

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

# Desenvolvimento de *Software* para Aquisição de Dados e Controlo da Anestesia em Ambiente Clínico

Nadja Mench Bressan

Bacharel em Automatização Industrial  
pela Universidade de Caxias do Sul - Brasil

Dissertação submetida para satisfação parcial dos requisitos do grau de  
Mestre em Automação, Instrumentação e Controlo

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor  
**Joaquim Gabriel Magalhães Mendes**  
do Departamento de Engenharia Mecânica  
da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto  
e da Professora Doutora  
**Catarina S. Nunes**  
Department of Mechanical Engineering  
King's College London

Novembro 2007

Aos meus pais e a minha avó.

Ja inspecionei a proa, amarrei a carga, desatei a vela. O vento sopra forte e enche meu coração de alegria. Agora é contigo Senhor!

”‘Senhor’” - Jamil Snege

## Agradecimentos

Ao meu Orientador Professor Joaquim Gabriel Mendes pelo empenho, dedicação, atenção e paciência na orientação desse projecto e dissertação. À minha Co-Orientadora Professora Catarina S. Duarte pela convivência das muitas horas de orientação nesse projecto com interesse, dedicação e incentivo para comigo durante todo o Mestrado.

Ao Chefe de Serviço da Anestesiologia do Hospital Geral de Santo António do Porto, Doutor Pedro Amorim pela acolhida do meu trabalho, pelo apoio, pela prontidão, orientação e compreensão.

As colegas Ana e Susana pelo apoio, incentivo diário e amizade. Ao grupo Pharmaria pela colaboração incondicional de todos os seus integrantes que me apoiaram no desenvolvimento deste projecto, sem essa união nada seria possível.

Ao meu namorado Hélder pelo carinho e paciência dedicados, dos muitos momentos divididos entre o estudo, a tese e a compreensão. Por não me deixar desistir nunca e mostrar que nem sempre subir a montanha é fácil, mas a vista lá de cima compensa.

Ao meu primo Maichel por me mostrar que o sucesso só faz sentido quando dividimos a felicidade, por abriu novas portas na minha vida com o seu apoio acreditando em mim. A Tita pelo companheirismo e doçura nas horas de solidão.

Aos meus avós pela garra de fazer o Novo Mundo no sentido inverso, aos meus pais por acreditarem no meu sonho confiantes na minha força e determinação e ao meu irmão pelo orgulho e carinho, obrigada.

## Resumo

Esse trabalho apresenta o desenvolvimento de um programa para aquisição de dados e controlo da infusão, denominado *Anesthesia Synchronization Software* (ASYS). Esse programa para controlo da infusão de fármacos e aquisição de dados apresenta características do *Supervisory Control And Data Acquisition* (SCADA), tecnologia esta usada na indústria. O programa ASYS monitoriza e supervisiona dados recolhidos de dois monitores de actividade cerebral: A2000 BIS desenvolvido pela *Aspect Medical* e o Monitor2/AEP desenvolvido pela *Danmeter*, monitoriza também um monitor para dados fisiológicos DATEX Ohmeda S/5 da *GE*. Esse *software*, para o controlo de infusão, tem implementado um sistema *Target Controlled Infusion* (TCI), que controlo uma bomba de infusão desenvolvida pela *Alaris Medical Systems* ASENSA GH MKIII.

Esse *software* não faz o controlo em malha fechada, considerando que os sistemas TCI envolvem a interacção directa do anestesista como realimentação para o controlo. O *software* determina a taxa de infusão da droga que será administrada pelo dispositivo de infusão, baseado em modelos farmacocinéticos. Esse *software* fornece ao clínico uma ferramenta fiável para assim administrar a anestesia com mais segurança quantificando fármacos com mais precisão, uma vez que o software incorpora também dados dos monitores de profundidade anestésica.

Essa ferramenta torna-se útil ao ambiente médico hospitalar e veterinário permitindo otimizar o procedimento anestésico e fornecer uma ferramenta eficaz para a investigação clínica.

## **Abstract**

This work presents the development of a TCI software for data acquisition and control (ASYS) on a clinical setup. Similar to the industrial Supervisory Control And Data Acquisition (SCADA) the software assembles a Target Controlled Infusion (TCI) monitoring and supervisory control data in real time from devices in a surgical room. The software is not a full controller since the TCI systems comprehend permanent interaction from the anesthesiologist. Based on pharmacokinetic models, the effect-site and plasma concentrations can be related with the drug dose infused and vice versa. The software determines the infusion rates of the drug which are given as commands to the infusion pumps. This software provides the anesthesiologist with a trustworthy tool for managing a safe and balanced anesthesia. Since it also incorporates the acquisition and display of patients brain signals.

The goal of such ambitious research is to develop an Anesthesia Synchronization Software (ASYS), bringing to the medical environment a novel tool to improve the anesthetic procedure and the clinical research in human and veterinarian anesthesia.

# Índice

Dedicatória . . . . .	i
Agradecimentos . . . . .	ii
Resumo . . . . .	iii
Abstract . . . . .	iv
Índice . . . . .	v
Lista de Figuras . . . . .	ix
Lista de Tabelas . . . . .	xii
Glossário . . . . .	xiv
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 <i>Target Controlled Infusion</i></b>	<b>5</b>
2.1 Introdução . . . . .	5
2.1.1 Sistemas TCI . . . . .	8
2.1.2 Monitores . . . . .	12
2.1.2.1 Potencial Auditivo Evocado - AEP . . . . .	13
2.1.2.2 <i>Bispectral</i> <sup>TM</sup> Índice - BIS . . . . .	16
2.1.2.3 Monitor Fisiológico - DATEX© . . . . .	18
<b>3 Protocolo de Comunicação</b>	<b>23</b>
3.1 Introdução . . . . .	23
3.2 Comunicação de Dados . . . . .	24
3.2.1 Canais . . . . .	24
3.2.1.1 Fluxo de Comunicação . . . . .	25
3.2.2 Unidade de Medida para Comunicação de Dados . . . . .	25
3.2.3 Transmissão de Dados . . . . .	26

3.2.3.1	Tipos de Transmissão Confinada . . . . .	26
3.2.3.2	Tipo de Transmissão Série . . . . .	28
3.2.3.3	Parâmetros da Transmissão Assíncrona . . . . .	29
3.2.3.4	Detecção de Erros . . . . .	30
3.2.3.5	CRC - Cycle Redundancy Check . . . . .	32
3.2.4	Transmissão Série Padrão RS - 232C . . . . .	36
3.3	Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório	42
3.3.1	Monitores Neurofisiológicos . . . . .	42
3.3.1.1	Monitor de Índice <i>Bispectral</i> <sup>TM</sup> . . . . .	42
3.3.1.2	Monitor de Potenciais Auditivos Evocados . . . . .	46
3.3.2	Monitor Fisiológico . . . . .	49
3.3.2.1	Monitor de Sinais Vitais - DATEX©S/5 - <i>General Electrics</i> (GE) . . . . .	49
3.3.3	Actuadores . . . . .	54
3.3.3.1	Bomba Infusora - Alaris Asena®GH / MK III . . . . .	54
<b>4</b>	<b>Infusão Controlada e Modelos Farmacocinéticos</b>	<b>59</b>
4.1	Introdução . . . . .	59
4.2	Modelos Farmacocinéticos . . . . .	60
4.3	Target Controlled Infusion . . . . .	66
<b>5</b>	<b>ASYS - Anaesthesia Synchronization Software</b>	<b>71</b>
5.1	Introdução . . . . .	71
5.2	Componentes Sistema ASYS . . . . .	73
5.2.1	Interface Gráfica . . . . .	73
5.2.2	Controlo . . . . .	84
<b>6</b>	<b>Resultados</b>	<b>103</b>
6.1	Introdução . . . . .	103
6.1.1	Controlo Manual da Infusão em Ratos e Cães . . . . .	104
6.1.2	Simulação com modelos farmacocinéticos e Comparação entre o <i>software</i> ASYS e outros programas TCI . . . . .	109
6.1.2.1	Testes . . . . .	109

6.1.3	Controlo em Tempo Real da bomba infusora com o uso parcial da lógica dos sistemas TCI . . . . .	123
<b>7</b>	<b>Conclusões</b>	<b>125</b>
<b>A</b>	<b>Anexo A</b>	<b>129</b>
	<b>Referências</b>	<b>134</b>



# Lista de Figuras

2.1	Exemplo de uma bomba infusora com TCI incorporado. . . . .	10
2.2	Bomba ASENA®GH MKIII - Alaris. . . . .	11
2.3	Bomba ASENA®com TCI incorporado. . . . .	11
2.4	Monitor de actividade cerebral Monitor2/AEP. . . . .	13
2.5	Posicionamento dos auriculares e electrodos do monitor de actividade cerebral AEP - Danmeter. . . . .	14
2.6	Monitor de actividade cerebral A2000 BIS. . . . .	16
2.7	Escala do índice $BIS^{TM}$ com relação ao período anestésico (20). . . . .	17
2.8	Posicionamento padrão para eléctrodo $BIS^{TM}$ . . . . .	18
2.9	DATEX©S/5 configuração modular. . . . .	19
2.10	Módulo relaxamento muscular - DATEX©. . . . .	20
2.11	Módulo monitorização cerebral - $BIS^{TM}$ . . . . .	20
2.12	Módulo de monitorização cerebral - Entropia. . . . .	21
2.13	Módulo Gás - DATEX©. . . . .	21
2.14	Módulo Tensões Não Invasivas - DATEX©. . . . .	22
2.15	Módulo EEG - DATEX©. . . . .	22
3.1	Sinal Contínuo . . . . .	27
3.2	Sinal Discreto . . . . .	27
3.3	a) Transmissão em Paralelo b) Transmissão Série. . . . .	28
3.4	Exemplificação de um pacote de dados numa transmissão assíncrona. . . . .	30
3.5	<i>Data Terminal Equipment</i> : computador, <i>Data Circuit - Terminating Equipment</i> : dispositivo. . . . .	37
3.6	Ligação entre <i>Data Terminal Equipment</i> e <i>Data Circuit - Terminating Equipment</i> para transmissão(TD)e recepção de dados (RD). . . . .	39

## LISTA DE FIGURAS

---

3.7	Ligação entre <i>Data Terminal Equipment</i> e <i>Data Circuit - Terminating Equipment</i> para transmissão(TD)e recepção de dados (RD) com cabo <i>Null Modem</i> . . . . .	41
3.8	Monitor <i>Aspect<sup>TM</sup></i> Medical Systems - <i>Bispectral<sup>TM</sup></i> Index A – 2000 <sup>TM</sup> . . . . .	42
3.9	Monitor <i>Aspect<sup>TM</sup></i> Medical Systems - <i>Bispectral<sup>TM</sup></i> Index A – 2000 <sup>TM</sup> - face posterior. . . . .	43
3.10	Monitor2/AEP - Danmeter (faces anterior e posterior) . . . . .	48
3.11	Monitor Portátil DATEX©S/5 e módulos (GE). . . . .	50
3.12	Palavra de 16 bits. . . . .	52
3.13	Estrutura de Formatação da Trama transmitida e recebida pelo computador do monitor DATEX. . . . .	54
3.14	Bomba Infusora Alaris ASENSA®GH / MK III, (22). . . . .	55
3.15	Bomba Infusora Alaris ASENSA®GH / MK III - face posterior. . . . .	55
4.1	Representação do Processo Farmacocinético e Farmacodinâmico correlacionando dose administrada e efeito clínico, (1) . . . . .	61
4.2	Estrutura do Modelo Tri-Compartimental com um compartimento de efeito. . . . .	62
4.3	Modelo da Malha de Controlo. . . . .	64
4.4	Funcionamento do Modelo Farmacocinético Tri-Compartimental na Indução Anestésica. . . . .	68
4.5	Modelo Farmacocinético Tri-Compartimental no Período da Manutenção Anestésica. . . . .	69
4.6	Modelo Farmacocinético Tri-Compartimental no Período da Eliminação do Fármaco. . . . .	69
5.1	Interface Gráfica do <i>software ASYS - Anaesthesia Synchronization Software</i> . . . . .	74
5.2	Interface para testes de controlo com de uma bomba infusora. . . . .	74
5.3	Subtela para introdução do número do paciente e introdução dos dados clínicos. . . . .	75
5.4	Subtela para introdução dos dados clínicos do paciente. . . . .	76

## LISTA DE FIGURAS

---

5.5	Janela de alarmes com os alarmes provenientes da bomba de infusão e monitores neurofisiológicos. . . . .	77
5.6	Conjunto de ícones para inserção de notas rápidas no arquivo clínico. . . . .	78
5.7	Interface BIS com a visualização do gráfico, índices de EMG e BIS. . . . .	80
5.8	Interface DATEX©com a visualização dos parâmetros fisiológicos. . . . .	81
5.9	Interface da bomba de infusão. . . . .	82
5.10	Interface da subrotina CRC. . . . .	86
5.11	Primeira interface da bomba infusora para controlo manual. . . . .	87
5.12	Segunda interface da bomba infusora para controlo manual da administração de doses com indicação para erros de comunicação. . . . .	88
5.13	Função de Transferência e Função de Transferência Discretizada do Modelo Tri-Compartimental. . . . .	89
5.14	Interface para determinação do modelo farmacocinético a ser utilizado pelo software TCI. . . . .	90
5.15	Interface para implementação dos parâmetros farmacocinéticos no modelo tri-compartimental. . . . .	91
5.16	Interface para administração de uma infusão à velocidade constante. . . . .	93
5.17	Interface para Controlo de $C_p$ . . . . .	95
5.18	Interface da subrotina Manutenção. . . . .	97
5.19	Interface Controlador. . . . .	99
5.20	Interface para controlo de uma bomba de infusão através do sistema TCI. . . . .	101
6.1	Tipos de eléctrodos utilizados para a monitorização da actividade cerebral do monitor $BIS^{TM}$ . . . . .	105
6.2	Posição padrão para fixação do eléctrodo utilizado na monitorização cerebral. . . . .	105
6.3	Adaptação dos eléctrodos utilizados em humanos para serem utilizados por ratos e cães. . . . .	106
6.4	1º Teste com eléctrodo adaptado em ratos. . . . .	106
6.5	1º Teste com eléctrodo adaptado em cães. . . . .	107
6.6	Interface para controlo manual da bomba de infusão e monitorização da actividade cerebral em ratos. . . . .	108

## LISTA DE FIGURAS

---

6.7	Primeira Monitorização da actividade cerebral com infusão intravenosa em ratos feito pelo <i>software</i> ASYS. . . . .	108
6.8	Gráfico para Bolus 5ml - Propofol Cp [ug/ml] x Período de Estudo.	111
6.9	Gráfico para Bolus 10ml - Propofol Cp [ug/ml] x Período de Estudo	114
6.10	Gráfico de Dispersão para Bolus 10ml - Propofol Cp [ug/ml] x Período de Estudo . . . . .	114
A.1	Pinagem para conector DB-9 fêmea para <i>Aspect<sup>TM</sup></i> Bispectral Monitor BIS A – 2000 <sup>TM</sup> . . . . .	129
A.2	Pinagem para conector DB-9 macho Danmeter AEP Monitor - 2.	130
A.3	Pinagem para conector DB-9 macho Alaris ASENSA®GH / MK III.	130

# Lista de Tabelas

2.1	Tabela com Especificação Técnica ASENA®GH MKIII. . . . .	12
3.1	Tabela Designação Pinagem DB9. . . . .	38
3.2	Tabela Especificações Técnicas Monitor <i>A – 2000<sup>TM</sup> - BIS<sup>TM</sup></i> . . .	43
3.3	Tabela Especificações EEG para Monitor <i>A – 2000<sup>TM</sup> - BIS<sup>TM</sup></i> . .	44
3.4	Tabela Especificações Técnicas para o conversor Analógico Digital (DSC) Monitor <i>A – 2000<sup>TM</sup> - BIS<sup>TM</sup></i> . . . . .	44
3.5	Tabela Especificações Técnicas Monitor2/AEP - Danmeter. . . . .	47
3.6	Tabela Especificações Técnicas DATEX©Ohmeda S/5 - GE. . . . .	50
3.7	Tabela Pinagem para comunicação com DATEX©Ohmeda S/5 - GE. . . . .	51
3.8	Tabela com Ordenação formato <i>Big Endian</i> . . . . .	52
3.9	Tabela com Ordenação formato <i>Little Endian</i> . . . . .	53
3.10	Tabela Especificação Técnica ASENA®GH MKIII - <i>Alaris</i> . . . . .	56
4.1	Tabela com Parâmetros Farmacocinéticos Marsh. . . . .	65
4.2	Tabela com Parâmetros Farmacocinéticos Beths. . . . .	66
6.1	Tabela Bolus 5ml - Parâmetros Farmacocinéticos para Propofol - Beths (*Cp - Concentração Plasmática). . . . .	110
6.2	Tabela Bolus 10ml - Parâmetros Farmacocinéticos para Propofol - Marsh (*Cp - Concentração Plasmática). . . . .	112
6.3	Tabela Bolus 10ml - Parâmetros Farmacocinéticos para Propofol - Marsh. . . . .	113
6.4	Tabela com análise para desvio padrão da Concentração Plasmática.	113

## LISTA DE TABELAS

---

6.5	Tabela Resultados ASYS Cp=3 / Cp=5. (*Cp - Concentração Plasmática Teórica, **Ct - Concentração Plasmática Teórica Alvo.) . . . . .	116
6.6	Tabela Resultados Rugloop II Vet Cp=3 / Cp=5. . . . .	117
6.7	Tabela Resultados Rugloop II Vet Cp=3 / Cp=5 - Marsh. . . . .	119
6.8	Tabela Resultados Rugloop II Urologia Cp=3 / Cp=5 - Marsh. . . . .	120
6.9	Tabela Resultados Rugloop II Neurologia Cp=3 / Cp=5 - Marsh. . . . .	121
6.10	Tabela Resultados ASYS Cp=3 / Cp=5 - Marsh. . . . .	122

# Nomenclatura

TCI: *Target Controlled Infusion*

BIT: **BI**nary digi**T**

CRC: *Cycle Redundancy Check* DCE: Data Terminal Equipment DTE:  
*Data Circuit - Terminating Equipment* EEG: electroencefalograma

EMG: electromiografia

EKG: electrocardiograma

LOC: *loss of consciousness*

DoA: *depth of anaesthesia* (profundidade anestésica)

BIS: índice bispectral

AEP: potenciais evocados auditivos

# Capítulo 1

## Introdução

A anestesia geral é composta por paralisia, inconsciência (depth of anaesthesia - DOA) e analgesia, atribuída a administração de ao menos três fármacos respectivamente: o analgésico (dor), o hipnótico (inconsciência) e o relaxante muscular (ausência de movimento). A anestesia pode ser obtida pela administração de uma mistura de gases, assim anestesia inalatória ou pela administração da combinação de fármacos por via venosa.

Quando o anestesista administra o fármaco ao paciente espera um efeito clínico no organismo, o problema está em saber qual a quantidade necessária para produzir esse efeito em um determinado paciente. Para responder a essa questão é necessário saber "como o fármaco age no organismo" (farmacodinâmica) e como "o corpo interage com o fármaco" (farmacocinética) (6)(23)(28). Para descrever o comportamento do organismo e do fármaco foram desenvolvidos modelos matemáticos que consideram características específicas do paciente resultando em parâmetros específicos para os modelos.

Os sistemas *Target Controlled Infusion* (TCI) tiveram origem na implementação destes modelos. Consequentemente os sistemas TCI podem ser considerados programas de apoio a anestesia com modelos farmacocinéticos. Estes programas de apoio tornaram-se numa ferramenta que permite ao anestesista administrar automaticamente doses do fármaco, necessárias para alcançar uma concentração que

---

resulte no efeito clínico desejado.

O objectivo deste trabalho é desenvolver um programa para o ambiente clínico, optimizando o procedimento anestésico, a investigação clínica na medicina humana e veterinária. Com base nesse objectivo o programa denominado *Anaesthesia Synchronization Software* (ASYS) foi desenvolvido para aquisição, monitorização, controlo e supervisão em bloco operatório.

Com o desenvolvimento deste programa simplifica-se o controlo da anestesia para clínico, agilizado sua decisão com base nos monitores no doseamento de fármaco suficiente, para um nível anestésico adequado. Este programa adiciona ao ambiente clínico uma ferramenta de apoio ao anestesista, que permite manter uma anestesia balanceada, constante e segura, optimizando a qualidade do procedimento anestésico.

Na prática da clínica veterinária, esse programa passa a agregar mais qualidade a anestesia e ao bem estar animal. Na investigação desenvolve um papel relevante para a implementação de novos modelos farmacocinéticos, preditivos, no aperfeiçoamento da utilização de fármacos e na compreensão da interacção entre fármacos e o organismo durante a anestesia.

Este trabalho apresenta: no Capítulo 2 uma descrição do procedimento anestésico, dos sistemas TCI e de como foi desenvolvido o programa ASYS.

O Capítulo 3 descreve o que são protocolos de comunicação, os meios para transmissão de dados, os tipos de transmissão de dados, lógicas para detecção e correcção de erros provenientes da comunicação de dados e como foi desenvolvido o protocolo para os dispositivos médico-hospitalares utilizados nesse projecto.

O Capítulo 4 descreve os modelos farmacocinéticos, a interacção entre os modelos e os sistemas TCI.

---

O Capítulo 5 descreve o programa ASYS, seus componentes, interface e rotinas de controlo implementadas com modelos farmacocinéticos.

O Capítulo 6 apresenta os Resultados obtidos e o Capítulo 7 as conclusões sobre o trabalho desenvolvido.

---

# Capítulo 2

## *Target Controlled Infusion*

”Se um homem não sabe a que porto se dirige, nenhum vento lhe será favorável. As iniciativas são parte integrante das vitórias.”

### 2.1 Introdução

A anestesia geral é composta por paralisia, inconsciência (depth of anaesthesia - DOA) e analgesia, atribuída à administração de pelos menos, três fármacos, respectivamente: relaxante muscular (ausência de movimento), o analgésico (dor), o hipnótico (inconsciência) e o . A anestesia pode ser obtida pela administração de uma mistura de gases, assim via inalatória ou pela administração da combinação de fármacos por via venosa.

A indução anestésica é o período inicial da anestesia geral onde o paciente passa de acordado para um estado de inconsciência. Considerando os três componentes da anestesia geral: analgésico, anestésico e relaxante muscular, o aumento do anestésico produz a diminuição das habilidades cerebrais de responder aos estímulos verbais e físico empregues pelo anestesista para verificar a perda total da consciência (LOC), para compreender os estágios da perda de consciência tem-se (19):

#### **Tipos de memória**

1. Memória de curto prazo
2. Memória de longo prazo
  - Memória Funcional (implícita)
  - Memória Declarativa
    - \*Memória Somática (implícita)
    - \*Memória Episódica (explícita)

### **Estágios de Consciência**

1. Consciência com lembranças explícitas
2. Consciência sem lembranças explícitas
3. Subconsciência com lembranças implícitas
4. Sem consciência ou lembranças

Após a indução, o paciente entra na fase de manutenção, onde o anestesista deve manter o nível da profundidade anestésica suficiente para que a intervenção cirúrgica seja efectuada. O período que finaliza a intervenção cirúrgica, quando gradualmente o paciente é trazido à consciência pelo anestesista, com a redução da infusão dos fármacos, é denominado de imergência.

Na década de 30, com a descoberta dos barbitúricos a anestesia por via venosa passou a ser comum, tornando assim a manutenção anestésica mais prática, confiável e popular. O desenvolvimento de novos fármacos e o estudo dos efeitos desses fármacos na indução, manutenção e alterações fisiológicas após a anestesia intravenosa, passaram a ser uma prática comum entre os clínicos e cientistas que buscam a anestesia segura e o mínimo de efeitos colaterais possíveis para o paciente (1).

O desenvolvimento dos fármacos nas décadas mais recentes passou a garantir uma acção mais rápida do fármaco droga com uma semi-vida (tempo que leva o fármaco a passar a metade da concentração inicial) menor, sendo assim também

mais rápida a eliminação do fármaco.

Assim como na informática, onde o *hardware* e o *software* têm de ser desenvolvidos em conjunto, os fármacos tiveram um acompanhamento na forma como são administrados e na compreensão de como agem no organismo, possibilitando a implementação de técnicas vanguardistas como *TIVA (Total Intravenous Anaesthesia)* onde a anestesia é feita exclusivamente por via endovenosa.

Estas novas técnicas vieram melhorar à prática anestésica, rápido recobro da consciência do paciente após a anestesia geral, menor tempo para o recobro, facilidades na manutenção de fármacos durante a intervenção dentre outros tantos benefícios relacionados com os fármacos e as técnicas de administração.

A partir de estudos que descreviam o "comportamento dos fármacos no corpo-farmacocinética e "a acção do corpo sobre o fármaco- farmacodinâmica, na década de 60, alguns cientistas começaram a desenvolver modelos matemáticos que representassem esse comportamento e interacção. Contudo foi na década de 80 que os primeiros algoritmos que implementavam esses modelos matemáticos, passaram a ser desenvolvidos para dar início à prática hoje denominada de infusão controlada ou *Target Controlled Infusion (TCI)* (1).

Aos benefícios da anestesia intravenosa e dos sistemas TCI juntou-se, a necessidade de reunir todos os dados disponíveis dentro de um bloco cirúrgico, num único monitor e a possibilidade do controlo da dose do fármaco por um modelo farmacocinético. Esta ideia foi a base que originou o projecto Anesthesia Synchronization Software (ASYS).

O objectivo deste software, ASYS, é controlar a infusão, recolher e sincronizar os dados num único monitor, disponibilizando ao clínico todas as variáveis fisiológicas e neurofisiológicas num mesmo ambiente a partir do qual é possível tomar a decisão que proporciona ao paciente um nível anestésico adequado.

Esse capítulo descrever os sistemas TCI, seus componentes e vantagens bem como os monitores e dispositivos utilizados para o desenvolvimento do *software* ASYS.

### 2.1.1 Sistemas TCI

Os sistemas TCI *Target Controlled Infusion* foram desenvolvidos com o objetivo de tornar mais simples e seguro o controlo de uma anestesia intravenosa. O princípio destes sistemas é a partir de uma interface gráfica, possibilitar ajustar e manutenção de uma determinada concentração plasmática de um fármaco no paciente durante uma intervenção cirúrgica (3).

Os sistemas TCI são desenvolvidos a partir de algoritmos matemáticos com modelos farmacocinéticos, que serão descritos em detalhe no capítulo 3, onde as velocidades de infusão podem ser alteradas conforme o comportamento do modelo farmacocinético. O controlo desses sistemas não é feito completamente pelo computador com o algoritmo de controlo, mas a partir da interacção directa do anestesia que decide as doses e as concentrações durante todo o período anestésico.

Os componentes básico de um sistema TCI são (4):

- Modelo: modelos farmacocinéticos relacionados com o fármaco a ser utilizado para infusão;
- Controlo: algoritmos matemáticos para controlo parcial da infusão;
- Dispositivo de Infusão: dispositivos a ser controlados pelo anestesista através da interface do usuário e pelo controlador;
- Comunicação: algoritmo para manter a comunicação entre dispositivo e microprocessador ou computador;

- Interface: interface gráfica para estabelecer ligação entre o sistemas e o anestesista.

Os primeiros modelos farmacocinéticos que descreviam a relação entre infusão e concentrações plasmáticas foram desenvolvidos na década de 60; na década de 80 Schwilden desenvolveu o primeiro *software* denominado CATIA (*Computer Assisted Total Intravenous Anaesthesia System*) (1).

O conceito de controlar uma determinada infusão através de um microprocessador passou a ser desenvolvido por vários grupos de investigação originando uma variedade de acrónimos e diferentes versões para os sistemas de infusão controlada:

1. *Computer Assisted Continuous Infusion* - CACI : desenvolvido na década de 90 pela equipa de Peter Glass (16) fazia o controlo de uma bomba de infusão desenvolvida pela *Abbott Laboratories* na infusão do analgésico fentanil, mostrando-se capaz de manter concentrações plasmáticas num patamar aceitável para uma população de pacientes submetidos a cirurgia em geral.
2. *Computer Controlled Infusion Pump* - CCIP: desenvolvido por Steven L. Shafer (29), na mesma década que CACI, o CCIP apresentou resultados positivos em comparação com a administração por bolus (infusão rápida) ou por infusões contínuas, sendo mais rápido e preciso na utilização dos parâmetros farmacocinéticos para administração do analgésico fentanil.
3. *Computer Assisted Infusion Pump* - TIAC: desenvolvido por Ausems (5) para o controlo da infusão do analgésico alfentanil em cirurgias abdominais. *O software* apresentou uma resposta rápida e estabilidade na concentração teórica fornecida.

