

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

MODELAGEM MATEMÁTICA DO CONTROLE ALVEOLAR
DE AGENTES ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS.

FERNANDO LORENZINI

1982

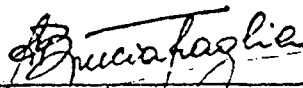
MODELAGEM MATEMÁTICA DO CONTROLE ALVEOLAR
DE AGENTES ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

FERNANDO LORENZINI

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM CIÊNCIAS - ESPECIALIDADE ENGENHARIA ELÉTRICA E APROVADA
EM SUA FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO.

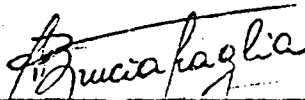


PROF. WALTER CELSO DE LIMA, ScD., L.D.
ORIENTADOR

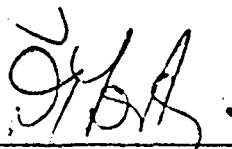


PROF. AUGUSTO BRUCIAPAGLIA, Dr. Ing.
COORDENADOR

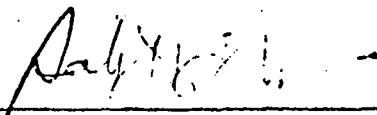
BANCA EXAMINADORA:



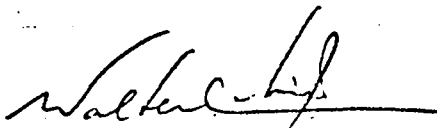
PROF. AUGUSTO BRUCIAPAGLIA, Dr. Ing.



PROF. DANILO FREIRE DUARTE, Dr., L.D.



PROF. SAHJENDRA NARANIN SINGH, Ph.D.



PROF. WALTER CELSO DE LIMA, ScD., L.D.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor WALTER CELSO de LIMA pela orientação e dedicação a esta dissertação de mestrado.

Ao Professor DANILO FREIRE DUARTE pela gentileza e colaboração prestadas.

À Senhora ANA NERY VIEIRA pela sua dedicação e carinho na datilografia do trabalho.

Aos meus familiares pelo incentivo com que me fizeram conduzir os trabalhos.

Aos professores, colegas, Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina e à CAPES pelo apoio recebido.

S U M Á R I O

	Pág.
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
SIMBOLOGIA UTILIZADA	viii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. INTRODUÇÃO	01
1.2. REVISÃO DA LITERATURA	02
1.3. PROPOSIÇÃO	03
2. MÉTODOS	04
2.1. DESCRIÇÃO DO MODELO FISIOLÓGICO	04
2.2. FORMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO	09
2.3. SISTEMAS BILINEARES E ANÁLISE DO MODELO MATEMÁTICO PROPOSTO	14
2.4. ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS	30
2.5. MÉTODOS DE SIMULAÇÃO	33
2.6. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA OBSERVAÇÃO DO EFEITO DE CONCENTRAÇÃO E DO SEGUNDO GÁS	38
2.7. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO VOLUME ALVEOLAR TOTAL	41
2.8. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO FLUXO SANGUÍNEO PULMONAR	42
2.9. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO VOLUME EXPIRADO NA UNIDADE DE TEMPO	44
2.10. ELIMINAÇÃO ALVEOLAR DO AGENTE ANESTÉSICO INALATÓRIO	45
2.11. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO COEFICIENTE DE SOLUBILIDADE DE OSTWALD (HIPOTÉTICO)	46
2.12. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA GRAUS VARIÁVEIS DE FIBROSE PULMONAR DIFUSA	47

2.13. SIMULAÇÕES DO MODELO CONSIDERANDO VARIÁVEL O VOLUME ALVEOLAR TOTAL	49
2.14. SIMULAÇÕES DO MODELO CONSIDERANDO CONSTANTE O VOLUME INSPIRADO NA UNIDADE DE TEMPO	54
3. RESULTADOS	57
4. DISCUSSÃO	72
4.1. DISCUSSÃO DOS MÉTODOS	72
4.2. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	74
5. CONCLUSÕES	82
5.1. CONCLUSÕES	82
5.2. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	86
BIBLIOGRAFIAS	87
ANEXO 1 - PROGRAMAS EM LINGUAGEM CSMP	93
ANEXO 2 - UM EXEMPLO DA LISTAGEM DE SAIDA DO COMPUTADOR SIMULAÇÃO Nº 32	102

R E S U M O

Apresenta-se um modelo do sistema de controle da concentração alveolar de agentes anestésicos inalatórios a partir das trocas gasosas no compartimento biológico, representado pelo espaço alveolar. O modelo é analisado, usando as teorias de controle moderno. O sistema é não linear, do tipo bilinear, observável, estável totalmente ("T-stable") para entrada tipo degraus (positivos) e não identificável a priori (identificabilidade estrutural). Os valores dos parâmetros do sistema foram obtidos da literatura médica. Com o intuito de se observar a dinâmica do comportamento alveolar anestésico, são apresentadas 51 simulações do modelo para diversos agentes anestésicos inalatórios a diferentes concentrações, diferentes valores dos seus parâmetros para situações fisiológicas e patológicas: alterações do volume alveolar total, do fluxo sanguíneo pulmonar, do coeficiente de solubilidade de Ostwald e do volume expirado e inspirado na unidade de tempo. Inclui-se no modelo a variação senoidal do volume alveolar. Estas simulações foram realizadas utilizando-se o programa CSMP (The Continuous System Modeling Program) implementado em um computador digital IBM 4341. Os resultados destas simulações permitiram concluir que o modelo é válido, pois revelaram as propriedades dinâmicas compatíveis com os dados experimentais obtidos da literatura médica.

A B S T R A C T

A model of the alveolar concentration control system of inhalation anesthetic agents is presented based on the gas exchange in the biological compartment represented by the alveolar space. The model is analyzed via modern control theory. The system is nonlinear, of the bilinear class, observable, totally stable (T-stable) with positive step function input and undentifiable a priori (structural identifiability). The system parameter values have been obtained from medical literature. In order to observe the dynamics of the anesthetic alveolar behavior fifty-one simulations are presented for several inhalation anesthetic agents with varying concentrations, different parameter values for normal and pathological situations: changes in total alveolar volume, changes in pulmonary blood flow, changes in rate of expired and inspired volume by minute and changes in the Ostwald solubility coefficient. The sinusoidal variation of the alveolar volume is included in the model. The simulations have been performed using the CSMP program (Continuous System Modeling Program) implemented on an IBM 4341 computer. The simulation results showed a dynamic behavior compatible with experimental data from medical literature, thus enabling to conclude the validation of the model.

SIMBOLOGIA UTILIZADA

\underline{A} = matriz de elementos constantes de realimentação de estados de um sistema linear e dimensão $n \times n$. No sistema de trocas gasosas da eq. (7) é a matriz de elementos constantes da matriz $\underline{A}(u)$ de realimentação de estados, e é igual a:

$$-(1/V_A) \cdot \begin{bmatrix} \dot{V}_E + k_1 & & & 0 \\ & \dot{V}_E + k_2 & & \\ & & \ddots & \\ 0 & & & \dot{V}_E + k_n \end{bmatrix}$$

\underline{A}_I = matriz de realimentação de estados do sistema de trocas gasosas da eq.(7) linearizado, com dimensão 2×2 e igual a

$$\begin{bmatrix} p_1 & p_2 \\ 0 & p_3 \end{bmatrix}$$

onde p_1 , p_2 e p_3 são parâmetros desconhecidos do sistema e que se deseja obter a identificabilidade/

a priori.

\underline{A}_{AS} = matriz de realimentação de estados do sistema de trocas gasosas alveolares considerando variável o volume alveolar / total da eq.(22), possui dimensão $n \times n$ e é composta pelos elementos da entrada \underline{u} , o volume alveolar total na forma senoidal V_{AS} e sua velocidade de variação \dot{V}_{AS} e elementos/ constantes (vide item 2.13).

$\underline{A}(u)$ = matriz de realimentação de estados do sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7), contendo elementos da entrada \underline{u} e elementos constantes, e possui dimensão $n \times n$.

$\underline{A}'(x)$ = matriz de realimentação de estados do sistema de trocas gasosas alveolares quadrático da eq.(23), possui dimensão $n \times n$ e é a matriz diagonal:

$$\begin{bmatrix} B'(x) - (\dot{V}_I + k_1)/V_A & & & & \\ & B'(x) - (\dot{V}_I + k_2)/V_A & & & 0 \\ & & \ddots & & \\ 0 & & & & \\ & & & & B'(x) - (\dot{V}_I + k_n)/V_A \end{bmatrix}$$

$\underline{B=B}$ = matriz de controle do sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7), possui dimensão 1×1 , e é igual a

$$(1/V_A) \cdot (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j)$$

$\underline{B_{AS}}$ = matriz de controle do sistema de trocas gasosas alveolares considerando variável o volume alveolar total da eq. (22), possui dimensão 1×1 , e é igual a

$$(1/V_{AS}) \cdot (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS} - r \cdot \sum_{j=1}^n k_j c_j)$$

$\underline{B_I}$ = matriz obtida pela linearização do sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7), para 2 gases, e é igual a

$\begin{bmatrix} p_4 & p_5 \end{bmatrix}^T$ onde p_4 e p_5 são parâmetros desconhecidos do sistema e que se deseja obter a identificabilidade a priori.

$\underline{B_k}$ = matriz do termo $\sum_{k=1}^m \underline{B_k} \underline{u_k}$ da eq. (9) da definição de sistemas bilineares. No sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7), e melhor vista na eq. (11), é a matriz de elementos constantes, possuindo dimensão $n \times n$, formada pelos parâmetros k_i , $i = 1, 2, \dots, n$ dispostos na linha k_i e os demais elementos da matriz (demais linhas) todos nulos.

$\underline{B_{LL}}$ = termo de $B'(x)$ do sistema de trocas gasosas alveolares quadrático da equação (23) e igual a

$$(r/V_A) \cdot \sum_{j=1}^n k_j c_j$$

$B_L(x)$ = termo de $B'(x)$ do sistema de trocas gasosas alveolares quadrático da eq. (23) e igual a

$$(1/V_A) \cdot \sum_{j=1}^n k_j x_j$$

$B'(x)$ = elemento da matriz $A'(x)$ de realimentação de estados do sistema de trocas gasosas alveolares quadrático da eq. (23) e é igual a

$$B_L(x) - B_{LL}$$

C = fator que deve ser multiplicado pela entrada u do sistema de trocas gasosas alveolares quadrático da eq. (23) e igual a

$$\dot{V}_I/V_A$$

c_i, c_j = concentração do gás i ($=j$) no sangue venoso misto (adimensional).

CAM = Concentração Alveolar Mínima.

\underline{D} = matriz de elementos constantes do sistema de trocas gasosas alveolares quadrático da eq. (23), possui dimensão $n \times 1$, e é igual a

$$r/V_A \cdot \left[k_1 c_1 \quad k_2 c_2 \quad \dots \quad k_n c_n \right]^T$$

f = frequência ventilatória anestésica utilizada no sistema de trocas gasosas alveolares considerando variável o volume alveolar total da eq. (22) e assumido o valor 15 ventilações minuto (min^{-1}).

F_{AC} = fator de capacidade de difusão alveolo-capilar. É um fator representativo do inverso da capacidade de difusão dos gases através da membrana alveolo-capilar; pode assumir valores no intervalo $[1, \infty)$, e é adimensional.

$H(\lambda)$ = termo $\sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{u_i}{\lambda + \dot{V}_E + k_i} \right)$ da equação característica do

sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7) reduzido.

$i(=j)$ = índices, variando de 1 a n, que em ordem crescente do coeficiente de solubilidade de Ostwald do gás ou agente anestésico inalatório, simbolizam:

- 1 = Nitrogênio
- 2 = Etileno
- 3 = Ciclopropano
- 4 = Óxido Nitroso
- 5 = Oxigênio
- 6 = Halotano
- 7 = Gás Carbônico
- 8 = Éter Dietílico

\underline{I} = matriz identidade; possui dimensão $n \times n$.

k = contador unitário de 1 a m utilizado na definição de sistemas bilineares na eq. (9).

k_i = valor do produto $\dot{Q} \cdot \lambda_i$ do gás i (litros/minuto).

m = número de componentes do vetor de entrada \underline{u} da definição de sistemas bilineares da eq. (9). Nos sistemas de trocas gasosas alveolares deste trabalho é igual a n.

n = dimensão dos sistemas de trocas gasosas alveolares.

$\underline{M}_1, \underline{M}_2, \dots, \underline{M}_{2n}$ = são matrizes formadas pelos parâmetros desconhecidos do sistema de trocas gasosas alveolares linearizado da eq. (7) para 2 gases e iguais a $\underline{I} \underline{B}_I, \underline{I} \underline{A}_I \underline{B}_I, \dots, \underline{I} \underline{A}_I^{2n-1} \underline{B}_I$, respectivamente, e que se deseja obter a identificabilidade a priori deste sistema.

p_1, p_2, \dots, p_5 = parâmetros desconhecidos do sistema de trocas gasosas alveolares linearizado da eq. (7) para 2 gases, sendo $p_1 = -\dot{V}_E, p_2 = k_2, p_3 = -\dot{V}_E - k_2, p_4 = B + k_1 c_1$ e $p_5 = k_2 c_2$.

P_{a_i}, P_{v_i} = pressão parcial do gás i no alveolo e no sangue venoso misto, respectivamente (mmHg).

PB = pressão barométrica total dos gases (mmHg).

- \dot{Q} = fluxo sanguíneo pulmonar (l/min).
- r = razão entre a pressão total dos gases no sangue venoso misto e arterial (adimensional).
- t = tempo (min).
- T = transposta da matriz.
- \underline{u} = vetor de entrada dos sistemas de trocas gasosas alveolares, possui dimensão $n \times 1$, e suas componentes $u_i, i=1,2,\dots,n$ são os valores da concentração do gás i no volume inspirado na unidade de tempo (volume/volume).
- \underline{u}_k = entrada de índice k da definição de sistemas bilineares da eq. (9). No sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7), e exposto no item 2.3, \underline{u}_k é escalar e igual a $u_i, i=1,2,\dots,n$.
- \underline{v} = matriz de elementos constantes do sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7), possui dimensão $n \times 1$, e é igual a
- $$r/V_A \cdot \begin{bmatrix} k_1 c_1 & k_2 c_2 & \dots & k_n c_n \end{bmatrix}^T .$$
- \underline{v}_{AS} = matriz do sistema de trocas gasosas alveolares considerando viável o volume alveolar total da eq. (22), possui dimensão $n \times 1$, e é igual a
- $$r/V_{AS} \cdot \begin{bmatrix} k_1 c_1 & k_2 c_2 & \dots & k_n c_n \end{bmatrix}^T .$$
- V_A = volume alveolar total (litros).
- V_{AC} = volume alveolar corrente (litros). Na simbologia internacional de anestesia corresponde a VT.
- V_{AS} = volume alveolar total na forma senoidal (litros).
- \dot{V}_{AS} = velocidade de variação do volume alveolar total na forma senoidal (litros/min).
- \dot{V}_E = volume expirado na unidade de tempo, ou seja, ventilação expirada (litros/min).
- \dot{V}_I = volume inspirado na unidade de tempo, ou seja, ventilação inspirada (litros/min).

- \dot{V}_i = taxa de absorção (ou captação) do gás i do alveolo para o capilar pulmonar (litros/min).
- x_i = concentração alveolar do gás i (volume/volume).
- x_i^0 = estado inicial da concentração alveolar do gás i (volume/volume).
- \underline{x} = vetor de estado dos sistemas de trocas gasosas alveolares de dimensão $n \times 1$.
- \underline{x}^0 = estado inicial do vetor \underline{x} .
- $\underline{y}(=\underline{x})$ = saída dos sistemas de trocas gasosas alveolares e é igual a \underline{x} .
- \underline{z} = $\left[z_1 \quad z_2 \quad \dots \quad z_{n-1} \right]^T$ = matriz de autovetores da matriz $\underline{A}(u)$ do sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7) reduzido.
- λ_i = coeficiente de solubilidade de Ostwald do gás i (adimensional). Na análise de autovalores do sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7) são os autovalores deste sistema.
- ω = frequência angular anestésica utilizada no sistema de trocas gasosas alveolares considerando variável o volume alveolar total da eq. (22) e possui dimensão min^{-1} .

1. INTRODUÇÃO

1.1. INTRODUÇÃO

A Engenharia Biomédica desempenha a cada dia que passa uma nova dimensão no rumo das pesquisas científicas. Esta ciência delinea-se numa interface de conhecimentos entre as ciências tecnológicas e as biológicas.

O estudo dos sistemas biológicos e seus controles pertence a uma das áreas da Engenharia Biomédica denominada Bioengenharia.

Objetiva-se obter um modelo matemático que revele o comportamento do sistema fisiológico natural. Uma forma de se obter o modelo é partindo da análise dos compartimentos biológicos onde ocorrem os principais fenômenos fisiológicos do processo. Desta forma, deseja-se que os parâmetros envolvidos no sistema possuam interpretação fisiológica. A estrutura do modelo depende do grau de complexidade biológica, ou seja, do número de variáveis e parâmetros necessários para descrever satisfatoriamente o processo fisiológico.

Uma vez encontrado um modelo matemático, é possível fazer simulações em computadores analógicos, digitais ou híbridos.

As simulações permitem predizer o comportamento do sistema sem realizar experiências diretamente no paciente. Isto possibilita simular situações improváveis, às vezes impossíveis na prática, ou mesmo as que ocasionassem o óbito do paciente.

O modelo matemático que descreve a concentração alveolar de um agente anestésico inalatório durante um ato anestésico é um exemplo destas situações referidas.

1.2. REVISÃO DE LITERATURA

Possivelmente o primeiro tratamento matemático para a descrição do comportamento de gases alveolares que não reagem com o sangue foi feito por Zunts em 1897 (conforme KETY, 1951) cujos estudos foram ampliados por von Schorödtter em 1906, para explicar a captação do nitrogênio através dos alvéolos pulmonares e destes para os tecidos do organismo (KETY, 1951).

Em 1924, Haggard desenvolveu uma teoria matemática para observar a captação e a eliminação do éter etílico pelos pulmões (KETY, 1951). Em 1949, Kety fez um estudo para tentar entender melhor os fatores envolvidos na captação do óxido nítrico pelo sangue arterial (KETY, 1951).

Copperman, em 1950, combinou as equações de Kety e obteve pela primeira vez uma equação com o mínimo de simplificações e todos parâmetros eram fisiológicos (KETY, 1951).

Em 1967, Farhi apresentou um modelo para a eliminação de gases pelo pulmão analisando sob os aspectos da relação ventilação - perfusão (FARHI, 1967).

Scrimshire e Tomlin, em 1973, apresentaram um modelo de trocas gasosas para estados iniciais da captação e eliminação pulmonares do óxido nítrico. Este modelo envolve um grande número de parâmetros e analisa as tensões alveolares do oxigênio e do nitrogênio (SCRIMSHIRE & TOMLIN, 1973).

Eger II (EGER II, 1963a) apresentou um modelo matemático de captação pulmonar e distribuição de gases pelo organismo envolvendo 35 variáveis, o que o torna complexo demais.

Em 1978, Eger et al., apresentaram um trabalho em que o efeito de concentração pode ser verificado por decréscimo no valor do coeficiente de solubilidade de Ostwald e forneceram uma equação em função do coeficiente de solubilidade para simulações em problemas que se deseja estudar o efeito de concentração. (EGER II et al., 1978).

Em 1981, Poon et al. apresentaram um modelo matemático suficientemente hábil para revelar o efeito de concentração e do segundo gás baseado em teorias de compartimento biológico e descrito através de equações de estado. (POON et al., 1981).

1.3. PROPOSIÇÃO

Neste trabalho propõe-se:

1. Modelar matematicamente o efeito de concentração e do segundo gás a partir do modelo proposto por POON et al., 1981, observando se os erros pertinentes a este processo.

2. Analisar o modelo matemático proposto usando as teorias de controle moderno.

3. Observar a dinâmica do comportamento alveolar anestésico para diversos agentes anestésicos inalatórios a diferentes concentrações com diferentes valores dos seus parâmetros em situações fisiológicas e situações patológicas:

- alteração no volume alveolar, tal como pode ocorrer no câncer brônquico;

- alteração no fluxo sanguíneo pulmonar, tal como na insuficiência cardíaca, numa comunicação interventricular ou numa situação de alteração da relação ventilação/perfusão;

- alterações no volume inspirado na unidade de tempo que pode ser controlado pelo anestesista;

- observação da dinâmica da eliminação alveolar do agente anestésico inalatório após ter sido atingida a concentração estável do mesmo;

- alterações do processo difusional dos gases através da membrana alveolo capilar, tal como na fibrose intersticial pulmonar difusa a exemplo da pneumoconiose;

- alterações no coeficiente de solubilidade de Ostwald.

4. Analisar no modelo a influência da variação do volume alveolar total considerando-o como variável.

5. Discutir a validação do modelo.

2. MÉTODOS

2.1. DESCRIÇÃO DO MODELO FISIOLÓGICO

A principal função dos pulmões é realizar as trocas gasosas com a finalidade de retirar o gás carbônico do sangue e fornecer oxigênio ao mesmo. O sangue oxigenado será transportado às células do organismo. Esta função é possível graças a difusão dos gases que se processam através da membrana alvéolo-capilar. Esta é formada pela parede do alvéolo pulmonar, pelo interstício e pela parede do capilar pulmonar. Um esquema do alvéolo e da circulação sanguínea é apresentado na Fig.1.

O sangue venoso misto, rico em gás carbônico, ao fluir através do capilar pulmonar cede este gás para os alvéolos, ao mesmo tempo que estes fornecem oxigênio ao sangue transformando-o em sangue arterial.

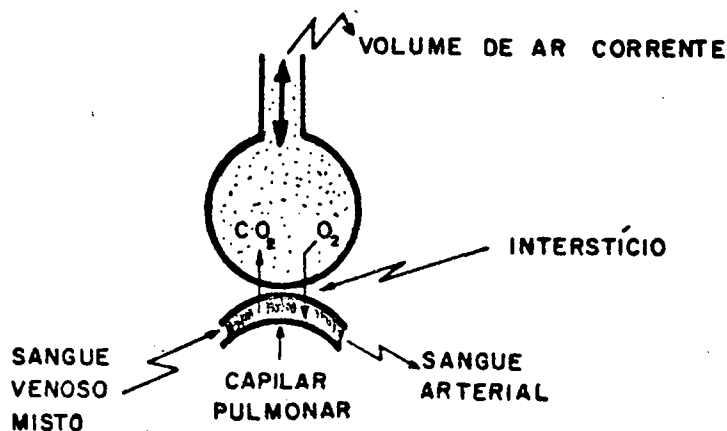


Fig.1. Representação esquemática do alvéolo e circulação pulmonar.

Assim como o CO_2 e o O_2 , outros compostos podem atravessar a membrana alveolo capilar. Desta maneira, os pulmões podem servir de via de introdução de agentes anestésicos inalatórios, tais como: o óxido nitroso (N_2O), ciclopropano, etileno, halotano, enflurano e o éter. Os três primeiros, à temperatura ambiente e pressão atmosférica normal, encontram-se sob a forma gasosa e os três últimos são líquidos voláteis.

As trocas gasosas que se processam através da membrana alveolo capilar são por difusão simples. Tal difusão obedece a lei de Fick* (HAEBISCH, 1973) a qual estabelece que a transferência de um gás através de um tecido é proporcional à área de difusão, coeficiente de solubilidade e diferença de pressões entre os dois lados do tecido e inversamente proporcional à espessura do mesmo. Portanto, a difusão é processo passivo, isto é, não consome energia.

A potência de um determinado agente anestésico inalatório é expressada pela sua CAM.

A CAM é a concentração alveolar mínima do anestésico responsável pela ausência de resposta ao estímulo doloroso em 50% dos pacientes.

Apresenta-se na tabela 1 o valor da CAM dos principais anestésicos inalatórios. Em especial observa-se que a CAM do óxido nitroso é de 105%, o que significa que para atingir esta concentração nos alvéolos ter-se-ia que administrá-lo sob pressão nos pulmões.

AGENTE ANESTÉSICO INALATÓRIO	CAM (%)
Metoxifluorano	0,16
Halotano	0,75
Éter	1,92
Ciclopropano	9,2
Óxido nitroso	105

Tab.1. Valores da CAM de alguns agentes anestésicos inalatórios (EGER II, 1976).

*ADOLF FICK (1829-1901) - fisiologista alemão.

A potência do anestésico inalatório está relacionada, de maneira direta, com a solubilidade do mesmo em gordura (SARAIVA, 1980).

Muito importante é o conhecimento do coeficiente de solubilidade, ou partição sangue/gás de Ostwald* de um determinado gás. Este coeficiente, denominado por λ , é definido com a razão entre as concentrações do gás na fase sanguínea e na fase gasosa quando houver atingido o equilíbrio entre as pressões parciais do mesmo em cada fase, considerando-se a temperatura do experimento 37°C (LARSON et al., 1962; LARSON, 1963; EGGER II, 1976).

Deve-se destacar que pressões parciais iguais em meios diferentes não significam concentrações iguais. Assim, a quantidade de moléculas presentes no meio é função da sua solubilidade. A Fig. 2 ilustra o coeficiente de solubilidade sangue/gás de Ostwald do halotano que é igual a 2,3.

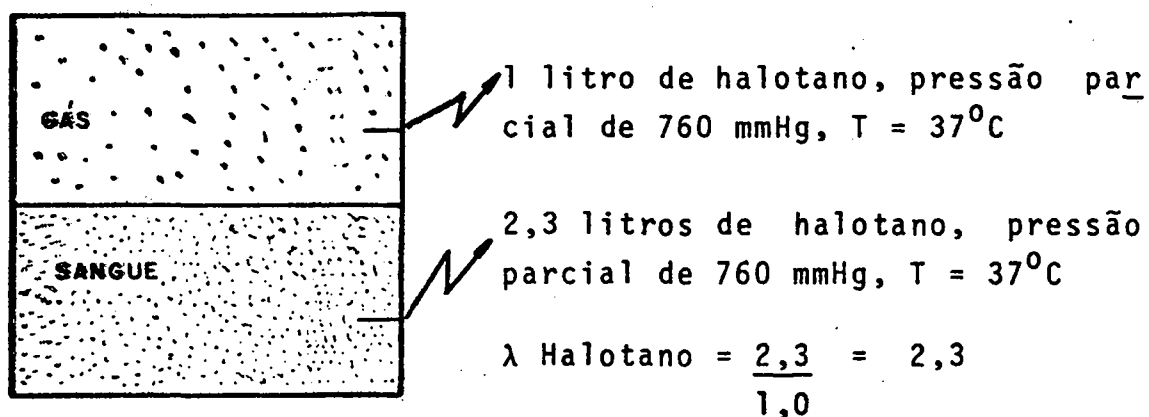


Fig. 2. Coeficiente de partição sangue/gás do Halotano.

Ainda com relação à solubilidade do gás no sangue tem-se a lei de Henry**, a qual determina que a quantidade de gás dissolvido em um líquido, a uma determinada temperatura, é proporcional à pressão parcial que este gás exerce sobre o líquido (ADRIANI, 1962a; LARSON, 1963; GUNTHER & DIAZ, 1977). Esta lei não é aplicável a gases que reagem quimicamente com o líquido. Os agentes anestésicos obedecem a lei de Henry (KETY, 1951).

* WICHELM OSTWALD (1853-1932) - químico letão.

** WILLIAM HENRY (1775-1836) - físico e químico inglês.

Com relação ao ato anestésico propriamente dito, há de se considerar três fases distintas: indução, manutenção e recuperação. Na primeira fase é feita a administração do agente anestésico em concentrações suficientes para se obter inconsciência. Na segunda fase procura-se controlar o paciente a fim de mantê-lo dentro dos limites de funcionalidade normal de seus órgãos. A terceira e última fase trata de recuperar o paciente, isto é, fazê-lo retornar às condições fisiológicas anteriores ao processo anestésico.

Para se obter um modelo matemático do sistema fisiológico, pode-se empregar o conceito de compartimento biológico (LIMA & HARGER, 1975).

