Clemência, pelo apoio incondicional.

Ao professor Rodrigo F. Bianchi, pelo incentivo, pela confiança e, principalmente, por compartilhar grandes conhecimentos que, de forma assertiva, possibilitou e inspirou o desenvolvimento deste trabalho.

Ao excelente grupo de trabalho do LAPPEM, que com tamanha sinergia permitiu, de forma interdisciplinar, adquirir autonomia e confiança. Em especial ao amigo Marcel, pelas discussões, auxílio e também momentos de descontração.

Aos professores do programa FIMAT, que com clareza e boa vontade contribuíram para ampliar meu conhecimento no campo acadêmico.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fapemig, do CNPq, do Instituto Nacional de Eletrônica Orgânica - MCT/CNPQ e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Aonde fica a saída?”, Perguntou Alice ao gato que ria.

“Depende”, respondeu o gato.

“De quê?”, replicou Alice;

“Depende de para onde você quer ir...”

Alice no País das Maravilhas. Lewis Carroll

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número total de publicações/ano por tópicos ‘dispositivos vestíveis medicina’. Fonte: <i>Web of Science</i> , Maio de 2019.	1
Figura 2: Método inovador de medição contínua da taxa de sérum bilirrubina por meio do uso do dispositivo vestível não invasivo.	3
Figura 3: Número global de dispositivos conectados à internet [23].	7
Figura 4: Dispositivo vestível de medição eletrocardiograma para uso em longo prazo, com eletrodo ultrafino de Au-Ti depositado em substrato de PDMS [27].	8
Figura 5: (a) Dispositivo vestível proposto por Lochner e colaboradores, constituído por fotodiodo orgânico e LEDs orgânicos vermelho e verde em substrato plástico flexível. (b) Absortividade molar da oxi-hemoglobina (HbO ₂) e deoxi-hemoglobina (Hb) [31].	9
Figura 6: Fórmula estrutural da molécula da bilirrubina [37].	10
Figura 7: Espectros de absorção característico da bilirrubina e de emissão de luz azul monocromática do LED RGB SMD.	12
Figura 8: Itens comuns para avaliação TSB. (a) kit de compostos químicos para teste TSB [43] e espectrofotômetro; (b) agulha e tubo de ensaio lacrados para sucção à vácuo; (c) tubos de ensaio após adição de componentes ‘diazó’ e etapa de centrifugação.	14
Figura 9: Ilustração de mensuração não invasiva bilirrubina em RN por dispositivo portátil. Fonte: https://www.philips.com/bilichek	17
Figura 10: Comportamento de absorbância e transmitância de luz dada variação da concentração de determinada espécie (molecular, atômico).	18
Figura 11: Decaimento exponencial de bilirrubina em relação ao tempo: (a) à exposição de luz branca, a bilirrubina não conjugada, comum em RN, apresenta decaimento mais acentuado em relação àquela mais facilmente dispensada pelo organismo [39]; (b) medição TSB e TcB apresentando a evolução do tratamento fototerápico em 33 RN, com 4 lâmpadas fluorescentes a 40 cm de distância de RN, fornecendo intensidade de radiação de 9 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ [59].	19
Figura 12: Ilustração explicativa para radiância: a densidade de luz ϕ que atravessa ou reflete uma superfície dS' está relacionada ao ângulo θ produzido entre a fonte e o centro da área esférica de propagação de luz dS , quantificada em unidade de cd/m^2 , sendo r_0 , a distância entre a fonte e o aparato.	

Figura 13: (a) Representação molecular da unidade química (<i>mero</i>) de n repetições do polímero polimetilmetacrilato- PMMA; (b) exemplo de ligações cruzadas entre cadeias poliméricas; (c) bobinamento aleatório de um cadeia polimérica com distanciamento r pontacauda.	24
Figura 14: Monômero dimetilsiloxano de n repetições.	26
Figura 15: Versatilidade do PDMS para aplicação tecnológica.	27
Figura 16: Espectros de absorção de bilirrubina, de silicone, de emissão de LED SMD azul, e de sensibilidade ótica de LDR. Representação gráfica para justificar a metodologia utilizada.	28
Figura 17: Ciclo representativo das etapas de desenvolvimento do trabalho: (a) preparação da solução de bilirrubina; (b) degradação da bilirrubina <i>in vitro</i> em equipamento fototerápico; (c) medida de absorção de luz, e; (d) utilização do dispositivo vestível para medição elétrica.	29
Figura 18: Estrutura física e indicação de polaridade do circuito elétrico de um LED RGB SMD.	31
Figura 19: (a) Foto de um LDR; (b) simbologia de um fotoresistor em circuitos elétricos e (c) resposta espectral relativa (%) característica de LDR [97].	32
Figura 20: Processo de fabricação do dispositivo vestível seguindo as etapas: (a) pesagem do polímero base e agente ligante na proporção de 10:1 em massa; (b) mistura no banho ressonador e efeito de baixa pressão para eliminação de bolhas da mistura; (c) deposição em molde de acrílico em que os componentes eletrônicos foram anteriormente posicionados, e (d) exemplo ilustrativo de uso da pulseira de silicone em RN durante a fototerapia.	33
Figura 21: Pulseiras vestíveis fabricadas: (a) a primeira pulseira fabricada, apresentou inúmeras bolhas aparentando irregularidade superficial; (b) a segunda pulseira produzida, apresentou condições visuais melhores, com superfície regular, e com menor quantidade e dimensão de bolhas; (c) terceira, e última versão, de pulseira vestível produzida, apresenta aparência regular e isenta de bolhas.	34
Figura 22: UV-vis de bilirrubina <i>in vitro</i> após subsequentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$	38

Figura 23: UV-vis de bilirrubina <i>in vitro</i> após subseqüentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.	39
Figura 24: UV-vis de bilirrubina <i>in vitro</i> após subseqüentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.	40
Figura 25: UV-vis de bilirrubina <i>in vitro</i> após subseqüentes intervalos de exposição de luz fototerápica de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.	41
Figura 26: UV-vis de bilirrubina <i>in vitro</i> após subseqüentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.	42
Figura 27: Pico das curvas de absorção em 450 nm, normalizado, em relação ao tempo de exposição da bilirrubina <i>in vitro</i> à luz azul, para cada uma das potências de luz: (a) 4, (b) 10, (c) 20, (d) 30 e (e) 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, e variando as concentrações de solução em 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$.	44
Figura 28: Área sob as curvas de absorção, normalizada, em relação ao tempo de exposição da bilirrubina <i>in vitro</i> à luz azul. Para cada uma das potências de luz de (a) 10, (b) 20, (c) 30 e (d) 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, variou-se as concentrações em 20, 30, 40, e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$.	45
Figura 29: Correlação, normalizada, entre os picos de máximo e as áreas sob as curvas de absorção de luz.	46
Figura 30: Logaritmo natural dos valores integrados sob as curvas de absorção de bilirrubina <i>in vitro</i> em relação ao tempo de degradação. Para as concentrações (a) 20, (b) 30, (c) 40 e (d) 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ e variando a radiância em 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$.	42
Figura 31: Logaritmo natural do pico máximo de cada uma das curvas de absorção de bilirrubina <i>in vitro</i> em relação ao tempo de degradação. Para cada uma das intensidades de luz azul: (a) 4, (b) 10, (c) 20, (d) 30 e (e) 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ e variando as concentrações em 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$.	47
Figura 32: Tempo de meia vida da bilirrubina em relação à radiância, para cada uma das concentrações, 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$. Decaimento exponencial do tempo de meia vida calculado a partir da taxa de degradação da bilirrubina utilizando os dados: (a) das áreas, (b) dos picos das curvas de absorção; e (c) de uma única curva de absorção cujo pico de máximo corresponde ao valor de 0,5 em relação a curva normalizada não degradada, ou a interpolação	

entre dois picos de máximo das curvas de absorção entre este ponto (0,5).	50
Figura 33: Tempo de meia vida da bilirrubina <i>in vitro</i> : (a) vs o inverso da radiação, para as concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$, e (b) em relação a distância ao quadrado entre a fonte de luz e as amostras de bilirrubina <i>in vitro</i> . Obtidas a partir das áreas sob as curvas de absorção.	51
Figura 34: Tempo de meia vida da bilirrubina <i>in vitro</i> : (a) versus a concentração, para as doses 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$ de radiação, e (b) em relação ao quadrado da concentração, para as 5 doses fototerápicas testadas. Obtidas integrando as áreas sob as curvas de absorção de luz no espectro entre 430 e 475 nm.	52
Figura 35: Dependência linear do tempo de meia vida da bilirrubina com relação a concentração de moléculas da mesma pela radiação de fototerapia adotada. Obtida pelas áreas sob as curvas de absorção espectral entre as faixas de 430 a 475 nm de comprimento de onda.	53
Figura 36: Espectro de absorção do silicone: (a) normalizado e em banda espectral de 190 a 1100 nm de comprimento de onda, e (b) resultado apresentado por Fujii [87], em ampla banda espectral.	49
Figura 37: Estabilidade do LED SMD RGB ligado continuamente por 26 horas: (a) temperatura em $^{\circ}\text{C}$; (b) potência luminosa normalizada; e (c) radiância do LED azul realizada com portátil Thor da Fanem obtida na faixa espectral do azul, de 440 a 490 nm de comprimento de onda.	56
Figura 38: Resistência elétrica do componente LDR em relação a posição da fonte LED RGB: (a) afastamento normal ao feixe de luz nas três cores possíveis do LED RGB; e (b) deslocamento perpendicular ao LED nas três cores monocromáticas RGB, a partir de 20 mm da fonte.	57
Figura 39: Sensibilidade do LDR para variação de tensão de -6 a 6 volts em função da (a) corrente elétrica e (b) resistência elétrica. Realizado na ausência de luz, temperatura ambiente e com as cores do LED RGB ligadas separadamente à 30 mm do LDR.....	58
Figura 40: Corrente elétrica normalizado do LDR, sem aplicação de tensão, versus a variação de luminosidade, de 0 a 200 lux.	59
Figura 41: Explorando o espectro de emissão de LED SMD RGB e de absorção de luz da bilirrubina <i>in vitro</i> : (a) pulseira vestível envolta à cubeta onde é colocada a amostra para	

medição ; **(b)** espectros de: absorção de bilirrubina, em que C_0 é a curva anteriormente à exposição de luz e C_8 é a oitava medida, após 7 intervalos de 30 min de exposição à luz azul; e espectros de emissão das cores monocromáticas de LED RGB normalizados (L_1 monocromático azul, L_2 monocromático verde e L_3 monocromático vermelho); **(c)** área degradada de bilirrubina em relação ao tempo, na região espectral de cada cor do LED RGB, e; **(d)** resistência elétrica normalizada do LDR, após transmissão em bilirrubina *in vitro*, para cada cor do LED RGB.60

Figura 42: **(a)** Efeito do LED azul à sobreposição do dedo menor, **(b)** LED monocromático azul de alto brilho, ou 3600 mcd, cujo pico de emissão está em 465 nm de comprimento de onda.61

Figura 43: Decaimento exponencial da resistência elétrica de LDR após transmissão de luz azul de LED SMD 50/50 em solução de bilirrubina, em relação ao tempo de degradação, para as concentrações de 20 **(a)**, 30 **(b)**, 40 **(c)** e 50 **(d)** $\mu\text{mol/L}$, e variando a radiação em 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$62

Figura 44: Decaimento exponencial da resistência elétrica de LDR, após transmissão de luz azul de LED SMD 50/50 em solução de bilirrubina, em relação ao tempo de degradação. Para as radiações de 4 **(a)** 10 **(b)**, 20 **(c)**, 30 **(d)** e 40 $\mu\text{W/cm}^2$ **(e)**, e variando as concentrações em 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$64

Figura 45: Logaritmo natural da resistência elétrica do LDR após transmissão de luz azul de LED SMD 50x50, em solução de bilirrubina, em relação ao tempo de degradação. Para cada uma das concentrações, **(a)** 20, **(b)** 30, **(c)** 40 e **(d)** 50 $\mu\text{mol/L}$ variou-se as intensidades de luz azul em 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$65

Figura 46: Correção logarítmica da resistência elétrica em relação ao tempo de degradação da bilirrubina nas radiâncias de 4, Fig.(a), 10, Fig.(b), 20, Fig.(c), 30, Fig.(d), e 40 $\mu\text{W/cm}^2$, Fig.(e), e variando a concentração em 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$66

Figura 47: Meia Vida de bilirrubina *in vitro*, obtida pelas medidas de LDR- Solução- LED Azul, em relação: **(a)** às intensidades de radiação 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$; **(b)** ao inverso da radiação ($\text{cm}^2/\mu\text{W}$); **(c)** às concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$; e **(d)** ao quadrado da concentração.68

Figura 48: Correlação, normalizada, entre a área sob as curvas de absorção (430-475 nm), após intervalos de degradação da solução de bilirrubina, e, a resistência elétrica obtida por transmissão de luz azul de LED SMD 50x50 via bilirrubina *in vitro*.69

Figura 49: Dependência linear do tempo de meia vida da bilirrubina com relação a concentração de moléculas da mesma pela radiação de fototerapia adotada. Obtido com os dados de resistência elétrica de LDR via transmissão de luz azul em solução de bilirrubina.

.....70

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Classificação da dose de radiação em tratamento fototerápico de icterícia neonatal.	12
Tabela II: Notórias publicações de métodos de medição não invasiva de bilirrubina [16].	16
Tabela III: Propriedades e características do polidimetilsiloxano – PDMS [90].	26
Tabela IV: Especificações do LDR utilizado [90,94].	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BC	Bilichek®
LED	Diodo Emissor de Luz
LDR	Resistor Dependente de Luz
PDMS	Polidimetilsiloxano
PET	Polietileno Tereftalato
RN	Recém-nascidos
RGB	Vermelho, Verde e Azul
SMD	Diodo Montado Sobre Superfície
TcB	Transcutâneo de Bilirrubina
TSB	Total SÉRum Bilirrubina

RESUMO

Este trabalho relata o projeto, fabricação, teste e aplicação de uma plataforma de sensoriamento óptico de baixo custo dentro de uma pulseira de silicone para monitorar continuamente a bilirrubina não conjugada *in vitro*, exposta a condições de fototerapia. Este dispositivo consiste em um fotômetro portátil integrado baseado em uma fonte azul de diodo emissor de luz (430-490 nm) voltada para um resistor dependente de luz com bilirrubina colocada entre eles. A resposta óptica de uma variedade de concentrações de bilirrubina sob fototerapia padrão, moderada e em altas doses está de acordo com as medidas do dispositivo óptico. Os dados mostram uma tendência para uma correlação linear entre o tempo de meia vida da molécula de bilirrubina e a razão da concentração de bilirrubina pelo brilho da luz. Nosso estudo fornece novas ideias sobre o conceito de medidores de bilirrubina em tempo real e não invasivos, nos quais dispositivos ópticos flexíveis e de baixo custo são promissores para monitorar a evolução da bilirrubina em recém-nascidos ictericos durante a fototerapia.

ABSTRACT

This work reports on the design, fabrication, testing, and application of an inexpensive optical sensing platform inside a silicone wristband to continuously monitoring unconjugated bilirubin in-vitro exposed to phototherapy conditions. This device consists of an integrated portable photometer based on a blue light-emitting diode (430-490 nm) source facing a light-dependent resistor with bilirubin placed between them. The optical response of a variety of bilirubin concentration under standard, moderate, and high-doses phototherapy is in reasonable agreement with optical device measurements. The data show a trend towards a linear correlation between the half-time of the bilirubin molecule and the ratio of bilirubin concentration by light radiance. Our study provides new insights into the concept of real-time and non-invasive bilirubin meters, in which inexpensive wearable and flexible optical devices are promising for monitoring bilirubin evolution in jaundiced newborns during phototherapy.

Sumário

Agradecimentos.	iii
Lista de Figuras.	v
Lista de Tabelas.	xi
Lista de Abreviaturas e Siglas.	xii
Resumo.	xiii
Abstract.	xiv
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 2 REVISÃO DE LITERATURA.....	6
2.1 Dispositivos Vestíveis.....	6
2.2 Icterícia Neonatal.....	9
2.2.1 Fototerapia.....	11
2.3 Métodos de Medição de Bilirrubina (TSB).....	13
2.3.1 Portáteis para Medição TcB.....	16
2.4 Medidas de Absorbância e Transmitância.....	18
2.5 Tempo de Meia Vida (Cinética de Degradação)	19
2.6 Diodo Emissor de Luz e Resistor Dependente de Luz.....	20
2.7 Medidas de Luminosidade.	22
2.8 Polímeros.....	23
2.8.1 Polidimetilsiloxano – PDMS.....	25
CAPÍTULO 3 EQUIPAMENTOS E MÉTODOS DE MEDIDA.	28
3.1 Metodologia.	28
3.2 Caracterização.	29
3.3 Equipamentos.	30
3.4 Diodo Emissor de Luz.	31
3.5 Resistor Dependente de Luz.	31
CAPÍTULO 4 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS E DISPOSITIVOS	33
4.1 Fabricação do Dispositivo Vestível.	33
4.2 Preparação de Solução de Bilirrubina.	36
CAPÍTULO 5 RESULTADOS EXPERIMENTAIS.....	37
5.1 Medidas de UV-vis.	37
5.2 Velocidade de Degradação.	43

5.3 Taxa de Degradação.	49
5.4 Tempo de Meia Vida.....	49
CAPÍTULO 6 DISPOSITIVO VESTÍVEL	54
6.1. Componentes do Dispositivo.	54
6.1.1 Absorção Óptica do Silicone.	54
6.1.2 Estabilidade de LED SMD.	55
6.1.3 Caracterização do LDR.	57
6.2 Avaliação Prévia do Dispositivo Vestível.	59
6.3 Resposta do Dispositivo Vestível e Correlação ao Estudo de Absorção.	55
6.4 Taxa de Degradação.	58
6.5 Tempo de Meia Vida.	67
CAPÍTULO 7 CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	72

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o número de publicações e citações sobre o tema “dispositivos vestíveis” para saúde tem crescido quase que exponencialmente, como mostra a Figura 1. Tal comportamento justifica-se, sobretudo, devido ao aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional, que reforçam a tendência para soluções práticas, rápidas e de menor custo, em especial sobre saúde pública [1,2]. Neste contexto, emerge a busca por dispositivos para exames de condições fisiológicas via interações bioquímicas ou eletrofísicas que, por sua vez, além de serem não invasivos, destacam-se pelo monitoramento de inúmeras atividades vitais, tais como: temperatura, frequência cardíaca, movimento, oxigênio, glicose, anemia, etc [3]. Atrelado ao desenvolvimento de novas tecnologias, o potencial de biosensores na medicina torna-se impactante quando conectados a plataformas integradas como a internet, e também acessíveis, via smartphones, que permitem assim, o uso de bancos de dados e assistência remota, contínua e personalizada. Não obstante, tal desenvolvimento aplicado a área de materiais ainda fornece aplicações inovadoras, como dispositivos capazes de mimetizar as propriedades mecânicas da pele humana [4,5], bem como circuitos eletrônicos impressos capazes de promover leveza e conforto aos usuários [5,6]. Usualmente discretos, os chamados dispositivos vestíveis ou “*wearable devices*”, são utilizados em vestimentas, como acessórios, (pulseiras, anéis, fones de ouvido, etc.), ou mesmo como adesivos como, por exemplo, na forma de tatuagens [6,7].

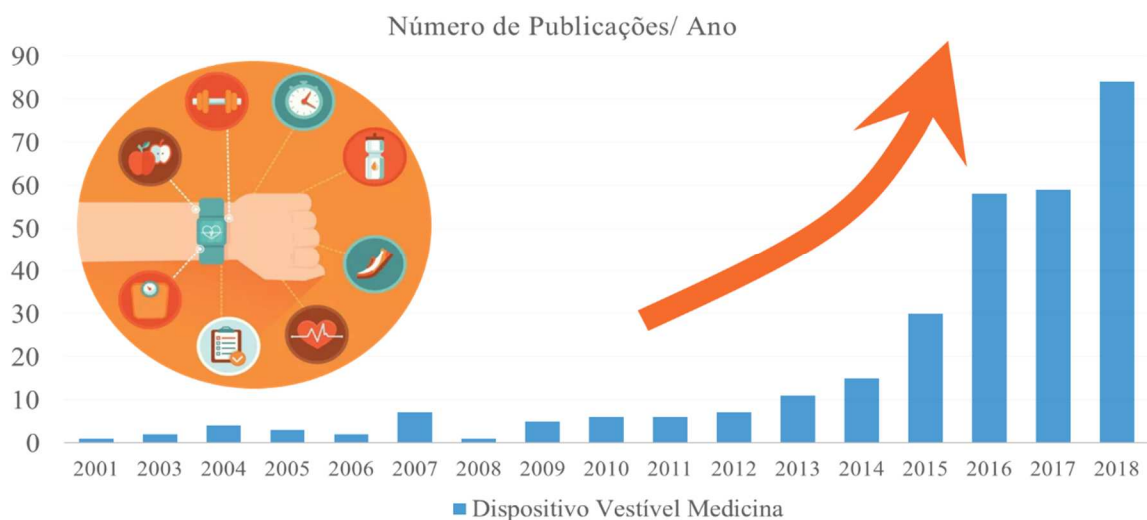


Figura 1: Número total de publicações/ano por tópicos ‘dispositivos vestíveis medicina’.

Fonte: *Web of Science*, Maio de 2020.

Desafios da Icterícia Neonatal

A crescente expectativa quanto ao uso de dispositivos vestíveis [7], é ainda, em especial, oportuna na área médica, por proporcionar a diminuição da indesejada extração sanguínea, sobretudo em recém-nascidos, cuja sensibilidade a dor é consideravelmente maior que em indivíduos adultos, além disso, assistida pelas mães cujo apego para com os pequenos é significativo [8]. Neste cenário de prevenção e reabilitação em neonatologia, o exame total de sérum bilirrubina (TSB) é de relevante interesse, pois, o excesso desta substância no sangue atinge a maior parte dos RN [8,9]. Dentre outros aspectos, ocasionada pela quebra de células vermelhas do sangue, cujo volume é elevado em relação à massa corpórea dos recém-nascidos, normalmente, a hiperbilirrubinemia ou icterícia neonatal é denominada fisiológica e o próprio organismo dos RN age dispensando o excesso de bilirrubina, mas, em alguns casos, a severidade da patologia pode levar a morbidade e mortalidade infantil [9-10]. Ademais, como o tratamento para icterícia neonatal prático e acessível, o diagnóstico precoce é importante para prevenção e conseqüentemente, monitorar os níveis de sérum bilirrubina em RN é mandatório para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos [11,12]. Isto pois, em relação ao tratamento, o procedimento eficaz consiste em expor os RN ao banho de luz azul. Mais especificamente, autores como Maisels e colaboradores [11] indicam a potência luminosa de $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ como satisfatória para degradação de bilirrubina, conquanto outros autores [13], atestaram a dose de $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ como mínima com respeito ao efeito sobre esta molécula.

Por outro lado, como o pigmento laranja amarelado associado a icterícia tem afinidade cutânea, ocasionando amarelidão na pele, a inspeção visual é o primeiro passo para avaliação da manifestação da icterícia, no entanto, tal procedimento mostra-se é impreciso e subjetivo [14], acarretando grande parte de readmissões hospitalares [15]. Por sua vez, praticamente a 4 décadas, o teste padrão de avaliação TSB em RN é do tipo bioquímico, por apresentar maior confiança e eficiência. Em adição, o chamado método 'diazo' apresenta boa precisão e confiabilidade, porém mostra desvantagem por ser intervalado, com demanda entre 5 a 30 min, e cuja recorrência pode levar a anemia do paciente e também a riscos de infecções hospitalares [15-17]. Em meados da década de 1970, por exemplo, Robert [18] utilizou de técnica óptica de reflectância para determinar níveis de concentração de bilirrubina na pele de RN. A partir deste trabalho, outros métodos apresentavam-se como alternativa ao TSB. Assim, a aplicação do fundamento e desenvolvimento da técnica de medição óptica, possibilita nos dias atuais a utilização de equipamentos portáteis como o Bilicheck®, que, por sua vez, faz medição TcB por

reflectância, mas ainda em caráter de sondagem, pois além de indicar baixa precisão em baixos e elevados níveis de concentração de bilirrubina no organismo, também é pouco difundido, por possuir preço significativo, acrescido a custos operacionais de substituição de cápsula descartáveis [19-31].

Deste modo, os aspectos levantados sobre o estado da arte em equipamentos para monitoramento de bilirrubina em RN, é fonte de motivação atual para o desenvolvimento de métodos confortáveis, seguros e não invasivos. Por sua vez, para o desenvolvimento de dispositivo optoeletrônico cuja função principal é a medição contínua da taxa de bilirrubina, faz-se necessário, além de compreender o comportamento da evolução da bilirrubina, o acompanhamento da degradação da mesma, corroborando assim com a investigação da evolução da doença em tempo real. Portanto, a correlação dos sinais obtidos via dispositivo vestível com a taxa de evolução da bilirrubina é um tema atual e atraente, tanto do ponto de vista científico quanto tecnológico. Adiante, o presente estudo, propõe um dispositivo optoeletrônico para acompanhamento contínuo e não invasivo dos níveis de bilirrubina. A Figura 2 sintetiza de modo representativo, com foco não exatamente tecnológico mas de inovação, como seria o conceito de monitoramento de bilirrubina via método não invasivo, vestível e com transmissão em tempo real e sem fio. Assim, alcançar alta eficiência no monitoramento de bilirrubina, contribuindo para a redução do número de readmissões hospitalares, bem como de morbidade e mortalidade infantis, sendo este um desafio mundial de interesse público e privado.



Figura 2: Proposta de um método inovador de medição contínua da taxa de sérum bilirrubina por meio do uso do dispositivo vestível, não invasivo, e em tempo real via tecnologia sem fio. Fonte: Elaborado pelo autor.

1.1 Objetivo

O objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento de uma pulseira flexível e biocompatível para o monitoramento em tempo real, da taxa de degradação *in vitro* da bilirrubina sob o efeito de luz azul.

1.1.1 Objetivos Específicos

Para atingir este objetivo, algumas etapas científicas e tecnológicas ficaram de ser cumpridas, a saber:

- i) Estudar o efeito de luz azul nas propriedades de bilirrubina;
- ii) Acompanhar a resposta ótica de bilirrubina sob efeito de luz azul;
- iii) Estudar a cinética de degradação da bilirrubina;
- iv) Determinar o tempo de meia vida da bilirrubina variando a concentração da solução e o tempo de fototerapia;
- v) Fabricar pulseira vestível para acompanhamento da resposta ótica da bilirrubina via dispositivo optoeletrônico;
- vi) Correlacionar as curvas de resposta ótica de bilirrubina com as informações obtidas no dispositivo optoeletrônico;
- vii) Unificar as variáveis de concentração de bilirrubina e de radiância de luz azul para determinação do tempo de meia vida da substância.
- viii) Encontrar a correlação linear entre a resposta ótica de bilirrubina com a resposta obtida no dispositivo optoeletrônico.

1.1.2 Descrição do trabalho

Além deste capítulo, este trabalho foi dividido em outros 7. No **Capítulo 2**, é apresentado uma breve descrição sobre dispositivos vestíveis, assim como a fundamentação da técnica de medição ótica. O capítulo também apresenta os desafios decorrentes da falta de tratamento da icterícia neonatal, bem como os conceitos e componentes eletrônicos inorgânicos que constituem o dispositivo, e então, sobre a versatilidade do substrato que dará forma ao dispositivo vestível. Em seguida, o **Capítulo 3**, apresenta os materiais e métodos utilizados na

fabricação do dispositivo vestível e na preparação da solução de bilirrubina. Já no **Capítulo 4**, por sua vez, é apresentada a metodologia empregada no estudo e na investigação do tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro*, além da descrição dos equipamentos utilizados ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Posteriormente, o **Capítulo 5** mostra os resultados de medidas óticas (UV-vis) da molécula de bilirrubina exposta à luz azul. Já o **Capítulo 6**, é apresentada a avaliação do dispositivo vestível, fabricado, seguido de sua correlação com a resposta ótica da bilirrubina. Por último, a conclusão do trabalho é descrita no **Capítulo 7**.

CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo apresenta uma breve revisão de literatura a respeito do fundamentação teórico e do estado da arte abordado ao longo deste trabalho. Inicia-se, assim, apresentando o potencial de dispositivos vestíveis, em especial na área médica. Em seguida no item 2.2, é feito um breve histórico dos testes padrão, bioquímico, de medição de bilirrubina, ópticos, ou equipamentos não invasivos para detecção da molécula. Em seguida, são apresentados os desafios para o tratamento e acompanhamento da icterícia neonatal. Também são descritas as propriedades e oportunidades de aplicação do polímero PDMS, ou silicones, assim como as características dos elementos LED e LDR, que constituirão o dispositivo vestível. Por fim, são apresentados os fundamentos de testes mecânicos que são úteis para analisar a qualidade do envelopamento do elastômero utilizado sobre os componentes eletrônicos.

2.1 Dispositivos Vestíveis

Nos últimos anos, o entusiasmo da comunidade científica a respeito de dispositivos vestíveis, como ilustra a Figura 3, se deve em grande parte pelo de impacto que estes podem causar na vida das pessoas [4,5,22]. Dentre diversas demandas, podemos citar duas principais, em especial, a performance pessoal e o monitoramento de condições fisiológicas em pacientes com restrições à saúde. Este último, por sua vez, apresenta uma tendência comercial devido à vantagens de redução custos, tanto para eliminar a necessidade de procedimento operacionais tradicionais, quanto pela capacidade de monitoramento em tempo real, nos centros hospitalares, moveis ou residências, bem como para possibilitar intervenções positivas em pacientes. Ademais, sabendo do apreço popular quanto ao uso de novas tecnologias, soma-se, assim, às intrínsecas características dos dispositivos vestíveis, como discrição, design e conforto durante uso. Por exemplo, em uma projeção feita pela Business Insider Intelligence (BII) [23], a demanda global de dispositivos vestíveis saltou de 14,04 milhões de unidades em 2013 para 162,8 milhões em 2020, e, segundo a estimativa de McKinsey Global Institute [23], dispositivos conectados à internet no setor de saúde tem potencial de movimentar de US\$ 1,1 trilhões a US\$ 2,5 trilhões a cada ano até 2025.

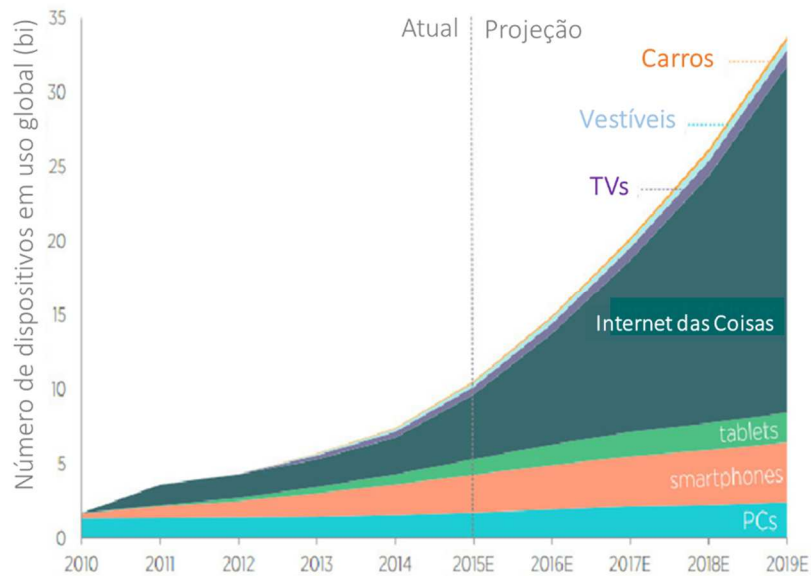


Figura 3: Número global de dispositivos conectados à internet.