Ainda se pode citar os protótipos *STANPUMP* (Shafer - USA); *STELPUMP* (Coetzee - South Africa); *Rugloop* (De Smet - Bélgica) e o *Target Controlled*

*Infusion* - TCI desenvolvido por Chaudhri e Kenny, tornando-se mais tarde por convenção o acrónimo adoptado para definir infusões controlados por micro processador ou computador.

Ainda no fim da década de 90, os primeiros dispositivos com TCI incorporado foram desenvolvidos pela *AstraZeneca* (1). A figura 2.1 apresenta um modelo de bomba infusora com controlador para infusão actual. Com a investigação contínua em modelos farmacocinéticos e sistemas de controlo para a infusão, uma nova gama de bombas infusoras passou a ser desenvolvida permitindo o "controlo aberto" da infusão, as mais conhecidas são fabricadas pela *Alaris Medical Systems* (UK) e *Fresenius* (FR).



Figura 2.1: Exemplo de uma bomba infusora com TCI incorporado.

Os sistemas TCI devem ser simples para facilitar a manipulação pelo clínico, fáceis para estabelecer o nível anestésico, apresentar a visualização das concentrações teóricas dos fármacos, permitir a compensação de infusões interrompidas e controlar a infusão contínua durante a fase da manutenção da anestesia. Possuindo essas características as vantagens do sistema TCI serão o controlo satisfatório da nível anestésico, uma anestesia geral estável, a optimização dos parâmetros fisiológicos, respiratórios e cardiovasculares e a rapidez no recobro com melhoria de qualidade de serviço ao paciente.

O dispositivo de infusão utilizado para esse projecto foi a bomba ASENA® Alaris GH MK III, figura 3.14, desenvolvido pela *Alaris Systems* (22).



Figura 2.2: Bomba ASENA®GH MKIII - Alaris.

Outras bombas de infusão da Alaris podem apresentar TCI incorporado, como por exemplo a figura 2.3.



Figura 2.3: Bomba ASENA®com TCI incorporado.

Para o desenvolvimento do *software* ASYS foram utilizados: 2 monitores de actividade cerebral, três bombas infusoras e um monitor de parâmetros fisiológicos, que serão descritos seguidamente neste capítulo. A bomba de infusão utilizada nesse projecto possui uma porta série RS 232 e uma infra-vermelho. O protocolo RS232 foi utilizado para controlo da infusão através do *software* ASYS, desenvolvido ao longo desse projecto. A tabela 2.1 apresenta as características deste dispositivo de infusão (22):

Especificação ASENSA®GH - MK III	
Taxa de Infusão	0.1 – 1200ml/h
Interface Médica	MDI
Grampo	Pole Clamp
Tamanho de seringas	5, 10, 20, 30 e 50ml
Drive Linearidade	±1%
Média Volumétrica	±2%
Comunicação	Bi-direccional IrDa
Comunicação Opcional	RS232
Bateria	4h até 5ml/h com seringa cheia
Classe	Classe 1, tipo CF, Electrical Safety Test

Tabela 2.1: Tabela com Especificação Técnica ASENSA®GH MKIII.

### 2.1.2 Monitores

Na anestesia diversos monitores são utilizados na intenção de conferir maior qualidade ao procedimento. Uma anestesia é adequada quando uma quantidade suficiente de fármaco é administrada ao paciente produzindo o resultado esperado pelo anestesista possibilitando a execução da intervenção cirúrgica com conforto e segurança para o paciente.

Quando por algum motivo um dos fármacos anestésicos é insuficiente para produzir o efeito desejado o paciente pode ter consciência da intervenção com ou sem memória. A utilização de relaxantes musculares para permitir ao cirurgião um acesso fácil a determina região do corpo e para facilitar a ventilação mecânica do paciente, confere ao procedimento o risco dessa consciência durante a intervenção. Os relaxantes musculares não tem efeito algum na consciência ou na analgesia. Portanto uma vez que o paciente está completamente paralisado, sem anestésicos ou analgésicos é possível sentir e lembrar de todo e qualquer facto da intervenção.

O desenvolvimento de monitores para actividade cerebral tem por objectivo alertar para situações de superficialização do nível anestésico e possível evento de

consciência durante uma intervenção. Na sua maioria estes monitores são baseados na tecnologia do electroencefalograma (EEG). Um sinal eléctrico representado por uma forma de onda onde se encontra toda a actividade cerebral proveniente do cortex (20), dado esse relevante uma vez que, anestésicos e hipnóticos mudam em amplitude e frequência o EEG. A seguir são descritos alguns dos monitores para profundidade anestésica ou *depth of anaesthesia* (DoA).

### 2.1.2.1 Potencial Auditivo Evocado - AEP

Neste projecto foram utilizados dois monitores para actividade cerebral. Um desses monitores é descrito nesse ponto, desenvolvido pela companhia dinamarquesa Danmeter A/S, denominado AEP Monitor/2, figura 2.4 (13).



Figura 2.4: Monitor de actividade cerebral Monitor2/AEP.

- Conceito: a tecnologia dos potenciais auditivos evocados mede a resposta do cérebro ao estímulo auditivo. Considerando que a audição é o último dos sentidos a ser perdido durante a anestesia geral e o primeiro a ser recuperado durante o recobro, torna-se num meio natural de obter a resposta

quanto a consciência do paciente. O paciente é estimulado através de auriculares utilizados durante toda a intervenção.

A resposta ao estímulo é medida por eléctrodos dispostos na cabeça segundo um posicionamento pré-determinado, figura 2.5. O resultado é uma resposta rápida que permite identificar o nível de consciência do paciente (13).



Figura 2.5: Posicionamento dos auriculares e electrodos do monitor de actividade cerebral AEP - Danmeter.

O AEP é definido como a passagem da actividade eléctrica da cóclea para o cortex que produz uma forma de onda composta por 15 ondas diferentes. Esta onda pode ser dividida em 3 partes: Brainstem (BAEP), latência longa (LLAEP - cortex cerebral) e latência média (MLAEP) dos potenciais evocados auditivos. Cada parte tem origem num determinado ponto do cérebro. BAEP é o sinal gerado de 0 a 10ms após o estímulo acústico, MLAEP entre 10 e 100ms e LLAEP após os 100ms, sendo que o monitor AEP mostra a BAEP e MLAEP. Os potenciais evocados são representados a relação entre tempo e tensão, que pode ser medido pelo tempo após o estímulo através da amplitude das ondas cerebrais (BAEP, MLAEP, LLAEP) (19).

Através de um processamento de sinal avançado o valor do AEP é extraído da forma de onda original do EEG (electroencefalograma). O algoritmo específico utilizado para a extracção do AEP é o método matemático Auto Regressivo (ARX) que consegue extrair o sinal após algumas repetições (12).

A partir do tratamento do sinal AEP é possível quantificar o nível de consciência a partir do valor do AEP através de um índice denominado AAI definido numa escala de 0 a 100 (paciente acordado). O índice AAI é composto pela combinação de duas informações:

- Medição Activa: resposta ao estímulo acústico que aproxima do nível de consciência do paciente.
- Medição Passiva: actividade espontânea do EEG que mostra o efeito do hipnótico no cérebro.

A combinação entre o AEP e o EEG é usada principalmente quando o valor AEP é muito pequeno ou não existe, como por exemplo: anestesia com nível muito profundo; interferência de artefactos eléctricos ou mesmo quando o paciente não ouve o estímulo. O valor do EEG pode ser então utilizado pelo algoritmo do sistema sempre que o AEP não for informado, porém o algoritmo considera sempre AEP como prioritário, usando em todas as outras situações. Caso apenas o EEG seja fornecido ao algoritmo, o resultado estará relacionado unicamente com as alterações da concentração do hipnótico.

O padrão *Burst Suppression* (BS) é uma características de comportamento do EEG visível na anestesia profunda. É representado por períodos de grande amplitude (*burst*) seguidos de períodos de amplitudes muito pequenas (*suppression*), ocorrendo em períodos na faixa dos segundos. Fisicamente representa baixa actividade cerebral associada com hipotermia e isquémia. Caso a concentração do hipnótico não tenha sido alterada ou a temperatura diminua, aumentando o valor de BS é um alerta para uma provável isquémia (13).

A actividade electromiográfica (EMG) presente em alto nível na área facial pode apresentar interferência no sinal recolhido sob certas circunstâncias. Considerando essa interferência, o monitor apresenta um filtro para remover a maior parte da actividade do EMG. O valor de EMG pode ser visualizado através de uma escala de 65 a 85Hz. Considerando que durante o procedimento de anestesia geral o paciente está sob a acção do relaxamento muscular, a escala de EMG permite a visualização da actividade muscular a qualquer momento da intervenção.

O índice AAI está validado para predição da profundidade anestésica com elevada exactidão.

### 2.1.2.2 *Bispectral*<sup>TM</sup> Índice - BIS

O monitor *BIS*<sup>TM</sup> A2000, figura 2.6, desenvolvido pela *Aspect*<sup>TM</sup> *Medical Systems* é o segundo monitor para profundidade anestésica utilizado nesse projecto. A capacidade do monitor BIS em fornecer informações para o anestesista, avaliar e ajustar a dose individual para cada paciente conforme as suas necessidades, está firmemente estabelecida e evidenciada na medicina (20).



Figura 2.6: Monitor de actividade cerebral A2000 BIS.

A análise bispectral é uma metodologia de processamento de sinal que avalia as relações entre as componentes de um sinal adquirido a sincronização dentro de sinais como por exemplo o EEG. Pela quantificação da correlação entre as frequências dentro do sinal, a análise bispectral produz um resultado do EEG para a actividade cerebral.

O índice para profundidade anestésica  $BIS^{TM}$  é derivado de uma composição de medidas do EEG processado por várias técnicas como: análise bispectral, análise de potência e análise no domínio do tempo. Essas técnicas são combinadas para otimizar a relação entre o EEG e os efeitos clínicos da anestesia (20).

O índice  $BIS^{TM}$  defini uma escala de 0 a 100 (paciente acordado), figura 2.7.

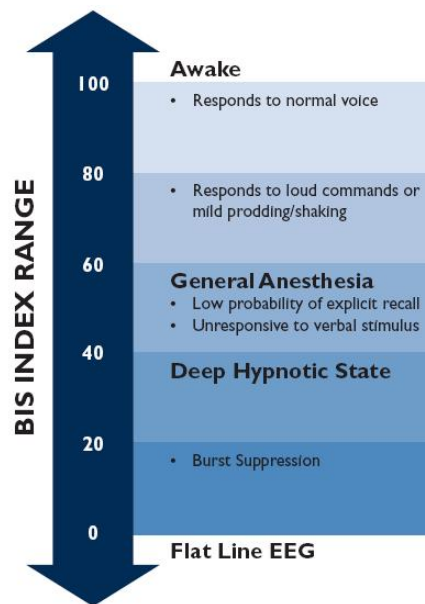


Figura 2.7: Escala do índice  $BIS^{TM}$  com relação ao período anestésico (20).

Para medir o índice  $BIS^{TM}$  um sensor é fixado na parte frontal da cabeça, figura 2.8 a partir do qual é transmitido os sinais de EEG para um conversor digital (DSC). Esse conversor digitaliza o sinal enviando-o para o monitor. No monitor o algoritmo recebe o sinal filtrando artefactos e processando os dados

para a visualização final do valor do índice. Através do processamento dos dados do EEG, algumas variáveis extraídas dessa análise, passam a fazer parte do monitor relacionando as alterações do sinal durante um período de tempo.



Figura 2.8: Posicionamento padrão para eléctrodo  $BIS^{TM}$ .

As variáveis disponibilizadas no monitor  $A2000^{TM}$  relevantes para a análise do nível de profundidade anestésica, além do próprio índice incluem: EEG, *burst suppression* - SR, EMG num intervalo de frequência 70 a 100Hz e frequência de limite espectral (onde 95% da potência total permanece abaixo do limite e 5% acima). O monitor ainda apresenta filtros para artefactos existentes em sinais de EEG não tratados, mas que no entanto não afectam o processamento das variáveis tendência BIS, EMG, SR e SQI (índice de qualidade do sinal) (32).

O índice  $BIS^{TM}$  oferece um novo critério de análise dos efeitos da anestesia no cérebro do paciente, permitindo a observação dos sinais vitais e avalia o estado do paciente com mais segurança para aplicar tratamentos adequados com eficácia.

### 2.1.2.3 Monitor Fisiológico - DATEX©

A monitorização das variáveis fisiológicas durante o procedimento anestésico são parte integrante do suporte para a decisão da administração de fármacos e

manobras durante uma intervenção cirúrgica, para garantir a segurança e a perfeita recuperação do paciente.

Monitores compactos que integram a visualização dos parâmetros da respiração, tensão, relaxamento muscular e actividade cerebral são cada dia mais comuns e agregam tecnologia suficiente para transmissão dos dados pela rede para o banco de dados hospitalar ou para geração de relatórios.

O monitor fisiológico utilizado neste projecto foi o DATEX©Ohmeda S/5 desenvolvido pela GE. Esse monitor apresenta os dados adquiridos pelos seus módulos de aquisição transmitidos para o software TCI. O Datex©Modular, figura 2.9, apresenta diversos módulos para monitorizar parâmetros fisiológicos, dentre os mais relevantes (17):



Figura 2.9: DATEX©S/5 configuração modular.

- Relaxamento Muscular: mede através de 4 eléctrodos colocados na mão o relaxamento muscular, figura 2.10, (17).



Figura 2.10: Módulo relaxamento muscular - DATEX©.

- $BIS^{TM}$ : módulo para a ligação do monitor de profundidade anestésica, figura 3.8, (17).



Figura 2.11: Módulo monitorização cerebral -  $BIS^{TM}$ .

- Entropia: módulo para medir a profundidade anestésica a partir de 4 eléctrodos afixados na parte frontal da cabeça, figura 2.12, (17).



Figura 2.12: Módulo de monitorização cerebral - Entropia.

- Gases: módulo para análise dos gases expirados durante o procedimento cirúrgico, figura 2.13,(17).



Figura 2.13: Módulo Gás - DATEX©.

- Hemodinâmico: módulo para medir a tensão arterial de forma não invasiva através de um *cuf*, figura 2.14,(17).



Figura 2.14: Módulo Tensões Não Invasivas - DATEX©.

- EEG: módulo para medir EEG através de eléctrodos afixados na cabeça, figura 2.15, (17).



Figura 2.15: Módulo EEG - DATEX©.

# Capítulo 3

## Protocolo de Comunicação

”Tudo é uma questão de manter a mente quieta a espinha erecta e o coração tranquilo - Walter Franco”

### 3.1 Introdução

O objectivo deste capítulo é descrever como foi desenvolvido o protocolo de comunicação com os dispositivos médico-hospitalares utilizados no bloco cirúrgico. Os dispositivos utilizados foram: três bombas infusoras, dois monitores para actividade cerebral e um monitor para dados fisiológicos. O *software* foi desenvolvido para manter a concentração plasmática incorporando um algoritmo para controlo da bomba, baseado em modelos farmacocinéticos. A transmissão de dados entre os dispositivos e o *software* segue regras específicas e rígidas considerando, a possibilidade de ocorrerem condições críticas inerentes à aplicação médica.

Usualmente os protocolos de comunicação industrial são programas já desenvolvidos e apresentam interfaces amigáveis, comercialmente prontos para serem utilizados nas mais diversas situações. Considerando-se as aplicações biomédicas, um percentual de dispositivos e programas ainda se encontra em desenvolvimento e pesquisa estando à espera da validação para que possam ser comercializáveis. Esse capítulo descreve os sistemas de comunicação, os meios de comunicação, os

tipos de comunicação, os parâmetros e as interfaces.

## 3.2 Comunicação de Dados

A forma como será mantida a comunicação tipifica a conexão e o idioma exemplifica o protocolo ou as regras a serem seguidas para estabelecer comunicação. O estudo da Comunicação de Dados compreende a transmissão perfeita de dados digitais entre dispositivos com diferentes localizações. A taxa máxima de transmissão de dados é proporcional a potência de transmissão e inversamente proporcional ao ruído. A função dos sistemas de comunicação é proporcionar a melhor transmissão possível a baixa potência com baixo ruído.

Os sistemas de comunicação são compostos por: protocolo, código e mensagem. O protocolo é a formatação dos dados, o código são os símbolos usados para a comunicação e a mensagem a informação a ser transmitida.

### 3.2.1 Canais

A comunicação de dados pode ser mantida de duas formas: confinada(*wired*) ou não confinada(*wireless*) (10).

**CONFINADA (*Wired*):** a energia do sinal é propagada nos limites físicos, ou seja, o sinal é guiado seguindo um meio específico como cabos ou fios (cabos coaxiais, par trançado, fibra óptica). O sinal transmitido por esse meio físico está sujeito a ruído e interferências eléctricas externas e internas. Essas interferências são normalmente anuladas através da otimização das características físicas na construção e utilização do cabo.

**NÃO CONFINADA (*Wireless*):** a energia é propagada livremente no espaço sem limites físicos. A propagação é baseada em fontes electromagnéticas como rádio, infra-vermelho, etc. A conexão *Wireless* pode disponibilizar maior mobilidade e rapidez quando comparada com a comunicação confinada (10).

### 3.2.1.1 Fluxo de Comunicação

Depois de definir o canal de comunicação para transmissão de dados entre dispositivos é importante definir o modo como os dados são transmitidos durante a comunicação:

- **SIMPLEX**: a comunicação parte do emissor para o receptor, o sentido inverso de comunicação é inexistente.
- **DUPLEX**: a comunicação é feita entre emissor e receptor nos dois sentidos.
- **HALF-DUPLEX**: comunicação duplex, porém todas as vezes que o emissor transmite dados, para só depois o receptor enviar uma mensagem confirmando os dados recebidos.
- **FULL-DUPLEX**: comunicação duplex com a transferência de dados simultânea entre os dispositivos.

### 3.2.2 Unidade de Medida para Comunicação de Dados

A menor unidade de informação é denominada ***BI**nary *digi***T*** (BIT) que ainda pode ser definida como a menor unidade de informação armazenável. O BIT pode representar dois valores "0" e "1", verdadeiro ou falso, nível baixo ou alto dependendo da sua utilização. A combinação de 8 bits compõe o byte. Como o BIT pode representar dois valores e um byte é composto por 8 bits, resulta em 256 ( $2^8$ ), números binários possíveis em 1 byte. Logo 1 byte pode representar letras maiúsculas e minúsculas, pontuação, acentuação, números, caracteres especiais e até mesmo caracteres de controlo "invisíveis" ao utilizador (36).

Para facilitar a tradução de "0" e "1", foi desenvolvido um padrão para comunicação entre dispositivos. Considerando a numerosa combinação necessária para expressar letras e números, foi implementado um código, que é utilizado sempre

que a comunicação binário for mantida. Esse código relaciona números binários com símbolos, assim originando o código denominado Tabela ASCII (*American Standard Code for Information Interchange*).

Tramas: unidade de fluxo na transmissão de dados (36).

### 3.2.3 Transmissão de Dados

A transmissão de dados é definida como sendo a comunicação de dados conveniente entre dois ou mais dispositivos. A primeira consideração na comunicação deve ser o tipo de sinal utilizado para transmissão de dados. O sinal mais usado na comunicação de dados é o electromagnético assim por definição os sinais a serem transmitidos podem ser contínuos, figura 3.1, ou discretos, figura 3.2 (33).

- Sinal Digital: composto por um número finito de estados com transições rápidas entre estados, discreto no tempo e em amplitude. A transmissão digital consiste em enviar uma série de sinais, por exemplo binário, com dois valores "0" e "1" ou uma sucessão de valores discretos equivalente à informação que se deseja transmitir.
- Sinal Analógico: composto por um sinal que varia continuamente no tempo. Os valores transmitidos analogicamente são variações dos sinais eléctricos entre todos os valores possíveis permitidos pelo meio físico.

#### 3.2.3.1 Tipos de Transmissão Confinada

A transmissão de dados confinada pode ser obtida de dois modos:

- Transmissão Paralela: esse tipo de transmissão envia simultaneamente 8 bits (byte) utilizando vários meios físicos de comunicação.

## 3.2 Comunicação de Dados

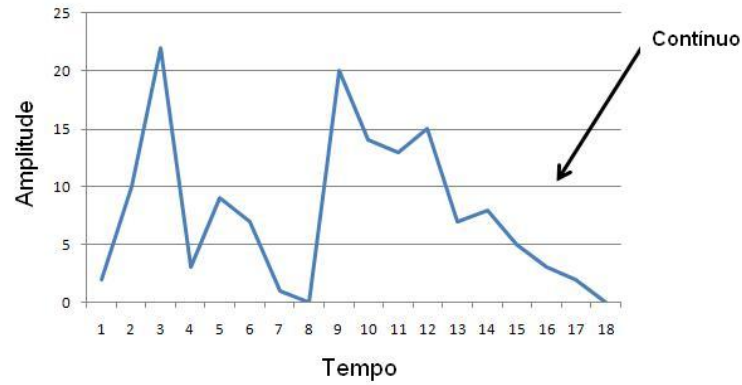


Figura 3.1: Sinal Contínuo

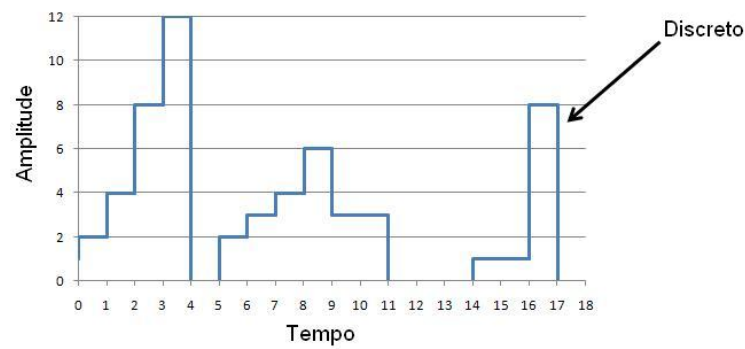


Figura 3.2: Sinal Discreto

- Transmissão Série: esse tipo de transmissão conta com dois canais de comunicação, um é referência e o outro a linha para dados. Devido a essa característica os dados são enviados serialmente (BIT a BIT) através de um único canal físico de comunicação, figura 3.3.

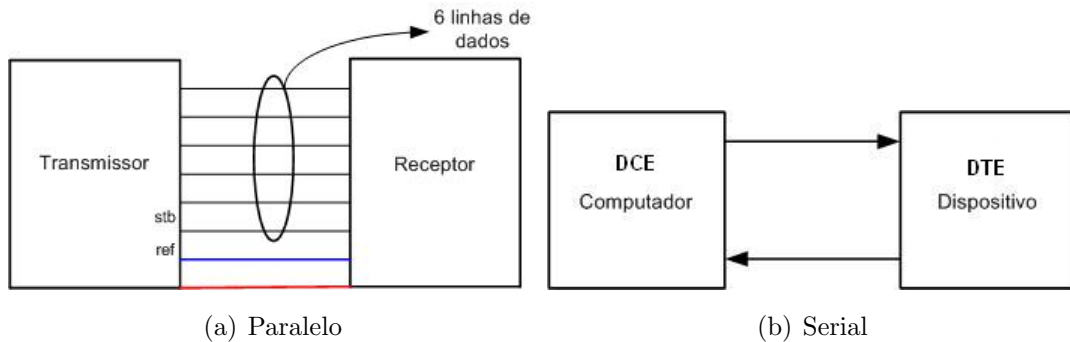


Figura 3.3: a) Transmissão em Paralelo b) Transmissão Série.

A transmissão em série pode ser classificada segundo a sincronização dos caracteres de controlo.

### 3.2.3.2 Tipo de Transmissão Série

- **Transmissão Série Síncrona:** existe um relógio entre emissor e receptor com a função de sincronizar o envio de dados. O receptor conhece o intervalo de tempo entre os bits de dados identificando assim a sequência de bits e o intervalo regular de  $T$  em  $T$  segundos. Esse intervalo passa a ser a velocidade de transmissão ( $1/T$ ) dos dados, relativa ao relógio. Nessa transmissão não é necessário bits de controlo permitindo assim a comunicação de tramas de grande dimensão.
- **Transmissão Série Assíncrona:** não existe relógio entre emissor e receptor. A troca de dados é sinalizada por bits de controlo adicionados a trama que indicam o início e fim da transmissão. Para descrever em pormenor esse tipo de transmissão considera-se uma linha de comunicação ociosa. Quando o emissor deseja enviar um byte ao receptor envia um bit denominado *start bit* para sinalizar que os bits seguintes serão dados. Após o envio dos dados é possível (opcional) enviar um bit de controlo, o bit de paridade, para verificar se todos os dados foram transmitidos correctamente. No final da transmissão um bit denominado *stop bit* conclui a transmissão entre os dois

dispositivos (35).

### 3.2.3.3 Parâmetros da Transmissão Assíncrona

A transmissão assíncrona subentende-se comunicação série utilizando-se de um único meio para troca de dados. Assim emissor e receptor necessitam de uma pré configuração para que a comunicação seja mantida com sucesso. Na configuração básica de transmissão de dados são definidos: velocidade de transmissão (*bits/s*), *start* bit, *stop* bit e paridade.

- Velocidade de Transmissão (*Baud Rate*): é o número de bits transferido por segundo incluindo *start* bit, bits de dados, bit de paridade e *stop* bit. Um valor típico para exemplificar a velocidade seria 9600, o que implicaria em 9600 bits/segundo. Quando tem-se por referência o ciclo do relógio, a denominação passa a ser *Baud Rate*, logo 9600Hz e isto significa que a porta de comunicação série amostra a linha de dados a 9600 ciclos por segundo.
- *Start Bit*: primeiro bit enviado para indicar o início da transmissão de dados entre os dispositivos. Quando o canal de comunicação está ocioso, o nível lógico do mesmo encontra-se em "1" ou "ligado - ON". No momento que a transmissão de dados entre emissor e receptor é iniciada quando assíncrona, o *start* bit que é nível lógico "0" ou "desligado - OFF" é enviado para sinalizar início da transmissão.
- *Stop Bit*: último bit enviado para indicar fim da transmissão. No fim da transmissão dos dados é enviado o stop bit que tem o nível lógico "1" e assim o canal de comunicação fica novamente ocioso a espera de uma nova trama. Normalmente o stop bit é composto por 1 bit mas pode ter 2 bits o que garante uma margem de tempo entre duas palavras transmitidas consecutivamente.

- Paridade: bit adicionado ao pacote de dados com a função de verificar erros na transmissão. A paridade pode ser: par ímpar, mark ou espaço. Os controles de erro mark e espaço são pouco utilizados por oferecerem detecção de erro mínima. O processo de detecção de erro por paridade par ou ímpar é detalhado a seguir:

Um pacote de dados "00101110" com paridade par, o bit de paridade vai ser fixado em 0, produzindo um número par de 1's.

Um pacote de dados "00101110" com paridade ímpar, o bit de paridade vai ser fixado em 1, produzindo um número ímpar de 1's.

Assim no fim da transmissão o dispositivo testa a consistência do bit de paridade e o pacote enviado, enviando se necessário uma mensagem com a de erro. A figura 5.15 exemplifica a estrutura de um pacote de dados.

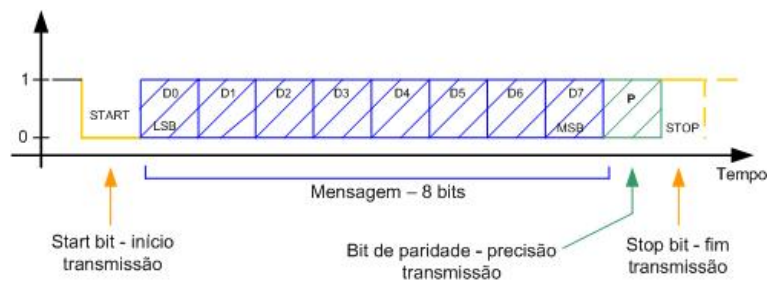


Figura 3.4: Exemplificação de um pacote de dados numa transmissão assíncrona.