O compartimento biológico para o sistema de trocas gasosas pulmonares é o espaço alveolar (POON, C-S. et al., 1981). O espaço alveolar é ocupado por um certo volume de gases. Este compartimento permite a troca de gases com o meio exterior. Também permite a troca de gases com o capilar pulmonar.

De forma sucinta, um gás inalado percorre as vias aéreas, atinge o espaço alveolar e é absorvido pelo sangue que flui através do capilar pulmonar.

Esta absorção se processa até o momento em que a pressão parcial alveolar do gás inalado se igualar com a pressão parcial do mesmo no sangue do capilar pulmonar.

Dois importantes fenômenos fisiológicos que têm sido observados com relação à concentração alveolar de um gás são: o efeito de concentração e o efeito do segundo gás. O efeito de concentração é caracterizado pela propriedade de que a concentração alveolar de um gás se aproxima mais rapidamente da concentração inspirada quanto maior for esta última (EGER II, 1963). Isto é devido a um aumento da ventilação inspirada e diminuição do volume alveolar. (EGER, 1976).

O efeito do segundo gás é caracterizado pelo fato de que a administração de altas concentrações de um primeiro gás, geralmente o óxido nítrico, provoca um aumento na concentração alveolar de um segundo gás presente, por exemplo, o halotano. Este efeito tem sido atribuído a um aumento no volume inspiratório devido a captação do gás principal (EPSTEIN et al., 1964) e a ação concentrante ocasionada pela redução do volume alveolar que ocorre em função da captação do gás principal (STOELTING et al., 1969).

Na prática anestesiológica, os efeitos de concentração e do segundo gás podem ser usados para diminuir o tempo da fase de indução anestésica (EGER,1976) e se aplicam a quaisquer gases presentes nos alvéolos, inclusive os da respiração (HELLER et al.,1967; KITAHATA et al.,1971; SHAH et al.,1971).

2.2. FORMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO

Para a formulação do modelo matemático de trocas gasosas alveolares usar-se-ão os conceitos de compartimentos biológicos (LIMA & HARGER, 1975).

O modelo é baseado no proposto por Poon et al., 1981. O compartimento biológico para o sistema de trocas gasosas é o espaço alveolar, o qual é considerado uniforme. A fig.3 ilustra este compartimento biológico e as variáveis relacionadas.

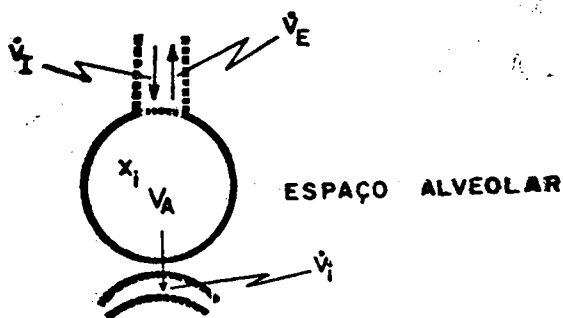


Fig.3. Compartimento biológico do sistema de trocas gasosas alveolares.

A velocidade de variação da quantidade de um gás i no espaço alveolar é dada pela equação:

$$\frac{d}{dt} (V_A x_i) = \dot{V}_I u_i - \dot{V}_E x_i - \dot{V}_i \quad (1)$$

Os símbolos usados encontram-se definidos na simbologia utilizada.

Admitindo-se inicialmente que o volume alveolar permaneça constante, então a eq. (1) para o gás i pode ser reescrita como:

$$V_A \frac{dx_i}{dt} = \dot{V}_I u_i - \dot{V}_E x_i - \dot{V}_i$$

E, para os n gases:

$$V_A \frac{dx_1}{dt} = \dot{V}_I u_1 - \dot{V}_E x_1 - \dot{V}_1$$

$$V_A \frac{dx_2}{dt} = \dot{V}_I u_2 - \dot{V}_E x_2 - \dot{V}_2$$

⋮

$$V_A \frac{dx_n}{dt} = \dot{V}_I u_n - \dot{V}_n x_n - \dot{V}_n \quad (2)$$

Somando estas n equações:

$$V_A \sum_{i=1}^n \frac{dx_i}{dt} = \dot{V}_I \sum_{i=1}^n u_i - \dot{V}_E \sum_{i=1}^n x_i - \sum_{i=1}^n \dot{V}_i \quad (3)$$

Observa-se que:

$\sum_{i=1}^n \frac{dx_i}{dt} = 0$, ou seja, a somatória das variações das concentrações alveolares dos n gases é nula. Isto porque todo gás que penetra no alvéolo provoca a saída de outro gás ou dele mesmo, tanto para o meio exterior e/ou como captação pelo capilar pulmonar, na mesma proporção que foi introduzido.

Também:

$$\sum_{i=1}^n u_i = 1$$

e,

$$\sum_{i=1}^n x_i = 1, \text{ porque a somatória das concentrações dos}$$

n gases que compõem a mistura total é unitária.

Substituindo estes valores na eq.(3), obtêm-se:

$$\dot{V}_I = \dot{V}_E + \sum_{i=1}^n \dot{V}_i \quad (4)$$

A eq. (4) implica que um aumento na $\sum_{i=1}^n \dot{V}_i$, isto é, um aumento da "captação" fará aumentar \dot{V}_I e/ou diminuir \dot{V}_E . Poon et al., 1981, afirmam que as propriedades dinâmicas do sistema são as mesmas, quer fixando \dot{V}_I ou \dot{V}_E , porém fixando \dot{V}_E o sistema é numericamente me nos complexo. Apresenta-se comparativamente esta situação no ítem 2.15.

Usando o princípio de Fick, na sua forma mais simplificada (PAPPER et al., 1963d.; FARHI, 1967; EGER, 1976) conclui-se que a captação do gás i pelos capilares pulmonares obedece a equação:

$$\dot{V}_i = \dot{Q} \lambda_i (P_{a_i} - P_{v_i}) / P_B$$

Mas numa mistura gasosa a pressão parcial de cada gás é proporcional à sua concentração (ADRIANI, 1962a), então

$$\frac{P_{a_i}}{P_B} = x_i$$

e, conforme Poon et al., 1981,

$$\frac{P_{v_i}}{P_B} = r c_i$$

Então, a equação da captação do gás i pelos capilares pulmonares torna-se:

$$\dot{V}_i = k_i (x_i - r c_i) \quad (5)$$

onde:

$$k_i = \dot{Q} \cdot \lambda_i$$

Substituindo as eq. (4) e (5) na eq. (1), e trocando o índice i pelo j na eq. (4), tem-se:

$$V_A \frac{dx_i}{dt} = u_i (\dot{V}_E + \sum_{j=1}^n \dot{V}_j) - \dot{V}_E x_i - k_i (x_i - r c_i)$$

mas,

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n \dot{V}_j &= \sum_{j=1}^n k_j (x_j - r c_j) \\ &= \sum_{j=1}^n k_j x_j - r \sum_{j=1}^n k_j c_j \end{aligned}$$

Então,

$$\begin{aligned} V_A \frac{dx_i}{dt} &= \dot{V}_E u_i + \left(\sum_{j=1}^n k_j x_j \right) u_i - \left(r \sum_{j=1}^n k_j c_j \right) u_i - \dot{V}_E x_i - k_i x_i + r k_i c_i \\ &= u_i \left(\sum_{j=1}^n k_j x_j \right) - (\dot{V}_E + k_i) x_i + \left(\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j \right) u_i + r k_i c_i \end{aligned}$$

Mas,

$$\begin{aligned} u_i \left(\sum_{j=1}^n k_j x_j \right) &= u_i (k_1 x_1 + k_2 x_2 + \dots + k_n x_n) \\ &= (u_i k_1 \quad u_i k_2 \quad \dots \quad u_i k_n) \underline{x} \end{aligned}$$

onde $\underline{x} = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_n]^T$

Então,

$$V_A \frac{dx_i}{dt} = (u_i k_1 \quad u_i k_2 \quad \dots \quad u_i k_n) \underline{x} - (\dot{V}_E + k_i) x_i + \left(\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j \right) u_i + r k_i c_i \quad (6)$$

Sendo $\dot{x}_i \triangleq dx_i/dt$ e aplicando a eq. (6) para os n gases de forma semelhante ao feito no sistema de equações (2), obtem-se a equação de estado (Poon et al., 1981):

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & & & \\ & k_2 & & \\ & & \dots & \\ & & & k_n \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \dot{V}_E + k_1 & & & 0 \\ & \dot{V}_E + k_2 & & \\ & & \ddots & \\ 0 & & & \dot{V}_E + k_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} +$$

$$+ \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} + \frac{r}{V_A} \begin{bmatrix} k_1 c_1 \\ k_2 c_2 \\ \vdots \\ k_n c_n \end{bmatrix} \quad (7)$$

Ou seja,

$$\dot{\underline{x}} = \underline{A}(u)\underline{x} + \underline{B} \underline{u} + \underline{v} \quad (8)$$

Este sistema pertence a uma classe especial de sistemas não lineares dito bilineares ((MOHLER, 1973).

2.3. SISTEMAS BILINEARES E ANÁLISE DO MODELO MATEMÁTICO PROPOSTO

Uma classe importante de sistemas não lineares que tem merecido a atenção devido às suas múltiplas aplicações é a dos sistemas bilineares.

Os sistemas bilineares caracterizam-se pela equação de estado da forma:

$$\dot{\underline{x}} = \underline{A} \underline{x} + \sum_{k=1}^m \underline{B}_k \underline{u}_k + \underline{B} \underline{u} \quad (9)$$

(ESPANA, 1977).

Os símbolos usados estão definidos na simbologia utilizada (página viii) com exceção do valor \underline{u} que neste ítem 2.3 representa o vetor de controle m-dimensional.

Estes sistemas são descritos por equações diferenciais ordinárias, lineares em relação ao estado e lineares em relação ao controle, mas que no conjunto são não lineares (MOHLER, 1973). Esta não linearidade pode ser vista se for testada a propriedade de decomposição, exclusiva dos sistemas lineares. Um sistema tem a propriedade de decomposição se a sua resposta, para qualquer entrada \underline{u} e qualquer estado \underline{x} , pode ser expressada como a soma da resposta do sistema para entrada nula com a resposta do sistema para estado nulo (ZADEH et al., 1963).

O diagrama de blocos tem a forma da Fig. 4.

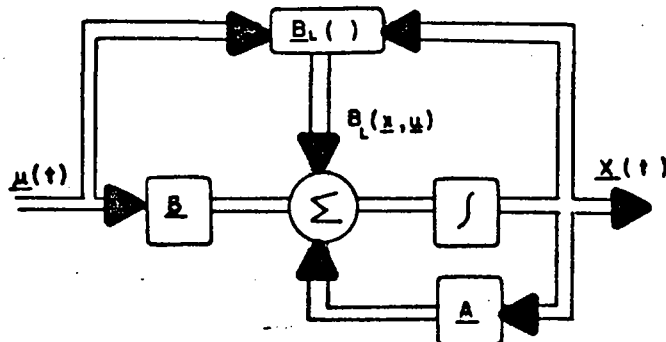


Fig. 4 - Diagrama de blocos da eq. (9) onde

$$\underline{B}_L(\underline{x}, \underline{u}) = \sum_{k=1}^m \underline{B}_k \underline{u}_k \underline{x} \quad (\text{MOHLER, 1973}).$$

A equação de estado do sistema de trocas gasosas alveolares, eq. (7), para 2 gases pode ser escrita:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \dot{V}_E + k_1 & 0 \\ 0 & \dot{V}_E + k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \\ + \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^2 k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} + \frac{r}{V_A} \begin{bmatrix} k_1 & c_1 \\ k_2 & c_2 \end{bmatrix}$$

ou,

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} -\dot{V}_E - k_1 & 0 \\ 0 & -\dot{V}_E - k_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} u_1 k_1 & u_1 k_2 \\ u_2 k_1 & u_2 k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \\ + \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} + \frac{r}{V_A} \begin{bmatrix} k_1 & c_1 \\ k_2 & c_2 \end{bmatrix}$$

Como k_i , $i=1,2,\dots,n$ são escalares pois representam o produto do fluxo sanguíneo pulmonar, pelo coeficiente de solubilidade de Ostwald do gás i e, u_i , $i=1,2,\dots,n$ são também escalares pois re -

presentam as concentrações de cada gás na inalação, então:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} -\dot{V}_E - k_1 & 0 \\ 0 & -\dot{V}_E - k_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ k_1 & k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} + \frac{r}{V_A} \begin{bmatrix} k_1 & c_1 \\ k_2 & c_2 \end{bmatrix}$$

e para n gases:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} -\dot{V}_E - k_1 & & 0 \\ & -\dot{V}_E - k_2 & \\ 0 & & \vdots \\ & & -\dot{V}_E - k_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & \dots & k_n \\ & 0 & & \\ & & & \\ & & & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 \\ k_1 & k_2 & \dots & k_n \\ & & & \\ 0 & & & \end{bmatrix} + \dots + \begin{bmatrix} u_n \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & \dots & k_n \\ & & & \\ & & & \\ & & & k_1 & k_2 & \dots & k_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} +$$

$$+ \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_j k_j c_j) \cdot \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} + \frac{r}{V_A} \begin{bmatrix} k_1 & c_1 \\ k_2 & c_2 \\ \vdots & \vdots \\ k_n & c_n \end{bmatrix}$$

ou

$$\dot{\underline{x}} = \left(\underline{A} + \sum_{k=1}^n u_k \underline{B}_k \right) \underline{x} + \underline{B} \underline{u} + \underline{y}$$

ou, pela razão já exposta anteriormente,

$$\dot{\underline{x}} = \left(\underline{A} + \sum_{k=1}^n \underline{B}_k u_k \right) \underline{x} + \underline{B} \underline{u} + \underline{y} \quad (11)$$

$$\underline{y} = \underline{x}$$

onde os termos acima encontram-se definidos na lista de simbologia utilizada (pag.viii).

O sistema representado pela eq. (7), reescrita de forma semelhante pela eq. (11), é linear em relação ao estado e em relação ao controle porque a matriz $\left(\underline{A} + \sum_{k=1}^n \underline{B}_k u_k \right)$ contém os elementos do vetor de controle u. Então o sistema é bilinear e a eq. (11) está na forma geral das equações dos sistemas bilineares (MOHLER, 1973).

Os sistemas bilineares possuem a importante particularidade de que se a entrada for da forma de degraus, o sistema torna-se linearizado. Isto é o que ocorre em anestesiologia inalatória porque a entrada é o valor fixo da concentração dos agentes anestésicos inalados através dos dispositivos anestésicos. Desta forma, a

matriz $A(u)$ da eq. (8) passa a não conter mais elementos da entrada.

A definição de controlabilidade de um sistema bilinear é a mesma noção de controlabilidade de um sistema linear (CHEN, / 1970). Um sistema é controlável no tempo t_0 se para qualquer estado $\underline{x}(t_0)$ e qualquer estado $\underline{x}(t_1)$, no espaço de estados, existe um tempo $t_1 > t_0$ e uma entrada \underline{u} aplicada no intervalo de tempo $[t_0, t_1]$ que transferirá $\underline{x}(t_0)$ a $\underline{x}(t_1)$ no tempo t_1 . Este mesmo sistema será completamente controlável se o intervalo de tempo para transferir $\underline{x}(t_0)$ a $\underline{x}(t_1)$ for um intervalo de tempo pequeno que pode ser tomado arbitrariamente. A definição de controlabilidade relacionada com o sistema de trocas gasosas alveolares da eq.(7) é a de atuar através do controle, isto é, a concentração do agente anestésico inalatório que deve ser administrada ao paciente para se atingir a dose alveolar deste agente anestésico desejada em um determinado instante. As condições necessárias e suficientes de controlabilidade completa de um sistema bilinear podem ser vistas em MOHLER, 1973 e citadas como referência em MOHLER & KOLODZIEJ, / 1980.

A definição de observabilidade de um sistema bilinear é a mesma noção de observabilidade de um sistema linear (CHEN, 1970). Um sistema é observável no tempo t_0 se para qualquer estado $\underline{x}(t_0)$, existe um tempo $t_1 > t_0$ tal que conhecendo-se a entrada \underline{u} e a saída \underline{y} no intervalo de tempo $[t_0, t_1]$ do sistema, é suficiente para se determinar $\underline{x}(t_0)$. O sistema de trocas gasosas alveolares da eq. (7) é observável porque todos os estados são disponíveis. Para enfatizar a importância da observabilidade em anestesiologia, pode-se assinalar que se o sistema não fosse observável, não seria possível descrever retrospectivamente a trajetória seguida pela concentração alveolar dos gases da respiração e do anestésico após o término de um ato anestésico real. Esta descrição pode ser feita com o auxílio do modelo desde que observável. Isto é de grande valor quando se deseja estudar retrospectivamente como evoluiu a concentração alveolar dos gases da respiração (principalmente em relação ao oxigênio) e ou do anestésico (toxicidade orgânica devido concentrações muito superiores a CAM) em um paciente que sofreu óbito durante o ato anestésico.

Para análise da estabilidade do sistema de trocas gasosas da eq.(7) pode-se partir da restrição que $\sum_{i=1}^n x_i = 1$. Isto permite que este sistema da eq. (7) de ordem n seja reduzido para ordem (n-1). Tomando-se a eq.(7) com ordem 3, o qual quer-se reduzir para ordem 2, tem-se:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \cdot \begin{bmatrix} u_1 k_1 - \dot{V}_E - k_1 & u_1 k_2 & u_1 k_3 \\ u_2 k_1 & u_2 k_2 - \dot{V}_E - k_2 & u_2 k_3 \\ u_3 k_1 & u_3 k_2 & u_3 k_3 - \dot{V}_E - k_3 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} + \\ + \frac{1}{V_A} \cdot (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^3 k_j c_j) \cdot \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{bmatrix} + \frac{r}{V_A} \cdot \begin{bmatrix} k_1 c_1 \\ k_2 c_2 \\ k_3 c_3 \end{bmatrix}$$

Então pode-se escrever:

$$\dot{x}_1 = \frac{1}{V_A} \cdot \left[(u_1 k_1 - \dot{V}_E - k_1) x_1 + u_1 k_2 x_2 + u_1 k_3 x_3 \right] + \frac{B}{V_A} u_1 + \frac{r}{V_A} k_1 c_1$$

$$\dot{x}_2 = \frac{1}{V_A} \cdot \left[(u_2 k_1 x_1 + (u_2 k_2 - \dot{V}_E - k_2) x_2 + u_2 k_3 x_3 \right] + \frac{B}{V_A} u_2 + \frac{r}{V_A} k_2 c_2$$

Mas, $x_3 = 1 - x_1 - x_2$. Aplicando esta equação nas equações acima, tem-se:

$$\dot{x}_1 = \frac{1}{V_A} \cdot \left[(u_1 k_1 - \dot{V}_E - k_1) x_1 + u_1 k_2 x_2 + u_1 k_3 (1 - x_1 - x_2) \right] + \frac{B}{V_A} u_1 + \\ + \frac{r}{V_A} \cdot k_1 c_1$$

$$\dot{x}_2 = \frac{1}{V_A} \cdot \left[u_2 k_1 + (u_2 k_2 - \dot{V}_E - k_2) x_2 + u_2 k_3 (1 - x_1 - x_2) \right] + \frac{B}{V_A} u_2 + \\ + \frac{r}{V_A} \cdot k_2 c_2$$

Ou, ordenando os termos:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \dot{V}_E + k_1 & 0 \\ 0 & \dot{V}_E + k_2 \end{bmatrix} - k_3 \begin{bmatrix} u_1 & u_1 \\ u_2 & u_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} +$$

$$+ \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^3 k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} + \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} u_1 k_3 + r k_1 c_1 \\ u_2 k_3 + r k_2 c_2 \end{bmatrix}$$

Donde conclui-se que o sistema de trocas gasosas da eq.(7) de ordem n pode ser reduzido para ordem $(n-1)$ tendo a seguinte forma de equação de estado:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_{n-1} \end{bmatrix} = \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_{n-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & \dots & k_{n-1} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \dot{V}_E + k_1 & & & 0 \\ & \dot{V}_E + k_2 & & \\ & & \ddots & \\ 0 & & & \dot{V}_E + k_{n-1} \end{bmatrix} +$$

$$\begin{aligned}
 & - k_n \begin{bmatrix} u_1 & u_2 & \cdots & u_1 \\ u_2 & u_2 & \cdots & u_2 \\ & & \vdots & \\ u_{n-1} & u_{n-1} & \cdots & u_{n-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_{n-1} \end{bmatrix} + \\
 & + \frac{1}{V_A} (\dot{V}_E - r \sum_{j=1}^n k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_{n-1} \end{bmatrix} + \frac{1}{V_A} \begin{bmatrix} u_1 k_n + r k_1 c_1 \\ u_2 k_n + r k_2 c_2 \\ \vdots \\ u_{n-1} k_n + r k_{n-1} c_{n-1} \end{bmatrix} \quad (11)
 \end{aligned}$$

e,

$$x_n = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} x_i .$$

Este sistema reduzido, de ordem $(n-1)$ quando for aplicada uma entrada \underline{u} na forma de degrau torna-se linear. Esta de forma de entrada \bar{e} a que ocorre na prática anestésica, já explicado anteriormente neste item 2.3. Este é o motivo porque a análise de estabilidade é feita em relação ao sistema linearizado. Um sistema linear (invariante no tempo) é estável totalmente ("T-stable") se todos os autovalores da sua matriz de realimentação de estados tem / suas partes reais negativas (CHEN, 1970). Um sistema é dito ser estável totalmente se e somente se para qualquer estado inicial e qualquer entrada limitada, a saída bem como todas as variáveis de estado são limitadas (CHEN, 1970). Esta definição relaciona-se com o sistema de trocas gasosas da eq. (7) da seguinte maneira. A estabilidade total garante que nenhuma concentração alveolar de qualquer gás da respiração ou agente anestésico inalatório atingirá valor que tenda para o infinito. Este valor fatalmente determinaria/toxidade orgânica e óbito do paciente. Na prática anestésica, ou seja, fisicamente já é sabido que a concentração máxima que o anes-

tésico pode atingir no espaço alveolar \bar{e} a unidade, ou seja, o / sistema \bar{e} estável totalmente. Daí surge o interesse de demonstrar que o sistema de trocas gasosas da eq. (7) \bar{e} estável totalmente. Isto faz parte da validação do modelo porque obviamente um sistema vivo deve ser estável totalmente. Caso não seja estável totalmente não se pode concluir pela validação do modelo. Observe que a restrição $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ não significa que o sistema \bar{e} estável totalmente porque matematicamente, embora, não fisicamente possível, / as equações de estados poderiam resultar em estados negativos. A equação $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ determinaria uma região no espaço de estados, mais precisamente, um hiper-plano, sobre o qual delinear-se-iam as trajetórias das variáveis de estado do sistema de trocas gasosas alveolares.

Tomando-se o sistema de trocas gasosas alveolares reduzido da eq. (11) e partindo-se da definição básica de autovalor de uma matriz e lembrando-se que a entrada \underline{u} \bar{e} da forma degrau com / $u_i \geq 0, i=1,2,\dots,n$, pode-se escrever:

$$\begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_{n-1} \end{pmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & \dots & k_{n-1} \end{bmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda + \dot{V}_E + k_1 & & & 0 \\ & \lambda + \dot{V}_E + k_2 & & \\ & & \ddots & \\ 0 & & & \lambda + \dot{V}_E + k_{n-1} \end{pmatrix} +$$

$$- k_n \begin{pmatrix} u_1 & u_1 & \dots & u_1 \\ u_2 & u_2 & \dots & u_2 \\ & & \vdots & \\ u_{n-1} & u_{n-1} & \dots & u_{n-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \vdots \\ z_{n-1} \end{pmatrix} = 0$$

ou,

$$\left\{ \begin{array}{l} u_1 \left(\sum_{j=1}^{n-1} k_j z_j \right) + (\lambda + \dot{V}_E + k_1) z_1 - u_1 k_n \sum_{j=1}^{n-1} z_j = 0 \\ u_2 \left(\sum_{j=1}^{n-1} k_j z_j \right) + (\lambda + \dot{V}_E + k_2) z_2 - u_2 k_n \sum_{j=1}^{n-1} z_j = 0 \\ \vdots \\ u_{n-1} \left(\sum_{j=1}^{n-1} k_j z_j \right) + (\lambda + \dot{V}_E + k_{n-1}) z_{n-1} - u_{n-1} k_n \sum_{j=1}^{n-1} z_j = 0 \end{array} \right. \quad (12)$$

ou na forma genérica:

$$u_i \left(\sum_{j=1}^{n-1} k_j z_j \right) + (\lambda + \dot{V}_E + k_i) z_i - u_i k_n \sum_{j=1}^{n-1} z_j = 0$$

ou,

$$u_i \sum_{j=1}^{n-1} (k_j - k_n) z_j - (\lambda + \dot{V}_E + k_i) z_i = 0$$

com $i=1,2,\dots,n-1$.

Por conveniência matemática fez-se $V_A = 1$ litro. E \underline{z} está definido na simbologia utilizada e λ neste item 2.3. significa autovalor da matriz de realimentação de estados da eq.(11).

Desde que $\lambda + \dot{V}_E + k_i \neq 0$, então:

$$z_i = \frac{u_i \sum_{j=1}^{n-1} (k_j - k_n) \cdot z_j}{\lambda + \dot{V}_E + k_i} \quad (13)$$

Somando-se as equações do sistema (12),obtem-se:

$$\begin{aligned} \left(\sum_{j=1}^{n-1} u_j \right) \sum_{j=1}^{n-1} k_j z_j - (\dot{V}_E + \lambda) \sum_{j=1}^{n-1} z_j - \sum_{j=1}^{n-1} k_j z_j + \\ - k_n \left(\sum_{j=1}^{n-1} u_j \right) \sum_{j=1}^{n-1} z_j = 0 \end{aligned} \quad (14)$$

Admitindo-se que a entrada da forma degrau possua a restrição $u_n=0$, então $\sum_{j=1}^{n-1} u_j = 1$. Pode-se reescrever (14) como:

$$(\dot{V}_E + k_n + \lambda) \sum_{j=1}^{n-1} z_j = 0$$

A eq.(13) permite que se afirme que $\sum_{j=1}^{n-1} (k_j - k_n) z_j \neq 0$ porque pelo menos um autovetor é não nulo e $k_j \neq k_n$, $j=1,2, \dots, n-1$. Então a equação característica do sistema de trocas gasosas alveolares reduzido é:

$$(k_n + \dot{V}_E + \lambda) \sum_{i=1}^{n-1} \frac{u_i}{\lambda + \dot{V}_E + k_i} = 0 \quad (15)$$

Um autovalor obtém-se facilmente pela inspeção da eq. (15). Ele tem valor negativo e da magnitude de $(k_n + \dot{V}_E)$ porque k_n e \dot{V}_E somente assumem valores positivos (vide item 2.4.).

Definindo-se:

$$H(\lambda) = \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{u_i}{\lambda + \dot{V}_E + k_i} \right)$$

então,

$$\frac{dH(\lambda)}{d\lambda} = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{-u_i}{(\lambda + \dot{V}_E + k_i)^2}$$

Então $H(\lambda)$ é monotônica e decrescente para

$$-(k_i + \dot{V}_E) < \lambda < -(k_{i-1} + \dot{V}_E) \text{ com } k_1 < k_2 < \dots < k_{n-1} \text{ e,}$$

$$H(\lambda) \rightarrow \infty \text{ quando } \lambda \rightarrow -(k_i + \dot{V}_E) \text{ e,}$$

$$H(\lambda) \rightarrow -\infty \text{ quando } \lambda \rightarrow -(k_{i-1} + \dot{V}_E). \text{ Portanto,}$$

$H(\lambda)$ passa por zero neste intervalo, ou seja, existe um valor de λ que anula a função $H(\lambda)$ em cada intervalo

$$-(k_i + \dot{V}_E) < \lambda < -(k_{i-1} + \dot{V}_E).$$

Logo, os autovalores da matriz de realimentação de estados da eq. (11) possuem suas partes reais negativas para \underline{u} da forma degrau, / com $u_i \geq 0$, $i=1,2,\dots,n-1$ e $u_n = 0$.