Fonte: Extraído de [23].

Não obstante, os dispositivos vestíveis, geram sinais/resultados a partir de interações elétricas e/ou ópticas com a pele ou fluidos corporais como saliva, lágrimas, urina ou sangue [1]. Contudo, este tipo de medição pode apresentar limitações operacionais e mercadológica, como relação sinal/ruído incompatíveis as aplicações desejadas [3]. Por sua vez, sensores óticos, diferenciam-se por poderem ser utilizados longe do contato com a pele humana, que inibe, por exemplo, reações dermatológicas e irritações [24]. De modo geral, este método consiste na detecção da luz transmitida ou absorvida em determinada região ou órgão de um indivíduo, via sistema emissor-receptor de luz, cuja análise de sinal é feita a partir, por exemplo, da interação de faixa espectral específica de radiação com moléculas, substâncias e componentes sanguíneos. Consequentemente, tais dispositivos integram componentes orgânicos ou inorgânicos, em substratos flexíveis, biocompatíveis e transparentes [5]. Neste contexto é usual a utilização de substratos à base de polímeros termoplásticos como o polietileno tereftalato (PET) e o policarbonato (PC), mas o emprego de outros polímeros como o Ecoflex® e o polidimedilsiloxano (PDMS) apresentam apelo cada vez maior devido às características supracitadas, sobretudo à natureza conformacional desses sistemas na mimetização da pele, humana [22-26]. Ademais, o potencial comercial dos polímeros se deve, em grande parte, pela praticidade de processamento, que possibilita, dentre suas vantagens, a manufatura em larga escala e ainda a temperatura ambiente. Retomando a discussão anterior, disposto a solucionar o problema de irritação e alergia causado pelo contato direto de eletrodos

convencionais de Ag/AgCl, Baek e colaboradores [27] desenvolveram um dispositivo vestível de medição eletrocardiograma, como mostra a Figura 4. Tal dispositivo foi obtido depositando-se uma fina camada de 10 μm de Ti-Au sobre PDMS que, após testes durante sete dias, não foi constatado nenhuma reação dermatológica na pele dos usuários. Logo, aparenta biocompatibilidade, útil para uso como dispositivo vestível.

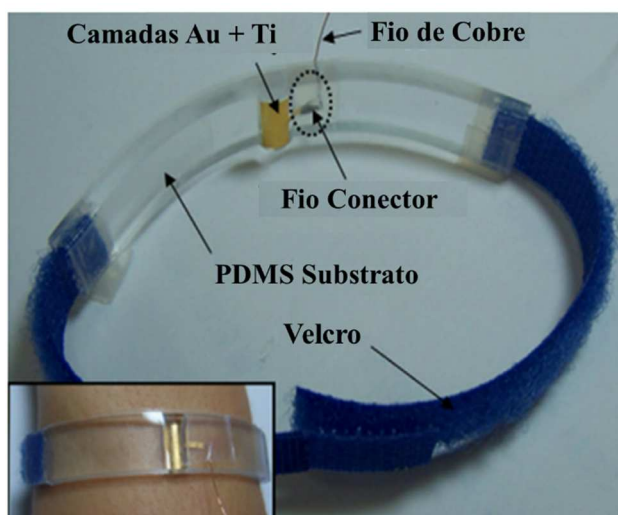


Figura 4: Dispositivo vestível de medição eletrocardiograma para uso em longo prazo, com eletrodo ultrafino de Au-Ti depositado em substrato de PDMS.

Fonte: Extraído de [27].

Em consonância com este trabalho, a literatura menciona por vezes o uso de polímeros transparentes e flexíveis como substrato de biosensores ópticos, como por exemplo propõe Ramuz [26], de forma criativa, um sensor de pressão utilizando dispositivos emissores e fotovoltaicos orgânicos imersos em matriz de silicone. Neste sistema estudado, um vão polimérico que separa os componentes emissor e receptor, ao ser pressionado diminui a intensidade de luz, ou desloca seu comprimento de onda (lei de Bragg), produzindo um efeito do tipo piezoelétrico. Oportuno trabalho de Kim J. e colaboradores [28], diz respeito a mensuração de pulso e oxigenação no sangue, e assim, destaca-se não somente pela dimensão compacta de apenas 10 mm do sensor, mas pela fundamentação teórica. Neste artigo, os componentes funcionais (LEDs vermelho, infravermelho (IR) e fotodetector) são encapsulados por PDMS. Assim, a detecção óptica torna-se possível, pois a radiação propagada através do corpo humano tem dependência espectral específica (cor) para cada tipo de tecido biológico (ou moléculas), e, fundamenta-se na Lei de Beer Lambert os quantitativos absorvidos/transmitido. Outra variável é a dependência do caminho óptico (Lei de Fick), mas aqui, causando

enfraquecimento da intensidade de luz, ou, gerando sinais insuficientes. Outro exemplo, Venema *et al.* [30], demonstrou a viabilidade de um pulso oxímetro via dispositivo fotopletismográfico, constatando a necessidade de explorar áreas sensíveis de fluxo sanguíneo quando operado por transmissão. Também, destaca as principais possíveis causas do desvio de precisão do dispositivo: influências elétricas ou mecânicas (até mesmo a pressão de contato com a pele) e também região corporal inadequada (opaca) ou com particularidade fisiológica do indivíduo. A título de ilustração, a Figura 5 mostra o dispositivo (a) optoeletrônico vestível, desenvolvido por Lochner e colaboradores [31], e a Fig. 5(b) a resposta ótica de absorbância da oxí-hemoglobina (HbO₂) e da deoxi-hemoglobina (Hb). Neste projeto Lochner e colegas, utilizam de OLEDs verdes e vermelhos e OPD (fotodiodo orgânico) em substrato flexível para quantificar a saturação de oxigênio no sangue.

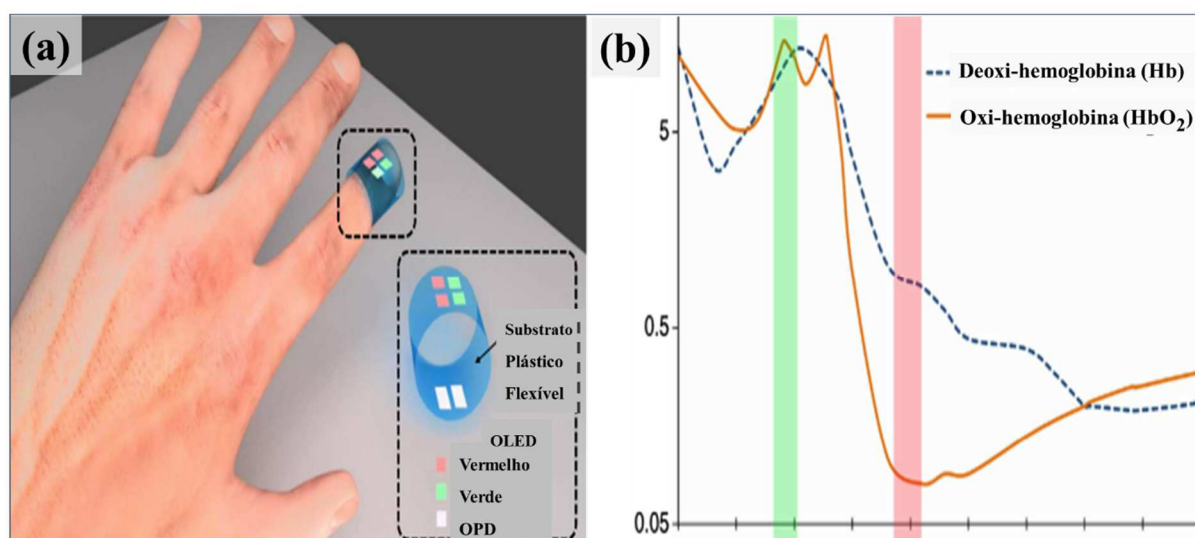


Figura 5: (a) Dispositivo vestível proposto por Lochner e colaboradores [31], constituído por fotodiodo orgânico e LEDs orgânicos vermelho e verde em substrato plástico flexível. (b) Absortividade molar da oxí-hemoglobina (HbO₂) e deoxi-hemoglobina (Hb).

Fonte: Extraído de [31].

2.2 Icterícia Neonatal

A bilirrubina é um pigmento amarelado de fórmula molecular C₃₃H₃₆N₄O₆, presente no sangue de um indivíduo saudável em concentrações entre 0,3 e 0,9 mg/dL [32]. Esta molécula orgânica, representada na Figura 6, está presente no organismo humano e é balanceada entre

produção e a excreção [33]. Tal produção deriva do processo de degradação das hemoglobinas, e sua excreção acontece após a conversão da bilirrubina não conjugada (lipofílica) em sua forma isomérica conjugada, solúvel em água. Sendo assim, é facilmente dispensada na urina e fezes. Em recém nascidos (RN) a quantidade de células sanguíneas em relação a massa corpórea é relativamente maior do que em um indivíduo adulto, causando, por tanto, maior produção de bilirrubina, que normalmente chega a um pico de concentração entre o terceiro e quarto dia de vida do neonato termo e estabilizando a níveis normais em duas semanas. Conquanto em recém-nascidos prematuros os picos são normalmente entre o 6º e 7º dias de vida, estabilizando em três semanas [34]. A baixa atividade intestinal é uma das causas de baixa excreção e demora de estabilização dos níveis de bilirrubina em RN [15,32-34]. Tal enfermidade, popularmente conhecida como icterícia neonatal, é comum nos primeiros dias de vida de RN, acometendo cerca de 60% dos neonatos termos e 80% dos prematuros nas primeiras horas de vida [16,34]. Contudo, usualmente, é denominada fisiológica e o próprio metabolismo do recém-nascido icterício atua dispensando o excesso desta substância. Porém, em alguns casos, o RN necessita de cuidados específicos para salvaguardar sua saúde. A título de informação, segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, em 2014, cerca de 1,5 milhão de RN apresentaram icterícia neonatal nos primeiros dias de vida. Destes, cerca de 250 mil necessitam de tratamento intensivo [35]. Por outro lado, a alta precoce e a subjetividade da inspeção visual em RN não é suficiente para mitigar a maior parte das readmissões hospitalares durante a primeira semana de vida destes recém-nascidos [15]. Porém, como o tratamento da icterícia neonatal é prático e acessível, monitorar os níveis de bilirrubina logo nos primeiros dias de vida torna-se mandatório para resguardo da saúde dos recém-natos e, conseqüentemente, para reduzir as altas taxas de mortalidade e morbidade infantis recorrentes. Por outro lado, vale ressaltar que a amostragem sanguínea é um tanto indesejada, devido à maior sensibilidade dos pequenos a dor, além do risco de infecção por equipamentos mal esterilizados, e também da recorrência da punção venosa que expõe os neonatos ao estresse, pós trauma e usualmente a anemia [15,36].

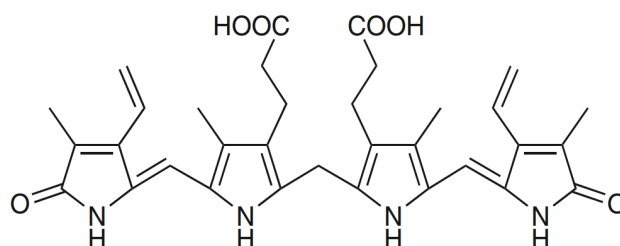


Figura 6: Fórmula estrutural da molécula da bilirrubina [37].

A icterícia neonatal, ou hiperbilirrubinemia, é denominada fisiológica quando a concentração estiver abaixo de 12,0 mg/dL, moderada entre 12,0 a 17,0 mg/dL e severa acima deste nível [15]. De maneira que pode ser identificada visualmente quando seu nível exceder concentrações acima de 2,5 mg/dL, pois a impregnação transcutânea da substância causa coloração amarelada a face, ao branco dos olhos e a gengiva do recém nato. Conforme Kramer [38], a coloração amarelada progride da face para o tronco, membros e por fim para mãos e pés do RN conforme o nível de bilirrubina aumenta [16]. Ressalta-se a relevância do diagnóstico precoce e subsequente tratamento da hiperbilirrubinemia para resguardo da vida do neonato. Assim, níveis elevados de bilirrubina no sangue, acima de 19,5 mg/dL, eleva o risco de impregnação desta substância em células cerebrais, levando a sequelas motoras e sensoriais irreversíveis (como a perda de audição), ainda à deficiência intelectual ou *Kernicterus*, podendo até causar mortalidade em RN [16].

2.2.1. Fototerapia

Há pouco mais de 60 anos, Cremer e colaboradores [39] publicaram na Inglaterra um estudo sobre a fotodegradação da bilirrubina em experimento com uso de luz solar e luz artificial. Constatada a funcionalidade, o uso da luz como terapia teve início na década seguinte, em 1968 nos Estados Unidos da América, após estudos que primavam pela segurança do método substituto à transfusão de sangue. Na sequência, estudos sobre as variáveis dose de luz irradiante percebida pelo icterico e a qualidade espectral (coloração da luz) despontaram para maximizar resultados terapêuticos e a padronização da prática [11,40,41]. A atenção qualitativa e quantitativa do banho de luz evoluíram da terapia solar até a utilização de fontes de fluorescentes, halogênicas, LEDs e fibra óptica. No ano de 2004, a Academia Americana de Pediatria estabeleceu diretrizes para o fototerapia, quando utilizada a lâmpada fluorescente, recomendando o distanciamento de 20 cm entre a fonte de luz e o neonato, faixa de comprimento de onda de 430 a 490 nm, e a dose de irradiância espectral em $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Outros autores como Tan [42], encontraram valor de saturação do declínio de bilirrubina em recém-nascidos sob tratamento de luz, entre 30 e $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Por outro lado, baseado no estudo de 1976 [13], convencionou-se a menor dose clínica eficaz para o tratamento de icterícia por banho de luz como de $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

Tabela I: Classificação da dose de radiação em tratamento fototerápico de icterícia neonatal.

Dose	Valor
Mínimo*	4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$
Padrão**	~10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$
Recomendado**	30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$
Intensivo***	30~ 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$

Fonte: *Bonta; Warshaw [13] **Maisels *et al.* [11] ***Vreman *et al.* [12].

O processo de eliminação de bilirrubina pelo corpo humano ocorre após iluminação cutânea e subcutânea em que a molécula ao absorver a predominantemente a cor azul desencadeia reações fotoquímica de foto-oxidação e de fotoisomerização configuracional e estrutural, levando à conjugação de bililrrubina [11,12]. Para tanto, a Figura 7 apresenta como exemplo a região espectral coincidente entre a absorção de luz da bilirrubina e o espectro de luminescência de luz monocromática azul. Ademais, o contínuo desenvolvimento e relevância do tratamento é exposta por Lacerda [43] que além de humanizar, conscientizar e informar por meio dos depoimentos das mães (cujos bebês necessitam de banho de luz) propõe o uso de tecnologia vestível como alternativa à interrupção da terapia durante a amamentação, por exemplo.

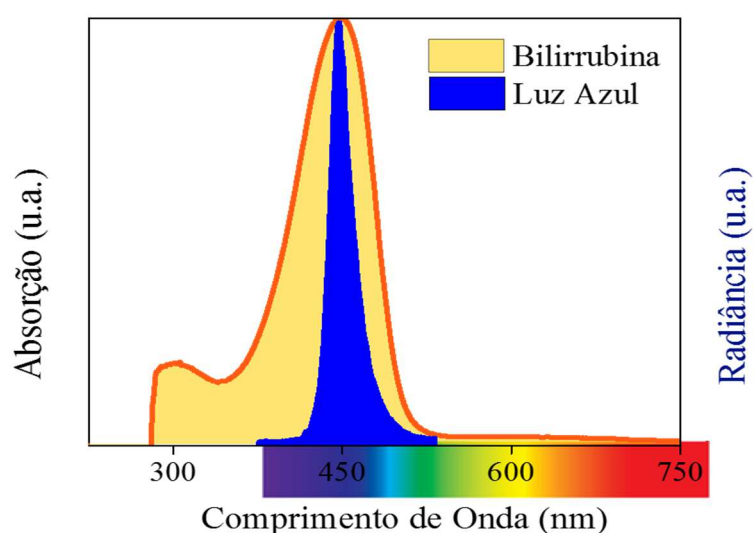


Figura 7: Espectros de absorção característico da bilirrubina e de emissão de luz azul monocromática do LED RGB SMD.

Fonte: elaborado pelo autor.

2.3. Métodos de Medição de Bilirrubina

Ehrlich, em 1883, ao solubilizar o reagente diazo (ácido sulfâmico diazotado) em urina, percebeu que este causava coloração roxo avermelhada na solução. Esta ocorrência se tratava da identificação de bilirrubina conjugada ($\lambda_{530 \text{ nm}}$), ou direta, que por ser polar, é facilmente diluída em água [17]. Cerca de 35 anos depois, Van den Bergh e colaboradores [32] deram a público que o uso de aceleradores como o metanol poderiam evidenciar a presença de bilirrubina indireta, passo adiante, Malloy e Evelyn em 1937 por acréscimo de cafeína e acetato benzoico observaram a diazotização rápida e livre de turvação da coloração. A utilização destes últimos compostos, classificados como aceleradores, possibilitou a diluição da bilirrubina não conjugada, e então, conseqüentemente, a quantificação da concentração total de sérum bilirrubina (TSB). Porém o método diazo ainda apresentava baixa precisão em baixas concentrações, falta de linearidade em concentrações acima de 20 mg/dL, além de sensibilidade ao pH. Como consequência, para aperfeiçoamento do método, a adição de alcatrão alcalino na fase final do processo, foram obtidos resultados com menor interferência de hemoglobina no produto azodipirrol, pois este componente desloca o espectro de absorção de $\lambda_{530 \text{ nm}}$ para $\lambda_{600 \text{ nm}}$ mesmo não mais sendo sensível ao pH e a altos níveis de proteínas passou a ser considerada pelo comitê nacional americano como procedimento padrão de análise [32]. Para mais, a adição de reagentes como nitrito de sódio permite estabilizar a solução a temperatura ambiente e mantém a sensibilidade óptica mesmo em baixos níveis de concentração, oportunizando análise por cromatografia ou espectroscopia. Estas últimas análises, de alta precisão, possibilitou obter linearidade em de mensuração TSB em concentrações entre 0,2 a 25 mg/dL com coeficiente de correlação superior a 0,99. No entanto requer considerável recurso para aquisição de equipamentos [15,32]. Deste modo, o teste bioquímico, por funcionalidade de escala de cor, justificado pela eficácia e baixo valor agregado, estabeleceu-se como padrão 'ouro' de mensuração TSB. A título de ilustração, a Figura 8 apresenta itens comuns (kit) para exame laboratorial de sérum bilirrubina [44].

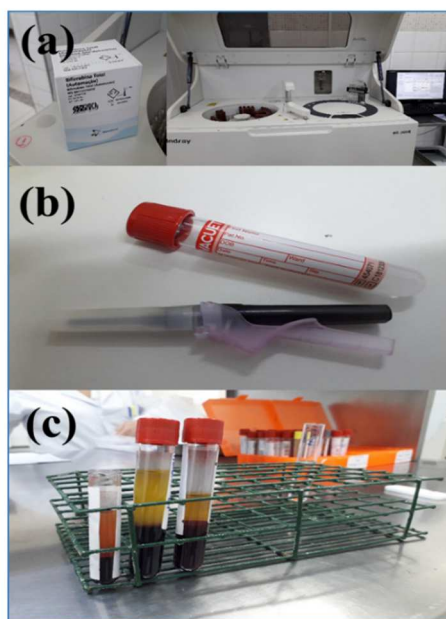


Figura 8: Itens comuns para avaliação TSB. (a) kit de compostos químicos para teste TSB [μ] e espectrofotômetro; (b) agulha e tubo de ensaio lacrados para sucção à vácuo; (c) tubos de ensaio após adição de componentes ‘diazo’ e etapa de centrifugação.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Um passo importante como alternativa ao TSB foi dado por Robert em 1977 [18], ao propor um novo método de medição transcutânea de bilirrubina (TcB), utilizando a reflectância espectral de luz na pele. Desde então, o interesse da comunidade científica cresceu e outras técnicas para medição TcB, como a de absorção espectral da luz, com uso equipamentos eletrônicos e de processamento de imagens, foram publicadas [14-16,36]. Embora um conjunto de técnicas de medição TcB tenham sido desenvolvidas e aprimoradas, alcançando significativos resultados (coeficiente de correlação) quando comparados às técnicas de alta precisão, como espectrofotômetros e cromatografias, nenhuma destas é amplamente praticada em ambiente médico e hospitalar [22,46]. Seguindo, a viabilidade de medição TcB foi demonstrada por McEwen e Reynolds [47] ao distinguir a absorbância espectral de luz pelas contribuições de hemoglobina e bilirrubina, e aplicando a Lei de Beer Lambert, a mesma a qual fundamenta-se o pulso oxímetro. Enquanto Kudavelly *et al.* [48], utiliza um fotômetro portátil relacionando a absorbância em $\mu 5$ nm de comprimento de onda à concentração de bilirrubina, obtendo coeficiente de correlação de 89%. Outro exemplo, publicado por Tayada e colaboradores [49] foi obtido com a técnica de reflectância em que mais de dois mil RN, examinados por período de quase uma década dispendo de colorímetro portátil. Em seguida, trabalharam sobre os dados coletados para conversão da coloração subcutânea em valores

numéricos de bilirrubina, avaliados no espectro de luz entre as faixas de 400 e 700 nm, considerando coordenadas de vermelhidão, amarelento e brilho da pele dos recém-nascidos. Ademais, adquiriu coeficiente de correlação acima de 90% em níveis médios de bilirrubina, ou seja, níveis de concentrações em que ocorre a impregnação transcutânea da substância, níveis correspondentes de carga ou descargas do paciente em tratamento de fototerapia, e de recorrente teste sanguíneo.

Em seguida, para contextualização, a **Tabela II** relaciona alguns trabalhos relevantes de medição TcB e seus respectivos resultados.

Tabela II: Notórias publicações de métodos de medição não invasiva de bilirrubina (adaptado de [16]).

Autor, Ano	Método	Comprimento de onda (nm)	Resultados
Robert, 1977	Reflectância	425 a 545	O dispositivo e o método podem determinar a concentração de bilirrubina com precisão de ± 2 unidades na região de 0,5 a 10 mg / 100 ml de concentração
McEwen and Reynolds, 2006	Absorbância	520	A bilirrubina apresenta maior absorbância em torno de 480 nm, enquanto a oximetria de pulso é realizada em torno de 660 nm
Kudavelly et al., 2011	Absorbância	455 a 575	O coeficiente de determinação (r^2) entre a absorbância da luz e a concentração de bilirrubina foi de 0,89, que são precisos e devem ser ajustados com a linha de regressão
Penhaker et al, 2013	Absorbância	455 a 575	Resultados com erro máximo para sete sujeitos menores que 4% e erro relativo de 0,9%.
N.Ali et al., 2015	Reflectância	465 a 470	O método proposto é capaz de medir a concentração de bilirrubina com base nos valores da absorção da reflexão de tensão medida pelo fotodíodo

Doravante, o alcance ao acesso destes dispositivos se deve primeiramente a melhores custos efetivos, depois, da linearidade das medições (em baixo e alto níveis de concentração sérum bilirrubina). Além do aprimoramento de precisão, a mensuração via técnica óptica de bilirrubina oferta-se mais agradável comercialmente, agregando funções do tipo pulso oxímetro, temperatura corporal ou níveis de açúcar no sangue, ainda, e não menos importante, ancorado ao modo vestível e contínuo.

2.3.1. Portáteis para Medição de Bilirrubina

Um tipo de equipamento bastante citado na literatura [50] e que se oferta como alternativa ao TSB é o portátil Bilichék® (BC) produzido pela Philips. Este dispositivo, apresentado pela foto na Figura 9, opera em múltiplos comprimentos de ondas e exibe o resultado após estimar a média de cinco leituras, em unidades de $\mu\text{mol/L}$ ou mg/dL [51]. Por outro lado, a funcionalidade por reflexão da pele depende 99% da contribuição extravascular (cutânea) [18]. Assim, oportunamente, Robertson *et al.* [19] ao comparar o Bilichék® ao dispositivo JM -102, observou que este último mostrou significativa interferência pela cor da

pele, certificando, portanto, maior precisão do BC cuja aferição apresentou desvio de até 2 mg/dL contra 4 mg/dL do fabricante (Draeger Medical Systems, Inc., Telford, PA). Além disso, o BC identificou corretamente 90% de pacientes de alto risco e 76% de baixo risco em 49 amostragens. Agregando ao estudo dos portáteis, De Luca *et al.* [20] ao examinar 100 RN prematuros com idade gestacional entre 30 e 35 semanas constatou correlação com TSB de 0,8, sendo, destas, 61% das medidas superestimadas, notando que tal superestimação fica mais acentuada conforme o nível de bilirrubina aumenta. Adiante, Raimondi *et al.* [52] ao testar a versão seguinte, JM-103®, em 289 neonatos multirraciais atestou o dispositivo ao obter correlação de precisão de 0,85 ante métodos de precisão (espectroscopia ou HPLC), contra 0,70 do dispositivo BiliMed® (Medick, S.A. France) e 0,86 do Bilichek® (SpectRX, Norcross, GA). Em seguida, de acordo com a revisão apresentada por Nagar e colaboradores [50], que agrupou de forma sistemática 21 outros estudos comparativos de medição TcB dos dois mais comumente usados (Bilichek® e JM-103®) em RN prematuros, reportou coeficiente de correlação médio ponderado similar de ambos aparelhos (0,83), e com menor desvio padrão em favor do JM-103 (24,3 contra 31,98 $\mu\text{mol/L}$). Também, este estudo indica os resultado por regiões corporais as quais foram feitas as leituras: testa, nuca e abdômen.



Figura 9: Ilustração de mensuração não invasiva bilirrubina em RN por dispositivo portátil.

Fonte: <https://www.philips.com/bilichek>

No entanto, ainda que citações certifiquem sua funcionalidade com significante precisão, conforme recomendação Facchini e colaboradores [21], a utilização dos aparelhos ainda como auxiliar ou sondagem, não abstendo do teste TSB, que em níveis médios de concentração de bilirrubina é impreterível (acima de 13,5 mg/dL) [19,50]. Mas, segundo cita a

revisão feita por El-Beshbishi e colaboradores [46], apesar de pouca profundidade que aborda outras 4 fontes citadas, os custos de implementação de medição TcB é compensada gerando diminuição de amostragem sanguínea, de readmissões hospitalares, e posterior necessidade de tratamento fototerápico. Ainda, discute trabalhos que encontraram elevado coeficiente de correlação, atingindo até $r = 0,95$. Todavia, este aparelho requer a interrupção do tratamento fototerápico para medição, assim como a proteção da região de leitura durante o tratamento, com um selo, por exemplo [53].

Ademais, para maioria dos países em desenvolvimento, alternativas práticas, como o Bilichek®, tem ainda custo efetivo considerável, ao qual remete ao questionamento quanto a relação de custo/benefício, além de encontrar entrave no conservadorismo da área médica. Não por acaso, sua popularidade e adoção nos centros hospitalares ainda é baixa. O preço (atualizado) do equipamento é aproximadamente US\$ 6.300,00 e cada cápsula de aferição descartável, Bilicap, de US\$ 8,00 [6]. Assim, como evidencia Vogel e colaboradores [54], a falta de cuidado com prematuros como causa principal de mortalidade em crianças com menos de cinco anos, e sendo os países de baixa e média renda os mais afetados, nos leva relevantes considerações a respeito de soluções com custo efetivo significativos.

2.4. Medidas da Absorbância e Transmitância

A espectroscopia de absorção atômica (ou molecular), ou a quantificação da intensidade de luz policromática absorvida ao longo da banda espectral, está fundamentada na Lei de Beer-Lambert, conforme a Equação 2.1, a absorbância relativa $A(\lambda)$ é linearmente dependente da concentração c da solução, do caminho óptico L percorrido pela luz, e do coeficiente de absorção molar $\varepsilon(\lambda)$, usualmente dado em unidades de $1/\text{mol}\cdot\text{cm}$ [55], de acordo com a Equação 2.1.

$$A(\lambda) = c \cdot L \cdot \varepsilon(\lambda) \quad (2.1)$$

Atribuindo a intensidade luz incidida I_0 , perpendicularmente à célula, temos que esta é a soma entre a intensidade de luz absorvida I_a e a intensidade de luz transmitida I . Em geral, em laboratório pode-se descartar as perdas por reflexão ao calibrar I_0 com uso de solventes. Adiante, a transmitância T , graficamente apresentada pela Figura 10, é obtida em percentagem

na relação I/I_0 , e se relaciona com a absorvância de forma logarítmica de acordo com Equação 2.2 [56].

$$T = 10^{-A} \quad (2.2)$$

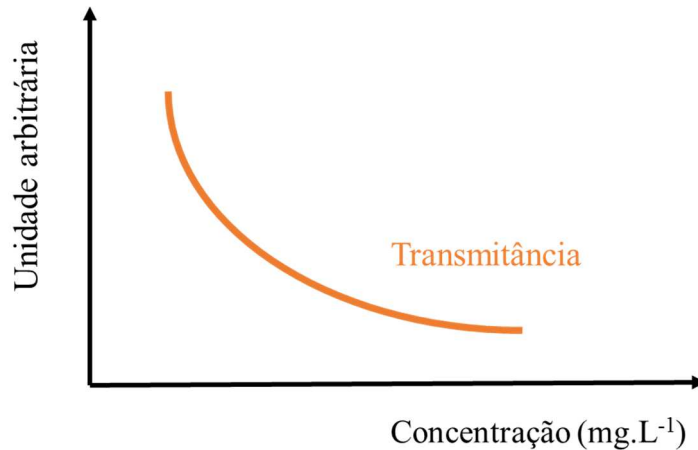


Figura 10: Comportamento de absorvância e transmitância de luz dada variação da concentração de determinada espécie (molecular, atômico).

2.5. Tempo de Meia Vida (Cinética de Degradação)

Há algumas décadas, estudos sobre degradação de drogas no plasma (sérum) foram realizadas. Tanto *in vitro* com Blaser em 1985 [57], ao propor um modelo para cinética de degradação simultânea para dois tipos de drogas com distintos tempos de meia vida, quanto, Tsui e colaboradores no ano de 1987 [58], quando correlacionou a degradação *in vivo* à *in vitro* de isômeros de Atracurium, um bloqueador neuromuscular. Em ambos os casos, a cinética de degradação é descrita como monoexponencial, obedece a Equação 2.3.

$$C = C_0 \cdot e^{-kt} \quad (2.3)$$

Em que C_0 é a concentração inicial, e o número de Euler, k a taxa de degradação, t o tempo e C a concentração final. Sobretudo, tal comportamento assemelha-se à fotodegradação da bilirrubina, conforme citado por Cremer *et al.* [39] (*in vitro*) e Özkan e colaboradores [59] (*in vivo*). Na oportunidade, estes apresentam as curvas vistas a seguir na, Figura 11.