### 3.2.3.4 Detecção de Erros

DEFINIÇÕES:

BER: *Bit Error Rate* é a probabilidade de ter 1 bit errado num intervalo de tempo.

$$P_{erroframe} = \sum_{i=1}^n \binom{n}{i} (1-p)^{n-i} p^i = 1 - (1-p)^n \quad (3.1)$$

**p**=probabilidade de um bit ser corrompido=BER

**1-p**=probabilidade de um bit não ser corrompido

**n**=número de bits de uma trama

Os erros podem ser classificados como isolados ou em rajada. O erro isolado é singular na trama transmitida e o em rajada é definido como um conjunto de bits que inicia com um bit errado e termina com um bit errado estando localizado a um número de bits da próxima rajada (10).

A transmissão de dados confinada ou não confinada é sujeita em menor ou maior grau a interferência electromagnética, ruído, atenuação de sinal, distorção do sinal, etc, agravantes relacionados especificamente com o ambiente onde o sinal é transmitido. O meio e o material através do qual o sinal é transmitido, a distância entre emissor e receptor, a conexão entre o canal de transmissão e o dispositivo de comunicação, a presença de outros dispositivos no mesmo ambiente, as redes de energia e os geradores de energia são alguns dos factores que podem causar a interferência na transmissão de dados.

A correcção física desses factores não garante a transmissão correcta do sinal, nem impede a transmissão errada de um determinado bit. A interferência normalmente é a causa de erros na troca de dados entre dispositivos. Para minimizar a transmissão de dados com erro, corrompidos por interferência ou perdidos, foram desenvolvidos algoritmos detectores de erros e algoritmos de correcção de erros.

Os códigos detectores de erro agregam a trama a ser transmitida, informação suficiente para que o receptor deduza que há um erro e solicite uma retransmissão da trama original. Os códigos de correcção de erros agregam informação suficiente para que o receptor localize na trama a informação correctamente transmitida. Alguns códigos de detecção podem ser: detecção por bit de paridade, checksum

e verificação de redundância cíclica ou CRC (*Cycle Redundancy Check*) (24).

- Bit de Paridade: bit de paridade adicionado a mensagem a ser transmitida para verificação de erros. Normalmente usado em comunicação série.
- Checksum: é a designação genérica para verificação cíclica. Um bloco de verificação é adicionado à mensagem, por exemplo, o resultado da soma de todos os bits da mensagem. Após ser recebido pelo receptor a função aritmética é refeita e caso o checksum for idêntico a mensagem supostamente não foi corrompida. Esse tipo de detector de erro não permite identificar bytes reorganizados dentro da mensagem, a inserção ou remoção de bytes com "0" ou erros que não alterem o resultado do checksum.
- CRC: a verificação de redundância cíclica é tipicamente um checksum. A diferença está na construção do bloco (checksum) que fará a confirmação da mensagem transmitida. No CRC a mensagem a ser transmitida passa por uma divisão diferente do que acontece normalmente nos checksum onde a operação para cálculo do detector de erro é a soma.

### 3.2.3.5 CRC - Cycle Redundancy Check

CRC - Cycle Redundancy Check ou Verificação de Redundância Cíclica ou ainda conhecida por Código Polinomial. Este algoritmo para detecção de erros apresenta um índice de 99.9985% na detecção de erro devido a lógica utilizada na construção do checksum. Esse algoritmo é capaz de detectar:

- Uma mensagem com erro isolado;
- Uma mensagem com dois bits errados (independente da sua localização);
- Uma mensagem com números ímpares de bits com erro (independente da sua localização);

- Uma mensagem com erro em rajada.

A função do CRC é dividir o conjunto de bits que formam uma mensagem por um outro conjunto de bits e utilizar o resto dessa divisão como checksum. O termo polinomial usado para definir esse algoritmo deve-se ao facto do conjunto de bits da mensagem ser tratado como um polinómio, em  $x$ , de coeficientes 0 e 1. Esse conjunto de  $x$  bits passa a ser para o algoritmo um conjunto de coeficientes de um polinómio de  $k$  termos e ordem  $k-1$ . Exemplificando, considera-se um conjunto de bits 10110101 (27):

$$1 \cdot x^7 + 0 \cdot x^6 + 1 \cdot x^5 + 1 \cdot x^4 + 0 \cdot x^3 + 1 \cdot x^2 + 0 \cdot x^1 + 1 \cdot x^0 \quad (3.2)$$

Para descrever o mecanismo do algoritmo CRC é necessário definir que a manipulação aritmética polinomial é feita na base 2 seguindo as regras da teoria algébrica. Sendo que na operação de adição não existe transporte e na operação de subtracção não existe empréstimo. Portanto, na operação de multiplicação que é executada normalmente, a soma não faz transporte e na operação de divisão também executada conforme o código binário a subtracção não faz empréstimos.

O princípio do CRC está em considerar a mensagem a ser transmitida como uma palavra binária  $M$  dividindo-a por uma palavra chave  $G$  conhecida pelo emissor e pelo receptor, o polinómio gerador. O resto desta divisão  $R$  será utilizado como checksum da mensagem transmitida (27).

### TEORIA DO CÓDIGO POLINOMIAL

$$\begin{aligned} \frac{M(x) \cdot 2^n}{G(x)} &= Q(x) + \frac{R(x)}{G(x)} \\ [M(x) \cdot 2^n] + \frac{R(x)}{G(x)} &= Q(x) \\ [M(x) \cdot 2^n] + \frac{R(x)}{G(x)} &= Q(x) + \frac{R(x)}{G(x)} + \frac{R(x)}{G(x)} \end{aligned} \quad (3.3)$$

Assim, para o exemplo mencionado, implementação do CRC segue a ordem:

## 3.2 Comunicação de Dados

---

- A mensagem a ser transmitida  $M(x)=10110101$  é convertida num polinómio de  $k$  termos de ordem  $k-1$ ;

$$\begin{aligned} 1 \cdot x^7 + 0 \cdot x^6 + 1 \cdot x^5 + 1 \cdot x^4 + 0 \cdot x^3 + 1 \cdot x^2 + 0 \cdot x^1 + 1 \cdot x^0 & \quad (3.4) \\ M(x) = x^7 + x^5 + x^4 + x^2 + 1 & \end{aligned}$$

- Um polinómio gerador é especificado para ser conhecido pelo emissor e o receptor  $G(x)=10011$ ;

$$1 \cdot x^4 + 0 \cdot x^3 + 0 \cdot x^2 + 1 \cdot x^1 + 1 \cdot x^0 \quad (3.5)$$

- O grau do polinómio gerador é adicionado  $W$  zeros à mensagem  $M(x)$ ;

$$M(x) + W = 101101010000 \quad (3.6)$$

- Proceda-se à divisão de base 2 de  $M(x) + W$  por  $G(x)$ ;

$$M(x) + W = M(x) \quad (3.7)$$

$$\frac{M(x) \cdot 2^n}{G(x)} \quad (3.8)$$

- Encontra-se o checksum,  $R(x)$  (resto da divisão);
- A mensagem é transmitida;
- O receptor divide a mensagem recebida pelo polinómio gerador, se o resto da divisão  $R(x) = 0$  a mensagem não foi corrompida;
- Se  $R(x)$  for diferente de zero, uma mensagem de erro é enviada e é requisitada a reemissão da mensagem.

A mensagem a ser transmitida  $M(x)$  é um polinómio múltiplo do polinómio gerador  $G$ . Quando a mensagem é corrompida durante a transmissão o receptor tem  $M(x) + E(x)$ , sendo  $E(x)$  um vector de erros. Recebendo  $M(x)$  ou  $M(x) + E(x)$  o receptor igualmente irá dividir esse valor por  $G$ .

$$\frac{M(x) + E(x)}{G(x)} \quad (3.9)$$

$$\frac{M(x)}{G(x)} + \frac{E(x)}{G(x)} \quad (3.10)$$

Como  $M(x)/G(x)$  é igual a zero ao dividir  $E(x)/G(x)$ , tem-se como resultado a detecção do erro. A escolha do polinómio gerador deve garantir a transmissão correcta da mensagem com a detecção tanto de erros simples como erros específicos. Se  $E(x)$  for múltiplo de  $G(x)$  alguns erros não são detectados, considerando essa questão a escolha do polinómio gerador deve estar dentro de uma classe de  $G(x)$  onde pequenas interferências possam ser detectadas. Para fazer a escolha adequada é necessário analisar o tipo de interferência que pode existir na transmissão de dados, como por exemplo:

- Se  $I(x)$  é um polinómio tal que  $I(x) \cdot G(x) = E(x)$ ,  $G(x)$  passa a ser factor de  $E(x)$ . Se  $G(x)$  tiver dois termos, não pode ser factor de  $E(x)$ , logo todos erros de 1 bit são detectados;
- Se  $G(x)$  tiver três termos, todos os erros de 2 bits são detectados;
- Erros em número ímpar: Para detecção de erros em número ímpar escolhe-se um  $G(x)$  com número par de bits, número par de bits 1 ou  $G(x)$  múltiplo de 11.
- Erros em rajada: Para a detecção de erros em rajada garante-se que o bit de menor significado de  $G(x)$  seja 1.

Os polinómios geradores,  $G(x)$ , mais utilizados são:

$$\begin{aligned} CRC - 16 &= x^{16} + x^{15} + x^2 + 1 \\ CRC - CCITT &= x^{16} + x^{12} + x^5 + 1 \\ CRC - 32 &= x^{32} + x^{26} + x^{23} + x^{16} + x^{12} + x^{11} + x^{10} + x^8 + x^7 + x^5 + x^4 + x^{22} + (\mathfrak{B}.11) \end{aligned}$$

Os valores 16 e 32 são o número de bits representados, assim CRC-16 pode ser identificado por: 1 1000 0000 0000 0101.

### 3.2.4 Transmissão Série Padrão RS - 232C

Padrão EIA (*Electronic Industries Association* - USA).

**RS:** Recommended Standard

**232:** número da norma

**C:** número da revisão da norma

Comunicação do tipo série assíncrona, o padrão que pode ser mantido por meio confinado ou não confinado.

#### Características da Interface:

- Taxa de Comunicação: 75 a 19200 baud rate;
- Cabo de ligação entre dois dispositivos: inferior a 15m sem amplificação, com amplificação podem chegar a 1200m;
- Sem isolamento eléctrico entre os dispositivos.

#### Características Eléctricas do Sinal

- Nível de Tensão: -25V a -3V para nível lógico "1", +3V a +25V para nível lógico "0";
- Função: desligado para nível lógico "1", ligado para nível lógico "0";

- Condição do Sinal: marca para nível lógico "1", espaço para nível lógico "0".

### Formatação dos Dados na Comunicação Série

O padrão da formatação dos dados na comunicação série segue a sequência: um bit para início dos dados e um bit para finalizar a trama sendo ainda incluídos bits para detecção de erros (10). Quando se encontra a designação 8-E-2, lê-se: 8 bits de dados, paridade par (even) e 2 bits para stop bit, o que também pode ser expresso genericamente por:

nº de bits de **dados** - **paridade** - nº de **stop bit**

Nesse tipo de transmissão a comunicação de dados é composto por, figura 3.5:

- *Data Terminal Equipment* (DTE) : equipamento que compreende a fonte de dados, a recepção de dados ou ambos;
- *Data Circuit - Terminating Equipment* (DCE) : equipamento que providencia as funções necessárias para manter uma conexão de dados e realizar a conversão de sinal entre DTE e o circuito de comunicação.

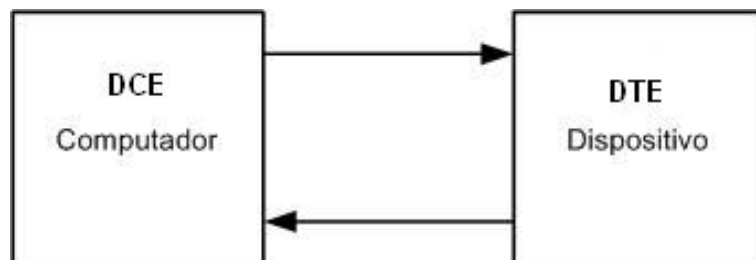


Figura 3.5: *Data Terminal Equipment*: computador, *Data Circuit - Terminating Equipment*: dispositivo.

A ligação entre DTE e DCE no meio confinado é feita por uma ligação directa por cabo com uma ligação específica descrita pelo padrão RS232. A norma define

## 3.2 Comunicação de Dados

---

como padrão de comunicação série o uso de conector de 25 pinos, no entanto a maior parte dos computadores e plataformas UNIX utilizam 9 pinos.

Para estabelecer a comunicação entre DTE e DCE são necessários apenas 3 pinos sendo: 1 para enviar dados, 1 para receber dados e 1 como referência uma vez que os sinais são que níveis lógicos. A tabela seguinte, 3.1 contém os pinos e os seus respectivos sinais:

PINO	DESIGNAÇÃO	SINAL	TIPO
1	CD	Carrier Detect	Control
2	RD	Received Data	Data
3	TD	Transmitted Data	Data
4	DTR	Data Terminal Ready	Control
5	GND	Signal Ground	Ground
6	DSR	Data Set Ready	Control
7	RTS	Request to Send	Control
8	CTS	Clear to Send	Control
9	RI	Ring Indicator	Control

Tabela 3.1: Tabela Designação Pinagem DB9.

Os pinos que transmitem o sinal são o TD (*Transmitted*), que envia a mensagem, o RD (*Received Data*) que recebe a mensagem e o GND (*Ground*) que dá a referência ao sinal. Na ligação com fluxo definido como *half-duplex* ou *simplex*, os pinos utilizados para transmissão de dados são o TD e o GND, sendo a mensagem transmitida de DTE para DCE. Na ligação com fluxo definido como *full-duplex* os pinos utilizados são o TD e o RD sendo que a mensagem transmitida do TD de DTE para o RD de DCE, como na figura 3.6.

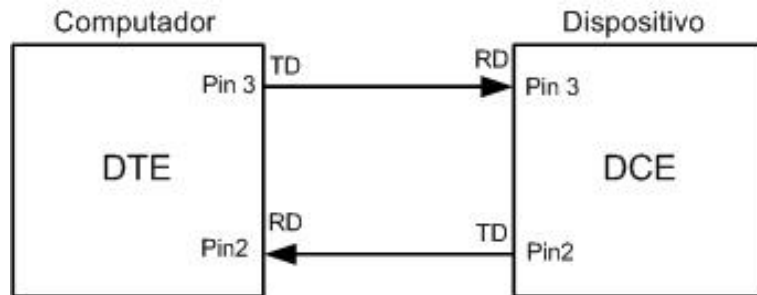


Figura 3.6: Ligação entre *Data Terminal Equipment* e *Data Circuit - Terminating Equipment* para transmissão (TD) e recepção de dados (RD).

Os pinos de controlo RTS, CTS, DTR, DSR, CD e RI têm por função gerir o fluxo de dados. Os pinos RTS e CTS sinalizam quando um dispositivo está pronto para receber e transmitir dados.

- *Request to Send* (RTS): pino usado por *Data Terminal Equipment* (DTE) para sinalizar a *Data Circuit - Terminating Equipment* (DCE) o envio de dados;
- *Clear to Send* (CTS): pino usado por *Data Circuit - Terminating Equipment* (DCE) para sinalizar a *Data Terminal Equipment* (DTE) estar pronto para receber dados.

Os pinos DTR e DSR sinalizam quando os dispositivos estão ligados e prontos para transmissão de dados:

- *Data Set Ready* (DTR): pino usado por DTE para requerer a DCE se conecte ao canal de comunicação;
- *Data Terminal Ready* (DSR): pino usado por DCE para indicar que está ligado e conectado ao canal de comunicação.

Os pinos CD e RI sinalizam a presença de sinais específicos entre *modem-modem*.

## 3.2 Comunicação de Dados

---

- CD (*Carrier Detect*): usado pelo modem para sinalizar que efectuou conexão com outro modem;
- RI (*Ring Indicator*): usado para indicar a presença de um sinal *ringing* audível.

Para estabelecer a ligação entre DTE e DCE é utilizado um cabo DB9, ou seja, com 9 pinos. A configuração da conexões entre pinos é a seguinte:

<b>DTE</b>	<b>DCE</b>
Transmitted Data (2)	→ Received Data (2)
Received Data (3)	← Transmitted Data (3)
Request to Send (4)	→ Clear to Send (4)
Clear to Send (5)	← Request to Send (5)

Muitas vezes é necessário ligar dois dispositivos DTE e para isso utiliza-se uma configuração *Null Modem* (10). A configuração *Null Modem* tem por princípio imitar a conexão entre DTE e um modem, mantendo os pinos DTR,DSR,CD conectados entre si, sem conexão alguma com outro DTE.

Os pinos RTS e CTS também são conectados entre si, assim os dois DTE tem sinal positivo para conectado e iniciar comunicação. Apenas os pinos RD, TD e GND são conectados conforme a figura 3.7 para manter a transmissão de dados.

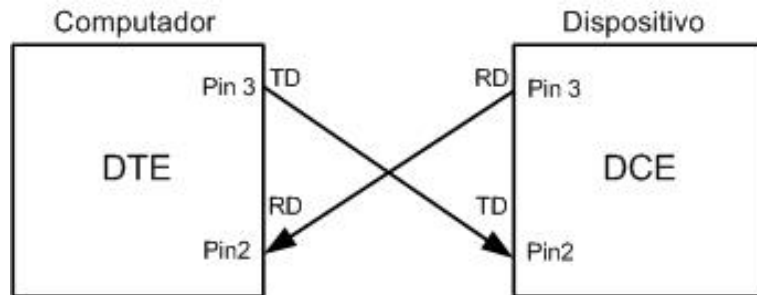


Figura 3.7: Ligação entre *Data Terminal Equipment* e *Data Circuit - Terminating Equipment* para transmissão (TD) e recepção de dados (RD) com cabo *Null Modem*.

O controlo de fluxo entre DTE e DCE pode ser feito de duas formas : *hardware* XON/XOFF ou por *software* RTS/CTS.

O controlo denominado XON/XOFF utiliza dois caracteres ASCII, onde XON é representado pelo 17 e XOFF é representado pelo 19. O DCE normalmente possui um pequeno *buffer* que quando está cheio envia para o DTE o caracter 17, no momento que o *buffer* estiver vazio envia o 19 sinalizando permissão para nova transmissão de dados.

O controlo denominado RTS/CTS usa duas conexões adicionais na ligação série. Quando o DTE deseja enviar uma mensagem activa o RTS. Quando o DCE estiver pronto para receber irá activar o CTS e iniciará a transmissão de dados.

## 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

### 3.3.1 Monitores Neurofisiológicos

#### 3.3.1.1 Monitor de Índice *Bispectral*<sup>TM</sup>

O Índice *Bispectral*<sup>TM</sup>, extraído do EEG, permite que durante um procedimento de anestesia geral a componente do efeito hipnótico seja medida. O índice bispectral é definido numa escala de 0 a 100, que define o nível de hipnose do paciente durante a anestesia, sendo cem (100) o valor para paciente acordado.

Esse monitor tornou-se uma ferramenta de extrema utilidade ao anestesista nos blocos cirúrgicos otimizando a vigilância ao paciente, como um indicador do nível de consciência durante um procedimento cirúrgico.

A comunicação deste monitor com um programa para recolha dos dados provenientes da monitorização cerebral durante um procedimento cirúrgico, torna-se de extrema relevância à prática clínica, possibilitando assim a análise pormenorizada dos casos clínicos invulgares, o estudo específico da acção dos fármacos, o monitor BIS na figura 3.9 (32).



Figura 3.8: Monitor *Aspect*<sup>TM</sup> Medical Systems - *Bispectral*<sup>TM</sup> Index A-2000<sup>TM</sup>

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório



Figura 3.9: Monitor *Aspect™* Medical Systems - *Bispectral™* Index A-2000™ - face posterior.

As tabelas 3.2, 3.3 e 3.4, (32), apresentam as especificações técnicas respectivamente: do monitor A2000, dos valores para visualização do EEG no monitor A2000 e da composição do conversor analógico digital (DSC) para o monitor A2000.

Especificações Gerais Monitor A – 2000™ BIS™	
Peso	1.4kg
Dimensão	17.5X16.9X10cm
Capacidade de Visualização	8.5X11.25cm
Output Digital	porta RS232 porta de impressora isolada
Requisitos de Potência	100-240VAC 50/60Hz 1A max
Segurança Eléctrica	UL 2601, CSA 22.2 N°. 601-1 e IEC 601-1
Bateria de Reserva	20min; tempo de recarga 4h
Actualização do Software	RS232
Processadores	TMS 320C32 (50MHz), LH77790 Risc (25MHz)

Tabela 3.2: Tabela Especificações Técnicas Monitor A – 2000™ - BIS™.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

Especificações EEG	
Duração de época	2s
Rejeição de artefatos	automática
Escalas de EEG	25 $\mu$ V/div( $\pm$ 1mV escala completa)
Velocidade de Varrimento	25mm/seg
Parâmetros	BIS, Freq. Espectral 95%, coef. supressão, EMG, Índ. Qualidade
Visualização do utilizador	tendência, DSA, registo BIS e curvas EEG tempo real
Taxa de Actualização	1s para BIS, 10seg para tendência/DSA
Alarmes	sonoros e visuais, limites ajustáveis pelo utilizador
Filtros/Modo	ON: 2 – 70Hz OFF: 0.25 – 100Hz. Sensor modo automático

Tabela 3.3: Tabela Especificações EEG para Monitor *A – 2000<sup>TM</sup> - BIS<sup>TM</sup>*.

Especificações DSC	
Conversor A/D	sigma-delta da forma de ruído
Taxa de Amostragem	16384 amostras/s
Resolução	16bits a 256 amostras/s
Impedância de Entrada	mínimo de 50Mohm
Ruído	< 0.3 $\mu$ V RMS (2.0 $\mu$ V pico-a-pico); 0,25Hz a 50Hz
Rejeição Modo Comum	110dB a 50/60Hz para terra
Largura de Banda	DSC-2: 0.16-800Hz DSC-XP: 0.16-450Hz

Tabela 3.4: Tabela Especificações Técnicas para o conversor Analógico Digital (DSC) Monitor *A – 2000<sup>TM</sup> - BIS<sup>TM</sup>*.

A porta de comunicação série RS232 do monitor *BIS<sup>TM</sup>* encontra-se na face posterior do monitor. A porta de comunicação permite o acesso ao EEG, ao índice bispectral dentre outras componentes já descritas no capítulo 1. O protocolo de comunicação do monitor é RS232(C) assíncrono, a porta série fornece os dados em formato ASCII ou binário, a partir da configuração pré estabelecida pelo usuário (32).

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

O conector usado para comunicação série é um DB-9 (9 pinos) fêmea. O monitor assume características de DCE, portanto o cabo para comunicação segue a pinagem da figura, A.1 do Anexo A.

Os parâmetros para o protocolo série são definidos como:

- Velocidade de Transmissão: 9600 (formato ASCII), 57600 (formato Binário)
- Nº bit de dados: 8
- Stop bit: para ambos os formatos 1.
- Paridade: sem paridade para ambos os formatos.
- Controlo de Fluxo: sem controlo para ambos os formatos.

A partir da configuração da comunicação série é possível manter-se a transmissão de dados entre o monitor e o computador. Os dados contidos na trama de comunicação são: índice bispectral, SQI (qualidade do sinal), SR (coeficiente de supressão), SEF (frequência espectral), EEG e TOTPOW (potência total).

A aquisição dos dados é feita por dois canais: canal 1 e canal 2. O canal 1 é utilizado como padrão na recolha de dados provenientes do eléctrodo. A combinação canal 1 e 2 apenas amostra e armazena os dados provenientes do canal 1. Os dados provenientes do canal 2 devem ser ignorados, uma vez que esse canal só é utilizado quando o canal 1 não pode ser utilizado.

O desenvolvimento do protocolo para o *software* de apoio à anestesia teve início com o teste de comunicação simples entre o monitor BIS A-2000 e um computador pessoal através do software da *Microsoft Hyper Terminal*. Após estabelecer comunicação e reconhecer o padrão da trama de dados enviada pelo monitor, o código para comunicação do BIS foi desenvolvido com a ferramenta LabVIEW da *National Instruments*.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

#### 3.3.1.2 Monitor de Potenciais Auditivos Evocados

O monitor de Potenciais Auditivos Evocados (AEP) mede a reacção do cérebro a um estímulo auditivo. Esse estímulo é exercido no paciente a cada 9s através de auriculares previamente colocados pelo paciente ou anestesista antes do início do procedimento anestésico. O resultado desta medida é uma informação rápida e segura para designar o nível de consciência do paciente durante a anestesia geral (13).

Considerando que a escolha do monitor para supervisão de profundidade anestésica nem sempre está apenas vinculada à disponibilidade do mesmo no bloco operatório, mas também à segurança, à perícia, à experiência pessoal do especialista e à própria investigação por novos métodos para definição do nível de profundidade anestésica, o AEP foi inserido no programa de apoio a anestesia.

Recolhendo dados de um segundo monitor, adiciona-se informação a investigação científica, informação suficiente para comparações entre monitores, a reacção de dois monitores com princípios diferentes ao mesma droga utilizada no procedimento, a resposta do paciente a estímulos, a comparação de monitores e pacientes dentre tantas outras linhas de pesquisa ainda não exaustivamente exploradas.

A tabela 3.5, apresenta as especificações técnicas, (12) para o monitor Monitor2/AEP desenvolvido pela Danmeter.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

Especificação AEP Monitor 2	
Peso	4.0kg
Dimensão	(W x H x D) 200x160x200mm
Classificação	Classe I, Tipo BF
Potência	100 – 240V AC, 50/60Hz, 60V Amax.
EEG	$\pm 180\mu V$
Ruído	$< 2\mu V p - pp, < 0.4\mu V RMS, 1210Hz$
Índice AAI	0 – 99 with filter 25 – 65Hz, 1.1seg
EMG	0 – 100 logaritmico, filtro 65 – 85Hz, 1.1seg
BS%	0 – 100%, filtro 1 – 35Hz, 0.5s
EEG	$\pm 180\mu V$ , filtro 1 – 30Hz, 3s
Visualização	120x90mm
Resolução	320x240 Pixels
Interface	RS-232
Alarme electrodo	sim
Sistema Verificação de Impedância	sim
Marcação de evento	sim
Dado do Paciente	AAI
Parâmetros	EEG, AEP, AAI, AAIS, EMG, Coef. Supressão
Bateria	interna
Operação Bateria	30min
User Interface	30min
Auriculares	75 – 45dB HTL

Tabela 3.5: Tabela Especificações Técnicas Monitor2/AEP - Danmeter.

A transmissão de dados entre o monitor AEP e o computador é feita através de protocolo série assíncrono RS232(C) e os dados são fornecidos em formato binário. A porta para comunicação série encontra-se na face posterior, figura 3.10, (13).

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

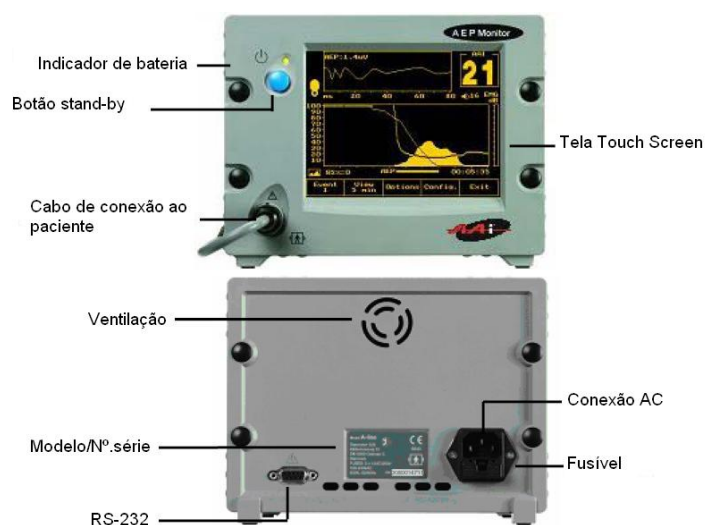


Figura 3.10: Monitor2/AEP - Danmeter (faces anterior e posterior)

O conector utilizado para comunicação série é um DB-9 (9 pinos) macho, segue a pinagem conforme a figura A.2 do Anexo A. O monitor assume características de DCE.

Os parâmetros para o protocolo série são definidos como:

- Velocidade de Transmissão: 9600 (para baixa transmissão) ou 115200 (para alta transmissão)
- Nº bit de dados: 8
- Stop bit: 1.
- Paridade: sem paridade.
- Controlo de Fluxo: sem controlo.

