

Catarina Amado

Instrumentação para a aplicação não invasiva de medicação usando sonoforese e iontoforese

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários
à obtenção do grau de mestre em Engenharia Biomédica

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

• U



C •

FCTUC

FACULDADE DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Amado

Instrumentação para a aplicação não invasiva de medicação usando sonoforese e iontoforese

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra
para cumprimento dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Meste em Engenharia Biomédica

Orientadores:

Eng. Nuno Figueiredo (Exatronic, Engenharia Electrónica, Lda.)

Prof. João Cardoso (Universidade de Coimbra)

Coimbra, 2017

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:



Exatronic, Engenharia Electrónica, Lda
Aveiro, Portugal



Departamento de Física, Universidade de Coimbra
Coimbra, Portugal

Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Ao Departamento de Física

À Ciência

"Life is pretty simple: You do some stuff. Most fails. Some works. You do more of what works. If it works big, others quickly copy it. Then you do something else. The trick is the doing something else. "

Leonardo da Vinci

Agradecimentos

É o momento de transição de mais uma etapa que só foi possível ao lado de pessoas dedicadas e talentosas. Começo agradecendo a elas o seu contributo no meu desenvolvimento.

Obrigada a toda a estrutura do curso de Engenharia Biomédica da UC, em especial à comunidade do Departamento de Física, pelo ambiente familiar e envolvente que só é possível graças à dedicação fenomenal destes funcionários e professores. Obrigada ao Professor João Cardoso que prontamente se dedicou a orientar este projeto e que, com a sua visão crítica e acessibilidade, ajudou a tornar tudo possível.

Um grande obrigada à Exatronic, em especial à equipa talentosa do C&D. Obrigada ao Manuel Loureiro pelas intervenções construtivas e todo o apoio técnico. Obrigada ao Nuno Figueiredo pela acessibilidade e apoio neste projeto. Obrigada ao Deniz pela visão e experiência partilhada. Obrigada ao Marco, ao Óscar, ao Pedro do Mar, ao Marques e à Maria João. O meu obrigada gigante pela transferência de conhecimentos de engenharia.

Obrigada aos meus colegas, às minhas *Meninas* e aos *Amigos*. Obrigada à jeKnowledge e à organização do melhor ENEEB de sempre. Obrigada ao Fado, obrigada a Coimbra. *Grazie mille* a Milão e aos amigos de Erasmus.

O meu último obrigada e o mais longo, porque é um obrigada por todas as etapas que foram a base para esta etapa atual. Agradeço aos amigos da Mêda, pela vivência forte e pela presença constante mesmo ao longe, e ao agrupamento de escuteiros 1340 pelo crescimento construtivo. O meu maior obrigada é direcionado à minha família. Obrigada ao meu pai, à minha mãe, à irmã Patrícia e ao irmão Pedro. Obrigada pelo exemplo, pelo vosso envolvimento e suporte em cada novo desafio, pela dedicação e compreensão. Obrigada por me mostrarem que o trabalho, a humildade e a convivência são uma ferramenta imprescindível em todas as etapas.

Um Obrigada gigante a todos vós.

Abstract

The conventional routes of medication delivery have many inherent limitations which can be overcome by advanced drug delivery methods such as transdermal drug delivery. However, transdermal delivery is currently restricted to approximately only 17 drug molecules, approved by the US Food and Drug Administration (FDA), [1]. This limited number is due to the challenge of meeting a potent pharmacological activity and suitable physicochemical properties to enable skin penetration.

Ultrasound is a form of energy that interacts directly with the skin, promoting several bioeffects within a wide frequency range of the acoustic wave. The process by which ultrasound is applied to increase the permeability of the skin and promote molecular transport is termed sonophoresis.

A research on transdermal transport has led to the study of other forms of molecular transport. The electric current has the ability to interact either with the charge-carrying molecules or with the own structure of the skin, depending on the applied voltage profile. Molecular transport enhanced by the electric current is referred as iontophoresis.

Additionally to the initial goal of transmitting ultrasound energy, the development of a system to perform iontophoresis is joined to the project. The actual goal is the development of a medical device that performs sonophoresis and iontophoresis, through the transmission of both low and high frequency ultrasound beams and an electric current.

The tests performed on the developed system show a functional and satisfactory behavior of the iontophoresis system, but the sonophoresis system proves to be ineffective for driving ultrasound transducers. At this point, a second approach based on a crystal oscillator circuit design is developed. This approach was only developed for the transmission of high frequency ultrasound and proves to be efficient in the production of acoustic energy.

Resumo

As vias convencionais de administração de fármaco apresentam várias limitações que podem ser superadas através de metodologias avançadas de administração, como o transporte de fármaco via transdérmica. Contudo, esta metodologia está limitada atualmente a um número muito restrito de moléculas de fármaco, em resultado da dificuldade em encontrar o melhor compromisso entre a potência da atividade farmacológica e as propriedades físico-químicas da pele.

Os ultrassons constituem uma forma de energia que interage diretamente com a pele, promovendo diversos bioefeitos provenientes de uma faixa de baixa a elevada frequência da onda acústica. O processo pelo qual os ultrassons são aplicados para aumentar a permeabilidade da pele e promover o transporte molecular é denominado de sonoforese.

A investigação aprofundada sobre o transporte transdérmico conduziu ao estudo de outras formas ativas de transporte. A corrente elétrica tem a capacidade de interagir com as moléculas portadoras de carga ou com a própria estrutura da pele, dependendo das características do potencial aplicado. O transporte molecular otimizado pela corrente elétrica é conhecido por iontoforese.

Ao objetivo inicial de transmitir energia de ultrassons, é adicionado o desenvolvimento de um sistema para realizar a iontoforese. O objetivo do projeto é o desenvolvimento de um dispositivo médico que efetua sonoforese e iontoforese, por meio da transmissão de ultrassons de baixa e elevada frequência e de corrente elétrica.

Os testes ao sistema desenvolvido revelam um comportamento funcional e satisfatório do sistema dedicado à iontoforese, já o sistema de sonoforese demonstra ser ineficaz no *driving* dos transdutores de ultrassom. Neste ponto do projeto, é desenvolvida uma segunda abordagem que tem por base o design de um circuito oscilador de cristal. Esta abordagem foi apenas desenvolvida para a transmissão de ultrassons de elevada frequência e revela ser eficiente na produção da energia acústica.

Acrónimos

ADC *Analog-to-Digital Converter*

BJT *Bipolar Junction Transistor*

CMRR *Common-Mode Rejection Ratio*

CPU *Central Processing Unit*

CRC *Cyclic Redundancy Check*

DAC *Digital-to-Analog Converter*

DM *Dispositivo Médico*

DMA *Direct Memory Access*

EC *Estrato Córneo*

FDA *Food and Drug Administration*

FET *Field-effect Transistor*

IEC *International Electrotechnical Commission*

MCU *Microcontroller Unit*

MOSFET *Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor*

não-RTL *Regiões de Transporte não Localizado*

OC *Output Compare*

OMS *Organização Mundial de Saúde*

Op-amp *Operational amplifier*

OSR *Over Sampling Ratio*

PCB *Printed Circuit Board*

PLL *Phase-Locked Loop*

PRP Período de Repetição de Pulsos

PWM *Pulse-Width Modulation*

RTL Regiões de Transporte Localizado

SBF Sonoforese de Baixa Frequência

SFE Sonoforese de Frequência Elevada

SNR *Signal-to-noise ratio*

TFT Transporte de Fármaco via Transdérmica

UART *Universal Asynchronous Receiver/Transmitter*

UI *User Interface*

USB *Universal Serial Bus*

UTS Ultrassons

VCO *Voltage-Controlled Oscillator*

XAML *Extensible Application Markup Language*

Lista de Figuras

1.1	Evolução da percentagem de população mundial com diabetes no período compreendido entre 1980 e 2014 [2].	3
1.2	Diagrama de Gantt para o planeamento inicial do projeto.	6
1.3	Diagrama de Gantt para o tempo real de desenvolvimento real projeto.	7
1.4	Logótipo da Exatronic. <i>Website</i> : https://www.exatronic.pt	8
2.1	Estrutura da pele e vias de transporte percutâneo. A: via intracelular; B: via intercelular; C: canal sebáceo; D: via transfolicular; E: glândulas de suor. Adaptado de [3].	10
2.2	Posicionamento do estrato córneo na pele (à esquerda) e sua composição de queratinócitos e bicamadas lipídicas (à direita). Adaptado de [4].	11
2.3	Modelo unidimensional da superfície transdutora de ultrassons [5].	15
2.4	Circuito equivalente do transdutor de ultrassom [5].	16
2.5	Transporte de fármaco no estrato córneo (A) na condição de difusão passiva e (B) sob a transmissão de ultrassons, com formação de microbolhas e desorganização da estrutura lipídica. Adaptado de [6].	21
2.6	Métodos de otimização em TFT. Adaptado de [7].	23
2.7	Transporte de fármaco usando ultrassons. Atuador de UTS sobre a superfície da pele e efeito da permeabilização das bicamadas intercelulares [8].	24
2.8	Princípio da iontoforese. Moléculas de fármaco eletricamente carregadas são impulsionadas através da pele a partir de forças repulsivas entre o eléctrodo e as moléculas com a mesma polaridade. Adaptado de [9].	27
2.9	Circuito elétrico equivalente do estrato córneo com duas vias de transporte molecular. R_m e C_m representam o dielétrico da matriz lipídica; R_a e C_a referem-se ao dielétrico dos apêndices cutâneos. R_b é a resistência de uma solução eletrolítica onde está contida a amostra de pele e R_C é uma resistência de medição. C_S é a capacidade elétrica da pele. [10]	30
2.10	Efeito da cavitação em SFE e SBF.	33
2.11	Regiões de transporte localizado (RTL) após exposição de UTS de 20 kHz [11].	34
2.12	SonoPrep (Sontra Medical Corporation) [12]	37
2.13	LidoSite (Vyteris, Inc)[13]	38

LISTA DE FIGURAS

2.14	Ionsys (ALza)[14]	39
2.15	Companion 80 (Iomed) [15]	39
2.16	Environ (Environ Skin Care (Pty) Ltd) [16]	40
4.1	Transdutor Ultrassons (UTS) de 20 kHz. Diâmetro da face emissora, $D = 6,5\text{ cm}$;	50
4.2	Transdutores de 1 MHz.	51
4.3	Circuito para <i>driving</i> de um atuador piezoelétrico [17].	52
4.4	Circuito típico em série de um oscilador [18].	54
4.5	Eléttodos para simulação da aplicação de fármaco em iontoforese.	55
4.6	<i>Printed Circuit Board</i> (PCB) desenvolvida na primeira abordagem ao projeto. Dimensões 185,00 x 119,91 mm.	59
4.7	PCB desenvolvida na segunda abordagem ao projeto. Dimensões 72,64 x 47,24 mm.	62
5.1	Esquema de ligações entre os blocos de <i>hardware</i>	69
5.2	Configuração do módulo AD5428 - Diagrama de tempo.	71
5.3	Transação de dois blocos, cada um com 3 <i>bursts</i> de 4 <i>bytes</i>	74
5.4	Sequência de <i>bytes</i> modelo utilizada na comunicação em série.	75
5.5	Sequência de <i>bytes</i> modelo para a) sonoforese 20 kHz, b) sonoforese 1 MHz e c) iontoforese.	76
5.6	Vetores de <i>bytes</i> com dados sobre a) tipo de tratamento, b) início/fim da sonoforese e c) início/fim iontoforese.	77
5.7	Configuração do PWM de um sinal de 20 kHz.	79
5.8	Modulação do sinal no modo de transmissão de pulsos.	80
6.1	Esquema de relações entre a parte gráfica e a parte funcional do de- senvolvimento do <i>software</i>	82
6.2	Apresentação da Interface.	83
6.3	Funcionamento do mecanismo Dispatcher.	85
6.4	<i>User case</i>	87
7.1	Eléttodos utilizados para teste do processo de iontoforese.	90
7.2	<i>User interface</i> com os parâmetros de configuração do caso 1 de testes.	91
7.3	Caso 1 - Performance do bloco de iontoforese sem ajuste.	92
7.4	Caso 1 - Performance do bloco de iontoforese após ajuste no <i>firmware</i>	92
7.5	Caso 4 - Performance do bloco de iontoforese.	92
7.6	Caso 5. Nível de tensão no osciloscópio.	93
7.7	Caso 6. Nível de tensão no osciloscópio.	93
7.8	Caso 7. Nível de tensão no osciloscópio para uma corrente de 0,2 mA.	93
7.9	Posicionamento dos eléctttodos e da resistência idêntica à resistência da pele.	95
7.10	Nível de tensão na transmissão de UTS de 1 MHz a) à saída do MOSFET, b) à saída do amplificador; Nível de tensão na transmissão de UTS de 20 kHz c) à saída do MOSFET, d) à saída do amplificador.	96
7.11	Resultados da primeira abordagem - tensão registada aos terminais dos transdutores recetores.	97

7.12	Resultado da oscilação de um <i>tweeter</i> atuado pela 1ª PCB desenvolvida.	98
7.13	Resultados da emissão contínua - visualização das ondas de tensão no osciloscópio. Canal A: transdutor recetor; Canal B: transdutor emissor.	99
7.14	Resultados da emissão pulsada - visualização das ondas de tensão no osciloscópio. Canal A: terminais do transdutor recetor; Canal B: terminais do transdutor emissor.	100
A.1	Moléculas utilizadas nos últimos anos em sonoforese de frequência elevada. MW: Peso Molecular; $\log K_{o/w}$: coeficiente de partição. Retirado de [19].	116
A.2	Moléculas utilizadas nos últimos anos em sonoforese de baixa frequência. MW: Peso Molecular; $\log K_{o/w}$: coeficiente de partição. Retirado de [19].	117
A.3	Fármacos para administração transdérmica aprovados pela FDA. Esta lista inclui adesivos transdérmicos e sistemas de administração. Retirado de [20] (2008).	118
B.1	Esquemático desenvolvido relativo ao bloco de UTS 20 kHz.	120
B.2	Esquemático desenvolvido relativo ao bloco de UTS 1 MHz.	121
B.3	Esquemático desenvolvido relativo ao bloco da iontoforese.	122
B.4	Esquemático desenvolvido relativo ao bloco do microcontrolador.	123
B.5	Esquemático desenvolvido relativo aos componentes de alimentação.	124
B.6	Esquemático desenvolvido relativo à comunicação <i>Universal Serial Bus</i> (USB).	125
B.7	Esquemático desenvolvido relativo ao bloco de UTS - 2ª abordagem.	126
C.1	PCB desenvolvida, <i>layout</i> 2D - 1ª abordagem.	128
C.2	PCB desenvolvida, <i>layout</i> 3D - iontoforese e sonoforese 1ª abordagem.	129
C.3	PCB desenvolvida, <i>layout</i> 2D e 3D - sonoforese 2ª abordagem.	130
D.1	Diagrama das camadas de abstração do firmware.	132
E.1	Esquema de medição da corrente elétrica e da tensão verificada nos eléctrodos em fase de testes ao sistema de iontoforese.	133
E.2	Medição do sinal nos terminais do transdutor emissor e recetor em fase de testes ao sistema de sonoforese de elevada frequência - 2ª abordagem.	133
E.3	Bancada de teste ao sistema de iontoforese.	134
E.4	Bancada de teste ao sistema de sonoforese - 2ª abordagem.	134