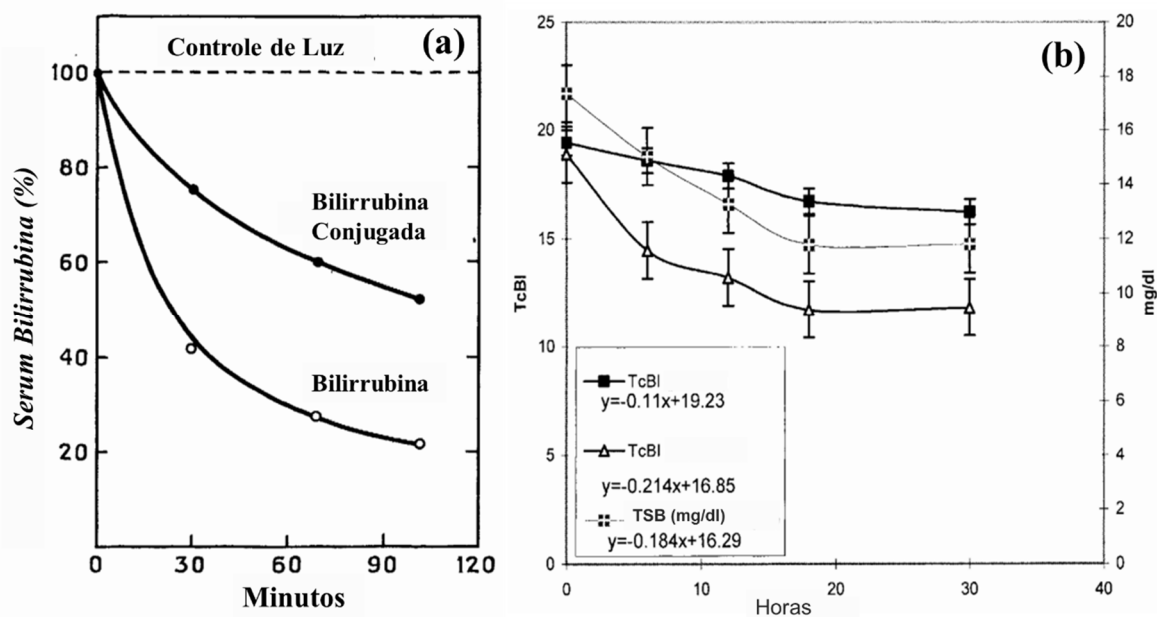


Figura 11: Decaimento exponencial de bilirrubina em relação ao tempo: (a) à exposição de luz branca, a bilirrubina não conjugada, comum em RN, apresenta decaimento mais acentuado em relação àquela mais facilmente dispensada pelo organismo [39]; (b) medição TSB e TcB apresentando a evolução do tratamento fototerápico em 33 RN, com 4 lâmpadas fluorescentes a 40 cm de distância de RN, fornecendo intensidade de radiação de $9 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ [59].

Fundamentalmente, o tempo de meia vida de um dado componente químico é aquele que ocorre no instante tal qual a concentração final alcance a metade da concentração inicial. Ainda, este conceito que dentre outros conteúdos também é abordado em cinética química, pode ser empregado para a determinação do tempo de meia vida, se a constante de decaimento da curva monoexponencial k seja conhecida [42]. Para isto, ao aplicar o logaritmo natural na Equação 2.3, assim como na função em cinética de primeira ordem, obtém-se a Equação 2.4.

$$\ln C = \ln C_0 - kt \quad (2.4)$$

Em outras palavras, ao conhecermos a constante k , determinamos t , em evidência na Equação 2.5. Isso pois, para esta curva descendente normalizada, teremos \ln de C_0 nulo e, conseqüentemente C igual a $1/2$.

$$\frac{\ln C}{-k} = t \quad (2.5)$$

2.6. Diodo Emissor de Luz (*Light Emitting Diodes*- LEDs)

Os Diodos Emissores de Luz, ou *Light Emitting Diodes* (LEDs), são fontes de luz no estado sólido, cuja otimização se deu principalmente nas últimas décadas. A ampla comercialização dos LEDs, a qual possibilita a aquisição deste elemento a preços baixos, se deve principalmente à versatilidade que estes componentes detém. Por contemplarem atributos elétricos, como baixa potência de trabalho [60-65], destaca-se também atributos ópticos, como alta eficiência, brilho, uniformidade e fidelidade de cores, mesmo após filtro mantém espectro bem definido, ainda apresenta dimensão compacta e longevidade - estimada em 100000 horas para LEDs de qualidade. Dentre inestimáveis aplicações, é mais comum como de iluminação em displays, em telas LEDs, comunicação em fibra óptica, etc. [61,62]. Sendo a principal demanda, a indústria de semicondutores, impulsionada pela produção de displays digitais que em 2004, por exemplo, movimentou cerca de US\$ 3,7 bilhões.

Ao encapsular LEDs, almeja-se que um conjunto de requisitos seja atendido, a seguir, como: razoável rigidez contra impactos, boa adesão, estabilidade dimensional durante a cura ou mesmo em variações de temperatura, e não menos importante, para a manutenção da qualidade óptica, a transparência [66-71], neste último caso, a qualidade óptica está relacionado a extração de eficiência externa. Já a eficiência interna está relacionada ao escape de luz do chip, ao qual exhibe considerável índice de refração, para isso é preciso que o ângulo de incidência de luz seja menor ou igual ao ângulo crítico de reflexão θ_c , conforme a Equação 2.6 abaixo, segue a lei de Snell, dado n_1 para índice de refração do chip e n_2 referente ao índice de refração do revestimento [68].

$$\theta_c = \arcsen \frac{n_1}{n_2} \quad (2.6)$$

Por conseguinte, torna-se impreterível conhecer as propriedades, em especial ópticas, de forma a seleção correta do material empregado, para a preservação da eficiência dos componentes diodos emissores de luz. Por outro lado, o PDMS por vezes citado, aparentando preferência em aplicações sofisticadas, mesmo tendo custo superior se comparado aos demais polímeros já testados, como, policarbonato, polipropileno, poli (éter arílico) e também o nylon [67].

2.7. Medidas de Luminosidade

Os olhos humanos têm percepção subestimada quanto a percepção de iluminação, no mais, o que notamos é em suma o reflexo de luz nos objetos. E é nesta sensibilidade do olho humano que se baseia o sistema de medição fotométrica de luminosidade. De acordo com a definição da Comissão Internacional de Iluminação (CIE), um watt equivale a 683 lumens no comprimento de onda (λ) 555 nm, este é o pico de máximo para a função de eficiência luminosa $V(\lambda)$, cujo decaimento alcança valor de 0,001 em λ igual a 410 e 720 nm, ou seja, tais medidas fotométricas são apropriadas restritamente ao espectro visível. Por outro lado, a radiometria é a ciência das medições de potência óptica, cuja unidade básica no SI é o fluxo radiante ϕ , (corresponde ao fluxo luminoso (lm)) que, por sua vez, é dado pela fração da unidade de energia radiante (Q) por unidade de tempo(s). De modo geral, a Equação 2.6 trata da intensidade luminosa I incidida em uma unidade de área S , que pode ser apresentada como Iluminância ou Irradiância, dadas em $\text{lm}/\text{m}^2(\text{lux})$ ou W/m^2 , respectivamente[69,70].

$$I = \frac{d\phi}{dS} \quad (2.6)$$

Já a Luminância L trata da quantificação da intensidade luminosa percebida pelos humanos, e é dada no SI de unidades por candela por metro quadrado (cd/m^2). Quanto à Radiância, esta tem unidade de $\text{W}/\text{m}^2.\text{sr}$ e corresponde ao valor de energia eletromagnética luminosa por ângulo sólido. Uma vez que, para a conversão da unidade de lúmen para candela, basta dividir este último pelo valor de um ângulo sólido sr (esferradiano). Adiante, em uma fonte pontual cujo emissão está em espalhamento, o valor de Luminância, ou Radiância em uma dada superfície está relacionada ao ângulo θ formado, perpendicularmente, entre o aparato e a fonte de luz, conforme ilustra a Figura 12. Matematicamente a nova área é descrita pela equação: $dS' = dS \cdot \cos \theta$. Em seguida, a Equação 2.7 demonstra a correlação entre Luminância e Iluminância. Para isso, consideramos uma fonte pontual emitindo fótons em todas as direções, de área esférica S igual $4\pi r^2$, e então podemos definir a Luminância como $d\phi/4\pi$, percebemos a dependência quadrática da distância r entre o aparato e a fonte que I tem em relação a L [70,71].

$$I = \frac{d\phi}{4\pi r^2} \cos \theta = \frac{L}{r^2} \cos \theta \quad (2.7)$$

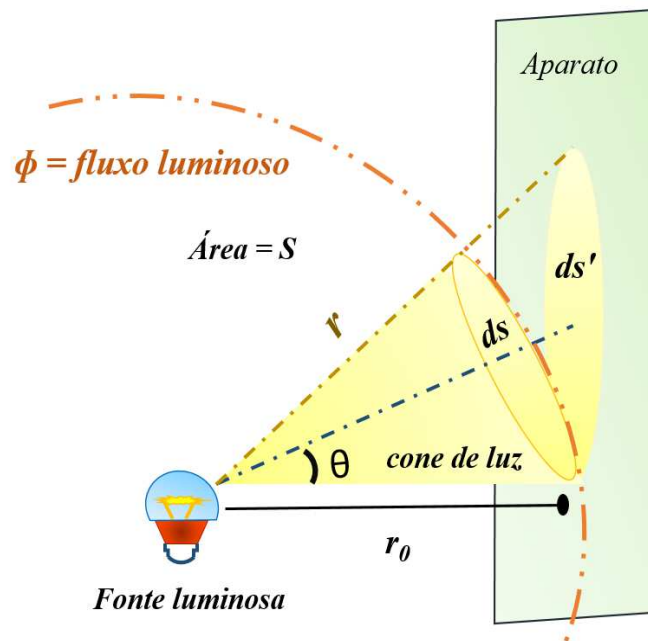


Figura 12: Ilustração explicativa para radiância: a densidade de luz ϕ que atravessa ou reflete uma superfície dS' está relacionada ao ângulo θ produzido entre a fonte e o centro da área esférica de propagação de luz dS , quantificada em unidade de cd/m^2 , sendo r_0 , a distância entre a fonte e o aparato.

A título de ilustração, 1 vela a 1 metro de um aparato de área igual a 1 m^2 , produz um candela de intensidade luminosa. Outro ponto a ser ressaltado, refere-se à relação de conversão das quantidades radiométricas em fotométricas, como pode ser visto na Equação 2.8 a seguir[71].

$$\text{Quantidade Fotométrica} = \int_{380 \text{ nm}}^{770 \text{ nm}} \text{Quantidade Radiométrica Espectral } V(\lambda) d\lambda \quad (2.8)$$

2.8. Polímeros

A palavra polímero tem origem na língua grega, cujo termo *poli* remete a muitos, enquanto o termo *meros* significa unidades. Não por acaso, as características desta classe de materiais se deve, em grande parte, pela constituição de longas cadeias orgânicas, de n monômeros, como exemplificado na Figura 13(a), aos quais se unem através de ligações químicas covalentes,

principalmente do tipo C-C, C=C, C-N, C=O, dentre outros. Estas longas cadeias poliméricas apresentam alta massa molar, da ordem de 10^4 a 10^6 g/mol, e podem ser de origem natural, artificial, àquelas naturais modificados, ou sintetizados [72]. No caso dos polímeros naturais, há citações da utilização destes materiais séculos atrás, em que relatos apontam o uso de bolas elásticas para prática de esporte por parte de povos indígenas. Já atualmente, os materiais poliméricos encontram ampla gama de aplicação devido à versatilidade de propriedades, e também à capacidade de formar blendas e compósitos, usualmente adotado para adquirir sinergia entre os componentes. Além do mais, soma-se o potencial de produção em larga escala à possibilidade de processamento a temperatura ambiente. Dentre as reações químicas para crescimento de cadeias orgânicas, denominada polimerização, estão a de adição, como ocorre na formação do polimetilmetacrilato (PMMA), e a condensação, como o caso dos silicones [73, 74]. Esta última, por sua vez, a classe de polímeros elastoméricos distingue-se de outras polímeros, termofixos por exemplo, pela capacidade de deformação elástica, tais materiais, após alívio de esforço mecânico retoma às condições iniciais, este comportamento está atrelado principalmente pela conformação enovelada que tomam estas das longas cadeias poliméricas, como mostra a Figura 13(c). Ainda, as características mecânicas são também fortemente afetadas pelas ligações cruzadas entre estas cadeias, como é observado na Figura 13(b) [75].

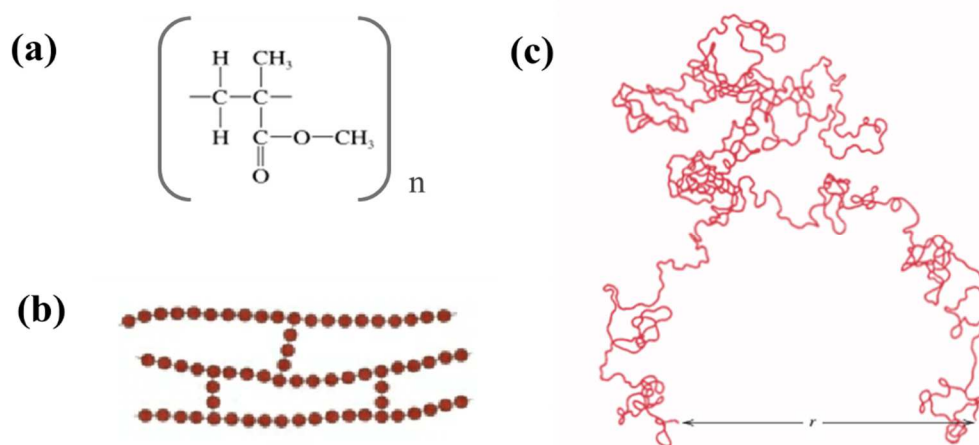


Figura 13: (a) Representação molecular da unidade química (*mero*) de n repetições do polímero polimetilmetacrilato- PMMA; (b) exemplo de ligações cruzadas entre cadeias poliméricas; (c) bobinamento aleatório de um cadeia polimérica com distanciamento r pontacauda.

Fonte: Adaptado de [75].

2.8.1 Polidimetilsiloxano (PDMS)

O polidimetilsiloxano (PDMS), ou silicone, é um polímero solícito em incontáveis aplicações, isso pois, apresenta intrínseca versatilidade em propriedades. Tal demanda tem perspectivas desde as mais modernas, como a produção por técnica impressa, até populares, como vestimentas, unindo tecnologia e conforto [76,77]. Por outro lado, o crescimento da indústria de semicondutores e microeletrônicos aumentou ainda mais a demanda deste produto no mercado, por apresentar estabilidade elétrica ou característica dielétrica e atuar como selante, além de garantir estocagem, assegurar funcionalidade e, em alguns casos, conferir design [78-79]. Neste contexto, a comercialização do PDMS teve início na década de 1950 através da empresa Wacker Chemie. Anteriormente outros materiais como ceras e betume já foram utilizados na composição de capacitores, desempenhando função dielétrica, assim como graxas, o policloreto de vinila (PVC), elastômeros polissulfetos e também resina epóxi [41]. Todavia o PDMS destaca-se também pela estabilidade física e dimensional, encontrando emprego para minimizar efeitos de vibração, além de, ainda, manter suas propriedades em ampla faixa de temperatura [79-82]. Ademais, o atributo flexível estirável apresenta boa adesão à diversos tipos de superfícies, sua baixa tensão superficial provém alta molhabilidade e boa adesão, estabilidade química (exceto a pH extremos), hidrofóbico e alta permeabilidade gasosa [83]. Para tanto, alguns trabalhos demonstram o uso satisfatório em biosensores [82,84], assim como atestam a biocompatibilidade do material conforme cita Chu e colaboradores [85] quando o PDMS integra lente ocular para medição de glicose. Além disso Park *et al.* [86] certifica o PDMS como substrato em sensores táteis piezo resistivos. Já Wang e Liu [88] ratifica o uso do PDMS para envasamento de circuitos eletrônicos impressos em ‘Smart Home’, enquanto Nedoma *et al.* [87] assegura a funcionalidade óptica do PDMS ao encapsular fibra óptica. Por último, T. Güner *et al.* [89] faz uso de técnica com spray para produzir uma camada de composto polimérico a base de PDMS a fim de otimizar o efeito de luz em LED azul. A seguir, as propriedades físicas deste polímero são apresentadas na **Tabela III**.

Tabela III: Propriedades e características do polidimetilsiloxano - PDMS (adaptado de [90]).

Propriedade	Valor
Massa específica	1,03 g/dcm ³
Tensão superficial	24 mN/m
Viscosidade	3500 cP
Temperatura de transição vítrea	146 K
Resistência á tração	6,7 MPa
Condutividade térmica	0,27 W/m °K
Resistividade	2,9.10 ¹⁴ Ω.cm
Rigidez dielétrica	19 kV/mm

A união de radicais orgânicos (R) e o inorgânico silício (Si) por meio de ligações químicas covalentes, são em grande parte responsável por suas propriedades. A síntese de clorossilanos (R₂SiCl₂) ocorre por meio da reação de redução da sílica (SiO₂), composto químico abundante na terra, com cloreto de metila (CH₃Cl) na presença de catalisador, e que, após processo de hidrólise converte-se em dixilanol (R₂Si(OH)₂), este último, por sua vez catalisa em contato com grupos de função vinilica (Si-CH=CH₂). O tamanho da cadeia polimérica formada dependerá tanto de fatores termodinâmicos quanto da proporção de agentes ligantes (Si-H), formando o monômero (-OSi(CH₃)₂-) representado na Figura 14 [89,91].

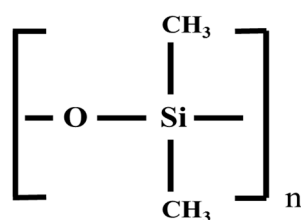


Figura 14: Monômero dimetilsiloxano de n repetições.

Como sabemos, após a discussão supracitada, destaca-se de forma oportuna o emprego do PDMS como substrato de um dispositivo vestível para mensuração da taxa de bilirrubina, isto pois, primeiramente é confortável é biocompatível. Além do mais, este material conta com um prático processo de cura à temperatura ambiente e livre de solventes. Por outro lado, este tipo de dispositivo vestível com funcionalidade óptica, deve apresentar alta transmitância, pois

bem, este polímero tem como característica intrínseca a transparência [29,80,91-96]. A título de ilustração, a Figura 15 mostra um esquema para representar a versatilidade do PDMS.

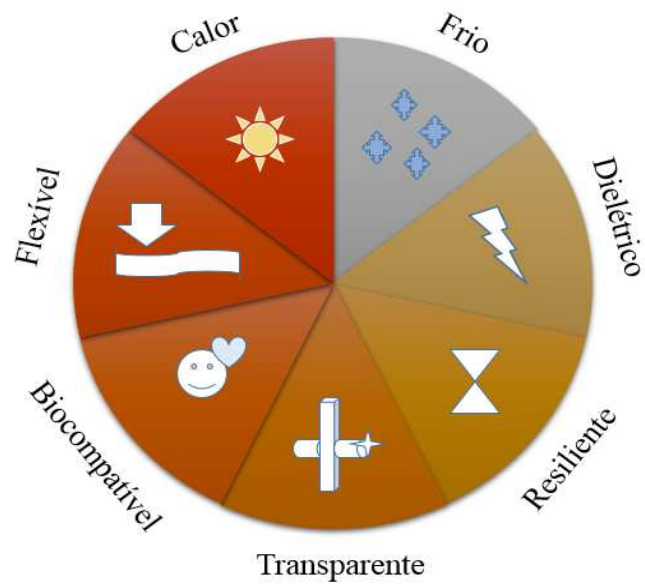


Figura 15: Versatilidade do PDMS para aplicação tecnológica.

Fonte: Elaborado pelo autor.

CAPÍTULO 3 – EQUIPAMENTOS E MÉTODOS DE PREPARO

Este capítulo descreve a metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho, ou mais especificamente, no processo experimental para o estudo sistemático da evolução das propriedades óticas da bilirrubina, assim como das respostas obtidas do dispositivo vestível. Por fim, apresenta os elementos eletroeletrônicos constituintes da pulseira flexível encapsulados por silicone.

3.1. Metodologia

Este trabalho se baseia a partir da exploração dos espectros de absorção da bilirrubina, do silicone, de emissão de LED SMD azul, da resposta ótica de LDR. A seguir, a Figura 16 apresenta os espectros citados, normalizados e em faixa espectral de 300 a 800 nm.

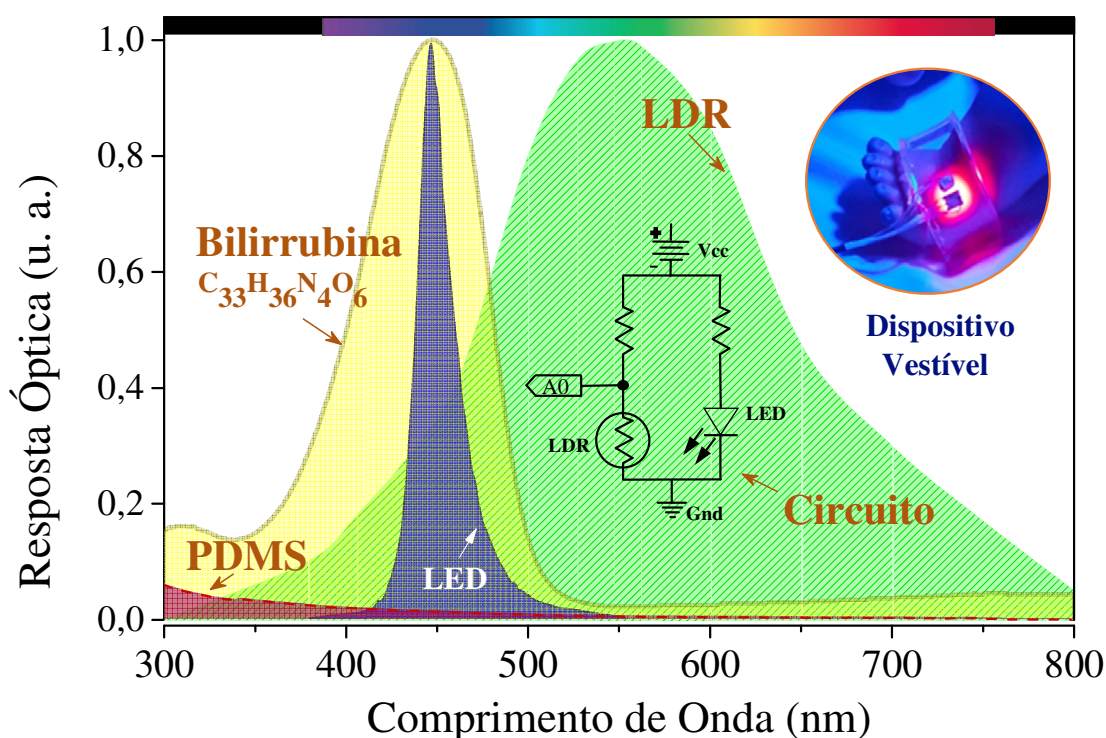


Figura 16: Espectros de absorção de bilirrubina, de silicone, de emissão de LED SMD azul, e de sensibilidade ótica de LDR. Representação gráfica para justificar a metodologia utilizada.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.2. Caracterização

As seguintes etapas de execução do trabalho foram seguidas, como ilustra a Figura 17: (a) preparação de soluções de bilirrubina em quatro concentrações diferentes, conforme descrito no capítulo anterior; (b) degradação da bilirrubina *in vitro* foi realizado no aparelho de tratamento fototerápico da Fanem, Bilitron® SuperLED modelo 3006, ao qual abrangeu dose clínica mínima de $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, padrão de $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, recomendada de 20 e $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ e a de saturação de $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2$; (c) medida de absorção de luz utilizando o espectrofotômetro UV-1650pc da companhia Shimadzu, e; (d) medida de resistência elétrica de LDR via transmissão de luz azul em bilirrubina *in vitro*. Ademais, deve-se ressaltar que todas as medidas e a degradação da bilirrubina foram feitas em temperatura ambiente e ao abrigo de luz.

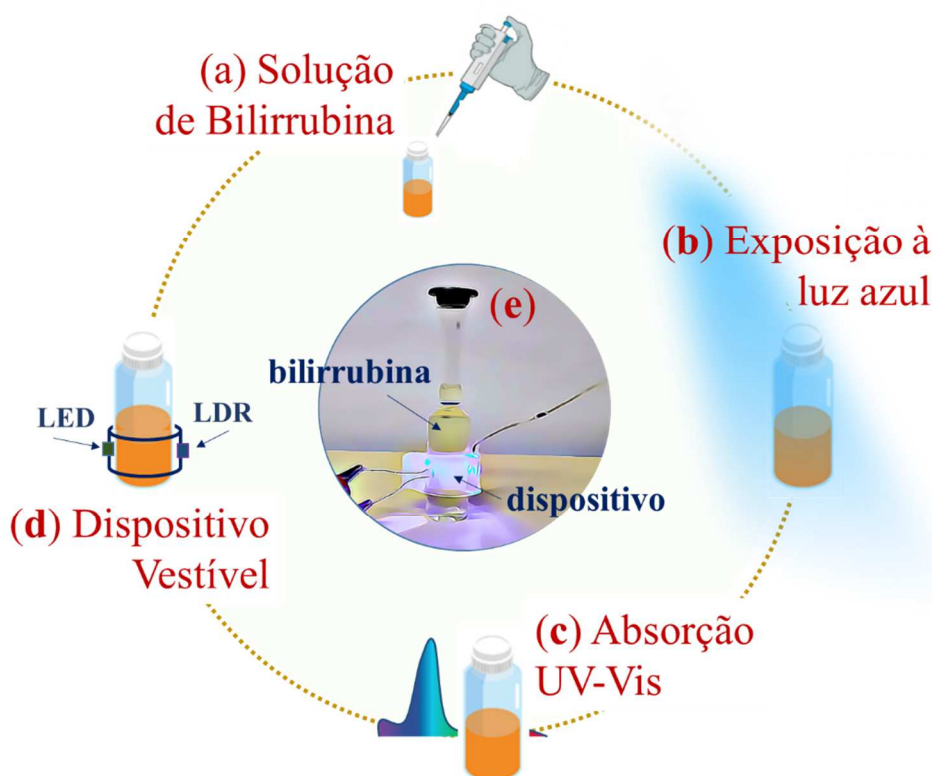


Figura 17: Ciclo representativo das etapas de desenvolvimento do trabalho: (a) preparação da solução de bilirrubina; (b) degradação da bilirrubina *in vitro* em equipamento fototerápico; (c) medida de absorção de luz, e; (d) utilização do dispositivo vestível para medição elétrica.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3. Equipamentos

Para realização deste trabalho foram utilizados os seguintes componentes e equipamentos, mantendo-se configurações específicas, como apresentado abaixo:

O LED SMD foi ligado utilizando Arduino Nano, que fornece tensão de 3,3 V.

As medidas de potência do LED foram realizadas com a caneta LaserCheck adquirida da marca Coherent, que possui faixa de trabalho de μW a mW .

Para medição de temperatura, utilizou-se o aparelho Incoterm modelo ST-400, que opera por infravermelho e abrange faixa de temperatura de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $330\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Já o fotoresistor, LDR, foi conectado à fonte de tensão-medidor de corrente elétrica Keithley 6517, e operou a tensão de 5 V em todas as medidas de transmissão de luz em solução de bilirrubina.

A qualidade de transparência do silicone, que comporta os eletrônicos compactos, assim como as medidas de absorção óptica das amostras de bilirrubina in vitro, foram realizados no espectrofotômetro UV-vis 1650pc da marca Shimadzu.

Os valores de radiância do LED SMD azul medido durante seu funcionamento contínuo ao longo de 24 horas, foram obtidas com o portátil produzido e comercializado pela Fanem®, o Multitest Thor MOD 3620. Além destas medidas, o aparelho também foi utilizado para obter as distâncias corretas entre o equipamento de fototerapia neonatal e as amostras de bilirrubina, para que este, fornecesse as doses fototerápicas precisas, pré-estabelecidas para efeito de degradação. Este portátil Thor, a que nos referimos, indica variações de intensidade entre 0 a $100\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$, somente para região espectral do azul (em torno de 460 nm).

Também, foi utilizado o equipamento de mesma marca para degradação da bilirrubina in vitro, o Bilitron® é composto de 5 super-LEDs que emitem radiação azul em torno de 460 nm de comprimento de onda, e fornece a dose intensiva de tratamento fototerápico ($40\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$) a 30 cm do neonato [99]. Sendo este de alta aceitação e difusão nos ambientes hospitalares o mais moderno para tratamento de hiperbilirrubinemia neonatal.

3.4 Diodo Emissor de Luz (LED)

Utilizou-se a classe de LED SMD cuja sigla tem origem na língua inglesa *Surface Mounted Diode*, que significa montado sobre superfície, esta classe é manufaturada em processos automatizados e tem como característica marcante a dimensão compacta. Mais especificamente, o modelo adquirido em fita fornece maior luminosidade por dispor de triplo ‘chip’, denominado RGB, as três fontes emissoras monocromáticas que motivam a classificação devido as iniciais indicativa das cores vermelha (Red), verde (Green) e azul (Blue), e emitindo branco quando ligadas simultaneamente. Representado na Figura 18, este dispositivo apresenta forma compacta, com arestas de (5,3x5x1,6) mm³ e atinge potência máxima de 0,5 W, para corrente elétrica igual a 20 mA e tensões entre 3 e 3,4 volts para as cores verde e azul e 1,8 a 2,2 volts para o vermelho.

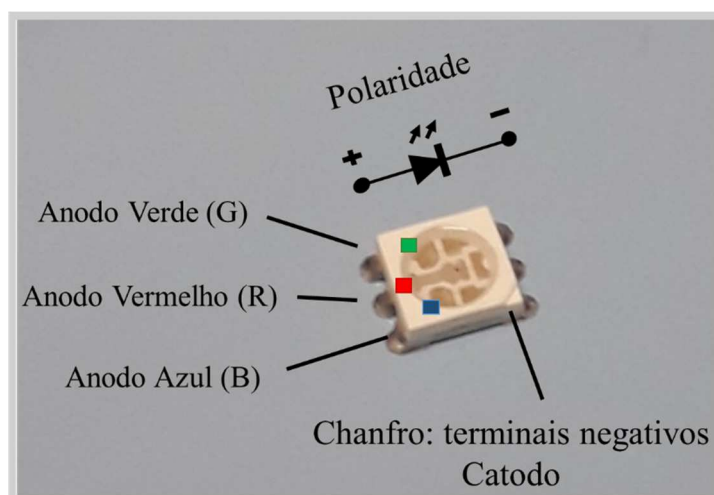


Figura 18: Estrutura física e indicação de polaridade do circuito elétrico de um LED SMD.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5 Resistor Dependente de Luz (LDR)

O fotoresistor utilizado, que exhibe especificações conforme **Tabela IV**, é um diodo cuja resistência elétrica varia de acordo com a luminosidade percebida. Tal propriedade se deve ao material semicondutor inorgânico a qual constitui o sensor, como o gap de energia de transição da banda de valência para banda de condução é da ordem da energia de fótons, ao colidirem com a superfície do mesmo, promoverem os elétrons à banda condutora aumentando assim a condutividade do sistema.

Tabela IV: Especificações do LDR utilizado [97,98].