A partir da configuração da comunicação série é possível manter-se a transmissão de dados entre o monitor e o computador. Os dados contidos na trama de comunicação são: versão, data e hora, índice AAI, impedância do eléctrodo

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

branco, impedância do eléctrodo preto, contador de eventos, índice de ruído, coeficiente de supressão, electromiografia (EMG) [dB] e faixa do índice AAI. A aquisição dos dados é feita por um único canal.

O desenvolvimento do protocolo para o AEP teve início com teste de comunicação simples entre o monitor AEP 2 e um computador pessoal através do software da *Microsoft Hyper Terminal*. Após estabelecer comunicação e reconhecer o padrão da trama de dados enviada pelo monitor, o código para comunicação foi desenvolvido com a ferramenta LabVIEW da *National Instruments*.

#### 3.3.2 Monitor Fisiológico

##### 3.3.2.1 Monitor de Sinais Vitais - DATEX©S/5 - *General Electrics* (GE)

Monitorizar a oxigenação e a circulação antes, durante e depois de intervenções cirúrgicas é essencial. Os monitores hemodinâmicos medem continuamente sinais vitais sem interrupção e podem até ser transportados junto com o paciente. Os dados recolhidos com esse género de monitor ainda podem ser transferidos através de discos de memória, por conexão via rede ou protocolo RS232 para um computador.

O DATEX©Ohmeda S/5 da *GE* é um monitor de sinais vitais que recolhe e disponibiliza a visualização de parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e cardíacos durante sedações, anestesia local, controlo de dor, tratamentos intensivos, urgências ou observações.

A centralização da informação dos sinais vitais juntamente com a monitorização da actividade cerebral e as demais actividades de um especialista no bloco cirúrgico demandam atenção e eficiência para manter constante e estável o nível de sedação do paciente. Uma ferramenta de apoio que armazenasse e disponibilizasse a visualização dos sinais vitais e cerebrais em um único monitor optimizaria

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

o tempo e a eficácia do desempenho do anestesista 3.11.



Figura 3.11: Monitor Portátil DATEX©S/5 e módulos (GE).

A tabela 3.6 apresenta as especificações técnicas do monitor fisiológico DATEX©Ohmeda S/5, (17).

Especificação Unidade Centralizada	
Capacidade de Módulos	8
Conexões I/O	RS232, porta paralela
Dimensão sem módulos	315x380x135mm
Peso	9.5kg
Faixa de voltagem	100V – 50/60Hz, 110 – 120V – 50/60Hz, 220 – 240V – 50/60Hz
Consumo máximo	280VA
Classe de segurança	Classe I

Tabela 3.6: Tabela Especificações Técnicas DATEX©Ohmeda S/5 - GE.

A transmissão de dados entre o monitor DATEX©e um computador pessoal é mantida através da porta série encontrada na face posterior do monitor. O protocolo utilizado na comunicação é série assíncrono RS232. O conector usado para comunicação série é um DB-9 (9 pinos) macho e a configuração dos pinos, segue na tabela 3.7:

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

Pino	Sinal
2	RxData
3	TxDData
5	GND
7	RTS
8	CTS

Tabela 3.7: Tabela Pinagem para comunicação com DATEX©Ohmeda S/5 - GE.

Os parâmetros para o protocolo série são definidos como:

- Velocidade de Transmissão: 19200 bit/s.
- Nº bit de dados: 8
- Stop bit: 1.
- Paridade: par.
- Controlo de Fluxo: CTS/RTS.

O desenvolvimento do protocolo, seguindo (14), para o monitor DATEX©teve início com teste de comunicação simples entre o monitor e um computador pessoal através do software da *Microsoft Hyper Terminal*. A comunicação não foi estabelecida em consequência desenvolveu-se uma sequência de tarefas para identificar o protocolo de comunicação adequado para transmissão de dados.

- Carácter Específico: Seguindo os parâmetros da comunicação série acima descritos a trama de dados enviada do monitor para o computador usa o carácter ASCII  $0x7E$  para sinalizar início da trama e fim da trama. Dentro desse limite, de início e fim de trama, encontram-se os dados provenientes do monitor e um *checksum*.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

- Trama *Start Bit*: Para estabelecer a comunicação com o monitor é necessário o envio de uma palavra contendo o comprimento total da trama de dados a ser recebida, o valor do contador, a versão do software do monitor, o identificador do monitor, data e hora. Essa palavra deve seguir a ordem *little endian* e a formatação ASCII.
- Formatação de Ordenação: Os dados têm o formato binário *Intel*, ou seja o byte de dados é transmitido em *little endian*. Para exemplificar, num valor de 16-bit, o byte menos significativo é endereçado ao menor endereço assim como o byte mais significativo é endereçado ao maior endereço. Os bytes usualmente são transmitidos como *big-endian*, ou seja o byte menos significativo é endereçado ao maior endereço assim como o byte mais significativo é endereçado ao menor endereço. Por exemplo, esquema 3.12:



Figura 3.12: Palavra de 16 bits.

As tabelas 3.8 e 3.9 demonstram a ordenação dos bits nos endereços.

<i>BIG ENDIAN</i> Endereço		
1600	1001	1010
1599	0011	0110

Tabela 3.8: Tabela com Ordenação formato *Big Endian*.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

<i>LITTLE ENDIAN</i> Endereço		
1600	0010	0110
1599	1001	1010

Tabela 3.9: Tabela com Ordenação formato *Little Endian*.

Assim sendo a comunicação a ser mantida com o monitor DATEX deve considerar que o envio da trama inicial e o recebimento de tramas do monitor são todos com dados em formatação *little endian*.

- Formatação: O monitor considera o tamanho dos dados segundo a seguinte formatação:
  - Tipo *char*: corresponde a 1 byte
  - Tipo *short*: corresponde a 1 palavra (16 bits)
  - Tipo *long*: corresponde a 1 palavra dupla (32 bits)
- Organização da Trama: Os dados são transmitidos através da porta série a cada 5s. Os dados recebidos seguem uma formatação específica da trama. A trama é composta por módulos de dados; cada módulo está relacionado com a sua procedência, como por exemplo, dados de relaxamento muscular provenientes do módulo TOF. O tamanho de cada módulo depende do tamanho do dado (*char*, *short*, *long*) em específico e do tamanho do cabeçalho com o nome do sinal vital, ao qual corresponde. Assim cada módulo dentro da trama tem um tamanho específico; cada dado dentro de um módulo específico está em formato em ASCII e é ainda acrescido de um *checksum* para garantir que mesmo um dado singular não é corrompido (relembrando o *checksum* próprio da trama). O tamanho da trama pode variar uma vez que está relacionado com o n°. mínimo de módulos acoplados ao DATEX. A figura 3.13, apresenta o esquema da trama de comunicação do monitor DATEX.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

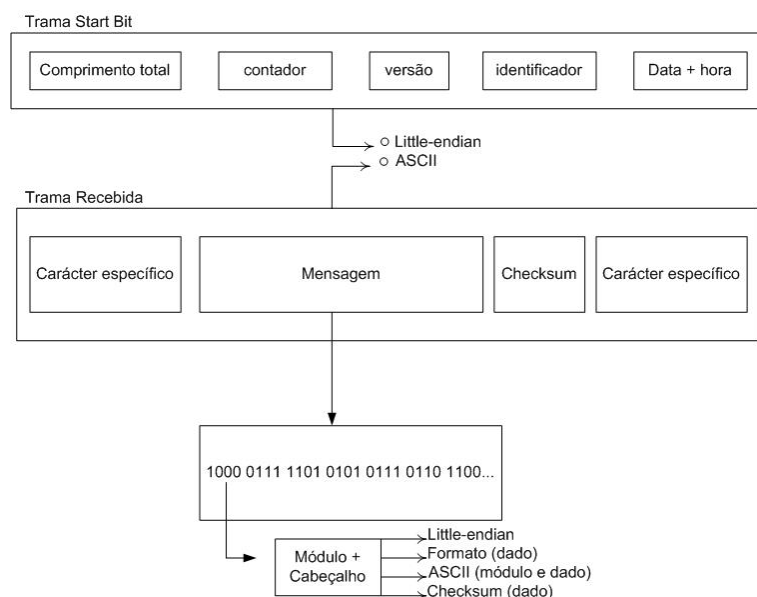


Figura 3.13: Estrutura de Formatação da Trama transmitida e recebida pelo computador do monitor DATEX.

Após a devida formatação do protocolo, o código foi desenvolvido em LabVIEW para estabelecer com sucesso a comunicação com o monitor DATEX.

### 3.3.3 Actuadores

#### 3.3.3.1 Bomba Infusora - Alaris Asena®GH / MK III

Com a introdução dos primeiros micro processadores para infusão controlada na década de 80 por Schwilden (1), o conceito de anestesia intravenosa com uma infusão contínua foi optimizado em segurança, estabilidade anestésica e economia na manipulação dos fármacos anestésicos.

As bombas infusoras utilizadas neste projecto são Alaris modelo ASENSA®GH / MK III, esse tipo de dispositivo apenas permite o controlo através da porta série, figura 3.15 disponível na sua face posterior ou manualmente pelo monitor da face

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

anterior do mesmo, figura 3.14.



Figura 3.14: Bomba Infusora Alaris ASENA®GH / MK III, (22).



Figura 3.15: Bomba Infusora Alaris ASENA®GH / MK III - face posterior.

A tabela 3.10, (31), apresenta as especificações técnicas da bomba de infusão ASENA®GH MKIII.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

Especificação ASENA®GH - MK III	
Taxa de Infusão	0.1 – 1200ml/h
Interface Médica	MDI
Grampo	Pole Clamp
Tamanho de seringas	5, 10, 20, 30 e 50ml
Drive Linearidade	±1%
Média Volumétrica	±2%
Comunicação	Bi-direccional IrDa
Comunicação Opcional	RS232
Bateria	4h até 5ml/h com seringa cheia
Classe	Classe 1, tipo CF, Electrical Safety Test

Tabela 3.10: Tabela Especificação Técnica ASENA®GH MKIII - *Alaris*.

A comunicação entre a bomba infusora e o computador é mantida através da porta série ou pelo emissor infra-vermelho localizados na face posterior do dispositivo. O protocolo de transmissão de dados é série assíncrono RS232 ou IrDA *Physical Layer* considerando que a comunicação via infra-vermelho tem o fluxo de dados *half-duplex*, (31).

Os parâmetros para ambos os protocolos são:

- Velocidade de Transmissão: 9600 bit/s.
- Nº bit de dados: 8
- Start bit: 1.
- Stop bit: 1.
- Paridade: sem paridade.
- Controlo de Fluxo: sem controlo de fluxo.

O conector usado para transmissão de dados é um DB-9 (9 pinos) macho. A pinagem do cabo é descrita na figura A.3 do Anexo A.

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

O manual para implementação do protocolo de comunicação da bomba infusora fornecido pelo fabricante (31) estabelece uma estrutura para a trama de comunicação a ser trocada entre o computador e a bomba. Essa trama é composta por um *start* bit, o comando, o delimitador, o checksum e o *stop* bit. A infusão administrada em excesso ou em falta, resulta em uma sobre dosagem (*overdose*) implicando em complicações hemodinâmicas, cardiovasculares e respiratórias ou em sub dosagem e no risco de consciência durante a intervenção cirúrgica.

Considerando todos os riscos que essa automação implica, o protocolo de comunicação da bomba infusora adota um CRC CCITT, (27), onde o erro durante a transmissão de dados é inferior à 0,0015%. Para a implementação do código do protocolo em LabVIEW foram realizados os seguintes passos:

- CRC: O manual do protocolo de comunicação fornecido pelo fabricante trazia o código da tabela que gerava o CRC correcto em linguagem C++, minimizando assim o erro na implementação do código polinomial. Toda trama enviada à bomba utiliza CRC 16bits CCTI. Para sua implementação em LabView:
  - Implantação de lógica em C++ para execução da tabela do código polinomial;
  - Construção de uma biblioteca do código do CRC descrito no item acima;
  - Implementação da biblioteca em C++ no código do protocolo de comunicação em linguagem LabView.

Os primeiros testes de comunicação entre computador e bomba infusora foram negativos. Apenas após um estudo detalhado do manual do protocolo foi possível obter resultados satisfatórios em relação a comunicação e controlo da bomba.

- Número de Série: Cada bomba infusora possui um número de série. Esse número é a chave para controlo e comunicação. O primeiro comando a ser implementado requisita a bomba o seu número de série. Esse número é

### 3.3 Protocolo de Comunicação para Instrumentação no Bloco Operatório

---

encriptado e o código gerado através desta manipulação será utilizado para comunicar e controlar a bomba. Portanto, cada bomba infusora possui o seu próprio código de acesso para a comunicação.

- **Comando de Acesso:** A comunicação mantida entre o computador e a bomba deve ser mantida impreterivelmente num tempo inferior a 10s. O manual do protocolo fornece  $\pm 130$  comandos para manipulação de dados do paciente, dados da instituição, fármacos, alarmes, fonte de alimentação, motor, sensores e interface contidos na bomba infusora. Para manter a bomba em comunicação com o computador é necessário enviar um comando num intervalo inferior a 10s a cada 10s como um sinal de sincronia entre computador e bomba. Esse comando possui o código restrito da bomba descrito no item anterior. Cada comando enviado à bomba, independentemente da sua função, é obrigatório o envio do comando de acesso. Uma vez que o comando não é transmitido durante a comunicação com a bomba, a transmissão fica suspensa e um alarme sonoro e visual de comunicação fora de tempo é enviado ao utilizador pelo monitor da bomba e através da comunicação série,(31).
- **Comandos:** Após decifrado o código do protocolo os mais de 130 comandos foram testados e codificados para serem implementados no controlador e modelo farmacocinético desenvolvidos nas fases seguintes deste projecto.
- **CRC - LabVIEW:** Para otimizar a velocidade e robustez, o código CRC implementado no protocolo numa biblioteca C++, foi então traduzido para LabVIEW.

A implementação do código de comunicação, em LabVIEW, com a bomba infusora ASENSA®GH MK III permitiu o desenvolvimento de um drive de comunicação para todos os comandos citados no manual do protocolo.

# Capítulo 4

## Infusão Controlada e Modelos Farmacocinéticos

”En la escalada el cerebro es el músculo más importante - Wolfgang Gullich”

### 4.1 Introdução

Neste capítulo é descrito o funcionamento dos sistemas de infusão controlada ou *TCI Systems (Target Controlled Infusion)* e os respectivos modelos usados para previsão das concentrações plasmáticas e de efeito de fármacos durante a anestesia geral.

A anestesia geral é definida por três componentes: inconsciência, ausência de movimento e analgesia, para manter esses componentes podem ser utilizadas três fármacos respectivamente: o hipnótico, o relaxante muscular e o analgésico.

Quando o anestesista administra um determinado fármaco ao paciente, espera um efeito específico no organismo. A complexidade desta acção reside em saber exactamente qual a dose necessária de fármaco para produzir um determinado efeito em particular em cada paciente dependente do peso, da altura, da idade, dos sintomas associados a patologia ou ainda de variáveis inerentes à intervenção.

Este capítulo descreve os modelos farmacológicos que foram usados no algoritmo do programa para controlo da infusão. Para simplificar a introdução dos modelos farmacocinéticos definiu-se primeiro a mecânica da farmacocinética, os seus componentes e os modelos existentes para controlo de infusão. A seguir descreve-se um sistema *TCI*, os seus componentes, modo de utilização e vantagens.

## 4.2 Modelos Farmacocinéticos

Quando o clínico administra um determinado fármaco ao paciente deseja que esta quantidade de fármaco produza um efeito específico. Seguindo a representação da figura 4.1, sendo uma dose de fármaco administrada por via endovenosa, é distribuída e excretada pelo organismo através da circulação assim é definida a farmacocinética, ou seja, o que o corpo faz com a droga, (1).

A partir deste ponto ocorre a interacção entre a droga e os receptores cerebrais produzindo assim um efeito clínico e assim é descrita a farmacodinâmica.

## 4.2 Modelos Farmacocinéticos

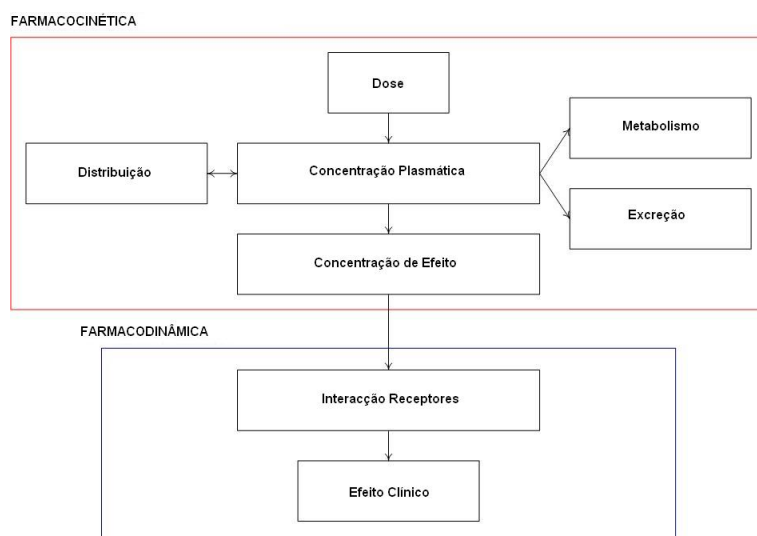


Figura 4.1: Representação do Processo Farmacocinético e Farmacodinâmico correlacionando dose administrada e efeito clínico, (1)

Os modelos farmacocinéticos são modelos matemáticos que podem estimar a concentração de um determinado fármaco no sangue, bem como descrevem matematicamente o processo de distribuição e eliminação do fármaco pelos compartimentos do organismo. Os modelos podem ser bi ou tri-compartimentais para descrever o comportamento do fármaco anestésico no organismo. Cada modelo descreve o número de compartimentos e volumes, taxa de metabolismo e eliminação, bem como a taxa de transferência entre compartimentos.

Na implementação do modelo farmacocinético no algoritmo do software ASYS foi utilizado o modelo tri-compartimental. O modelo é caracterizado por três volumes diferentes ( $V_1$ ,  $V_2$  e  $V_3$ ), pelas taxas de eliminação de cada compartimento e pela troca existente entre os compartimentos. A taxa de eliminação é a capacidade do corpo de remover fármaco do sangue. A unidade da eliminação é expressa em *volume/unidadedetempo*.

A cinética desse modelo tri-compartimental está exemplificada na figura 4.2, onde:

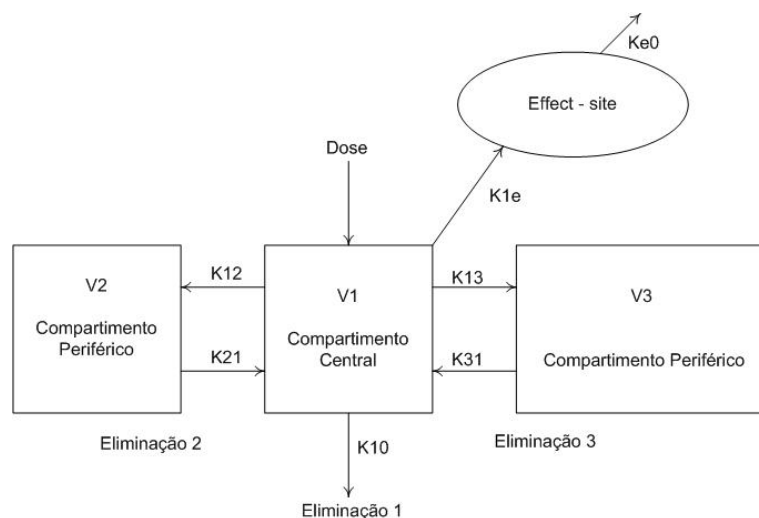


Figura 4.2: Estrutura do Modelo Tri-Compartimental com um compartimento de efeito.

- Compartimento V1 ou  $V_c$ : é o compartimento onde o fármaco é injetado. A concentração neste compartimento é denominada concentração plasmática;
- Compartimento V2: representa as vísceras;
- Compartimento V3: representa a gordura sendo relativamente mais lento que os outros.

Na implementação desses modelos em sistemas TCI, enquanto o fármaco está a ser infundido, as concentrações reais do fármaco no organismo não são medidas, ou seja, as concentrações fornecidas pelo sistema são apenas previsões do modelo farmacocinético, o que faz desse sistema um sistema em malha aberta. Esses modelos são derivados de estudos de determinadas populações medindo a concentração do fármaco no sangue *in loco* numa artéria, (1).

Os sistemas TCI (sistemas em malha aberta) não consideram a diferença entre o valor estimado e o valor efectivo no controlo da próxima dose de fármaco a ser infundida para manter ou incrementar a concentração.

Logo, o modelo farmacocinético é um modelo matemático que estima a concentração de droga nos compartimentos após uma infusão ou uma dose instantânea (bolus).

O compartimento de efeito *Effect - site* é um compartimento fora do modelo através do qual do fármaco mostra o seu efeito.

O fármaco administrado por via venosa é admitido directamente no compartimento central ou compartimento plasmático. O compartimento de efeito (*Effect-site*) equilibra a concentração do fármaco com o compartimento central através da constante de transferência  $k_{e0}$  (30) e (26). Por convenção  $K_{10}$  é a constante de eliminação do fármaco por processos de biotransformação ou eliminação do compartimento central em definitivo (ref Shafer) a concentração neste compartimento é denominada de concentração de efeito.

As constantes que representam as taxas de transferência entre compartimentos são simbolizadas por  $k_{ij}$  e são definidas como a taxa de transferência do compartimento  $i$  para o compartimento  $j$ . Essas taxas de transferência descrevem a troca de fármaco entre o compartimento central e os periféricos. Portanto cada compartimento tem duas constantes de transferência; uma para admissão do fármaco e outra para saída do fármaco.

Nos sistemas TCI os  $k_{ij}$  são usados para calcular a taxa de infusão e de manutenção para alcançar ou manter uma determinada concentração de fármaco (ref struys paper). Considerando que a transferência entre compartimentos faz a troca de massas de fármaco, temos:

$$m_1'(t) = k_{21} \cdot m_2(t) + k_{31} \cdot m_3(t) - (k_{12} + k_{13} + k_{10}) \cdot m_1(t) + r(t) \quad (4.1)$$

$$m_2'(t) = k_{12} \cdot m_1(t) - k_{21} \cdot m_2(t) \quad (4.2)$$

$$m_3'(t) = k_{13} \cdot m_1(t) - k_{31} \cdot m_3(t) \quad (4.3)$$

## 4.2 Modelos Farmacocinéticos

---

Onde  $m_1, m_2, m_3$  é a quantidade de fármaco transferida entre compartimentos. Aplicando a Transformada de *Laplace*:

$$s \cdot M_1(s) = k_{21} \cdot M_2(s) + k_{31} \cdot M_3(s) - (k_{12} + k_{13} + k_{10}) \cdot M_1(s) + R(s) \quad (4.4)$$

$$s \cdot M_2(s) = k_{12} \cdot M_1(s) - k_{21} \cdot M_2(s) \quad (4.5)$$

$$s \cdot M_3(s) = k_{13} \cdot M_1(s) - k_{31} \cdot M_3(s) \quad (4.6)$$

Considerando a malha 4.3 a partir da resolução do sistema acima temos:

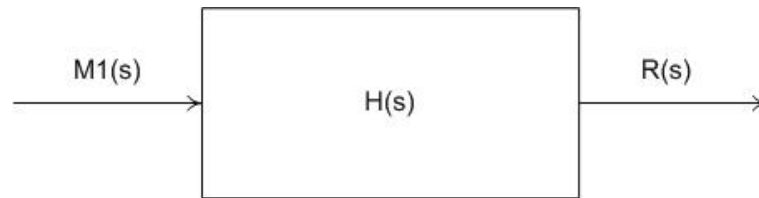


Figura 4.3: Modelo da Malha de Controle.

$$H(s) = \frac{M_1(s)}{R(s)} \quad (4.7)$$

$$\frac{M_1(s)}{R(s)} = \frac{s^2 + (k_{21} + k_{31}) \cdot s + k_{21} \cdot k_{31}}{s^3 + p_1 \cdot s^2 + p_2 \cdot s + p_3} \quad (4.8)$$

Onde:

$$p_1 = k_{31} + k_{21} + k_{12} + k_{13} + k_{10} \quad (4.9)$$

$$p_2 = k_{21} \cdot k_{31} + k_{12} \cdot k_{13} + k_{13} \cdot k_{21} + k_{10} \cdot k_{31} + k_{10} \cdot k_{21} \quad (4.10)$$

$$p_3 = k_{21} \cdot k_{31} \cdot k_{10} \quad (4.11)$$

Assim a concentração plasmática é dada por:

$$Cp = \frac{M_1}{V_1} \quad (4.12)$$

$$V_1 = Vc \cdot (\text{pesopaciente}) \quad (4.13)$$

## 4.2 Modelos Farmacocinéticos

---

O valor de  $V_c$  é constante e é determinado segundo o modelo farmacocinético utilizado. O volume inicialmente infundido pelo TCI está directamente relacionado com o valor de  $V_1$ . Quanto maior  $V_1$  maior o bolus; logo a eliminação será o ponto determinante para manter a concentração do fármaco.

As constantes de transferência  $k_{ij}$  são os parâmetros do modelo farmacocinético e o volume do compartimento central  $V_c$ . Os parâmetros derivam de estudos em determinadas populações, dependendo por exemplo: sexo, peso, altura, idade e *lean body mass (LBM)*.

Os modelos farmacocinéticos variam de acordo com o fármaco utilizado. No programa desenvolvido, foi utilizado o hipnótico propofol. Os modelos utilizados para o hipnótico foram Marsh (21) e Beths (6), sendo que ambos consideram os parâmetros farmacocinéticos e o peso do paciente. O primeiro modelo (Marsh) foi desenvolvido para humanos e o segundo modelo (Beths) desenvolvido para cães.

O modelo Marsh foi implementado pela primeira vez num dispositivo de infusão denominado Diprifusor da AstraZeneca, (4). Nesse modelo o volume do compartimento central é uma função linear do peso do paciente, enquanto os restantes parâmetros são fixos, conforme tabela 4.1:

Modelo Farmacocinético Marsh	
Parâmetro	Valor
k10	0.119 min <sup>-1</sup>
k12	0.112 min <sup>-1</sup>
k21	0.055 min <sup>-1</sup>
k13	0.0419 min <sup>-1</sup>
k31	0.0033 min <sup>-1</sup>
$V_c$	0.228 l/kg

Tabela 4.1: Tabela com Parâmetros Farmacocinéticos Marsh.

### 4.3 Target Controlled Infusion

---

Os parâmetros farmacocinéticos utilizados em veterinária definidos por Beths são apresentados na tabela 4.2.

Modelo Farmacocinético Beths	
Parâmetro	Valor
k10	0.07 min-1
k12	0.0365 min-1
k21	0.0312 min-1
k13	0.0049 min-1
k31	0.0011 min-1
Vc	0.780 l/kg

Tabela 4.2: Tabela com Parâmetros Farmacocinéticos Beths.

Na implementação dos modelos farmacocinéticos, Marsh e Beths, no algoritmo do software TCI utilizou-se a linguagem LabView. A função de transferência  $\frac{M1(s)}{R(s)}$  foi discretizada resultando em uma função  $H(z)$  com base na qual foi desenvolvido o controlador para o sistema TCI.

### 4.3 Target Controlled Infusion

*Target Controlled Infusion* é um sistema que implementa um algoritmo matemático em malha aberta, para controlar a infusão de um fármaco. A administração de um determinado fármaco pelo anestesista através de um sistema TCI permite-lhe ajustar e controlar a concentração de fármaco baseada na observação clínica do paciente durante a intervenção cirúrgica.

Teoricamente os sistemas TCI podem estimar concentrações em qualquer compartimento do organismo (1). Uma porção fixa da totalidade do fármaco existente no compartimento central é eliminada a cada unidade de tempo. Logo para a concentração do fármaco ser constante, considerando a eliminação também constante, a dose de fármaco a ser administrada passa a ser também constante. As taxas

### 4.3 Target Controlled Infusion

---

de transferência entre os compartimentos periféricos diminuem exponencialmente assim como as taxas entre o compartimento central e os periféricos, diferente do que acontece entre o compartimento central e a eliminação.

O algoritmo para manutenção da concentração de um fármaco, baseado na sua eliminação, foi o antecessor dos sistemas TCI sendo denominado como *BET* (*Bolus Elimination Transfer*) (1).