Lista de Tabelas

1.1	Identificação dos intervenientes e das suas funções no projeto.	2
2.1	Parâmetros de caracterização de uma onda de ultrassom.	16
2.2	Principais vantagens e limitações em sonoforese [7], [19].	26
2.3	Principais vantagens e limitações em iontoforese.	29
2.4	Combinação da sonoforese e iontoforese no transporte de diversos agentes terapêuticos.	35
3.1	Requisitos funcionais comuns aos três processos.	43
3.2	Requisitos funcionais relativos à sonoforese de baixa frequência.	44
3.3	Requisitos funcionais relativos à sonoforese de frequência elevada.	44
3.4	Requisitos funcionais relativos à iontoforese.	44
3.5	Requisitos de interface com o sistema.	45
3.6	Requisitos de autonomia e consumo do sistema.	45
3.7	Requisitos mecânicos do sistema.	46
3.8	Requisitos de alarmes e erros do sistema.	46
3.9	Requisitos regulamentares.	46
4.1	Comparação de características entre os amplificadores LM675 e LM321.	57
4.2	Características estáticas e dinâmicas entre modelos de transístor FET.	58
4.3	Características do sensor de temperatura LM60.	65
5.1	Conteúdo dos vetores de resposta do <i>firmware</i> durante o tratamento.	77
5.2	Parâmetros de configuração do protocolo UART e respetivos valores.	78
5.3	Níveis de energia por modulação do sinal - 2ª abordagem sonoforese.	80
6.1	Métodos da interface (I) e funcionais (F) da CommProvider.	84
6.2	Métodos da interface (I) e funcionais (F) do StateData.	86
7.1	Condições de teste da iontoforese. (PRP: Período de repetição pulsos; DC: Ciclo de trabalho; NA: Não aplicável; Pol: Polaridade; C: Contínuo; P:Pulsado; An: Anodal; Cat: Catodal)	90
7.2	Valor configurado e obtido para cada parâmetro em teste - Emissão contínua. I: amplitude da corrente; Pol: Polaridade	94
7.3	Valor configurado e obtido para cada parâmetro em teste - Emissão pulsada. I: amplitude da corrente; Pol: Polaridade	94

LISTA DE TABELAS

7.4	Amplitude da corrente obtida quando no circuito se ajusta uma corrente inicial de 5 mA para simulação da resistência da pele antes e após <i>breakdown</i> elétrico das células.	95
7.5	Casos de teste da segunda abordagem ao sistema de sonoforese (C: Contínua; P: Pulsado; PRP: Período de repetição de pulsos; NA: Não aplicável).	99
7.6	Resultados de teste à segunda abordagem em sonoforese - sem modulação de pulso.	101
7.7	Resultados de teste à segunda abordagem em sonoforese - com modulação de pulso.	101

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Âmbito do Projeto	1
1.2	Enquadramento	1
1.2.1	Contexto social	1
1.2.2	Abordagem	3
1.2.3	Benefícios	4
1.2.4	Mercado	4
1.3	Objetivos e Gestão do Projeto	5
1.4	Exatronic	7
1.5	Estrutura do documento	8
2	Fundamentação Teórica	9
2.1	A Pele	9
2.1.1	Caracterização da estrutura cutânea	9
2.1.2	Fisicoquímica do transporte transdérmico	11
2.2	Ultrassons	13
2.2.1	Princípio da transdução de ultrassons	13
2.2.1.1	Efeito Piezoelétrico	13
2.2.1.2	Transdutor de ultrassons	13
2.2.1.3	Condição de Ressonância	14
2.2.2	Modelo do circuito elétrico equivalente	15
2.2.3	Parametrização física da onda de ultrassons	16
2.2.4	Interação com o meio envolvente	17
2.2.5	Ultrassons na área da medicina	18
2.2.5.1	Caraterização das frequências de atuação	18
2.2.5.2	Bioefeitos da aplicação dos ultrassons	19
2.3	Transporte de Fármaco via Transdérmica	22
2.3.1	Processos físicos de otimização no TFT	23
2.3.1.1	Sonoforese	24
2.3.1.2	Estímulos Elétricos	26
2.3.1.3	Iontoforese	27
2.3.1.4	Eletroporação	29
2.4	Estado da Arte	31
2.4.1	Ultrassons no TFT	31
2.4.1.1	Sonoforese de frequência elevada (SFE)	31
2.4.1.2	Sonoforese de baixa frequência (SBF)	32

2.4.2	Ação combinada de SBF e SFE	33
2.4.3	Sonoforese e Iontoforese em TFT	34
2.4.4	Tecnologias em sonoforese e iontoforese	36
2.4.4.1	SonoPrep	36
2.4.4.2	Patch-Cap e U-strip	37
2.4.4.3	Patente Sonex	37
2.4.4.4	LidoSite	38
2.4.4.5	Ionsys	38
2.4.4.6	Companion 80	39
2.4.4.7	Ionzyme DF II Machine	39
3	Identificação da Tecnologia	41
3.1	Descrição do sistema	41
3.2	Requisitos do sistema	42
3.2.1	Requisitos Funcionais	42
3.2.2	Requisitos da Interface	44
3.2.3	Requisitos de Autonomia e Consumo	45
3.2.4	Requisitos Mecânicos	45
3.2.5	Requisitos de Alarmes e Erros	45
3.2.6	Requisitos Regulamentares	46
3.2.7	IEC 60601-1 -Requisitos gerais para a segurança básica e desempenho essencial	46
4	Hardware	49
4.1	Estudo preliminar	49
4.1.1	Transdutores	49
4.1.2	<i>Driving</i> de Ultrassons	51
4.1.2.1	1ª Abordagem	51
4.1.2.2	2ª Abordagem	53
4.1.3	Eléttodos	55
4.1.4	<i>Driving</i> da corrente elétrica	56
4.1.5	Análise dos componentes eletrónicos	57
4.1.5.1	Amplificador Operacional	57
4.1.5.2	Transístor	57
4.2	<i>Printed Circuit Board</i>	59
4.3	Sonoforese: 1ª abordagem	60
4.3.1	Bloco de Ultrassons 20 kHz	60
4.3.2	Bloco de Ultrassons de 1 MHz	61
4.4	Sonoforese: 2ª abordagem	61
4.5	Iontoforese	62
4.6	Sistema de controlo	64
4.6.1	Microcontrolador	64
4.6.2	Temperatura	64
4.7	Sistema de alimentação	65

5	Firmware	67
5.1	Configuração do ATXmega128A4U	67
5.2	Organização do <i>firmware</i>	69
5.3	Módulo AD5428	70
5.3.1	Comunicação paralela	71
5.4	Módulo AMC1203	71
5.4.0.1	Nova configuração do módulo AMC1203	72
5.4.1	Controlo DMA	73
5.5	Módulo FTDI FT232RL	74
5.5.1	Comunicação UART	77
5.6	Modulação do sinal	78
6	Software	81
6.1	<i>User Interface</i>	82
6.2	Parte Funcional	84
6.2.1	CommProvider	84
6.2.2	StateData	85
7	Resultados e Discussão	89
7.1	Testes de desempenho	89
7.1.1	Iontoforese	89
7.1.1.1	Caso 1 - Máxima amplitude da corrente	90
7.1.1.2	Caso 7 - PRP com a mínima amplitude da corrente	91
7.1.1.3	Simulação da resistência pontual da Pele	95
7.1.2	Sonoforese - 1 ^a abordagem	96
7.1.3	Sonoforese - 2 ^a abordagem	98
8	Conclusão	103
8.1	Resultado final	103
8.2	Considerações Futuras	105
	Bibliografia	106
A	Tabelas	115
B	Esquemáticos desenvolvidos	119
C	<i>Printed Circuit Board</i>	127
D	Blocos do <i>Firmware</i>	131
E	Montagem de Teste	133

Capítulo 1

Introdução

1.1 Âmbito do Projeto

O presente documento é elaborado no âmbito da disciplina *Projeto* facultada pela Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra no ano letivo de 2016/2017. O documento descreve a investigação e a conceção de instrumentação para efetuar o transporte não invasivo de fármaco via transdérmica por aplicação de ultrassons e de uma corrente elétrica contínua. O mesmo documento é submetido a avaliação para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

O projeto descrito surge da parceria da FCTUC com uma empresa portuguesa, a Exatronic, onde a investigação inicial foi desenvolvida semanalmente durante o primeiro semestre e a conceção e desenvolvimento numa base diária durante o período de tempo compreendido entre o início do mês de Fevereiro e o fim do mês de Agosto de 2017. Os principais intervenientes do projeto são apresentados na tabela 1.1.

1.2 Enquadramento

1.2.1 Contexto social

O desenvolvimento de tecnologia aplicada à área da medicina contribui para a melhoria dos cuidados de saúde ministrados nas instituições de saúde e em ambiente doméstico. Um indicador desta melhoria é a esperança média de vida que regista um

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

Tabela 1.1: Identificação dos intervenientes e das suas funções no projeto.

Nome (contacto)	Participação
Catarina Amado (catarinahamado@gmail.com)	Execução do projeto
Prof. João Cardoso (cardoso@lei.fis.uc.pt)	Orientador do projeto pela FCTUC
Eng.º Nuno Figueiredo (nfigueiredo@exatronic.pt)	Orientador do projeto pela Exatronic Supervisão no desenvolvimento do <i>software</i>
Eng.º Manuel Loureiro (mloureiro@exatronic.pt)	Supervisão no desenvolvimento do <i>hardware</i>
Eng.º Deniz Martins (dmartins@exatronic.pt)	Supervisão no desenvolvimento do <i>firmware</i>

aumento ao longo dos últimos anos. A nível global, este indicador era de 66,3 anos de vida em 1995 e de 71,4 anos em 2015, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A melhoria na prestação de cuidados de saúde contribui para o envelhecimento populacional, ao qual surge frequentemente associado um aumento do número de doenças crónicas que requerem monitorização e tratamento contínuo. No relatório de 2014 para o estado global das doenças crónicas da OMS, esta organização considera as tecnologias e os medicamentos como requisitos básicos na prestação de cuidados primários a utentes com estas doenças [21].

A diabetes é uma doença crónica em crescimento na população mundial, (figura 1.1). A administração regular de medicamentos é essencial para controlar a diabetes, incluindo agentes para baixar a pressão arterial e o nível de lípidos e, em especial, a administração de insulina nos doentes de diabetes tipo I [2]. Esta categoria da doença decorre da incapacidade do pâncreas em gerar insulina, pelo que, os portadores de diabetes tipo I necessitam de 4 a 5 injeções diárias de insulina para manter um nível saudável de glicose no sangue. O procedimento de administração é invasivo e doloroso para o paciente. Estes aspetos, aliados à frequência do tratamento, requerem a investigação de vias alternativas de administração.

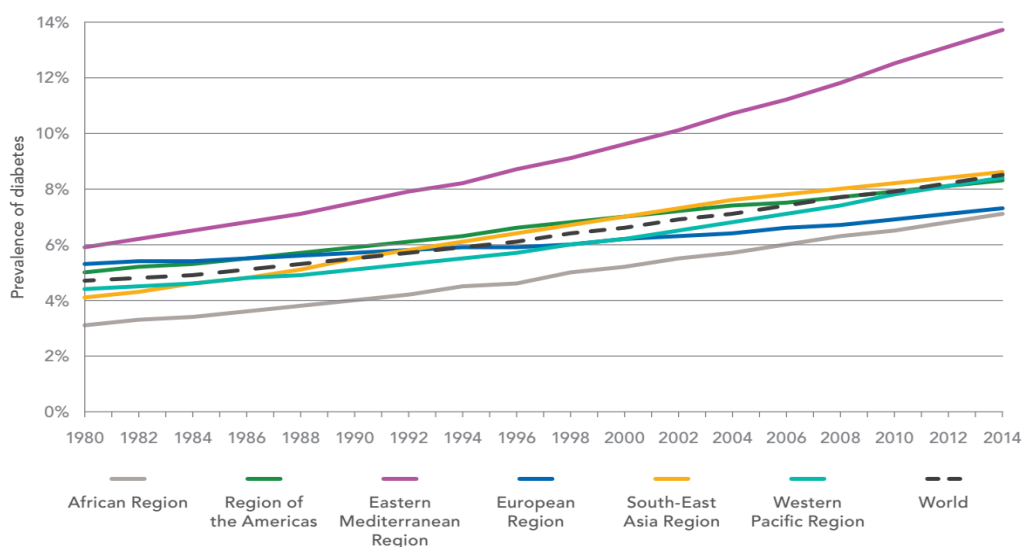


Figura 1.1: Evolução da percentagem de população mundial com diabetes no período compreendido entre 1980 e 2014 [2].

A via parentérica (injeção nos tecidos orgânicos ou na circulação sanguínea) e a via oral constituem as formas mais comuns de administração de fármaco [1]. A via oral não apresenta, de forma geral, inconveniência no ato da toma, no entanto, todas as substâncias ingeridas estão sujeitas à filtragem hepática do fígado e ao ambiente gastrointestinal quimicamente hostil. A injeção proporciona um efeito muito forte e rápido ao ser integrada diretamente no local de atuação, no entanto, é um método invasivo que pode incorrer no risco de infeções pela falta de condições acéticas, além do colapso de veias e do estigma social decorrentes do uso crónico.

1.2.2 Abordagem

O transporte molecular via transdérmica tem um potencial significativo na administração de fármaco. A pele é o maior órgão do organismo humano, proporcionando uma extensa área de tratamento. Atualmente, a administração transdérmica de fármaco está limitada à aplicação de aproximadamente 17 substâncias terapêuticas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA). Esta quantidade restrita deve-se à dificuldade em alcançar uma atividade farmacológica potente e propriedades físico-químicas compatíveis entre a pele e as moléculas de fármaco [1].

A abordagem de administração de fármaco proposta consiste no desenvolvimento de instrumentação que utiliza a energia acústica dos ultrassons e a energia elétrica proveniente de uma corrente DC para otimizar a taxa de transporte de fármaco através da pele.

A energia dos ultrassons é utilizada para aumentar a permeabilidade da pele e permitir a passagem de moléculas da epiderme para a derme. Uma segunda forma de energia, como a energia elétrica, contribui para amplificar o efeito do transporte e diminuir o tempo de transporte em relação à aplicação passiva.