Tomando-se ainda o sistema reduzido da eq. (11), permite-se observar que se a entrada for $\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \end{bmatrix}^T$, os autovalores deste sistema serão $-(\dot{V}_E + k_1)$, $-(\dot{V}_E + k_2)$, ..., $-(\dot{V}_E + k_{n-1})$, onde V_A foi considerado igual a 1 litro por comodidade como citado anteriormente. Então quando $u_n = 1$, os autovalores assumem valores definidos nos extremos dos intervalos $-(k_i + \dot{V}_E) < \lambda < -(k_{i-1} + \dot{V}_E)$. Disto pode-se inferir que para $0 < u_n < 1$, os autovalores da matriz de realimentação de estados do sistema (11) estarão compreendidos dentro dos citados intervalos.

Portanto todos os autovalores da matriz de realimentação / de estados do sistema reduzido (11) possuem seus autovalores com suas partes reais negativas. Logo, o sistema de trocas gasosas / alveolares da eq. (7) é estável totalmente ("T-stable") para entrada \underline{u} da forma degrau com $u_i \geq 0$.

Com o intuito de testar identificabilidade a priori do sistema da eq. (8), utilizar-se-á a aproximação matricial de parâmetros de Markov* (COBELLI, 1981). Um sistema é identificável a priori se é possível obter os valores dos parâmetros desconhecidos, de interesse deste sistema, a partir de dados estímulo/resposta (entrada/saída do sistema). O termo a priori significa que a estrutura do modelo deve ser conhecida previamente. Tomando-se a eq. (8), por exemplo, com ordem dois, e três parâmetros que se de sejam testar a identificabilidade a priori:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u_1 k_1 - \dot{V}_E - k_1 & u_1 k_2 \\ u_2 k_1 & u_2 k_2 - \dot{V}_E - k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \underline{B} & 0 \\ 0 & \underline{B} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} k_1 & c_1 \\ k_2 & c_2 \end{bmatrix}$$

* ANDREY ANDREYEVICH MARKOV (1856-1922) - matemático russo.

$\underline{y} = \underline{I} \underline{x}$, onde $V_A = 1$ litro (por conveniência matemática), e admitindo-se uma entrada

$\underline{u} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$ e considerando que todos os parâmetros sejam desconhecidos, e substituindo a entrada \underline{u} acima, então:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_1 & p_2 \\ 0 & p_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B & 0 \\ 0 & B \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} k_1 c_1 \\ k_2 c_2 \end{bmatrix}$$

ou,

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_1 & p_2 \\ 0 & p_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B + k_1 c_1 \\ k_2 c_2 \end{bmatrix}$$

ou,

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_1 & p_2 \\ 0 & p_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} p_4 \\ p_5 \end{bmatrix}$$

ou,

$$\underline{\dot{x}} = \underline{A_I} \underline{x} + \underline{B_I}$$

$$\underline{y} = \underline{I} \underline{x}$$

onde: $p_1 = u_1 k_1 - \dot{V}_E - k_1 = -\dot{V}_E$

$$p_2 = u_1 k_2 = k_2$$

$$p_3 = u_2 k_2 - \dot{V}_E - k_2 = -\dot{V}_E - k_2$$

$$p_4 = B + k_1 c_1$$

$$p_5 = k_2 c_2$$

(17)

Um sistema é identificável a priori se e somente se

$$\text{rank} \begin{bmatrix} \frac{\partial M_1}{\partial p_1} & \dots & \frac{\partial M_1}{\partial p_p} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial M_{2n}}{\partial p_1} & \dots & \frac{\partial M_{2n}}{\partial p_p} \end{bmatrix} = p \quad (18)$$

onde $\underline{M}_1 = \underline{I} \underline{B}_I$, $\underline{M}_2 = \underline{I} \underline{A}_I \underline{B}_I$, ..., $\underline{M}_{2n} = \underline{I} \underline{A}_I^{2n-1} \underline{B}_I$, para todos os p parâmetros admissíveis (COBELLI, 1981).

Do sistema (17), pode-se escrever:

$$\underline{M}_1 = \underline{I} \underline{B}_I = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_4 \\ p_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_4 & p_5 \end{bmatrix}$$

$$\underline{M}_2 = \underline{I} \underline{A}_I \underline{B}_I = \begin{bmatrix} p_1 & p_2 \\ 0 & p_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_4 \\ p_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (p_1 p_4 + p_2 p_5) & p_3 p_5 \end{bmatrix}$$

$$\underline{M}_3 = \underline{I} \underline{A}_I^2 \underline{B}_I = \begin{bmatrix} p_1^2 & p_1 p_2 + p_2 p_3 \\ 0 & p_3^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_4 \\ p_5 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} (p_1^2 p_4 + p_1 p_2 p_5 + p_2 p_3 p_5) & p_3^2 p_5 \end{bmatrix}$$

$$\underline{M}_4 = \underline{I} \underline{A}_I^3 \underline{B}_I = \begin{bmatrix} p_1^3 & p_1^2 p_2 + p_1 p_2 p_3 + p_2 p_3^2 \\ 0 & p_3^3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_4 \\ p_5 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} (p_1^3 p_4 + p_1^2 p_2 p_5 + p_1 p_2 p_3 p_5 + p_2 p_3^2 p_5) & p_3^3 p_5 \end{bmatrix}$$

Calculando-se as derivadas parciais, então pode-se escrever a matriz:

$$\left[\begin{array}{cccc} 0 & 0 & 0 & 0 \\ p_4 & 0 & p_5 & 0 \\ 2p_1p_4 + p_2p_5 & 0 & p_1p_5 + p_3p_5 & 0 \\ (3p_1^2p_4 + 2p_1p_2p_5 + p_2p_3p_5) & 0 & (p_1^2p_5 + p_1p_3p_5 + p_3^2p_5) & 0 \end{array} \right]$$

$$\begin{array}{cccc} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & p_5 & p_1 & 0 \\ p_2p_5 & 2p_3p_5 & p_1^2 & 0 \\ p_1p_2p_5 + 2p_2p_3p_5 & 3p_3^2p_5 & p_1^3 & 0 \end{array}$$

$$\left. \begin{array}{c} 0 \\ p_2 \\ p_2p_3 \\ p_1^2p_2 + p_1p_2p_3 + p_2p_3^2 \end{array} \right\} \begin{array}{c} 1 \\ p_3 \\ p_3^2 \\ p_3^3 \end{array} \quad (19)$$

O rank da matriz (19) acima é menor que 5, o número p de parâmetros desconhecidos, porque no máximo a matriz acima pode apresentar quatro linhas linearmente independentes. Conforme a condição (18), os parâmetros do sistema (17) não podem ser obtidos univocamente a partir de dados experimentais de entrada/saída do sistema. O sistema não é identificável a priori a partir de medi-

das entradas/saídas. Porém é possível medir parâmetros internos do sistema de trocas gasosas alveolares e apresenta-se a seguir os valores destes parâmetros do sistema, obtidos experimentalmente na literatura médica. Estes valores representam valores médios dos parâmetros em pacientes em condições fisiológicas.

2.4. ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS

Os parâmetros do sistema de trocas gasosas alveolares para situações fisiológicas (valores normais médios) foram tirados da literatura médica (WEST, 1974; COMROE, 1977; GUYTON, 1977) e estimados em:

$$\dot{Q} = 5,25 \quad (l/min)$$

$$\dot{V}_E = 5,25 \quad (l/min)$$

$$V_A = 3 \quad (l)$$

$$V_{AC} = 0,35 \quad (l)$$

Pressões parciais no sangue venoso misto:

$$P_{v_1} = 570 \quad (mm \text{ Hg})$$

$$P_{v_5} = 40 \quad (mm \text{ Hg})$$

$$P_{v_7} = 46 \quad (mm \text{ Hg})$$

$$P_{v_i} = 0 \quad (mm \text{ Hg}), \quad i = 2, 3, 4, 6 \text{ e } 8$$

$$P_{v_{H_2O}} = 47 \quad (mm \text{ Hg}), \quad \text{onde os índices } i, \text{ definidos na simbologia}$$

utilizada (pág. viii) estão em ordem crescente conforme o coeficiente de solubilidade dos gases (vide tab.2).

Pressões parciais dos gases no alveolo correspondente a respiração com ar atmosférico:

$$P_{a_1} = 570 \quad (mm \text{ Hg})$$

$$P_{a_5} = 100 \quad (mm \text{ Hg})$$

$$P_{a_7} = 40 \quad (mm \text{ Hg})$$

$$P_{a_i} = 0 \quad (mm \text{ Hg}), \quad i = 2, 3, 4, 6 \text{ e } 8$$

$$P_{a_{H_2O}} = 47 \quad (mm \text{ Hg})$$

Como a pressão total dos gases no sangue arterial pulmonar e no gás alveolar são iguais (COMROE, 1977) e não levando em conta a

pressão parcial do vapor da água, então:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^8 P_{Vi}}{\sum_{i=1}^8 P_{Vi}} = \frac{656 \text{ mmHg}}{710 \text{ mmHg}} = 0,924$$

O coeficiente de solubilidade λ de Ostwald, dos oito gases que são utilizados no modelo, é apresentado na tabela 2. Foram obtidos da literatura médica (LARSON et al., 1962; LARSON 1963; EGER II, 1976; SARAIVA, 1980; STERN & SHIAM, 1981; POON et al, 1981)

AGENTE ANESTÉSICO INALATÓRIO E GASES RESPIRATORIOS	COEFICIENTE DE SOLU- BILIDADE DE OSTWALD
Nitrogênio	0,0147
Etileno	0,14
Ciclopropano	0,415
Oxido nitroso	0,47
Oxigênio	0,80
Halotano	2,3
Gás carbônico	6,0
Eter dietílico	12,1

Tab. 2. Coeficientes de solubilidade de vários agentes anestésicos e dos gases da respiração (vide texto).

Concentrações dos gases no sangue venoso misto:

$$c_1 = \frac{P_{V1}}{\sum_{i=1}^8 P_{Vi}} = \frac{570 \text{ mmHg}}{656 \text{ mmHg}} = 0,869$$

$$c_5 = \frac{P_{V5}}{\sum_{i=1}^8 P_{Vi}} = \frac{40 \text{ mmHg}}{656 \text{ mmHg}} = 0,061$$

$$c_7 = \frac{P_{v7}}{\sum_{i=1}^8 P_{v_i}} = \frac{46 \text{ mmHg}}{656 \text{ mmHg}} = 0,070$$

$$c_i = 0, \quad i=2,3,4,6 \text{ e } 8.$$

Estes valores de c_i são tomados constantes no sistema de trocas gasosas e nas suas simulações. Esta configuração pode ser considerada válida por dois motivos: 1. o tempo de três minutos nas simulações é suficientemente pequeno para causar alterações significativas no valor de c_i . Usou-se três minutos porque é o tempo suficiente para atingir a concentração alveolar anestésica estável; 2. a contribuição da captação do agente anestésico pelo capilar pulmonar na sua concentração no sangue venoso misto é significativamente pequena. Isto poderia ser explicado pelo fato de que o sangue arterial que deixa os alveolos cumpre a função de entregar o agente anestésico inalatório para as células do organismo. Estas células armazenam, utilizam, metabolizam e excretam o agente anestésico (por exemplo via renal e perspiração), impedindo assim que o mesmo atinja níveis significativos no sangue venoso misto (LADEGAARD-PEDERSEN, 1981).

2.5. MÉTODOS DE SIMULAÇÃO

Para resolução das equações de estado foi utilizado o programa CSMP* (SPECKHART & GREEN, 1976; System/360 CSMP User's Manual, 1972; BENNETT, 1974), em um computador digital IBM 4341, via terminal de vídeo através dos recursos do CMS**.

O programa CSMP permite a simulação digital de sistemas contínuos. Estruturalmente é composto por 3 segmentos: "INITIAL", "DYNAMIC" e "TERMINAL". O primeiro é destinado aos cálculos que são processados apenas uma vez no programa, o segundo é destinado aos iterativos e o terceiro a aqueles que utilizem os resultados da simulação. Este programa dispõe de 34 blocos funcionais para uso permitindo que se trabalhe de modo semelhante ao computador analógico.

Foram feitas diversas simulações das equações de estado para situações fisiológicas e situações com alterações patológicas do paciente, incluindo também testes hipotéticos.

O sistema simulado é de oitava ordem. O índice da variável de estado significa o agente anestésico inalatório ou o gás da respiração, em ordem crescente do seu coeficiente de solubilidade de Ostwald (vide $i(=j)$ na simbologia utilizada). As condições iniciais do sistema são os estados iniciais da concentração gasosa alveolar antes da indução anestésica. Se no período antes da indução o paciente estiver em respiração normal (ar) com aproximadamente 79% N_2 e 21% O_2 , então o estado inicial do sistema é (vide valores dos parâmetros no item 2.4):

$$x_1^0 = \frac{P_{a_1}}{\sum_{i=1}^8 P_{a_i}} = 0,803 ,$$

$$x_5^0 = \frac{P_{a_5}}{\sum_{i=1}^8 P_{a_i}} = 0,141 ,$$

* The continuous System Modeling Program.

** Control Monitor System

$$x_7^0 = \frac{P_{a7}}{\sum_{i=1}^8 P_{a_i}} = 0,056 ,$$

$$x_i^0 = 0, \quad i = 2, 3, 4, 6 \text{ e } 8 ,$$

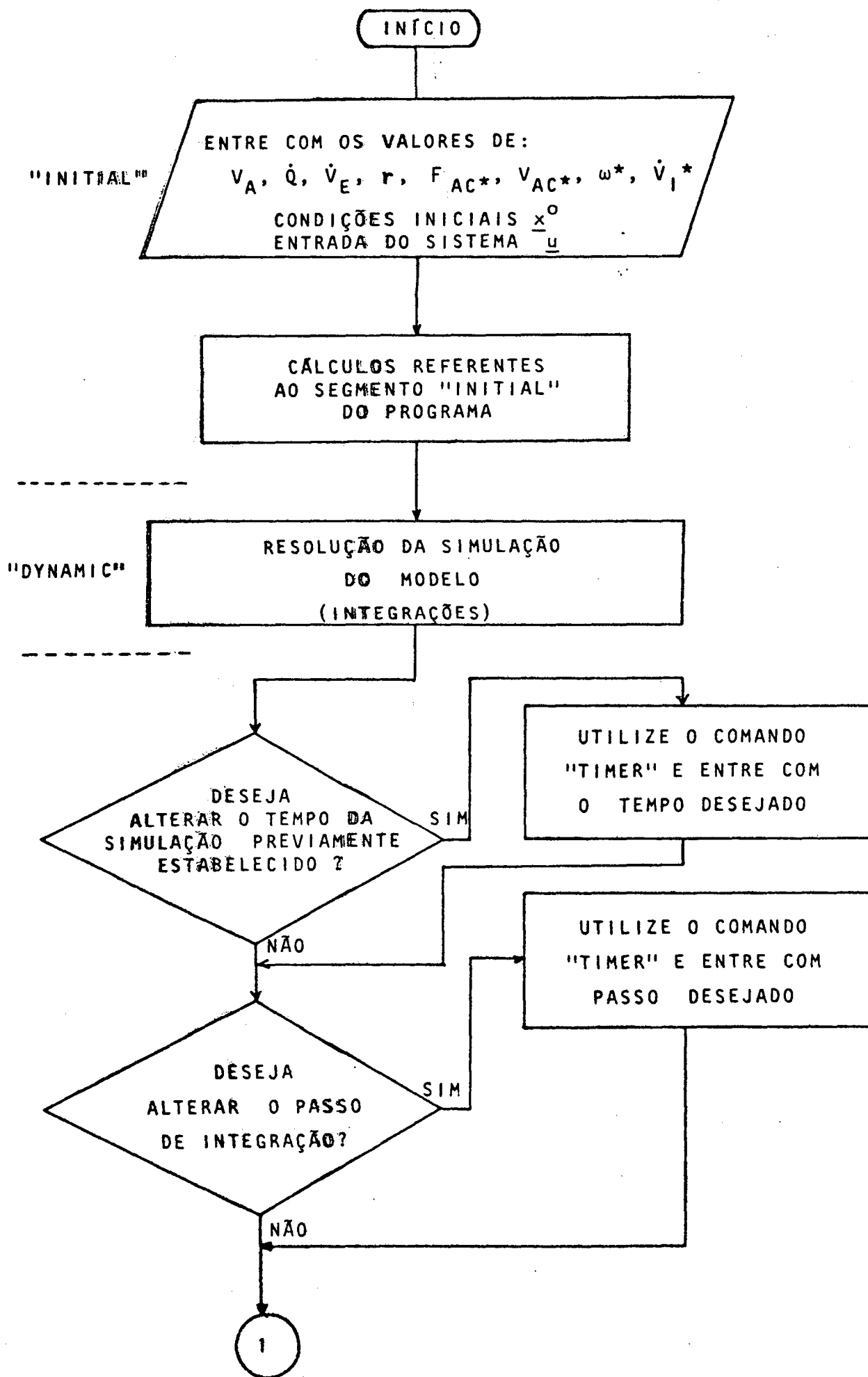
ou seja,

$$\underline{x}^0 = (0,803 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0,141 \quad 0 \quad 0,056 \quad 0)^T$$

O método de integração foi o de Runge-Kutta de 4a. ordem com passo de integração de 0,05. Excessão feita às curvas da Fig. 16 e Fig. 17, cujo passo de integração foi de 0,005 para que se pudesse observar mais detalhes nos seus traçados.

O tempo de simulação para observação dos estados do sistema foi de 3 minutos, suficiente na maioria das curvas para se atingir o estado permanente. Apenas a Fig. 12 o tempo de simulação foi de 5 minutos, porque nesta simulação após a anestesia inalatória procedeu-se a limpeza dos pulmões com ar. Os valores dos parâmetros da eq. (8) estão no item 2.4.; o valor do parâmetro F_{AC} encontra-se no item 2.12; o valor de ω e V_{AC} no item 2.13, e os valores de \hat{V}_I no item 2.14. As unidades são: tempo: minuto, volume: litros, pressão: mmHg (1mmHg = 1.332 dyn/cm² no sistema CGS) e volume inspirado e expirado na unidade de tempo e fluxo: litros/min.

Na Fig. 5 apresenta-se o fluxograma para resolução das equações de estado em linguagem CSMP.



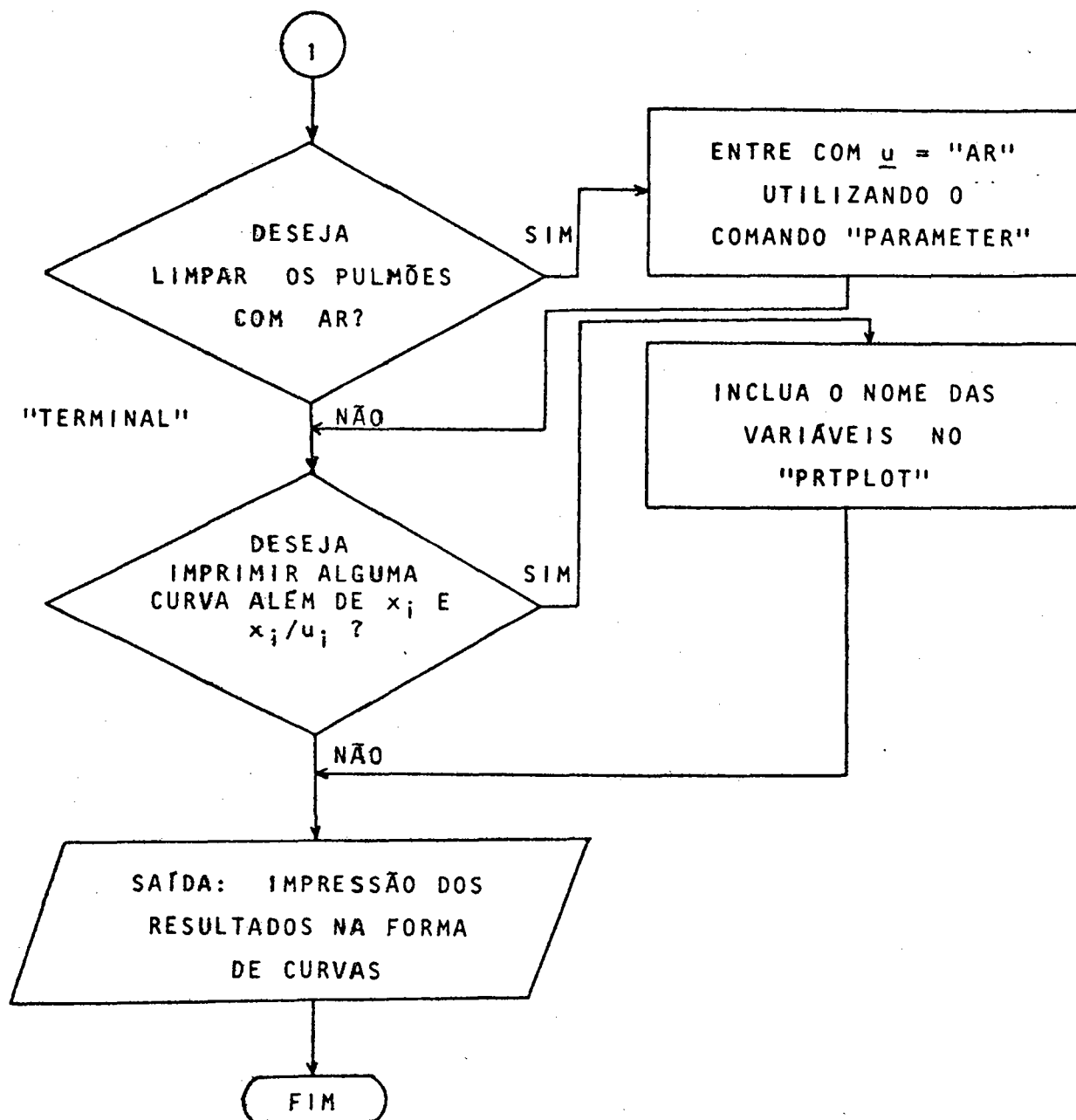


Fig. 5. Fluxograma para resolução das equações de estado.

*Foram feitos três programas para a resolução das equações de estado; o primeiro para a resolução da eq. (7); o segundo para resolução da eq. (7) considerando variável o volume alveolar total (vide item 2.13), e o terceiro para o modelo considerando constante a ventilação alveolar inspiratória (vide item 2.14). Estes três programas isolados são apresentados no Anexo 1, e têm em comum o fluxograma da Fig. 5. No anexo 2 é apresentado um exemplo da listagem de saída do computador.

2.6. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA OBSERVAÇÃO EFEITO DE CONCENTRAÇÃO E DO SEGUNDO GÁS.

EFEITO DE CONCENTRAÇÃO:

Para observar o efeito de concentração utilizou-se óxido nitroso (N_2O) e éter dietílico em diferentes concentrações (POON et al., 1981).

SIMULAÇÃO Nº 01: óxido nitroso a 39%

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & \mathbf{0,39} & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T \end{aligned}$$

SIMULAÇÃO Nº 02: 79% N_2O

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \mathbf{0,79} & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T \end{aligned}$$

SIMULAÇÃO Nº 03: 39% éter dietílico

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & \mathbf{0,39} \end{bmatrix}^T \end{aligned}$$

SIMULAÇÃO Nº 04: 79% éter dietílico

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & \mathbf{0,79} \end{bmatrix}^T \end{aligned}$$

Em todas as simulações o estado inicial é o estado de concentração dos gases alveolares em um paciente em respiração com ar atmosférico (vide ítem 2.5.)

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 6.

EFEITO DO SEGUNDO GÁS:

Para observar o efeito do segundo gás utilizou-se 0,5% de halotano em combinação com diferentes concentrações de óxido nitroso (POON et al., 1981).

SIMULAÇÃO Nº 05: 0,5% halotano com 10% N₂O

$$\begin{array}{l} \underline{x}^0 = \left[\begin{array}{cccccc} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0,685 & 0 & 0 & 0,10 & 0,21 & 0,005 & 0 \end{array} \right] \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \\ \underline{u} = \left[\begin{array}{cccccc} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0,685 & 0 & 0 & 0,10 & 0,21 & 0,005 & 0 \end{array} \right] \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \end{array}$$

SIMULAÇÃO Nº 06: 0,5% halotano com 70% N₂O

$$\begin{array}{l} \underline{x}^0 = \left[\begin{array}{cccccc} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0,085 & 0 & 0 & 0,70 & 0,21 & 0,005 & 0 \end{array} \right] \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \\ \underline{u} = \left[\begin{array}{cccccc} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0,085 & 0 & 0 & 0,70 & 0,21 & 0,005 & 0 \end{array} \right] \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \end{array}$$

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 7.

EFEITO DO SEGUNDO GÁS EM ESTADO DE EQUILÍBRIO TECIDUAL PRÉVIO:

Quando os tecidos do organismo são equilibrados com concentrações baixas de um agente anestésico inalatório, as concentrações inspirada e alveolar são praticamente as mesmas. (EGER II, 1976). Este equilíbrio pode ser atingido após 30 minutos de inalação (STOELING, & EGER, 1969).

Com o intuito de observar o efeito do segundo gás em estado de equilíbrio prévio, foi adicionado óxido nitroso a 70% após os tecidos do organismo (simulação) terem sido equilibrados com 5% etileno ou 5% ciclopropano ou 0,5% halotano (POON et al., 1981).

SIMULAÇÃO Nº 07: 5% etileno

$$\begin{array}{l} \underline{x}^0 = \left[\begin{array}{cccccc} 0,753 & 0,05 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0 & 0,05 & 0 & 0,70 & 0,25 & 0 & 0 \end{array} \right] \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \\ \underline{u} = \left[\begin{array}{cccccc} 0,753 & 0,05 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0 & 0,05 & 0 & 0,70 & 0,25 & 0 & 0 \end{array} \right] \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \end{array}$$

onde $x_1^0 = 0,753$ foi obtido pela subtração de 0,05 em 0,803, ou seja, o etileno em baixa concentração ocupando parte do volume do nitrogênio

nio. Isto pode ser feito porque o nitrogênio é o gás que possui uma concentração significativamente maior que os demais gases no espaço alveolar.

SIMULAÇÃO Nº 08: 5% Ciclopropano

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,753 & 0 & 0,05 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0 & 0 & 0,05 & 0,70 & 0,25 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

SIMULAÇÃO Nº 09: 0,5% halotano

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,798 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0,005 & 0,056 \\ 0 & 0 & 0 & 0,70 & 0,295 & 0,005 & 0 \end{bmatrix} \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

onde \underline{x}_1^0 das simulações nºs. 08 e 09 foram obtidos de forma semelhante a da simulação nº 7.

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 8.

2.7. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO VOLUME ALVEOLAR TOTAL.

O volume alveolar total V_A dos pulmões é a somatória dos espaços (volumes) ocupados por todos os alveolos. Um paciente pode ter seu volume alveolar total reduzido por alguma circunstância, tal como, no câncer pulmonar bronquico. Com o interesse de se avaliar o comportamento da concentração alveolar anestésica para diversos valores de V_A , utilizou-se O_2 a 39% :

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & 0,39 & 0,21 & 0 & 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

SIMULAÇÃO NO 10:: $V_A = 1$ litro

SIMULAÇÃO NO 11:: $V_A = 2$ litros

SIMULAÇÃO NO 12:: $V_A = 3$ litros

SIMULAÇÃO NO 13:: $V_A = 4$ litros

SIMULAÇÃO NO 14:: $V_A = 5$ litros

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 09.

O valor de $V_A = 3$ litros é o considerado como valor médio de uma pessoa normal. Quanto maior for a invasão das células neoplásicas no pulmão, menor será o número de alveolos disponíveis para trocas gasosas e portanto menor o volume alveolar total (V_A). Um aumento de V_A pode representar um atleta, pois possui um espaço alveolar total acima dos valores médios.