Desde então vários algoritmos foram desenvolvidos, baseados em modelos farmacocinéticos tri-compartimentais para controlar a concentração de um determinado fármaco no organismo durante anestesia geral. O termo TCI passou a ser adoptado como padrão para designar a infusão controlada.

Usualmente um microprocessador ou um computador podem ser usados para execução dos cálculos desses modelos e controlar a infusão. Os componentes básicos de um sistema TCI são:

- **INTERFACE:** os sistemas de alerta audiovisuais são essenciais para alertar situações críticas.
- **UNIDADE DE PROCESSAMENTO (CONTROLO):** o computador ou o controlador tem múltiplas funções desde o controlo da interface e alarmes, a implementação dos modelos e controladores, o controlo dos monitores e dispositivos de infusão.
- **DISPOSITIVO PARA INFUSÃO:** normalmente são bombas infusoras abertas para programação via porta de comunicação, mas também podem ser sistemas completos de infusão que apenas forneçam ao sistema TCI a dose de infusão a ser administrada e a concentração actual. Os dispositivos de infusão podem infundir a uma velocidade máxima de  $1200\text{ml/h}$  com resolução de  $0.1\text{ml/h}$ .

### 4.3 Target Controlled Infusion

Os sistemas TCI possuem uma lógica própria fundamentada nos modelos farmacocinéticos. No desenvolvimento desse software TCI, os modelos farmacocinéticos implementados foram essencialmente tri-compartimentais. Sua funcionalidade pode ser descrita seguindo os diagramas 4.4, 5.18, 4.6:

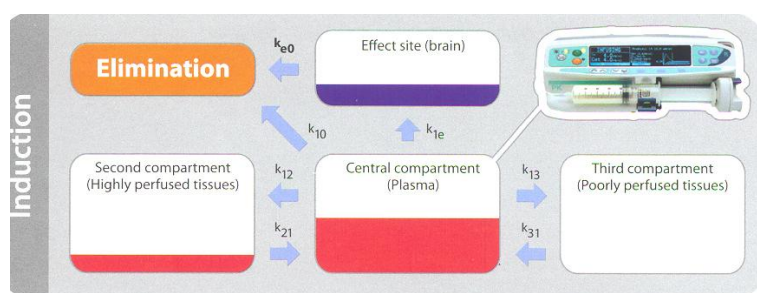


Figura 4.4: Funcionamento do Modelo Farmacocinético Tri-Compartimental na Indução Anestésica.

Quando o anestesista aumenta a concentração do fármaco, uma rápida infusão (bolus) é administrada. Essa infusão é direcionada ao compartimento central aumentando assim a concentração plasmática. O valor da dose infundida é calculado de acordo com a estimativa do compartimento central e da diferença entre o valor desejado da concentração e o valor da concentração no momento da administração. Quando o sistema calcula a concentração plasmática, para a infusão rápida e inicia uma infusão mais lenta que irá ter sua velocidade diminuída gradualmente até ser o suficiente apenas para manutenção do fármaco eliminado ou distribuído pelo organismo.

O sistema TCI refaz os cálculos para doses de fármaco a serem infundidas em intervalos de aproximadamente 10s.

### 4.3 Target Controlled Infusion

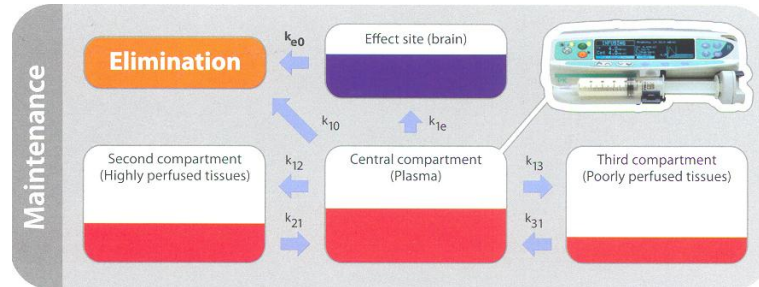


Figura 4.5: Modelo Farmacocinético Tri-Compartmental no Período da Manutenção Anestésica.

Quando o anestesista diminui o valor da concentração alvo, o sistema pára a infusão e espera até que o valor da concentração actual atinja o valor da concentração desejada. A velocidade a que a concentração diminui irá depender da taxa de eliminação do organismo e da taxa de transferência entre os compartimentos. Assim que o sistema atingir o valor estimado para concentração, uma infusão lenta será iniciada afim de manter o valor da concentração constante, considerando a eliminação e a distribuição.

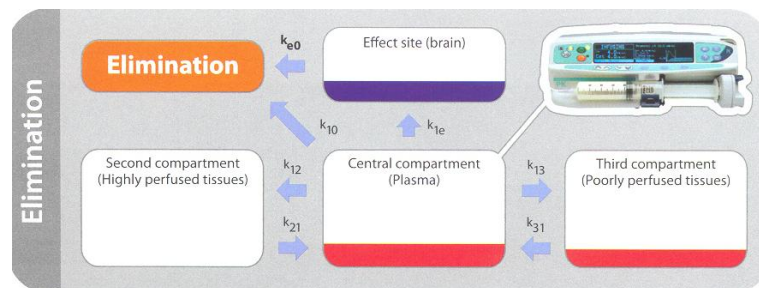


Figura 4.6: Modelo Farmacocinético Tri-Compartmental no Período da Eliminação do Fármaco.

Os sistemas TCI em desenvolvimento contínuo pela comunidade científica, tem vindo a demonstrar maior precisão e rapidez no controlo da concentração plasmática (1) em relação ao controlo manual da anestesia. Esses sistemas tornaram-se assim mais populares na comunidade clínica da anestesia pela sua

### **4.3 Target Controlled Infusion**

---

simplicidade e robustez na previsão do efeito anestésico resultando na diminuição considerável da incidência severa dos efeitos hemodinâmicos e o na diminuição do tempo de recobro da anestesia geral.

# Capítulo 5

## ASYS - Anaesthesia Synchronization Software

”Nossa loucura é a mais sensata das emoções; tudo o que fazemos deixamos como exemplos para os que sonham um dia serem assim como nós: LOUCOS... mas FELIZES!!!- Mário Quintana

### 5.1 Introdução

#### A Automação

A automação no decorrer das últimas décadas tem vindo desempenhar actividades até então executadas pelo homem, com melhores resultados produtivos otimizando sistemas e mecanismos. A automação veio permitir o desempenho de tarefas enfadonhas em ambientes perigosos e insalubres com maior qualidade, segurança e precisão.

O conceito de automação pode-se encontrar nas áreas das comunicações, gestão do tráfego aéreo, na indústria química, no uso militar, nos simuladores de treino (pilotagem), na gestão de empresas, nos projectos de engenharia com desenhos assistidos por computador(CAD) ou nas viagens espaciais, etc.

Na medicina a automação passou a ser representada pela cirurgia robótica, permitindo a navegação e a localização espacial em alvos cirúrgicos complexos

e inacessíveis (dentro do cérebro, por exemplo), com exactidão inferior a um milímetro, nas tomografias computadorizadas e em sistemas de simples gestão dos arquivos do paciente diminuindo assim os erros, tempo de permanência do paciente dentro do hospital, etc.

A automação de tarefas e procedimentos médico hospitalares acrescenta confiança e precisão minimizando a fadiga de horas de trabalho repetitivo com a vida humana, o nervosismo, o desempenho de diversas tarefas num curto espaço de tempo. Optimizando o diagnóstico em tempo de detecção e tratamento, na escolha por tratamentos tecnologicamente eficazes assim aumentando, com qualidade, a esperança de vida do paciente.

Na década de 90 softwares para automação industrial foram desenvolvidos visando obter maior produtividade, qualidade e competitividade. Na integração entre *software* e *hardware* surgiram os sistemas *SCADA* (*SUpervisory Control and Data Acquisition*). Com o objectivo de supervisão, operação e controlo esses possuem uma unidade (computador) que executa um algoritmo definido e cujos *set-point* são controlados dinamicamente pelo sistema.

Os sistemas de supervisão passaram a ser desenvolvidos para todo tipo de actividades industriais ou não, com o objectivo de fornecer mais informação e aumentar o poder de decisão do utilizador diante de qualquer situação adversa na operação em questão.

Como já descrito nos capítulos 2.1.1 e 4.3, os sistemas TCI são *softwares* que controlam infusões através da implementação de algoritmos baseado em modelos farmacocinéticos. Os sistemas TCI são compostos por uma interface para visualização, controlo e acesso rápido do usuário, algoritmos matemáticos para estimativa de concentrações e algoritmos para controlo de dispositivos remotamente conectados ao *software*. Esse capítulo descreve o *software* TCI desenvolvido durante o projecto *ASYS - Anaesthesia Synchronization Software*.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

### 5.2.1 Interface Gráfica

A componente interface gráfica do sistema ASYS tem por objectivo reunir toda a informação fisiológica e neurofisiológica num único monitor que permita controlar e aceder o estado actual do sistema, inserir os dados de controlo e activar saídas por acção directa sobre os botões da interface.

A qualidade da interface afecta o esforço que o utilizador precisará promover para interagir com o sistema. O desenvolvimento da interface deve assim levar em consideração a psicologia e a fisiologia dos utilizadores para tornar os sistemas mais efectivos, eficientes e agradáveis na utilização.

As interfaces gráficas aceitam comandos de entrada pelo teclado ou pelo rato fornecendo uma saída gráfica no monitor. Onde é comum a visualização de um diagrama representativo do sistema a ser controlado ou monitorizado, os valores actuais dos monitores e actuadores, e a apresentação dos alarmes detectados.

A visualização de dados consiste na apresentação de informação através de interfaces, geralmente acompanhados por animações, de modo a simular a evolução do estado dos dispositivos controlados no bloco cirúrgico. O sistema permite visualizar, os dados recolhidos, as previsões e tendências do processo bem como os gráficos e relatórios relativos a dados actuais e em históricos.

A interface gráfica do sistema ASYS desenvolvida na primeira versão para teste de protocolos e tempos de comunicação entre os dispositivos é apresentada na figura [5.1](#):

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

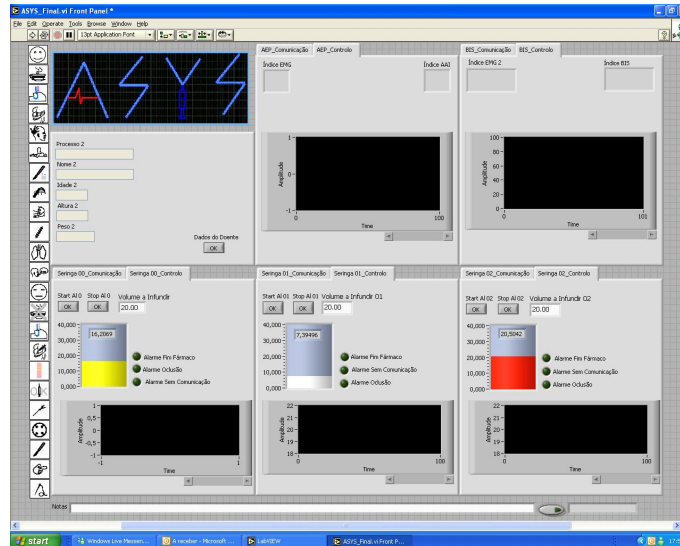


Figura 5.1: Interface Gráfica do *software ASYS - Anaesthesia Synchronization Software*.

Após a definição de protocolos, tempos para comunicação e implementação dos algoritmos de controlo uma nova interface foi desenvolvida para testar o sistema por completo considerando o controlo de apenas uma bomba de infusão, como ilustra a figura 5.2:

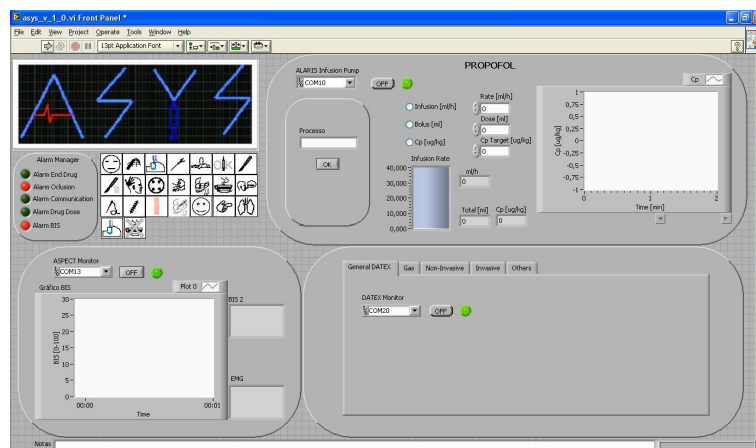


Figura 5.2: Interface para testes de controlo com de uma bomba infusora.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

Considerando a interface apresentada na figura 5.2 serão descritos os seus componentes:

- **Dados do Paciente:** em cada intervenção sob anestesia geral os dados fisiológicos, cerebrais e de manipulação dos fármacos são recolhidos e mantidos para posterior análise. Uma vez que os modelos de controlo de infusão consideram o peso do paciente, para guardar essa informação sem correr o risco de duplicar dados sobrescrevendo-os, cada intervenção sob anestesia geral origina um arquivo composto por: notas clínicas, notas da intervenção, arquivo de dados dos monitores, arquivo de dados da bomba de infusão e um arquivo conjunto entre monitores e dispositivo.

Ao abrir o programa ASYS, todas as subtelas que o programa incorpora ficam inativas até o campo *processo* ser preenchido e o botão *OK* ser pressionado, figura 5.3.

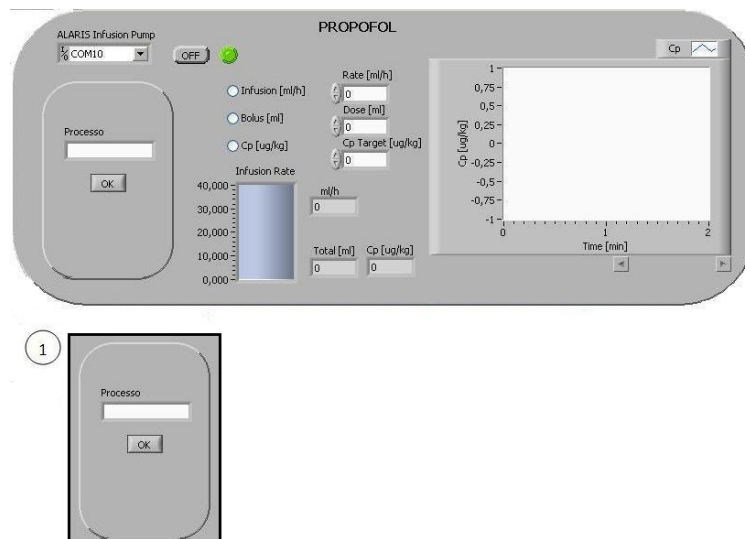


Figura 5.3: Subtela para introdução do número do paciente e introdução dos dados clínicos.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

Ao receber o processo clínico do paciente, é gerado a partir de um programa codificador um código que irá representar aquele paciente. Essa acção visa manter incógnito o paciente por questões éticas e morais. Os dados recolhidos passam a ter valor unicamente científico desvinculando por completo o paciente dos dados introduzidos e recolhidos.

O código é introduzido no campo *Processo* e ao pressionar o botão *OK* uma nova janela é aberta, figura 5.4, nessa janela é novamente introduzido o código do paciente, os dados relacionados ao modelo farmacocinético como: peso, altura, idade e sexo e as informações clínicas relevantes para posterior análise do caso.

The screenshot shows a data entry form with three main columns. The left column contains fields for 'Processo', 'Data', 'Sexo', 'Idade', 'Peso', 'Altura', 'Comprimento e volume do prolongador', 'Ritmo soro', 'Posicionamento', 'TA', 'FC', and 'ASA', each with a corresponding text input box. The middle column is titled 'Glasgow' and includes a dropdown menu with 'Via aerea - Malampatti' selected, followed by 'Foi descurarizado/a', 'Fez petidina ou morfina no recobro?', 'Analgesia', 'Recobro', 'Anestesia', and 'Investigador', each with a text input box. The right column is titled 'Protocolo Investigação' and contains several dropdown menus: 'Diagnóstico', 'Cirurgia', 'Patologia Associada', 'Monitorização Especial (IWOS/SVJ02/AEP/OUTRO)', 'Pre-Medicação', and 'Notas'. An 'OK' button is located at the bottom left of the form.

Figura 5.4: Subtela para introdução dos dados clínicos do paciente.

Ao finalizar a inserção dos dados, o botão *OK* é pressionado, e os dados inseridos no processo são guardados em um arquivo. O código inserido no processo passa a ser o nome do arquivo dos dados, com extensão *.doc*, mas que ao final do processo pode ser guardado com outro tipo qualquer de extensão conforme a necessidade do clínico.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

---

- Alarmes: fornecem a capacidade de reconhecer eventos excepcionais que ocorram durante todo o procedimento médico, figura 5.5:



Figura 5.5: Janela de alarmes com os alarmes provenientes da bomba de infusão e monitores neurofisiológicos.

Quando algum dos alarmes relacionados na Janela de Alarmes activo, o *bitmap* passa da cor verde ao vermelho e permanece nesse estado até o alarme deixar de existir passando a desactivo quando o *bitmap* volta a cor inicial. O alarme é registado com data e hora em um arquivo com extensão txt (texto) gerado automaticamente no início do estudo. Independentemente da anotação automática, qualquer nota relacionada com o evento pode ser escrita na caixa de Notas.

Os alarmes do ASYS correspondem a alarmes gerados pela bomba de infusão ou pelos monitores, porém as circunstâncias que envolvem o isolamento do paciente com campos devido a assepsia, obrigam a localização do equipamento (monitores e bombas de infusão) estar longe ou fora do campo de visão do clínico junto ao computador. Logo a repetição de alguns alarmes é necessário e útil. A recolha dos alarmes pelo computador tem ainda a vantagem de permitir o seu registo para futura análise.

Os alarmes relacionados com a infusão da bomba como: fim de fármaco, oclusão da seringa (entupimento) ou dose excessiva quando activos fazem o algoritmo de controlo da infusão parar, assim como os cálculos para dose de infusão. O modelo farmacocinético continua a calcular a estimativa da concentração plasmática teórica, até o alarme ser desactivado e o programa recomeçar



## 5.2 Componentes Sistema ASYS

---

Após seleccionar a porta série, pressiona-se um botão ao lado da *combo box* permitindo assim iniciar e manter a comunicação entre o *software* e o dispositivo. O *bitmap*, que representa um sinalizador, passará então da cor vermelha de desactivo para verde de dispositivo activo. Qualquer erro de comunicação na inicialização do protocolo de comunicação do dispositivo manterá o sinalizador em vermelho.

As interfaces dos monitores de actividade cerebral ainda são compostas por um gráfico, figura 5.7 apresentando a tendência do índice. Através do gráfico é possível visualizar períodos anteriores ao actual ou fazer a escolha de um determinado período da recolha.

Além do gráfico com a apresentação da tendência, as interfaces possuem caixas para visualização do índice de consciência e do EMG. A visualização através dos indicadores, figura 5.7 facilita a análise por parte do clínico da relação entre a concentração teórica calculada do anestésico e a profundidade anestésica.

Essa ferramenta fornece assim mais informação que podem auxiliar na decisão do clínico durante a anestesia.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

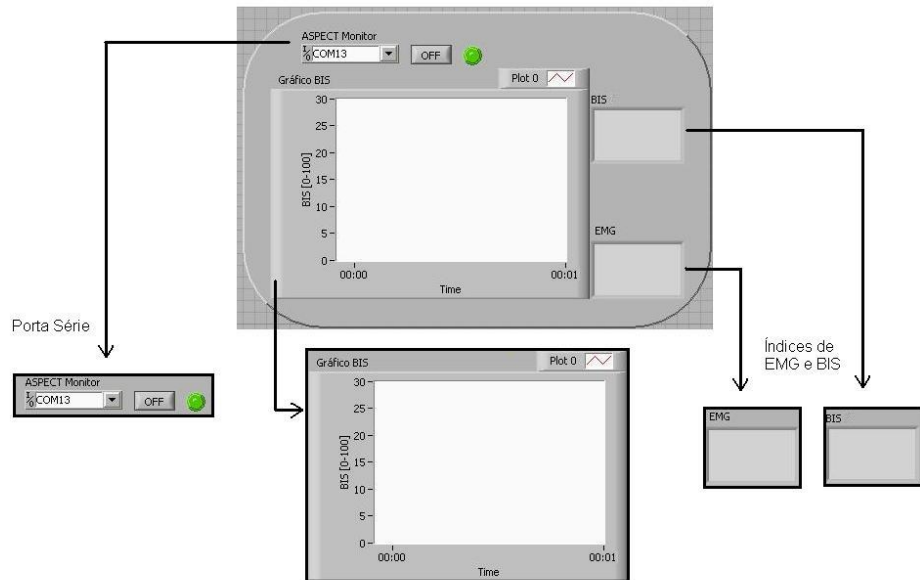


Figura 5.7: Interface BIS com a visualização do gráfico, índices de EMG e BIS.

- Interface Monitor Fisiológico DATEX©: é a interface de comunicação e visualização do monitor fisiológico DATEX©, figura 5.8.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS



Figura 5.8: Interface DATEX© com a visualização dos parâmetros fisiológicos.

A interface de comunicação com o monitor DATEX© apresenta 5 telas:

1. Comunicação: tela que apresenta a *combo box* para selecção da porta série que manterá a comunicação com o monitor, como já descrito no monitor de actividade cerebral BIS;
2. Gas: tela que apresenta as variáveis relacionadas com gases expirados durante o procedimento;
3. Parâmetros Não Invasivos: tela que apresenta variáveis relacionadas as pressões arteriais recolhidas de forma não invasiva bem como as variáveis relacionadas com o relaxamento muscular também obtidas de forma não invasiva;
4. Parâmetros Invasivos: tela que apresenta as tensões arteriais colectadas através de um cateter introduzido na artéria radial, portanto variáveis re-

colhidas de forma invasiva;

5. Geral (Outros): tela que apresenta variáveis fisiológicas relacionadas com a oxigenação.

A visualização dessas variáveis bem como os indicadores de monitorização da actividade cerebral facilitam a análise por parte do clínico da relação entre a concentração teórica do anestésico e a profundidade anestésica. Essa ferramenta reúne assim a maior parte das variáveis do paciente centralizando informações relevantes para o clínico num mesmo ponto de fácil acesso, simples representação e conciso.

- Interface Bomba de Infusão: é a interface de comunicação e visualização do dispositivo de infusão Asena®GH, figura 5.9.

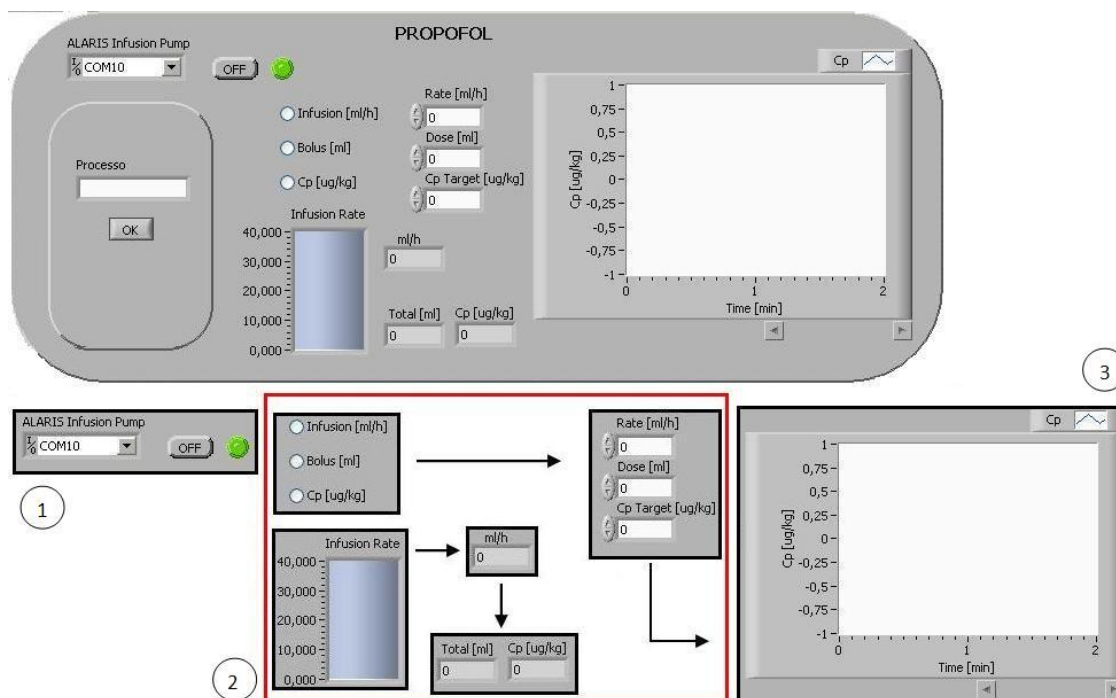


Figura 5.9: Interface da bomba de infusão.

A interface do dispositivo de infusão apresenta:

1. Comunicação: quadro número 1 apresenta *combo box* para selecção da porta série que manterá a comunicação com a bomba de infusão;
2. Controlo: quadro número 2 apresenta:
  - Múltipla Escolha: através dos *check point* é possível seleccionar o modo de infusão a ser executada pela bomba de infusão. O modo de infusão pode variar de acordo com: o período do procedimento anestésico ou da necessidades adversas durante a intervenção cirúrgica. Esse item é melhor descrito no componente Controlo descrito ainda neste capítulo. Durante todo o procedimento anestésico é possível através do ASYS administrar uma dose específica a máxima velocidade da bomba, com a selecção de *BOLUS*.
  - Doses: Após a selecção do tipo de infusão: *Rate, Dose e Cp Target* receberão os valores definidos pela infusão seleccionada, por exemplo, da dose a ser infundida quando seleccionado *bolus* ou do valor de Cp desejado pelo clínico, quando Cp for seleccionado.
  - Representação Gráfica: através do tanque representado no quadro 2 é possível visualizar a quantidade de fármaco infundida, o valor actual em infusão e o valor total de fármaco infundido. No gráfico do quadro 3 é apresentada a evolução dos valores de Cp no tempo, fornecendo assim uma informação valiosa para posterior tratamento.

Todos os valores inseridos no quadro de controlo, toda informação apresentada pelos dispositivos gráficos, como o tanque ou o gráfico, são armazenados em arquivos com extensão seleccionada, pelo clínico ao iniciar o processo. Esse arquivos podem ser trabalhados posteriormente clínica ou estatisticamente para fornecer informação que venha acrescentar valor a investigação clínica.

### 5.2.2 Controlo

Esse componente do sistema TCI implementa o controlo da infusão através de um computador ou micro processador. Para melhor descrever o mecanismo de controlo da anestesia geral utilizando sistemas de infusão controlada, supõe-se, por exemplo, que a anestesia inicie (fase da indução anestésica) com o hipnótico.

O clínico introduz no sistema TCI um valor para a velocidade de infusão do hipnótico. Essa velocidade é transmitida para a bomba de infusão e mantida constante até o paciente deixar de responder a estímulos verbais e físicos. O momento que o paciente deixa de responder aos estímulos é definido como: perda de consciência (*loss of consciousness - LOC*). Nesse momento, considerando que a infusão está sendo executada pela bomba, torna-se possível obter a quantidade em *ml* de hipnótico infundido até LOC. Assim é do conhecimento do anestesista, no momento de LOC, a dose necessária para perda de resposta a estímulos daquele paciente específico.

Uma vez que a bomba está a ser controlada através de um sistema TCI, o valor de entrada do modelo farmacocinético passa a ser a infusão em *ml/h* e a saída a Concentração Plasmática (*Cp*) teórica em *massa/volume*. Logo no momento de LOC é possível obter não só a quantidade como também a *Cp* teórica.

No momento seguinte a LOC o valor actual da *Cp* é fixado pelo clínico. A dose do hipnótico a ser administrada passa então a ser controlada pelo modelo farmacocinético e mantida ou alterada através da interacção directa do clínico.

A indução anestésica não é composta unicamente por hipnóticos, existe a interacção com os analgésicos ainda nesta fase. Usualmente os analgésicos são administrados em conjunto com a infusão contínua do hipnótico.