Modelo	Voltagem Máxima (VDC)	Máxima Potência (mW)	Temperatura de Operação (°C)	Pico Espectral (nm)	Resistência Luminosa (10 lux.Kohm)	Resistência no Escuro (Mohm)
GL 5506	150	100	25	540	2- 5	0,2

Este elemento, exibido na Figura 19(a), é comumente denominado **LDR** devido as iniciais de língua inglesa *Light Dependent Diode*, na ausência completa de luz oferece resistência máxima em escala de mega ohms, e variando para dezenas de ohms ao receber brilho intenso. Adiante, a caráter de informação a Figura 19(b) ilustra o símbolo deste elemento em esquemas e projetos de circuitos elétricos. Enquanto a Figura 19(c) mostra a banda espectral de comprimento de onda a qual este elemento responde a luz. Por sua vez, observa-se nesta última, a máxima sensibilidade para este dispositivo em torno de 540 nm de comprimento de onda.

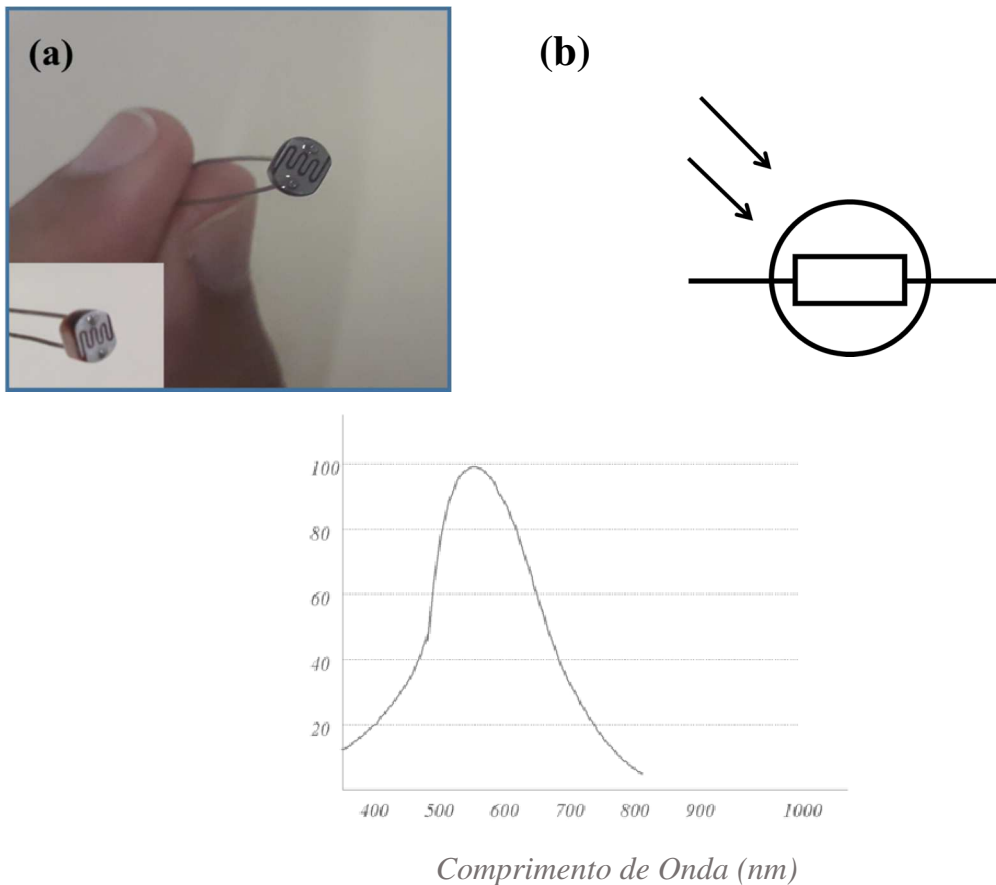


Figura 19: (a) Foto de um LDR; (b) simbologia de um fotoresistor em circuitos elétricos e (c) resposta espectral relativa (%) característica de LDR [97].

CAPÍTULO 4 – PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS E DO DISPOSITIVO

Este capítulo descreve, brevemente, as etapas cumpridas para a fabricação do dispositivo vestível, assim como os equipamentos utilizados nos testes experimentais de caracterização óptica e elétrica, ainda, e por último, apresenta o modo de preparação da solução de bilirrubina.

4.1. Fabricação do Dispositivo Vestível

A pulseira vestível, ou, o substrato do dispositivo vestível foi preparado com o silicone da marca Sylgard 184®, produzido pela empresa estadunidense Dow Corning. Primeiramente, como mostra a Figura 20, o preparo do polímero segue, de forma geral, as seguintes etapas: **(a)** pesagem na proporção de 10:1 em massa do pré-polímero e agente ligante, respectivamente; **(b)** mistura dos produtos viscosos pesados para crescimento da cadeia polimérica, ou, da reação do material base com agente ligante, durante no máximo de meia hora, que é o prazo máximo para o início da cura (conforme instrui o fabricante), também, é feita a degaseificação para eliminação das bolhas que surgem durante a mistura; **(c)** deposição, ou *casting*, em forma de acrílico onde os elementos LED e LDR foram anteriormente posicionados; e tempo de cura; **(d)** ilustração do uso.

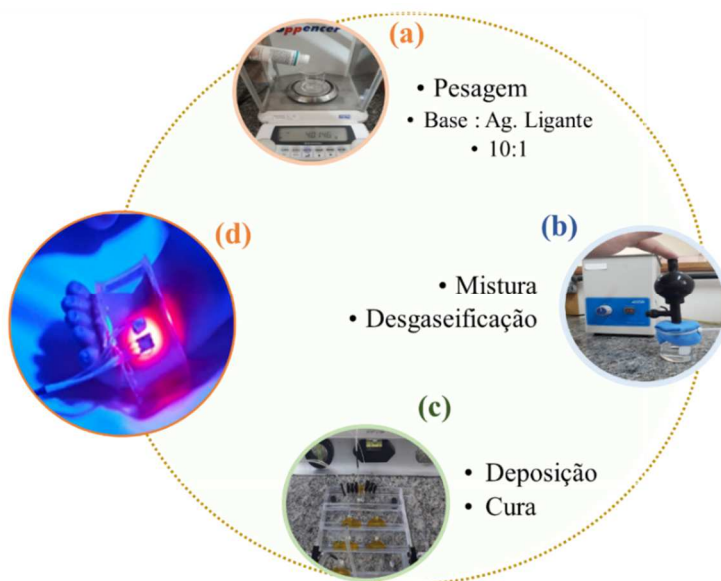


Figura 20: Processo de fabricação do dispositivo vestível seguindo as etapas: **(a)** pesagem do polímero base e agente ligante na proporção de 10:1 em massa; **(b)** mistura no banho ressonador

e efeito de baixa pressão para eliminação de bolhas da mistura; (c) deposição em molde de acrílico em que os componentes eletrônicos foram anteriormente posicionados, e (d) exemplo ilustrativo de uso da pulseira de silicone em RN durante a fototerapia.

Adiante, a Figura 21 mostra três pulseiras vestíveis fabricadas, cada uma destas corresponde a uma tentativa, cuja alteração no processo de fabricação correspondeu a um melhor resultado estético, superficial ou com ausência de bolhas.

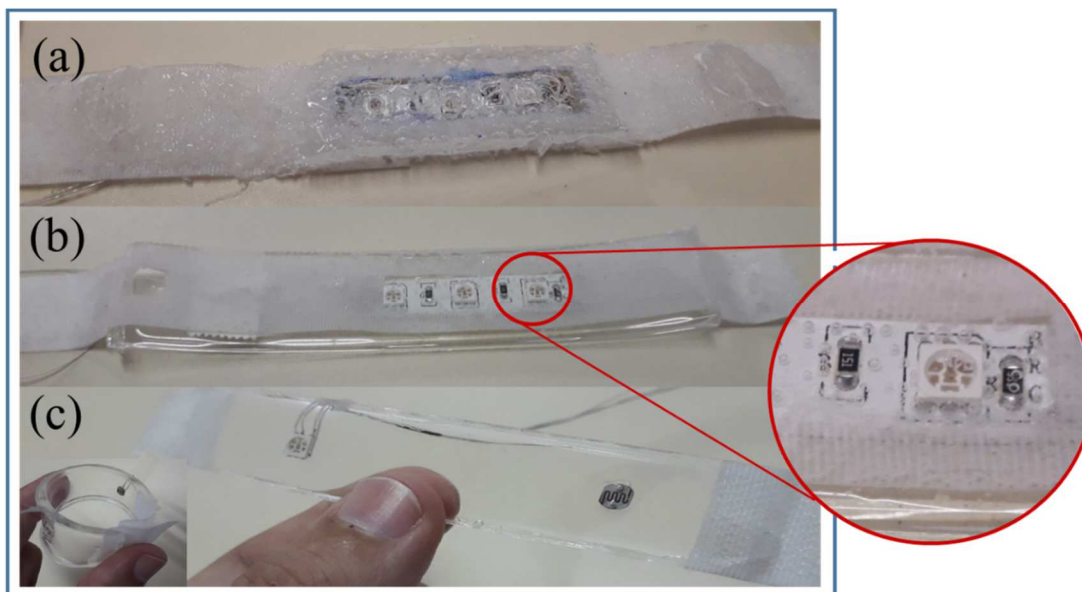


Figura 21: Pulseiras vestíveis fabricadas: (a) a primeira pulseira fabricada, apresentou inúmeras bolhas aparentando irregularidade superficial; (b) a segunda pulseira produzida, apresentou condições visuais melhores, com superfície regular, e com menor quantidade e dimensão de bolhas; (c) terceira, e última versão, de pulseira vestível produzida, apresenta aparência regular e isenta de bolhas.

Para fabricar a primeira pulseira, Figura 21(a), o polímero base foi misturado ao agente ligante durante 15 minutos, manualmente utilizando um bastão de vidro. Em seguida, foi realizada a deposição da mistura polimérica no molde de acrílico, onde os componentes eletrônicos (LED e LDR) já estavam posicionados. Posteriormente, a forma de acrílico foi levada à estufa de vácuo Spence, para que assim, à baixa pressão as bolhas que surgiram durante a etapa de mistura fossem eliminadas. Nesta primeira tentativa, a câmara de vácuo é aquecida a 80 °C, com a finalidade de obter o dispositivo vestível rapidamente. Deste modo, após 50 minutos a forma de acrílico foi retirada da estufa, e então, foi observada a cura completa

do silicone. No entanto, como pode ser visto na Figura 21(a), esta primeira pulseira apresentou significativa quantidade de bolhas, tornando a pulseira translúcida e com superfície irregular.

Adiante, uma segunda tentativa foi realizada. Desta vez, após a pesagem do polímero base e agente de cura em um béquer, nas devidas proporções, o recipiente foi posto sobre o banho ressonador da marca Nova, que funciona a 60 Hz de frequência, para que assim ocorresse a mistura. Ao longo do período de 25 minutos desta etapa, também, o béquer foi vedado para que com auxílio de uma pera as bolhas fossem eliminadas. Então, após isso, a mistura foi depositada sobre a forma de acrílico para início da cura à temperatura ambiente. Por último, após a cura, que a esta temperatura (cerca de 24°C) ocorre em 48 horas, obteve-se o dispositivo vestível apresentado na Figura 21(b). Ademais, observa-se significativa diminuição de bolhas, assim como da regularidade da superfície da pulseira vestível, que agora, aparenta transparência.

Consequente, por entender que a estética vale para maior **aceitabilidade** e promoção do dispositivo vestível, partiu-se para outra tentativa de solucionar os problemas de bolhas remanescentes em contato com o LED e o velcro. Logo, para fabricação da terceira pulseira foi pesado, assim como nas outras duas tentativas anteriores, 18 g do polímero base e 1,8 g do agente ligante em um béquer. Em seguida, o recipiente é levado ao banho ressonador para a etapa de mistura durante 25 min. Posteriormente, é feita a deposição da mistura viscosa sobre a forma de acrílico, onde, como sabemos estão posicionados os elementos LED e LDR. Adiante esta forma é levada à câmara de vácuo Spencer OV-11 por 1 hora, desta vez, diferente da primeira tentativa, o equipamento foi utilizado à temperatura ambiente, cerca de 24 °C. Por fim, a forma foi retirada da câmara para o cumprimento do prazo de cura, também à temperatura ambiente durante dois dias. Dito isto, e após o desmolde do dispositivo vestível, como pode ser observado na Figura 21(c), tal roteiro mostrou-se eficaz para eliminação total de bolhas, assim como a regularidade superficial da pulseira.

Destaca-se, portanto, principalmente, que a fabricação da pulseira de alta transparência e uniforme, é possível por um processo simplificado com baixo consumo de energia, logo que, a cura do silicone se dá à temperatura ambiente. Além disso, outro parâmetro importante neste processo, a baixa pressão aplicada à primeira hora de cura foi suficiente, ou, mostrou-se eficaz para o resultado final do observado, por exemplo, uma pulseira sem bolhas e rachaduras.

4.2 Preparação da solução de bilirrubina

Os isômeros de bilirrubina de alta pureza ($\geq 98\%$), substância de fórmula química $C_{33}H_{36}N_4O_6$ e peso molecular 584.66 g/mol, foi adquirido comercialmente da companhia Sigma Aldrich, (B4126-1G). A preparação inicia-se com a pesagem do pigmento amarelo-alaranjado em quatro frações: 0,0029, 0,0044, 0,0058 e 0,0073 g, as quais serão solubilizadas, cada uma destas, em 25 ml de clorofórmico. Em seguida, tais soluções foram diluídas em proporção 10:1, em mesmo solvente, assim, obtendo as concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$.

CAPÍTULO 5 – RESULTADOS EXPERIMENTAIS

O presente capítulo apresenta o resultado do estudo sistemático da evolução das propriedades óticas da bilirrubina expostas à radiação azul, desde os valores mínimos de intensidade luminosa usados em tratamentos fototerápicos da icterícia ($4 \mu\text{W}/\text{cm}^2 \cdot \text{nm}$) até valores empregados em fototerapia intensiva ($\sim 40 \mu\text{W}/\text{cm}^2 \cdot \text{nm}$). Em seguida, são apresentadas análises dos resultados em termos de velocidade de degradação das amostras e, conseqüentemente, do tempo de meia vida da bilirrubina. Por fim, a correlação dos parâmetros de concentração e tempo de exposição à radiação é apresentado.

5.1. Medidas de UV-Vis

A Figura 22 apresenta os resultados da variação das curvas de absorção de quatro diferentes concentração de bilirrubina *in vitro* (20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) expostas a uma única radiação proveniente da fonte de luz azul ($4 \mu\text{W}/\text{cm}^2 \cdot \text{nm}$). O objetivo destas medidas é, portanto, identificar o papel da concentração da bilirrubina na velocidade de reação pela luz azul. O experimento foi realizado durante 12 horas, a temperatura ambiente e ao abrigo de luz. Além disso, os espectros de UV-vis foram normalizados e exibidos na faixa espectral de radiação entre 300 e 700 nm de comprimento de onda, que corresponde à região de absorção da molécula. As curvas foram identificadas em números romanos, na ordem crescente, da não degradada (i) até 12 h de degradação (x). Também foi criada uma legenda para melhor identificação das figuras, amostras e doses utilizadas, a saber: $Bil_{[concentração]}^{Radiância}$ cujo índice [concentração] representa a molaridade da solução em $\mu\text{mol}/\text{L}$, e a radiação, por sua vez, a potência de luz azul a qual a amostra foi exposta, em unidades de $\mu\text{W}/\text{cm}^2$.

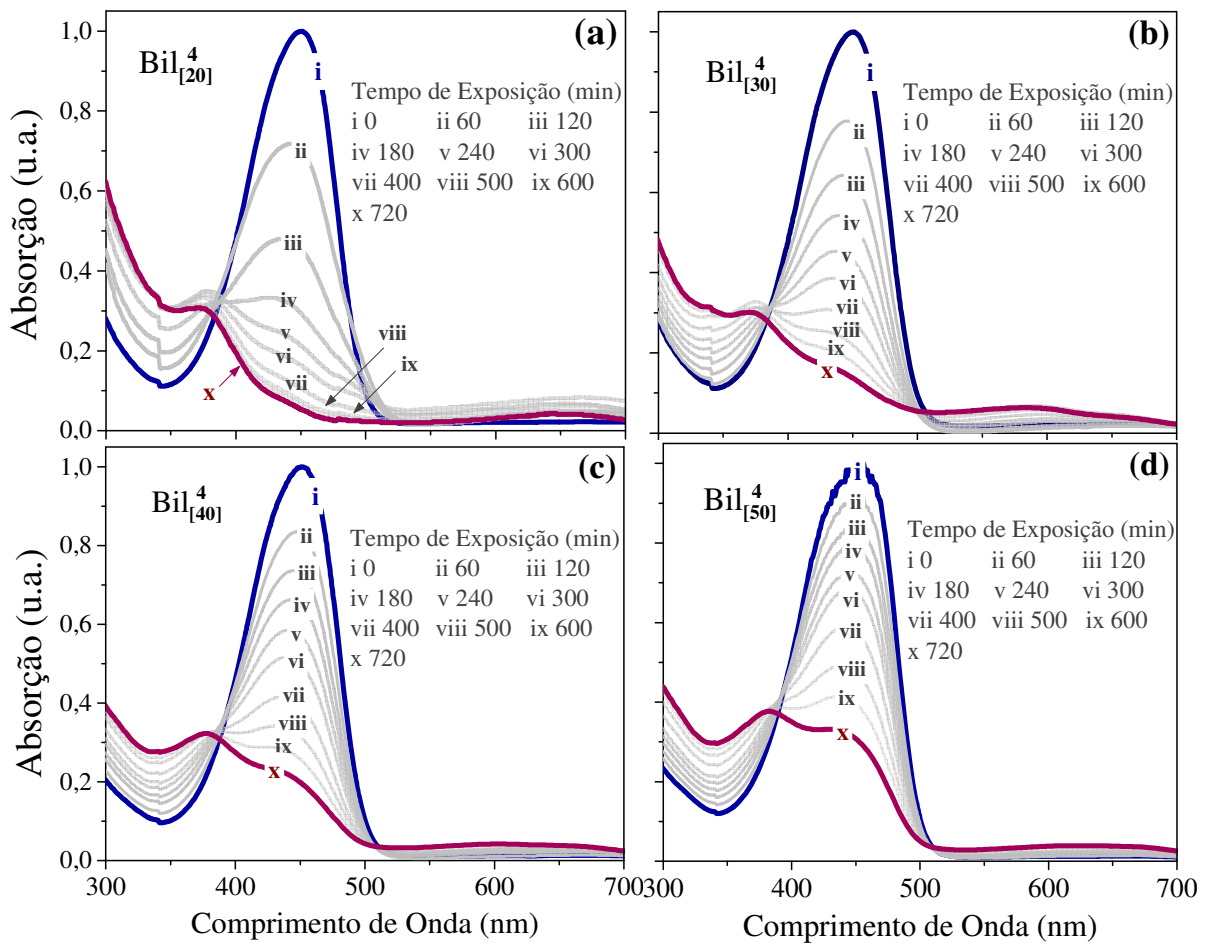


Figura 22: UV-vis de bilirrubina *in vitro* após subsequentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.

A partir dos resultados apresentados na Figura 22, observa-se que o pico de máximo banda de absorção da bilirrubina se desloca ligeiramente para a região de menores comprimento de onda, com a exposição à luz azul, e que o tempo de deslocamento da concentração depende da concentração da molécula, ou seja, quanto maior a concentração, mais lento é o deslocamento. Assim, dos resultados na Fig. 22 conclui-se que a taxa de alteração de alteração da propriedade óticas da bilirrubina é inversamente proporcional à concentração desta molécula.

Dando continuidade ao estudo investigativo da taxa de degradação da bilirrubina exposta à luz azul, a Figura 23 apresenta as curvas de absorção de luz normalizadas, para as amostras de concentrações já conhecidas, 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$, desta vez expostas à dose de fototerápica de $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2 \cdot \text{nm}$. Em geral, nestas curvas de absorção de luz, a degradação da

bilirrubina aparenta degradação constante, logo que, observa-se um distanciamento regular entre estas curvas.

Além disso, mais especificamente, é possível observar a degradação da substância analisada ocorre mais rapidamente conquanto menor for a concentração da solução. Portanto, a amostra Bil_[20] exibe o decaimento mais rápido, **Fig. 23(a)**, enquanto a amostra de maior concentração Bil_[50], **Fig. 23(d)**, apresenta curvas mais altas e aproximadas.

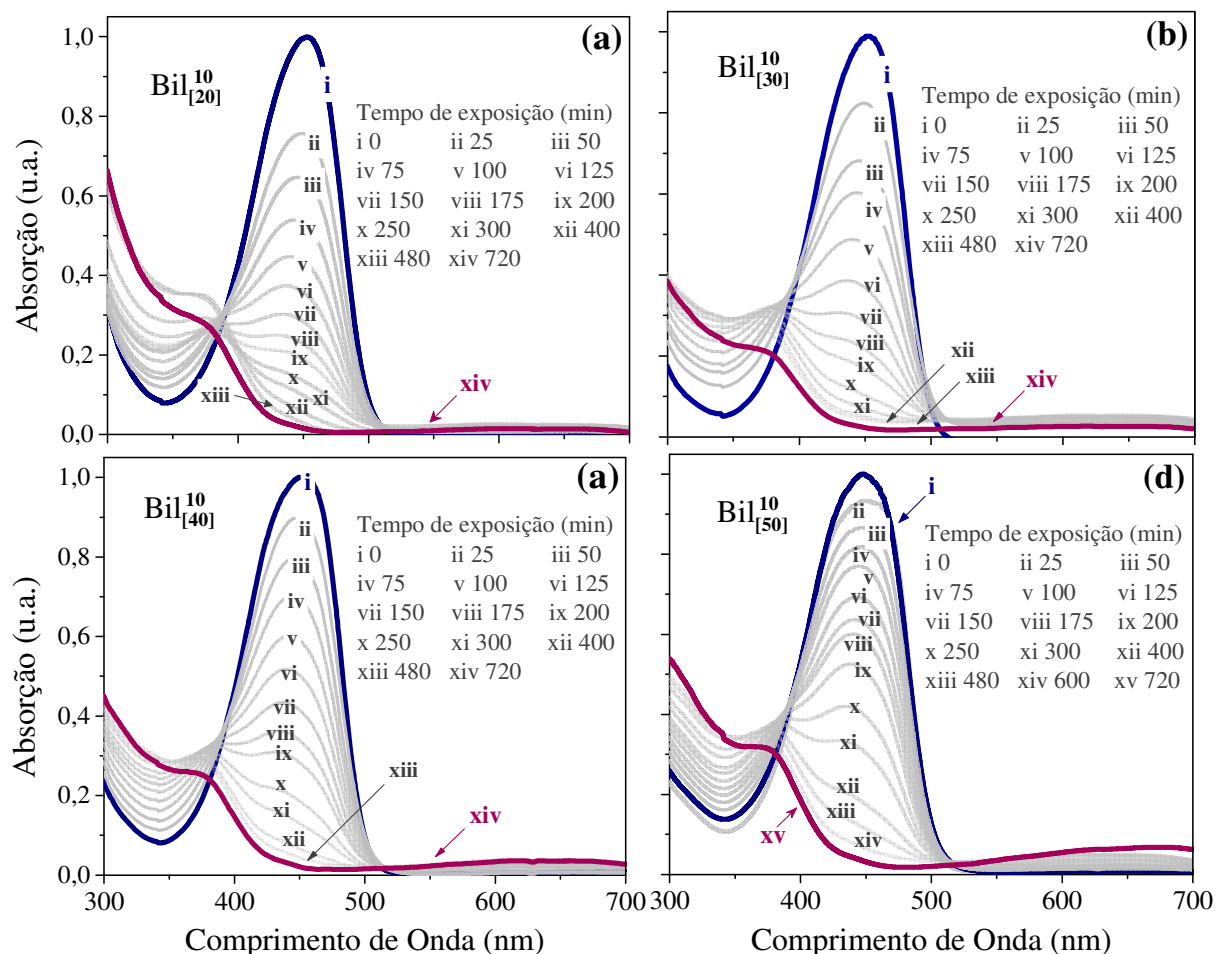


Figura 23: UV-vis de bilirrubina *in vitro* após subsequentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.

Adiante, a Figura 24 apresenta as curvas de absorção da bilirrubina, normalizada e nas concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$, desta vez, as amostras foram expostas a dose de radiância de 20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Neste caso, é possível observar que, de modo geral, os picos de máximo destas curvas apresentam nível mais baixos, nos intervalos de tempo correspondentes,

se comparadas com as curvas da Figuras 23 e da Figura 24. Isto retifica, conforme esperado, e descrito na literatura [100], que a taxa de degradação desta substância depende da intensidade de radiação a qual o recém-nascido recebe no tratamento. Para mais, também podemos concluir que a amostra de menor concentração Bil_[20], Fig. 24(a), apresenta degradação mais significativa, ou níveis mais baixos no eixo das ordenadas (escala arbitrária), em intervalos correspondentes, se comparada à amostra de maior concentração Bil_[50], Fig. 24(d), cuja as curvas de absorção de luz apresentam-se mais elevadas.

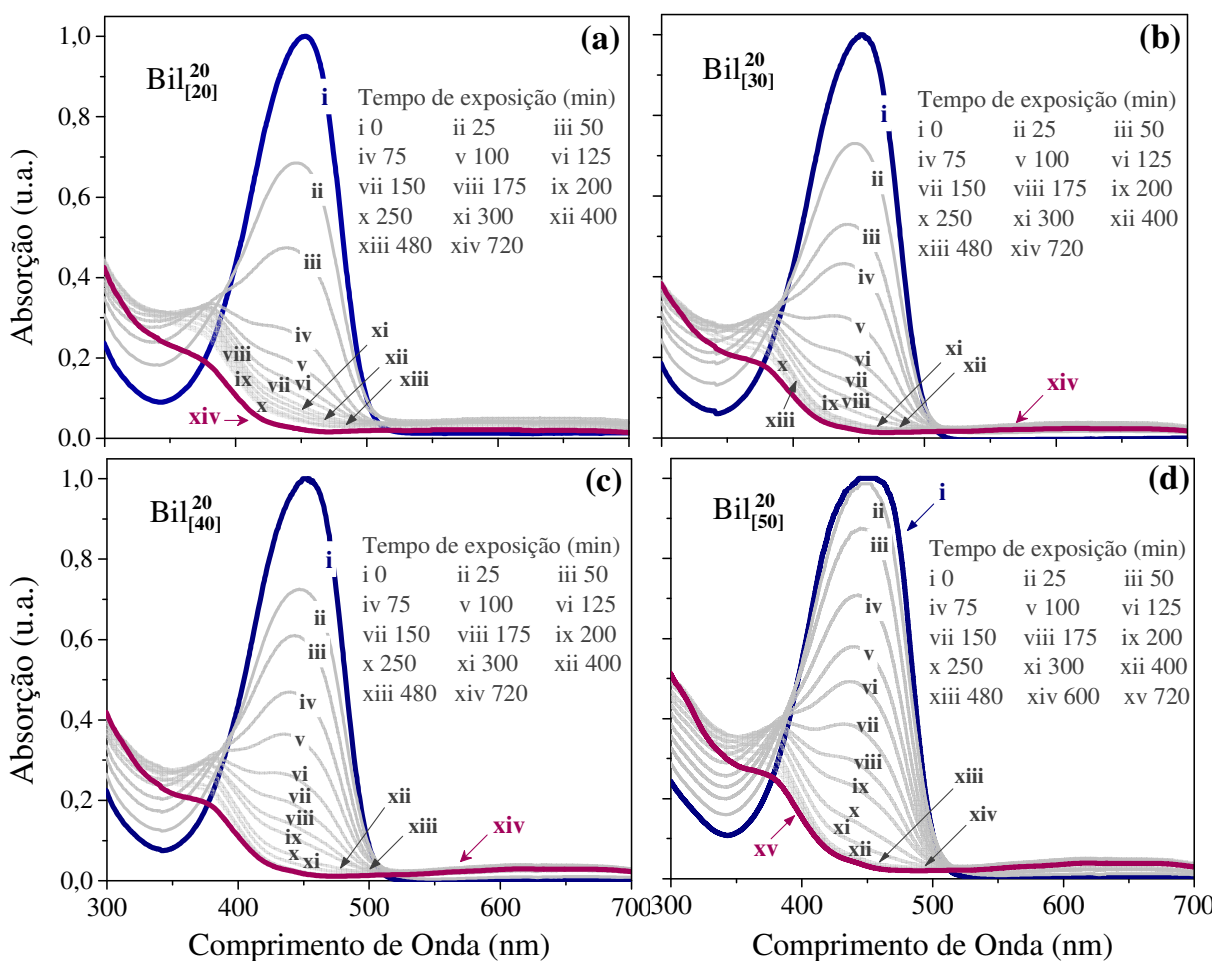


Figura 24: UV-vis de bilirrubina *in vitro* após subsequentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.

Já a Figura 25, também exibe curvas de absorção de luz da bilirrubina *in vitro* normalizadas, e nas concentrações já conhecidas, cuja amostras foram expostas à radiação de azul de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2 \cdot \text{nm}$ (Bil³⁰). Nesta potência de luz, de dose recomendada para o tratamento da icterícia neonatal, é perceptível que a degradação desta substância ocorre mais rapidamente,

se comparadas à Figura 22, a Figura 23 e a Figura 24. Além disso, nota-se que várias curvas de absorção se encontram em nível baixo, próximas da degradação total, ou da última medida após 12 h de teste. Por último, conclui-se também, a respeito da influência da concentração, o mesmo efeito da taxa de degradação, ou seja, é mais rápida a degradação quanto menor for a concentração.

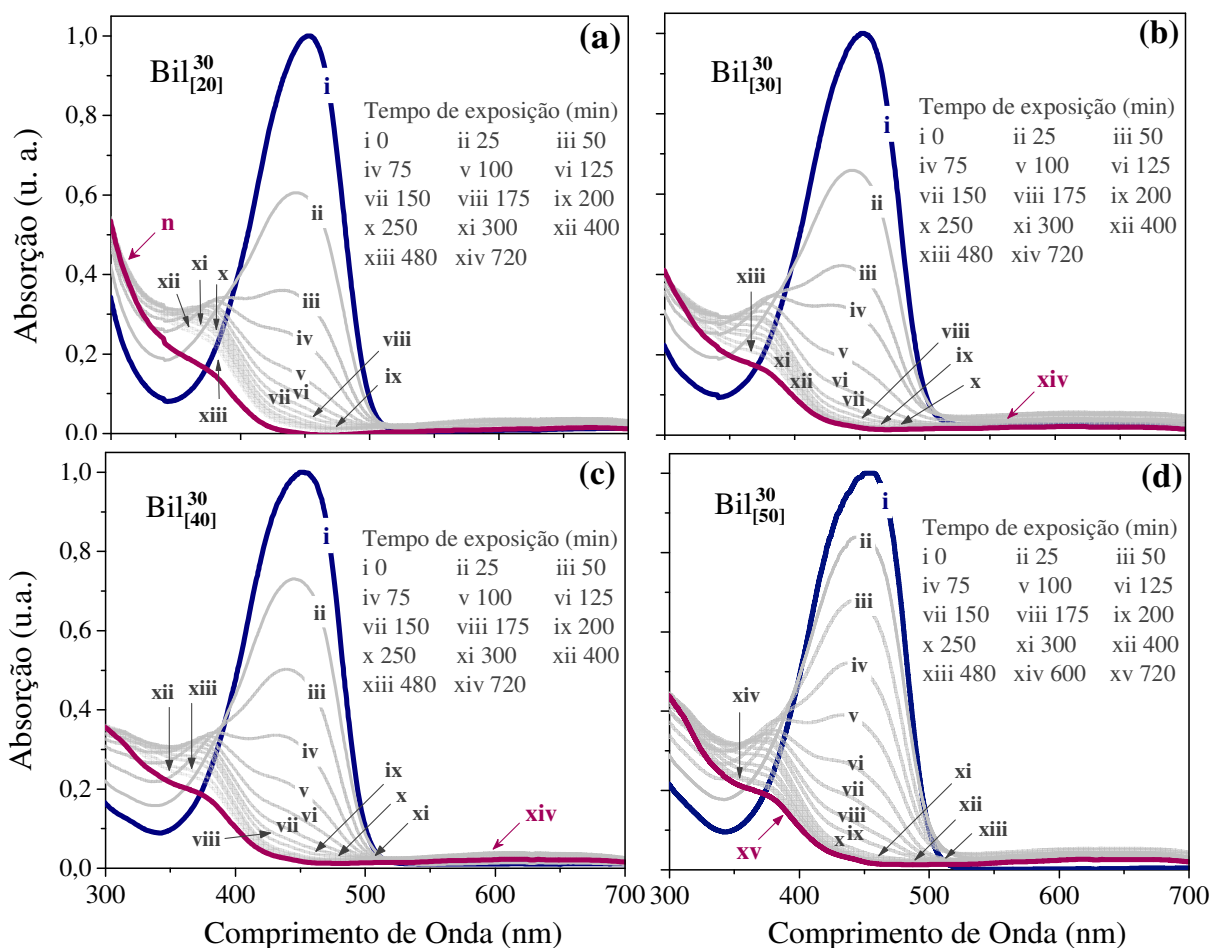


Figura 25: UV-vis de bilirrubina *in vitro* após subsequentes intervalos de exposição de luz fototerápica de $30 \mu W/cm^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu mol/L$.