1.2.3 Benefícios

O transporte ativo de fármaco usando os ultrassons e a corrente elétrica contribui ativamente para a otimização dos níveis de agente terapêutico administrado [22]. Os principais benefícios decorrentes desta técnica são apresentados de seguida:

- Aplicação não invasiva e indolor
- Reversibilidade das alterações da estrutura cutânea
- Controlo no fluxo de fármaco administrado
- Menor suscetibilidade a infeções

1.2.4 Mercado

Um sistema de administração de fármaco via transdérmica acompanhado da ação de ultrassons e corrente elétrica é uma solução inovadora que necessita de uma investigação aprofundada. O mercado deste sistema pode dividir-se em duas fases, o mercado a curto prazo e o mercado a médio-longo prazo. O último depende da investigação adicional na área farmacêutica para preparação e aprovação dos efeitos de novos agentes terapêuticos.

A curto prazo destacam-se os seguintes alvos:

- Dotar de meios inovadores os centros de investigação que utilizam a tecnologia atual para convergir numa nova tecnologia direcionada para a aplicação de um agente terapêutico em particular já aprovado pela FDA.
- Empresas ou centros de investigação que aplicam o sistema de forma a investigar novos agentes terapêuticos para a finalidade de aprovação de transporte via transdérmica.

A médio-longo prazo são potenciais alvos de mercado:

- Empresas farmacêuticas que podem complementar os seus produtos com tecnologias de administração, adicionando mais valor ao serviço.
- Identidades de desenvolvimento de produtos cosméticos que podem utilizar o dispositivo para aplicação do seu produto e, assim, potenciar o efeito do tratamento.
- Mercado desportivo para aplicação cutânea de fórmulas terapêuticas com ação muscular.

1.3 Objetivos e Gestão do Projeto

Este projeto tem por finalidade o desenvolvimento de um dispositivo médico para realização do transporte ativo e não invasivo de fármaco através da pele. Para tal, são utilizados dois feixes de ultrassom e um feixe de corrente elétrica, segmentados em três processos denominados de sonoforese de baixa frequência, sonoforese de frequência elevada e iontoforese.

O trabalho envolvido no projeto foi sequenciado e o tempo dispensado a cada tarefa foi planeado de forma a controlar o fluxo do trabalho ao longo do ano. A figura 1.2 ilustra o gráfico de *Gantt* alusivo ao planeamento elaborado no início do projeto. As principais tarefas são indicadas no gráfico e incluem o seguinte grupo de subtarefas:

Enquadramento do Projeto - Familiarização com o ambiente da Exatronic e planeamento do projeto.

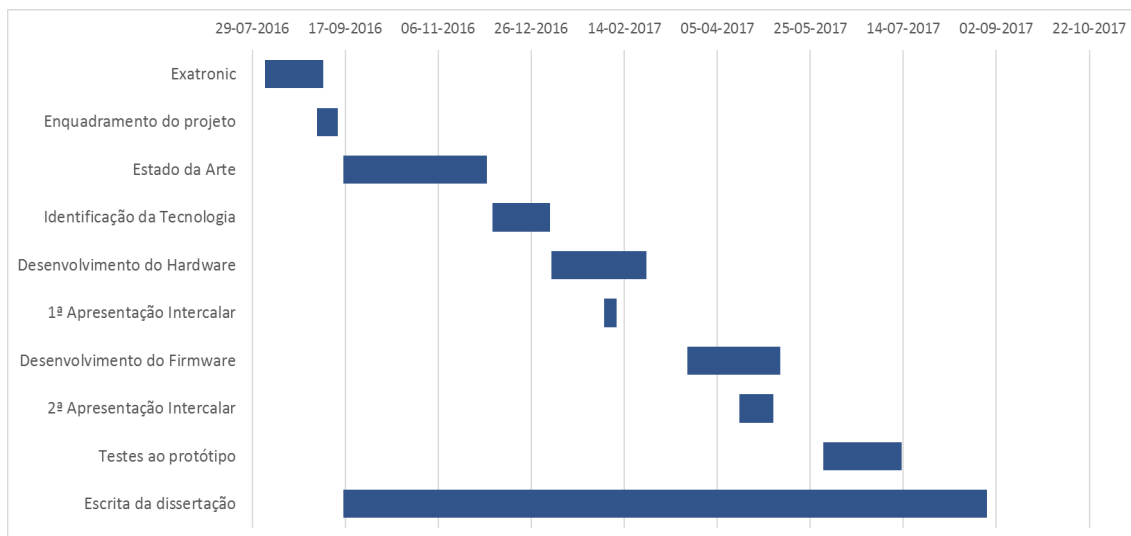


Figura 1.2: Diagrama de Gantt para o planeamento inicial do projeto.

Estado da Arte - Estudo dos conceitos relacionados com o transporte transdémico e análise do estado da arte sobre dispositivos já existentes no mercado.

Identificação da Tecnologia - Definição das funcionalidades do protótipo e dos requisitos funcionais e não-funcionais.

Desenvolvimento do *hardware* - Aprendizagem e utilização de uma ferramenta CAD, o *Altium Designer*. Desenho do esquema elétrico do sistema e do *layout* da PCB.

1ª Apresentação Intercalar - Preparação do suporte digital e apresentação oral.

Desenvolvimento do *firmware* - Aprendizagem e utilização da linguagem de programação *C*. Programação do microcontrolador com as funções de controlo do *hardware*.

2ª Apresentação Intercalar - Preparação do poster.

Testes do protótipo - Testes de validação do protótipo e novas iterações ao sistema.

Escrita da dissertação - Relatório das tarefas desenvolvidas e dos resultados obtidos em cada uma das etapas do projeto.

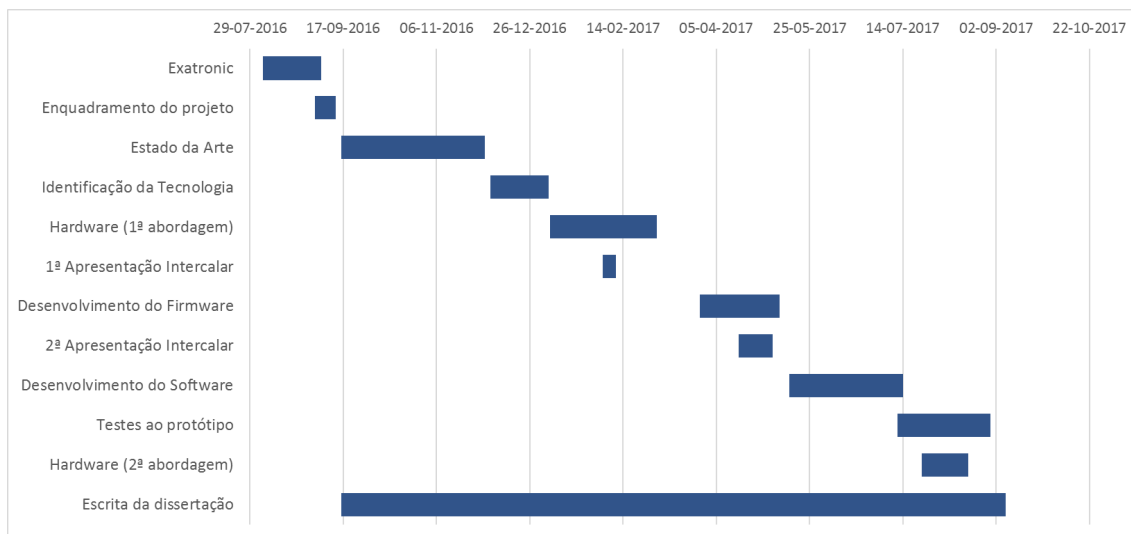


Figura 1.3: Diagrama de Gantt para o tempo real de desenvolvimento real projeto.

Na figura 1.3 é apresentado o diagrama de *Gantt* com o tempo real que cada tarefa demorou a desenvolver. A comparação com o diagrama 1.2, permite observar uma ligeira diferença em relação ao tempo inicialmente planeado. Esta diferença deve-se, em grande parte, ao desenvolvimento de um terceiro processo - a iontoforese - que só veio integrar efetivamente os objetivos do projeto na etapa de identificação da tecnologia. A inclusão do desenvolvimento de *software* para realização de uma interface digital que permite operar as funções do dispositivo e a necessidade de desenvolver uma nova abordagem à transmissão de UTS, contribuíram também para a prolongação do desenvolvimento do projeto.

1.4 Exatronic

A Exatronic pertence ao quadro de Pequenas e Médias Empresas (PME) portuguesas, criada em 1995 com sede em Aveiro. É uma empresa especializada em inovação e investigação (I+I), engenharia e produção de eletrónica em áreas multidisciplinares. Na área de sistemas ligados à saúde, a Exatronic estabelece parceria com a FCTUC em projetos de investigação e desenvolvimento. Este projeto está inserido na parceria entre a FCTUC e a Exatronic.

A Exatronic conta atualmente com 27 profissionais sendo que 10 deles se dedicam



Figura 1.4: Logótipo da Exatronic. *Website:* <https://www.exatronic.pt>

exclusivamente à área de conceção e desenvolvimento. O mercado da Exatronic compreende um leque alargado de clientes a nível nacional e europeu.

1.5 Estrutura do documento

Capítulo 1 Parte introdutória do projeto onde se define o contexto social e oportunidades de emergência no mercado. São descritos os objetivos, bem como o planeamento inicial e a linha temporal real de execução do projeto.

Capítulo 2 Descrição teórica sobre os conceitos relacionados com a fisiologia da pele, a física dos ultrassons e os métodos de transporte transdérmico. Estudo do estado da arte que inclui as abordagens experimentais em sonoforese e iontoforese e a investigação de tecnologias já comercializadas.

Capítulo 3 - Especificação dos requisitos do sistema a desenvolver.

Capítulo 4 Descrição da etapa do desenvolvimento do *hardware*, onde é realizado um estudo preliminar sobre as características dos transdutores e elétrodos, bem como dos circuitos elétricos para os atuar.

Capítulo 5 Descrição da etapa do desenvolvimento do *firmware*, onde são apresentados os passos de programação do microcontrolador

Capítulo 6 Descrição da etapa do desenvolvimento do *software*, onde é apresentado o desenvolvimento da interface digital com o utilizador do sistema.

Capítulo 7 Apresentação dos testes ao sistema e resultados.

Capítulo 8 Conclusões sobre os resultados obtidos nos testes e considerações futuras.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.1 A Pele

2.1.1 Caracterização da estrutura cutânea

A pele é o maior órgão do corpo humano e é responsável pelas funções de proteção contra agentes externos e impactos mecânicos, regulação térmica do organismo e percepção de mudanças na interface com o meio ambiente. É uma estrutura constituída por diferentes camadas de tecido com propriedades diversas que, de forma geral, se dividem na derme e epiderme, (figura 2.1).

A **epiderme** é composta de células justapostas que se multiplicam continuamente na zona mais profunda desta camada, o estrato germinativo, e que avançam em direção à superfície “empurrando” as camadas celulares sobrepostas. Nesta evolução, as células mudam progressivamente de forma e morrem passando a fazer parte do estrato mais externo, o estrato córneo.

O Estrato Córneo (EC) tem uma espessura de cerca de 15 μm formada por queratinócitos, isto é, células mortas preenchidas com fibras de queratina separadas por uma bicamada lipídica. Esta estrutura altamente ordenada e compacta condiciona o fluxo molecular através da sua espessura: apenas moléculas pequenas ($< 500 \text{ Da}$) e com tendência lipofílica são capazes de atravessar o estrato córneo [4], [23]. Este estrato oferece uma grande resistência à passagem de substâncias por difusão [23].

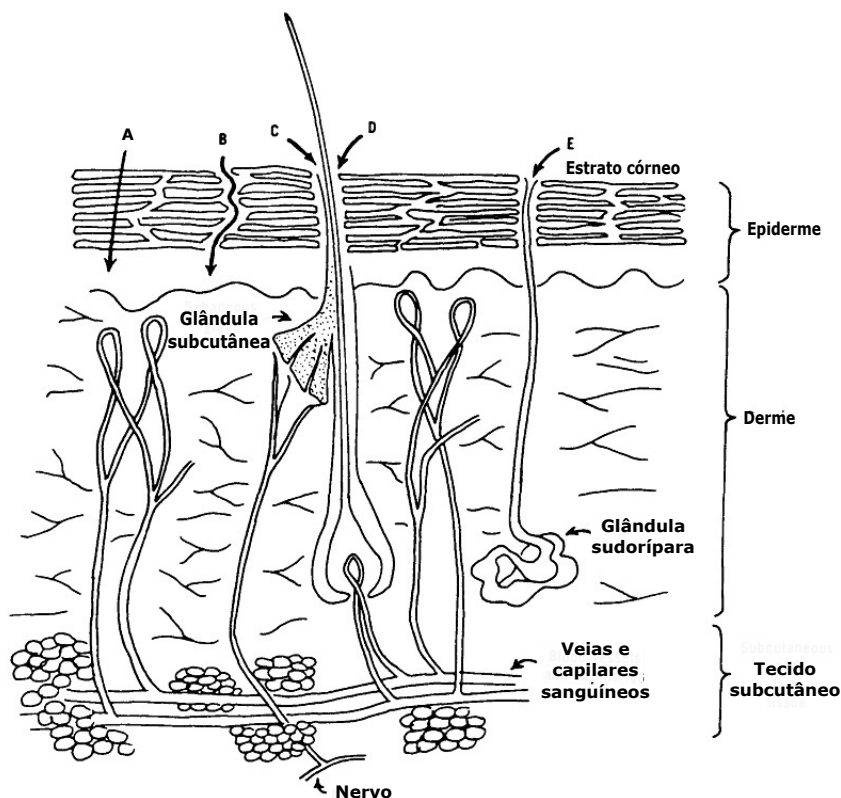


Figura 2.1: Estrutura da pele e vias de transporte percutâneo. A: via intracelular; B: via intercelular; C: canal sebáceo; D: via transfolicular; E: glândulas de suor. Adaptado de [3].

Estas características distinguem o estrato córneo da restante camada conhecida por epiderme viável.

A **derme** localiza-se imediatamente sob a epiderme e é um tecido conjuntivo que contém fibras proteicas, alguns vasos sanguíneos, glândulas, terminações nervosas e folículos pilosos. O sebo secretado pelas glândulas é o principal elemento responsável pelo pH ligeiramente ácido da pele. O pH natural da superfície da pele é (no antebraço de um indivíduo caucasiano saudável) de 5,4 - 5,9 [24].

Abaixo da derme situa-se uma terceira camada que estabelece a ligação entre a pele e os ossos e músculos subjacentes provendo-os com vasos sanguíneos e nervos. Esta camada pode ser designada de hipoderme e funciona como reserva de energia onde se localizam células adiposas responsáveis pelo isolamento térmico.