O clínico através do sistema ASYS introduz o valor de *Cp* como alvo para o analgésico. A partir desse valor o algoritmo matemático, composto pelo modelo farmacocinético, considera *Cp* (*massa/volume*) como a entrada do sistema e

a saída como a velocidade de infusão ( $ml/h$ ) a ser enviada para a bomba infusora.

Considerando um tempo de amostragem do modelo de 10s, a cada interacção, a  $Cp$  teórica (entrada) é incrementada e o valor da velocidade (saída) enviado para a bomba infusora, é reduzido. No momento em que a  $Cp$  do analgésico atinge o objectivo, a infusão cessa momentaneamente e o sistema entra na fase de manutenção.

Com o fármaco suspenso momentaneamente, nas próximas interacções a  $Cp$  irá diminuir, logo a saída do modelo voltará a apresentar um valor para infusão. Esse valor será inferior ao inicial, porém será o suficiente para manter o valor de  $Cp$  no alvo, uma vez que o fármaco transita entre compartimentos e é também eliminado pelo organismo.

Após a fase da indução, a anestesia entra na fase de manutenção, onde o incremento ou decremento de fármaco (hipnótico ou analgésico) é feito de acordo com as necessidades relacionadas com a intervenção, alterações fisiológicas ou outros critérios clínicos determinados pelo anestesista.

Esse procedimento só é realizado com o auxílio de sistemas TCI. Nesse projecto utilizou-se uma bomba de infusão modelo Alaris GH MK III desenvolvido por ASENA®. Essas bombas de infusão possuem uma porta série para comunicação e controlo remoto.

O passo a seguir ao estabelecimento da comunicação entre dispositivos, descrito no capítulo 2, foi o desenvolvimento do algoritmo de controlo da bomba. Na comunicação com a bomba de infusão foi implementado numa primeira fase o CRC CCITT. Considerando que a lógica para o controlo da bomba tornaria o programa mais complexo, a lógica do CRC foi otimizada, tornado o algoritmo mais robusto e eficaz. O programa desenvolvido para executar uma lógica CRC, passou a ser uma subrotina do programa principal de controlo, a figura 5.10 ilustra a interface da subrotina do CRC:

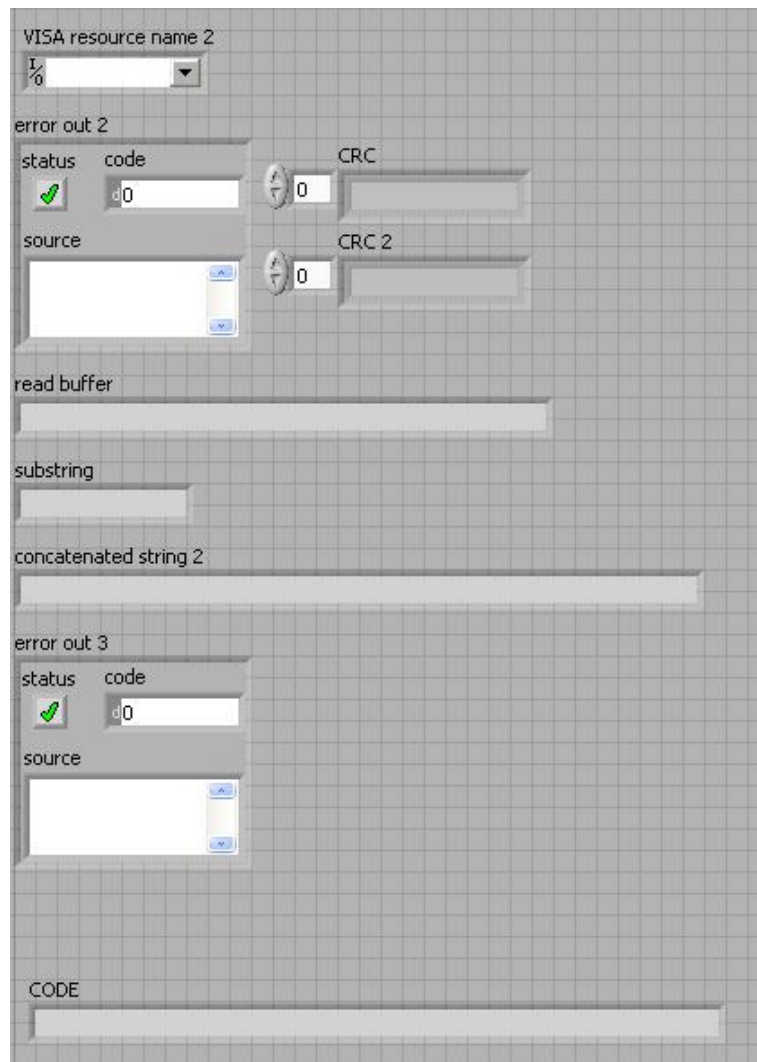


Figura 5.10: Interface da subrotina CRC.

Com a subrotina do CRC melhorada, foi desenvolvido um programa inicial para a bomba de infusão. A interface, intitulada controlo seringa, possui um campo para a inserção do valor da velocidade de infusão, e através do comando de 2 botões, início e fim, pode ser feito o controlo manual da execução da ordem para infundir ou parar a infusão.

Com os primeiros testes feitos com essa interface, figura 5.11, foi possível ve-

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

rificar o funcionamento do dispositivo quando comandado remotamente, medir os tempos de comunicação entre o computador e o dispositivo, os tempos críticos de comando para não perder a comunicação com o computador, os erros provenientes da formatação de ordens de comando, erros do dispositivo em relação ao funcionamento básico, etc.

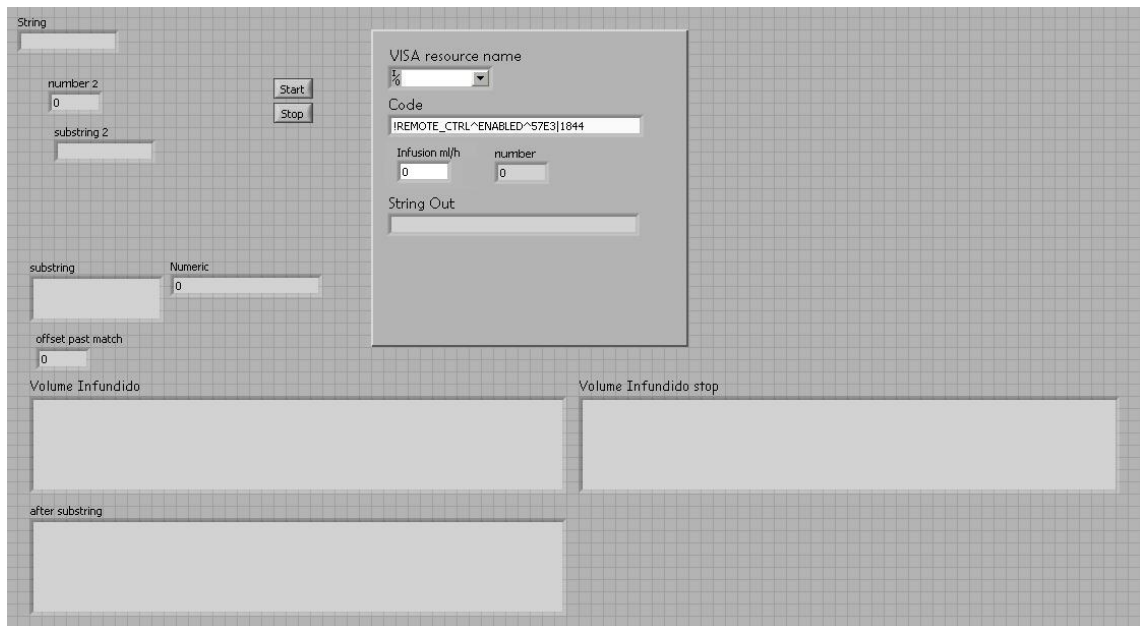


Figura 5.11: Primeira interface da bomba infusora para controlo manual.

Essa primeira lógica apenas reflecte uma programação simplista para testes laboratoriais, para a definição de parâmetros a serem ajustados na optimização da comunicação série. Um segundo programa, controlo seringa II, figura 5.12, foi desenvolvido com dois objectivos:

1. Detectar erros e alarmes provenientes da comunicação, da escrita e da leitura de comandos. Assim com a identificação da origem dos erros e alarmes foi feita uma classificação, que originou uma tabela de registo para a implementação da lógica para detecção de erros e alarmes.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

2. A primeira interface foi desenvolvida para um controlo de velocidades ( $ml/h$ ) de infusão manual. A segunda interface foi desenvolvida para receber o valor de uma dose de fármaco em  $ml$  e iniciar automaticamente a infusão. Ao alcançar a dose determinada a infusão é suspensa. Essa lógica limita-se a iniciar e parar automaticamente a infusão com base na dose a ser administrada sem qualquer manipulação por parte do modelo farmacocinético.

Assim através da lógica controlo seringa II, foi possível exercitar a detecção de erros durante o funcionamento da bomba e fazer um simples ensaio de controlo dos comandos de infusão da bomba.

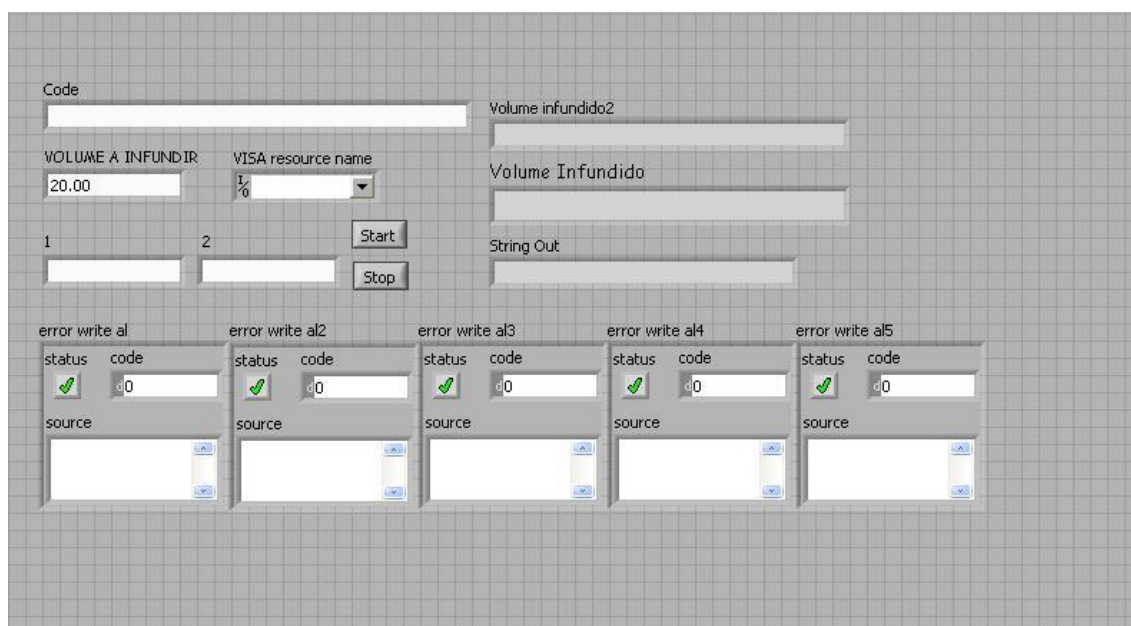


Figura 5.12: Segunda interface da bomba infusora para controlo manual da administração de doses com indicação para erros de comunicação.

Com os resultados de controlo e detecção de erros, iniciou-se os estudos referentes a implementação do modelo farmacocinético na linguagem LabVIEW. O primeiro passo foi a implementação da função de transferência do modelo tri-compartimental e sua discretização, caracterizando o sistema como discreto. O

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

programa *equações* com a função de transferência discretizada, figura 5.13, passou a ser a subrotina da lógica que implementa os modelos farmacocinéticos, figura 5.15.

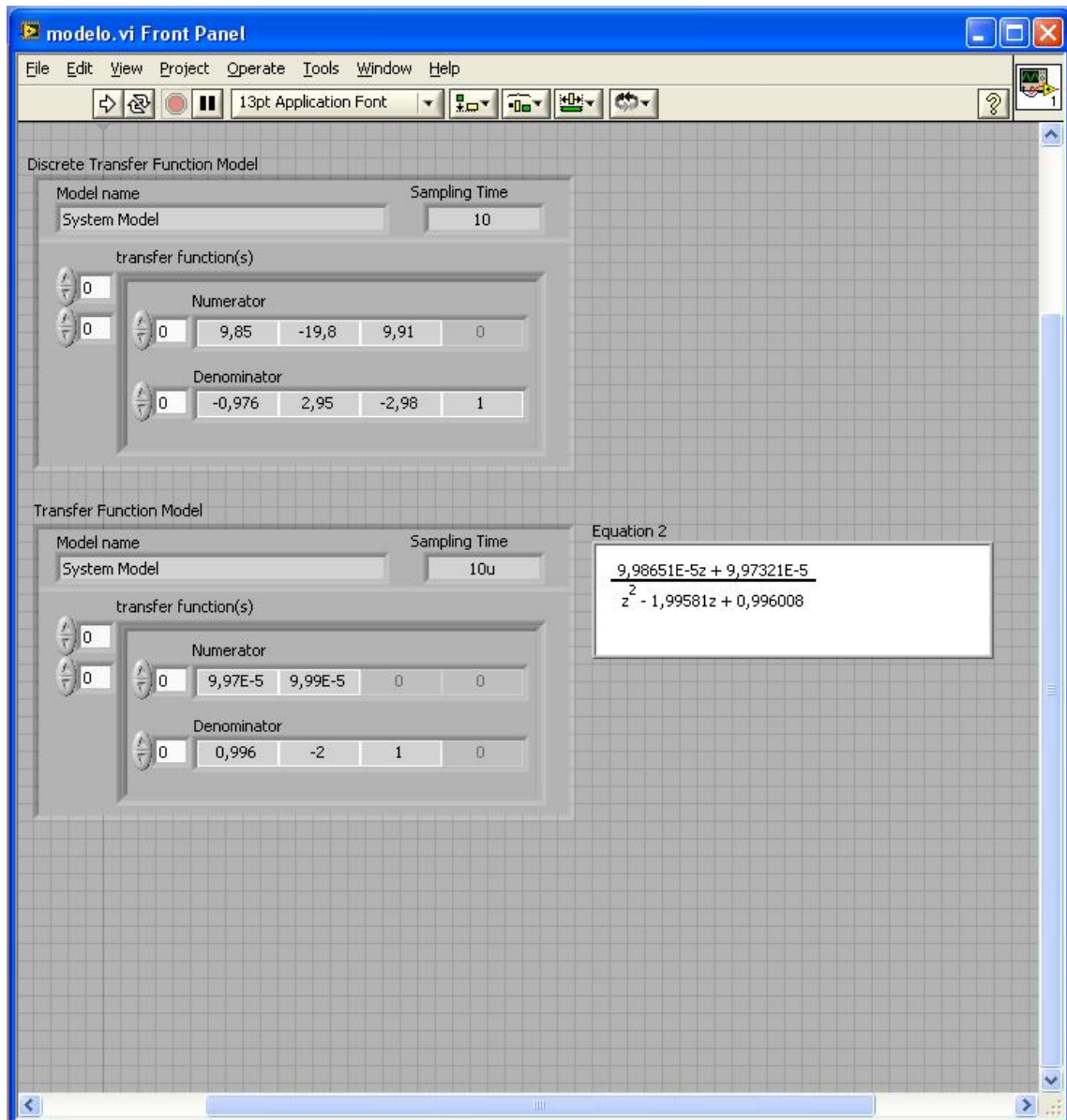


Figura 5.13: Função de Transferência e Função de Transferência Discretizada do Modelo Tri-Compartimental.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

Considerando a função de transferência 4.7 para um modelo tri-compartimental os parâmetros das equações 4.8, 4.9 e 4.10 são obtidos a partir dos parâmetros farmacocinéticos, provenientes do fármaco em questão. Assim os parâmetros do modelo podem ser definidos por Beths e Marsh, por exemplo, no uso do hipnótico propofol. Para facilitar a inserção de novos parâmetros de acordo com o fármaco utilizado no momento da anestesia, foi desenvolvida uma interface chamada modelos, figura 5.14, que apresenta uma *combo box* para a selecção dos parâmetros a serem utilizados. Após a selecção, os parâmetros são inseridos na função de transferência e então o programa da figura 5.15 é executado gerando o modelo a partir dos parâmetros seleccionados.

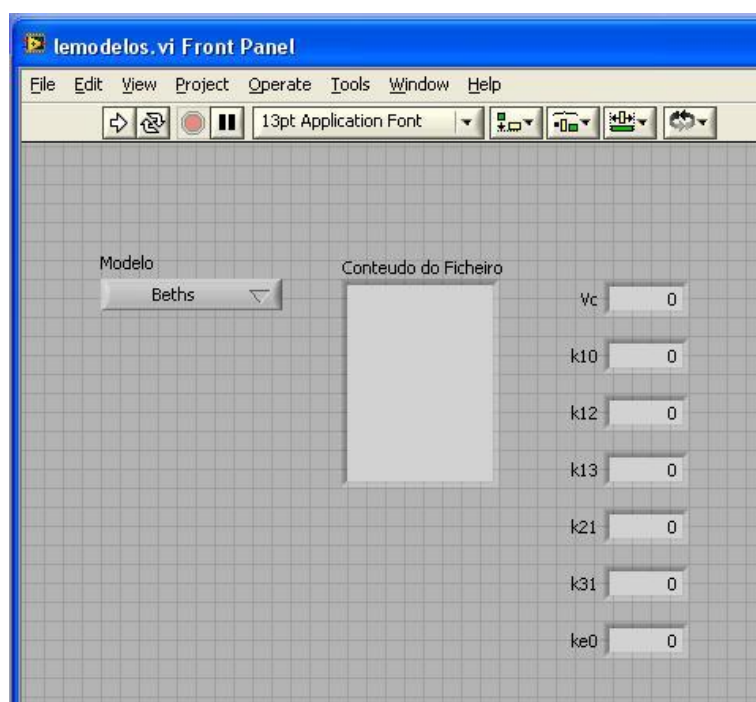


Figura 5.14: Interface para determinação do modelo farmacocinético a ser utilizado pelo software TCI.

A integração da subrotina *equações* na subrotina *modelos* originou uma nova subrotina denominada *parâmetros*, figura 5.15, que a partir da inserção do peso e selecção dos parâmetros, calcula através do modelo farmacocinético, a velocidade

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

em  $ml/h$  para ser fornecida a bomba de infusão.

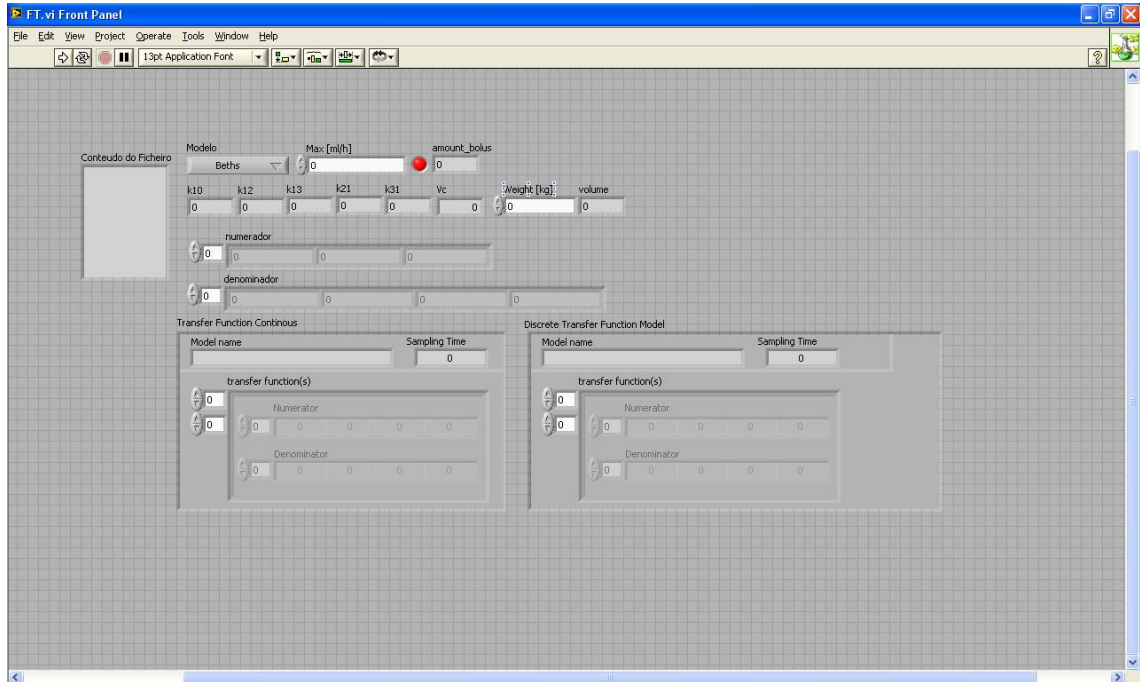


Figura 5.15: Interface para implementação dos parâmetros farmacocinéticos no modelo tri-compartimental.

Considerando que a implementação de subrotinas:

- permite utilizar o código produzido, evitando a sua duplicação;
- reutiliza o código idêntico em diferentes pontos do programa sem alterações;
- verifica os erros do código em porções menores;
- facilita a interpretação do programa como um todo;

- isola a função dentro do código fornecendo para o programa principal apenas um valor, minimizando questões relacionadas com erros na lógica ou a interacção de funções sem relação directa.

O programa *parâmetros*, figura 5.15, passou a ser a base para desenvolver os três procedimentos do sistema TCI: infusão contínua, *Cp* e bolus. Assim a subrotina *infusão*, para controlo de uma infusão contínua, figura 5.16, tem agregada todas as subrotinas descritas até o momento. A subrotina possui três campos:

- Inf [*ml/h*]: recebe o valor da velocidade de infusão a ser mantida;
- Max [*ml/h*]: recebe o valor máximo que poderá ser atribuído a velocidade. Esse campo é apenas um limite redundante, de um alarme já existente na bomba de infusão que não permite a infusão acima de uma determinada velocidade. Dessa forma se uma velocidade superior a permitida for inserida pelo clínico, por distração, o programa não executará a infusão enquanto fora dos limites;
- Infusion [*ml/h*]: é a visualização da saída do modelo farmacocinético.

Através dessa subrotina é possível controlar, com a interacção do modelo farmacocinético, uma infusão a uma velocidade constante.

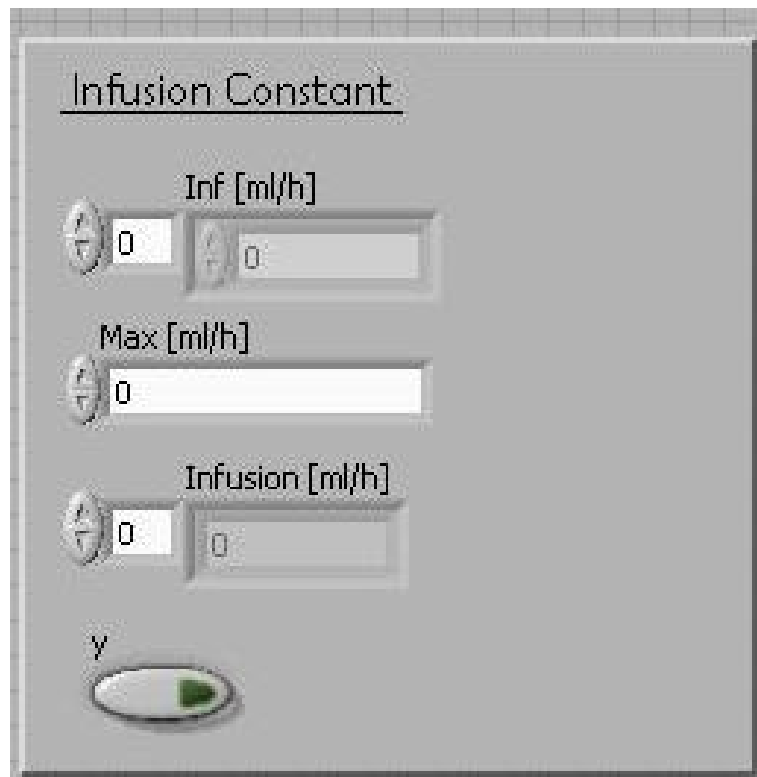


Figura 5.16: Interface para administração de uma infusão à velocidade constante.

Com a infusão contínua implementada passou-se ao desenvolvimento do controlo da  $C_p$ , que foi dividido em duas fases:

1. **Controlador para  $C_p$ :** uma lógica do comportamento de  $C_p$  foi desenvolvida considerando:
  - Se  $C_p$  alvo (desejado) maior que  $C_p$  actual: uma infusão rápida é utilizada para atingir um valor próximo ao alvo e a seguir a infusão passa para modo de manutenção;
  - Se  $C_p$  alvo igual ao  $C_p$  actual: a infusão fica suspensa até a  $C_p$  actual ser inferior a alvo para a infusão entrar em modo de manutenção;

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

---

- Se  $C_p$  alvo menor que  $C_p$  actual: a infusão fica suspensa até  $C_p$  atingir o valor alvo.

Um programa foi desenvolvido usando a subrotina *infusão*, figura 5.16 como base. A interface da nova subrotina  $C_p$ , figura 5.17 apresenta:

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

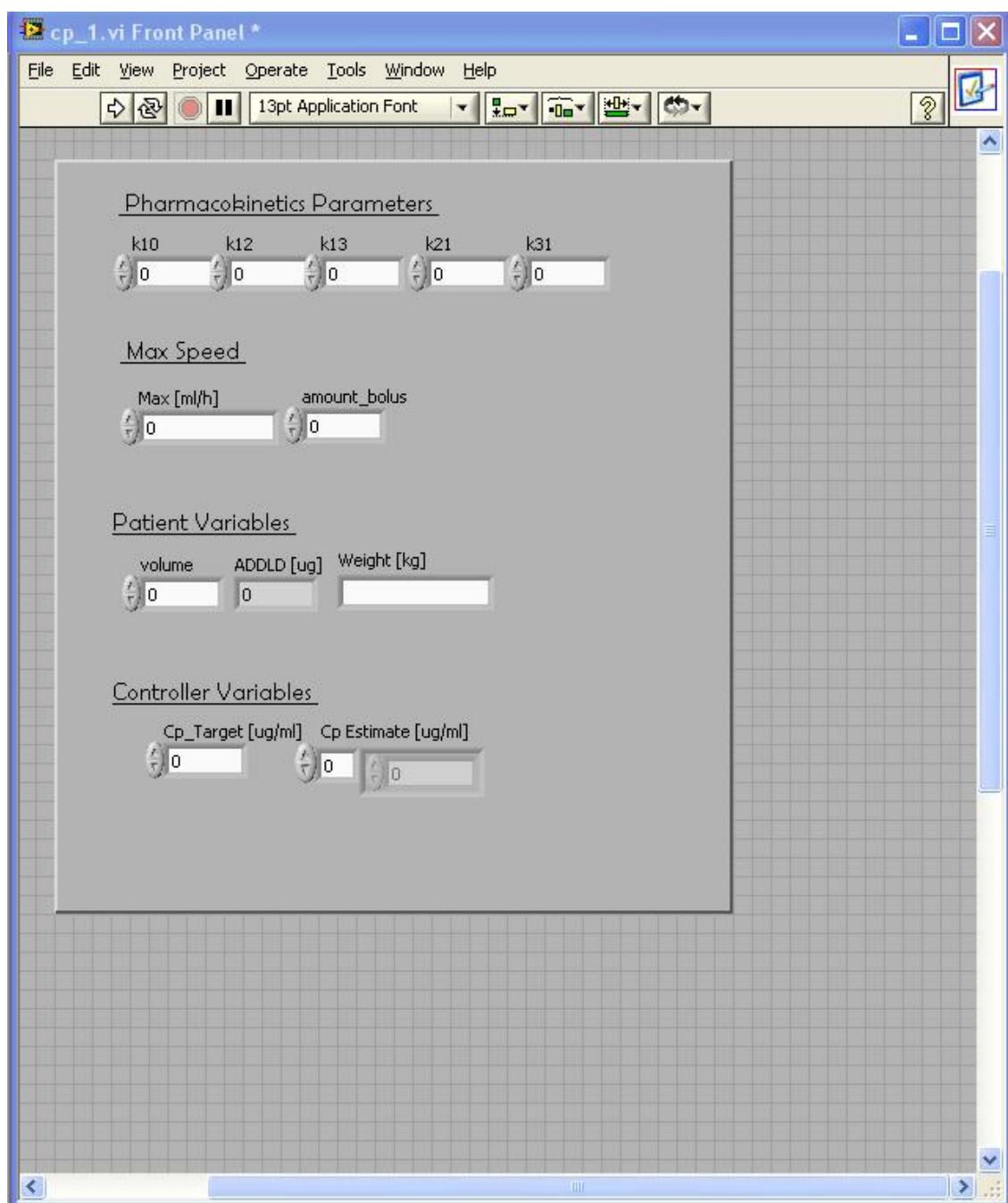


Figura 5.17: Interface para Controlo de  $C_p$ .