Por último, a Figura 26 exhibe as curvas de absorção espectral de bilirrubina *in vitro* para cada um dos intervalos de tempo de degradação da mesma, com as amostras de concentrações 20, 30, 40, e 50 $\mu mol/L$ submetidas à máxima de radiância possível para tratamento da icterícia neonatal, trata-se da dose intensiva, de $40 \mu W/cm^2$ (Bil^{40}). Agora, nesta situação, é perceptível o acúmulo de várias curvas com baixo nível de absorção, ou próximas à curva com degradação máxima, após 12 h de teste. Portanto, permite-nos concluir que a taxa de degradação é dependente e mais acentuada para as maiores doses fototerápicas, aparentando esta, a de maior

eficácia. Para mais, ratifica também a influência da concentração na taxa de degradação da bilirrubina, em que a amostra de maior concentração Bil_[50], mostrou-se com níveis de absorção mais elevados se comparados à de menor concentração Bil_[20].

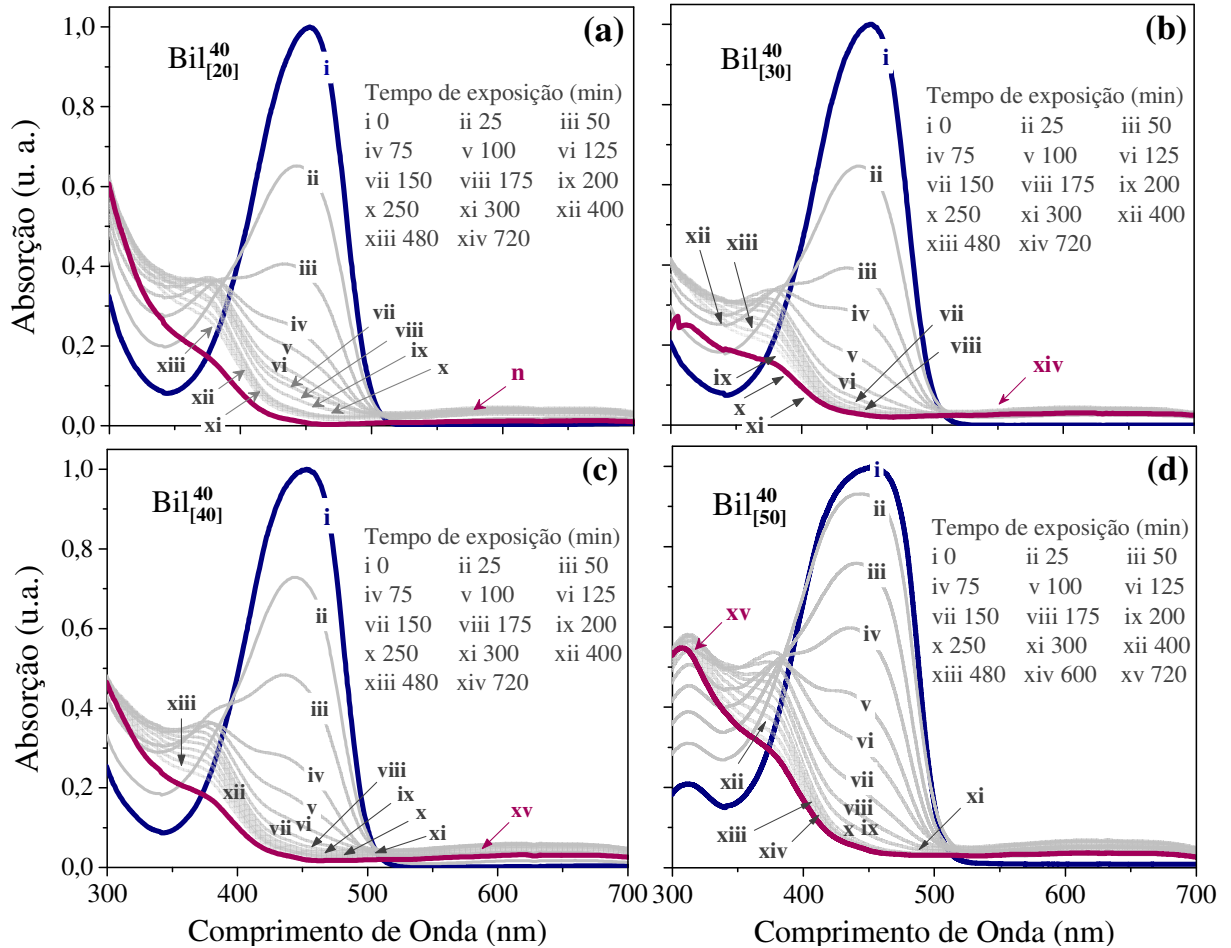


Figura 26: UV-vis de bilirrubina *in vitro* após subsequentes intervalos de exposição em luz fototerápica em dose de 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol}/\text{L}$.

5.2. Velocidade de degradação

O estudo referente à quantificação do decaimento das curvas de absorção espectral da bilirrubina *in vitro* é realizada de duas maneiras, tanto pelos picos de máximo (em 450 nm), quanto das áreas sob as curvas na região espectral de 430 a 475 nm. Primeiramente, a Figura 27 apresenta os valores normalizados dos picos de máximo de cada uma das curvas ao decorrer do tempo de exposição de luz azul das amostras da bilirrubina *in vitro*, nas radiâncias de 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ e variando a concentração. Esta figura, permite-nos observar que a velocidade de degradação de bilirrubina torna-se ligeiramente menos acentuada conforme o aumento da concentração de bilirrubina. Também, é possível observar, com o aumento da radiância, que ocorre a aproximação das curvas ao eixo das ordenadas (I_{ABS}), concluindo, e retificando a análise inicial de absorção, a dependência da degradação da bilirrubina *in vitro* à dose de radiância, em outras palavras, a velocidade de degradação da bilirrubina aumenta com o aumento da radiância de luz fototerápica.

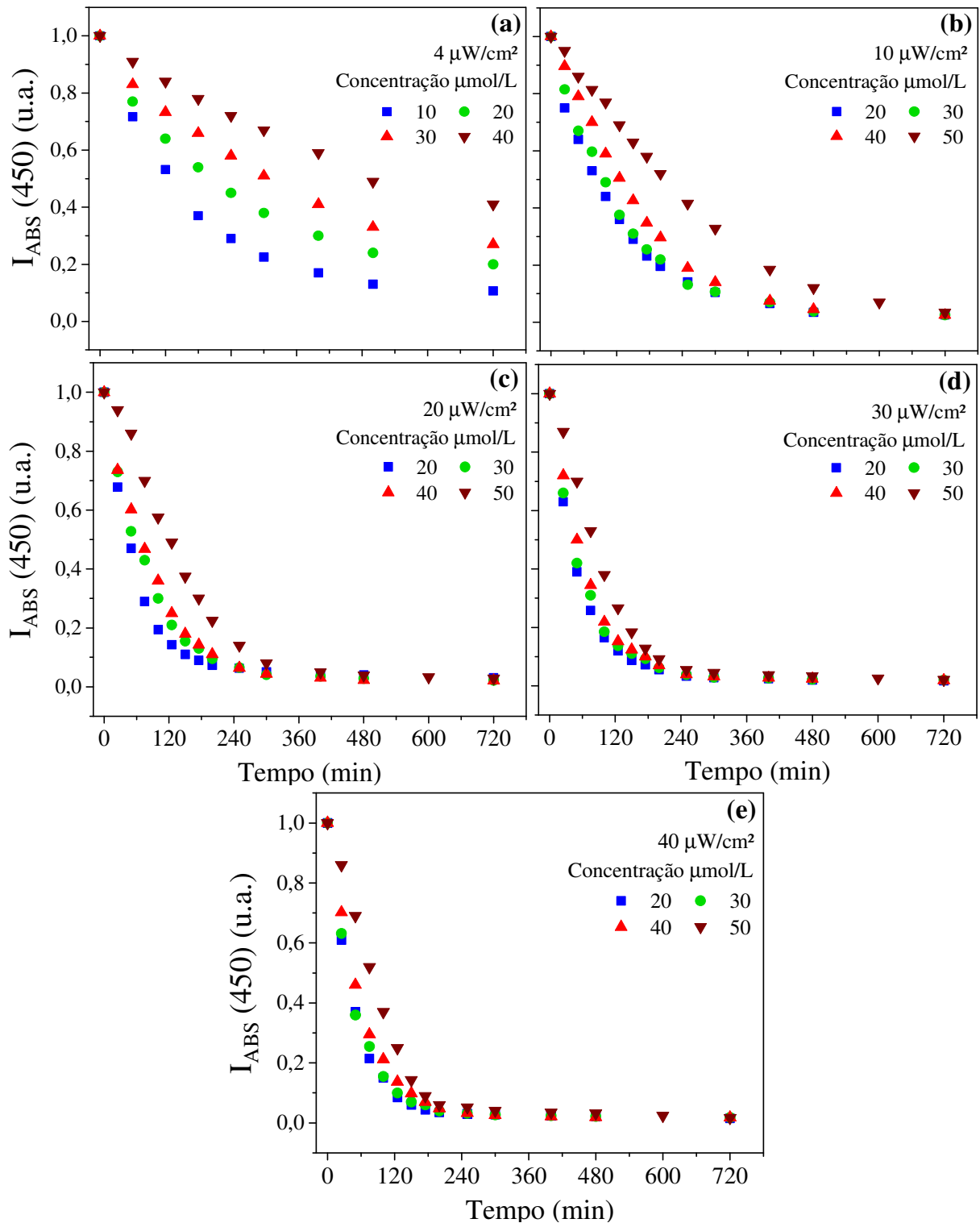


Figura 27: Pico das curvas de absorção em 450 nm, normalizado, em relação ao tempo de exposição da bilirrubina *in vitro* à luz azul, para cada uma das potências de luz: (a) 4, (b) 10, (c) 20, (d) 30 e (e) 40 $\mu W/cm^2$, e variando as concentrações de solução em 20, 30, 40 e 50 $\mu mol/L$.

Em seguida, a Figura 28 apresenta os valores normalizados das áreas sob as curvas de absorção em função do tempo para as quatro concentrações testadas: Bil_[20], Bil_[30], Bil_[40], Bil_[50] $\mu\text{mol/L}$, Figura 28(a), (b), (c) e (d) respectivamente, e variando a potência luminosa entre a dose mínima e intensiva. Neste caso, podemos avaliar a relevância da potência para a degradação de bilirrubina, em que, as intensidades maiores de 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$ apresentam decaimento rápido, enquanto a potência de luz de 10 $\mu\text{W/cm}^2$ diferencia-se por menor velocidade, e por último, a intensidade de 4 $\mu\text{W/cm}^2$ destaca-se das demais, pela vagareza, ou, pela curva menos acentuada.

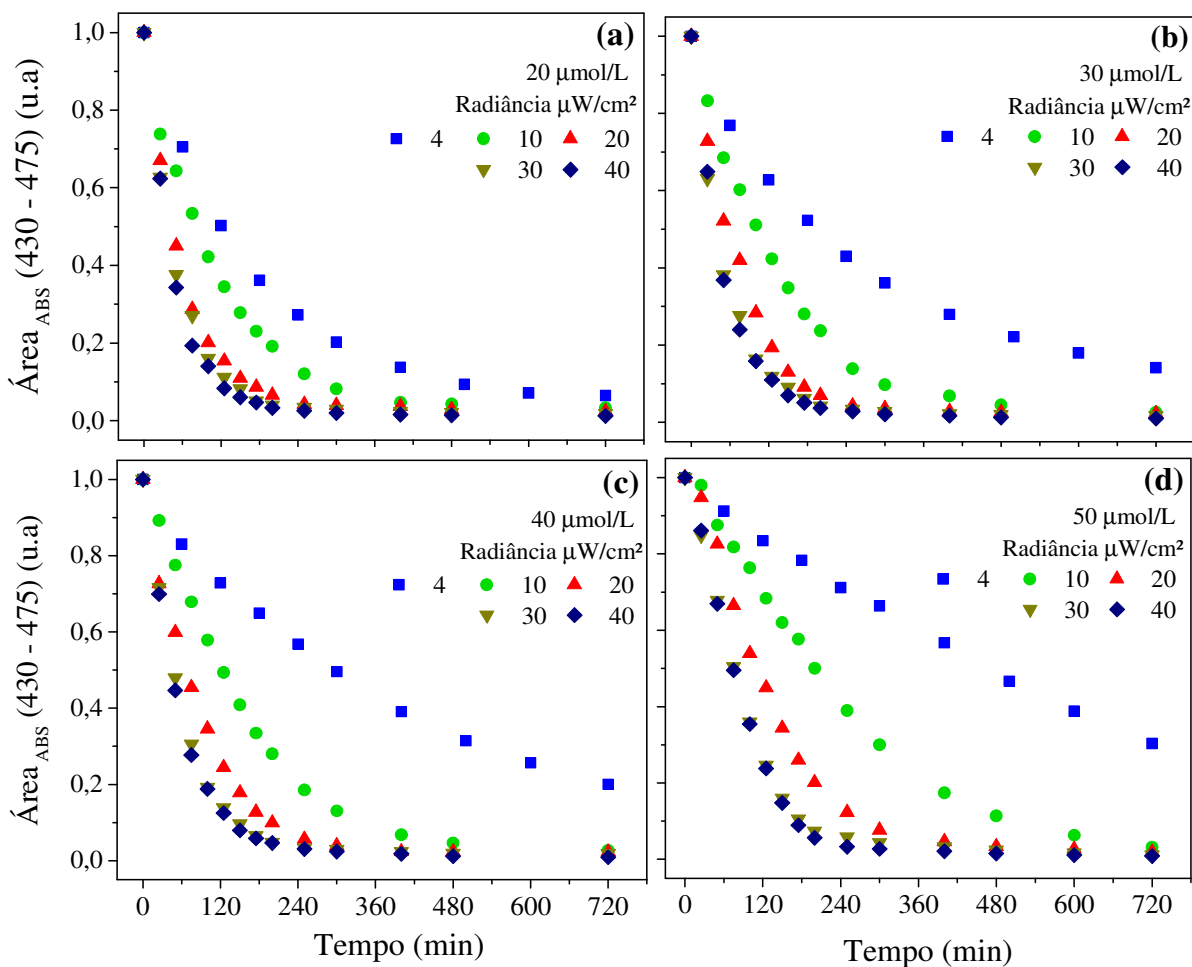


Figura 28: Área sob as curvas de absorção, normalizada, em relação ao tempo de exposição da bilirrubina *in vitro* à luz azul. Para cada uma das potências de luz de (a) 10, (b) 20, (c) 30 e (d) 40 $\mu\text{W/cm}^2$, variou-se as concentrações em 20, 30, 40, e 50 $\mu\text{mol/L}$.

Os resultados da Figura 27 e Figura 28, ainda, poderiam ser apresentados em outras duas perspectivas: a primeira, de pico, para cada uma das quatro concentrações e variando a radiação, a segunda, pela área, para cada uma das 5 doses de radiação e variando a concentração. No

entanto, optou-se por relacionar as duas formas de estudo, conforme apresenta a **Figura 29** a correlação entre os dados, normalizados, entre o pico e as áreas sob as curvas obtidas via UV-vis. Ademais, tal comparação permite notar a relação direta entre os dois modos de estudo, em outras palavras, a linearidade das curvas para as quatro concentrações e 5 intensidades de luz, demonstra a equivalência dos métodos.

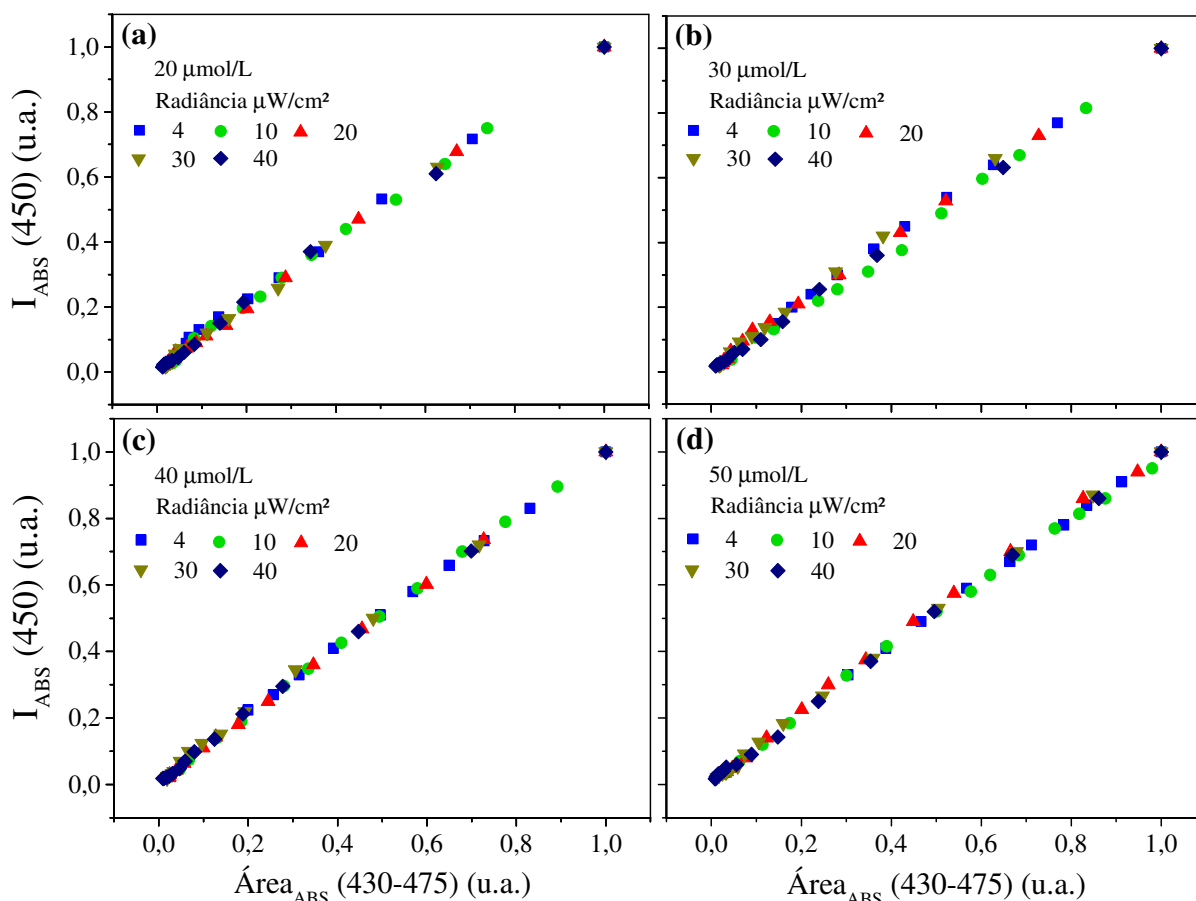


Figura 29: Correlação normalizada entre os picos de máximo e as áreas sob as curvas de absorção de luz.

5.3. Taxa de Degradação

A Figura 30 apresenta a taxa de degradação de bilirrubina para cada uma das quatro concentrações: 20, Fig.(a), 30 Fig.(b), 40, Fig.(c), e 50 $\mu\text{mol/L}$, Fig.(d), e variando a radiância em 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{mol/L}$. O declínio da concentração de bilirrubina é obtida ao aplicarmos a função inversa às funções monoexponenciais apresentadas no item anterior (5.2), ou especificamente, ao aplicarmos o logaritmo neperiano (\ln). Como a derivada da inversa é ela própria, e a primeira curva, anterior a esta é em função do tempo, trataremos esta nova curva

(reta) como a taxa de degradação da solução em questão. Primeiramente, foi definido o tempo de 240 min para a obtenção da taxa de degradação de todas as amostra. Isto pois, trata-se do limite de saturação de degradação da amostra de menor concentração e de maior radiância, não interferindo assim na coerência das retas obtidas. Adiante, observando os resultados, nota-se que a taxa de degradação da bilirrubina mantém-se coerente, em ordenamento, assim como a velocidade de degradação, em outras palavras, a taxa de degradação apresenta-se mais acentuada conquanto maior for a dose de luz fototerápica percebida.

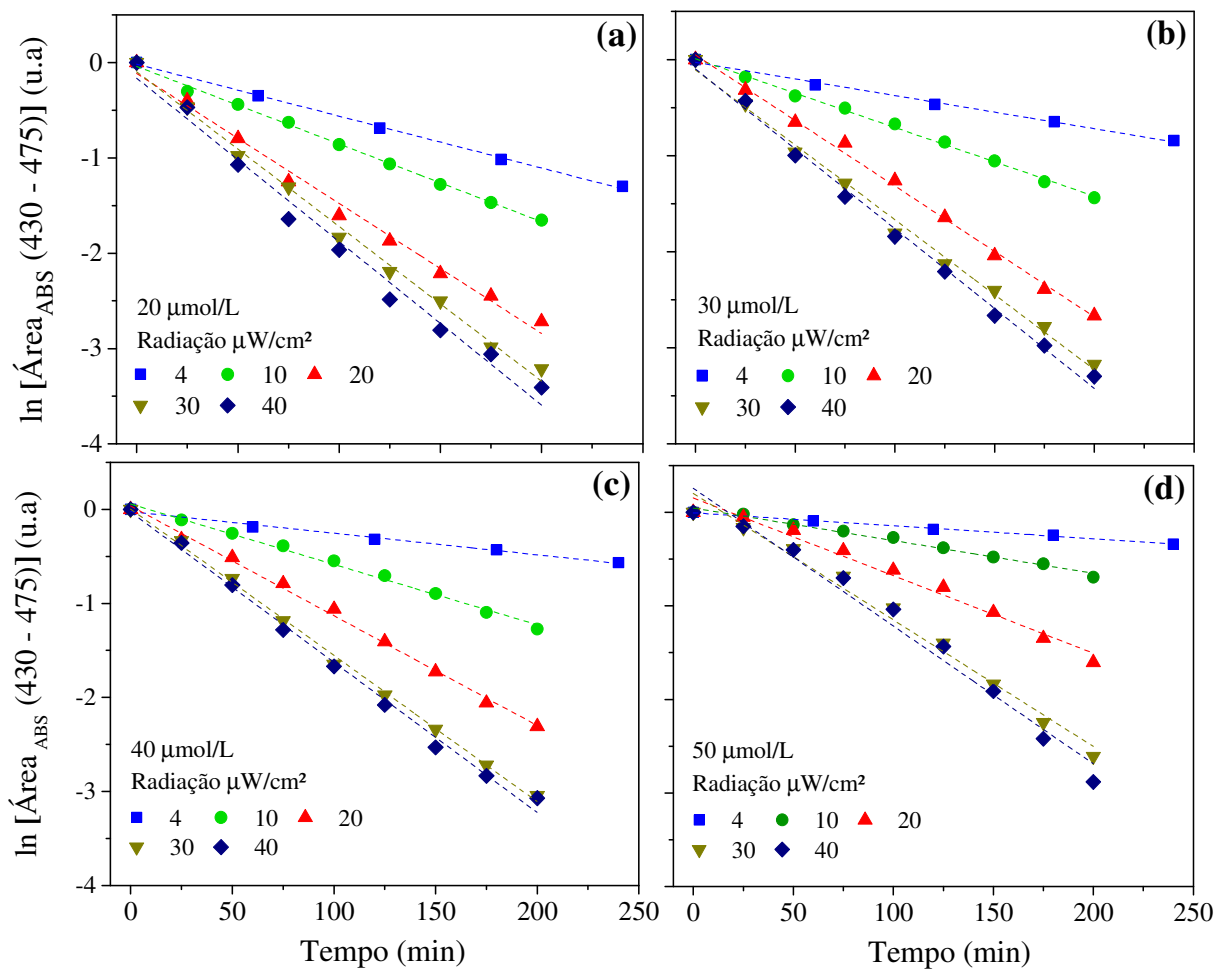


Figura 30: Logaritmo natural dos valores integrados sob as curvas de absorção de bilirrubina *in vitro* em relação ao tempo de degradação. Para as concentrações (a) 20, (b) 30, (c) 40 e (d) 50 $\mu\text{mol/L}$ e variando a radiância em 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$.

Já a Figura 31, apresenta as taxas de degradação de bilirrubina obtidas a partir dos picos de máximo das curvas de absorção, em perspectiva das doses de radiância, sendo 4 a Fig.(a), 10 a Fig.(b), 20 a Fig.(c), 30 a Fig.(d) e 40 $\mu\text{W/cm}^2$ a Fig.(e), e variando as concentrações: 20,

30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$. Deste modo, observa-se em cada uma das doses de radiação, que, a taxa de degradação da bilirrubina é mais acentuada conquanto menor for a concentração.

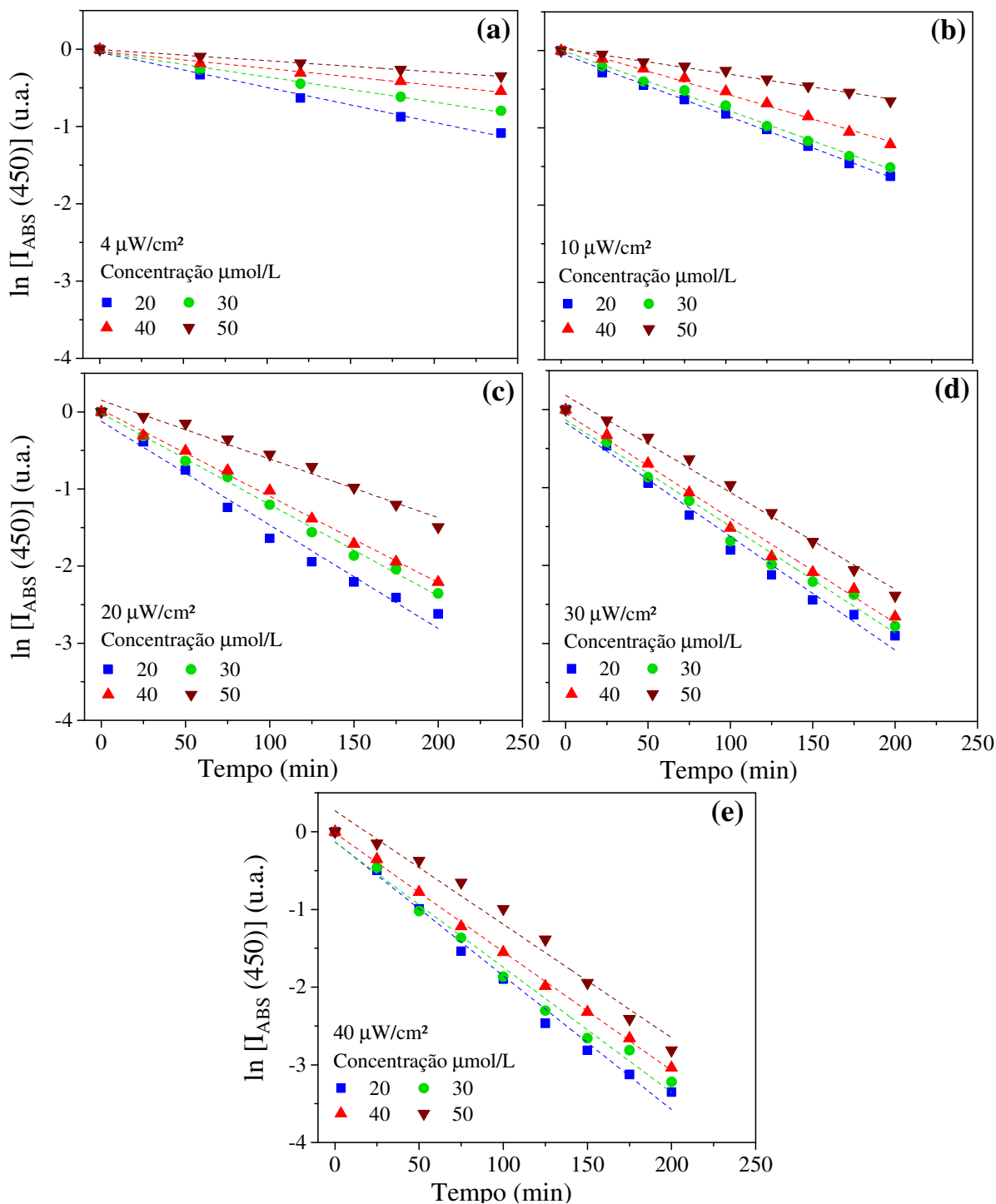


Figura 31: Logaritmo natural do pico máximo de cada uma das curvas de absorção de bilirrubina *in vitro* em relação ao tempo de degradação. Para cada uma das intensidades de luz azul: (a) 4, (b) 10, (c) 20, (d) 30 e (e) 40 $\mu\text{W/cm}^2$ e variando as concentrações em 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$.

5.4. Tempo de Meia Vida

A partir dos coeficientes angulares das retas supracitadas, calculou-se o tempo de meia vida (utilizando a Equação 2.5) de cada uma das amostras de bilirrubina *in vitro* testada. Assim, para cada reta, ou taxa de degradação, obteve-se um ponto na Figura 32(a), ou na Figura 32(b), que corresponde aos valores de tempo de meia vida da bilirrubina em relação à radiância. Tal figura, relaciona o tempo de meia vida da substância ao aumento da dose fototerápica, para cada uma das concentrações experimentadas. Primeiramente, a Figura 32(a), apresenta os tempos de meia vida da solução de bilirrubina obtido integrados as curvas de absorção, depois, a Figura 32(b), corresponde aos valores de picos de máximo das mesmas. Dito isso, nota-se com este resultado, que o do tempo de meia vida da bilirrubina apresenta decaimento exponencial em relação ao subsequente aumento da potência luminosa, e que, em ambos modos de estudo, são equivalentes. Em geral, observa-se que, a dose mínima de radiância, $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, exibe valor do tempo de meia vida alto em comparação com a dose intensiva ($40 \mu\text{W}/\text{cm}^2$). Também, é possível observar a proximidade dos valores numéricos do tempo de meia vida da bilirrubina entre a dose intensiva e a dose fototerápica prévia a saturação da degradação (de $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$), que corrobora com a literatura [100]. Adiante, Figura 32(c) apresenta o tempo de meia vida da bilirrubina obtido a partir de uma única curva de absorção, cujo pico de máximo corresponde à posição 0,5 em relação à curva não degradada. Assim, o valor do tempo de meia vida da bilirrubina corresponde ao tempo que a amostra teve que permanecer sob a luz fototerápica para alcançar a metade do valor da curva anterior ao início de degradação. Neste resultado, é possível observar que, devido à similaridade das curvas, o método utilizando a correção logarítmica das curvas de degradação de bilirrubina é coerente. Além disso, vale ressaltar que o tempo de meia vida calculado a partir da Equação 2.4, utilizando a taxa de decaimento da bilirrubina, leva em consideração um conjunto de pontos, enquanto o tempo de meia vida desta última Fig. 32(c), leva em consideração somente uma curva, ou às vezes uma interpolação entre duas curvas com tempos de exposição à luz fototerápica diferentes, entre o valor de absorção normalizado, 0,5. Por outro lado, como os resultados entre os dados das áreas e picos das curvas de absorção mostram-se, mais uma vez, equiparados, optou-se em seguir o estudo somente utilizando os valores integrados sob as curvas de absorção (entre 430 e 475 nm).