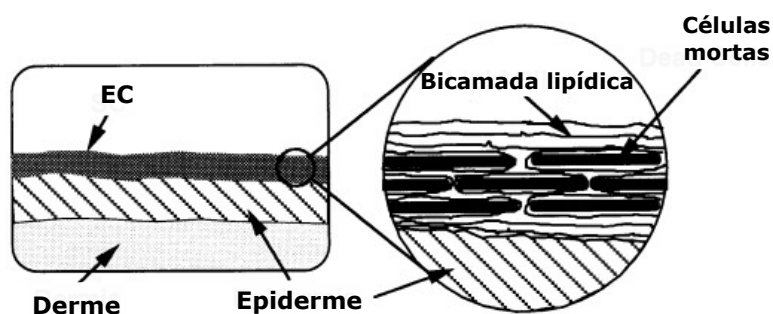


Figura 2.2: Posicionamento do estrato córneo na pele (à esquerda) e sua composição de queratinócitos e bicamadas lipídicas (à direita). Adaptado de [4].

2.1.2 Físicoquímica do transporte transdérmico

Existem duas possíveis vias de transporte de substâncias através da pele intacta, nomeadamente a via transepidérmica e os apêndices. [1]. A via transepidérmica pode ser intra ou intercelular (figura 2.1, vias A e B), permitindo a penetração de solutos hidrofílicos ou polares através dos queratinócitos e o transporte de solutos lipofílicos ou não-polares através da matriz lipídica entre as células. O transporte através dos apêndices envolve o fluxo nas glândulas sebáceas, nas glândulas de suor e nos folículos pilosos, (figura 2.1, vias C, D e E).

O principal processo inerente ao transporte das moléculas nas camadas de pele é a difusão. A difusão em membranas biológicas tem por base a teoria do volume livre, onde a difusão ocorre pela troca dinâmica de moléculas em regiões de volume livre - os canais dentro da membrana [23]. A equação 2.1 apresenta um modelo matemático para descrever a difusão através de uma membrana biológica.

$$D_m = D_0 \times e^{-\beta.MV} \quad (2.1)$$

Na equação, D_m representa a difusividade no interior da membrana, D_0 é a difusividade da membrana a uma molécula hipotética de volume molecular zero, β é uma constante característica da membrana e MV é o volume molecular do soluto. A difusividade do soluto decresce exponencialmente com o aumento do volume molecular, o que impõe uma restrição ao tamanho molecular de substâncias.

Apesar da extrema sensibilidade do processo de difusão ao volume molecular, existem critérios físicoquímicos que contribuem para a otimização da difusão passiva de fármaco. A **permeação¹ passiva** de uma substância através do estrato córneo pode ser descrita pela equação 2.2.

$$J_{ss} = \left(\frac{D \cdot K_{SC/veh}}{h}\right) C_{veh} = K_p \cdot C_{veh} \quad (2.2)$$

onde J_{ss} é o fluxo em estado estacionário ($mg\ cm^{-1}hr^{-1}$), h é a espessura da membrana, $K_{SC/veh}$ é o coeficiente de partição entre o EC e o vetor de transporte de fármaco (ou forma farmacêutica), D é a difusividade do fármaco ($cm^{-2}hr^{-1}$) no EC, C_{veh} é a concentração de fármaco e K_p é o coeficiente de permeabilidade do fármaco influenciada pelo vetor [23]. Tendo em conta a relação em 2.2, alguns procedimentos podem ser tomados para otimizar o fluxo transcutâneo:

1. Aumentar o coeficiente de partição, isto é, utilizar uma substância mais lipossolúvel.
2. Utilizar um vetor de transporte com maior afinidade para a molécula de fármaco. A constante C_{veh} será tanto maior quanto maior a solubilidade do fármaco no veículo. No entanto, esta possibilidade deve ser equilibrada com $K_{SC/veh}$, uma vez que utilizar um veículo com maior afinidade para o EC implicaria diminuir $K_{SC/veh}$.
3. Saturação de fármaco à superfície, o que favorece um fluxo de transporte máximo.

A seleção de agentes terapêuticos transdérmicos depende da natureza da membrana da pele, do balanço entre as propriedades físicoquímicas do fármaco e da pele e das tecnologias disponíveis para facilitar o transporte. Para intensificar a absorção e melhorar a farmacocinética do transporte molecular é possível utilizar diversas abordagens que intervêm química ou fisicamente na farmacocinética do fármaco. Estas abordagens são exploradas na secção 2.3.1.

¹Penetração de uma substância (um líquido, gás ou vapor) através de um sólido.

2.2 Ultrassons

O som é um fenómeno acústico composto pelas variações de pressão num meio elástico. A sua propagação ocorre na forma de ondas longitudinais através de sucessivas compressões e distensões do meio, não existindo propriamente um fluxo de partículas mas sim de energia [25].

O parâmetro que permite diferenciar entre si as ondas de que trata a acústica é a frequência. O ouvido humano consegue detectar a presença de ondas sonoras numa faixa de frequência próxima dos 20 aos 20 000 Hz. Numa faixa superior aos 20 000 Hz localizam-se os ultrassons, não audíveis ao ser humano.

2.2.1 Princípio da transdução de ultrassons

2.2.1.1 Efeito Piezoelétrico

O efeito piezoelétrico consiste na capacidade de alguns materiais em produzir um sinal elétrico a partir de uma pressão mecânica que sobre eles é aplicada. O efeito inverso, denominado efeito piezoelétrico inverso, está na origem dos ultrassons e envolve a geração de uma onda de pressão a partir de um estímulo elétrico [26].

No fenómeno da piezoelectricidade, a amplitude do deslocamento do material é proporcional à tensão aplicada. A tensão mecânica gerada no material, T , devida à sua natureza piezoelétrica é dada por $T = -eE$, onde e é a constante de esforço piezoelétrico ($C.m^{-1}$) e E é o campo elétrico aplicado ($V.m^{-1}$) [5].

Os materiais piezoelétricos podem ser agrupados em quatro conjuntos diferentes consoante as suas propriedades. Estes materiais estão atualmente disponíveis na forma de cristais, polímeros, compósitos e cerâmicos.

2.2.1.2 Transdutor de ultrassons

Um transdutor de ultrassons converte energia elétrica em energia mecânica com base no efeito piezoelétrico. Os seus componentes principais são o elemento piezoelétrico, o suporte e a placa de interface [27].

Os piezoelétricos mais utilizados são cerâmicos polarizados. Este material é posicionado entre dois eletrodos sobre os quais é aplicada uma diferença de potencial.

O suporte é um material altamente atenuante e de elevada densidade usado para controlar a vibração do transdutor, absorvendo a energia que irradia da face traseira do elemento piezoelétrico.

A finalidade da placa de interface é proteger o elemento piezoelétrico do ambiente de teste. A sua espessura deve ser tal que as ondas geradas pelo piezoelétrico estejam em fase com a onda que ecoa nesta camada [27].

2.2.1.3 Condição de Ressonância

A ação de um esforço temporário sobre um cristal conduz à sua deformação. Ao regressar à configuração inicial, o cristal efetua um determinado número de oscilações com uma frequência bem determinada, denominada por **frequência natural**. Se uma tensão alternada é aplicada sobre as faces do cristal com uma frequência equivalente à frequência natural, verifica-se que a amplitude das vibrações do cristal aumenta consideravelmente [25]. Este fenómeno é conhecido por **ressonância**.

A condição de ressonância do material piezoelétrico está estreitamente relacionada com as suas propriedades físicas. Este material pode ser equiparado a uma placa de comprimento L e largura W que vibra no modo longitudinal [5], (figura 2.3).

Quando uma tensão sinusoidal de amplitude V é aplicada entre os eletrodos surge um campo elétrico, o campo elétrico de excitação, com uma direção ortogonal à superfície. A vibração propaga-se ortogonalmente ao campo elétrico com uma resistência descrita pela constante de piezoelectricidade, d , e uma velocidade v . A frequência da fonte deve ser tal que o comprimento L da placa corresponde a metade do comprimento de onda λ da onda longitudinal. A equação 2.3 expressa a condição de ressonância, onde ω_0 é a frequência de ressonância, ρ é a densidade e E o módulo de elasticidade do material.

$$L = \frac{\pi}{\omega_0} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (2.3)$$

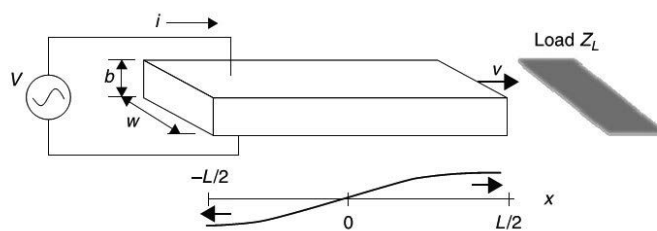


Figura 2.3: Modelo unidimensional da superfície transdutora de ultrassons [5].

2.2.2 Modelo do circuito elétrico equivalente

Um transdutor de UTS opera à frequência de ressonância de forma a manter a oscilação do piezoelétrico e a transmissão de energia acústica. O sistema nesta condição pode ser descrito pelo circuito elétrico equivalente. O circuito compreende o ramo do circuito elétrico e o ramo do circuito mecânico ou de ressonância representados na figura 2.4(a).

A ressonância mecânica é representada por uma ligação em série da massa equivalente l_m e da capacidade equivalente c_m . A resistência r_m representa as perdas de energia no transdutor. Conhecendo l_m e c_m , a ressonância mecânica é determinada pela relação 2.4. A carga mecânica Z_L do material está em série no ramo de ressonância e a corrente corresponde à velocidade de vibração à saída do transdutor.

$$\omega_0 = \frac{1}{\sqrt{l_m c_m}} \quad (2.4)$$

No ramo elétrico é representada a capacidade do sistema em armazenar carga, C_d , ligada aos terminais elétricos e em paralelo às perdas do dielétrico, representadas por R_d . Os dois ramos, por sua vez, estão interligados por meio de uma força de factor A.

No esquema da figura 2.4(b) a perda ao nível do dielétrico é omitida por simplicidade e admite-se a condição de vibração livre anulando a carga mecânica Z_L . O circuito é alimentado por uma fonte de tensão sinusoidal da forma $V(t) = V_0 e^{i\omega t}$. A corrente que atravessa o circuito é também sinusoidal e dada por $I(t) = K e^{i\omega t}$. A razão entre a tensão de alimentação e a corrente gerada a partir da polarização do material com propriedades piezoelétricas equivale à impedância global do sistema, $Z = \frac{V}{I} = \frac{V_0}{K}$.

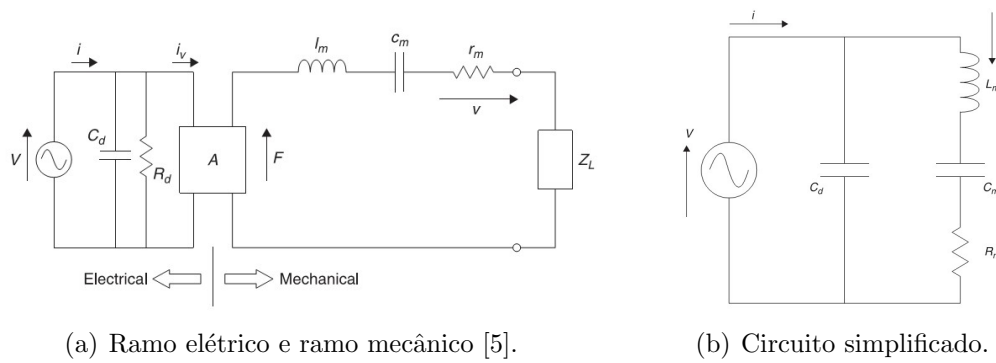


Figura 2.4: Circuito equivalente do transdutor de ultrassom [5].

2.2.3 Parametrização física da onda de ultrassons

Uma onda sonora pode ser aproximada a uma onda sinusoidal e, portanto, é analisada segundo as suas características de pressão (ou amplitude, A), frequência (f), período (T), comprimento de onda (λ) e velocidade (módulo v e direcção).

Tabela 2.1: Parâmetros de caracterização de uma onda de ultrassom.

Parâmetro	Unidades	Descrição
Período	s	Intervalo de tempo que decorre desde o início da oscilação de uma partícula até ao seu ponto de equilíbrio antes de iniciar o ciclo seguinte.
Frequência	s ⁻¹	Número de ciclos que a partícula efetua num determinado intervalo de tempo. É o inverso do período.
Comprimento de onda	m	Distância em linha reta entre duas partículas na mesma fase do ciclo. Relaciona-se com a velocidade a frequência na forma $\lambda = v f$.
Amplitude	J ou Pa	Deslocamento máximo de uma partícula numa fase.

A propagação da onda de UTS envolve a análise de parâmetros adicionais.

A transmissão pode ser realizada de forma contínua ou em modo pulsado.

O **Período de Repetição de Pulsos (PRP)** é o tempo entre o início de um pulso até o início do próximo pulso [28].

O **ciclo de trabalho** (ou *duty cycle*, no inglês) é o parâmetro que descreve a fração de tempo em que o transdutor emite efetivamente um feixe de UTS. É a percentagem de duração do pulso relativa ao PRP.

A **intensidade** ($W.cm^{-2}$) é por definição a quantidade de energia transportada na onda UTS por unidade de superfície do transdutor. A intensidade de uma onda ou a potência (W) irradiada por uma fonte são proporcionais ao quadrado da amplitude. É uma variável chave na segurança da transmissão de UTS.

A intensidade não é uma característica que se distribui de forma homogênea ao longo do espaço. Desta forma, podem definir-se dois novos parâmetros:

- Intensidade média em cada momento, I_{SATP} .
- Intensidade médio-temporal e médio-espacial, I_{SATA} .

Em termos matemáticos, resulta da relação $I_{SATA} = I_{SATP} \times \text{ciclo de trabalho}$.

De forma geral, o termo intensidade refere-se à I_{SATP} [29], [6].

2.2.4 Interação com o meio envolvente

A transmissão de energia pode ocorrer ao longo de um meio homogêneo ou através de materiais com diferentes propriedades, o que desencadeia o aparecimento de fenómenos de interação como a absorção, a reflexão e dispersão da energia.

Em resultado destes fenómenos, ocorre **atenuação** do feixe de UTS e a intensidade da onda diminui ao longo do percurso. Num meio homogêneo, a intensidade a uma profundidade x da superfície é descrita pela relação 2.5.

$$I(x) = I_0 e^{-\alpha x} \quad (2.5)$$

I_0 é a intensidade à superfície do material e α é o fator de atenuação do material ($dB.m^{-1}$) [30]. A tendência decrescente da equação 2.5 reflete a perda de energia da onda de UTS.

Na área de aplicação médica dos ultrassons é comum definir o coeficiente de atenuação do meio em função da frequência ($dB.m^{-1}.MHz^{-1}$) [31]. A atenuação é diretamente proporcional à frequência da onda de UTS. Quanto maior a frequência de emissão maior será a atenuação da energia no meio.

A resistência característica à passagem de energia acústica é conhecida por **impedância acústica** e está diretamente relacionada com a velocidade de propagação v ($m.s^{-1}$) num meio em particular e a sua densidade ρ ($kg.m^{-3}$). A impedância acústica é determinada por $Z = v\rho$ ($kg.m^{-2}.s^{-1}$) [32].