- Pharmacokinetics Parameters: Campos para a inserção dos parâmetros

farmacocinéticos de acordo com o fármaco escolhido;

- Max: Campo para a entrada do valor máximo permitido para a velocidade de infusão;
- volume: O valor do volume do compartimento central do paciente proveniente de cálculos com o peso do paciente. Ao dividir a massa do fármaco, obtida como saída do sistema farmacocinética, pelo volume do compartimento central do paciente, obtém-se a  $C_p$  actual;
- weight: O campo para inserção do peso do paciente;
- ADDLD: A dose para infusão rápida ou ADDLD (*additional loading dose*);
- $C_{pTarget}$ : O campo para inserção do valor desejado para  $C_p$ , ou  $C_p target$ ;
- Cp Estimate: O campo com a visualização de  $C_p$  actual teórica.

Através da subrotina  $C_p$  é possível, através da inserção dos parâmetros farmacocinéticos, do peso do paciente e de um valor para  $C_p$ , obter a  $C_p$  estimada (teórica). Deve-se considerar sempre que não existe nenhum tipo de sensor a medir em tempo real a concentração no plasma, assim o modelo matemático é usado para estimar a  $C_p$ , simulando a eliminação do fármaco bem como a transferência entre compartimentos (2).

2. **Controlador para Manutenção:** a dose a ser infundida para que uma determinada  $C_p$  seja mantida, considerando eliminações e transferências entre compartimentos, é calculada segundo a equação (2), (15) e (25):

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

$$u'(t) = V_c \cdot NC_c \cdot M_p \cdot (k_{10} + k_{12} \cdot e^{-k_{21} \cdot t} + k_{13} \cdot e^{-k_{31} \cdot t}) \quad (5.1)$$

Onde:

- $V_c$ : compartimento central, parâmetro farmacocinético;
- $NC_c$ : valor alvo para concentração plasmática;
- $M_p$ : massa do paciente;
- $k_{10}, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$ : parâmetros farmacocinéticos do modelo a ser utilizado.

Essa equação foi implementada na lógica *manutenção*, figura 5.18 que apresenta:

The image shows a software interface for the 'Manutenção' (Maintenance) subroutine. It is organized into three distinct sections, each with a title and several input fields. The first section, 'Pharmacokinetic Parameters', contains five input fields labeled k10, k12, k13, k21, and k31, all of which have the value 0. The second section, 'Patient Variables', contains three input fields labeled dif, volume, and Cp\_Target [ug/ml], also all set to 0. The third section, 'Mantain Dose', contains two input fields labeled u'(t) and Weight [kg], with u'(t) set to 0 and Weight [kg] currently empty. Each input field is accompanied by a small circular control knob.

Figura 5.18: Interface da subrotina Manutenção.

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

---

- Campos para a inserção dos parâmetros farmacocinéticos de acordo com o fármaco escolhido;
- dif: Campo com a visualização da diferença entre  $C_p$  alvo e  $C_p$  actual;
- O valor do volume do compartimento central do paciente proveniente de cálculos com o peso do paciente. Ao dividir a massa do fármaco, obtida como saída do sistema farmacocinética, pelo volume do compartimento central do paciente obtém-se a  $C_p$  actual;
- O campo para inserção do valor desejado para  $C_p$ , ou o  $C_p$  target;
- O campo com a visualização do valor da dose de manutenção a cada interacção;
- O campo para inserção do peso do paciente.

O programa de manutenção é utilizado sempre que é necessário manter o valor alvo de  $C_p$ , logo passou a ser uma subrotina do programa principal.

Após implementar, simular, corrigir e testar separadamente as subrotinas *infusão*,  $C_p$  e *manutenção*, a implementação de um controlador capaz de responder a uma ordem de infusão, *bolus* ou  $C_p$  resultou na integração das três subrotinas em uma única denominada TCI. Por uma questão de complexidade, a tarefa de implementação foi dividida em dois passos: no primeiro a subrotina *infusão* foi otimizada dando origem a subrotina *controlador*. Essa subrotina possui basicamente as mesmas funções da subrotina *infusão* apenas com a adição de uma funcionalidade que é o *bolus* (infusão rápida).

O clínico através da interface *controlador*, figura 5.19, pode administrar uma dose específica, como por exemplo 5ml, que será infundida com a velocidade

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

máxima da bomba infusora, ou seja, o bolus é uma dose administrada rapidamente, que tem por objectivo produzir um efeito imediato, numa situação adversa como por exemplo, durante um estímulo doloroso ou mesmo durante a manutenção anestésica quando o paciente reage devido a superficialização da anestesia.

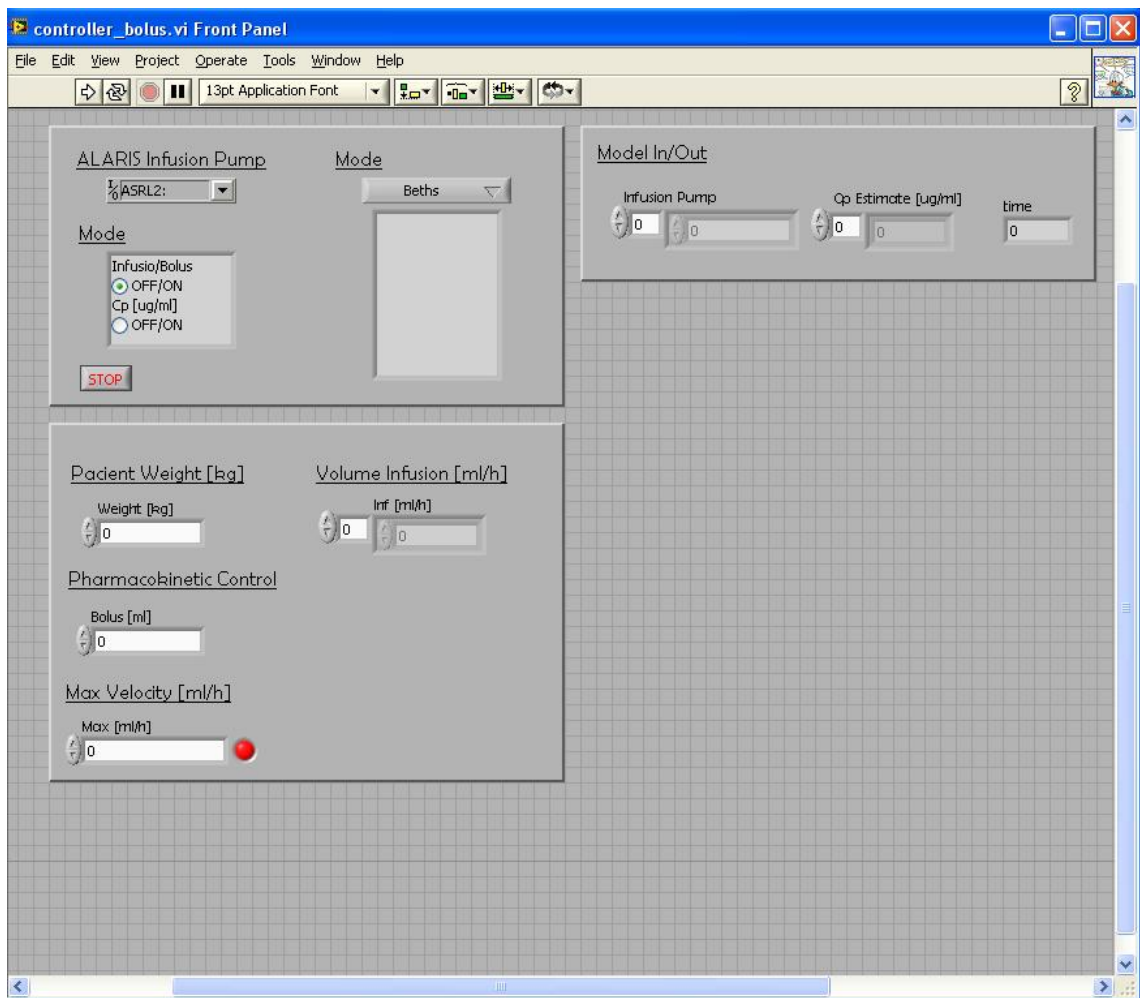


Figura 5.19: Interface Controlador.

No segundo passo de implementação utilizou-se a subrotina *controlador* para acrescentar a subrotina *Cp*. O resultado foi o programa intitulado *TCI*, figura 5.20, com boa parte das funcionalidades desejadas no início do desenvolvimento

do software TCI.

O programa ASYS quando estiver completamente desenvolvido será submetido a testes laboratoriais, em animais e humanos. Considerando essa linha de pesquisa e desenvolvimento ao implementar a rotina *TCI*, foi programado para comportar uma bomba infusora e assim utilizar apenas um fármaco. A investigação na anestesia veterinária desenvolveu um modelo farmacocinético para o propofol para ser utilizada com cães. A possibilidade de comparar resultados e testar modelos veterinários e humanos, fez com que os dois primeiros modelos inseridos para teste na lógica TCI, fossem para o hipnótico propofol, assim o modelo veterinário desenvolvido por Beths e o humano por Marsh.

A interface, figura 5.20 apresenta 4 quadros:

1. Comunicação, Modelo e Modo de Infusão: Esse quadro apresenta a *combo box* para definição da porta de comunicação entre o dispositivo e o computador; uma segunda *combo box* para definição do modelo farmacocinético a ser utilizado, segundo a escolha do fármaco e uma *check point* para definir qual o modo de infusão utilizada durante a simulação.
2. Parâmetros Paciente/Infusão: Nesse quadro é inserido o peso do paciente para cálculos do modelo e o valor da infusão, ou do bolus ou de  $C_p$  desejados, conforme a escolha no quadro 1. O campo Max [ $ml/h$ ] deve ser preenchido independente da escolha do modo utilizado uma vez que limita a velocidade máxima do dispositivo de infusão. Caso não seja preenchido o programa não é executado.
3. Modelo: Esse quadro apresenta a cada interação (10s) os valor teóricos obtidos através do modelo farmacocinético. Caso o modo escolhido no quadro 1 tenha sido  $C_p$ , o quadro 3 fornecerá o valor da velocidade de infusão para a bomba. Caso o modo escolhido no quadro 1 tenha sido infusão, o quadro 3 fornecerá o valor da  $C_p$  teórica do paciente naquele

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

instante. Esse quadro apenas permite a visualização dos dados.

4. Gráficos: Esse quadro apresenta as variáveis do quadro 3 na forma de representação gráfica que muitas vezes facilita a leitura por parte do clínico.

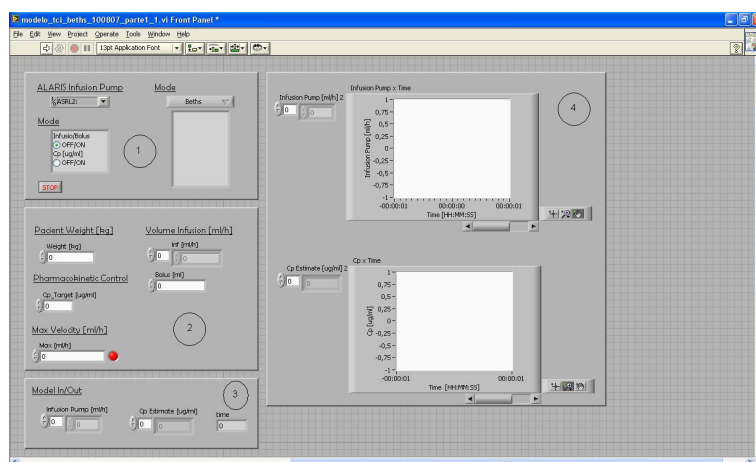


Figura 5.20: Interface para controle de uma bomba de infusão através do sistema TCI.

Todas as variáveis que compõem o programa ASYS com relevância para posterior análise são guardadas no arquivo gerado no início do processo com o código do paciente. O programa ASYS quando utilizado automaticamente permite gerar um arquivo com todas as variáveis relevantes para análise posterior, como o peso do paciente, infusões, concentrações, velocidades de infusão e parâmetros farmacocinéticos utilizados.

Esse programa foi testado em modo de simulação, apresentando resultados satisfatórios e compatíveis em comparação com outro *software* utilizado para a mesma finalidade. Esses testes serão apresentados no próximo capítulo *Resultados*.

A integração final do programa de controle com a interface gráfica, os tempos de comunicação entre monitores e dispositivo controlado, bem como todos os

## 5.2 Componentes Sistema ASYS

---

parâmetros, descrições, simulações e testes inerentes ao desenvolvimento do algoritmo final, serão discutidos no capítulo Conclusões e Trabalhos Futuros.

O terceiro componente de um sistema TCI, como foi referido no capítulo 3, é o dispositivo de infusão a ser controlado pelo computador ou micro processador, o qual já foi amplamente descrito em detalhe nos capítulos 1 e 2.

# Capítulo 6

## Resultados

”It does not matter how slowly you go, so long as you do not stop.” Confucius

### 6.1 Introdução

O capítulo de Resultados apresenta:

- Resultados obtidos com controlo manual da infusão em ratos e cães;
- Resultados obtidos na simulação com modelos farmacocinéticos;
- Resultados comparativos entre o *software* ASYS e outros *software* TCI;
- Resultados obtidos com o controlo da bomba infusora com o uso parcial da lógica dos sistemas TCI.

Todos os resultados aqui apresentados são parte da conclusão da implementação do *software* ASYS. Para que esses resultados fossem obtidos inúmeros teste foram executados até a finalização de cada etapa:

1. Comunicação;
2. Lógica para aquisição de dados;
3. Interacção entre monitores e dispositivo de infusão não controlado;
4. Controlo da bomba infusora.

Esses teste passam agora a ser parte integrante dos futuros testes das seguintes etapas:

1. Interação entre monitores e dispositivo de infusão sob controlo;
2. Testes em vazio com o sistema TCI ASYS completo;
3. Teste laboratorial em animais;
4. Validação clínica (humanos).

### 6.1.1 Controlo Manual da Infusão em Ratos e Cães

Na prática da Medicina Veterinária não é muito vulgar a utilização da instrumentação usada em blocos cirúrgicos (humana) para animais de pequeno porte ou de companhia. Logo a necessidade da incorporação e adaptação de tecnologias para animais é cada vez mais urgente e evidente, visando melhorar a qualidade dos serviços prestados aos animais, a sua segurança e o bem estar.

No desenvolvimento deste trabalho a interacção com o meio Veterinário foi intensa. A utilização de um *software* TCI já havia sido iniciada no Hospital Veterinário da Universidade do Porto (HVP), utilizando o monitor fisiológico DATEX©, monitor de actividade cerebral Danmeter - CSI (Cerebral State Index) e uma bomba de infusão ASENA®.

Com o projecto do desenvolvimento de um *software* ASYS para controlo por sistema TCI foi agregada a tarefa de desenvolver um eléctrodo para monitores de actividade cerebral, passível de ser utilizado em ratos e cães.

Os eléctrodos para monitorização de humanos, com o monitor BIS existentes, são apresentados na figura [6.1](#):



Figura 6.1: Tipos de eléctrodos utilizados para a monitorização da actividade cerebral do monitor *BIS<sup>TM</sup>*.

Esses eléctrodos possuem um posicionamento específico na cabeça de um ser humano, figura 6.2:

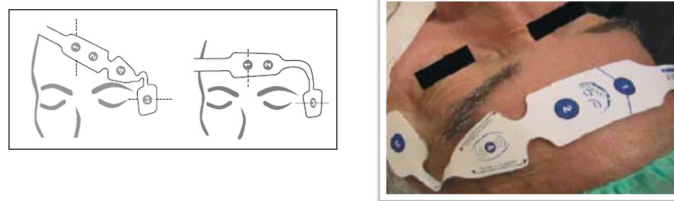


Figura 6.2: Posição padrão para fixação do eléctrodo utilizado na monitorização cerebral.

Para a adaptação desses eléctrodos, num primeiro momento foi utilizado uma configuração que substituíu os autocolantes por agulhas que eram cuidadosamente inseridas sob a pele do animal já anestesiado. Essa configuração apresentava a componente EMG de tal forma, que contaminava o sinal da actividade cerebral.

Na segunda adaptação utilizaram-se garras metálicas, figura 6.3, que apenas prendiam a pele durante a monitorização. A primeira experiência com as garras foi feito em ratos, figura 6.4, para uso laboratorial na Universidade de Trás - os- Montes e Alto Douro (UTAD), sob a orientação de um clínico veterinário responsável pela manipulação do animal.



Figura 6.3: Adaptação dos eléctrodos utilizados em humanos para serem utilizados por ratos e cães.



Figura 6.4: 1º Teste com eléctrodo adaptado em ratos.

As garras foram fixadas com o rato sob influência do anestésico volátil isoflurano; o anestésico foi suspenso até o rato recobrar e novamente o anestésico foi administrado visando detectar se os eléctrodos mediam a alteração do nível

anestésico. Os resultados foram positivos e a partir desse momento as garras passaram a ser utilizadas em mais trabalhos de investigação que correlacionassem o anestésico e o nível de profundidade anestésica.

Com resultados tão positivos em ratos, as garras foram testadas em cães, figura 6.5, apresentando num primeiro momento resultados tão positivos quanto em ratos. Os estudos farmacocinéticos em cães também passaram a ser desenvolvidos com a monitorização da actividade cerebral, com o auxílio das garras para eléctrodo do *BIS<sup>TM</sup>*. Contudo o sinal da actividade cerebral não retrata correctamente o nível de profundidade anestésica nos cães. Considerando esse problema, continua-se a pesquisar quais podem ser as componentes de interferência na medição com as garras, ou um melhor posicionamento para os eléctrodos afim de resultar em um sinal com fiabilidade clínica suficiente para a prática veterinária.

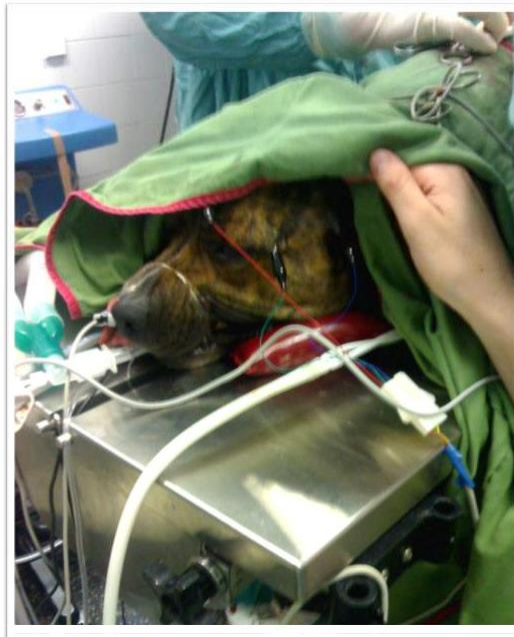


Figura 6.5: 1º Teste com eléctrodo adaptado em cães.

Com a monitorização da actividade cerebral em animais em estudo e com os primeiros resultados no controlo manual da bomba de infusão, uma rotina, figura

6.6, composta por monitor cerebral e bomba de infusão foi desenvolvida para ser testada em ratos.

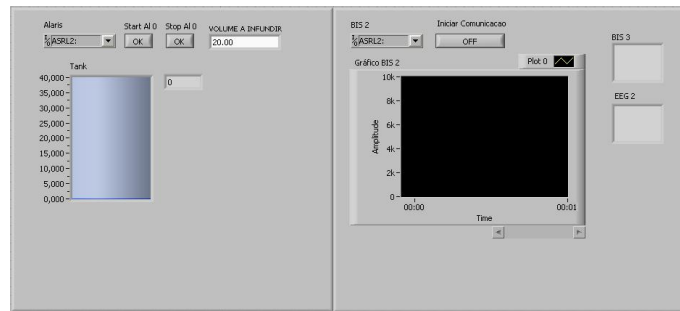


Figura 6.6: Interface para controlo manual da bomba de infusão e monitorização da actividade cerebral em ratos.

A experiência foi feita na UTAD, figura 6.7, sendo o procedimento anestésico executado por um veterinário habilitado em experiências laboratoriais em seres vivos.



Figura 6.7: Primeira Monitorização da actividade cerebral com infusão intravenosa em ratos feito pelo *software* ASYS.

O estudo da farmacocinética dos animais com a monitorização da actividade cerebral resultou em uma publicação na European Control Conference (11) com a co-autoria deste trabalho. O teste foi então repetido em cães resultado no trabalho publicado na conferência Mediterranean Conference on Control and Automation (8).

### 6.1.2 Simulação com modelos farmacocinéticos e Comparação entre o *software* ASYS e outros programas TCI

O grupo de estudo no qual esse projecto se encontra inserido, desempenha actividade clínica no Hospital Geral de Santo António (HGSA) e Hospital Veterinário do Porto. No HGSA as salas cirúrgicas de Neurocirurgia e Urologia estão equipadas com sistemas TCI que são utilizados pelos investigadores do grupo.

O sistema TCI utilizado é Rugloop, já mencionado no capítulo do Estado da Arte, desenvolvido pelo grupo de investigação Belga que é coordenado pelo Anestesiologista Professor Michel MRF Struys. Logo tornou-se evidente a escolha pela comparação com o *software* Rugloop, uma vez que é o instrumento referência na investigação clínica do grupo e um dos mais utilizados na investigação da anestesia em todo o mundo. No entanto para alguns teste em simulação, foi ainda desenvolvido um algoritmo com os modelos farmacocinéticos em Matlab.

#### 6.1.2.1 Testes

Os testes foram desenvolvidos com a finalidade de reproduzir práticas anestésicas como: bolus, infusão contínua e controlo da concentração plasmática.

O primeiro teste foi desenvolvido utilizando os programas:

- Rugloop I - Simulação: *software* que apresenta uma opção para simulação dos modelos farmacocinéticos. Os parâmetros farmacocinéticos podem se

alterados conforme a necessidade na utilização de modelos pouco usuais, como por exemplo, para uso veterinário.

- Rugloop II - Vet: *software* desenvolvido para uso veterinário, utilizado no HVP.
- Matlab: algoritmo implementado com o modelo farmacocinético para uso veterinário, Beths.
- ASYS: *software* com a implementação dos parâmetros farmacocinéticos Beths.

No *software* ASYS a rotina utilizada para este teste em modo simulação foi a denominada TCI, já descrita no capítulo anterior. O teste consiste em administrar 5ml de propofol (anestésico) a um cão de 30kg, com uma velocidade infusão máxima de 600ml/h.

- **Teste 1:** Parâmetros Farmacocinéticos: Beths.

Peso: 30kg.

Protocolo: bolus 5ml.

Os resultados são apresentados na tabela 6.1, onde para cada sistema são relacionadas concentrações plasmáticas com as velocidades de infusão, durante o período de simulação de 50s.

Tempo(s)	Vel.Inf(ml/h)	*Cp Rugloop I [ug/ml]	Cp Rugloop II Vet	Cp Matlab	Cp ASYS
0	1200	0	0	0	0
10	600	1,4114	1,4114	1,4114	1,4137
20	0	2,0911	2,0911	2,0911	2,09112
30	0	2,0528	2,0528	2,0528	2,05275
40	0	2,0152	2,0152	2,0152	2,01515
50	0	1,9784	1,9784	1,9784	1,97828

Tabela 6.1: Tabela Bolus 5ml - Parâmetros Farmacocinéticos para Propofol - Beths (\*Cp - Concentração Plasmática).

A figura 6.8, apresenta o gráfico que demonstra não existir diferença considerável entre os sistemas utilizados para administrar o bolus de 5ml. O desvio padrão, entre as concentrações plasmáticas durante as diferentes infusões, é nulo para todas as concentrações.

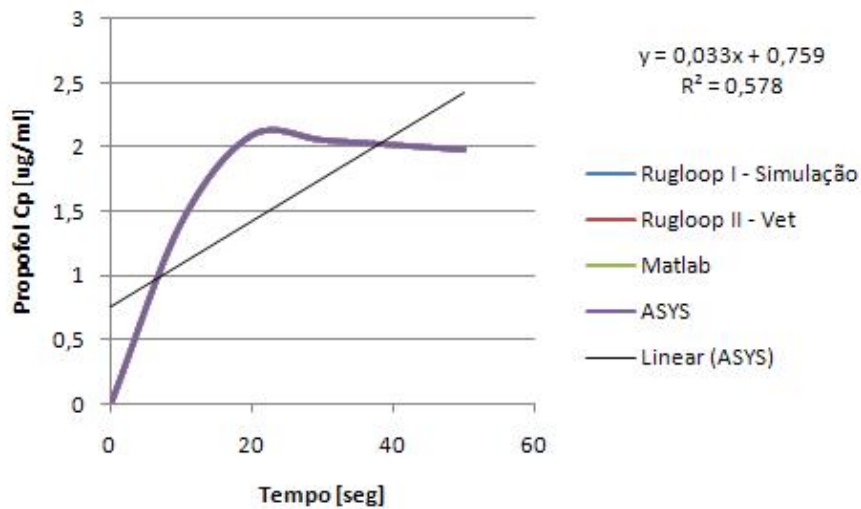


Figura 6.8: Gráfico para Bolus 5ml - Propofol Cp [ug/ml] x Período de Estudo.

O segundo teste utilizou mais uma vez a rotina denominada TCI. O teste consiste em utilizar os parâmetros farmacocinéticos para o propofol, obtidos por Marsh, para administrar 10ml de propofol (anestésico) num homem com 70kg, a uma velocidade infusão máxima de 1200ml/h.

- **Teste 2:** Parâmetros Farmacocinéticos: Marsh.

Peso: 70kg.

Protocolo: bolus 10ml.

O teste foi desenvolvido utilizando os *softwares*:

- Rugloop I

- Rugloop II

Tal como no teste anterior e ainda:

- Rugloop II - Urologia: *software* utilizado no bloco cirúrgico da Urologia para controlo da anestesia.
- Rugloop II - Neurologia: *software* utilizado no bloco cirúrgico da Neurologia para controlo da anestesia.
- ASYS: *software* com a implementação dos parâmetros farmacocinéticos Beths.

Os resultados são apresentados nas tabelas 6.2 e 6.3, onde para cada sistema TCI, são relacionadas concentrações plasmáticas (valor do início de cada período de 10s) com as velocidades de infusão, durante o período de simulação de 40s.

	Rugloop I Simulação		Rugloop II Urologia		Rugloop II Neurologia Neurologia	
	vel.Inf.	*Cp	vel.Inf.	*Cp	vel.Inf.	*Cp
Tempo [s]	ml/hr	ug/ml	ml/hr	ug/ml	ml/hr	ug/ml
0	1200	0	1200	0	1200	0
10	1200	2,04	1200	1,9552	1200	1,8728
20	1200	3,99	1200	3,9383	1200	3,8419
30	0	5,86	27,72	5,8083	51,12	5,7735
40	0	5,6	0	5,6483	0	5,6683

Tabela 6.2: Tabela Bolus 10ml - Parâmetros Farmacocinéticos para Propofol - Marsh (\*Cp - Concentração Plasmática).

	Rugloop II Vet		ASYS	
	vel.Inf.	*Cp	vel.Inf.	*Cp
Tempo [s]	ml/hr	ug/ml	ml/hr	ug/ml
0	1200	0	1200	0
10	1200	1,6635	1200	2,0417
20	1200	3,6704	1200	3,9929
30	183,96	5,5716	0	5,8574
40	0	5,8727	0	5,59

Tabela 6.3: Tabela Bolus 10ml - Parâmetros Farmacocinéticos para Propofol - Marsh.

A tabela 6.4 apresenta o desvio padrão para os valores de concentração plasmática demonstrando não haver diferença relevante entre os sistemas utilizados.

Período	10s	20s	30s	40s
Media	1,9143	3,8867	5,77416	5,67586
Desvio Padrão	0,15644	0,13547	0,11884	0,11477

Tabela 6.4: Tabela com análise para desvio padrão da Concentração Plasmática.