2.8. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO FLUXO SANGUÍNEO PULMONAR

O fluxo sanguíneo pulmonar \dot{Q} , em um indivíduo sem doença cardio pulmonar é de valor igual ao débito cardíaco. O valor de \dot{Q} , portanto, pode-se alterar em situações em que hajam alterações do débito cardíaco, diminuindo-o, como na insuficiência cardíaca, ou aumentando-o, como num exercício físico. O fluxo sanguíneo pulmonar \dot{Q} , também pode estar alterado independente de alterações no débito cardíaco, como por exemplo, aumentado numa comunicação interventricular, ou, diminuído, de forma efetiva em termos de absorção anestésica pulmonar se existir grande número de alveolos ventilados não perfundidos.

Outras situações de alteração no fluxo sanguíneo pulmonar pode-se citar. Uma medicação depressiva ou a própria anestesia pode reduzir o débito cardíaco do paciente. A febre e o hipertireoidismo podem aumentar o débito cardíaco (EGER II, 1976).

Com o interesse de se observar o comportamento do sistema para diversos valores de \dot{Q} , utilizou-se óxido nitroso a 79% e éter dietílico a 79% (hipoteticamente). Observa-se que não se usa na prática uma concentração tão alta de éter dietílico.

79% N_2O

$$\begin{aligned} \underline{x}^0 &= \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T \\ \underline{u} &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0,79 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T \end{aligned}$$

SIMULAÇÃO Nº 15: $\dot{Q} = 2$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 16: $\dot{Q} = 6$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 17: $\dot{Q} = 18$ (l/min)

79% éter dietílico $\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & 0,79 \end{bmatrix}^T$

SIMULAÇÃO Nº 18: $\dot{Q} = 2$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 19: $\dot{Q} = 6$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 20: $\dot{Q} = 18$ (l/min)

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 10.

Um valor de 6 litros/min é um valor discretamente acima do valor médio para o fluxo sanguíneo pulmonar (vide item 2.4). Um valor de 2 litros/min pode representar a situação em que o paciente possui um débito cardíaco baixo devido a uma insuficiência cardíaca congestiva. Um valor de 18 litros/min pode representar uma situação de compensação cardíaca devido a um estado de pressão arterial sistêmica muito abaixo dos limites de normalidade.

2.9 . SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO VOLUME EXPIRADO NA UNIDADE DE TEMPO

Se o anestesista aumentar o volume inspirado na unidade de tempo \dot{V}_I de um determinado agente anestésico inalatório a determinada concentração, conseqüentemente haverá um aumento na fração expirada, ou mais especificamente, um aumento do volume expirado na unidade de tempo. \dot{V}_E . A eq. (7) não permite que se fixe diferentes valores de \dot{V}_I , então fixa-se \dot{V}_E .

Com o intuito de se observar o efeito de diferentes valores de \dot{V}_E no comportamento anestésico, utilizou-se óxido nitroso a 79%.

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0,79 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 21: $\dot{V}_E = 8$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 22: $\dot{V}_E = 4$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 23: $\dot{V}_E = 2$ (l/min)

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 11.

Os valores decrescentes do volume expirado na unidade de tempo a partir de 8 litros/min, significam que o próprio anestesista manualmente fixou através dos dispositivos inalatórios valores decrescentes do volume inspirado na unidade de tempo. Conseqüentemente, valores decrescentes do volume expirado na unidade de tempo, para cada simulação do ato anestésico. Esta é pois uma maneira indireta de se alterar o valor de \dot{V}_E .

2.10. ELIMINAÇÃO ALVEOLAR DO AGENTE ANESTÉSICO INALATÓRIO

Com o objetivo de simular a eliminação alveolar do agente anestésico inalatório, após ter sido atingida sua concentração alveolar estável (regime permanente), introduziu-se ar da respiração normal após 3 minutos de anestesia com diferentes tipos de anestésicos: $\bar{o}x_i$ do nitroso a 79% e éter dietílico a 79%.

SIMULAÇÃO Nº 24: 79% N_2O

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0,79 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

Após 3 minutos de simulação, introduziu-se ar da respiração.

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,79 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 25: 79% éter dietílico

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & 0,79 \end{bmatrix}^T$$

Após 3 minutos de simulação, introduziu-se ar da respiração.

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,79 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 12

2.11. SIMULAÇÕES DO MODELO PARA ALTERAÇÕES NO COEFICIENTE DE SOLUBILIDADE DE OSTWALD (HIPOTÉTICO)

O coeficiente de solubilidade de Ostwald pode variar caso haja uma alteração na composição do sangue, na temperatura corporal, ou mesmo interferências na Lei de Henry devido a reações químicas que possam ocorrer com os anestésicos a nível sangüíneo (EGER II,1976).

Estas alterações do coeficiente de solubilidade são pequenas na prática anestésica, e talvez a alteração mais frequente ocorra por conta das alterações da temperatura corporal no paciente cirúrgico, quer por um estado febril, devido a uma infecção ou a uma hipotermia devido a sedação pré-operatória, vasodilatação cutânea, infusões com líquidos frios e o próprio metabolismo celular diminuído devido a própria ação dos agentes anestésicos. Para uma melhor visualização do efeito de suas alterações no comportamento anestésico, foram utilizados valores de 25%, 50%, 100%, 200% e 400% do valor normal. O agente anestésico utilizado foi o halotano a 2%.

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,77 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0,02 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 26: 25% λ_6

SIMULAÇÃO Nº 27: 50% λ_6

SIMULAÇÃO Nº 28: 100% λ_6

SIMULAÇÃO Nº 29: 200% λ_6

SIMULAÇÃO Nº 30: 400% λ_6

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 13.

O valor 100% λ_6 indica o valor normal do coeficiente de solubilidade de Ostwald do halotano, ou seja: 2,3. Variações destes valores para menos e para mais representariam as alterações que este coeficiente poderia hipoteticamente sofrer.

2.12. SIMULAÇÃO DO MODELO PARA GRAUS VARIÁVEIS DE FIBROSE PULMONAR DIFUSA

A membrana alveolo-capilar (vide ítem 2.1.) pode sofrer alterações locais causando seu espessamento e dificultando assim a difusão dos gases através da mesma. Isto pode ocorrer, por exemplo, na pneumoconiose, uma doença pulmonar causada por penetração de elementos estranhos a nível alveolar que provocam uma reação alveolo - intersticial com infiltração de fibroblastos e conseqüentemente uma fibrose pulmonar intersticial difusamente distribuída nos pulmões. Esta doença pode ser observada em trabalhadores de minas de carvão.

Para observar o comportamento anestésico em pacientes portadores de uma redução da capacidade de difusão dos gases alveolares, propõe-se definir um parâmetro a ser designado de Fator de capacidade de difusão alveolo-capilar F_{AC} .

O F_{AC} é um fator representativo do inverso da capacidade de difusão dos gases através da membrana alveolo-capilar, adimensional e pode assumir valores no intervalo $[1, \infty)$. O valor unitário de F_{AC} significa condições de normalidade da membrana e o aumento de F_{AC} significa uma redução da referida capacidade de difusão alveolo-capilar na mesma proporção, e um valor tendendo para ∞ representa a impossibilidade total de haver difusão gasosa, ou mais especificamente, uma capacidade de difusão alveolo-capilar nula.

As simulações foram feitas com óxido nitroso a 39% e valores de F_{AC} 1, 2, 5 e 25 vezes o valor normal unitário, e éter dietílico a 39% com valores de F_{AC} iguais a 1, 10, 25, 50, 100 e 500 vezes o seu valor normal unitário:

39% N₂O :

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & 0,39 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 31: $F_{AC} = 1$
 SIMULAÇÃO Nº 32: $F_{AC} = 2$
 SIMULAÇÃO Nº 33: $F_{AC} = 5$
 SIMULAÇÃO Nº 34: $F_{AC} = 25$

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 14.

39% éter dietílico

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & 0,39 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 35: $F_{AC} = 1$
 SIMULAÇÃO Nº 36: $F_{AC} = 10$
 SIMULAÇÃO Nº 37: $F_{AC} = 25$
 SIMULAÇÃO Nº 38: $F_{AC} = 50$
 SIMULAÇÃO Nº 39: $F_{AC} = 100$
 SIMULAÇÃO Nº 40: $F_{AC} = 500$

Os resultados destas simulações são apresentados na Fig. 15.

Os valores crescentes do Fator de capacidade de difusão alveolo-capilar F_{AC} , nas simulações acima, indicam agravamento da alteração patológica da membrana alveolo-capilar.

Matematicamente F_{AC} atua como divisor da taxa de absorção \dot{V}_i do gás i , ou seja, $\dot{V}_i = (k_i/F_{AC}) \cdot (x_i - r_{c_i})$.

2.13. SIMULAÇÕES DO MODELO CONSIDERANDO VARIÁVEL O VOLUME ALVEOLAR TOTAL

Na formulação do modelo matemático (vide ítem 2.2.) foi admitido que o volume alveolar total V_A permaneça constante (POON et al., 1981). Na realidade V_A varia com o ato anestésico. Propõe-se que esta variação seja semelhante ao que ocorre com o volume de ar corrente e assuma a forma senoidal. Este volume corresponde a entrada e saída de ar nos pulmões em cada respiração (WEST 1974). Esta proposição é também baseada no fato de que os dispositivos ventilatórios anestésicos seguem aproximadamente as características cíclicas da ventilação normal (ar da respiração). Então:

$$V_{AS} = V_A + \frac{V_{AC}}{2} \text{ Sen}(\omega t)$$

onde os termos estão definidos na simbologia utilizada.

A velocidade de variação da quantidade de um gás i no espaço alveolar é dada pela equação (vide ítem 2.2):

$$\frac{d}{dt} (V_{AS} x_i) = \dot{V}_I u_i - \dot{V}_E x_i - \dot{V}_i$$

Mas,

$$\frac{d}{dt} (V_{AS} x_i) = \dot{V}_{AS} x_i + V_{AS} \dot{x}_i$$

Então:

$$\dot{V}_{AS} x_i + V_{AS} \dot{x}_i = \dot{V}_I u_i - \dot{V}_E x_i - \dot{V}_i$$

ou,

$$V_{AS} \dot{x}_i = \dot{V}_I u_i - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS}) x_i - \dot{V}_i \quad (20)$$

e para os n gases

$$\left\{ \begin{array}{l} W_{AS} \dot{x}_1 = \dot{V}_I u_1 - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS}) x_1 - \dot{V}_1 \\ W_{AS} \dot{x}_2 = \dot{V}_I u_2 - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS}) x_2 - \dot{V}_2 \\ \vdots \\ W_{AS} \dot{x}_n = \dot{V}_I u_n - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS}) x_n - \dot{V}_n \end{array} \right.$$

Somando estas n equações, obtém-se:

$$W_{AS} \sum_{i=1}^n \dot{x}_i = \dot{V}_I \sum_{i=1}^n u_i - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS}) \sum_{i=1}^n x_i - \sum_{i=1}^n \dot{V}_i$$

Pelas mesmas razões expostas no item 2.2,

$$\sum_{i=1}^n \dot{x}_i = 0, \text{ pois mesmo sendo senoidal a variação do volume}$$

me alveolar total, a somatória das variações das concentrações alveolares dos n gases é nula, porque todo gás que penetra no alvéolo provoca a saída de outro gás ou dele mesmo, quer para o meio exterior e/ou como captação pelo capilar pulmonar, na mesma proporção que foi introduzido.

e,

$$\sum_{i=1}^n u_i = \sum_{i=1}^n x_i = 1$$

Então:

$$\dot{V}_I = \dot{V}_E + \dot{V}_{AS} + \sum_{i=1}^n \dot{V}_i \quad (21)$$

Aplicando-se a eq. (21) e a eq. (5) na eq. (20), obtém-se:

$$V_{AS} \dot{x}_i = (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS} + \sum_{j=1}^n \dot{V}_j) u_i - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS}) x_i - k_i (x_i - rc_i)$$

ou,

$$V_{AS} \dot{x}_i = (\dot{V}_E + \sum_{j=1}^n \dot{V}_j) u_i - \dot{V}_E x_i - k_i (x_i - rc_i) + \dot{V}_{AS} u_i - \dot{V}_{AS} x_i$$

onde os três primeiros termos do segundo membro já foram desenvolvidos no item 2.2. e, portanto pode-se escrever:

$$V_{AS} \dot{x}_i = (u_i k_1 \quad u_i k_2 \quad \dots \quad u_i k_n) \underline{x} - (\dot{V}_E + k_i) x_i + (\dot{V}_E - r \sum k_j c_j) u_i + r k_i c_i + \dot{V}_{AS} u_i - \dot{V}_{AS} x_i$$

ou,

$$V_{AS} \dot{x}_i = (u_i k_1 \quad u_i k_2 \quad \dots \quad u_i k_n) \underline{x} - (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS} + k_i) x_i + (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS} - r \sum_{j=1}^n k_j c_j) u_i + r k_i c_i$$

e para n gases,

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{bmatrix} = \frac{1}{V_{AS}} \begin{bmatrix} u_1 k_1 & u_1 k_2 & \dots & u_1 k_n \\ u_2 k_1 & u_2 k_2 & \dots & u_2 k_n \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_n k_1 & u_n k_2 & \dots & u_n k_n \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \dot{V}_E + \dot{V}_{AS} + k_1 & 0 \\ \dot{V}_E + \dot{V}_{AS} + k_2 & \\ \vdots & \\ 0 & \dot{V}_E + \dot{V}_{AS} + k_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} +$$

$$+ \frac{1}{V_{AS}} (\dot{V}_E + \dot{V}_{AS} - r \sum_{j=1}^n k_j c_j) \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix} + \frac{r}{V_{AS}} \begin{bmatrix} k_1 c_1 \\ k_2 c_2 \\ \vdots \\ k_n c_n \end{bmatrix}$$

ou seja,

$$\dot{\underline{x}} = \underline{A}_{AS} \underline{x} + \underline{B}_{AS} \underline{u} + \underline{v}_{AS} \quad (22)$$

onde:

$$\dot{V}_{AS} = \frac{V_{AC}}{2} \omega \cos(\omega t)$$

$$\omega = 2 \pi f$$

e todos os termos estão definidos na simbologia utilizada.

A eq. (22) é não linear porque suas matrizes possuem funções trigonométricas.

Foi simulada a equação (22) para diferentes agentes anestésicos inalatórios: óxido nitroso a 39% e a 79% e éter dietílico a 39%. O valor da frequência angular anestésica foi obtido considerando a frequência ventilatória anestésica de 15 ventilações por minuto:

$$\omega = 2 \pi f = 94,25 \text{ min}^{-1}$$

$$e, \quad \underline{x}^0 = \left[0,803 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0,141 \quad 0 \quad 0,056 \quad 0 \right]^T$$

SIMULAÇÃO Nº 41 : 39% N₂O

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & 0,39 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 42 : 39% éter dietílico

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0,40 & 0 & 0 & 0 & 0,21 & 0 & 0 & 0,39 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 43 : 79% N₂O

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0,79 & 0,21 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

As simulações nºs. 41 e 42 estão na Fig. 16 e a nº 43 na Fig. 17.

2.14. SIMULAÇÕES DO MODELO CONSIDERANDO CONSTANTE O VOLUME INSPIRATÓRIO NA UNIDADE DE TEMPO

A eq. (4) foi utilizada para se obter a eq. (8) fixando \dot{V}_E . Uma análise é feita fixando \dot{V}_I (POON et al., 1981):

Tomando-se as eqs. (4) e (5), pode-se reescrever a eq. (1) como:

$$V_A \frac{dx_i}{dt} = \dot{V}_I u_i - (\dot{V}_I - \sum_{j=1}^n \dot{V}_j) x_i - k_i (x_i - rc_i)$$

mas,

$$\sum_{j=1}^n \dot{V}_j = \sum_{j=1}^n k_j (x_j - rc_j)$$

então,

$$V_A \frac{dx_i}{dt} = -(\dot{V}_I + k_i) x_i + \dot{V}_I u_i + \left[\sum_{j=1}^n k_j (x_j - rc_j) \right] x_i + rk_i c_i$$

ou,

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{-1}{V_A} (\dot{V}_I + k_i) x_i + \frac{1}{V_A} \left[\sum_{j=1}^n k_j (x_j - rc_j) \right] x_i + \frac{\dot{V}_I}{V_A} u_i + \frac{r}{V_A} k_i c_i$$

e para os n gases pode ser escrito:

$$\dot{\underline{x}} = \underline{A}'(x) \underline{x} + \underline{C} \underline{u} + \underline{D}$$

$$\text{onde, } \underline{A}'(x) = \begin{bmatrix} B'(x) - (\dot{V}_I + k_1)/V_A & & & & 0 \\ & B'(x) - (\dot{V}_I + k_2)/V_A & & & \\ & & \ddots & & \\ 0 & & & \ddots & \\ \vdots & & & & B'(x) - (\dot{V}_I + k_n)/V_A \end{bmatrix} \quad (23)$$

$$B'(x) = \underline{B}_L(x) - \underline{B}_{LL}$$

$$\underline{B}_L(x) = \frac{r}{V_A} \sum_{j=1}^n k_j x_j$$

$$\underline{B}_{LL} = \frac{r}{V_A} \sum_{j=1}^n k_j c_j$$

$$C = \frac{\dot{V}_I}{V_A}$$

$$\underline{D} = \frac{r}{V_A} \begin{bmatrix} k_1 \cdot c_1 \\ k_2 \cdot c_2 \\ \vdots \\ k_m \cdot c_n \end{bmatrix}$$

onde todos os parâmetros estão definidos na simbologia utilizada.

Esta equação (23) é da forma quadrática porque a matriz \underline{B}_L é função dos estados do sistema. Suas propriedades em revelar o comportamento da concentração alveolar dos agentes anestésicos inalatórios foram verificadas utilizando-se óxido nitroso a 79% e halotano a 1% para diferentes valores fixos de \dot{V}_I :

79% N₂O

$$\begin{array}{l} \underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 \\ 0 & 0 & 0 & 0,79 & 0,21 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ \underline{u} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \end{array} \quad \begin{array}{l} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array}$$

SIMULAÇÃO Nº 44: $\dot{V}_I = 2$ l/min

SIMULAÇÃO Nº 45: $\dot{V}_I = 4$ l/min

SIMULAÇÃO Nº 46: $\dot{V}_I = 5,25$ l/min

SIMULAÇÃO Nº 47: $\dot{V}_I = 8$ l/min

1% halotano

$$\underline{x}^0 = \begin{bmatrix} 0,803 & 0 & 0 & 0 & 0,141 & 0 & 0,056 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0,99 & 0,01 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

SIMULAÇÃO Nº 48: $\dot{V}_I = 2$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 49: $\dot{V}_I = 4$ (l/min)

SIMULAÇÃO Nº 50: $\dot{V}_I = 5,25$

SIMULAÇÃO Nº 51: $\dot{V}_I = 8$

Os resultados das simulações nºs 44 a 47 são apresentados na Fig. 18 e as nºs 48 a 51 na Fig. 19.

Estes valores de \dot{V}_I utilizados nas simulações acima podem ser fixados manualmente pelo anestesista através dos dispositivos de inalação. Normalmente o valor de \dot{V}_I utilizado para a realização de um ato anestésico em um paciente adulto é de 5,25 litros/min.

3. RESULTADOS

Os resultados das diversas simulações (vide Ítens 2.5. a 2.14) são apresentados na forma de curvas. Estas curvas foram obtidas in interpolando-se graficamente os pontos obtidos, através do programa CSMP, na impressora do computador IBM digital 4341. A ordenada das curvas corresponde a x_i ou a x_i/u_i , ou seja, a concentração alveolar do gás i e sua relação com a concentração inspirada, respectivamente. A abcissa das curvas corresponde ao tempo de simulação, variando de zero a 3 minutos, com exceção da Fig. 12 que foi até 5 minutos.

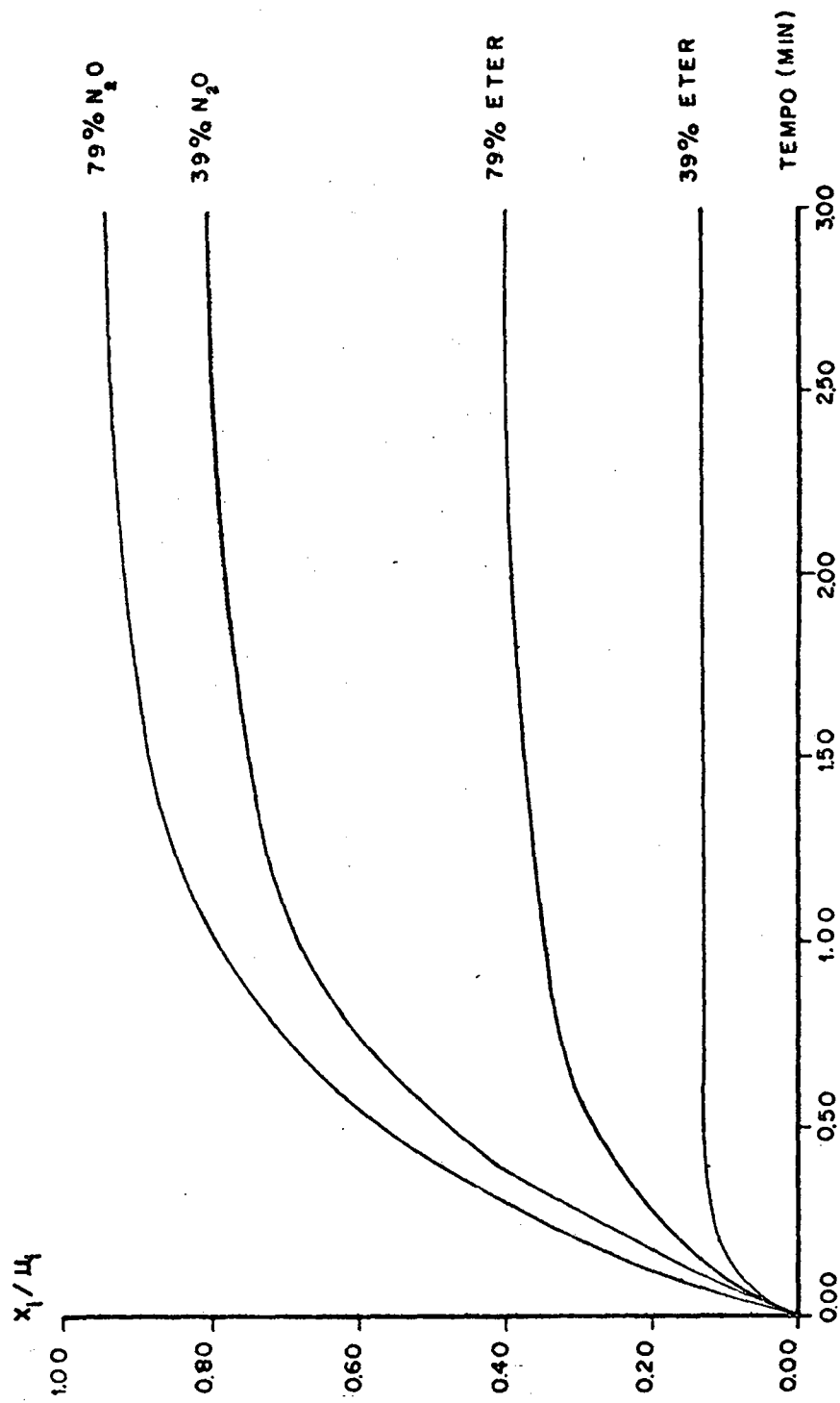


Fig. 6. Resultados das Simulações nº 01, nº 02, nº 03 e nº 04.

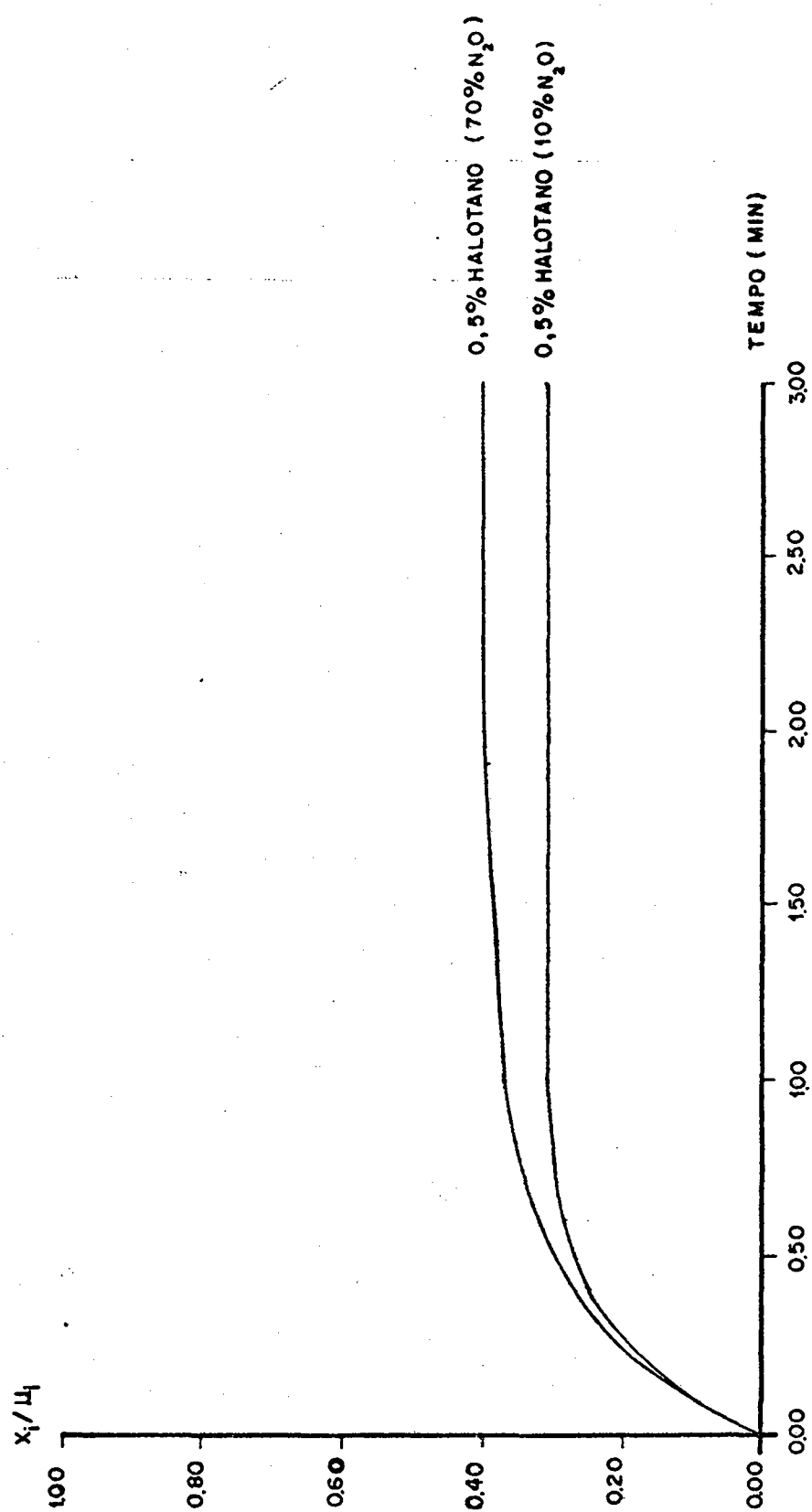


Fig. 7. Resultado das Simulações nº 05 e nº 06.