Para a máxima transmissão de energia de um meio 1 para um meio 2, a impedância de ambos os meios deve ser semelhante. A fração de energia que é refletida e transmitida, na condição de incidência normal à interface, é determinada de acordo com as relações 2.6 e 2.7, respetivamente.

$$R = \frac{(Z_2 - Z_1)^2}{(Z_1 + Z_2)^2} \quad (2.6)$$

$$T = \frac{(2Z_2)^2}{(Z_1 + Z_2)^2} \quad (2.7)$$

A impedância acústica característica da pele é $1,6 (kg.m^{-2}.s^{-1}) \times 10^6$ e do ar é $400,0 (kg.m^{-2}.s^{-1})$. Esta diferença implica utilização de um **meio de acoplamento** que assegure a correta transmissão do feixe do transdutor até à superfície do meio em estudo [32].

2.2.5 Ultrassons na área da medicina

2.2.5.1 Caracterização das frequências de atuação

A diversidade atual de aplicações dos ultrassons na área da medicina está estreitamente relacionada com o intervalo de frequência de atuação. A frequência de emissão dos UTS é um fator determinante nos efeitos obtidos da sua utilização. Os ultrassons no campo da medicina são distinguidos em três intervalos de frequência [32].

UTS para diagnóstico ou UTS de ele- vada frequência	UTS para te- rapêutica ou UTS de frequência intermédia	UTS de baixa frequência ou de potência
(3, 10 MHz)	(0.7, 3.0 MHz)	(18, 100 kHz)

2.2.5.2 Bioefeitos da aplicação dos ultrassons

A interação dos UTS com os tecidos biológicos pode resultar em efeitos significativos nos estratos da pele. Estes efeitos podem ser térmicos ou não-térmicos. Os efeitos térmicos têm por base o aumento localizado da temperatura no tecido, enquanto que os efeitos não-térmicos englobam a cavitação dos tecidos e outros fenómenos mecânicos que se manifestam em microfluxos acústicos e forças de pressão da radiação.

Efeitos térmicos

A atenuação de uma onda de ultrassom que se propaga no tecido deve-se, maioritariamente, à absorção da energia no tecido [6]. A absorção de energia conduz à produção de calor e ao subsequente aumento local da temperatura.

Dada a relação com a atenuação, o efeito de elevação da temperatura é proporcional à frequência de transmissão dos ultrassons [33].

A intensidade do feixe de UTS só exerce um efeito térmico significativo a partir valores superiores a $0,1 - 0,2 \text{ W.cm}^{-2}$, caso contrário não haverá aumento da temperatura nos tecidos e os únicos efeitos registados são apenas não-térmicos [34].

O aumento localizado da temperatura contribui para o aumento da permeabilidade da pele, na medida em que:

- Aumenta a fluidez da componente lipídica no estrato córneo;
- Aumenta a energia cinética e a difusividade dos compostos moleculares de fármaco;
- Melhora a circulação sanguínea na área irradiada.

A exposição prolongada a um aumento da temperatura excessivo pode provocar efeitos adversos como queimaduras, necrose do tecido e o destacamento da epiderme [35].

Cavitação

A nível microscópico, a propagação de uma onda acústica consiste na compressão das partículas da fração de material em meio ciclo, e na expansão das mesmas partículas na segunda metade do ciclo. Em meio líquido, a distância entre moléculas na fase de expansão pode ultrapassar a distância molecular crítica comprometendo a sua estabilidade local. A aplicação excessiva de uma força que ultrapassa a resistência de tensão do líquido conduz à formação de cavidades de gás (ou bolhas) no tecido [33].

A cavitação compreende os processos de formação, crescimento, oscilação e colapso das bolhas [33]. Dependendo da cinética de crescimento da bolha existem dois tipos de cavitação: cavitação estável e cavitação transitória.

A cavitação estável está associada à oscilação linear, na qual a bolha se mantém a oscilar à frequência de ressonância durante o máximo tempo de vida [36].

A cavitação transitória corresponde ao comportamento não linear da bolha. O rápido crescimento da bolha de gás após vários ciclos conduz ao seu colapso provocado pela inércia do meio líquido circundante. Para valores baixos da frequência de oscilação, a bolha tem mais tempo para crescer e mais violento será o efeito decorrente do colapso. A cavitação transitória é mais significativa a frequências baixas de exposição aos UTS [33].

O colapso das microbolhas em oscilação conduz à desorganização estruturas das camadas lipídicas intercelulares do EC e conseqüente formação de canais aquosos que facilitam o transporte de agentes terapêuticos na epiderme. O processo de cavitação é ilustrado na figura 2.5.

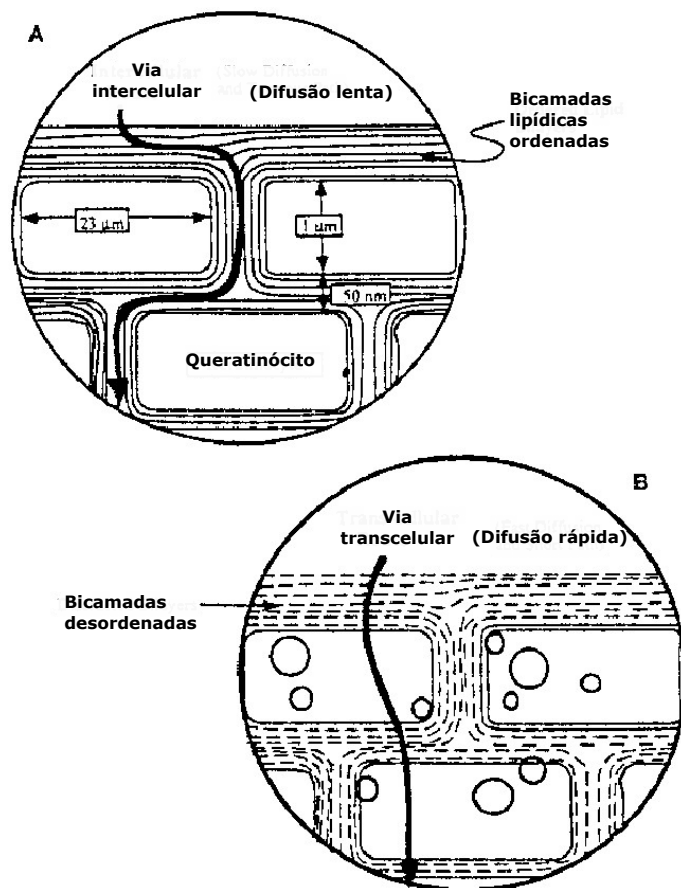


Figura 2.5: Transporte de fármaco no estrato córneo (A) na condição de difusão passiva e (B) sob a transmissão de ultrassons, com formação de microbolhas e desorganização da estrutura lipídica. Adaptado de [6].

Forças de pressão da radiação e microfluxos

Na presença de um campo acústico, um objeto que absorve um feixe de energia fica sujeito a uma força resultante da transferência do momento. Esta força tende a "empurrar" o objecto na direcção de propagação da onda [6]. Na transmissão de UTS, a distribuição não uniforme da força de radiação ao longo do comprimento do meio de transmissão pode induzir o aparecimento de uma segunda força de torque acústico. Este fenómeno em meio líquido ou semilíquido conduz ao aparecimento de correntes a nível microscópico conhecidas por microfluxos acústicos.

A velocidade da microcorrente, ainda que relativamente baixa (na ordem dos $cm.s^{-1}$), provoca o aparecimento de uma força de tensão paralela à componente transversal (ou *shear stress*) das estruturas circundantes que ocasiona o seu desgaste. [6].

A média temporal da força de radiação é independente da frequência e é diretamente proporcional à intensidade média local da onda. Conseqüentemente, as forças de radiação são insignificantes a baixas intensidades.

2.3 Transporte de Fármaco via Transdérmica

O Transporte de Fármaco via Transdérmica (TFT) é um processo que envolve a aplicação de uma forma farmacêutica à superfície da pele e a sua conseqüente distribuição através das camadas de pele para exercer uma ação local ou sistêmica [37], [7]. No último caso, o fármaco penetra através do estrato córneo e passa através da epiderme viável sem acumulação. Quando o fármaco alcança a camada dérmica, torna-se disponível para absorção sistêmica através da microcirculação dérmica [1].

A via transdérmica tem muitas vantagens em relação a outras vias convencionais de administração de fármaco. É uma alternativa não invasiva, isenta da sensação de dor e desconforto associada à injeção. O perfil farmacocinético do fármaco é mais uniforme, minimizando efeitos colaterais tóxicos, e a redução da frequência de administração pode melhorar a conformidade do paciente. A via transdérmica evita o mecanismo de filtração hepática e o ambiente gastrointestinal que inviabilizam a ação de moléculas de base proteica com efeitos terapêuticos [4], [8]. Ainda assim, a implementação do TFT pode não ser justificável se a biodisponibilidade da via oral é elevada e a frequência de administração é bem tolerada pelos pacientes.

A **biodisponibilidade** consiste na dose de fármaco inalterado capaz de alcançar a circulação sistêmica. Na administração intravenosa de fármaco a biodisponibilidade é de 100%. No caso de outras vias de administração, em que a transferência do fármaco não é directa, a biodisponibilidade é menor [37]. Esta é uma das principais propriedades da farmacocinética no transporte de fármaco.

Na via transdérmica, a penetração de fármaco pode ocorrer por difusão através do estrato córneo ou por difusão nos canais percutâneos. A área superficial ocupada pelos canais é relativamente pequena e a natureza do estrato córneo oferece uma grande resistência à difusão. A biodisponibilidade é condicionada por esta barreira.

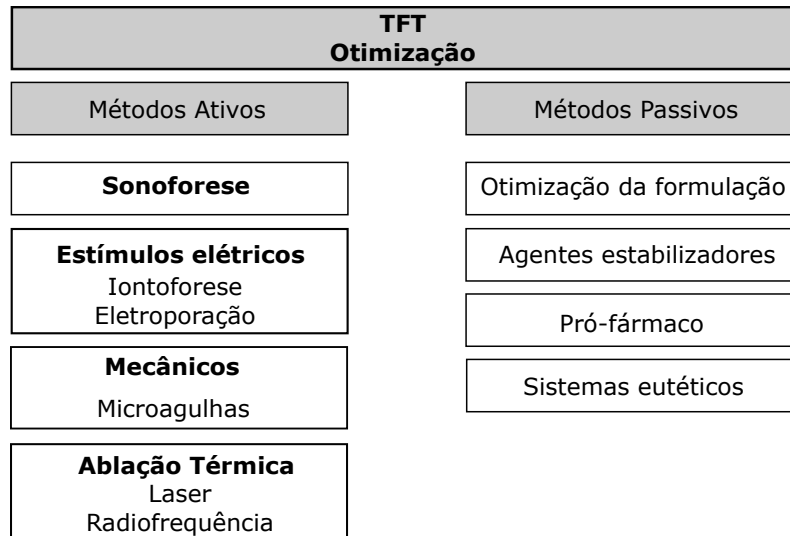


Figura 2.6: Métodos de otimização em TFT. Adaptado de [7].

2.3.1 Processos físicos de otimização no TFT

O transporte transdérmico de agentes terapêuticos pode ser substancialmente otimizado por utilização de dois tipos de metodologias: métodos passivos (ou químicos) e métodos ativos (ou físicos) [1]. Os métodos passivos compreendem a otimização da forma farmacêutica e das suas interações com o meio, a fim de facilitar a difusão no estrato córneo. Os métodos ativos envolvem a utilização de energia externa que atua como uma força motriz para intensificar o transporte de fármaco ou por perturbação física do estrato córneo. Alguns destes métodos são indicados no esquema 2.6.

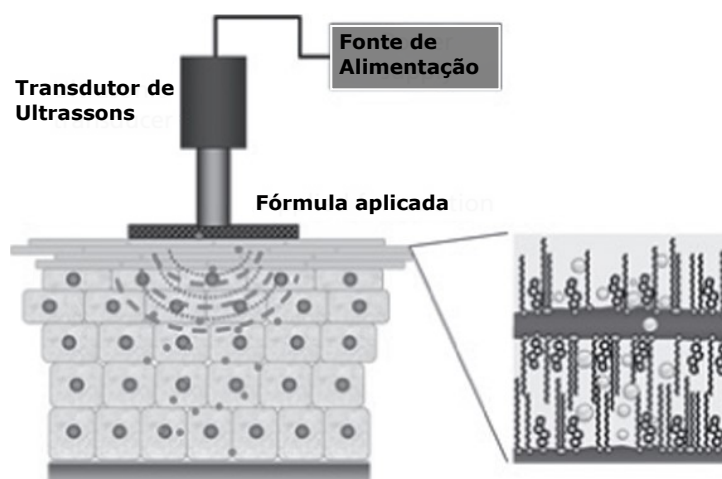


Figura 2.7: Transporte de fármaco usando ultrassons. Atuador de UTS sobre a superfície da pele e efeito da permeabilização das bicamadas intercelulares [8].

2.3.1.1 Sonoforese

A **sonoforese** ou **fonoforese** é definida como a migração de moléculas de fármaco através da pele sobre a influência de ultrassons [3] [6].

A otimização da permeação de fármaco na pele utilizando ultrassons tem origem nos bioefeitos térmicos e mecânicos mencionados em 2.2.5.2 [8]. O efeito preponderante na otimização do transporte é o efeito de cavitação transitória, onde o colapso de microbolhas contribui para a desorganização das camadas bilipídicas do estrato córneo e permite a formação de canais aquosos no meio lipídico [7].

A via transdérmica é mais favorável ao transporte de moléculas lipofílicas em resultado do caráter lipofílico das membranas biológicas. O tratamento com ultrassons beneficia o transporte de moléculas hidrofílicas e de elevado peso molecular através dos canais aquosos formados, [8], [19].

A administração transdérmica por meio de um sistema de sonoforese compreende a:

1. Transmissão de ultrassons através da solução de acoplamento e da superfície epidérmica
2. Aplicação tópica de fármaco

A sequência do processo usando ultrassons não segue rigidamente esta ordem. O processo pode compreender a aplicação do fármaco em conjunto com o meio de acoplamento, sendo ambos sujeitos às variações de pressão acústica (figura 2.7).

Os principais fatores que influenciam a sonoforese são as propriedades físicoquímicas do fármaco e do meio de acoplamento, as características da pele, o tempo de tratamento e os parâmetros da transmissão da onda de UTS. Estes parâmetros consistem na frequência, intensidade e o ciclo de trabalho da propagação [8] [19].

Frequência

A sonoforese pode ser dividida em dois grupos de intervalo de frequências. O tratamento com ultrassons na faixa terapêutica e na faixa de elevadas frequências ($\geq 0.7MHz$) integra o grupo de Sonoforese de Frequência Elevada (SFE). Os ultrassons de baixa frequência (20-100 kHz), por sua vez, formam o segundo grupo de Sonoforese de Baixa Frequência (SBF) [19].

As principais diferenças na utilização de diferentes frequências ocorrem ao nível dos bioefeitos gerados e na medida da eficácia do transporte de fármaco.