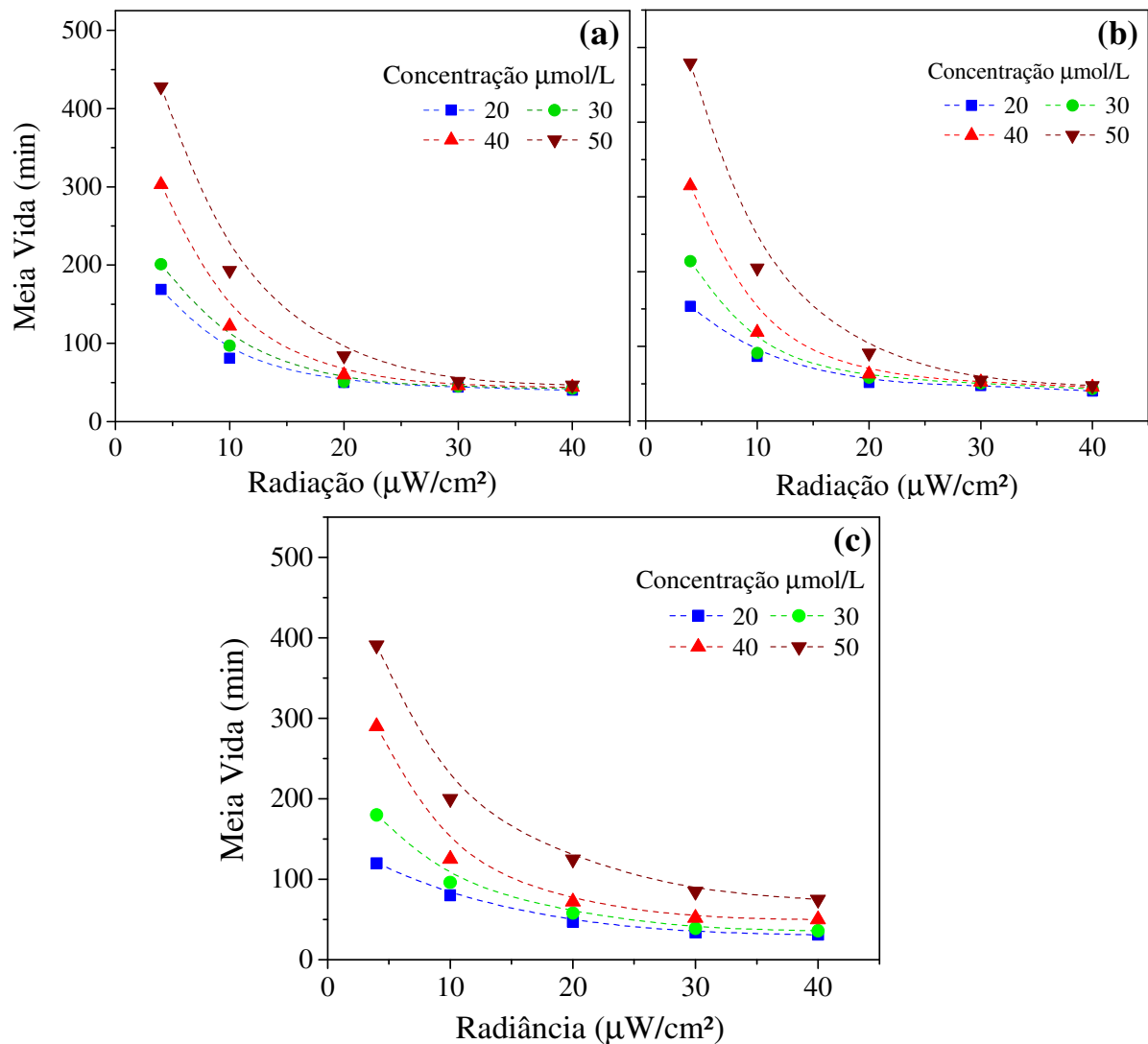


Figura 32: Tempo de meia vida da bilirrubina em relação à radiância, para cada uma das concentrações, 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$. Decaimento exponencial do tempo de meia vida calculado a partir da taxa de degradação da bilirrubina utilizando os dados: (a) das áreas, (b) dos picos das curvas de absorção; e (c) de uma única curva de absorção cujo pico de máximo corresponde ao valor de 0,5 em relação a curva normalizada não degradada, ou a interpolação entre dois picos de máximo das curvas de absorção entre este ponto (0,5).

Adiante, a **Figura 33(a)** apresenta o tempo de meia vida pelo inverso da radiação. Deste modo observa-se a relação direta entre o tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* e a área (cm^2) irradiada por μW . Por ora, vale lembrar que como a luminosidade decai inversamente proporcional ao quadrado da distância, a correção ocorre com a unidade de área tomando o denominador. Ainda, é possível notar um ligeiro aumento da inclinação das retas em relação ao aumento da concentração, indicando a dependência da taxa do tempo de meia vida da

bilirrubina *in vitro* com respeito a esta variável. Já a Figura 33(b), curiosamente tem unidade de área e mostra o tempo de meia vida de bilirrubina, desta vez, em relação às distâncias ao quadrado entre a fonte de luz fototerápica e as amostras de bilirrubina *in vitro*. As distâncias anotadas foram de 86, 58, 42, 34 e 30 cm para as respectivas potências luminosas: 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Como a potência de radiação decai com o quadrado da distância, elevamos o eixo de comprimento ao quadrado, encontrando a relação linear em relação ao tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro*, como visto na Figura abaixo. Atrélado a esta relação, Maisels [101] coleta dados de Tan [42] e apresenta a degradação percentual de bilirrubina em RN após 24 horas de tratamento em diferentes doses fototerápicas, enquanto Zardosht e colaboradores [102] relacionaram a dependência da eficácia do tratamento fototerápico à distância da fonte de luz. Dito isso, vale então a ressalva, de que a eficiência do tratamento de RN ictericos depende, minuciosamente, destes parâmetros convencionados.

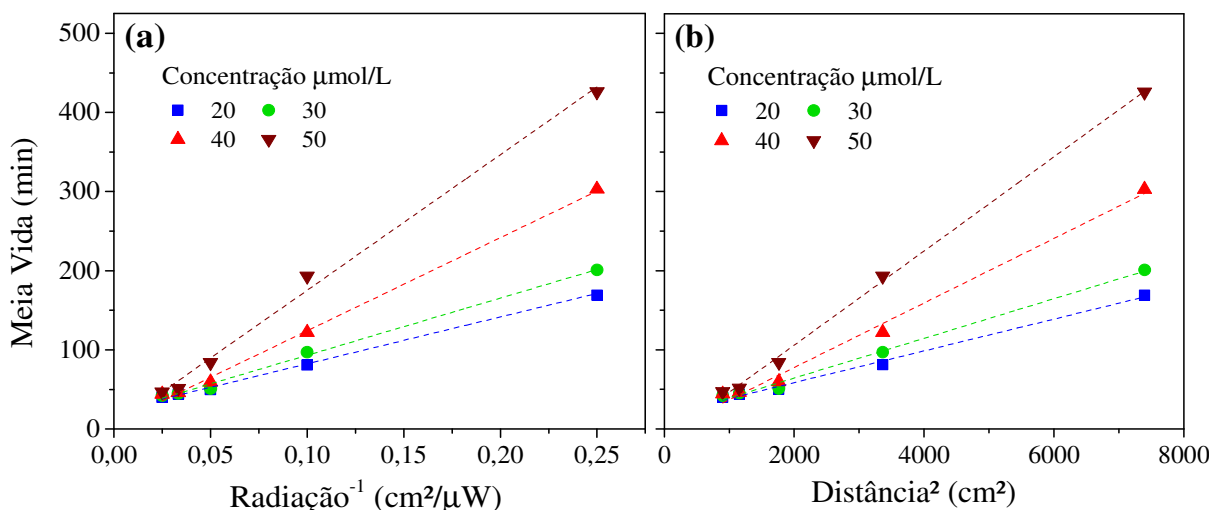


Figura 33: Tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro*: (a) vs o inverso da radiação, para as concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$, e (b) em relação a distância ao quadrado entre a fonte de luz e as amostras de bilirrubina *in vitro*. Obtidas a partir das áreas sob as curvas de absorção.

Na sequência, a Figura 34(a) apresenta o tempo de meia vida em relação a variação da concentração, para cada uma das 5 doses de radiação testadas. Nesta perspectiva, nota-se significativo aumento do tempo de meia vida na dose mínima de luz, 4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, em relação as intensidades superiores. Ainda, a característica exponencial das curvas mostra-se mais acentuada para as menores intensidades de luz. Já para as curvas de maior potência luminosa, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, estas apresentam valores próximos, o que condiz com a literatura [101], assim como, praticamente não apresentam característica exponencial nestes níveis de concentração.

Adiante, a Figura 34(b) mostra o tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* versus o quadrado da concentração, para cada uma das potências de luz testada. Observa-se, neste caso, pela linearidades das curvas que o tempo de meia vida da bilirrubina mostra relação diretamente proporcional ao quadrado da concentração. Também, é possível observar a acentuação da inclinação das retas, ou que, a taxa de meia vida de bilirrubina aumenta conforme a dose de radiação de luz fototerápica diminui.

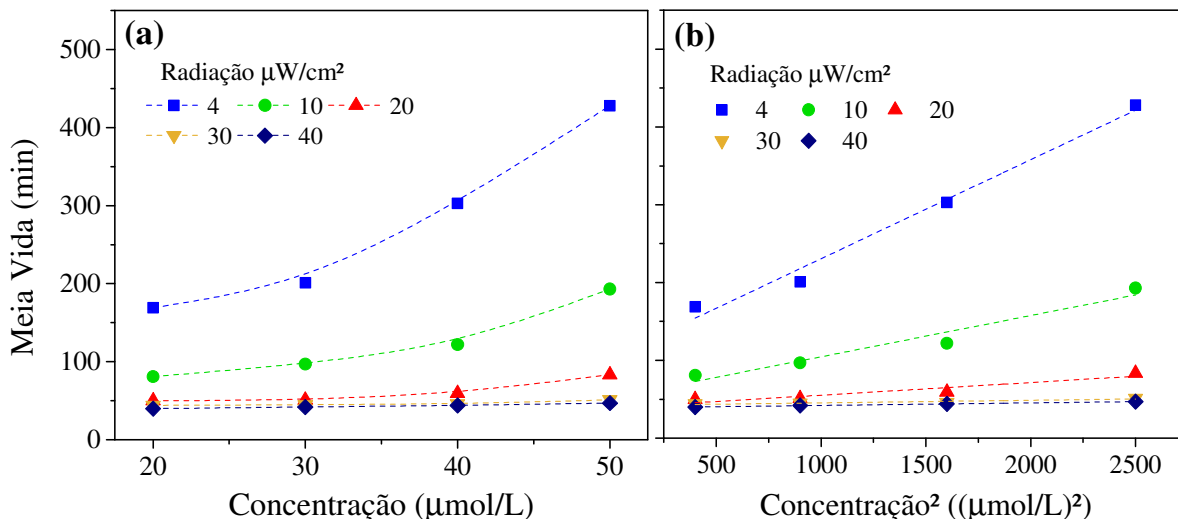


Figura 34: Tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro*: (a) versus a concentração, para as doses 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ de radiação, e (b) em relação ao quadrado da concentração, para as 5 doses fototerápicas testadas. Obtidas integrando as áreas sob as curvas de absorção de luz no espectro entre 430 e 475 nm.

Por último, a Figura 35 apresenta o tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* em relação às duas variáveis, anteriormente analisadas separadamente, de concentração e dose fototerápica. Portanto, este resultado demonstra a unificação desta duas variáveis de suma importância para o estudo evolução da concentração da bilirrubina exposta à luz azul. Neste resultado, podemos observar que o tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* apresenta linearidade quanto está em relação direta com concentração desta substância e (simultaneamente) com o inverso da radiância a qual a amostra é exposta. Deste modo, de forma representativa temos que $t \propto [\text{Bil}]/\text{Rad}$. Por sua vez, destes termos surge uma nova constante, de valor igual ao coeficiente angular da reta formada, que, de forma oportuna, trataremos por taxa de degradação H . Adiante, a Equação 2.9 demonstra a dimensão da constante H , utilizando o tempo em segundos (s), isso pois, pode-se simplificar este termo com a potência (W), já que este último termo nada mais é

que joule por segundo (J/s). Em seguida, a Equação 3.0 mostra que a constante H , atrelada a facilidade ou dificuldade da isomerização da bilirrubina sob banho de luz azul, segue a relação de energia por concentração, que, a saber, neste caso indicou valor de $2 \cdot 10^3 J \cdot cm/mol$.

$$H = \frac{s}{\frac{mol \cdot cm^2}{W \cdot L}} \quad (2.9)$$

$$H = \frac{J \cdot cm}{mol} \cdot 10^3 \quad (3.0)$$

Este resultado, consequência da unificação destas variáveis fundamentais para o estudo da variação da bilirrubina no tempo, amplia a discussão e apresenta uma nova abordagem com respeito ao tratamento fototerápico de icterícia neonatal, levando em consideração agora, também, a concentração da bilirrubina, ou em outras palavras, a severidade da patologia a qual o RN é acometido. Atualmente, para a eficácia do tratamento sob banho de luz, é somente levado em conta a dose de radiância, denominada padrão.

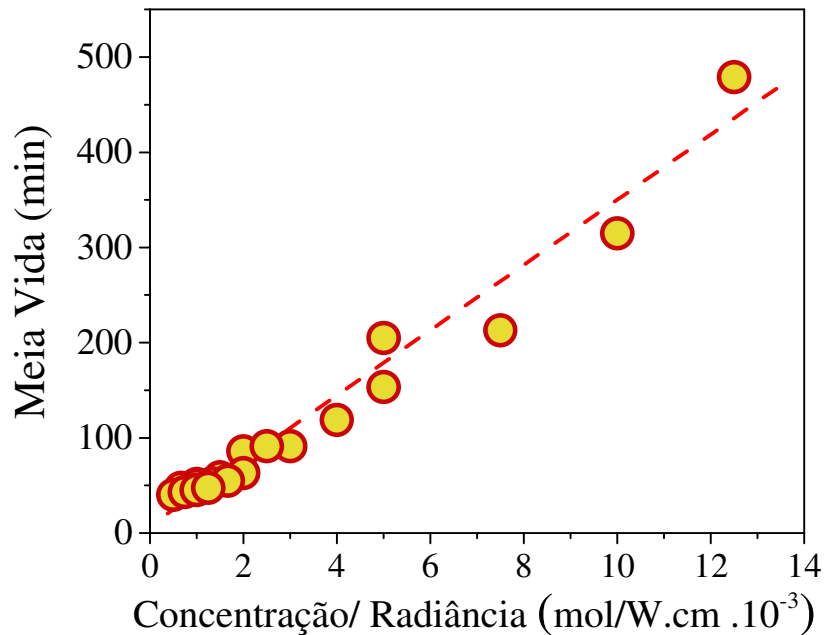


Figura 35: Dependência linear do tempo de meia vida da bilirrubina com relação a concentração de moléculas da mesma pela radiação de fototerapia adotada. Obtida pelas áreas sob as curvas de absorção espectral entre as faixas de 430 a 475 nm de comprimento de onda.

Capítulo 6 – DISPOSITIVO VESTÍVEL

Neste capítulo são apresentados a ideia, o desenvolvimento e a avaliação dos parâmetros de qualidade do dispositivo vestível para medição da taxa de bilirrubina *in vitro*. Sabendo-se que a resposta obtida pelo dispositivo depende de alguns parâmetros, então, optou-se por investigar a partir da combinação das variáveis anteriormente utilizadas. Mais especificamente, escolheu-se os seguintes parâmetros: (i) componentes do dispositivo, (ii) avaliação do dispositivo, e (iii) resposta da pulseira vestível em correlação aos parâmetros previamente avaliados no Cap. 5.

Para facilitar o acompanhamento do leitor em termos das especificações usadas na funcionalidade do sensor, as palavras como estabilidade, faixa operacional, eficácia, eficiência, linearidade, legitimidade e reprodutibilidade são apresentadas em negrito ao longo de todo o capítulo.

6.1. Componentes do dispositivo

6.1.1. Absorção Óptica do Silicone

A Figura 36(a) apresenta a absorção de luz do PDMS normalizado e na faixa espectral entre 200 e 1100 nm de comprimento de onda. O resultado em questão foi obtido pela média aritmética de 3 medidas para cada uma de 5 amostras de pulseiras diferentes, e esta, corrobora com o experimento apresentado por Fujii [93], a qual observa-se na Figura 36(b). Nota-se na Figura em questão, que o silicone detém amplo patamar de baixo nível de absorção de luz, menor do que 4% do máximo registrado. Dito isso, vale ressaltar que a alta transparência observada neste polímero, o promove, com **eficácia**, para aplicações em sensores optoeletrônicos, primordialmente por abranger a banda espectral de interesse deste trabalho (azul), mais do que isso, também engloba toda região espectral do visível.

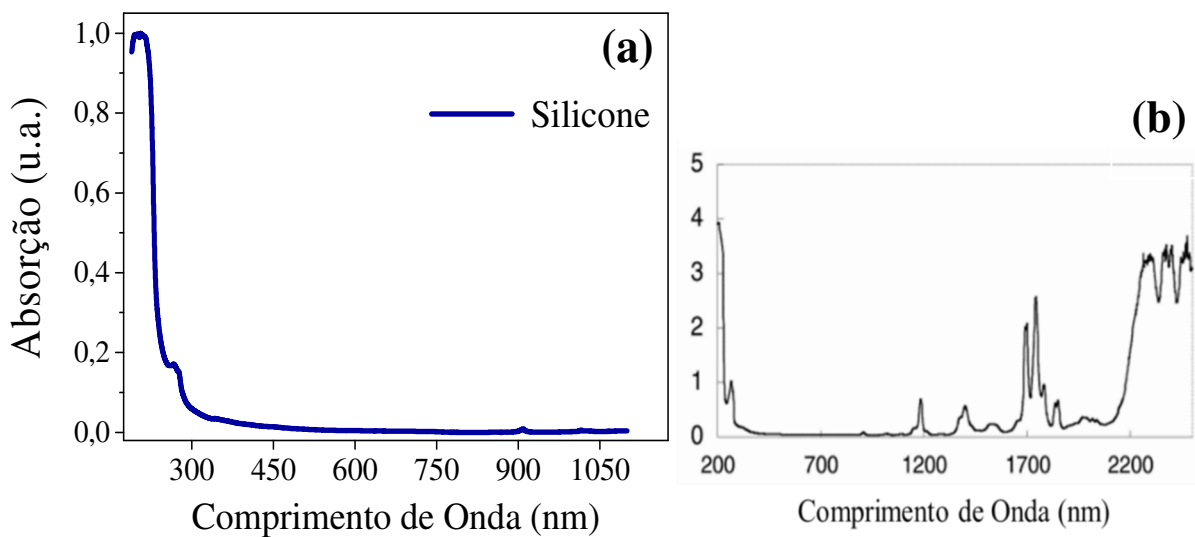


Figura 36: Espectro de absorção do silicone: (a) normalizado e em banda espectral de 190 a 1100 nm de comprimento de onda, e (b) resultado apresentado por Fujii [93], em ampla banda espectral.

6.1.2. Estabilidade de LED SMD

Na Figura 37 são apresentados resultados obtidos, após média de 3 leituras sequenciais, com a pulseira vestível ligada ininterruptamente ao longo de 26 horas. Primeiramente, a Figura 37(a) mostra a variação quanto a temperatura, em que a máxima registrada não superou a marca de 32°C para o LED verde, 30°C para o LED azul e 26°C para o LED vermelho. Neste caso, em princípio, que a máxima temperatura registrada é bem inferior ao do corpo humano (37°C), retifica o uso deste tipo de LED encapsulado por silicone, de forma contínuo e sem risco de incomodo da pele por transporte térmico. Já a Figura 37(b) apresenta os valores de potência luminosa normalizados do LED SMD. Neste teste, pode-se observar que a potência de cada uma das cores permanece sempre acima de 90% da potência máxima, salvo a primeira leitura do LED azul com 89%, e após, o mesmo LED apresentou estabilidade desta unidade com média de 95% da potência máxima. Em seguida, a Figura 37(c) mostra dados de radiância do LED SMD obtidos com o portátil da FANEM, específico para medição monocromática azul, esta apresentou sempre intensidade de luminosa acima de 90%, ou seja, corrobora com a medida anterior. Portanto, conclui-se com o teste em questão, que, as variações de intensidade luminosa, que ocorre sempre próximo à de intensidade máxima, são aparentemente uma margem de erro da medida realizada, e que tais oscilações por serem baixas não são suficientes

para comprometer a **estabilidade** do LED ao longo do uso contínuo do dispositivo vestível, ou assim como, causar interferências ou ruídos.

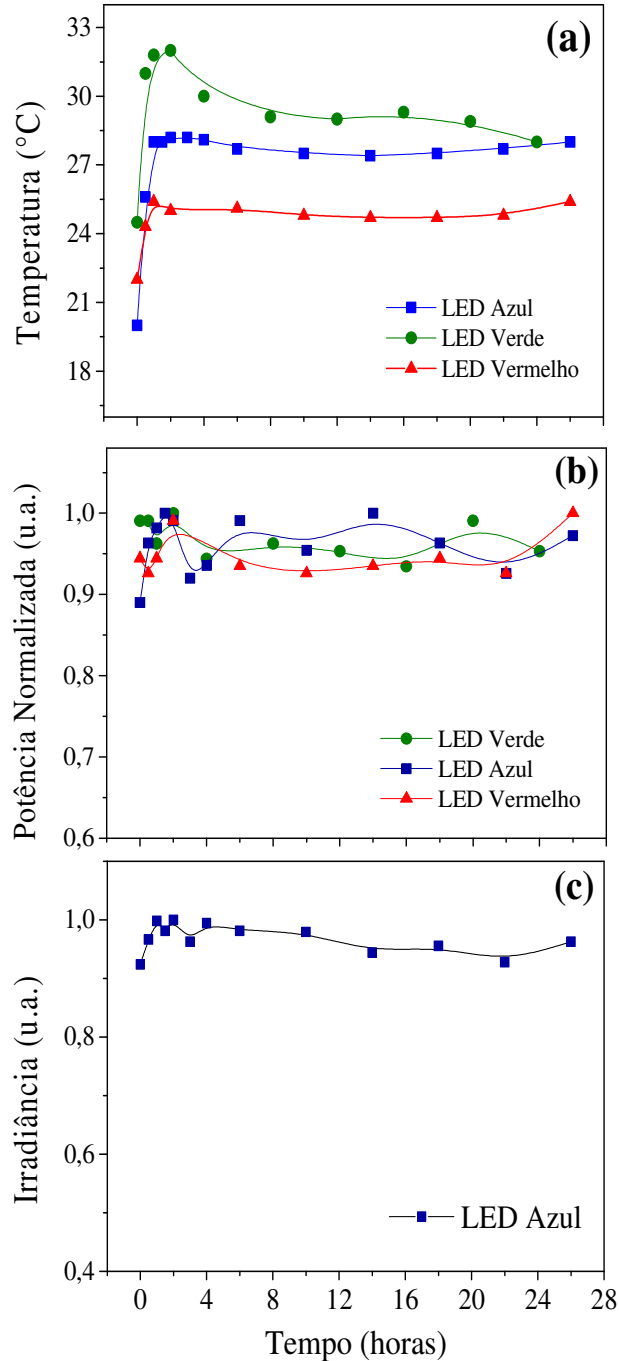


Figura 37: Estabilidade do LED SMD RGB ligado continuamente por 26 horas: **(a)** temperatura em °C; **(b)** potência luminosa normalizada; e **(c)** radiância do LED azul realizada com portátil Thor da Fanem obtida na faixa espectral do azul, de 440 a 490 nm de comprimento de onda.

6.1.3. Caracterização do LDR

A Figura 38 mostra a variação da resistência elétrica do fotoresistor LDR, sob tensão de 5 V, em função do deslocamento (posição) do LED SMD para cada uma das cores (RGB). Neste caso, o aparato montado desloca o LED, primeiramente na direção normal ao receptor Fig. 38(a), e depois, no sentido perpendicular ao receptor, Fig. 38 (b), sendo neste caso, a posição zero a 20 mm do LDR. Logo, na Fig. 38(a), é possível observar que a cor azul apresentou variação 20% maior em relação a cor verde até a distância de 35 mm da fonte, demonstrando comportamento regular, mais especificamente linear, nesta faixa de luminosidade alta-média (4000-500 lux), que a princípio parece ser melhor para captar mesmo baixas variações de absorção de luz azul pelo LDR, nesta faixa de luminosidade. Por outro lado, ao observar a Fig. 38(b), nota-se o menor patamar da resistência elétrica referente a cor verde. Por ora, este resultado corrobora com a especificação do LDR [97,98], que indica a banda espectral verde como sendo a de maior sensibilidade para este tipo de fotoresistor. Também, é possível notar captação de sinal significativa mesmo sem o alinhamento preciso entre os componentes. Ademais, vale destacar que a regularidade de sinal elétrico fornecido por este tipo de elemento é desejada, visto que, qualquer variação de sinal percebida deve originar do ambiente externo ou do sistema que pretende-se mensurar.

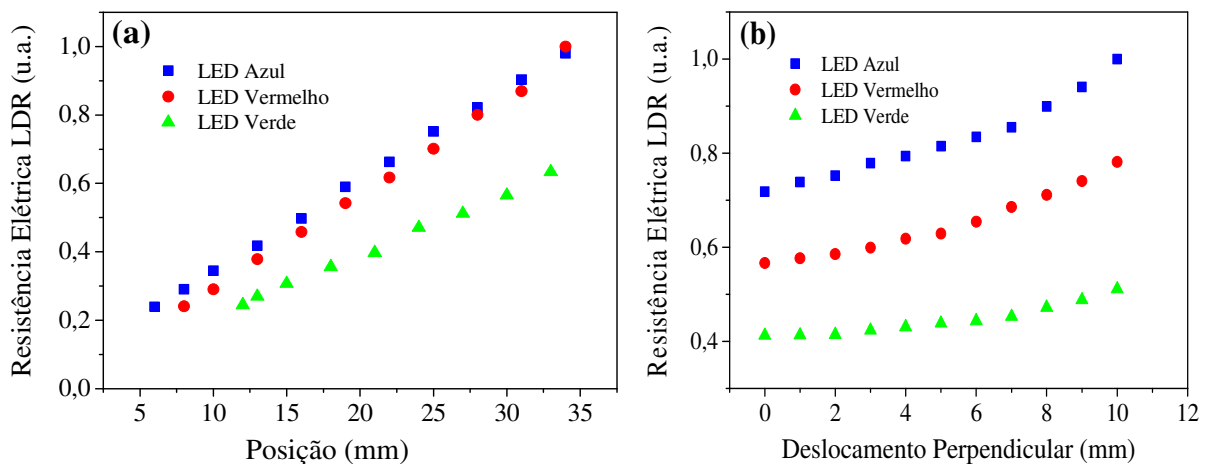


Figura 38: Resistência elétrica do componente LDR em relação a posição da fonte LED RGB: (a) afastamento normal ao feixe de luz nas três cores possíveis do LED RGB; e (b) deslocamento perpendicular ao LED nas três cores monocromáticas RGB, a partir de 20 mm da fonte.

Posteriormente, o fotoresistor foi submetido à variação de tensão elétrica entre -6 e 6 V e com o LED RGB ligado em cada uma das respectivas cores à distância de 30 mm do LDR. Daí então, mediu-se a variação da corrente elétrica que percorre este elemento, onde é apresentada na Figura 39 (a), assim como a resistência elétrica, apresentada na Figura 39 (b). Vale ressaltar que este experimento, realizado na ausência de luz e em temperatura ambiente. Nesta Figura 39 (a), é possível observar a regularidade ou **linearidade** para a corrente elétrica nas 3 cores do LED RGB, enquanto na Figura 39 (b) nota-se que a resistência elétrica apresenta patamares bem definidos para as cores verde e azul, e um pouco menos regular para o LED vermelho. Dito isto, permite-se concluir com este teste, que a **estabilidade** de sinal manteve-se por toda **faixa operacional**, em particular, de baixa tensão, a qual é de interesse para aplicações em dispositivos vestíveis miniaturizados.

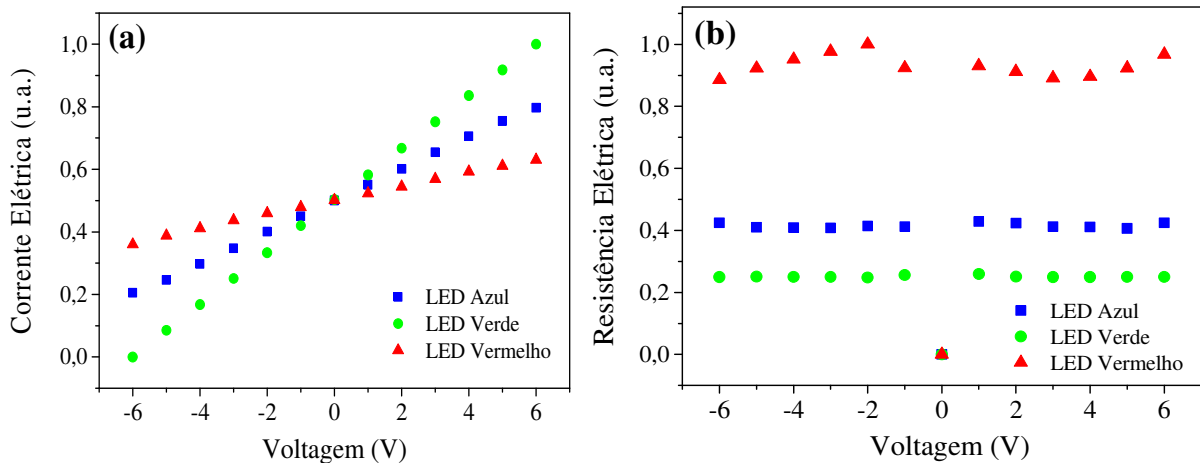


Figura 39: Sensibilidade do LDR para variação de tensão de -6 a 6 volts em função da (a) corrente elétrica e (b) resistência elétrica. Realizado na ausência de luz, temperatura ambiente e com as cores do LED RGB ligadas separadamente à 30 mm do LDR.