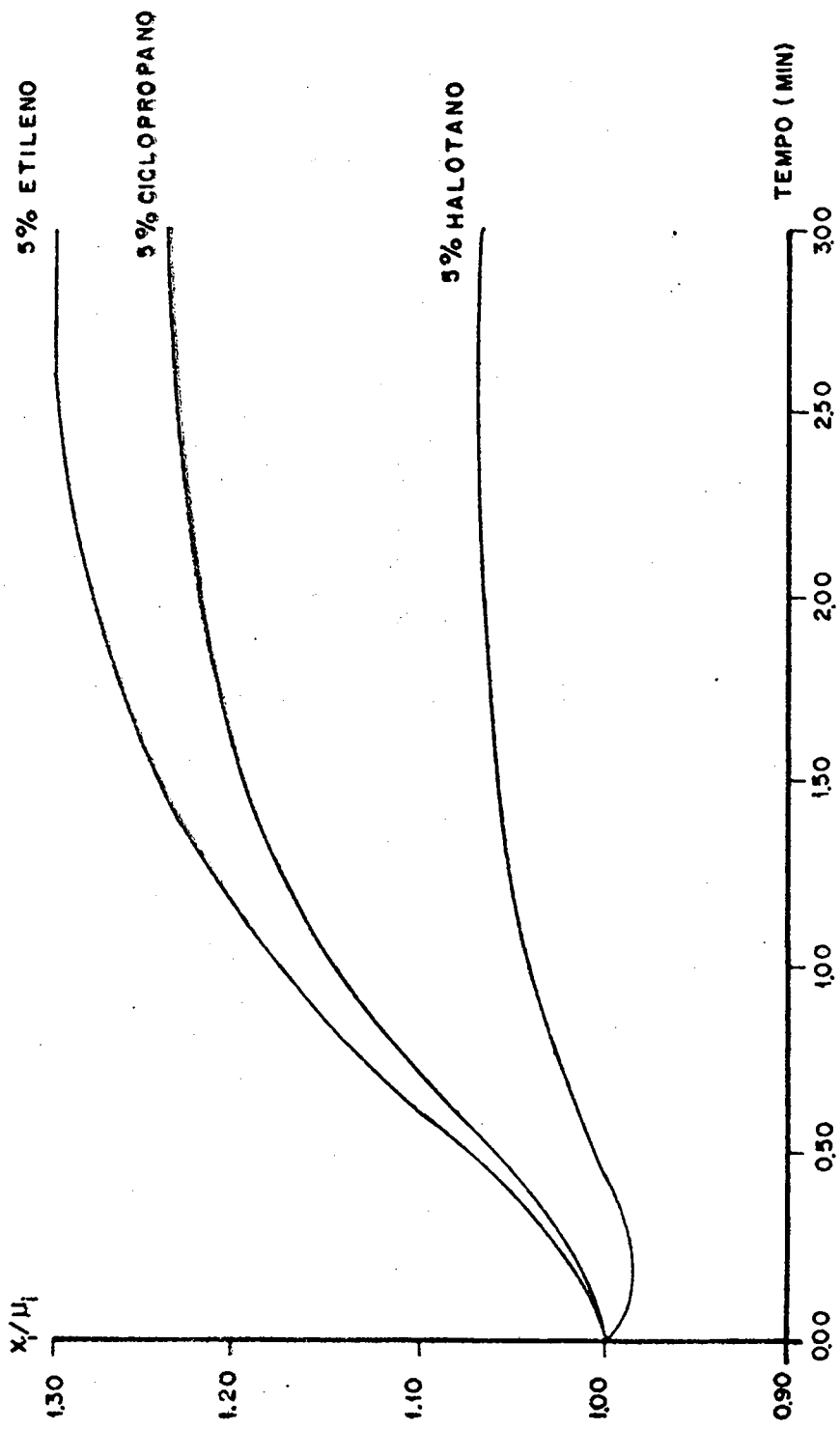


Fig. 8. Resultados das Simulações nº 07, nº 08 e nº 09.

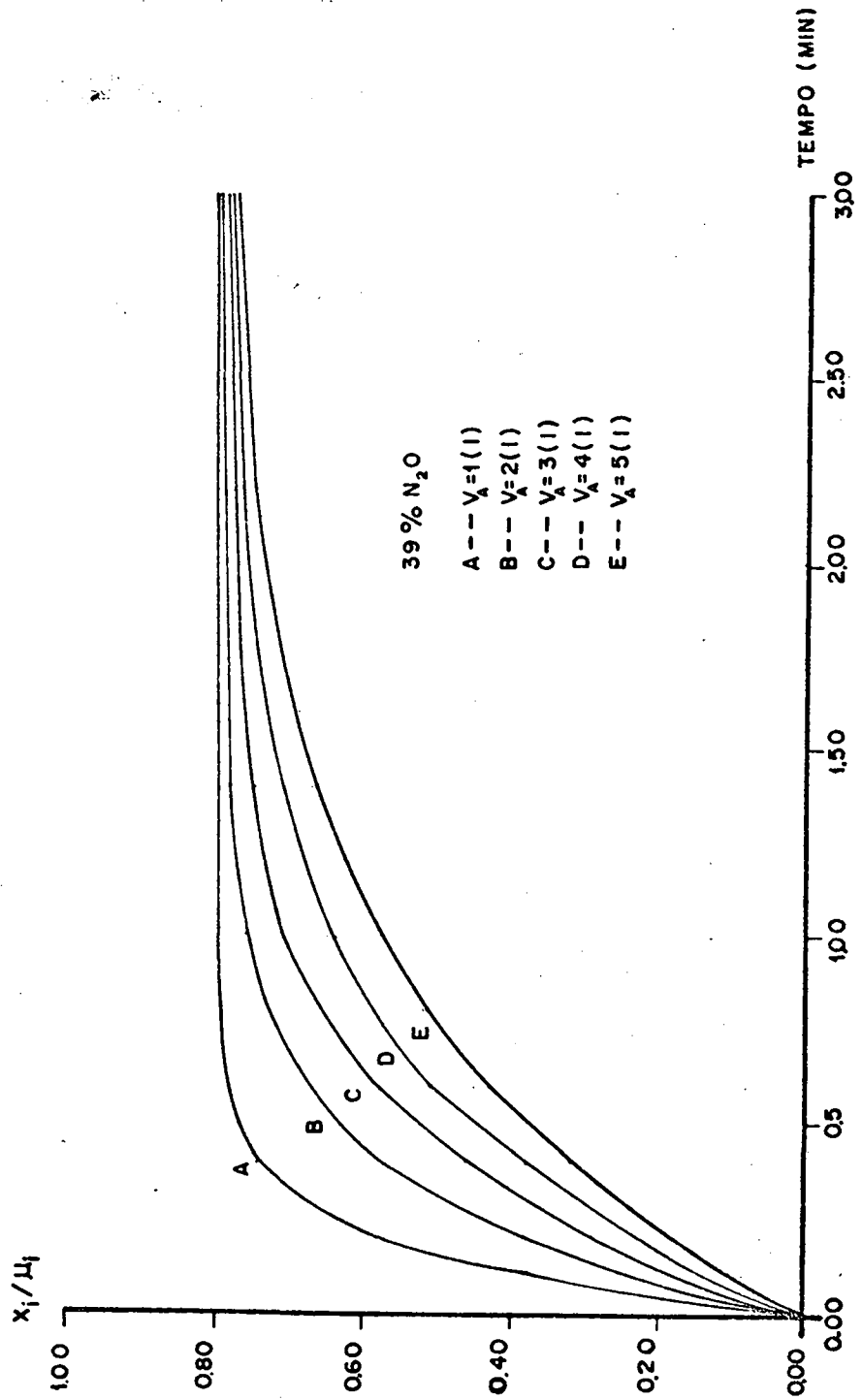


Fig. 9. Resultados das Simulações nº 10, nº 11, nº 12, nº 13 e nº 14.

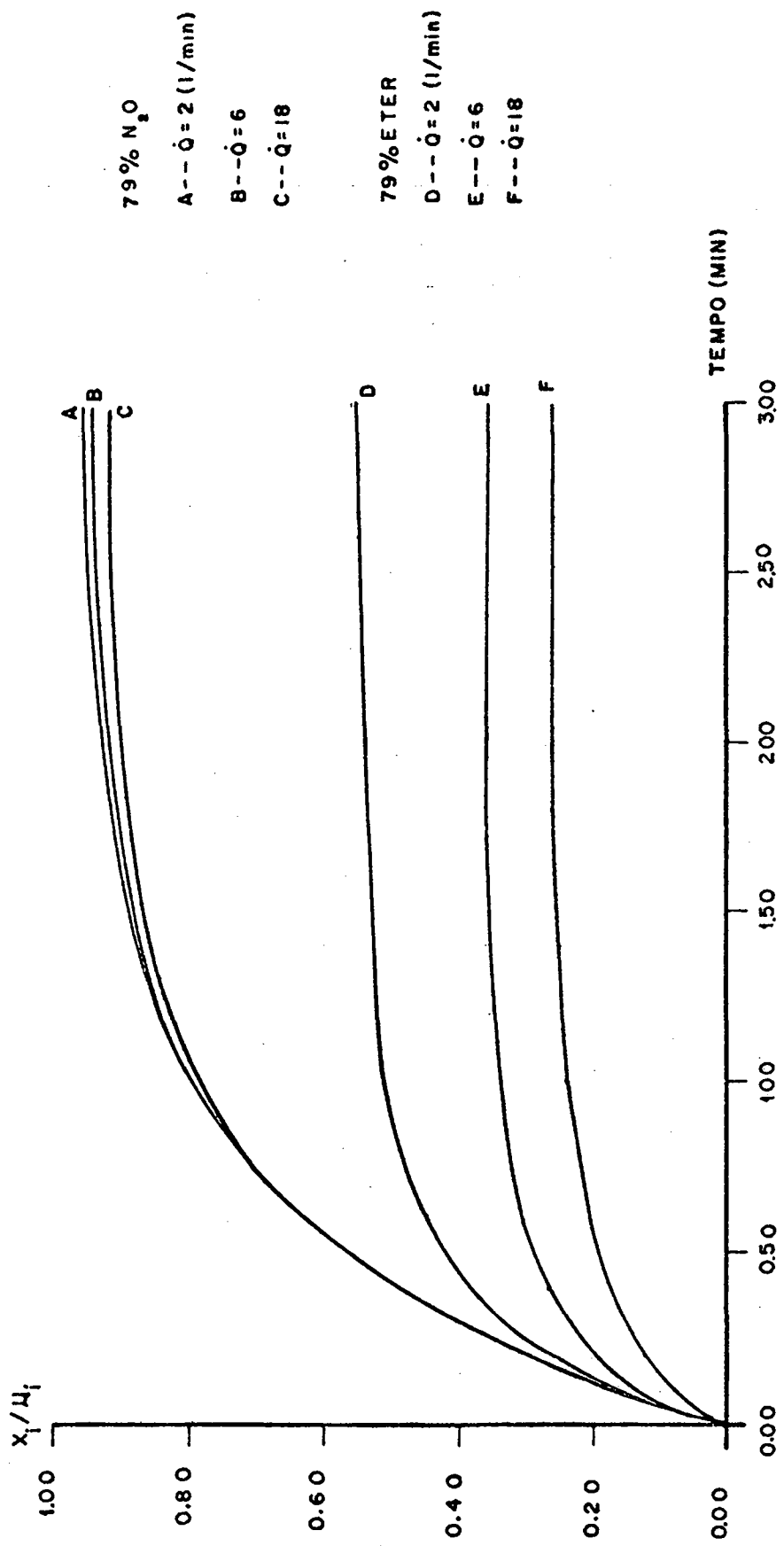


Fig. 10. Resultado das Simulações nº 15 a nº 20.

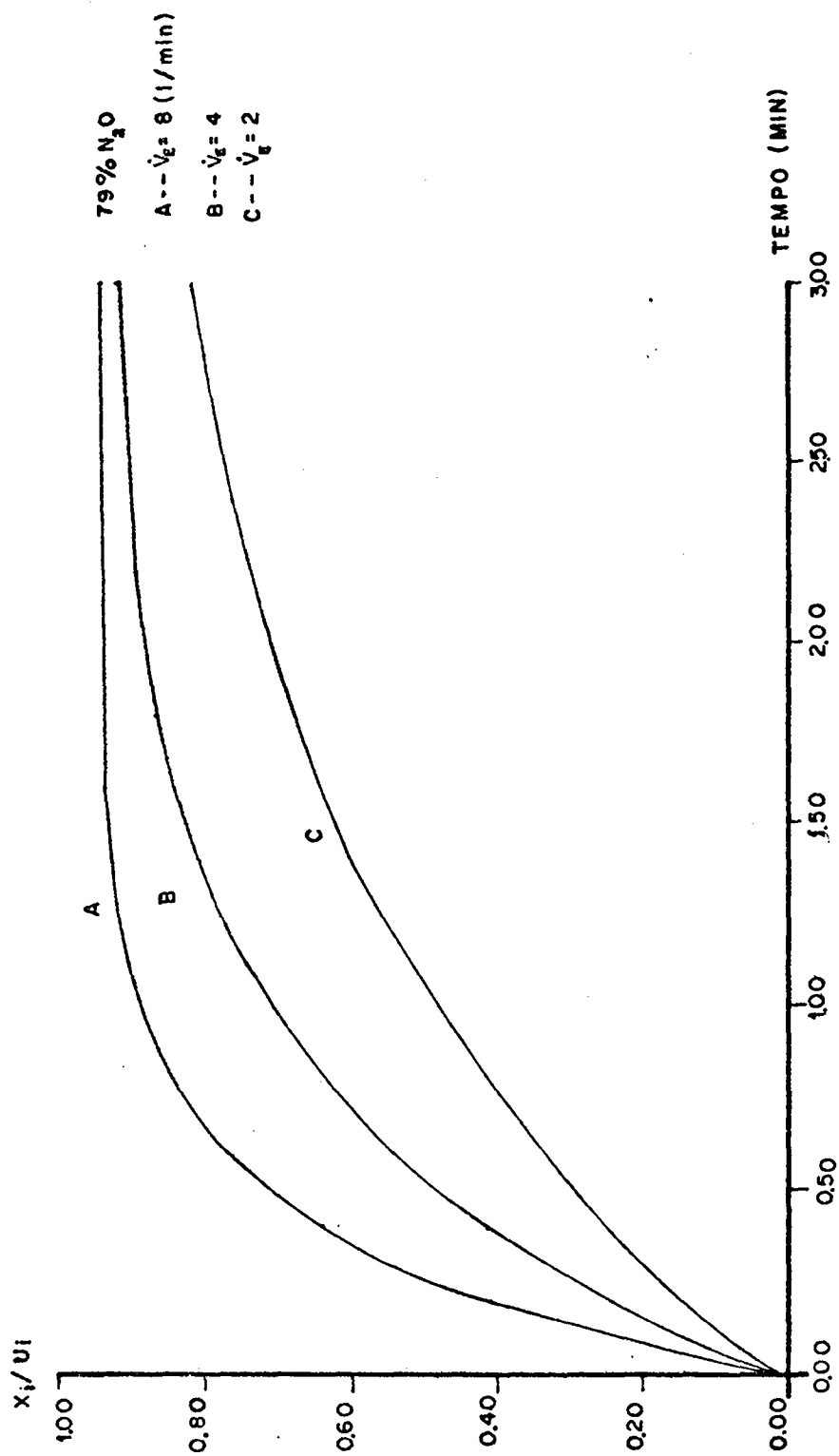


Fig. 11. Resultado das Simulações nº 21, nº 22 e nº 23.

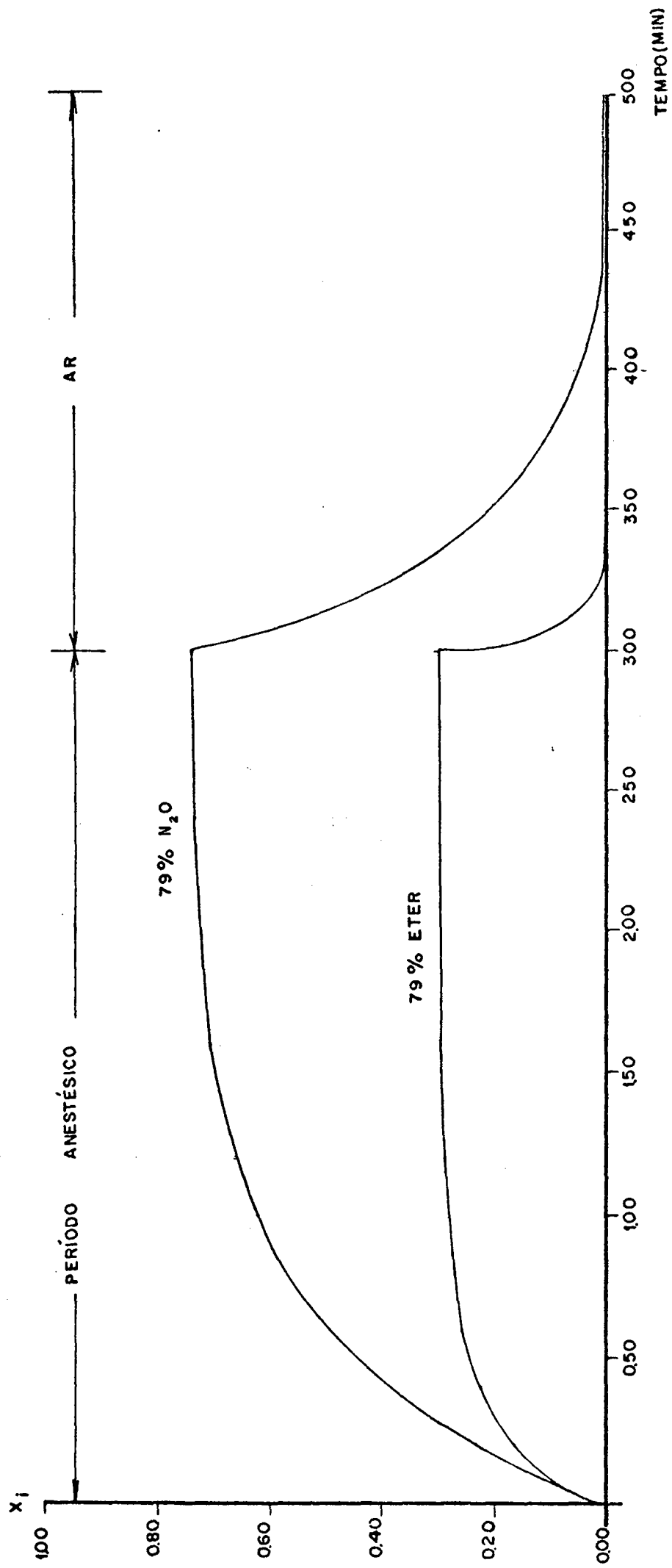


Fig. 12. Resultado das simulações nº 24 e nº 25.

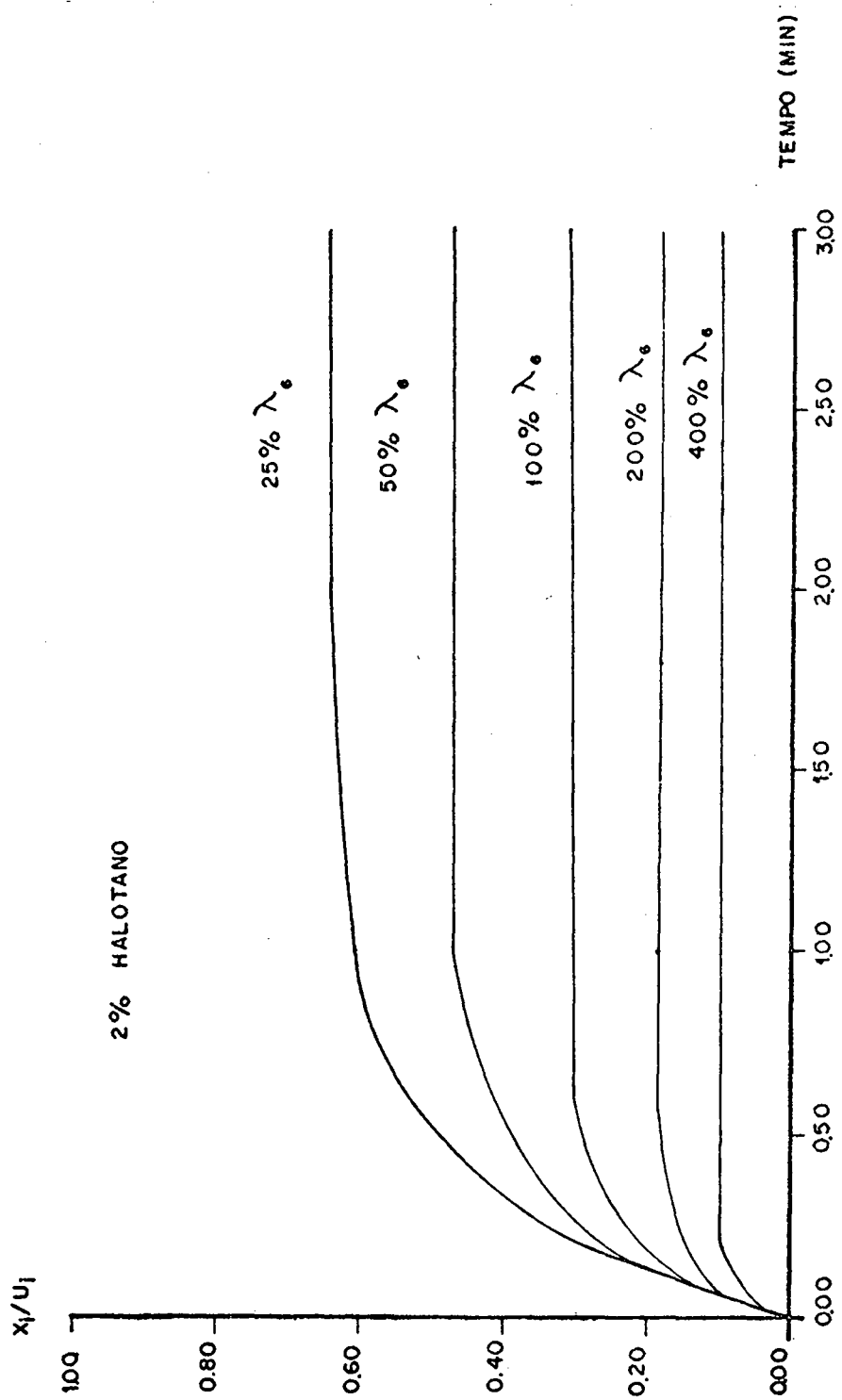


Fig. 13. Resultado das Simulações nº 26 a nº 30.

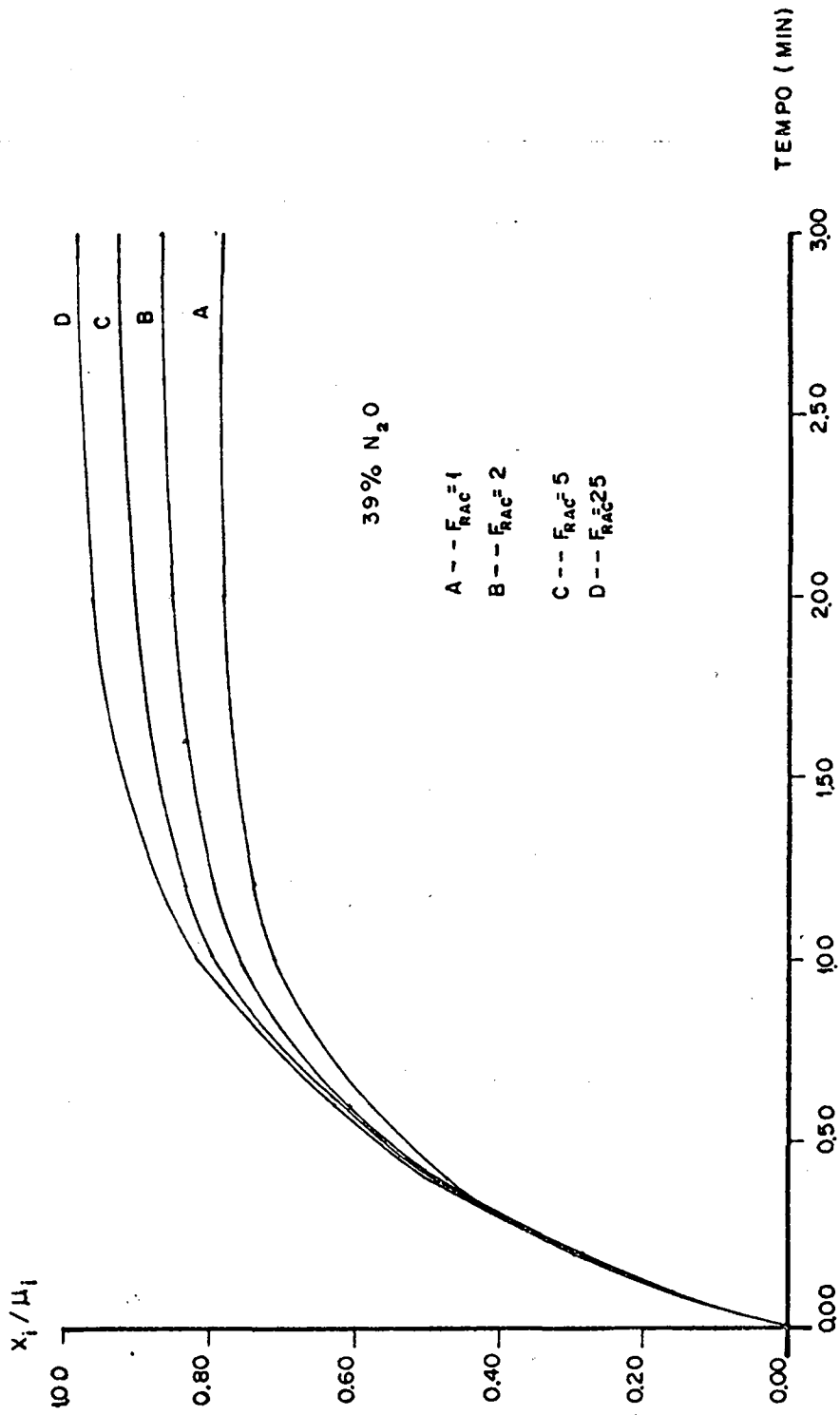


Fig. 14. Resultado das Simulações nº 51 a nº 34.

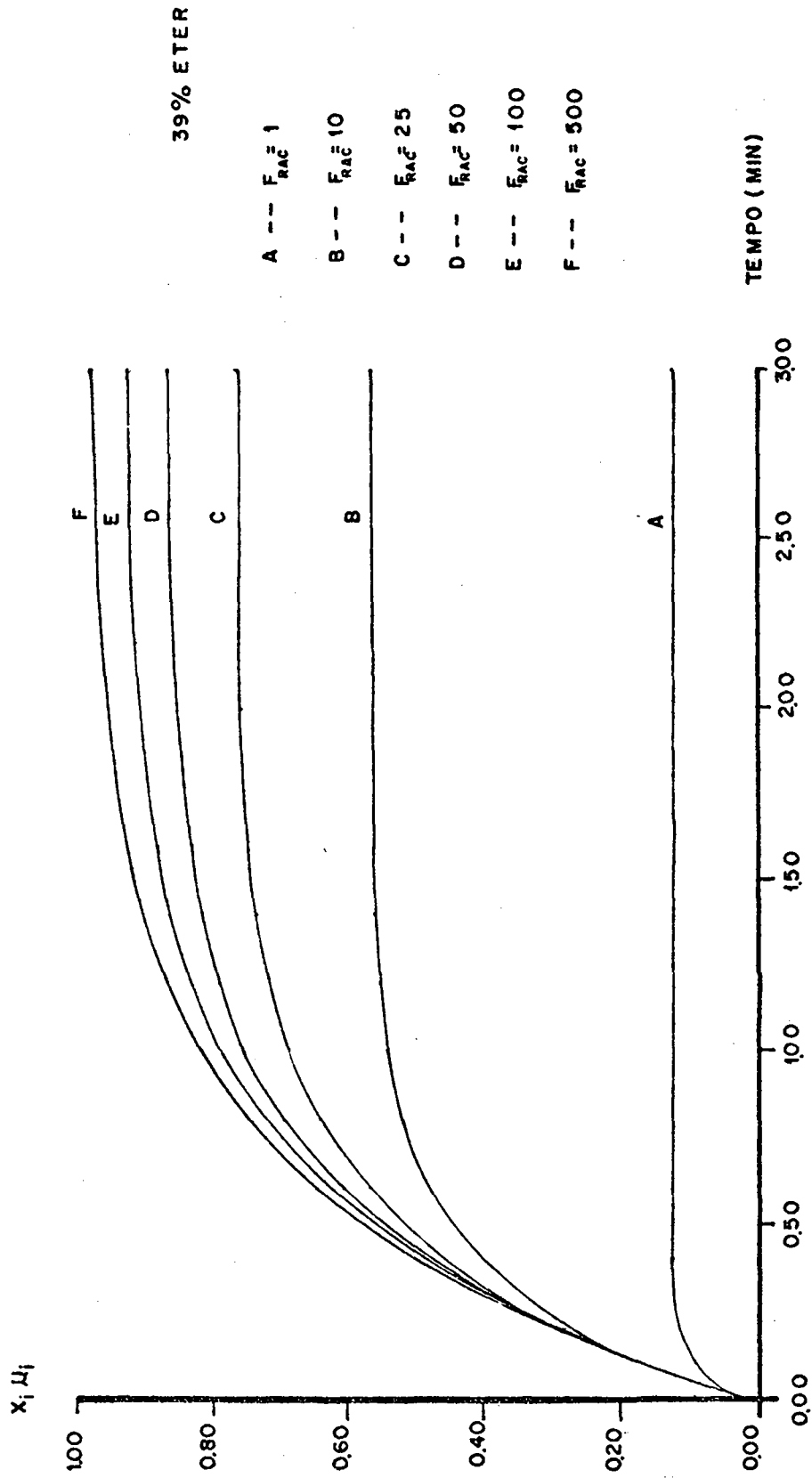


Fig. 15. Resultados das Simulações nº 35 a 40.