A tabela 6.4 apresenta valores diferentes de zero diferindo do teste 1. Os diferentes *softwares* utilizados nesse teste apresentarem valores reais fornecidos pela bomba infusora. Logo os valores de infusão passam a ser diferentes por serem provenientes de um controle com realimentação da bomba. Com isso os *softwares* buscam a minimização do erro entre a infusão real e a calculada gerando valores diferentes para simulação e aplicação prática.

A figura 6.9, apresenta o gráfico que demonstra não existir diferença considerável entre os sistemas utilizados para administrar o bolus de 10ml. Na figura 6.10 são apresentados os pontos de dispersão dos diferentes sistemas.

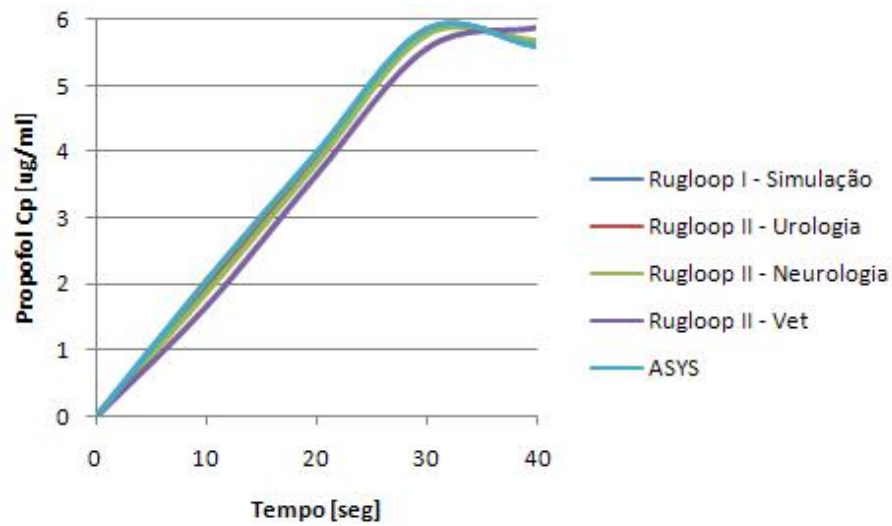


Figura 6.9: Gráfico para Bolus 10ml - Propofol Cp [ug/ml] x Período de Estudo

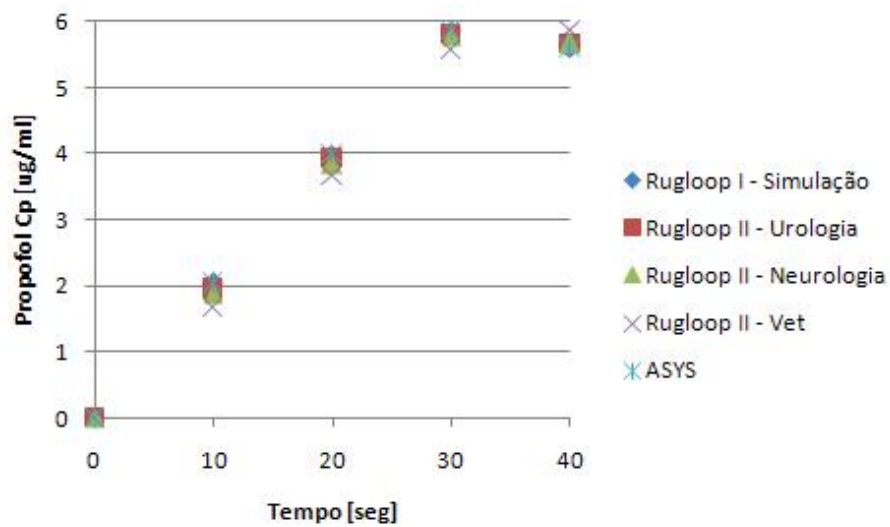


Figura 6.10: Gráfico de Dispersão para Bolus 10ml - Propofol Cp [ug/ml] x Período de Estudo

O terceiro teste utilizou a rotina denominada TCI do *software* ASYS. O teste consiste em utilizar os parâmetros farmacocinéticos para o propofol, obtidos por

Beths, fixar o valor alvo de  $Cp=3$  até entrar de novo em modo manutenção e então alterar o valor alvo  $Cp=5$  até entrar no modo manutenção. O teste foi executado supondo-se um cão com  $30kg$ , a uma velocidade máxima de infusão de  $600ml/h$ .

- **Teste 3:** Parâmetros Farmacocinéticos: Beths.

Peso:  $30kg$ .

Protocolo:  $Cp = 3$  - período de estabilização -  $Cp = 5$ .

O teste foi desenvolvido utilizando os programas:

- Rugloop II - Vet
- ASYS

Os resultados obtido pelo *software* ASYS são apresentados na tabela [6.5](#), que relaciona a  $Cp$  alvo, com a  $Cp$  instantânea e o tempo.

ASYS			
Tempo	Propofol Cp	Propofol Ct	Vel. Infusão
	*Cp	**Ct	Vel.Inf.
s	ug/ml	ug/ml	ml/hr
0	0	3	0
10	0	3	600
20	0,7056	3	600
30	1,3984	3	600
40	2,0784	3	600
50	2,7459	3	127,2
60	2,8453	3	127,2
70	2,9428	3	127,2
80	3,03	3	0
90	3,08	5	0
100	2,93	5	600
110	3,5812	5	600
120	4,2216	5	498,99
130	4,7316	5	498,99
140	5,23	5	226,02
150	5,4	5	0

Tabela 6.5: Tabela Resultados ASYS Cp=3 / Cp=5. (\*Cp - Concentração Plasmática Teórica, \*\*Ct - Concentração Plasmática Teórica Alvo.)

Os resultados obtido pelo *software* Rugloop II Vet é apresentado na tabela 6.6, onde relaciona a Cp alvo, com a Cp instantânea e o período de estudo.

Rugloop II Vet			
Data / Tempo	Propofol Cp	Propofol Ct	Vel. Infusão
	*Cp	**Ct	vel.Inf.
	ug/ml	ug/ml	ml/hr
08/13/2007 12:32:34.4	0	3	0
08/13/2007 12:32:36.6		3	600
08/13/2007 12:32:46.5	2,0002	3	176,6
08/13/2007 12:32:56.5	2,9778	3	42,81
08/13/2007 12:33:06.5	2,9995	3	33,46
08/13/2007 12:33:07.0	3	5	537,17
08/13/2007 12:33:17.7	5,0219	5	53,08
08/13/2007 12:33:18.3	5,0007	5	50,15
08/13/2007 12:33:27.8	4,9988	5	55,06

Tabela 6.6: Tabela Resultados Rugloop II Vet Cp=3 / Cp=5.

Os resultados vêm demonstrar que a rotina TCI do *software* ASYS demora mais tempo para alcançar o valor de  $C_p$  alvo além de apresentar um *overshoot* no valor de  $C_p$  alvo, o que fisicamente representaria fármaco a mais sendo infundido no paciente. Esse *overshoot* deve-se à primeira implementação do controlador seguindo o conceito: o modo manutenção inicia assim que  $(NCc - Cc)$  for menor que 0,3, considerando  $NCc$  como valor alvo da concentração plasmática e  $Cc$  como valor actual da concentração plasmática teórica.

Verificou-se que o valor 0,3 apesar de representar um pequena diferença entre valor real e desejado, influenciava de forma substancial o cálculo das doses seguintes de infusão, como pode ser verificado através do *overshoot* da tabela 6.6. A condição de manutenção foi altera para um novo valor na diferença entre o valor desejado e o real de modo a minimizar o *overshoot*.

O *software* Rugloop II Vet apresenta nesse teste melhor desempenho em relação ao ASYS, alcançando rapidamente o valor alvo sem apresentar *overshoot* ou qualquer outro tipo de oscilação no controlo da infusão.

O quarto teste utilizou a rotina denominada TCI do *software* ASYS. O teste consiste em utilizar os parâmetros farmacocinéticos para o propofol, obtidos por Marsh, fixar o valor alvo de  $Cp=3$  até entrar de novo em modo manutenção e então alterar o valor alvo  $Cp=5$  até entrar no modo manutenção. O teste foi executado supondo-se um homem com  $70kg$ , a uma velocidade máxima de infusão de  $1200ml/h$ .

- Teste 4: Parâmetros Farmacocinéticos: Marsh.

Peso:  $70kg$ .

Protocolo:  $Cp = 3$  tempo  $Cp = 5$ .

O teste foi desenvolvido utilizando os *softwares*:

- Rugloop II - Vet
- Rugloop II - Urologia
- Rugloop II - Neurologia
- ASYS

Os resultados obtidos são apresentados nas tabelas [6.7](#), [6.8](#), [6.9](#) e [6.10](#) onde para cada sistema TCI, são relacionadas concentrações plasmáticas alvo com a  $Cp$  instantânea e o período de estudo.

HVP		
Propofol Cp	Propofol Ct	Vel.Inf
Cp	Ct	Vel.Inf
ug/ml	ug/ml	ml/hr
0	3	1200
1,7351	3	680,63
2,9534	3	844,86
2,999	3	83,77
2,9999	3	82,95
2,9995	3	82,84
2,9999	5	1200
4,782	5	142,6
4,9957	5	140,04
4,9992	5	137,39
5,0004	5	136,18
4,9999	5	135,99
4,9991	5	135,93
5,0008	5	134,4
	0	
		0

Tabela 6.7: Tabela Resultados Rugloop II Vet Cp=3 / Cp=5 - Marsh.

Urologia		
Propofol Cp	Propofol Ct	Vel.Inf
Cp	Ct	Vel.Inf
ug/ml	ug/ml	ml/hr
0	3	1200
1,7556	3	593,87
2,9944	3	777,02
3,0004	3	77,38
3,0003	3	77,17
2,9992	3	
2,736	5	1200
4,5992	5	133,74
4,9948	5	128,91
5	5	125,55
4,9996	5	125,32
	0	

Tabela 6.8: Tabela Resultados Rugloop II Urologia Cp=3 / Cp=5 - Marsh.

Neurologia		
Propofol Cp	Propofol Ct	Vel. Inf
Cp	Ct	Vel.Inf
ug/ml	ug/ml	ml/hr
0	3	1200
1,7003	3	624,69
2,9857	3	808,12
3,0008	3	77,17
3,0006	3	77,01
2,999	3	
3	5	1200
4,9358	5	162,51
4,9992	5	126,44
5,0002	5	125,46
4,9998	5	125,22
	0	
		0

Tabela 6.9: Tabela Resultados Rugloop II Neurologia Cp=3 / Cp=5 - Marsh.

ASYS		
Propofol Cp	Propofol Ct	Curr. rate
Cp	Ct	Rate c
ug/ml	ug/ml	ml/hr
0	3	1200
2,0417	3	523,68
2,8421	3	78,4
2,8494	3	90,9
2,87	3	77,21
2,9	3	76,52
2,9	5	1200
4,81	5	12,44
4,61	5	127,72
4,63	5	220,45
4,8	5	125,85
4,8	5	124
4,78	0	0

Tabela 6.10: Tabela Resultados ASYS Cp=3 / Cp=5 - Marsh.

O modo de manutenção estipula a partir da diferença ( $NCc - Cc$ ), qual a dose necessária para que a concentração actual se aproxima da concentração alvo. Somente após essa dose, inicia de facto a dose manutenção. O cálculo dessa dose no entanto não considera atrasos relativos ao modelo, a comunicação ou a dinâmica do *software*. O resultado é visível na tabela 6.10 onde na troca de  $Cp = 3$  para  $Cp = 5$ , a bomba infunde 1200ml/h e a seguir 12,44 o que faz a concentração plasmática oscilar demasiado. Assim o controlador utilizado nesse teste não considerava os atrasos do modelo fornecendo apenas as velocidades necessárias para atingir o valor desejado. O controlador foi modificado para calcular assim as doses considerando o valor actual infundido em ml, monitorizando em tempo real a bomba de infusão, minimizando erros.

Os resultados apresentados nas tabelas 6.8 e 6.9 demonstram a alteração rápida entre  $Cp$  e obtenção sem *overshoot* do valor alvo. Outro ponto a ser

observado nesses resultados são os valores de  $C_p$  que apesar de serem aplicados em sistemas ditos iguais, com os mesmos parâmetros farmacocinéticos, o mesmo paciente (em simulação) e o mesmo período de teste apresentam valores completamente diferentes para infusão e  $C_p$ .

Os resultados apresentados na tabela 6.7 mostra que Rugloop em relação aos outros sistemas Rugloop é mais lento até alcançar o valor  $C_p$  alvo e estabilizar em modo manutenção. Já os resultados obtidos com ASYS apresentados na tabela 6.10 demonstram ter o mesmo período para alcançar  $C_p$  alvo porém entra em modo manutenção em um valor inferior ao desejado, logo tornando o sistema mais lento na obtenção do valor alvo.

### 6.1.3 Controlo em Tempo Real da bomba infusora com o uso parcial da lógica dos sistemas TCI

Os teste de controlo em tempo real da bomba infusora utilizaram as rotinas de infusão, bolus e  $C_p$  do *software* ASYS. Após os teste em modo de simulação, o controlador foi modificado considerando os erros verificados até o momento.

A rotina TCI para ser utilizada em tempo real, foi testada com tempos de amostragem de 1s e 10s tanto para o modelo como para o controlador. Considerando-se a interação do modelo farmacocinético manteve-se o tempo de amostragem em 10s. Implementou-se infusão, bolus e  $C_p$  com um controlador e modelo com tempo de amostragem de 10s. Os testes iniciais resultaram num controlo eficiente da bomba de infusão, uma vez que esses testes continuam em desenvolvimento, não serão aqui apresentadas as tabelas comparativas ou gráficos que ilustrem sua actividade.

O artigo *Synchronization Software for Automation in Anesthesia* (9) relata em pormenor os primeiros testes com o *software* ASYS e o estudo da farmacocinética dos animais com a monitorização da actividade cerebral resultou em uma publicação na mesma conferência de: Nonlinear Modelling of Cerebral State

Index in Dogs com a co-autoria deste trabalho (7).

# Capítulo 7

## Conclusões

O objectivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um sistema TCI - *Target Controlled Infusion* incluindo a implementação de protocolos de comunicação, aquisição de dados, interface gráfica para interacção clínica e implementação da lógica de controlo das bombas infusoras.

O início de um projecto de engenharia dentro da área médica pressupõe na primeira fase a integração com a equipa médica: anestesista, enfermeiros e cirurgiões; a adequação do engenheiro dentro da rotina de um bloco cirúrgico considerando procedimentos rígidos para passagem e permanência no mesmo; na limitação inerente ao ambiente médico-hospitalar por espaço físico ou por ética; na ambientação com procedimentos e regras e por fim e não menos importante a interacção com troca de informação entre médicos e engenheiros para investigação interdisciplinar, resultando em avanço e aprimoramento.

Nessa integração também fazem parte, as rotinas dos hospitais veterinários e dos laboratórios institucionais que por sua vez acrescentam ainda mais integração, adequação, limites e ambientação, mas que resultam em mais interacção, mais informação, novas vertentes de pesquisa e colaboração na investigação entre a engenharia e a medicina.

O projecto iniciou-se com o desenvolvimento de protocolos de comunicação com um alto nível de fiabilidade, especificidade e robustez. Os protocolos para

---

comunicação entre dispositivos médicos acrescentaram através desse projecto: técnica na implementação das lógicas para detecção e correcção de erros; habilidade na compreensão de estruturas diferentes para protocolos de comunicação de dispositivos médico-hospitalares e fluidez para a elaboração de algoritmos para protocolos de comunicação sofisticados. A partir dessa experiência novos dispositivos e monitores já fazem parte da lista de material a ser inserido no *software* ASYS nos trabalhos futuros, como por exemplo, CSI (Cerebral State Index) do fabricante Danmeter, o monitor INVOS do fabricante Somanetics entre outros.

No *software* desenvolvido além da monitorização e aquisição foi integrado o controlo parcial da infusão com a interacção directa do clínico. Para a implementação do algoritmo de controlo foi necessário a aprendizagem completa dos modelos farmacocinéticos e toda a mecânica da farmacocinética e farmacodinâmica das drogas anestésicas usualmente utilizadas por aquele grupo clínico. Com o aprendizado assimilado desenvolveu os algoritmos de controlo já apresentados, utilizados para testes de simulação e prática. O estudo será mantido, focando no controlo total com realimentação dos monitores de actividade cerebral e de nocicepção (percepção de estímulo doloroso), controladores predictivos, participação na implementação dos controladores para anestesia veterinária.

A partir do contacto semanal com a rotina do bloco cirúrgico, foi possível desenvolver uma interface gráfica que reflectisse as necessidades do anestesista na monitorização das variáveis fisiológicas do paciente e no controlo da bomba de infusão, aliando as funcionalidades e requisitos básicos que um sistema TCI exige. A interface está em desenvolvimento contínuo, uma vez que a integração de novos monitores é feita considerando a evolução diária desses dispositivos, bem como a integração de novas tecnologias ao *software* como os sensores para anestesia e monitores de nocicepção.

Nos resultados, a implementação da lógica de controlo e testes para a sua validação, foi observado que o software TCI ASYS tem de possuir na sua lógica o controlo da bomba de infusão considerando o seu estado momentâneo, ou seja, em tempo real, uma vez que a bomba infusora pelo que foi constatado, não apresenta

---

uma linearidade na infusão.

Esse ponto relaciona a lógica de controlo com a variabilidade de infusão da bomba, evidenciando a necessidade do controlo em tempo real e atribui a variabilidade das dose e da velocidade de infusão em parte ao dispositivo de infusão, para ilustrar essa afirmação, vários trabalhos relatam em concreto o comportamento das bombas de infusão em relação a *device logs*, a infusão de doses diferentes de acordo com o posicionamento físico da bomba vertical ou horizontalmente, bem como de acordo com seu tamanho e modelo (18) e (34).

A partir dos teste até o momento realizados delimitam-se novas especificações para o sistema TCI ASYS, como históricos de *device logs*, relatórios de alarmes dos monitores e dispositivos, na implementação de novos alarmes para o utilizador alertando para sinais vitais foram dos limites esperados, integração de controladores preditivos, no desenvolvimento de lógica de controlo específico para alarmes, erros e *logs*, na optimização da interface gráfica tornando-a ainda mais próxima das necessidades do anestesista e na simplificação da colecta e arquivamento dos dados facilitando o acesso, tratamento e análise.

Os testes de interacção entre monitores e dispositivo de infusão sob controlo; testes em vazio com o sistema TCI ASYS completo; testes laboratoriais em animais bem como a validação clínica em humanos são a fase mais crítica e delicada. Os testes em animais e humanos serão a validação final para o *software* ASYS e a garantia da qualidade, robustez e eficácia na lógica que fará o controlo assistido na administração anestésica aproximando ainda mais a automação da medicina.

A validação clínica será o trabalho futuro de maior relevância deste projecto. Essa tarefa será desenvolvida com a integração de clínicos, matemáticos e engenheiros garantindo que nenhuma parte do procedimento será negligenciada. Devido à importância dessa tarefa, de executar o controlo parcial da anestesia em seres vivos, devem ainda ser cumpridos alguns requisitos a fim de garantir a exactidão, robustez e fiabilidade do sistema. Para a execução de pré testes será necessária para eliminar qualquer erro ou situação adversa relacionada com

---

o *software*.

Os trabalhos futuros antevêm mais investigação, pesquisa, aprendizagem e empenho em sistemas TCI buscando a validação de um *software* TCI eficaz, seguro e fiável.

# Apêndice A

## Anexo A

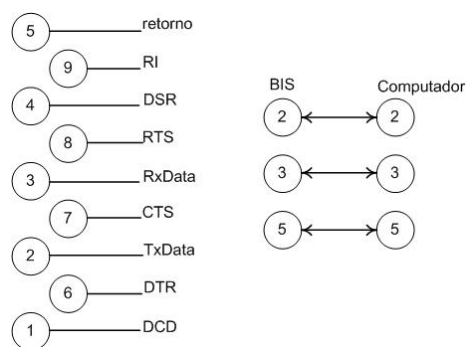


Figura A.1: Pinagem para conector DB-9 fêmea para *Aspect<sup>TM</sup>* Bispectral Monitor BIS A – 2000<sup>TM</sup>.

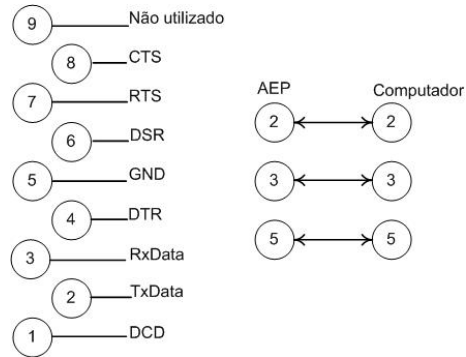


Figura A.2: Pinagem para conector DB-9 macho Danmeter AEP Monitor - 2.

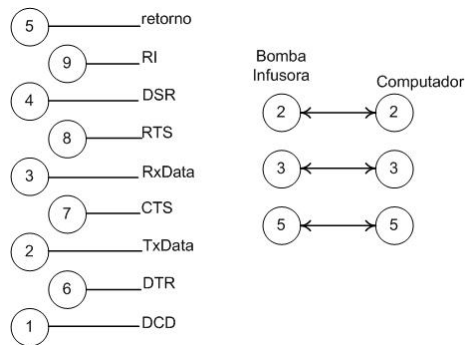


Figura A.3: Pinagem para conector DB-9 macho Alaris ASENSA®GH / MK III.

# References

- [1] ANTHONY ABSALOM AND MICHEL MRF STRUYS. *An Overview of TCI and TIVA*, **1**. Gent, 2006. x, 6, 7, 9, 10, 54, 60, 61, 62, 66, 67, 69
- [2] J. ALVIS, J. REVES, SPAIN J., AND L. SHEPPARD. Computer-assisted continuous infusion of the intravenous analgesic fentanyl during general anesthesia-an interactive system. In IEEE, editor, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **BME-32**, 1985. 96
- [3] ASTRAZENECA. Target controlled infusion (tci) in anaesthetic practice - convenience and control of intravenous anaesthesia with 'diprivan', 1999. 8
- [4] ASTRAZENECA. Target controlled infusion in anaesthetic practice, <http://www.astrazeneca.no/pdf/dipmon99.pdf>, Agosto 2007. 8, 65
- [5] M. AUSEMS, D. STANSKI, AND C. HUG. An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. *British Journal of Anaesthesia*, **57**(12):1217:1225, 1985. 9
- [6] T. BETHS, J. B. GLEN, J. REID, A. M. MONTEIRO, AND A. M. NOLAN. Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Vet Rec*, **148**(7):198–203, 2001. Journal Article England. 1, 65
- [7] S. BRAS, N. BRESSAN, L. RIBEIRO, D.A. FERREIRA, L. ANTUNES, AND C.S. NUNES. Nonlinear modeling of cerebral state index in dogs. In *Interna-*

## REFERENCES

---

- tional Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, page 537:540, 2007. 124
- [8] N. BRESSAN, A. CASTRO, S. BRAS, L. RIBEIRO, D.A. FERREIRA, A. SILVA, L. ANTUNES, AND C.S. NUNES. Modelling the dynamics of depth of anaesthesia: Cerebral state index in dogs. In *Mediterranean Conference on Control and Automation*, page 960:965, Athens - Greece, 2007. 109
- [9] NADJA BRESSAN, ANA CASTRO, SUSANA BRÁS, HÉLDER P. OLIVEIRA, LÉNIO RIBEIRO, DAVID A. FERREIRA, LUÍS ANTUNES, PEDRO AMORIM, AND CATARINA S. NUNES. Synchronization software for automation in anaesthesia. In *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, page 5298:5301, Lyon - France, 2007. 123
- [10] E. CANZIAN. Minicurso comunicação serial - rs232, <http://www.cnz.com.br>. 24, 31, 37, 40
- [11] A CASTRO, N. BRESSAN, L. ANTUNES, AND C.S. NUNES. Eeg entropy monitoring of depth of anaesthesia: pharmacokinetic and dynamic modelling. In *European Control Conference*, page 2535:2540, Kos-Greece, 2007. 109
- [12] DANMETER. Aep monitor2 directions for use. 15, 46
- [13] DANMETER, <http://danmeter.dk/products/neuromonitoring/aepmonitor2/index.html>, Setembro 2007. 13, 14, 15, 46, 47
- [14] DATEX-ENGSTROM DIVISION. Product specification computer interface, 1997. 51
- [15] A. GENTILINI, C. FREI, A. GLATTFELDER, AND M. MORARI. Identification and targeting policies for computer controlled infusion pumps. *Biomedical Engineering*, **28(1-2)**:179:185, 2000. 96
- [16] P. GLASS, J. JACOBS, L. SMITH, B. GINSBERG, T. QUILL, S. BAI, AND J. REVES. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: Assessment of accuracy. *Anesthesiology*, **73(6)**:1082:1090, 1990. 9

## REFERENCES

---

- [17] GE HEALTHCARE, [www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com), Setembro 2007. 19, 20, 21, 22, 50
- [18] H. IGARASHI, Y. OBATA, Y. NAKAJIMA, T. KATOH, K. MORITA, AND S. SATO. Syringe pump displacement alters line internal pressure and flow. *Can J Anaesth*, **52**(7):685–91, 2005. Journal Article Canada. 127
- [19] H.L KAUL AND BHARTI NEERJA. Monitoring depth of anaesthesia. *Indian Journal Anaesthesia*, **46**(4):323–332, 2002. 5, 14
- [20] M.D. KELLEY. Monitoring consciousness - using the bispectral index during anesthesia. 2006. ix, 13, 16, 17
- [21] B. MARSH, M. WHITE, N. MORTON, AND G.N.C. KENNY. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*, **67**(1):41:48, 1991. 65
- [22] ALARIS MEDICAL, [http://www.alarismed.co.uk/products/d/sp/asena\\_sp/80023UN00/](http://www.alarismed.co.uk/products/d/sp/asena_sp/80023UN00/), Setembro 2007. x, 11, 55
- [23] C. F. MINTO, T. W. SCHNIDER, AND S. L. SHAFER. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. ii. model application. *Anesthesiology*, **86**(1):24–33, 1997. Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. United states. 1
- [24] NETRINO, <http://www.netrino.com/Connecting/1999-12/index.php>, Agosto 2007. 32
- [25] DORENE A. O'HARA, DANIEL K. BOGEN, AND ABRAHAM NOORDERGRAAF. The use of computers for controlling the delivery of anesthesia. *Anesthesiology*, **77**(3):563–581, 1992. 96
- [26] G. POUCKE, L. BRAVO, AND S. L. SHAFER. Target controlled infusions: Targeting the effect site while limiting peak plasma concentration. In IEEE, editor, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **51**, 2004. 63

## REFERENCES

---

- [27] W. ROSS. A painless guide to crc error detection algorithms, <http://www.geocities.com/SiliconValley/Pines/8659/crc.htm?200720>. 33, 57
- [28] T. W. SCHNIDER, C. F. MINTO, P. L. GAMBUS, C. ANDRESEN, D. B. GOODALE, S. L. SHAFER, AND E. J. YOUNGS. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, **88**(5):1170–82, 1998. Clinical Trial Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. United states. 1
- [29] S. L. SHAFER, J. VARVEL, N. AZIZ, AND SCOTT J. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology*, **73**(6):1091:1102, 1990. 9
- [30] M.R.F. STRUYS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic based infusion, <http://www.anesthesia-uzgent.be/en/TCI%20chapter.pdf>. 63
- [31] ALARIS MEDICAL SYSTEMS. Asena syringe pump communications protocol issue: 3.0, 2003. 55, 56, 57, 58
- [32] ASPECT MEDICAL SYSTEMS. A-2000 bis monitor - serial port technical specification. 2001. 18, 42, 43, 44
- [33] UFBA. Codificação de dados, <http://intranet.dcc.ufba.br/pastas/materias/MAT164/antigo>. Agosto 2007. 26
- [34] M. WEISS, M. I. HUG, T. NEFF, AND J. FISCHER. Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps. *Can J Anaesth*, **47**(10):1031–5, 2000. Journal Article Canada. 127
- [35] WIKIPEDIA. Data transmission, [http://en.wikipedia.org/wiki/Data\\_transmission](http://en.wikipedia.org/wiki/Data_transmission). 29
- [36] WIKIPEDIA, <http://pt.wikipedia.org/wiki/Bit>. 25, 26