Já a Figura 40, apresenta a variação da corrente elétrica que flui no componente eletrônico LDR, sem que este esteja submetido à tensão elétrica. Afim de registrar baixo sinal elétrico, o elemento LDR foi exposto à fonte de luz branca a qual luminosidade sofreu variação entre 0 e 180 lux. Neste resultado, mais uma vez é possível observar a **linearidade** deste elemento, mesmo sob baixa intensidade de luz, além de **eficácia**, ao registrar variação de corrente elétrica em 3 ordens de grandeza. Em outras palavras, este tipo de elemento (LDR) pode exibir resultados regulares mesmo quando expostos à baixa variação de luz.

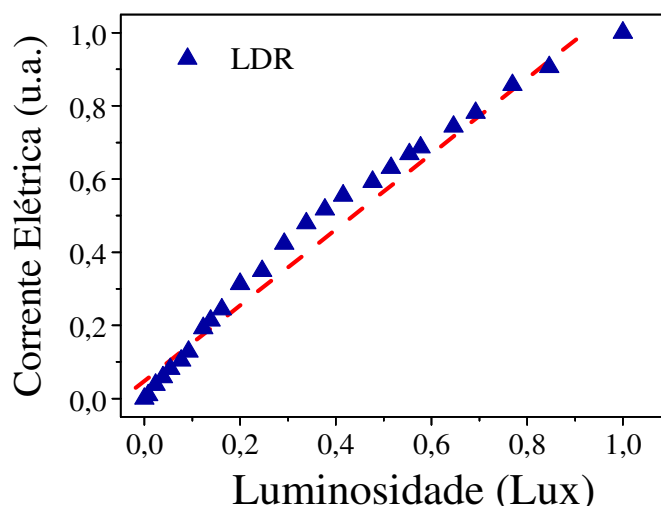


Figura 40: Corrente elétrica normalizado do LDR, sem aplicação de tensão, versus a variação de luminosidade, de 0 a 180 lux.

6.2. Avaliação Prévia do Dispositivo Vestível

Com objetivos de identificar possíveis gargalos na metodologia proposta, e atestar a funcionalidade do dispositivo vestível, uma investigação prévia é realizada. Para tal, a pulseira vestível foi envolta a uma cubeta, conforme mostra a Figura 41(a), onde a amostra de bilirrubina, anteriormente preparada com concentração $37,5 \mu\text{mol/L}$, será posicionada para medição. Neste contexto, as três cores possíveis do LED SMD RGB são utilizadas. A Figura 41(b), apresenta os espectros de emissão deste tipo de LED, indicados como L1, L2 e L3, referente as cores azul, verde e vermelho, respectivamente. Além disso, a Figura 41(b) exhibe as curvas de absorção da solução de bilirrubina, com decaimento sucessivo após exposição dessa amostra à luz azul de 6 LEDs SMD azuis, pelo prazo de 30 minutos, tais medidas a qual indica as legendas: de C_1 (primeira) a C_8 (oitava). Já a Figura 41(c), apresenta a degradação acumulada de bilirrubina, obtida das áreas sob as curvas de absorção normalizadas, em intervalos espectrais correspondentes a cada uma das três cores do LED RGB. Ainda, os valores correspondentes às áreas do intervalo monocromático vermelho, são representados com sinal negativo, pois neste intervalo espectral, ocorre um comportamento oposto à degradação, em outras palavras, ocorre um aumento da área de absorção após exposição da amostra à luz azul. Tal artifício, foi utilizado para fins de comparação com Figura 41(d). Por sua vez, esta última, apresenta a resistência elétrica do LDR por transmissão de luz via bilirrubina *in vitro*, normalizada, em relação as

intervalos de degradação das amostras, sendo que, cada medida foi realizada logo após as medidas de absorção. Com base nos resultados, comparando as técnicas, observa-se que os dados originados pelo LED de cor azul apresentou, similaridade ou comportamento correspondente, mais do que isto, exibiu significativa variação de sinal, 50% para resposta elétrica contra 70% para degradação acumulada das curvas de absorção. Não obstante, esta corresponde a faixa espectral coincidente entre o azul monocromático e a de absorção de bilirrubina. Portanto, optou-se pela continuidade da investigação a respeito do comportamento da bilirrubina por esta faixa de operacional.

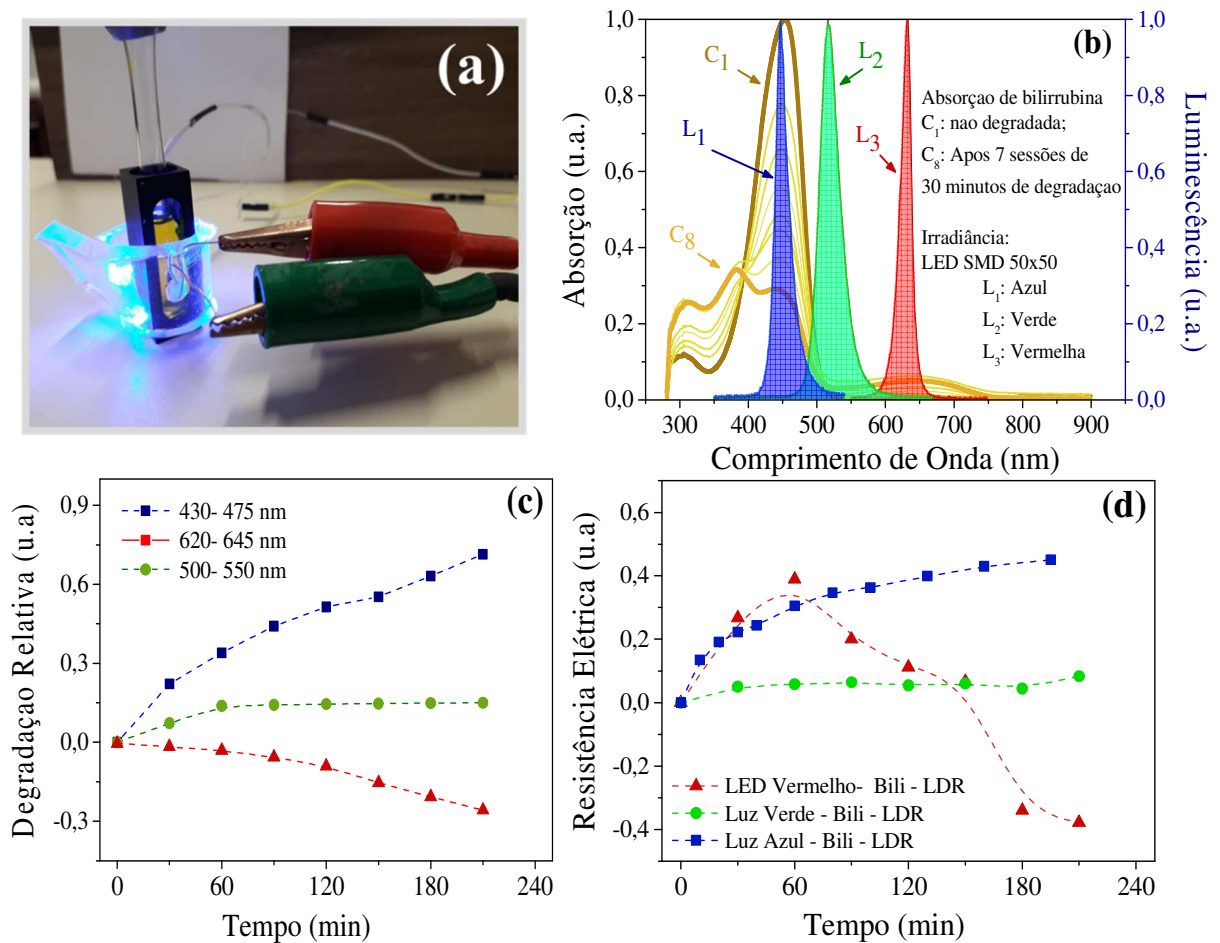


Figura 41: Explorando o espectro de emissão de LED SMD RGB e de absorção de luz da bilirrubina *in vitro*: **(a)** pulseira vestível envolta à cubeta onde é colocada a amostra para medição; **(b)** espectros de: absorção de bilirrubina, em que C₀ é a curva anteriormente à exposição de luz e C₈ é a oitava medida, após 7 intervalos de 30 min de exposição à luz azul; e espectros de emissão das cores monocromáticas de LED RGB normalizados (L₁ monocromático azul, L₂ monocromático verde e L₃ monocromático vermelho); **(c)** área degradada de bilirrubina em relação ao tempo, na região espectral de cada cor do LED RGB, e;

(d) resistência elétrica normalizada do LDR, após transmissão em bilirrubina *in vitro*, para cada cor do LED RGB.

Outra questão além da funcionalidade aparentemente exibida pelo LED azul, refere-se à **eficácia**. Isto pois, salta aos olhos o preço de custo dos materiais para fabricação do dispositivo vestível, silicone, velcro, LED SMD e LDR, cuja soma é estimada em torno de U\$ 4,00. Para efeito de comparação, o portátil da Philips que faz medidas intermitentes por reflexão ótica, Bilichex®, é adquirido por cerca de U\$ 6.300,00. Ainda, vale ressaltar que este aparelho faz uso de cápsulas descartáveis de mais ou menos U\$ 8,00 cada uma, para sondagem de bilirrubina em RN ainda. Neste âmbito, a investida na viabilização deste dispositivo vestível, de baixo curso, e à base de silicone, material biocompatível com capacidade de esterilização para fins de reutilização, mostra-se promissora. Entretanto, a **legitimidade** deve ser testada *in vivo*, e o processo de **otimização**, deve estar em relação a interação do espectro de interesse (azul), em contato com a pele. Mais comumente, a literatura aborda a absorção do azul pelo corpo humano adotando como fonte a luz solar, mas, ao incidir um feixe desta cor sobre o dedo menor de um voluntário, no laboratório, foi registrado, conforme mostra a Figura 42, aparente transmissão de luz.

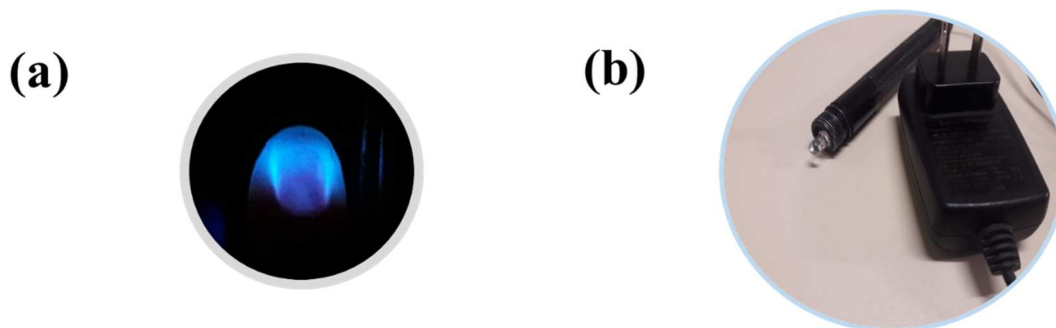


Figura 42: (a) Efeito do LED azul à sobreposição do dedo menor, (b) LED monocromático azul de alto brilho, ou 3600 mcd, cujo pico de emissão está em 465 nm de comprimento de onda.

6.3. Resposta do Dispositivo Vestível e Correlação ao Estudo de Absorção

A Figura 43 abaixo apresenta as medidas de resistência elétrica normalizadas em relação ao tempo de degradação da bilirrubina, para as mesmas amostras, doses fototerápicas e

intervalos de tempo realizados no experimento de absorção de luz, mais especificamente, logo em seguida as respectivas medidas no UV-vis. Adiante, cada uma das concentrações: 20, Fig.(a), 30, Fig.(b), 40, Fig.(c) e 50 $\mu\text{mol/L}$, Fig.(d), apresenta as doses fototerápicas de 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$. Nesta Figura, é possível observar, o decaimento exponencial da resistência elétrica em relação ao tempo. Em geral, nota-se que o declínio de bilirrubina é mais rápido conforme a potência luminosa é aumentada, independente da concentração da amostra. Mas, vale ressaltar que, por esta figura, também é perceptível, ainda que minucioso, o afastamento das curvas em relação ao eixo das ordenadas à medida que a concentração aumenta.

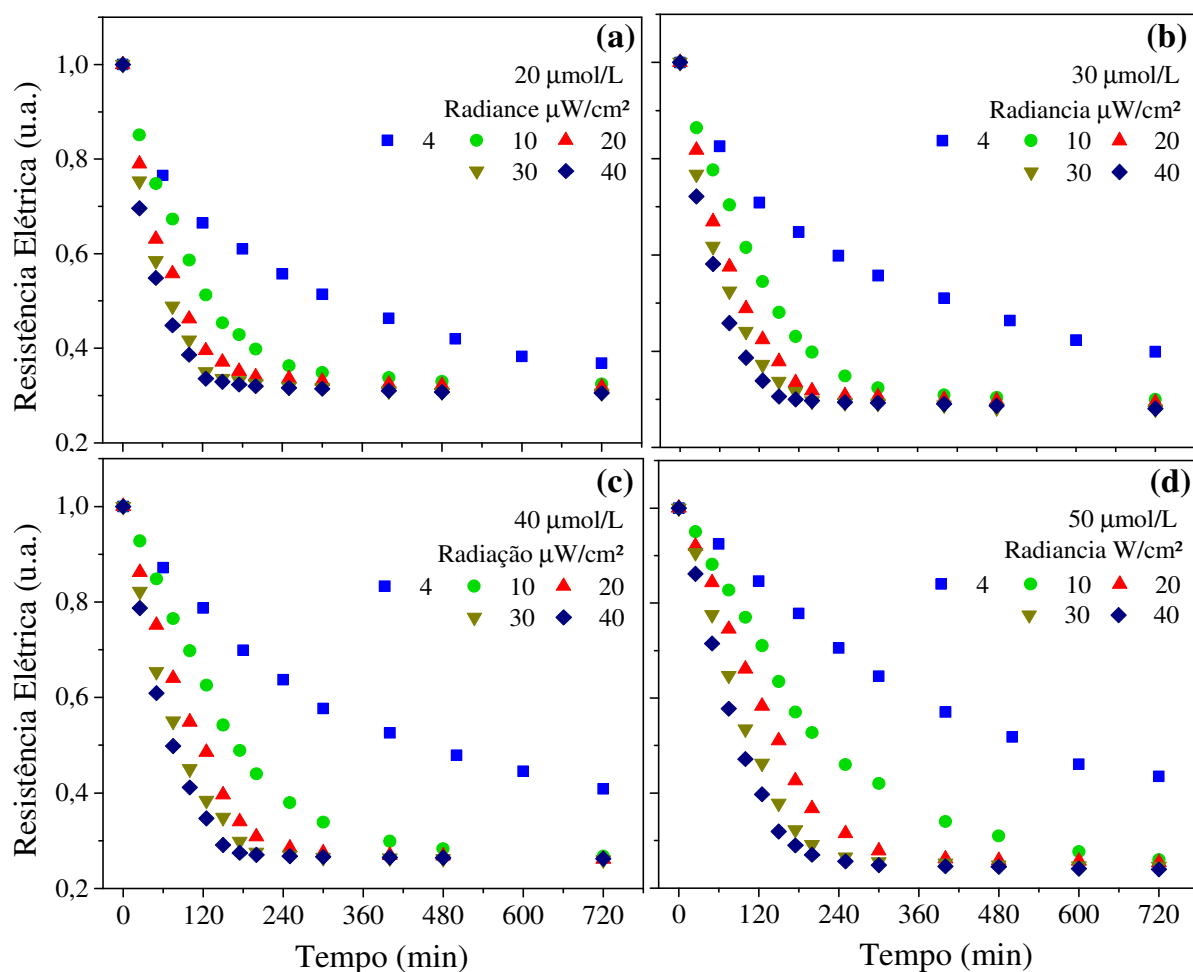


Figura 43: Decaimento exponencial da resistência elétrica de LDR após transmissão de luz azul de LED SMD 50/50 em solução de bilirrubina, em relação ao tempo de degradação, para as concentrações de 20 (a), 30 (b), 40 (c) e 50 (d) $\mu\text{mol/L}$, e variando a radiação em 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$.

Em seguida, a Figura 44, mostra a variação da resistência elétrica para os intervalos de tempo de degradação de bilirrubina em perspectiva das radiação: 4 (a), 10 (b), 20 (c), 30 (d) e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Nesta perspectiva, nota-se que as amostras de menor concentração apresentam maior velocidade de degradação, independente da radiância testada. Ainda, nota-se a diminuição do patamar de resistência elétrica, ou, maior amplitude desta medida pelo LDR. Tais curvas, por sua vez, remetem ou se assemelham àquelas de decaimento de absorção de luz obtidas pelas medidas em UV-vis, o que leva a crer na **reprodutibilidade** deste sistema, além daqueles experimentados na avaliação prévia deste capítulo, item (6.2).

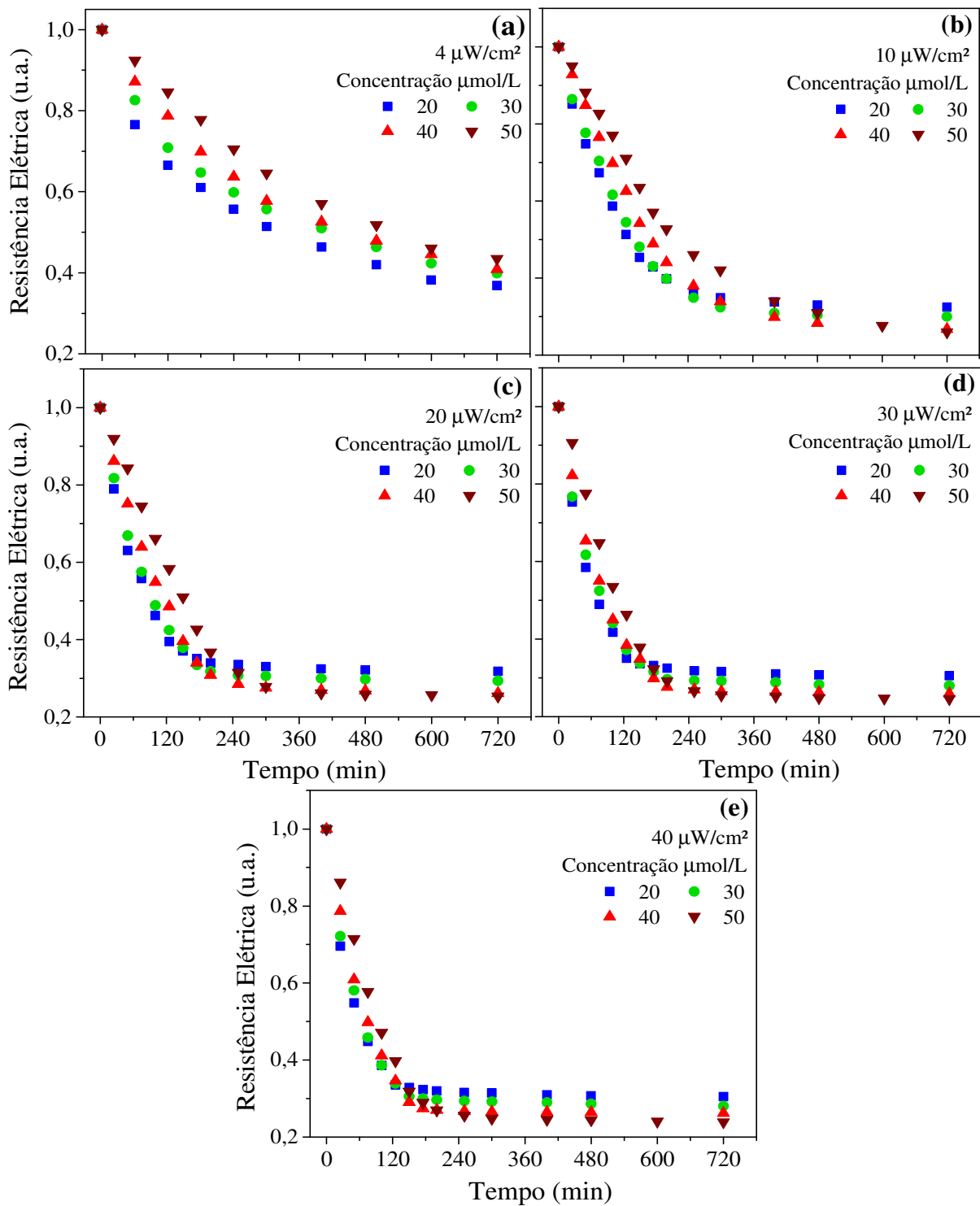


Figura 44: Decaimento exponencial da resistência elétrica de LDR, após transmissão de luz azul de LED SMD 50/50 em solução de bilirrubina, em relação ao tempo de degradação. Para as radiações de 4 (a) 10 (b), 20 (c), 30 (d) e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (e), e variando as concentrações em 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$.

6.4. Taxa de Degradação

O declínio das curvas acima, ou como nomeamos, a taxa de degradação da bilirrubina *in vitro* via transmissão de luz, é obtida aplicando o logaritmo natural, no eixo das ordenadas. O resultado obtido é apresentado na Figura 45, para as quatro concentrações testadas: 20 Fig.(a), 30 Fig.(b), 40 Fig.(c) e 50 $\mu\text{mol/L}$ Fig.(d), e variando as radiações em 4, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$. Desta vez, foi estabelecido o instante de 125 minutos como limite para obtenção de linearidade das curvas de decaimento, isto pois, neste tempo de degradação de bilirrubina ocorreu a saturação da amostra de menor concentração exposta à maior radiação. De certa forma, o que faz sentido, devido à menor variação do patamar das medidas elétricas em torno de 20 a 30%. Ademais, quanto as taxas obtidas a partir do declínio nas curvas, estas ratifica os resultados adquiridos das medidas de absorção, em que a degradação é mais acentuada conforme o aumento da radiação.

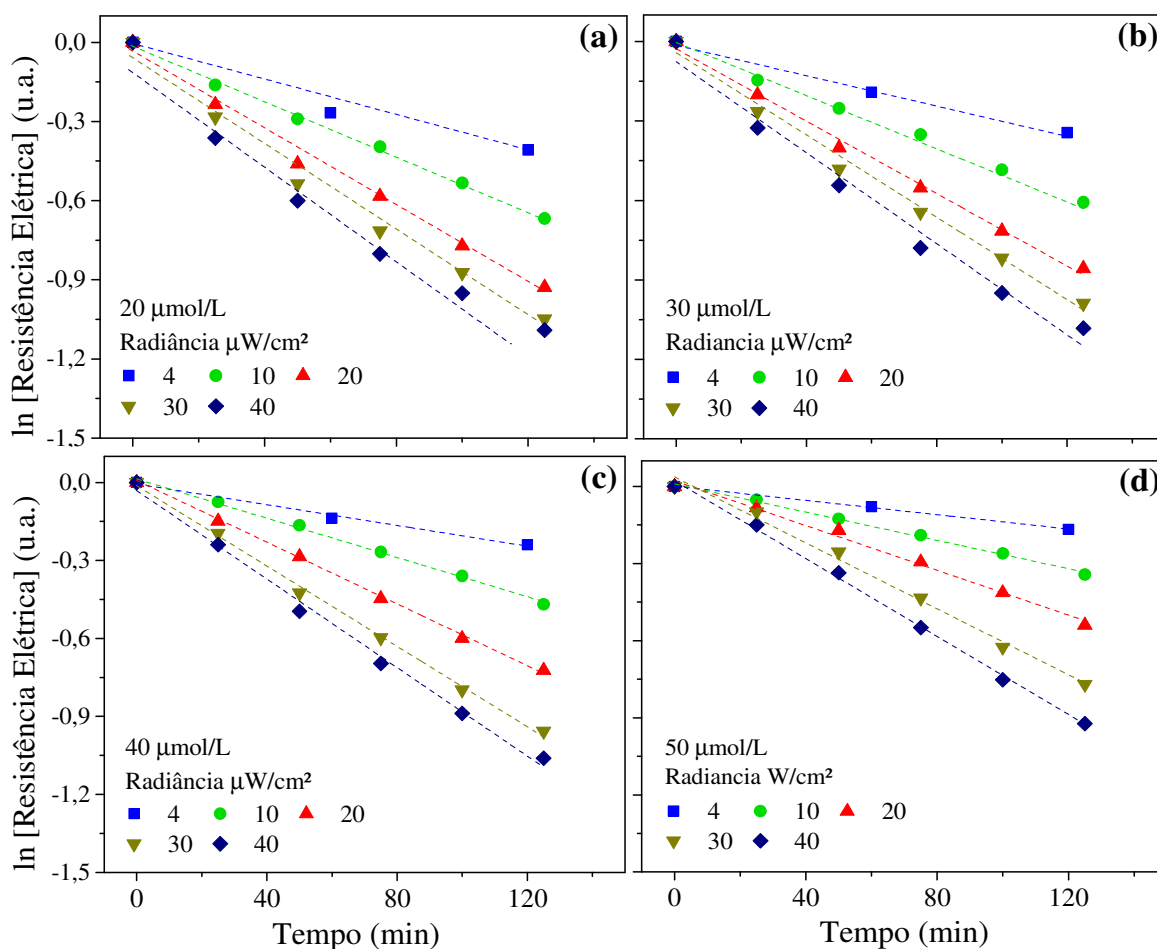


Figura 45: Logaritmo natural da resistência elétrica do LDR após transmissão de luz azul de LED SMD 50x50, em solução de bilirrubina, em relação ao tempo de degradação. Para cada

uma das concentrações, (a) 20, (b) 30, (c) 40 e (d) 50 $\mu\text{mol/L}$ variou-se as intensidades de luz azul em 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W/cm}^2$.

Na sequência, a Figura 46, apresenta as mesmas curvas mas em perspectiva das radiâncias 4 (Fig.(a)), 10 (Fig.(b)) 20 (Fig.(c)), 30 (Fig.(d)) e 40 $\mu\text{W/cm}^2$ (Fig.(e)), e variando a concentração das amostras. Com isto, é possível observar de melhor forma que a taxa de degradação de bilirrubina é maior conquanto menor for a concentração.

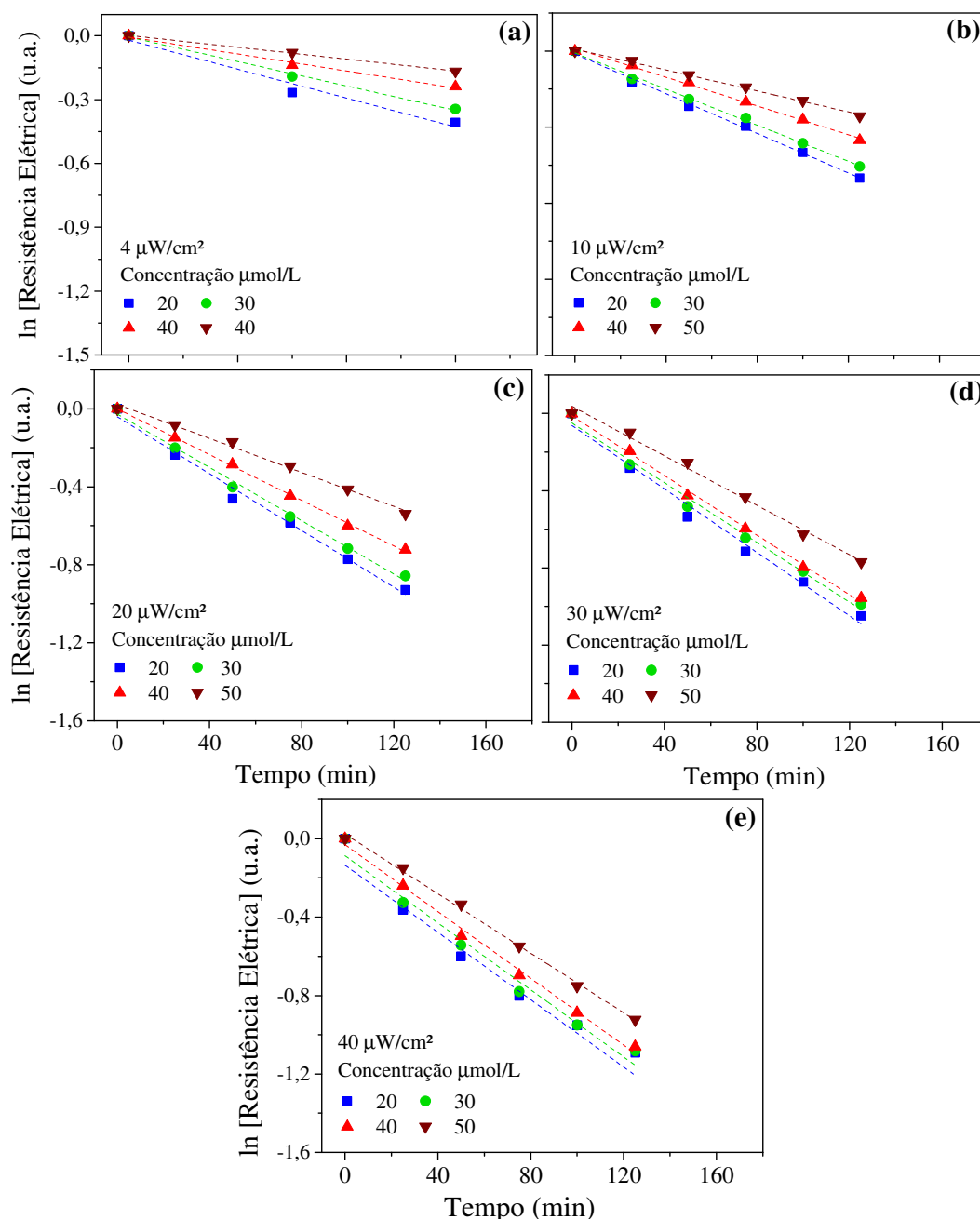


Figura 46: Correção logarítmica da resistência elétrica em relação ao tempo de degradação da bilirrubina nas radiâncias de 4 (a), 10 (b), 20 (c), 30 (d), e 40 $\mu\text{W/cm}^2$ (e), e variando a concentração em 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol/L}$.

6.5. Tempo de Meia Vida

Adiante, a Figura 47 apresenta o estudo do tempo de meia vida da bilirrubina a partir dos coeficientes angulares das retas obtidas da correção logarítmica, das curvas de degradação de cada uma das amostras. Portanto, o tempo de meia vida da bilirrubina é exibido: (a) em relação à radiância; (b) em relação ao inverso da radiância; (c) em relação à concentração; e (d) em relação ao quadrado da concentração. Agora, ao observar esta figura, podemos concluir devido à similaridades destes resultados em relação aos resultados apresentados no Capítulo 5, que o estudo de degradação da bilirrubina realizado com a pulseira vestível corrobora com o estudo feito utilizando a técnica de absorção de luz do espectrofotômetro UV-vis. Primeiramente, mostra a Fig.47(a) o decaimento exponencial do tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* em relação ao aumento da dose fototerápica, depois, a Fig. 47(b) exibe a linearidade do tempo de meia vida da bilirrubina em relação ao inverso da radiância. Depois, a Fig. 47(c) apresenta o aumento do tempo de meia vida em relação ao aumento da concentração, por sua vez, tal aumento mostrou-se mais acentuado e exponencial para a menor radiância (dose subterapêutica). Ainda, e por último, a Fig. 47(d) exibe o tempo de meia vida da bilirrubina em relação ao quadrado da concentração, em que as taxas de meia vida desta substância mostra dependência, com respeito ao aumento da concentração.