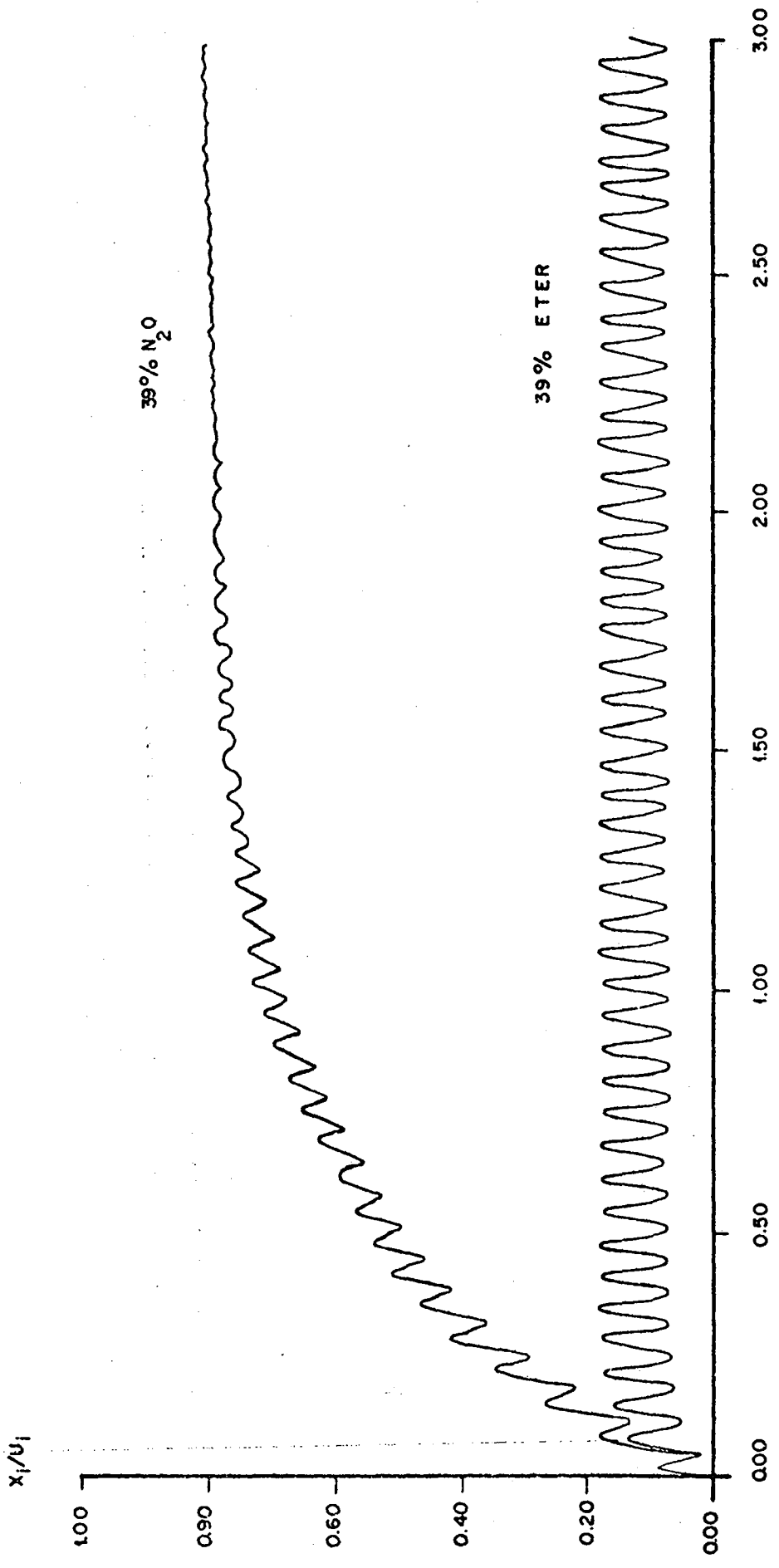


Fig. 16. Resultado das Simulações nº 41 e 42.

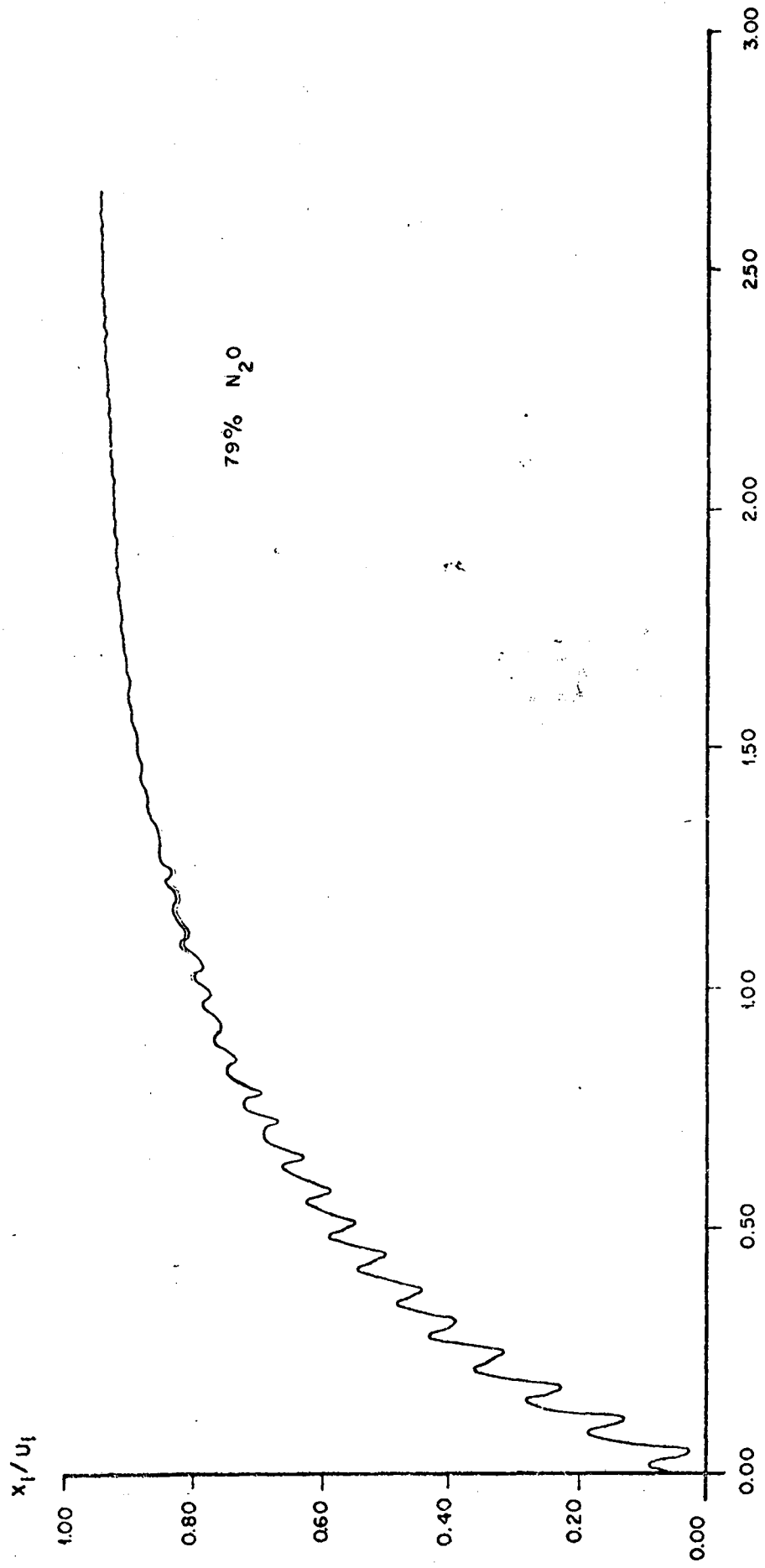


Fig. 17. Resultado da Simulação nº 43.

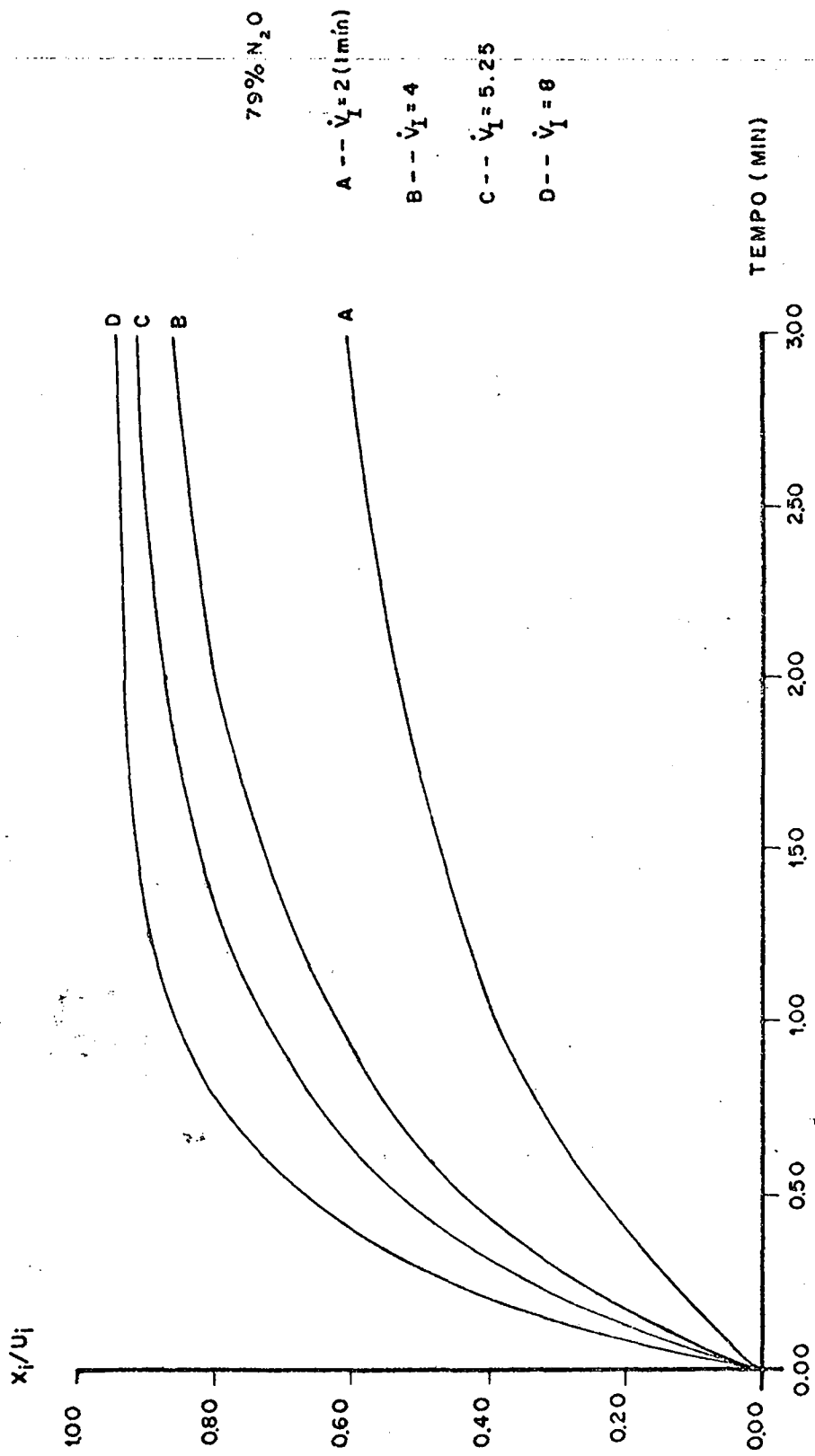


Fig. 18. Resultado das Simulações nº 44 a nº 47.

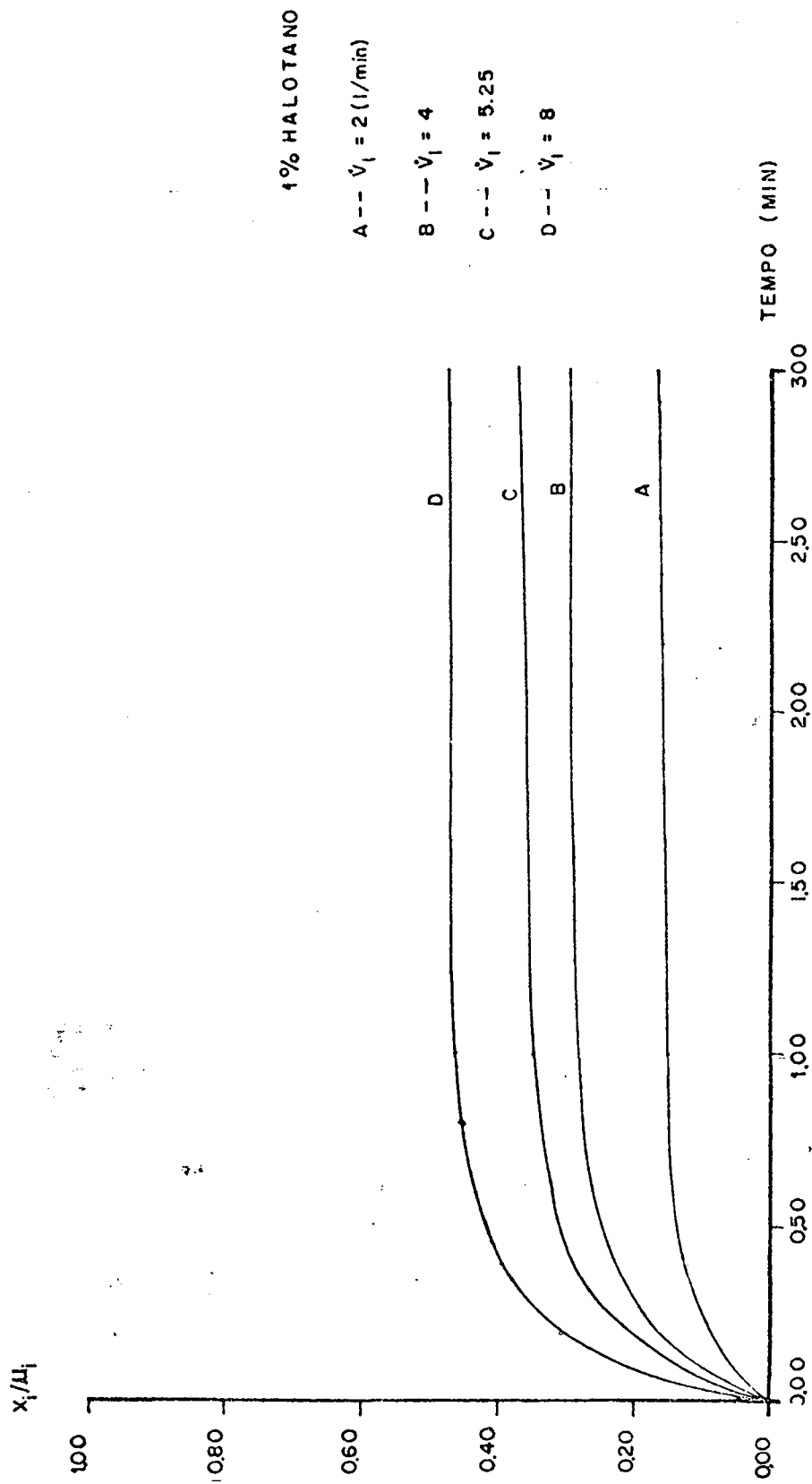


Fig. 19. Resultado das Simulações nº 48 a nº 51.

4. DISCUSSÃO

4.1. DISCUSSÃO DOS MÉTODOS

Desde a formulação de um modelo matemático até a obtenção dos resultados das simulações, três são os erros básicos que atuam de modo a interferir na sua exatidão em representar as propriedades reais.

A primeira causa de erro e, portanto, de imperfeições, é a forma aproximativa com que são assumidas certas variáveis na formulação matemática do modelo. A segunda causa de erro é na estimação dos parâmetros do sistema e a terceira é inerente ao processo de simulação.

Na formulação matemática do modelo das trocas gasosas alveolares, algumas aproximações foram feitas. O volume alveolar total foi considerado inicialmente constante, isto certamente não ocorre, quer na respiração normal ou durante o ato anestésico inalatório. Propôs-se então uma análise da variação deste volume considerando-o da forma senoidal. O espaço alveolar foi considerado uniforme, o que pode ser considerado bem próximo do real (WILLIAMS, 1977). Não foram considerados o espaço morto, nem a absorção tecidual pulmonar do anestésico. Os coeficientes de solubilidade de Ostwald do oxigênio e do gás carbônico foram obtidos por linearização de seus valores reais (POON et al., 1981) e as concentrações dos agentes anestésicos inalatórios ou dos gases da respiração no sangue venoso misto foram considerados constantes durante o período anestésico de 3 minutos (POON et al., 1981). A rigor todos estes parâmetros podem ser considerados como variáveis do modelo, o que evidentemente o tornaria demais complexo. Desde que o modelo matemático revele satisfatoriamente as propriedades do sistema físico real, os efeitos causados pela aproximação feita com relação a certas variáveis podem ser desprezados.

A estimação de parâmetros do sistema de trocas gasosas alveolares das eqs. (7), (22) e (23) foi obtida dos valores médios de situações fisiológicas obtidas da literatura médica. Isto pode ser feito quando se deseja estudar as propriedades gerais do modelo. A aplicação do modelo às condições específicas de um paciente exige que se estime os parâmetros do mesmo, de forma mais precisa possível. Isto na prática é muitas vezes impossível.

O erro inerente ao processo utilizado nas simulações das eqs.(7), (22) e (23) pode ser considerado desprezível. Isto porque na resolução do modelo através da integração pelo método de Runge-Kutta de 4a. ordem, o erro cometido a cada passo de integração de 0,05min. é muito pequeno.

Um outro erro é devido ao próprio computador, na sua linguagem binária, sendo este, por razões óbvias, totalmente desprezível para as simulações feitas neste trabalho devido ao tamanho da palavra do computador utilizado.

4.2. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados das simulações nº 01 a nº 07, e apresentados nas figuras nº 6 e nº 7, revelaram satisfatoriamente o efeito de concentração e do segundo gás em conformidade com os resultados obtidos por POON et al, 1981 e apresentaram propriedades semelhantes às curvas experimentais obtidas por EGER II, 1963 e EPSTEIN et al, 1964. Mais especificamente, observa-se na fig. 6 que a inalação com óxido nitroso a 79% atingiu um valor de x_i/u_i até 0,94, ou seja, a concentração alveolar atingida foi até 94% da sua fração inspirada de 79% (concentração de entrada), enquanto que o óxido nitroso a 39% atingiu até 79% da fração inspirada de 39% e, da mesma forma, o éter a 79% atingiu um valor de x_i/u_i até 0,39 enquanto que o éter a 39% foi até 0,13. Esta diferença na concentração atingida por x_i/u_i foi também observada para os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho, o que permitiu inferir que quanto maior a concentração de entrada do agente anestésico maior é a elevação atingida em sua curva x_i/u_i , fato este conhecido como efeito de concentração. A fig. 7 mostrou que o halotano a 0,5% (denominado segundo gás), em adição com óxido nitroso a 70% (gás principal), atingiu um valor de x_i/u_i aproximadamente 0,40, enquanto que quando adicionado com óxido nitroso a 10% (gás principal) atingiu um valor de x_i/u_i de aproximadamente 0,32, o que significa que a maior concentração do gás principal provocou uma maior elevação na curva de x_i/u_i . Este fato também é observado com outros agentes anestésicos inalatórios, e é a representação gráfica do efeito do segundo gás.

Outro fato que ainda deve ser observado na fig. 6, e que se repetirá nas demais figuras que se seguem, é que a mesma concentração de entrada para diferentes tipos de agentes anestésicos inalatórios produz curva de padrões diferentes para cada agente anestésico. Assim, x_i/u_i para a curva do óxido nitroso a 39% atingiu 0,79 enquanto que o éter a 39% atingiu apenas 0,13. Esta diferença na elevação das curvas de x_i/u_i para mesmas concentrações de entrada, porém anestésicos diferentes, foi observada para todos os demais agentes anestésicos inalatórios e as curvas atingiram maiores valores de x_i/u_i quanto menor foi o coeficiente de solubilidade de Ostwald do agente anestésico. Isto pode ser explicado pelo fato de quanto mais solúvel o agente anestésico inalatório, isto é quanto maior o coeficien

te de solubilidade de Ostwald, mais rapidamente ele é captado pelo capilar pulmonar através dos alvéolos, impedindo-o de que possa atingir níveis de concentração mais elevados no espaço alveolar.

As simulações nº 7 a 9, e apresentadas na fig. 8, apresentaram características semelhantes às obtidas experimentalmente por STOELING et al., 1969 e POON et al., 1981. Observou-se que a introdução de óxido nitroso a 70% ao etileno a 5% ou ao ciclopropano a 5% ou ao halotano a 0,5% provocou uma elevação da concentração alveolar destes três últimos agentes anestésicos inalatórios além de sua concentração de entrada, e esta elevação foi menor para o agente anestésico com mais alto coeficiente de solubilidade destes três agentes, ou seja, o halotano. Foi maior também para o de menor coeficiente de solubilidade, ou seja, o etileno. A entrada utilizada para o halotano a 0,5% provocou um ligeiro decréscimo inicial da sua concentração alveolar, o que poderia ser explicado por duas hipóteses: 1. a forma da entrada, ou seja, nesta simulação a concentração de entrada do oxigênio é 29,5%, maior que para as outras duas simulações (curvas do etileno a 5% e do ciclopropano a 5%); 2. o fato de o halotano ser o agente anestésico que possui o maior coeficiente de solubilidade dos três anestésicos citados nesta fig. 8, o que permitiria sofrer uma rápida absorção pelo capilar nos primeiros 50 segundos, diluindo-o inicialmente no espaço alveolar.

As simulações nº 10 a 14, e apresentadas na fig. 9, mostraram as curvas obtidas para diferentes valores do volume alveolar total para o óxido nitroso a 39%. A curva A, correspondente ao volume alveolar total de 1 litro, apresentou uma elevação de x_i/u_i mais rápida do que as curvas B, C, D, e E de V_A igual a 2, 3, 4, e 5 litros respectivamente. Assim, aos 0,5 minutos a curva A já apresentava o valor de x_i/u_i praticamente estabilizado, ao passo que as demais curvas apresentaram aos 0,5 minutos valores de x_i/u_i tão menores quanto maior era o valor de V_A . A concentração alveolar, em todas estas curvas, estabilizou-se em torno de 80% da concentração inspirada. Estas observações permitem inferir que quanto menor o volume alveolar total, mais rapidamente a concentração alveolar do óxido nitroso atinge sua fração inspirada. Esta afirmação foi observada com os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho. Isto seria explicado atribuindo-se que a um volume alveolar

total menor, tal como em um paciente portador de câncer brônquico, uma mesma quantidade do agente anestésico preencheria o espaço alveolar mais rapidamente.

A influência das alterações no fluxo sanguíneo pulmonar pode ser vista através das simulações nº 15 a 20 e apresentadas na fig. 10. Tanto para o óxido nítrico a 79% como para o éter a 79%, observou-se que a velocidade com que a concentração alveolar x_i se aproxima da concentração de entrada u_i é maior quanto menor for o fluxo sanguíneo pulmonar, verificação esta que também ocorreu para com os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho. Isto pode ser explicado observando-se que quanto menor for o fluxo sanguíneo pulmonar, menor será a captação anestésica pelos capilares pulmonares, o que provoca um acúmulo maior do anestésico no espaço alveolar. Nas simulações mostradas na fig. 10, para o óxido nítrico a 79%, o valor de x_i/u_i , estabilizou-se em 0,952, 0,938 e 0,913 quando o fluxo sanguíneo pulmonar era 2, 6 e 18 litros/minuto respectivamente, e para o éter a 79%, o valor de x_i/u_i estabilizou-se em 0,552, 0,372 e 0,269 quando o fluxo sanguíneo pulmonar na simulação era de 2, 6 e 18 litros/minuto respectivamente, ou seja, as simulações do óxido nítrico a 79% resultaram em curvas mais próximas umas das outras que para o éter a 79%. Isto confirma as observações de EGER II, 1976 que o efeito da variação do fluxo sanguíneo pulmonar é mais evidente para anestésicos mais solúveis.

Do ponto de vista de segurança, é aconselhável a utilização de agentes anestésicos menos solúveis, por exemplo, o óxido nítrico, porque estes apresentam menor variação nas suas concentrações alveolares diante de alterações do fluxo sanguíneo pulmonar. Assim em uma situação em que o paciente apresentasse um choque hemorrágico, o fluxo sanguíneo pulmonar caindo para níveis muito baixos permitiria que a concentração alveolar de um anestésico com alto coeficiente de solubilidade atingisse níveis de concentração alveolar altos, o que equivale a dizer que a dose oferecida pelos alvéolos ao capilar pulmonar é alta, e portanto poderia deprimir uma circulação sanguínea sistêmica já debilitada pelo choque hemorrágico, em conformidade com as observações de EGER II, 1976.

A influência das alterações no volume expirado na unidade de tempo pode ser vista através das simulações nº 21 a 23 e apresenta-se na fig. 11. O óxido nitroso a 79% apresentou uma velocidade de elevação da concentração alveolar em relação à inspirada maior para um volume expirado na unidade de tempo de 8 litros/minuto que para 4 litros/minuto e, deste para 2 litros/minuto, sendo que aos 3 minutos de simulação, os valores atingidos por x_i/u_i foram de 0,940, 0,926 e 0,818 respectivamente. Esta observação na velocidade de elevação x_i/u_i foi confirmada também para com os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho, e portanto, quanto maior é o volume expirado na unidade de tempo, maior é a velocidade com que x_i se aproxima de u_i . Isto pode ser explicado pelo fato de que quanto maior for o volume expirado na unidade de tempo, maior é o volume inspirado na unidade de tempo, e portanto maior é a quantidade de anestésico inalado atingindo os alvéolos permitindo assim uma maior velocidade de elevação de x_i/u_i . Simulações com os outros agentes anestésicos utilizados neste trabalho permitiram observar que quanto mais solúvel o anestésico, mais distanciadas foram as curvas x_i/u_i obtidas para este anestésico a diferentes valores do volume expirado na unidade de tempo, ou seja, as alterações do volume expirado na unidade de tempo causaram efeitos mais evidentes nas curvas de elevação da concentração alveolar em relação à inspirada quanto mais solúvel for o agente anestésico inalatório utilizado.

As simulações nº 24 e 25, e apresentadas na fig. 12, demonstram a eliminação alveolar do óxido nitroso a 79% e do éter a 79% após ambos terem atingido a concentração x_i estável de 0,742 e 0,309 respectivamente. A eliminação alveolar do agente anestésico, tanto do óxido nitroso quer do éter, seguiu aproximadamente a mesma forma, porém de maneira inversa, do período de indução anestésica. Nestas curvas preferiu-se utilizar como ordenadas das mesmas, a concentração alveolar do anestésico e não a relação x_i/u_i porque após 3 minutos a entrada u_i do anestésico é nula, o que implicaria ter uma divisão por zero. Os resultados apresentados nas figs. 10, 11 e 12 revelaram as mesmas características dinâmicas das curvas de elevação da concentração alveolar de um agente anestésico inalatório em relação a sua entrada, bem como a eliminação alveolar do anestésico, que ocorrem no sistema físico real conforme KETY, 1951; EGER II, 1963b; e EGER II, 1976.