Intensidade

A permeação da pele verifica uma relação linear com a intensidade, no entanto, a taxa de permeação não continua a aumentar indefinidamente com este parâmetro [8]. Em sonoforese de frequência elevada, a intensidade não excede os $3 W.cm^{-2}$ [6].

Ciclo de trabalho

A emissão dos UTS pode ser feita de forma contínua ou na forma de pulsos. O modo de emissão pulsado é geralmente preferível porque diminui os efeitos térmicos, permitindo a dissipação de energia do meio de acoplamento durante a fracção de tempo em que o transdutor não está a atuar [19].

Tempo de tratamento

O tempo de exposição aos UTS pode ser de alguns segundos ou de alguns minutos. Se o estudo de equilíbrio de substâncias for o objetivo procurado, este tempo pode ser da ordem de algumas horas ou dias [19].

Tabela 2.2: Principais vantagens e limitações em sonoforese [7], [19].

Vantagens	Limitações
Controlo da taxa de permeação	Requer tempo na preparação do sistema
Transporte molecular de fármacos de baixo peso molecular e de macromoléculas	Sensação de formigueiro e irritação da pele se não existir controlo dos parâmetros físicos da onda de UTS
Reversibilidade dos bioefeitos	

A eficácia do tratamento pode ser influenciada pelas propriedades do **meio de acoplamento** como a viscosidade, a tensão superficial, a densidade e a impedância acústica. Para além das vantagens do TFT supra-mencionadas, o tratamento com UTS compreende também as vantagens e limitações apresentadas na tabela 2.2.

A sonoforese conta com uma extensa investigação reportada, no entanto os resultados não permitem discernir qualquer correlação entre a frequência, a intensidade dos ultrassons, as propriedades do fármaco, o ciclo de trabalho, o tempo de exposição e o grau de otimização obtido [19].

2.3.1.2 Estímulos Elétricos

No transporte de fármaco via transdérmica, a aplicação de uma diferença de potencial sobre a superfície da pele exerce efeito ao nível das moléculas de fármaco ou na estrutura da pele. A iontoforese e a eletroporação são dois processos que envolvem fenómenos elétricos com efeito na otimização do transporte de agentes terapêuticos.

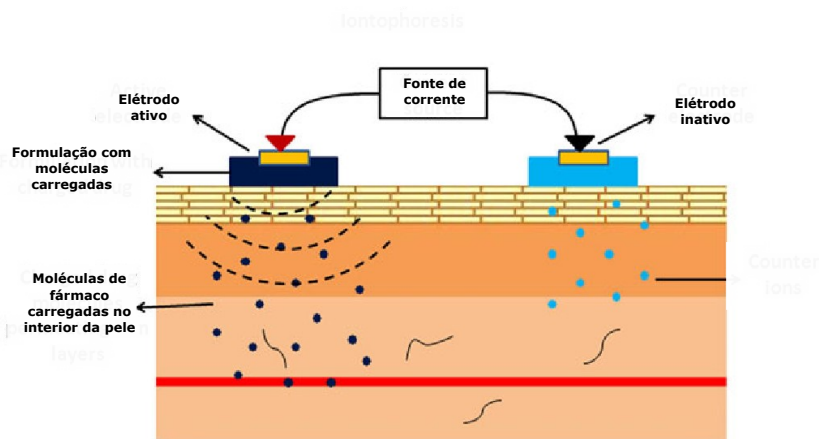


Figura 2.8: Princípio da iontoforese. Moléculas de fármaco eletricamente carregadas são impulsionadas através da pele a partir de forças repulsivas entre o eléttrodo e as moléculas com a mesma polaridade. Adaptado de [9].

2.3.1.3 Iontoforese

A iontoforese é um processo que envolve a aplicação de uma pequena densidade de corrente elétrica com efeito no transporte de espécies carregadas contidas numa solução [38], [7].

O princípio da iontoforese na aplicação de medicação por via não invasiva consiste na eficiência do transporte de moléculas eletricamente carregadas de fármaco. As moléculas são introduzidas no organismo por efeito da força de repulsão existente entre as moléculas e um eléttrodo com a mesma polaridade, (figura 2.8). O processo de iontoforese ocorre de acordo com a seguinte sequência [7]:

1. Colocação da substância iônica num compartimento doador que está em contacto com a pele
2. Aplicação de uma diferença de potencial entre o compartimento com o fármaco e um segundo eléttrodo colocado na proximidade
3. Migração dos iões no compartimento para o interior da estrutura cutânea
4. A corrente deixa de atuar e a mobilidade dos iões é interrompida

A diferença de potencial é estabelecida entre dois eléttrodos. Um eléttrodo possui o

compartimento doador que contém o fármaco e apresenta a mesma polaridade das moléculas - é designado por eletrodo ativo. Um segundo eletrodo é colocado próximo ao primeiro e possui uma polaridade oposta - diz-se o contra-eletrodo ou eletrodo indiferente [39].

O fluxo de espécies carregadas em iontoforese pode ser considerado como a soma de dois mecanismos de transporte em separado: a eletromigração, J_{EM} , e a eletrosmose, J_{EO} [40].

$$J_{total} = J_{EM} + J_{EO} \quad (2.8)$$

A eletromigração compreende a migração dos iões por aplicação do campo elétrico. O fluxo de partículas de uma espécie X carregada depende das propriedades físico-químicas de X e do quão estas propriedades se comparam com as correspondentes propriedades de outras espécies portadoras de carga presentes no sistema.

$$J_{EM} = \frac{z_X \mu_X c_X}{z_x F \cdot \sum z_i \mu_i c_i} \cdot I_D \quad (2.9)$$

Na equação 2.9, J_{EM} é o fluxo devido à eletromigração, z_p , μ_p , c_p representam a carga, a mobilidade e a concentração da espécie X , respetivamente; I_D é a densidade de corrente, F é a constante de Faraday e o somatório inclui todas as espécies na solução contida no compartimento doador.

A eletrosmose consiste no fluxo de um volume induzido pelo fluxo de corrente. Quando as partículas são repelidas pelo ânodo, o seu movimento gera um fluxo de solvente que favorece o fluxo solidário de moléculas eletricamente neutras [7]. A eletrosmose pode ser considerada como o fluxo de volume por unidade de área e por unidade de tempo ou uma medida da velocidade de solvente, v , equivalente a um coeficiente de permeabilidade ($cm.h^{-1}$).

O fluxo total de partículas em iontoforese compreende, na totalidade, o transporte de moléculas neutras e de catiões impulsionados pelo ânodo do sistema. O fluxo é dado pela equação 2.10.

2.3. TRANSPORTE DE FÁRMACO VIA TRANSDÉRMICA

Tabela 2.3: Principais vantagens e limitações em iontoforese.

Vantagens	Limitações
Transporte de moléculas no estado ionizado	Requer tempo na preparação do sistema
Controlo do fluxo de administração	Sensação de formigueiro e eritemas
Redução da variabilidade inter e intraespecífica introduzida pelo EC	Transporte reduzido de moléculas de elevado peso molecular

$$J_{Xtotal} = \frac{z_X \mu_X c_X}{z_x F \cdot \sum z_i \mu_i c_i} \cdot I_D + v \cdot c_X \quad (2.10)$$

O transporte molecular promovido pela iontoforese depende do perfil da corrente elétrica, da polaridade e mobilidade iónica do fármaco, da composição da forma aplicada, da dimensão dos elétrodos, do tempo de tratamento e da própria resistividade da pele [41], [9].

A quantidade de agentes transportados é proporcional à quantidade de cargas em fluxo que, por sua vez, é tanto maior quanto maior é a amplitude da corrente. A densidade de corrente é tipicamente limitada a $0,5 \text{ mA.cm}^{-2}$ e aplicação é realizada de forma pulsada ou contínua [9], [7].

2.3.1.4 Eletroporação

Este método tem por base a aplicação de pulsos de elevado potencial de curta duração ($10 \mu\text{s}$ a 10ms), de forma a criar uma perturbação estrutural temporária ao nível das bicamadas lipídicas. É um processo semelhante ao da iontoforese, pois ambos se baseiam na aplicação de um campo elétrico, mas diferenciam-se ao nível do seu alvo. A eletroporação atua na permeabilidade das camadas da pele, enquanto a iontoforese, sob a ação de um potencial menor, atua principalmente na mobilidade das moléculas de fármaco [42].

A corrente elétrica pode circular na pele através de duas vias paralelas de corrente [10], uma através da matriz lipídica (m) do EC e a outra através dos apêndices (a).

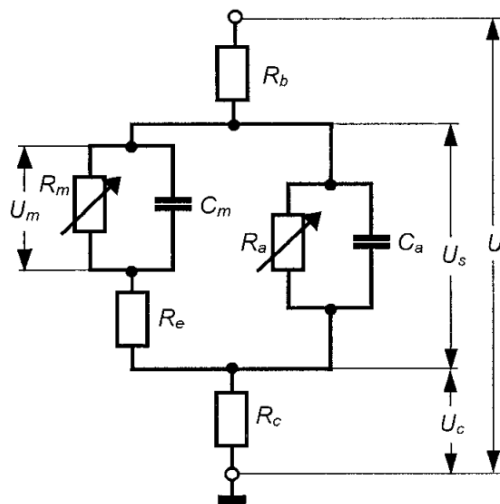


Figura 2.9: Circuito elétrico equivalente do estrato córneo com duas vias de transporte molecular. R_m e C_m representam o dielétrico da matriz lipídica; R_a e C_a referem-se ao dielétrico dos apêndices cutâneos. R_b é a resistência de uma solução eletrolítica onde está contida a amostra de pele e R_C é uma resistência de medição. C_S é a capacidade elétrica da pele. [10]

O esquema elétrico equivalente deste sistema é ilustrado na figura 2.9.

A camada lipídica pode ser descrita por resistências e condensadores em paralelo. A resistência através da bicamada e dos apêndices formam a resistência líquida da pele. Durante a aplicação de um pulso de tensão, a resistência da pele diminui e é parcialmente reversível. O efeito de recuperação com um pulso de 10 V é de apenas alguns segundos. Um pulso inferior a 30 V tem efeito num tempo de recuperação inferior a 1 minuto, enquanto que uma tensão superior a 30 V resulta no aumento considerável do tempo de recuperação [10].

Esta observação sugere uma mudança no modo de transporte. Além dos apêndices, também a matriz de queratinócitos se torna permeável à passagem de partículas a partir dos 30 V. A mudança é provocada pelo *breakdown* elétrico reversível das bicamadas lipídicas do EC. O campo elétrico pulsado tem a capacidade de abrir canais preenchidos por água entre as camadas lipídicas do estrato córneo e esta desorganização estrutural facilita o transporte de moléculas eletricamente neutras via transepidérmica.

Os mecanismos de transporte molecular da eletroporação envolvem a eletroforese de moléculas carregadas, a difusão através dos canais aquosos durante e após o pulso e a eletrosmose, embora com menor contribuição em relação à iontoforese.

2.4 Estado da Arte

2.4.1 Ultrassons no TFT

Os ultrassons foram utilizados pela primeira vez no transporte de agentes terapêuticos através da pele em 1954, em combinação com hidrocortisona no tratamento de poliartrite [43]. As investigações realizadas desde então procuram o melhor compromisso entre os parâmetros físicos da emissão de UTS, as propriedades fisicoquímicas do fármaco e do meio de acoplamento, bem como o tempo de exposição ao tratamento para obter máxima eficácia do transporte de fármaco.

As abordagens em sonoforese são frequentemente divididas em dois grupos de intervalo de frequências.

A sonoforese de frequência elevada ($\geq 0.7 \text{ MHz}$) tem início na década de 1950 com investigações que reportam o aumento da permeabilidade da pele à passagem de substâncias [43].

A sonoforese de frequência baixa ($18 - 100 \text{ kHz}$), por sua vez, tem um período de investigação mais curto, com estudos desenvolvidos desde há aproximadamente duas décadas [19].

2.4.1.1 Sonoforese de frequência elevada (SFE)

A realização de análises histológicas baseadas em microscopia após sonoforese com frequências elevadas, 10 MHz e 16 MHz, demonstrou a existência do efeito de cavitação dentro da estrutura cutânea como sendo o principal mecanismo da otimização no TFT, [19] [44]. Estudos adicionais na faixa de frequência de 1 a 3 MHz revelam igualmente a existência de efeitos da cavitação nas cavidades próximas dos queratinócitos do estrato córneo [45] [46]. Para além do efeito de cavitação, também

ocorrem efeitos térmicos que contribuem para o desenvolvimento de fenômenos de convecção que aumentam a permeação do soluto [19].

A emissão a elevada frequência conduz a uma profundidade de penetração menor do feixe de UTS, pelo que a SFE se torna mais adequada para aplicações tópicas ou localizadas de fármaco onde o transporte sistêmico não é o objetivo final.

O meio de acoplamento adequado é composto por um líquido viscoso, não aquoso, (tipicamente óleos minerais) de forma a que a energia transmitida seja máxima através da superfície da pele, potenciando a cavitação interna, e suprimindo a cavitação entre o atuador e a superfície cutânea [47]. Na tabela A.1 do apêndice são apresentados alguns exemplos de estudos já realizados com diferentes substâncias em SFE.

2.4.1.2 Sonoforese de baixa frequência (SBF)

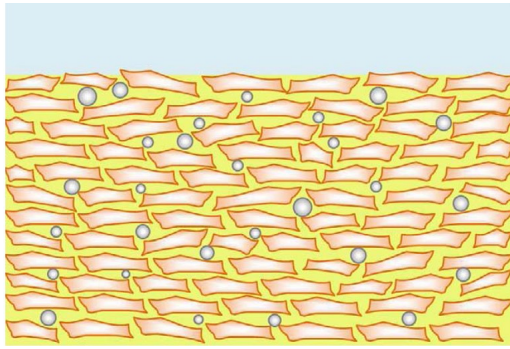
A sonoforese de baixa frequência promove o aumento da eficiência no transporte transepidérmico de várias substâncias, *in vitro* [48],[49],[50] e *in vivo* [51],[52].

Comparativamente aos ultrassons de frequência elevada, a SBF proporciona um efeito mais significativo do transporte [47],[53],[54],[19].

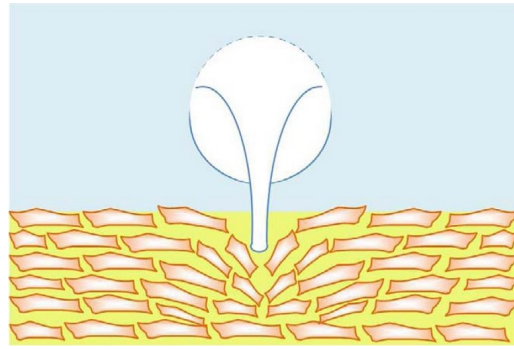
Com base em experiências de supressão de cavitação e na aplicação de métodos de dosimetria química e de análise acústica, é possível observar que a cavitação tem efeito, ao invés, no meio de acoplamento próximo à superfície da pele [55], [56], [57].