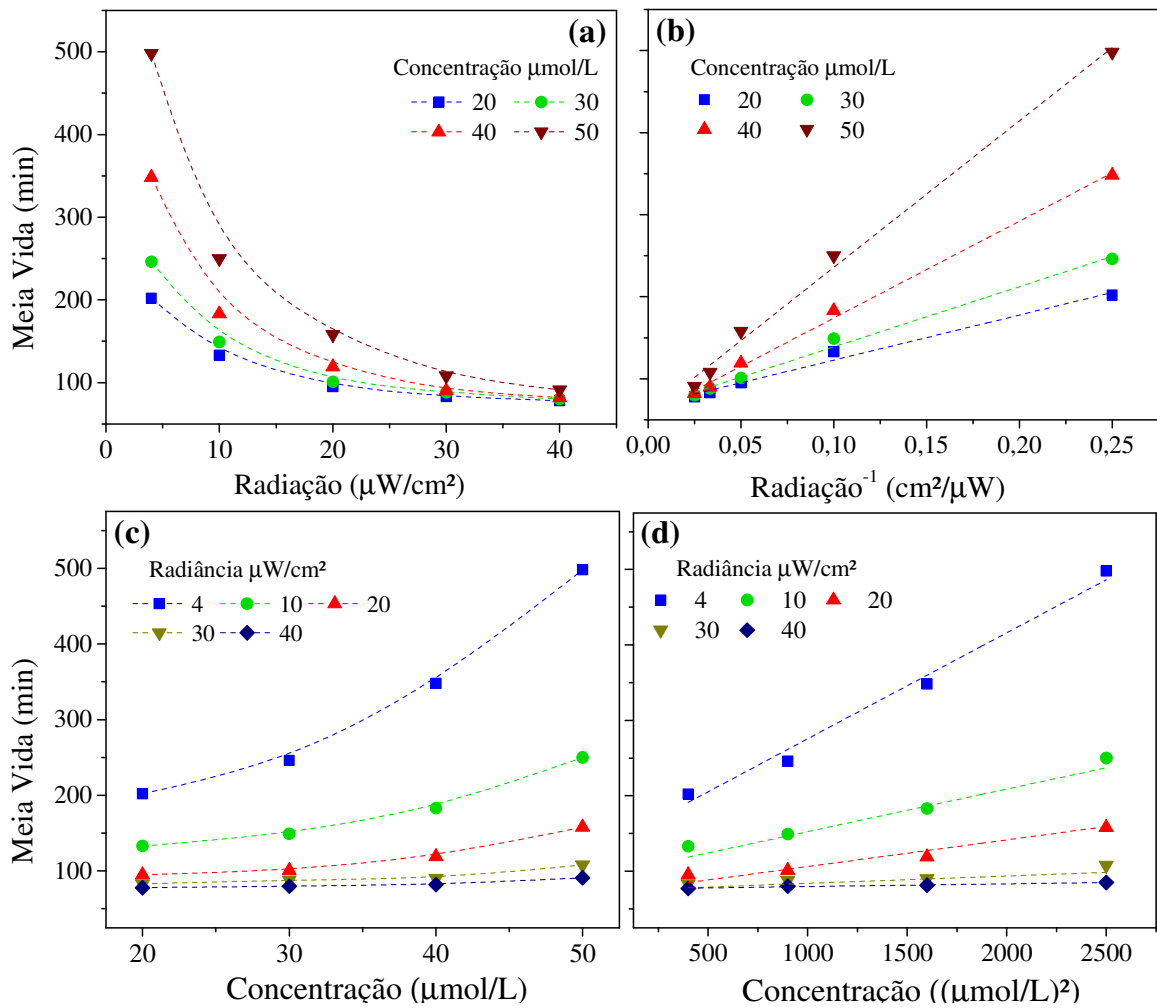


Figura 47: Meia Vida de bilirrubina *in vitro*, obtida pelas medidas de LDR- Solução- LED Azul, em relação: **(a)** às intensidades de radiação 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; **(b)** ao inverso da radiação ($\text{cm}^2/\mu\text{W}$); **(c)** às concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$; e **(d)** ao quadrado da concentração.

Consequente, a Figura 48, foi obtida ao cruzar os dados normalizados da resistência elétrica do LDR via transmissão de luz azul de LED em bilirrubina *in vitro*, com as curvas de UV-vis das mesmas amostras. Em outras palavras, a Figura 48 apresenta a resistência elétrica do fotoresistor em relação a absorção de luz das amostras: 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ e variando a radiação entre a dose mínima e intensiva, nos respectivos intervalos de degradação correspondentes. Assim, ao corroborar ambas as técnicas, nota-se com a **linearidade** exibida, que estas são equivalentes. Para mais, com base neste resultado, ainda que a **legitimidade** do dispositivo vestível não foi testada *in vivo*, conclui-se que o uso da pulseira vestível é factível quanto à **efetividade** e **reprodutibilidade** para detecção da variação da taxa de bilirrubina via transmissão de luz azul em solução de bilirrubina.

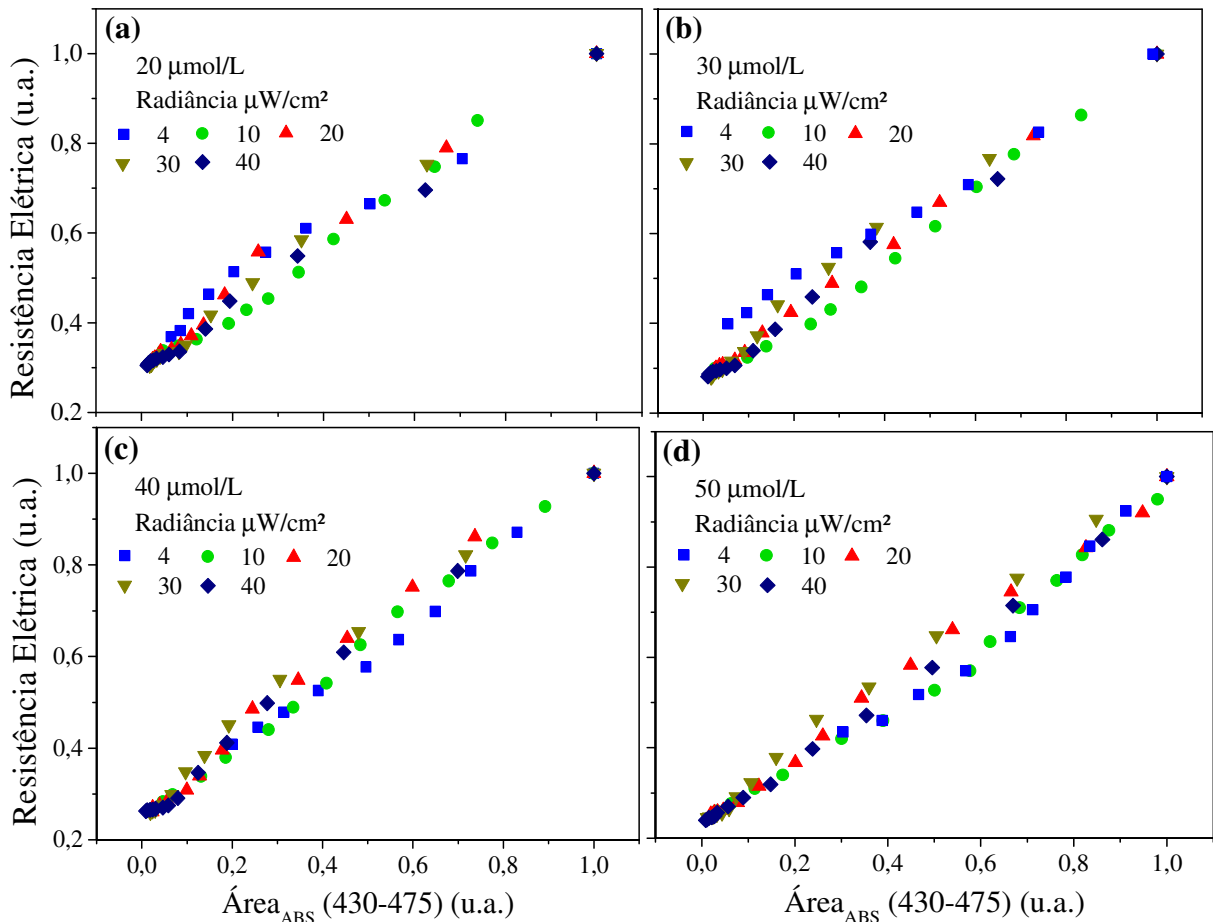


Figura 48: Correlação, normalizada, entre a área sob as curvas de absorção (430-475 nm), após intervalos de degradação da solução de bilirrubina, e, a resistência elétrica obtida por transmissão de luz azul de LED SMD 50x50 via bilirrubina *in vitro*.

Por fim, a exemplo do exposto no Capítulo 5, a Figura 49 apresenta também o tempo de meia vida da bilirrubina em relação à concentração desta molécula pela radiação. Desta vez o resultado é obtido a partir das curvas de resistência elétrica do LDR via transmissão de luz azul em solução de bilirrubina. Por sua vez, este resultado exhibe, novamente, a linearidade do tempo de meia vida da bilirrubina *in vitro* em função da fração concentração por radiação. Logo então, é possível concluir, mais uma vez que, a concentração desta substância tem relação direta com a evolução da bilirrubina submetida à luz azul. Portanto, podemos dizer que este resultado sugere ainda a ampliação da discussão com vista à indicação da dose fototerápica adequada para recém-nascidos ictericos, abrangendo (ou levando em consideração) não mais somente a radiação padrão pré estabelecida, mas também a concentração do pigmento amarelo-alaranjado.

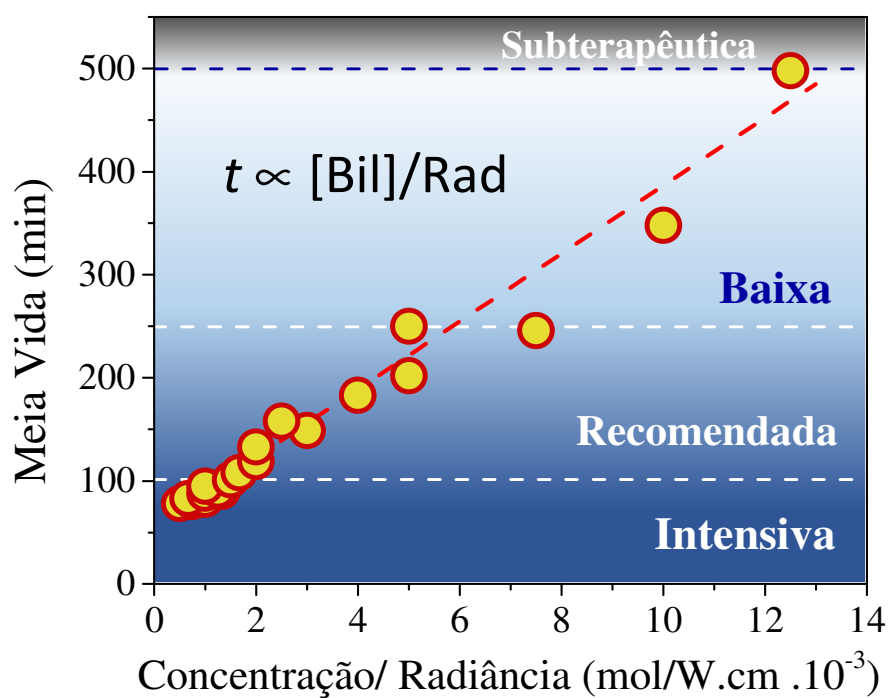


Figura 49: Dependência linear do tempo de meia vida da bilirrubina com relação a concentração de moléculas da mesma pela radiação de fototerapia adotada. Obtido com os dados de resistência elétrica de LDR via transmissão de luz azul em solução de bilirrubina.

CAPÍTULO 7 – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos ao longo do desenvolvimento deste trabalho, com o estudo do tempo de meia vida em função da concentração de solução, mostra, pela primeira vez, que a taxa de isomerização induzida pela luz azul da molécula de bilirrubina depende diretamente da concentração dessa molécula e inversamente da radiância. Assim a resposta da bilirrubina ao tratamento fototerápico da icterícia deve levar em consideração a relação $t \propto [Bil]/Rad$, onde a dependência desses dois parâmetros implicaria no tempo de tratamento de RN icterícios. Consequentemente, concentrações altas com radiâncias baixas levaria necessariamente a condições subterapêuticas. Da mesma forma, concentrações médias e radiâncias altas poderiam levar às condições recomendadas. Portanto, as condições de radiância para o tratamento de icterícia deve levar em consideração a concentração de bilirrubina em RN.

Neste contexto, o estudo do tempo de meia vida da bilirrubina como função da concentração e da radiância mostrou-se um importante objeto de investigação da evolução da icterícia neonatal. Além disto, ainda, por meio da metodologia utilizada, explorou de forma sistemática os princípios básicos fundamentais para o desenvolvimento de um dispositivo vestível para o monitoramento em tempo real de RN sujeitos à fototerapia. Essa é, portanto, a principal contribuição deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- [1] Yetisen, A. K. *et al.* Wearables in Medicine. *Advanced Materials*, 30(33), 1706910; 2018.
- [2] Kamišalić, A., Fister, I., Turkanović, M., & Karakatič, S. Sensors and Functionalities of Non-Invasive Wrist-Wearable Devices: A Review. *Sensors*, 18(6), 1714; 2018.
- [3] Khan, Y., Ostfeld, A. E., Lochner, C. M., Pierre, A., & Arias, A. C. Monitoring of Vital Signs with Flexible and Wearable Medical Devices. *Advanced Materials*, 28(22), 4373–4395; 2016.
- [4] Bonato, P. Wearable sensors/systems and their impact on biomedical engineering. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 22(3), 18–20; 2003.
- [5] Kenry, Yeo, J. C., & Lim, C. T. Emerging flexible and wearable physical sensing platforms for healthcare and biomedical applications. *Microsystems & Nanoengineering*, 2(1); 2016.
- [6] Thomas B. Newman and M. Jeffrey Maisels. Approach Evaluation and Treatment of Jaundice in the Term Newborn: A Kinder, Gentler. *Pediatrics*; 89; 809-818; 1992.
- [7] Maisels, M. J.; Newman, T. B. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics, Am Acad Pediatrics*, v. 96, n. 4, p. 730–733, 1995.
- [8] Olusanya, B. O.; Ogunlesi, T. A and Slusher, T. M. Why is Kernicterus Still a Major Cause of Death and Disability in Low-income and Middle-income Countries. *Archives of Disease in Childhood, BMJ Publishing Group Ltd*, p. archdischild; 2014.
- [9] Shapiro, S. M. Bilirubin Toxicity in the Developing Nervous System. *Pediatric Neurology*, 29(5), 410–421, 2003.
- [10] Maisels, M. J., & Kring, E. The Contribution of Hemolysis to Early Jaundice in Normal Newborns. *Pediatrics*, 118(1), 276–279, 2006.
- [11] Maisels, M. J.; McDonagh, A. F. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N. Engl. J. Med.* 358, 920–928, 2008.
- [12] Vreman, H. J., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars in Perinatology. Elsevier*, 28(5), 326–333, 2004.
- [13] Bonta B W, Warshaw J B. Importance of radiant flux in the treatment of hyperbilirubinemia: failure of overhead phototherapy units in intensive care units. *Pediatrics*, 57: 502-5, 1976.
- [14] Keren, R., Tremont, K., Luan, X., & Cnaan, A. Visual Assessment of Jaundice in Term and Late Preterm Infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 94(5), 317–322; 2009.

- [15] Puppalwar, P.V., Goswami, K., Dhok, A. Review on Evolution of Methods of Bilirubin Estimation. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. ISSN: 2279-0853; v. 1, Issue 3; 17-28; 2012.
- [16] Dzulkifli, F. A., Mashor, M. Y. and Khalid, K. Methods for Determining Bilirubin Level in Neonatal Jaundice Screening and Monitoring: A Literature Review. *Journal of Engineering Research and Education*. Vol. 10, 1-10, 2018.
- [17] RN Rand, A di Pasqua. A New Diazo Method for The Determination of Bilirubin. *Clinical Chemistry*. Vol. 8. No. 6, 570-578, 1962.
- [18] E. Robert. Method for determinig Bilirubin Concentration from Skin Reflectance. 1977.
- [19] Robertson, A., Kazmierczak, S., Vos, P. Improved Transcutaneous Bilirubinometry: Comparison of SpectRx BiliChek and Minolta Jaundice Meter JM-102 for Estimating Total Serum Bilirubin in a Normal Newborn Population. *Journal of Perinatology*. 22, 12– 14, 2002.
- [20] De Luca, D. *et al.* Using Bilichek™ for preterm neonates in a sub-intensive unit: Diagnostic usefulness and suitability. *Early Human Development*. 83, 313—317, 2007.
- [21] Facchini, F. P. Avaliação da variabilidade da dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilichek® em neonatos. *Rev Paul Pediatría*; 24(2), 149-54, 2006.
- [22] Trung, T. Q., & Lee, N.-E. Flexible and Stretchable Physical Sensor Integrated Platforms for Wearable Human-Activity Monitoring and Personal Healthcare. *Advanced Materials*, 28(22), 4338–4372, 2016.
- [23] Castillo O'Sullivan, Andrea and Thierer, Adam D. *Projecting the Growth and Economic Impact of the Internet of Things*. 2015.
- [24] Kraitl, J., Ewald, H., & Gehring, H.. An Optical Device to Measure Blood Components by a Photoplethysmographic Method. *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, 7(6), 318–324, 2005.
- [25] Yang, Y., & Gao, W.. *Wearable and Flexible Electronics for Continuous Molecular Monitoring*. *Chemical Society Reviews*, 1-28, 2018.
- [26] Ramuz, M., Tee, B. C.-K., Tok, J. B.-H., & Bao, Z. Transparent, Optical, Pressure-Sensitive Artificial Skin for Large-Area Stretchable Electronics. *Advanced Materials*, 24(24), 3223–3227, 2012.
- [27] J.-Y. Baek *et al.* Flexible Polymeric Dry Electrodes for The Long-Term Monitoring of ECG. *Sensors and Actuators A* 143; 423–429; 2008.
- [28] Kim, J. *et al.* Miniaturized Battery-Free Wireless Systems for Wearable Pulse Oximetry. *Adv. Funct. Mater.* 2016.

- [29] Ramuz, M. *et al.* Transparent, Optical, Pressure-Sensitive Artificial Skin for materials large-Area Stretchable Electronics. *Adv. Mater.* 24, 3223–3227; 2012.
- [30] Venema *et al.* Advances in Reflective Oxygen Saturation Monitoring With a Novel in-ear Sensor System. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 59, 7, 2012.
- [31] Lochner, C. M., Khan, Y., Pierre, A., & Arias, A. C. All-organic optoelectronic Sensor for Pulse Oximetry. *Nature Communications*, 5(1), 2014.
- [32] Ngashangva, L., Bachu, V. and Goswami, P. Development of New Methods for Determination of Bilirubin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018.
- [33] Ramappa, V. Aithal, G.P. Jaundice: applying lessons from physiology, *Surgery* 2014.
- [34] Rennie, J., Burman-Roy, S. & Murphy, M. S. Neonatal Jaundice: Summary of NICE Guidance. *BMJ*, 340, 3, 2409, 2010.
- [35] Ferreira, G. R.; Vasconcelos, Cláudia K. B. de; M. M. Silva; A. S. DUARTE; Bianchi, Rodrigo F. Desenvolvimento de dispositivo inteligente para monitoramento da dose de radiação incidente em neonatos ictericos sob fototerapia. *Revista médica de Minas Gerais (Belo Horizonte)*, v. 20, p. 198-202, 2010.
- [36] Halder, A. *et al.* A Novel Whole Spectrum-based Non-invasive Screening Device for Neonatal Hyperbilirubinemia. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 99 with 133 Reads, 2019.
- [37] Antony F. McDonagh. Bilirubin Photo-isomers: Regiospecific Acyl Glucuronidation *in vivo*. *Monatsh Chem.* 145, 465–482, 2014.
- [38] Kramer LI. Advancement of Dermal Icterus in The Jaundiced Newborn. *Am J Dis Child*; 118, 454–8, 1969.
- [39] Cremer, R. J., Perryman, P. W., Richards, D. H., Holbrook, B. Influence of Light on The Hyperbilirubin & Aelig; Mia of Infants *Biochem. J.* 66, 60, 1957.
- [40] Seidman, S.D. *et al.* A Prospective Randomized Controlled Study of Phototherapy Using Blue and Blue-Green Light-Emitting Devices, and Conventional Halogen-Quartz Phototherapy. *Journal of Perinatology* 23, 123–127, 2003.
- [41] Ennever JF, McDonagh AF, Speck WT: Phototherapy for neonatal jaundice: Optimal wavelengths of light. *J Pediatr* 10, 295-299, 1983.
- [42] Tan, K. L. The Pattern of Bilirubin Response to Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinaemia. *Pediatric Research*, 16(8), 670–674, 1982.
- [43] LACERDA, G. S. Sistema fototerápico vestível para tratamento contínuo da icterícia neonatal. Dissertação de mestrado, UFOP, 2018.

- [44] Instrução de Uso. Bula Bilirrubina Total Automação. BL0004, REV09, 1-2, 2015.
- [45] Bilirrubina Instruções de Uso. Labtest Diagnostica S.A. Ref. 31, 1-4, 2014.
- [46] El-Beshbishi, S. N., Shattuck, K. E., Mohammad, A. A., & Petersen, J. R. Hyperbilirubinemia and Transcutaneous Bilirubinometry. *Clinical Chemistry*, 55(7), 1280–1287, 2009.
- [47] M. McEwen & K. Reynolds. Noninvasive Detection of Bilirubin Using Pulsatile Absorption. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, 29, 1, 78–83, 2006.
- [48] S. Kudavelly, P. Keswarpu & S. Balakrishnan. A Simple and Accurate Method for Estimating Bilirubin from Blood. *IEEE Int. Instrum. Meas. Technol. Conf.*, 1–4, 2011.
- [49] Tayaba, R., Gribetz, D., Gribetz, I., & Holzman, I. R. Noninvasive Estimation of Serum Bilirubin. *Pediatrics*, 102 (3), e28; 1998.
- [50] Nagar, G., Vandermeer, B., Campbell, S., & Kumar, M. Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics*, 132(5), 871–881; 2013.
- [51] BiliChek® Non-Invasive Bilirubin Analyzer. Quick Results With a Gentle Touch: Philips BiliChek. © Koninklijke Philips N.V., 2019.
- [52] Raimondi *et al.* Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population *BMC Pediatrics*, 12:70; 2012.
- [53] Jangaard, K.A., Curtis, H., Goldbloom, R.B. Estimation of Bilirubin Using BiliChek™, a Transcutaneous Bilirubin Measurement Device: Effects of Gestational Age and Use of Phototherapy. *Paediatr Child Health*, 11(2), 79-83, 2006.
- [54] Chawanpaiboon, S., Vogel, J.P. *et al.* Global, Regional, and National Estimates of Levels of Preterm Birth in 2014: a Systematic Review and Modelling Analysis. *Lancet Glob Health*. 7, 37–46, 2019.
- [55] Skoog, D. A., Holler F. J. and Nieman, T. A. Principles of Instrumental Analysis. Saunders College Pub., Harcourt Brace College Publishers, Philadelphia, Orlando, Fla, 1998.
- [56] Fuwa, K., & Valle, B. L. The Physical Basis of Analytical Atomic Absorption Spectrometry. The Pertinence of the Beer-Lambert Law. *Analytical Chemistry*, 35(8), 942–946, 1963.
- [57] Blaser, J. In-vitro model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drugs with different half-lives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 15A, 125–130, 1985.
- [58] Tsui, D., Graham, G. G., & Torda, T. A. The Pharmacokinetics of Atracurium Isomers In Vitro and in Humans. *Anesthesiology*, 67(5), 722–728; 1987.

- [59] Özkan, H., Ören, H., Duman, N., & Duman, M. Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates. *Acta Paediatrica*, 92(5), 577–581, 2007.
- [60] Craford, M. G. LEDs for Solid State Lighting and Other Emerging Applications: Status, Trends, and Challenges. Fifth International Conference on Solid State Lighting, 2005.
- [61] Nguyen, F., Terao, B., & Laski, J. Realizing LED Illumination Lighting Applications. Fifth International Conference on Solid State Lighting. Proc. of SPIE Vol. 5941; 2005.
- [62] Cho, J., Park, J. H., Kim, J. K., & Schubert, E. F. White Light-Emitting Diodes: History, progress, and future. *Laser & Photonics Reviews*, 11(2), 1600147; 2017.
- [63] Steigerwald, D. A., Bhat, J. C., Collins, D., Fletcher, R. M., Holcomb, M. O., Ludowise, M. J., Rudaz, S. L. Illumination with solid state lighting technology. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 8(2), 310–320; 2002.
- [64] Wen-Sung Hu. Thermal Dispersing Structure for LED or SMD LED Lights. U.S. Patent 7.963, 686 B2, 1-27, 2011.
- [65] Zhenrong, Z., Xiang, H., & Xu, L. Freeform Surface Lens for LED Uniform Illumination. *Applied Optics*, 48(35), 6627; 2009.
- [66] Davis, J. H., Rees, D. W. and Riley, I. H. Silicone Encapsulating and Potting Materials. The Institution of Electrical Engineers. Paper No. 3627, 1961.
- [67] Usmanl, A. M. Light-Emitting Diode Potting Systems: Internal and External Environmental Considerations. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, v. 22, No. 4, 688-691, 1983.
- [68] Schubert, E. F. Light-Emitting Diodes. *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 1–10; 2014.
- [69] Nicodemus, F. E. Radiance. *American Journal of Physics*, 31(5), 368–377; 1963.
- [70] Thorington, L. Spectral, Irradiance, and Temporal Aspects of Natural and Artificial Light. *Annals New York Academy of Sciences*, 28-55, 1985.
- [71] Grossweimer, L.I. *The Science of Phototherapy: An Introduction*. Springer, 2005.
- [72] Canevarolo Jr., S.V. *Ciência dos Polímeros: Um texto para tecnólogos e engenheiros*. Artliber Editora, São Paulo, 3^a Edição, 2013.
- [73] F.W. Barlow. *Rubber Compounding: Principles, Methods and Technics*. Marcel Dekker, 1998.
- [74] Puskas, J. E., & Chen, Y. Biomedical Application of Commercial Polymers and Novel Polyisobutylene-Based Thermoplastic Elastomers for Soft Tissue Replacement†. *Biomacromolecules*, 5(4), 1141–1154; 2004.

- [75] Callister Jr., William D. Fundamentals of Materials Science and Engineering. An Interactive e-Text. 5 th, John Wiley & Sons, Inc. 2001.
- [76] Bruzewicz, D. A., Reches, M., & Whitesides, G. M. Low-Cost Printing of Poly(dimethylsiloxane) Barriers To Define Microchannels in Paper. *Analytical Chemistry*, 80(9), 3387–3392, 2008.
- [77] Li, Y., Samad, Y. A., & Liao, K. From cotton to wearable pressure sensor. *Journal of Materials Chemistry A*, 3(5), 2181–2187, 2015.
- [78] Schwartz, G., Tee, B. C.-K., Mei, J., Appleton, A. L., Kim, D. H., Wang, H., & Bao, Z. Flexible polymer transistors with high pressure sensitivity for application in electronic skin and health monitoring. *Nature Communications*, 4(1), 2013.
- [79] Alfiheda, S., *et al.* A detailed investigation on the terahertz absorption characteristics of polydimethylsiloxane (PDMS). *Polymer*, 153 325–330, 2018.
- [80] Davis, J. H., Rees, D. W. and Riley, I. H. Silicone Encapsulating and Potting Materials. The Institution of Electrical Engineers. Paper No. 3627, 1961.
- [81] Khanafer, K. *et al.* Effects of strain rate, mixing ratio, and stress–strain definition on the mechanical behavior of the polydimethylsiloxane (PDMS) material as related to its biological applications. *Biomed Microdevices* 11, 503–508, 2009.
- [82] Mata, A., Fleischman, A.J. and Roy, S. Characterization of Polydimethylsiloxane (PDMS) Properties for Biomedical Micro/Nanosystems. *Biomedical Microdevices* 7:4, 281–293, 2005.
- [83] L'otters, J.C. *et al.* The Mechanical Properties of the Rubber Elastic Polymer Polydimethylsiloxane for Sensor Applications. *IOP Science*. 7;145–147; 1997.
- [84] H. Kudo *et al.* A flexible and Wearable Glucose Sensor Based on Functional Polymers with Soft-MEMS Techniques. Elsevier, *Biosensors and Bioelectronics*, 22, 558–562, 2006.
- [85] Chu, M.X. *et al.* Soft Contact Lens Biosensor for *in situ* Monitoring of Tear Glucose as Non-invasive Blood Sugar Assessment / *Talanta* 83; 960–965, 2011.
- [86] Park, C.S., Park, J., & Lee, D.W. A piezoresistive tactile sensor based on carbon fibers and polymer substrates. *Microelectronic Engineering*, 86(4-6), 1250–1253; 2009.
- [87] Nedoma, J. *et al.* Encapsulation of FBG Sensor into the PDMS and its Effect on Spectral and Temperature Characteristics. *Optics and Optoelectronics*, 14 (4), 2016.
- [88] Wang, L. and Liu, J. Ink Spraying Based Liquid Metal Printed Electronics for Directly Making Smart Home Appliances. *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, 4 (4) 3057-3062, 2015.

- [89] T. Güner *et al.* Multilayer Design of Hybrid Phosphor Film for Application in LEDs. Elsevier, Optical Materials, 60, 422-430; 2016.
- [90] Dow Corning® Product information sheet of Sylgard 184, 2005.
- [91] A Isenmann. Silicones: Síntese, Propriedades e Usos. sistemas.timoteo.cefetmg.br
- [92] Mata, A., Fleischman, A. J., and Roy, S. Characterization of Polydimethylsiloxane (PDMS) Properties for Biomedical Micro/Nanosystems. Biomedical Microdevices 7:4, 281–293, 2005.
- [93] Fujii, T. PDMS-based Microfluidic Devices for Biomedical Applications. Elsevier. Microelectronic Engineering. 61 –62, 907 –914, 2002.
- [94] Chang-Yen, D. A., Gale, B. K. Integrated Optical Glucose Sensor Fabricated Using PDMS Waveguides on a PDMS Substrate, Proc. SPIE 5345, Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems II, 2003.
- [95] Shackelford, J.F. Introdução à ciência dos materiais para engenheiros. 6ª Edição, São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2008.
- [96] Massaro, A., Spano, F., Missori, M., Malvindi, M. A., Cazzato, P., Cingolani, R., & Athanassiou, A. Flexible Nanocomposites With Aall-optical Tactile Sensing Capability. RSC Adv., 4(6), 2820–2825, 2014.
- [97] GL55 Series. CdS Photoresistor Manual. 1-4. Real Chance CO.LTD.
- [98] <http://www.ekt2.com> > pdf > 22_LDR_SMALL
- [99] <http://www.fanem.com.br/produto/14/bilitron-3006>.
- [100] Vandborg, P. K., Hansen, B. M., Greisen, G., & Ebbesen, F. Dose-Response Relationship of Phototherapy for Hyperbilirubinemia. Pediatrics, 130(2), 352–357, 2012.
- [101] Maisels, MJ. Why Use Homeopathic Doses of Phototherapy? Pediatrics; 98, 283– 7, 1996.
- [102] Zardosht, R. *et al.* Assesment Efficacy and Complication of the Distance between Phototherapy Lamps and Neonate’s Body Level on Serum Bilirubin Decrease and Phototherapy Complications in Neonatal Hyperbilirubinemia. Iranian Journal of Neonatology, IJN, 10 (4), 47-52; 2019.