As simulações nº 26 a 30, e apresentadas na fig. 13, demonstram a influência das alterações do coeficiente de solubilidade de Ostwald na elevação de x_i/u_i para o halotano a 2%. A curva correspondente a 25% do valor normal do coeficiente de solubilidade de Ostwald é a que apresentou maior velocidade na elevação da concentração alveolar do halotano em relação a sua concentração de entrada e x_i/u_i atingiu o valor estável de 0,649; o aumento do coeficiente de solubilidade resultou em curvas com menor velocidade de elevação de x_i/u_i , sendo que x_i/u_i atingiu valor estável de 0,477, 0,312, 0,184 e 0,101 para valor do coeficiente de solubilidade de 50%, 100% (normal), 200% e 400% do valor de λ_6 respectivamente. Estas observações permitem que se infira que um aumento no coeficiente de solubilidade de Ostwald do halotano diminui a velocidade de elevação da sua concentração alveolar, afirmação esta também verificada para com os demais anestésicos utilizados neste trabalho e que estão em conformidade com EGER II, 1976 que se valeu de modelos hidráulicos para verificar estes efeitos. Verificando-se as curvas obtidas na fig. 10 já discutidas em parágrafos anteriores, deve-se ainda observar que o efeito das alterações do coeficiente de solubilidade de Ostwald e o efeito das alterações do fluxo sanguíneo pulmonar, ambos agem no mesmo sentido de diminuir ou aumentar a velocidade de elevação da concentração alveolar e portanto, num ato anestésico, a soma destes efeitos pode provocar doses muito baixas ou muito altas do anestésico oferecida pelos alvéolos aos capilares pulmonares.

As simulações para graus variáveis de fibrose pulmonar difusa são apresentadas nas figs. 14 e 15. Na fig. 14 são apresentadas as curvas de x_i/u_i do óxido nitroso a 39% correspondentes as simulações de nº 31 a 34 e na fig. 15 são apresentadas as curvas de x_i/u_i do éter a 39% correspondentes as simulações nº 35 a 40. Em ambas figuras observou-se que, tanto para o óxido nitroso como para o éter, quanto maior o fator de capacidade de difusão alvéolo-capilar F_{AC} , ou equivalentemente, quanto menor a capacidade de difusão gasosa alvéolo-capilar, maior é a velocidade com que a concentração alveolar x_i atinge a sua fração inspirada u_i . Esta afirmação é também verificada com os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho e pode ser explicada pelo fato de que quanto maior for o grau de fibrose pulmonar difusa apresentado pelo paciente, menor

é a sua capacidade de trocas gasosas através da membrana alvéolo-capilar ou inversamente, maior é o valor do fator F_{AC} , o que levaria a uma menor captação anestésica por diminuição da capacidade de transferência do anestésico do espaço alveolar para o capilar pulmonar provocando uma maior velocidade de elevação da concentração alveolar deste anestésico.

Outra observação em relação as figs. 14 e 15, é que para o óxido nitroso a 39% correspondente ao valor do fator $F_{AC} = 1$ a curva estabilizou-se para x_i/u_i igual a 0,795, e correspondente ao valor de $F_{AC} = 25$ a curva estabilizou-se em 0,976, o que significa uma diferença entre os dois valores estáveis de x_i/u_i igual a 0,181. Já para o éter a 39% correspondente ao valor do fator $F_{AC} = 1$ a curva estabilizou-se para x_i/u_i igual a 0,128 e correspondente ao valor de $F_{AC} = 25$ a curva estabilizou-se em 0,766, o que significa uma diferença entre estes dois valores estáveis de x_i/u_i igual a 0,638. Isto permite que se afirme que os efeitos da fibrose pulmonar difusa são mais acentuados quanto mais solúvel for o agente anestésico inalatório empregado, uma vez que o éter possui um coeficiente de solubilidade de Ostwald bem superior ao do óxido nitroso. Esta afirmação é também observada para com os demais agentes anestésicos inalatórios ordenados de acordo com o valor dos seus coeficientes de solubilidade de Ostwald e utilizados neste trabalho.

A simulação nº 41, apresentada na fig. 16, correspondente a simulação do óxido nitroso a 39% considerando variável o volume alveolar total na forma senoidal, revelou que a concentração alveolar x_i em relação a entrada u_i também oscila senoidalmente e com a mesma frequência da variação do volume alveolar total de 15 oscilações/minuto. Porém houve um amortecimento destas oscilações, e aos 2 minutos estas oscilações são praticamente desprezíveis. O valor atingido por x_i/u_i aos 3 minutos estabilizou-se em 0,79, valor este igual ao obtido não considerando variável o volume alveolar total apresentado na fig. 6. A simulação nº 42, apresentada na fig. 16, correspondente a simulação do éter a 39% considerando variável o volume alveolar total na forma senoidal, revelou que x_i/u_i também oscila senoidalmente com a mesma frequência da variação do volume alveolar total de 15 oscilações/minuto, porém não houve amortecimento das oscilações as quais permaneceram estáveis entre os valores de x_i/u_i

iguais a 0,076 e 0,176, o que significa uma amplitude de 0,100. O valor atingido por x_i/u_i do éter a 39% na fig. 6, não considerando variável o volume alveolar total, estabilizou-se em 0,13, valor este que está compreendido entre os valores 0,076 e 0,176 das oscilações da curva do éter a 39% da fig. 16.

A simulação nº 43, correspondente ao óxido nitroso a 79% considerando variável o volume alveolar total na forma senoidal, apresentada na fig. 17, mostrou as mesmas características obtidas na simulação nº 41 para o óxido nitroso a 39% discutida acima. Também aqui o valor atingido por x_i/u_i aos 3 minutos igual a 0,94 é o mesmo obtido não considerando variável o volume alveolar total apresentado na fig. 6.

Pelo exposto com referência às figs. nºs. 16 e 17, pode-se afirmar que a variação do volume alveolar total na forma senoidal provoca uma oscilação na concentração alveolar do anestésico na forma senoidal, com a mesma frequência da variação do volume alveolar total e que há uma maior tendência destas oscilações da concentração alveolar sofrerem amortecimento quanto menor for o coeficiente de solubilidade de Ostwald do agente anestésico inalatório, e vice-versa. Estas oscilações são mais evidentes, ou seja, de maior amplitude, quanto mais solúvel for o agente anestésico inalatório empregado e ocorrem dentro de valores estáveis de x_i/u_i . Isto foi observado para também com os demais agentes anestésicos utilizados neste trabalho e dispostos ordenadamente conforme o valor do coeficiente de solubilidade de Ostwald.

As simulações nº 44 a 47, apresentadas na fig. 18, permitem observar que o óxido nitroso a 79% tem uma velocidade de elevação da concentração alveolar tanto maior quanto maior for o volume inspirado na unidade de tempo \dot{V}_I . Esta observação foi também constatada para o halotano a 1% nas simulações de nº 48 a 51 apresentadas na fig. 19 e para com os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho. Isto pode ser explicado de maneira igual a apresentada quando foi discutido os resultados obtidos na fig. 11 sobre a influência das alterações no volume expirado na unidade de tempo. A curva A do óxido nitroso a 79% da fig. 18, apresentou aos 1,50 minutos um valor de x_i/u_i igual a 0,47 quando o volume inspirado na unidade de tempo $\dot{V}_I = 2$ litros/min. e um valor de x_i/u_i

igual a 0,912 quando $\dot{V}_I = 8$ litros/min. (curva D). Pode-se então dizer que quaduplicando o valor de \dot{V}_I , duplicou-se x_i/u_i . Já a curva A do halotano a 1% da fig. 19, apresentou aos 1,50 minutos um valor de x_i/u_i igual a 0,158 quando $\dot{V}_I = 2$ litros/min. e 0,472 quando $\dot{V}_I = 8$ litros/min. (curva D), o que significa que quaduplicando \dot{V}_I , triplicou-se o valor de x_i/u_i . Esta observação permite que se afirme que o efeito das alterações no volume inspirado na unidade de tempo é mais evidente em se tratando de agentes anestésicos mais solúveis, tal como o halotano na fig. 19, confirmando as observações de EGER II, 1976 e verificando para com os demais agentes anestésicos inalatórios utilizados neste trabalho e postos ordenadamente conforme o valor de seus coeficientes de solubilidade de Ostwald.

5. CONCLUSÕES

5.1. CONCLUSÕES

Conclui-se que:

1. A partir do trabalho de Ponn et al., 1981, obteve-se a modelagem matemática do efeito de concentração, ou seja, quanto maior / foi a concentração de entrada do agente anestésico inalatório maior foi a velocidade com que a sua concentração alveolar x_i se aproximou de sua concentração inspirada u_i . Também obteve-se a modelagem matemática do efeito do segundo gás, ou seja, uma maior concentração do gás principal provocou uma maior elevação nas curvas x_i/u_i em relação ao tempo. Usou-se para a implementação o programa CSMP ("The Continuous System Modeling Program") com erros de simulação considerados desprezíveis.

2. A análise do modelo da eq.(7) permitiu afirmar que o mesmo é não linear, do tipo bilinear e observável. Quando ao mesmo for/ aplicada um entrada da forma degrau, ou seja, u_i assumindo valores dentro do intervalo $[0, 1]$ tal como ocorre no ato anestésico, este sistema é linearizado e apresentou seus autovalores com suas partes reais negativas e, portanto, ele é estável totalmente ("T - stable"). O sistema da eq. (7) é não identificável a priori (Identificabilidade Estrutural) necessitando que se meça os parâmetros do sistema tal como os obtidos através da literatura médica.

3. A observação da simulação da dinâmica do comportamento alveolar anestésico para diversos agentes anestésicos inalatórios a diferentes concentrações com diferentes valores de seus parâmetros/ em situações fisiológicas e situações patológicas, permitiu inferir que:

Para todos os agentes anestésicos inalatórios utilizados/ neste trabalho, as curvas obtidas das simulações atingem maiores valores de x_i/u_i quanto menor era o coeficiente de solubilidade de Ostwald do anestésico. Isto poderia ser explicado pelo fato de que quanto mais solúvel o agente anestésico inalatório, isto é, quanto maior for o seu coeficiente de solubilidade de Ostwald, mais rapidamente ele é captado pelo capilar pulmonar através dos alveolos capilares. Isto impede que o anestésico possa atingir níveis de concentração mais elevado no espaço alveolar.

Quanto menor o volume alveolar total, mais rapidamente a concentração alveolar do agente anestésico inalatório atinge sua fração inspirada. Isto seria explicado atribuindo-se que a um volume alveolar total menor, tal como e um paciente portador de câncer/brônquico, uma mesma quantidade do agente anestésico preencheria / mais rapidamente o espaço alveolar.

A velocidade com que a concentração alveolar x_i se aproxima da concentração de entrada u_i é maior quanto menor o fluxo sanguíneo pulmonar. Isto poderia ser explicado observando-se que quanto menos for o fluxo sanguíneo pulmonar, menor será a captação anestésica pelos capilares pulmonares. Isto provoca um acúmulo maior do anestésico no espaço alveolar. O efeito da variação do fluxo sanguíneo pulmonar é mais evidente para anestésicos mais solúveis. Sob o ponto de vista de segurança é aconselhável a utilização de agentes anestésicos menos solúveis, porque estes apresentam menores variações nas suas concentrações alveolares diante de alterações do fluxo sanguíneo pulmonar.

Quanto maior o volume expirado na unidade de tempo, maior é a velocidade com que x_i se aproxima de u_i . Este fato pode ser explicado admitindo-se que quanto maior for o volume expirado na unidade de tempo, maior é o volume inspirado na unidade de tempo. Portanto, maior é a quantidade de anestésico inalado atingindo os / alveolos permitindo assim uma maior elevação de x_i/u_i . As alterações de volume expirado na unidade de tempo causaram efeitos mais / evidentes nas curvas de elevação da concentração alveolar quanto / mais solúvel for o agente anestésico empregado.

A eliminação alveolar do agente anestésico inalatório seguiu aproximadamente a mesma forma, porém de maneira inversa a do período de indução anestésica.

Um aumento no coeficiente de solubilidade de Ostwald, diminuiu a velocidade de elevação de sua concentração alveolar, efeito este que atua no mesmo sentido do efeito das alterações no fluxo sanguíneo pulmonar. Portanto, num ato anestésico a soma destes efeitos podem provocar doses muito baixas ou muito altas do anestésico oferecida pelos alveolos aos capilares pulmonares.

Quanto maior o fator de capacidade de difusão alveolo-capilar F_{AC} , ou equivalentemente, tanto menor a capacidade de difusão gasosa alveolo-capilar, maior foi a velocidade com que a concentração alveolar x_i atinge sua fração inspirada u_i . Isto pode ser explicado pelo fato de que quanto maior for o grau de fibrose pulmonar difusa apresentado pelo paciente, menor é a sua capacidade de trocas gasosas através da membrana alveolo-capilar. Ou inversamente, maior é o valor do fator F_{AC} , o que levaria a uma menor captação anestésica por diminuição da capacidade de transferência do anestésico do espaço alveolar para o capilar pulmonar, provocando uma maior/velocidade de elevação da concentração alveolar deste anestésico. Os efeitos da fibrose pulmonar difusa são mais acentuados quanto / mais solúvel for o agente anestésico inalatório empregado.

A velocidade de elevação da concentração alveolar do agente anestésico foi tanto maior quanto maior foi o volume inspirado na unidade de tempo. Este fato pode ser explicado de maneira / igual a apresentada para a influência das alterações no volume expirado na unidade de tempo. O efeito das alterações no volume inspirado na unidade de tempo é mais acentuado quando se trata de agentes anestésicos inalatórios mais solúveis.

4. O modelo apresentado considerando variável o volume/alveolar total na forma senoidal é não linear, do tipo quadrático. Este modelo revelou que a variação do volume alveolar total na forma senoidal provoca também uma oscilação na concentração alveolar do anestésico na forma senoidal, com a mesma frequência da variação do volume alveolar total. Há uma maior tendência destas oscilações da concentração alveolar sofrerem amortecimento quanto menor for o coeficiente de solubilidade de Ostwald do agente anestésico inalatório, e vice-versa. Estas oscilações são mais evidentes, ou seja, de maior amplitude, quanto mais solúvel for o agente anestésico inalatório empregado e elas ocorrem dentro de uma faixa de valores estáveis de x_i/u_i .

5. O estudo dos resultados apresentados permite que se afirme que o modelo é válido pois revelou as mesmas características dinâmicas qualitativas e quantitativas da elevação da concentração/alveolar de um agente anestésico inalatório. Também a eliminação/alveolar do agente anestésico inalatório ocorreu como seria o esperado no sistema físico real. Os resultados obtidos mostraram estar em conformidade com os dados obtidos da literatura médica. A dinâmica dos estados do modelo pode prever o comportamento alveolar anestésico de um paciente, quer ele seja portador ou não de alguma alteração patológica influenciável no ato anestésico, tal como um câncer brônquico, insuficiência cardíaca, fibrose pulmonar difusa, hipertermia, etc.

O modelo pode ser útil para simulação teórica do ato / anestésico em um paciente, necessitando que se meça os parâmetros / do paciente, como por exemplo, através de um espirômetro para se medir o volume expirado na unidade de tempo e a cateterização do tronco pulmonar para se medir o fluxo sanguíneo pulmonar. Uma discrepância entre os dados da simulação teórica e os medidos no paciente significa uma indicação para o médico anestesista repensar sobre a evolução anestésica do paciente no sentido de que ocorreu alguma alteração no valor de um ou mais parâmetros. Deve-se então / tentar identificar a causa e a intensidade desta alteração para que possa ser tomada alguma medida, quer no restabelecimento fisiológico dos parâmetros ou aumentar ou diminuir a concentração do anestésico e ou o volume inspirado na unidade de tempo oferecido ao paciente, ou até mesmo modificar o tipo do agente anestésico empregado.

Este trabalho permite um melhor conhecimento e entendimento dos mecanismos da anestesia inalatória. Sobretudo tem um grande valor como ferramenta de ensino.

5.2. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Sugere-se como trabalhos futuros o desenvolvimento de teorias para verificação das condições necessárias de controlabilidade completa de sistemas bilineares, estudar a variação da concentração/ do agente anestésico inalatório no sangue venoso misto (variação / de c_i), a análise de sistemas quadráticos do tipo da eq.(23) e, do ponto de vista laboratorial, utilizar métodos para, através de biópsias pulmonares em pacientes portadores de fibrose pulmonar difusa, poder-se estimar os valores de F_{AC} , de frontando-os com os resultados em simulações.

BIBLIOGRAFIAS

- ADRIANI, J. (1962a). "Principles of Physics and Chemistry of Solids and Fluids Applicable to Anesthesiology". The Chemistry and Physics of Anesthesia. Illinois, U.S.A.: Charles C. Thomas Publisher, Chap. 1, p.7-57.
- ADRIANI, J. (1962b). "The behavior of Gases and Vapors in Body and Tissues". The Chemistry and Physics of Anesthesia. Illinois, U.S.A.: Charles C. Thomas - Publisher, Chap.4,p.132-150.
- BENNETT, A.W. (1974). "Digital Simulation of Continuous Systems". Introduction to Computer Simulation. New York: West Publishing Company, Chap. 14.pag. 398-427.
- CARSON, E.R. & DiSTEFANO, J.J. (1979). "The identification of Metabolic Systems: A Review". Identification and System Parameter Identification. New York: R. Isermann.
- CHEN, C.I. (1970). "Introduction to Linear Systems Theory". N. York: Holt, Rinehart & Winston.
- COBELLI, C. (1981). "A Priori Identifiability Analysis in Pharmacokinetic Experiment Design". In:ENDRENYI, L. Kinetic Data Analysis. N.York:Plenum Publ.Co.,p.181-208.
- COMROE, J.H. (1977). "Respiração Artificial e Inaloterapia". In: Fisiologia da Respiração. 20 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, Cap.22, p. 257-270.

- COWLES, A.L.; BORGSTEDT, H.H. & GILLIES, A.J. (1973). "A Simplified Digital Method for Predicting Anesthetic Uptake and Distribution". Comput. Biol. Med., 3: 385-395.
- DIVEKAR, V.M.; KAMDAR, B.M. & PASARE, S.N. (1981). "Pulmonary Embolism During Anaesthesia: Case Report". Canad. Anaesth. Soc. J., 28: 277-279.
- DON, H.F.; WAHBA, M.; CUADRADO, L. & KELKAR, K. (1970). "The Effects of Anesthesia and 100 Per Cent Oxygen on Functional Residual Capacity of the Lungs". Anesthesiology, 32: 521-529.
- DUECK, R.; RATHBUN, M. & HARRISON, W. K. (1981). "Canine \dot{V}_A/\dot{Q} Distribution Responses to Inhalation Anesthesia and Mechanical Ventilation". Anesthesiology, 55: 127-137.
- EGER II, E.I. (1963). "Effect of Inspired Anesthetic Concentration on the Rate of Rise of Alveolar Concentration". Anesthesiology, 24: 153-157.
- EGER II, E.I. (1963a). "A Mathematical Model of Uptake and Distribution". In: PAPPER, E. M. & KITZ, R. J. Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. N. York: McGraw-Hill Inc., Chap. 7, p. 72 - 87.
- EGER II, E.I. (1963b). "Applications of a Mathematical Model of Gas Uptake". In: PAPPER, E. M. & KITZ, R. J. Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. N. York: McGraw-Hill Inc., Chap. 8, p. 88 - 103.
- EGER II, E.I. (1976). "Captação e Mecanismo de Ação dos Anestésicos". São Paulo: Manole Ltda.
- EGER II, E.I.; SMITH, A. R. & KOBLIN, D.D. (1978). "The Concentration Effect Can Be Mimicked by a Decrease in Blood Solubility". Anesthesiology, 49: 282-284.

- EPSTEIN, R.M.; RACKOW, H.; SALANITRE, E. & WOLF, G. (1964). "Influence of the Concentration Effect on the Uptake of Anesthetic Mixtures: The Second Gas Effect". Anesthesiology, 25 : 364-371.
- ESPAÑA, M.D. (1977). "Les Systemes Bilineaires". Modelisation Bilineaire de Colonnes a Distiller. L'Institut National Polytechnique de Grenoble. Thèse (Le Titre de Docteur Ingenieur en Automatique).
- FARHI, L. E. (1967). "Elimination of Inert Gas By the Lung". Resp. Physiology, 3: 1-11.
- GUYTON, A.C. (1977) "Tratado de Fisiologia Médica" 4ªed. Rio de Janeiro: Interamericana Ltda, Cap.40, p. 447-457.
- GÜNTHER, B. & DIAZ, G (1977). "Respiración". Santiago, Chile: Universidad de Chile., Cap.6, p. 82-92.
- HAEBISCH, H. (1973). "Fisiologia Respiratória". São Paulo: EDART São Paulo Livraria Editora Ltda., p. 23-40.
- HELLER, M.L.; WATSON, T.R. & IMREDY, D.S. (1967). "Effect of Nitrous Oxide Uptake on Arterial Oxygenation". Anesthesiology, 28 : 904- 913.
- KATZ, J.A.; LAVERNE, R.G.; FAIRLEY, H.B. & THOMAS, A.N. (1982) "Pulmonary Oxygen Exchange during Endobronchial Anesthesia: Effect of Tidal Volume and PEEP". Anesthesiology, 56 : 164 - 171.
- KELMANN, G.R. (1966). "Digital Computer Subroutine for the Conversion of Oxygen Tension into Saturation". J. Appl. Physiol. 21 : 1375- 1376.
- KELMANN, G.T. (1967). "Digital Computer Producer for Conversion of PCO_2 into Blood CO_2 Content". Resp. Physiol., 3: 111- 115.

- KETY, S.S. (1951). "The Theory and Applications of the Exchange of Inert Gas at the Lungs and Tissues". Pharmacol.Rev., 3:1-41.
- KETY, S.S. (1963). "Concepts of Blood-flow Distribution in the Brain" In: PAPPER, E.M. & KITZ, R.J. Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. N. York: McGraw - Hil Inc., Chap. 11, p.130-139.
- KITAHATA, L.M.; TAUB, A. & CONTE, A.J. (1971). "The Effect of Nitrous Oxide on Alveolar Carbon Dioxide Tension: A Second-Gas Effect". Anesthesiology, 35: 607- 641.
- LADEGAARD - PEDERSEN, M.J. (1981). "Recovery from General Anesthesia in Obese Patients". Anesthesiology, 55: 720.
- LARSON, C.P.; EGER, II, E.I. & SEVERINGHAUS, J.W. (1962). "Ostwald Solubility Coefficients for Anesthetic Gases in Various Fluids and Tissues". Anesthesiology, 23 : 686- 689.
- LARSON, C.P.Jr. (1963). "Solubility and Partition Coefficients". In: PAPPER, E.M. & KITZ, R.J. Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. N. York: McGraw - Hil Inc, Chap. 1, p.5-19.
- LIMA, W.C. & HARGER, J.J. (1975). "Um modelo Matemático Generalizado do Transporte de Substâncias em Sistemas Fisiológicos Multi compartimentais". Arq.Cat.Med., 4 : 125- 128.
- LIMA, W.C. (1982). "Identificabilidade do Sistema de Controle do Metabolismo do Cálcio". Revista do Centro de Ciências da Saúde, 1:57-65.
- MOHLER, R.R. (1973). "Bilinear Control Processes". New York: Academic Press, Cap. 1, p. 1 - 18.
- MOHLER, R.R. & KOLODZIEJ, W.J. (1980). "An Overview of Bilinear System Theory and Applications". IEEE Trans. Syst. Man & Cybern. 10: 683-689.

- POON, C.S.; WIBERG, D.M. & WARD, S.A. (1981). "Dynamics of Gaseous Uptake in the Lung: The Concentration and Second Gas Effects". IEEE Trans. Biomed. Eng., BME 28 : 823-831.
- SARAIVA, R.A. (1980). "Farmacologia dos Agentes Anestésicos Inalatórios". Rev. Bras. de Anestesiologia, 30 : 113-126.
- SCRIMSHIRE, D.A.; TOMLIN, P.J. & ETHRIDGE, R.A. (1973). "Computer Simulation of Gas Exchange in Human Lungs". J. Appl. Physiol, 34 : 687-696.
- SCRIMSHIRE, D.A. & TOMLIN, P.J. (1973). "Gas Exchange During Initial Stages of N_2O Uptake and Elimination in a Lung Model". J. App. Physiol., 34: 775-789.
- SHAH, J.; JONES, J.G.; GALVIN, J. & TOMLIN, P.J. (1971). "Pulmonary Gas Exchange During Induction of Anaesthesia With Nitrous Oxide in Seated Subjects". Brit. J. Anaesth., 43: 1013- 1020.
- SPECKHART, H.F. & GREEN, W.L. (1976). "A Guide to Using CSMP - The Continuous System Modeling Program". New Jersey, U. S. A.: Prentice Hall Inc.
- STERN, S.A. & SHIAH, S.P.(1981). "Solubility of Inhalation Anesthetics in Various Media: A New Correlation". Mol. Pharmacol., 19: 56-61.
- STOELTING, R.K. & EGER, II, E.I. (1969). "An Additional Explanation for the Second Gas Effect: A Concentrating Effect". Anesthesiology, 30 : 273-277.
- "System/360 Continuons System Modeling Program User's Manual"(1972).Pr. Number 360A - CX - 16X. 15a.-ed. N. York: IBM.
- TUNSTALL, M.E. & KANKSWORTH, G.M. (1981). "Halothane Uptake and Nitrons Oxide Concentration. Arterial Halothane Levels During Caesarean Section". Anaesthesia, 36 : 177-182.

- WARD, S.A.; DAVIS, J.A.; WEISSMAN, M.L.; WASSERMAN, K. & WHIPP, B.J. (1979) "Lung Gas Stores and the Kinetics of Gas Exchange During Exercise". Physiologist, 22 : 129.
- WEST, J.B. (1974). "Respiratory Physiology - the essentials". Baltimore, MD, U.S.A.: Williams & Wilkins Company.
- WEST, J.B. (1977). "Pulmonary Pathophysiology - the essentials". Baltimore, MD, U.S.A.: Williams & Wilkins Company.
- WHIPP, B.J.; WASSERMAN, K.; DAVIS, J.A.; LAMARRA, N. & WARD, S.A. (1980). "Determinants of O_2 and CO_2 Kinetics During Exercise in Man". Exercise Bioenergetics and Gas Exchange. Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- WHIPP, B.J. & WARD, S.A. (1980). "Ventilatory Control Dynamics During Muscular Exercise in Man". Int. J. Sports Medicine, 1 : 146-159.
- WILLIAMS, M.H.Jr. (1977). "Doença Respiratória". In: BEESON, P.B. & McDERMOTT, W. Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb, 14a. ed. Rio de Janeiro: Editora Interamericana. Pt.: 11, p.1043-1137.
- ZADEH, L.A. & DESOER, C.A. (1963). "The Decomposition Property". Linear System Theory (The State Space Approach). N. York: McGraw Hill Book Company. Chap. 3.