A razão mais provável para o aumento da permeabilidade do estrato córneo é a penetração de um microjato na superfície cutânea em resultado da cavitação transitória ainda no meio de acoplamento, (figura 2.10(b)). Estes eventos aumentam o raio dos poros da pele e a eficácia no TFT.

Um meio de acoplamento adequado em SBF é uma substância líquida aquosa ou porosa cuja composição proporciona o desenvolvimento de pontos de nucleação para ocorrer cavitação neste meio.



(a) Bolhas de cavitação que induzem a desordem da massa lipídica no interior do EC em SFE [19].



(b) Bolhas de cavitação em colapso na forma de um microjato que penetra o EC em SBF [19].

Figura 2.10: Efeito da cavitação em SFE e SBF.

Várias experiências têm sugerido o transporte otimizado de moléculas de elevado peso molecular ($\geq 1000 Da$). Exemplos destas observações podem ser consultados na tabela do apêndice A.2.

Em SBF existem duas regiões distintas na pele que apresentam diferentes permeabilidades ao transporte: as Regiões de Transporte Localizado (RTL) e as Regiões de Transporte não Localizado (não-RTL) [19]. As primeiras correspondem a zonas onde o estrato córneo é mais favorável à passagem de substâncias, enquanto as não-RTL compreendem a zona sonificada que não desenvolveu o mesmo grau de permeação que as RTL. Esta regiões de transporte são ilustradas na figura 2.11.

A formação de RTL em SBF é induzida pelo colapso de microjatos à superfície da pele. Esta ocorrência conduz à formação de RTL e, conseqüente, ao aumento da permeabilidade dentro das RTLs [19].

2.4.2 Ação combinada de SBF e SFE

Sendo a cavitação o principal efeito gerado pela emissão de ultrassons, alguns investigadores mostraram que combinando a irradiação de dois feixes de ultrassom de diferentes frequências ortogonalmente entre si, o efeito de cavitação é significativamente superior em relação aos efeitos gerados e somados a partir de dois feixes de forma individual [58].

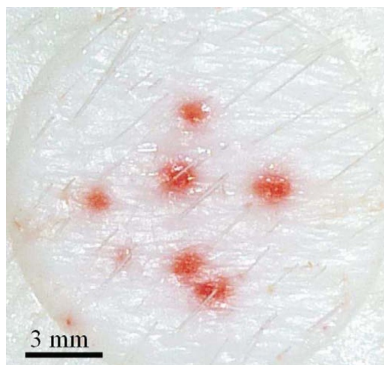


Figura 2.11: Regiões de transporte localizado (RTL) após exposição de UTS de 20 kHz [11].

A dualidade de frequências na eficácia do transporte de fármaco já foi investigada *in vitro* e *in vivo* [59]. Em resultado da utilização das duas frequências verificou-se uma formação superior de RTL e, adicionalmente, uma maior permeabilidade comparativamente à utilização da emissão de baixa frequência. O tempo necessário para obter a mesma proporção de RTL é menor no caso de aplicação das duas frequências, o que perspectiva tempos de tratamento mais curtos.

2.4.3 Sonoforese e Iontoforese em TFT

A otimização do TFT a partir de métodos ativos melhora substancialmente com o aumento da intensidade da força fisicoquímica aplicada. No entanto, a força que pode ser utilizada está limitada pelos efeitos fisiológicos adversos. É possível que a aplicação simultânea de mais do que uma força físico-química possa diminuir a intensidade necessária de cada uma das forças para alcançar um determinado aumento do transporte transdérmico [60].

A iontoforese facilita essencialmente o transporte de moléculas carregadas ou polares através da barreira impermeável do estrato córneo. Este tipo de estratégia tem sido investigada para transporte de peptídios [61], [62], [63], [64], [65], agentes com efeitos analgésicos como a morfina, o fentanilo e a lidocaína [66], [67], [68], oligonucleótidos [69], [70],[71], entre outros.

Tabela 2.4: Combinação da sonoforese e iontoforese no transporte de diversos agentes terapêuticos.

Fármaco	Efeito terapêutico	Coefficiente de partição	Carga	Ref.
Hidrocortisona	Hormonal	1,43	0	[72]
Vitamina B12	Suplemento alimentar	-4,33	0	[72]
Ácido benzóico	Aditivo alimentar	1,87	-1	[72]
Cloridrato de lidocaína	Anestésico	-3	+1	[72]
Idometacina	Analgésico	1,32	-1	[72]

A combinação de sonoforese (20 kHz , $7,4\text{ W.cm}^{-2}$) e de iontoforese ($0,45\text{ mA.cm}^{-2}$) no transporte de heparina com surfatante mostra que a ação combinada dos dois processos tem um efeito no transporte que é maior (56 vezes superior ao transporte passivo) do que a soma do efeito de apenas sonoforese (3 vezes superior) e de apenas iontoforese (15 vezes superior) [22].

A tabela 2.4 refere outros exemplos de abordagens experimentais onde os mecanismos de iontoforese e sonoforese são conjugados para avaliar o transporte transdérmico de diversos agentes terapêuticos.

A combinação dos dois métodos oferece vantagens bastante significativas em relação a cada uma das técnicas em separado [22]:

- **Fluxo transdérmico intensificado**

Em relação a cada um dos processos de forma individual, o fluxo de substâncias é otimizado com a combinação de UTS e de uma corrente elétrica [22], [59].

- **Redução da intensidade de corrente/tensão aplicada**

Os ultrassons reduzem a resistividade característica do EC, o que resulta na redução da corrente necessária para obter o mesmo grau de transporte molecular.

- **Transporte de uma maior variedade de moléculas com efeitos terapêuticos**

A formação de canais de transporte com UTS permite a passagem de moléculas com maior peso molecular. A iontoforese, por seu turno, permite a introdução de moléculas carregadas, não só de partículas com polaridade positiva, mas também negativa pela utilização de um surfactante apropriado.

- **Controlo ativo do transporte transdérmico**

O pré-tratamento com UTS permeabiliza a pele e a iontoforese controla o fluxo como uma força motriz que atua sobre as moléculas. Esta consideração permite obter um controlo temporal do fluxo molecular.

Os desafios da associação das duas estratégias concentram-se no desenvolvimento de um equipamento de desenvolvimento relativamente complexo [41].

2.4.4 Tecnologias em sonoforese e iontoforese

2.4.4.1 SonoPrep

O primeiro dispositivo de ultrassons para aplicação transdérmica, o *SonoPrep*, foi concebido pela Sontra Medical e aprovado em 2004 pela FDA [12]. O propósito deste equipamento é a administração de lidocaína.

O dispositivo *SonoPrep* é portátil e é constituído por uma unidade de alimentação interna, uma unidade de controlo, uma peça para manusear que contém o transdutor de ultrassons, um cartucho descartável com o meio de acoplamento, e um eléctrodo de retorno. A emissão de UTS é realizada através de um *burst* de cerca de 15 s a partir de um material que vibra 55 000 ciclos por segundo (55 kHz).



Figura 2.12: SonoPrep (Sontra Medical Corporation) [12]

2.4.4.2 Patch-Cap e U-strip

A *Encapsulation Systems Inc.* visa o desenvolvimento de sistemas de TFT com recurso a ultrassons de forma indolor através de adesivos e tecnologias com amplas aplicações farmacêuticas. Em 2005 regista a patente do *Patch-Cap*, um adesivo flexível para transporte transdérmico de insulina com utilização de ultrassons[73].

Neste sistema, um adesivo transdérmico contém a insulina e é aplicado sobre a pele. Um atuador de ultrassons em conjunto com o controlo de dose gera a transmissão programável de UTS de forma contínua ou pulsada [73]. A intensidade e a frequência são variáveis[74]. Esta tecnologia ainda não foi aprovada pela FDA.

2.4.4.3 Patente Sonex

A Sonex international Corporation desenvolve uma patente em 2007 onde regista um método de transmissão de ultrassons com duas frequências para aplicações dermatológicas ou cosméticas [75]. Um transdutor piezoelétrico é utilizado para gerar ondas acústicas de baixa frequência mas de elevada intensidade para induzir o fenómeno de cavitação e, através de um interruptor, o mesmo transdutor é capaz de gerar ondas de elevada frequência.

O feixe de UTS de baixa frequência emite no intervalo de 15 kHz a 25 kHz. As ondas de UTS são aplicadas no modo pulsado e o ciclo de trabalho é regulável para controlar a temperatura local. Terminado o TFT, através de um interruptor, liga-se o gerador de UTS de elevada frequência, na ordem dos MHz.

De entre os métodos desenvolvidos para otimização do transporte de fármaco, a iontoforese constitui o mais evoluído. No mercado existe mesmo um maior número de soluções disponíveis comparativamente às soluções destinadas a sonoforese. O **Phoresor™** da Iomed Inc foi o primeiro sistema a ser aprovado pelo FDA no fim da década de 70 para auxiliar tratamentos em fisioterapia [76]. Entretanto novos dispositivos têm vindo a ser desenvolvidos.

2.4.4.4 LidoSite

O LidoSite é um sistema desenvolvido nos Estados Unidos pela Vyteris, Inc. e aprovado pela FDA em 2004 [77]. É constituído por um adesivo, um controlador, e uma fonte de corrente DC controlada por um microprocessador. O adesivo contém um reservatório de 5 cm^2 que fornece os analgésicos lidocaína e epinefrina à pele, e um reservatório de retorno alongado que contém eletrólitos para completar o circuito elétrico.



Figura 2.13: LidoSite (Vyteris, Inc)[13]

O controlador é projetado com uma bateria não substituível que permite até 99 aplicações de fármaco a $1,77\text{ mA}$ durante 10 minutos. Este sistema permite ainda ao utilizador monitorizar a sua atividade através de indicadores visuais e auditivos.

2.4.4.5 Ionsys

O Ionsys é uma tecnologia que incorpora o sistema E-TRANS desenvolvido pela ALZA [14]. O E-TRANS utiliza um campo elétrico de baixa intensidade para transportar rapidamente fentanil através da pele até ao sistema circulatório. O Ionsys é alimentado por uma tensão de 3 V e gera uma densidade de corrente de $62\ \mu\text{A}/\text{cm}^2$

durante 10 minutos. Este dispositivo adere firmemente ao braço ou ao peito e fornece aos pacientes uma dose bem determinada daquele opióide. Não se destina ao uso doméstico.



Figura 2.14: Ionsys (ALza)[14]

2.4.4.6 Companion 80

O *Companion 80* é uma marca da Iomed e consiste num adesivo hipoalergénico que integra uma bateria de 1 V, não necessitando de condutores elétricos[15]. Este dispositivo permite o transporte de uma dose em 80 mA-minuto ao longo de 24 horas. A tensão aplicada é de 1,5 V.



Figura 2.15: Companion 80 (Iomed) [15]

A conjugação dos dois métodos, sonoforese e iontoforese em TFT, na forma de um sistema tecnológico, não apresenta um mercado evoluído. As soluções atualmente comercializáveis têm como objetivo final alguns tratamentos direcionados para o campo da cosmética.

2.4.4.7 Ionzyme DF II Machine

Esta tecnologia combina os efeitos de sonoforese de baixa frequência e de iontoforese em tratamentos de cuidado da pele [16]. O dispositivo é utilizado no tratamento

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

com produtos cosméticos *Environ*, produzindo uma onda ultrassónica de 22 kHz e uma corrente contínua ou intermitente até 20 mA.



Figura 2.16: Environ (Environ Skin Care (Pty) Ltd) [16]

Capítulo 3

Identificação da Tecnologia

3.1 Descrição do sistema

O sistema que se propõe desenvolver tem por base a utilização de duas formas de energia para efetuar o transporte ativo de agentes terapêuticos através da pele. A energia provém da emissão de ondas de ultrassom e da aplicação de uma corrente elétrica, de forma contínua ou pulsada. Um tratamento consiste na escolha opcional de três processos:

1. Emissão de um feixe de UTS de baixa frequência (SBF)
2. Emissão de um feixe de UTS de frequência elevada (SFE)
3. Aplicação de uma corrente elétrica DC (Iontoforese)

O tratamento pode incluir um, dois ou os três processos. Os pontos 1 e 2 podem ocorrer em simultâneo, ou de forma sequencial. O processo no ponto 3, quando introduzido no tratamento com ultrassons, é o último a ser efetuado.

Dois transdutores de UTS efetuam em simultâneo ou de forma assíncrona a emissão de UTS. Dois elétrodos são colocados lado a lado representando dois polos opostos. Um sensor monitoriza a temperatura na interface, quer dos transdutores, quer dos elétrodos para precaver lesões da pele consequentes do aumento da temperatura com o fluxo de energia.

O protótipo é não-portátil e a sua alimentação depende de uma fonte de alimentação externa. A sua utilização implica o envolvimento de um segundo indivíduo - o operador - que opera as funções do dispositivo e os seus acessórios. A seleção do tipo de tratamento e dos seus parâmetros é realizada através de um ecrã com o qual se estabelece comunicação via USB. O sistema não opera em *stand alone*, mas está dependente de um *Central Processing Unit* (CPU) auxiliar (*notebook*, *tablet*, outro) para iniciar o dispositivo e configurar os parâmetros de tratamento.

3.2 Requisitos do sistema

Os requisitos do sistema definem os princípios de desenvolvimento da tecnologia identificada. Funcionam como linhas orientadoras durante a conceção do protótipo, de forma a que, o produto se torne funcional e em conformidade com as características de performance e segurança que lhe permitem entrar no mercado.

Os requisitos não contribuem de igual forma para tornar o sistema funcional e seguro. Alguns requisitos têm carácter obrigatório, enquanto outros são apenas facultativos. Desta forma, os requisitos podem ser classificados com um de entre três níveis distintos de acordo com o seu grau de relevância.

Nível 1 - Grau de prioridade elevada. Requisitos críticos que fazem com que o produto não seja aceitável se não cumprir estes requisitos.

Nível 2 - Grau de prioridade intermédia. Requisitos obrigatórios, no entanto, não são tão prioritários quanto os requisitos críticos.

Nível 3 - Grau de prioridade baixa. Requisitos desejáveis que podem ser executados se o tempo da sua execução não ultrapassa o tempo limite de desenvolvimento.

3.2.1 Requisitos Funcionais

Os requisitos funcionais compreendem as tarefas e características de funcionamento do sistema. Estes requisitos dividem-se nos requisitos comuns aos três processos do tratamento, nos requisitos relativos à SBF, à SFE e à iontoforese.

Tabela 3.1: Requisitos funcionais comuns aos três processos.

ID	Requisito	Grau	Relação
F-01	O dispositivo deve possuir um módulo USB para envio e recepção de dados.	1	I-02, M-02
F-02	O sistema deve permitir a escolha dos procesos incluídos no tratamento	1	I-04
F-03	Os parâmetros físicos de cada processo devem ser configurados a partir da UI	1	F-08 a F25
F-04	O tratamento só deverá ser iniciado ao sinal start do operador	1	I-06
F-05	O sistema deve incluir um sensor para monitorizar a temperatura à superfície da pele	1	R-01
F-06	O tratamento deve terminar automaticamente se o sensor de temperatura atinge o limiar de segurança	1	F-06, R-01
F-07	O tratamento pode ser interrompido ao sinal stop do operador	1	I-06

Os requisitos aplicáveis de forma transversal aos três processos são apresentados na tabela 3.1.