A N E X O 1

PROGRAMAS EM LINGUAGEM CSMP

CONTINUOUS SYSTEM MODELING PROGRAM

PROBLEM INPUT STATEMENTS

```
*****
*****
*****
*****
*****
*
*          PROGRAMA PARA A RESOLUCAO DA EQUACAO DE ESTADO (7)
*
* NOMENCLATURA
*
*   XI = CONCENTRACAO ALVEOLAR X DO GAS I
*   I  = 1 = NITROGENIO
*       2 = ETILENO
*       3 = CICLOPROPANO
*       4 = OXIDO NITROSO
*       5 = OXIGENIO
*       6 = HALOTANO
*       7 = DIOXIDO DE CARBONO
*       8 = ETER DIETILICO
*
*   Q  = FLUXO SANGUINEO PULMONAR (L/MIN)
*   VA = VOLUME ALVEOLAR TOTAL (LITROS)
*   R  = RAZAO ENTRE A PRESSAO TOTAL DOS GASES NO SANGUE VENOSO
*       MISTURADO E NO ARTERIAL (ADIMENSIONAL)
*   VE = VENTILACAO ALVEOLAR EXPIRATORIA (L/MIN)
*   FAC = FATOR DE CAPACIDADE DE DIFUSAO ALVEOLO CAPILAR (ADIM.)
*   LI = COEFICIENTE DE SOLUBILIDADE DE OSTWALD DO GAS I (ADIMEN-
*       SIGNAL)
*   CI = CONCENTRACAO DO GAS I NO SANGUE VENOSO MISTURADO
*   XIO = CONDICAO INICIAL DA VARIAVEL DE ESTADO X PARA O GAS I
*   UI  = ENTRADA U DO SISTEMA PARA O GAS I
*
*
* INITIAL
* INICIO DO PROGRAMA
* *****ENTRADA DOS VALORES DOS PARAMETROS, CONDICIOES INICIAIS E ENTRADA
*   DO SISTEMA.
* OBS.1 CASO NAO DISPONHA DOS RECURSOS DO CMS (CONTROL MONITOR
*   SYSTEM), PODE-SE UTILIZAR OS COMANDOS DE ENTRADA DE DADOS
*   DO FORTRAN .
* OBS.2 CASO DESEJAR QUE O PROGRAMA SEJA EXECUTADO NOVAMENTE PARA
*   NOVOS VALORES DE UM MESMO PARAMETRO, UTILIZE O COMANDO
*   PARAMETER DO CSMP NA SUA FORMA REPETITIVA.
*
*
* PARAMETER Q=5.25,R=0.924,VA=3.0,VE=5.25,FRAC=(1.,2.),...
*   L1=0.0147,L2=0.14,L3=0.415,L4=0.47,L5=0.8,L6=2.3,L7=6.0,L8=12.1,...
*   C1=0.869,C2=0.00,C3=0.0,C4=0.,C5=0.061,C6=0.000,C7=0.070,C8=0.,...
*   X10=0.803,X20=0.00,X30=0.0,X40=0.0,X50=0.141,X60=0.000,X70=0.056,...
*   X80=0.00,...
*   U1=0.40,U2=0.00,U3=0.00,U4=0.39,U5=0.21,U6=0.00,U7=0.00,U8=0.00
*
*
* *****CALCULOS REFERENTES AO SEGMENTO INITIAL DO PROGRAMA
*
*
* CALCULO DOS TERMOS KI ADEQUADAMENTE DIVIDIDO PELO FATOR DE CA-
* PACIDADE DE DIFUSAO ALVEOLO CAPILAR
*
* K1=Q*L1/FAC
* K2=Q*L2/FAC
* K3=Q*L3/FAC
* K4=Q*L4/FAC
* K5=Q*L5/FAC
* K6=Q*L6/FAC
* K7=Q*L7/FAC
* K8=Q*L8/FAC
```

* CALCULO DA MATRIZ B DO SISTEMA

$$A=1.0/VA$$

$$F=A*R$$

$$H1=K1*C1$$

$$H2=K2*C2$$

$$H3=K3*C3$$

$$H4=K4*C4$$

$$H5=K5*C5$$

$$H6=K6*C6$$

$$H7=K7*C7$$

$$H8=K8*C8$$

*

$$B=A*(VE-R*(H1+H2+H3+H4+H5+H6+H7+H8))$$

*

* CALCULO DO MATRIZ V (=P) CONSTANTE DO SISTEMA

$$P1=F*H1$$

$$P2=F*H2$$

$$P3=F*H3$$

$$P4=F*H4$$

$$P5=F*H5$$

$$P6=F*H6$$

$$P7=F*H7$$

$$P8=F*H8$$

*

DYNAMIC

*****RESOLUCAO DA SIMULACAO DO MODELO (INTEGRACOES)

*

$$XX1=A*((U1*K1-VE-K1)*X1 + U1*Z2 + U1*Z3 + U1*Z4 + U1*Z5 + U1*Z6... \\ + U1*Z7 + U1*Z8) + B*U1 + P1$$

$$X1=INTGRL(X10,XX1)$$

*

$$XX2=A*(U2*Z1 + (U2*K2-VE-K2)*X2 + U2*Z3 + U2*Z4 + U2*Z5 + U2*Z6... \\ + U2*Z7 + U2*Z8) + B*U2 + P2$$

$$X2=INTGRL(X20,XX2)$$

*

$$XX3=A*(U3*Z1 + U3*Z2 + (U3*K3-VE-K3)*X3 + U3*Z4 + U3*Z5 + U3*Z6... \\ + U3*Z7 + U3*Z8) + B*U3 + P3$$

$$X3=INTGRL(X30,XX3)$$

*

$$XX4=A*(U4*Z1 + U4*Z2 + U4*Z3 + (U4*K4-VE-K4)*X4 + U4*Z5 + U4*Z6... \\ + U4*Z7 + U4*Z8) + B*U4 + P4$$

$$X4=INTGRL(X40,XX4)$$

*

$$XX5=A*(U5*Z1 + U5*Z2 + U5*Z3 + U5*Z4 + (U5*K5-VE-K5)*X5 + U5*Z6... \\ + U5*Z7 + U5*Z8) + B*U5 + P5$$

$$X5=INTGRL(X50,XX5)$$

*

$$XX6=A*(U6*Z1 + U6*Z2 + U6*Z3 + U6*Z4 + U6*Z5 + (U6*K6-VE-K6)*X6... \\ + U6*Z7 + U6*Z8) + B*U6 + P6$$

$$X6=INTGRL(X60,XX6)$$

*

$$XX7=A*(U7*Z1 + U7*Z2 + U7*Z3 + U7*Z4 + U7*Z5 + U7*Z6... \\ + (U7*K7-VE-K7)*X7 + U7*Z8) + B*U7 + P7$$

$$X7=INTGRL(X70,XX7)$$

*

$$XX8=A*(U8*Z1 + U8*Z2 + U8*Z3 + U8*Z4 + U8*Z5 + U8*Z6... \\ + U8*Z7 + (U8*K8-VE-K8)*X8) + B*U8 + P8$$

$$X8=INTGRL(X80,XX8)$$

*

Z1=K1*X1
Z2=K2*X2
Z3=K3*X3
Z4=K4*X4
Z5=K5*X5
Z6=K6*X6
Z7=K7*X7
Z8=K8*X8

*

* ESCREVA O INDICE I DA VARIÁVEL CONFORME O GAS I QUE SE DESEJA IMPRI-
* MIR XI E XI/UI

*

X4U4=X4/U4

*

TERMINAL

*****DESEJA ALTERAR O TEMPO DA SIMULACAO PREVIAMENTE ESTABELECIDO.

* EM CASO AFIRMATIVO, UTILIZE O COMANDO TIMER E ENTRE COM O TEMPO
* DESEJADO.

*****DESEJA ALTERAR O PASSO DE INTEGRACAO. EM CASO AFIRMATIVO,
* UTILIZE O COMANDO TIMER (OUTDEL) E ENTRE COM O NOVO PASSO.

*****DESEJA LIMPAR OS PULMOES COM AR. EM CASO AFIRMATIVO, ENTRE COM
* U= AR UTILIZANDO O COMANDO PARAMETER APCS PRTPLT PRECEDIDO
* PELO COMANDO CONTINUE .

*****DESEJA IMPRIMIR ALGUMA CURVA ALEM DE XI E XI/UI. EM CASO
* AFIRMATIVO, INCLUA O NOME DAS VARIÁVEIS NO COMANDO PRTPLT .

*

TIMER FINTIM=3.0,OUTDEL=0.05

LABEL XI = CONCENTRACAO ALVEOLAR X DO GAS I

PRTPLT X4

LABEL XIUI(=XI/UI)=RAZAO ENTRE A CONC.ALV. X PELA ENTRADA U, DO GAS I

PRTPLT X4U4

END

STOP

 ***** MODELAGEM MATEMATICA DO CONTROLE *****
 ***** ALVEOLAR DE AGENTES ANESTESICOS INALATORIOS *****

 * PROGRAMA PARA A RESOLUCAO DO MODELO
 * CONSIDERANDO VARIAVEL O VOLUME ALVEOLAR TOTAL

* NOMENCLATURA

* XI = CONCENTRACAO ALVEOLAR X DO GAS I
 * I = 1 = NITROGENIO
 * 2 = ETILENO
 * 3 = CICLOPROPANO
 * 4 = OXIDO NITROSO
 * 5 = OXIGENIO
 * 6 = HALOTANO
 * 7 = DIOXIDO DE CARBONO
 * 8 = ETER DIETILICO
 * Q = FLUXO SANGUINEO PULMONAR (LITROS/MIN)
 * VA = VOLUME ALVEOLAR TOTAL (LITROS)
 * R = RAZAO ENTRE A PRESSAO TOTAL DOS GASES NO SANGUE VENOSO
 * MISTURADO E NO ARTERIAL
 * VE = VENTILACAO ALVEOLAR EXPIRATORIA (L/MIN)
 * VAC = VOLUME ALVEOLAR CORRENTE (LITROS)
 * FAC = FATOR DE CAPACIDADE DE DIFUSAO ALVEOLO CAPILAR (ADIM.)
 * W = FREQUENCIA ANGULAR ANESTESICA (1/MIN)
 * LI = COEFICIENTE DE SOLUBILIDADE DE OSTWALD DO GAS I (ADIMEN-
 * SIONAL)
 * CI = CONCENTRACAO DO GAS I NO SANGUE VENOSO MISTURADO
 * XIO = CONDICAO INICIAL DA VARIAVEL DE ESTADO X PARA O GAS I
 * UI = ENTRADA U DO SISTEMA PARA O GAS I
 *

INITIAL

* INICIO DO PROGRAMA
 *****ENTRADA DOS VALORES DOS PARAMETROS, CONDICAOES INICIAIS E
 * ENTRADA DO SISTEMA
 *OBS.1 CASO NAO DISPONHA DOS RECURSOS DO CMS (CONTROL MONITOR
 * MONITOR SYSTEM), PODE-SE UTILIZAR OS COMANDOS DE ENTRADA DE DADOS
 * DO FORTRAN.
 *OBS.2 CASO DESEJAR QUE O PROGRAMA SEJA EXECUTADO NOVAMENTE PARA
 * NOVOS VALORES DE UM MESMO PARAMETRO, UTILIZE O COMANDO PARAMETER
 * NA SUA FORMA REPETITIVA.
 *

PARAMETER Q=5.25,VA=3.0,R=0.924,VE=5.25,VAC=0.35,FRAC=1.0,...
 W=94.247780,...
 L1=0.0147,L2=0.14,L3=0.415,L4=0.47,L5=0.80,L6=2.3,L7=6.0,L8=12.1,...
 C1=0.869,C2=0.0,C3=0.0,C4=0.0,C5=0.061,C6=0.0,C7=0.070,C8=0.0,...
 X10=0.803,X20=0.0,X30=0.0,X40=0.0,X50=0.141,X60=0.0,X70=0.056,...
 X80=0.0,...
 U1=0.40,U2=0.0,U3=0.0,U4=0.00,U5=0.21,U6=0.0,U7=0.0,U8=0.39

* *****CALCULOS REFERENTES AO SEGMENTO INITIAL DO PROGRAMA
 * CALCULO DOS TERMOS KI ADEQUADAMENTE DIVIDIDO PELO FATOR DE CA-
 * PACIDADE DE DIFUSAO ALVEOLO CAPILAR

K1=Q*L1/FAC
 K2=Q*L2/FAC
 K3=Q*L3/FAC
 K4=Q*L4/FAC
 K5=Q*L5/FAC
 K6=Q*L6/FAC
 K7=Q*L7/FAC
 K8=Q*L8/FAC

* CALCULO DOS TERMOS HI(=KI*CI)

H1=K1*C1
H2=K2*C2
H3=K3*C3
H4=K4*C4
H5=K5*C5
H6=K6*C6
H7=K7*C7
H8=K8*C8

*

DYNAMIC

*****RESOLUCAO DA SIMULACAO DO MODELO (INTEGRACOES)

*

XX1=A*((U1*K1-VE-DVAS-K1)*X1 + U1*Z2 + U1*Z3 + U1*Z4 + U1*Z5...
+ U1*Z6 + U1*Z7 + U1*Z8) + BAS*U1 + PAS1
X1=INTGRL(X1C,XX1)

*

XX2=A*(U2*Z1 + (U2*K2-VE-DVAS-K2)*X2 + U2*Z3 + U2*Z4 + U2*Z5...
+ U2*Z6 + U2*Z7 + U2*Z8) + BAS*U2 + PAS2
X2=INTGRL(X2C,XX2)

*

XX3=A*(U3*Z1 + U3*Z2 + (U3*K3-VE-DVAS-K3)*X3 + U3*Z4 + U3*Z5...
+ U3*Z6 + U3*Z7 + U3*Z8) + BAS*U3 + PAS3
X3=INTGRL(X3C,XX3)

*

XX4=A*(U4*Z1 + U4*Z2 + U4*Z3 + (U4*K4-VE-DVAS-K4)*X4 + U4*Z5...
+ U4*Z6 + U4*Z7 + U4*Z8) + BAS*U4 + PAS4
X4=INTGRL(X4C,XX4)

*

XX5=A*(U5*Z1 + U5*Z2 + U5*Z3 + U5*Z4 + (U5*K5-VE-DVAS-K5)*X5...
+ U5*Z6 + U5*Z7 + U5*Z8) + BAS*U5 + PAS5
X5=INTGRL(X5C,XX5)

*

XX6=A*(U6*Z1 + U6*Z2 + U6*Z3 + U6*Z4 + U6*Z5 + (U6*K6-VE-DVAS...
-K6)*X6 + U6*Z7 + U6*Z8) + BAS*U6 + PAS6
X6=INTGRL(X6C,XX6)

*

XX7=A*(U7*Z1 + U7*Z2 + U7*Z3 + U7*Z4 + U7*Z5 + U7*Z6 + (U7*K7...
-VE-DVAS-K7)*X7 + U7*Z8) + BAS*U7 + PAS7
X7=INTGRL(X7C,XX7)

*

XX8=A*(U8*Z1 + U8*Z2 + U8*Z3 + U8*Z4 + U8*Z5 + U8*Z6 + U8*Z7...
+ (U8*K8-VE-DVAS-K8)*X8) + BAS*U8 + PAS8
X8=INTGRL(X8C,XX8)

*

Z1=K1*X1
Z2=K2*X2
Z3=K3*X3
Z4=K4*X4
Z5=K5*X5
Z6=K6*X6
Z7=K7*X7
Z8=K8*X8

*

NCSORT

VAS=VA+(VAC/2.)*SIN(W*TIME)

A=1.0/VAS

*CALCULO DA DERIVADA DE VAS (=DVAS)

DVAS=(VAC/2.)*W*COS(W*TIME)

*CALCULO DA MATRIZ BAS

BAS=A*(VE+DVAS-R*(H1+H2+H3+H4+H5+H6+H7+H8))

*CALCULO DA MATRIZ CONSTANTE (PAS) DO SISTEMA

F=A*R

PAS1=F*H1

PAS2=F*H2

PAS3=F*H3

PAS4=F*H4

PAS5=F*H5

PAS6=F*H6

PAS7=F*H7

PAS8=F*H8

SCRT

*ESCREVA O INDICE I DA VARIÁVEL CONFORME O GAS I QUE DESEJA IMPRIMIR XI E XI/UI

*

X8U8=X8/U8

*

TERMINAL

*****DESEJA ALTERAR O TEMPO DA SIMULACAO PREVIAMENTE ESTABELECIDO.
*EM CASO AFIRMATIVO, UTILIZE O COMANDO TIMER E ENTRE COM O TEMPO DESEJADO.

*****DESEJA ALTERAR O PASSO DE INTEGRACAO. EM CASO AFIRMATIVO,
*UTILIZE O COMANDO TIMER (OUTDEL) E ENTRE COM O NOVO PASSO.

*****DESEJA LIMPAR OS PULMOES COM AR. EM CASO AFIRMATIVO, ENTRE
*COM U=(AR) UTILIZANDO O COMANDO PARAMETER APCS PRTPLT PRECEDIDO
*PELO COMANDO CONTINUE.

*****DESEJA IMPRIMIR ALGUMA CURVA ALEM DE XI E XI/UI. EM CASO
*AFIRMATIVO, INCLUA OS NOMES DAS VARIÁVEIS NO COMANDO PRTPLT.

*

TIMER FINTIM=3.0,OUTDEL=0.005

LABEL XI = CONCENTRACAO ALVEOLAR X DO GAS I

PRTPLT X8

LABEL XIUI(=XI/UI)=RAZAO ENTRE A CONC.ALV.X PELA ENTRADA U, DO GAS I

PRTPLT X8U8

END

STOP

ENDJOB

 ***** MODELAGEM MATEMATICA DO CONTROLE *****
 ***** ALVEOLAR DE AGENTES ANESTESICOS INALATORIOS *****

* PROGRAMA PARA RESOLUCAO DO MODELO CONSIDERANDO CONSTANTE
 * A VENTILACAO ALVEOLAR INSPIRATORIA

* NOMENCLATURA

- * XI = CONCENTRACAO ALVEOLAR X DO GAS I
- * I = 1 = NITROGENIO
- * 2 = ETILENO
- * 3 = CICLOPROPANO
- * 4 = OXIDO NITROSO
- * 5 = OXIGENIO
- * 6 = HALOTANO
- * 7 = DIOXIDO DE CARBONO
- * 8 = ETER DIETILICO
- * Q = FLUXO SANGUINEO PULMONAR (LITROS/MIN)
- * VA = VOLUME ALVEOLAR TOTAL (LITROS)
- * R = RAZAO ENTRE A PRESSAO TOTAL DOS GASES NO SANGUE VENOSO
 MISTURADO E NO ARTERIAL (ADIMENSIONAL)
- * VI = VENTILACAO ALVEOLAR INSPIRATORIA (LITROS/MIN)
- * FAC = FATOR DE CAPACIDADE DE DIFUSAO ALVEOLO CAPILAR (ADIM.)
- * LI = COEFICIENTE DE SOLUBILIDADE DE OSTWALD DO GAS I (ADIMEN-
 SIONAL)
- * CI = CONCENTRACAO DO GAS I NO SANGUE VENOSO MISTURADO
- * XIO = CONDICAO INICIAL DA VARIAVEL DE ESTADO X PARA O GAS I
- * UI = ENTRADA U DO SISTEMA PARA O GAS I

* INITIAL

* INICIO DO PROGRAMA

*****ENTRADA DOS VALORES DOS PARAMETROS, CONDICAOES INICIAIS E

* ENTRADA DO SISTEMA.

* OBS.1 CASO NAO DISPONHA DOS RECURSOS DO CMS (CONTROL MONITOR
 * SYSTEM), PODE-SE UTILIZAR OS COMANDOS DE ENTRADA DE DADOS
 * DO FORTRAN.

* OBS.2 CASO DESEJAR QUE O PROGRAMA SEJA EXECUTADO NOVAMENTE PARA
 * NOVOS VALORES DE UM MESMO PARAMETRO, UTILIZE O COMANDO
 * PARAMETER DO CSMP NA SUA FORMA REPETITIVA.

*
 PARAMETER Q=5.25,VA=3.0,R=0.924,VI=5.25,FRAC=1.0,...
 L1=0.0147,L2=0.14,L3=0.415,L4=0.47,L5=0.80,L6=2.3,L7=6.0,L8=12.1,...
 C1=0.869,C2=0.0,C3=0.0,C4=0.0,C5=0.061,C6=0.0,C7=0.070,C8=0.0,...
 X10=0.803,X20=0.0,X30=0.0,X40=0.0,X50=0.141,X60=0.0,X70=0.056,...
 X80=0.0,...
 U1=0.0,U2=0.0,U3=0.0,U4=0.79,U5=0.21,U6=0.0,U7=0.0,U8=0.0

* *****CALCULOS REFERENTES AO SEGMENTO INICIAL DO PROGRAMA

* CALCULO DOS TERMOS KI ADEQUADAMENTE DIVIDIDO PELO FATOR DE CA-
 * PACIDADE DE DIFUSAO ALVEOLO CAPILAR

- K1=Q*L1/FAC
- K2=Q*L2/FAC
- K3=Q*L3/FAC
- K4=Q*L4/FAC
- K5=Q*L5/FAC
- K6=Q*L6/FAC
- K7=Q*L7/FAC
- K8=Q*L8/FAC

* CALCULO DA MATRIZ A'(X):

- A=-1./VA
- A1=A*(VI+K1)
- A2=A*(VI+K2)
- A3=A*(VI+K3)
- A4=A*(VI+K4)

```

A5=A*(VI+K5)
A6=A*(VI+K6)
A7=A*(VI+K7)
A8=A*(VI+K8)
*CALCULO DE BLL
BLL=(R/VA)*(K1*C1 + K2*C2 + K3*C3 + K4*C4 + K5*C5 + K6*C6...
+ K7*C7 + K8*C8)
*CALCULO DE C
C=VI/VA
*CALCULO DA MATRIZ D
AA=R/VA
D1=AA*K1*C1
D2=AA*K2*C2
D3=AA*K3*C3
D4=AA*K4*C4
D5=AA*K5*C5
D6=AA*K6*C6
D7=AA*K7*C7
D8=AA*K8*C8

```

```

*
DYNAMIC
*****RESOLUCAO DA SIMULACAO DO MODELO (INTEGRACCOES)

```

```

*CALCULO DE B'(X)
B=BL-BLL
*EQUACAO QUADRATICA E INTEGRACCOES
XX1 = (A1 + B)*X1 + C*U1 + D1
XX2 = (A2 + B)*X2 + C*U2 + D2
XX3 = (A3 + B)*X3 + C*U3 + D3
XX4 = (A4 + B)*X4 + C*U4 + D4
XX5 = (A5 + B)*X5 + C*U5 + D5
XX6 = (A6 + B)*X6 + C*U6 + D6
XX7 = (A7 + B)*X7 + C*U7 + D7
XX8 = (A8 + B)*X8 + C*U8 + D8

```

```

*
X1 = INTGRL(X10,XX1)
X2 = INTGRL(X20,XX2)
X3 = INTGRL(X30,XX3)
X4 = INTGRL(X40,XX4)
X5 = INTGRL(X50,XX5)
X6 = INTGRL(X60,XX6)
X7 = INTGRL(X70,XX7)
X8 = INTGRL(X80,XX8)

```

```

*
BL = (1./VA)*(K1*X1 + K2*X2 + K3*X3 + K4*X4 + K5*X5...
+ K6*X6 + K7*X7 + K8*X8)

```

```

*
*ESCREVA O INDICE I DA VARIÁVEL CONFORME O GAS I QUE DESEJAR
*IMPRIMIR XI E XI/UI

```

```

*
X4U4=X4/U4

```

```

*
TERMINAL
*****DESEJA ALTERAR O TEMPO DA SIMULACAO PREVIAMENTE ESTABELECIDO.
*EM CASO AFIRMATIVO, UTILIZE O COMANDO TIMER E ENTRE COM O TEMPO
*DESEJADO.
*****DESEJA ALTERAR O PASSO DE INTEGRACAO. EM CASO AFIRMATIVO,
*UTILIZE O COMANDO TIMER (OUTDEL) E ENTRE COM O NOVO PASSO.
*****DESEJA LIMPAR OS PULMOES COM AR. EM CASO AFIRMATIVO, ENTRE
*COM U=(AR) ATRAVES DO COMANDO PARAMETER APOS PRTPLT PRECEDIDO
*PELO COMANDO CONTINUE.
*****DESEJA IMPRIMIR ALGUMA CURVA ALEM DE XI E XI/UI. EM CASO
*AFIRMATIVO, INCLUA OS NOMES DAS VARIÁVEIS NO COMANDO PRTPLT.

```

```

*
TIMER FINTIM=3.0,OUTDEL=0.05
LABEL XI = CONCENTRACAO ALVEOLAR X DO GAS I
PRTPLT X4
LABEL XIUI(=XI/UI)=RAZAO ENTRE A CONC.ALV.X PELA ENTRADA U, DO GAS I
PRTPLT X4U4
END
STOP
ENDJOB

```

A N E X O 2

UM EXEMPLO DA LISTAGEM DE SAÍDA DO COMPUTADOR

(SIMULAÇÃO Nº 32)

TIME	X4	MINIMUM 0.C	I	X4 FAC	VERSUS TIME = 2.0000E CO	MAXI 3.3925
0.0	0.0		+			
5.0000E-02	3.2628E-02		-----+			
1.0000E-01	6.1998E-02		-----+-----+			
1.5000E-01	8.8471E-02		-----+-----+			
2.0000E-01	1.1236E-01		-----+-----+			
2.5000E-01	1.3393E-01		-----+-----+			
3.0000E-01	1.5342E-01		-----+-----+			
3.5000E-01	1.7105E-01		-----+-----+			
4.0000E-01	1.8699E-01		-----+-----+			
4.5000E-01	2.0142E-01		-----+-----+			
5.0000E-01	2.1448E-01		-----+-----+			
5.5000E-01	2.2630E-01		-----+-----+			
6.0000E-01	2.3700E-01		-----+-----+			
6.5000E-01	2.4669E-01		-----+-----+			
7.0000E-01	2.5547E-01		-----+-----+			
7.5000E-01	2.6342E-01		-----+-----+			
8.0000E-01	2.7062E-01		-----+-----+			
8.5000E-01	2.7714E-01		-----+-----+			
9.0000E-01	2.8305E-01		-----+-----+			
9.5000E-01	2.8840E-01		-----+-----+			
1.0000E 00	2.9326E-01		-----+-----+			
1.0500E 00	2.9765E-01		-----+-----+			
1.1000E 00	3.0163E-01		-----+-----+			
1.1500E 00	3.0524E-01		-----+-----+			
1.2000E 00	3.0851E-01		-----+-----+			
1.2500E 00	3.1148E-01		-----+-----+			
1.3000E 00	3.1416E-01		-----+-----+			
1.3500E 00	3.1660E-01		-----+-----+			
1.4000E 00	3.1880E-01		-----+-----+			
1.4500E 00	3.2080E-01		-----+-----+			
1.5000E 00	3.2261E-01		-----+-----+			
1.5500E 00	3.2426E-01		-----+-----+			
1.6000E 00	3.2574E-01		-----+-----+			
1.6500E 00	3.2709E-01		-----+-----+			
1.7000E 00	3.2832E-01		-----+-----+			
1.7500E 00	3.2942E-01		-----+-----+			
1.8000E 00	3.3043E-01		-----+-----+			
1.8500E 00	3.3134E-01		-----+-----+			
1.9000E 00	3.3217E-01		-----+-----+			
1.9500E 00	3.3291E-01		-----+-----+			
2.0000E 00	3.3359E-01		-----+-----+			
2.0500E 00	3.3421E-01		-----+-----+			
2.1000E 00	3.3476E-01		-----+-----+			
2.1500E 00	3.3527E-01		-----+-----+			
2.2000E 00	3.3573E-01		-----+-----+			
2.2500E 00	3.3614E-01		-----+-----+			
2.3000E 00	3.3652E-01		-----+-----+			
2.3500E 00	3.3686E-01		-----+-----+			
2.4000E 00	3.3717E-01		-----+-----+			
2.4500E 00	3.3745E-01		-----+-----+			
2.5000E 00	3.3771E-01		-----+-----+			
2.5500E 00	3.3794E-01		-----+-----+			
2.6000E 00	3.3815E-01		-----+-----+			
2.6500E 00	3.3834E-01		-----+-----+			
2.7000E 00	3.3851E-01		-----+-----+			
2.7500E 00	3.3866E-01		-----+-----+			
2.8000E 00	3.3881E-01		-----+-----+			
2.8500E 00	3.3893E-01		-----+-----+			
2.9000E 00	3.3905E-01		-----+-----+			
2.9500E 00	3.3916E-01		-----+-----+			
3.0000E 00	3.3925E-01		-----+-----+			