Na configuração do tratamento com UTS, o operador começa por definir o modo de transmissão e a intensidade da energia, através da interface. Se a transmissão é pulsada, devem ainda ser configurados o período de repetição de pulsos e o ciclo de trabalho. Por fim, é selecionado o tempo de tratamento. Os intervalos dinâmicos para a emissão de ultrassons de baixa e elevada frequência são definidos nos requisitos das tabelas 3.2 e 3.3, respetivamente.

Terminada a emissão de UTS, o utilizador retira os transdutores sobre a área irradiada e coloca os elétrodos. O operador define o tipo de corrente a utilizar: contínua ou pulsada. A corrente é modulada em amplitude, duração do ciclo de pulso, ciclo de trabalho e ainda em termos da polaridade da tensão. Os intervalos de valores permitidos são apresentados na tabela 3.4.

Tabela 3.2: Requisitos funcionais relativos à sonoforese de baixa frequência.

ID	Requisito	Grau	Relação	
F-08	Frequência de emissão: 20 kHz	1	F-03	SBF
F-09	Intensidade de emissão: $[0.1, 10] W.cm^{-2}$	1	F-03	
F-10	Modo de emissão: Pulsado ou Contínuo	1	F-03	
F-11	Período de repetição de pulsos: $[10\ 60000]$ ms	1	F-03	
F-12	Ciclo de trabalho: $[0\ 100]$ %	1	F-03	
F-13	Intervalo de tempo: $[1, 60]$ min	1	F-03	

Tabela 3.3: Requisitos funcionais relativos à sonoforese de frequência elevada.

ID	Requisito	Grau	Relação	
F-14	Frequência de emissão: 1 MHz	1	F-03	SFE
F-15	Intensidade de emissão: $[0.1, 3] W.cm^{-2}$	1	F-03	
F-16	Modo de emissão: Pulsado ou Contínuo	1	F-03	
F-17	Período de repetição de pulsos: $[10\ 60000]$ ms	1	F-03	
F-18	Ciclo de trabalho: $[0\ 100]$ %	1	F-03	
F-19	Intervalo de tempo: $[1, 60]$ min	1	F-03	

Tabela 3.4: Requisitos funcionais relativos à iontoforese.

ID	Requisito	Grau	Relação	
F-20	Amplitude da corrente: $[0.1, 5]$ mA	1	F-03	ION
F-21	Polaridade da tensão: Catodal ou Anodal	1	F-03	
F-22	Modo de emissão: Pulsado ou Contínuo	1	F-03	
F-23	Ciclo de trabalho: $[0\ 100]$ %	1	F-03	
F-24	Período de repetição de pulsos: $[10\ 60000]$ ms	1	F-03	
F-25	Intervalo de tempo: $[1, 60]$ minutos	1	F-03	

3.2.2 Requisitos da Interface

Os requisitos da interface englobam os mecanismos de ligação inter-sistemas e da interação homem-máquina. Estes requisitos são indicados na tabela 3.5.

Tabela 3.5: Requisitos de interface com o sistema.

ID	Requisito	Grau	Relação
I-01	O sistema deve incluir uma entrada para alimentação externa	1	A&C-01
I-02	O sistema deve possuir uma entrada micro ou mini-USB para conexão ao CPU auxiliar	1	F-01, M-02
I-03	É necessária uma interface digital para computador ou mobile para executar as tarefas do sistema	1	F-01
I-04	A interface digital permite selecionar os processos que fazem parte do tratamento	1	F-02
I-05	A interface digital permite configurar os parâmetros de cada processo individualmente	1	F03, F08-F25
I-06	A interface digital permite iniciar e interromper o tratamento	1	F-04, F07

3.2.3 Requisitos de Autonomia e Consumo

Os requisitos de autonomia e consumo fazem referência ao modo de alimentação do sistema e a sua autonomia. Estes requisitos são indicados na tabela 3.6.

Tabela 3.6: Requisitos de autonomia e consumo do sistema.

ID	Requisito	Grau	Relações
A&C-01	É necessária uma fonte de tensão externa	1	I-01

3.2.4 Requisitos Mecânicos

Os requisitos mecânicos fazem referência à caracterização dos materiais que suportam o sistema. Estes requisitos são indicados na tabela 3.7.

3.2.5 Requisitos de Alarmes e Erros

Os requisitos de alarmes e erros fazem referência ao procedimento desencadeado em caso de erro ou funcionamento anômalo do sistema. Estes requisitos são indicados na tabela 3.8.

Tabela 3.7: Requisitos mecânicos do sistema.

ID	Requisito	Grau	Relações
M-01	Aquisição dos acessórios - dois transdutores (1 MHz e 20 kHz) e dois elétrodos	1	
M-02	O sistema deve possuir um conector e cabo USB	1	F-01, I-02
M-03	O sistema deve ser acondicionado numa caixa de dimensões $X \times Y \times Z$ cm	3	

Tabela 3.8: Requisitos de alarmes e erros do sistema.

ID	Requisito	Grau	Relações
A&E-01	O tratamento é automaticamente interrompido quando a temperatura atinge o limiar de segurança	1	R-01, F-05
A&E-02	O sistema possui um LED verde para indicar que está em funcionamento	2	F-04

3.2.6 Requisitos Regulamentares

Os requisitos regulamentares definem as normas a que o sistema deve obedecer. Estes requisitos são indicados na tabela 3.9.

Tabela 3.9: Requisitos regulamentares.

ID	Requisito	Grau	Relações
R-01	A temperatura na superfície da pele não deve exceder o limite de $41 \text{ }^{\circ}\text{C}$	1	A&E-01, F-05
R-02	A intensidade de emissão em SFE não deve exceder o limite de 3 W.cm^{-2}	1	F-15
R-03	A densidade de corrente no eléctrodo não deve exceder o valor de 0.5 mA.cm^{-2}	1	F-20

3.2.7 IEC 60601-1 -Requisitos gerais para a segurança básica e desempenho essencial

O desenvolvimento de novos dispositivos elétricos obedece frequentemente a padrões internacionais de performance e segurança para a sua aceitabilidade no mercado. A *International Electrotechnical Commission* (IEC) é uma das organizações que inves-

tiga, estabelece e reformula os requisitos gerais para a segurança básica e desempenho de dispositivos elétricos.

As normas IEC para a segurança e o desempenho essencial de todos os equipamentos elétricos médicos são estabelecidas na série 60601 que, por sua vez, se divide nos requisitos gerais e particulares. A parte 1 (IEC, 2005) estabelece os padrões gerais que se aplicam a todos os equipamentos elétricos com aplicação médica. Esta norma especifica os critérios de segurança para precaver situações de perigo, incluindo os perigos com origem em fontes térmicas, elétricas e mecânicas. A parte 2 da mesma série estabelece os padrões particulares, onde se podem encontrar alguns requisitos quanto à exposição de ultrassons na área de medicina.

Não existem ainda padrões definidos para a utilização de UTS em sistemas destinados à sonoforese. Contudo, existem normas relativas à utilização de UTS noutras aplicações médicas que podem servir de indicação para os cuidados de segurança a seguir. A IEC 60601 parte 2-5 refere-se aos requisitos particulares para a segurança de equipamentos de fisioterapia que usam UTS e a parte 2-37 estabelece os requisitos necessários para equipamentos de diagnóstico e monitorização de UTS, [78].

Os dispositivos para fisioterapia usando UTS utilizam normalmente frequências no intervalo 0.750 - 3 MHz (B3). Nesta gama, as normas IEC estabelecem dois limites importantes: a temperatura máxima da face do transdutor de UTS em contacto com a pele não deve ultrapassar os 41 °C e a intensidade efetiva dos UTS, isto é, a razão entre a energia acústica de saída e a área de radiação efetiva não deve exceder os 3 $W.cm^{-2}$.

O ciclo de vida de qualquer produto que visa tornar-se rentável no mercado, atravessa diversas etapas até à sua validação global. Faz parte do processo de desenvolvimento do produto, a fase de validação de performance e segurança do protótipo. É uma etapa exigente mas necessária para obter a certificação do dispositivo.

Capítulo 4

Hardware

Neste capítulo é descrito o arranjo eletrônico desenvolvido para desempenhar as funções propostas para o dispositivo. Paralelamente, é apresentada a justificativa sobre a escolha dos componentes que integram o sistema.

4.1 Estudo preliminar

Para contemplar os requisitos supramencionados é necessário estudar o arranjo eletrônico capaz de fornecer a base e as instruções necessárias para a emissão de UTS e de corrente elétrica. Inicialmente são estudadas as características dos acessórios - os transdutores de UTS e os eletrodos. O esquema elétrico para o *driving* de ultrassons é apresentado seguindo duas abordagens diferentes. Posteriormente é apresentado o esquema eletrônico para realizar iontoforese e, por fim, são analisadas as características dos componentes eletrônicos que satisfazem as funções do projeto.

4.1.1 Transdutores

A potência e a frequência de ressonância são os requisitos mais exigentes na transmissão de UTS e, por isso, constituem os parâmetros sob análise durante a avaliação de transdutores no mercado. A resistência interna R_m do piezoelétrico influencia fortemente o design do circuito. Esta característica determina a tensão de saída da placa geradora de sinal necessária para obter uma determinada potência de transmissão.

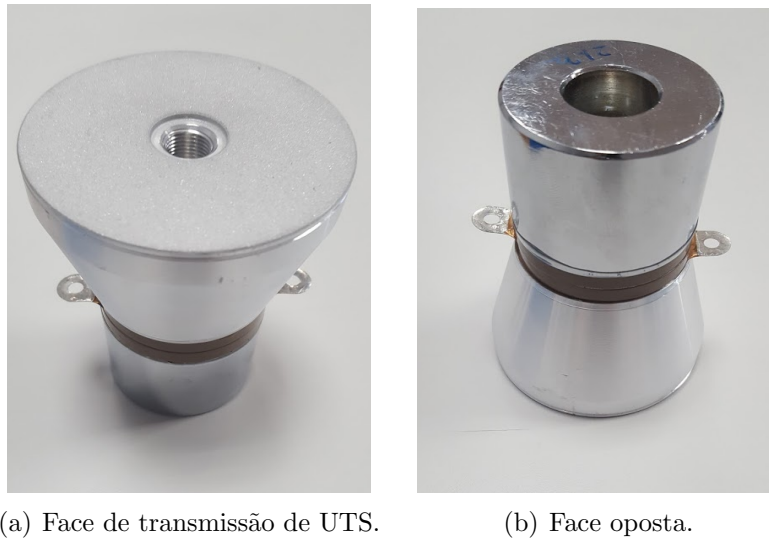
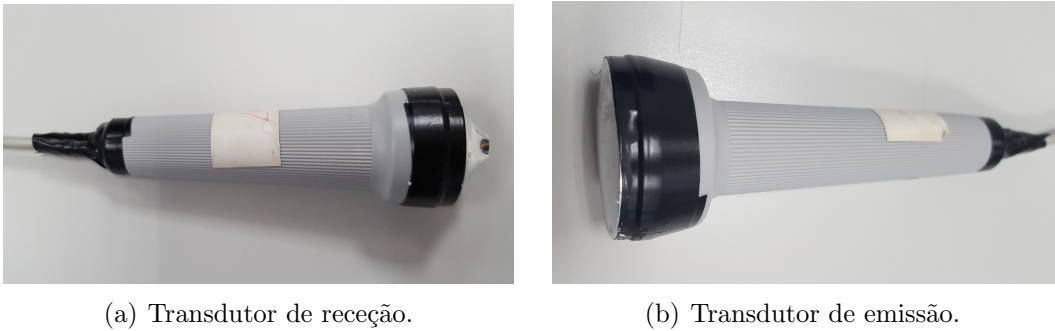


Figura 4.1: Transdutor UTS de 20 kHz. Diâmetro da face emissora, $D = 6,5 \text{ cm}$;

Para o propósito do projeto são procurados acessórios que permitam agilidade no seu manuseamento e com uma interface adequada para contacto com o meio aquoso. A frequência de ressonância do piezoelétrico é inversamente proporcional à sua espessura entre os dois elétrodos. A primeira limitação inerente ao desenvolvimento de um dispositivo que opera com baixas frequências de ultrassom é a escassez de materiais leves e pequenos. Além disso, quanto menor é a frequência de ressonância, maior tende a ser a resistência interna R_m do material [17].

Um transdutor de 20 kHz foi adquirido à *Beijing Ultrasonic* com resistência interna, R_m , de 10Ω e uma potência máxima de consumo de $100 W$. O transdutor e as suas dimensões são ilustradas na figura 4.1. Este transdutor pertence à categoria de *Cleaning transducers*, que engloba os transdutores utilizados para remover uma variedade de contaminantes da superfície de materiais imersos em meio aquoso. O trabalho futuro deve prosseguir com a procura de transdutores mais leves e pequenos para facilitar a sua aplicação.

A Exatronic dispunha já de dois transdutores de UTS com uma frequência característica de 1 MHz. Um transdutor é utilizado para fazer a transmissão de UTS através do efeito de piezoelectricidade reverso, enquanto o segundo é utilizado para detetar a onda transmitida de acordo com o princípio de piezoelectricidade.



(a) Transdutor de recepção.

(b) Transdutor de emissão.

Figura 4.2: Transdutores de 1 MHz.

Os transdutores são apresentados na figura 4.2. O transdutor de emissão tem um raio da superfície piezoelétrica correspondente a $r_s = 1,25 \pm 0,05 \text{ cm}$. Contudo, uma análise mais detalhada sobre estes transdutores carece do suporte de informação. A inexistência de um documento de especificações conduziu à investigação das características de transdutores semelhantes. Desta forma, especulou-se um valor de resistência interna do transdutor de emissão de $R_m = 6 \Omega$ e uma eficiência eletroacústica de 85 %.

4.1.2 *Driving* de Ultrassons

A experiência da Exatronic no manuseamento de equipamento de ultrassons baseava-se unicamente na utilização de *drivers* concebidos externamente. O desenvolvimento eletrónico para *driving* de UTS neste projeto é dividido em duas abordagens.

4.1.2.1 1ª Abordagem

O desenvolvimento desta abordagem partiu do princípio sugerido em trabalhos já desenvolvidos e documentados [5], [17]. A figura 4.3 ilustra o esquema eletrónico para *driving* de um atuador de ultrassons. Uma fonte de tensão fornece uma onda quadrada simétrica que flui entre +5 V e -5 V, proporcionando assim uma sequência de pulsos à entrada do amplificador não-inversor PA69. A malha de compensação controla o *slew-rate* que, por sua vez, controla a corrente que flui através de dois MOSFETs externos. A saída destes dois componentes alterna entre si de forma a obter nos terminais do atuador uma tensão de +48 V e -48 V.

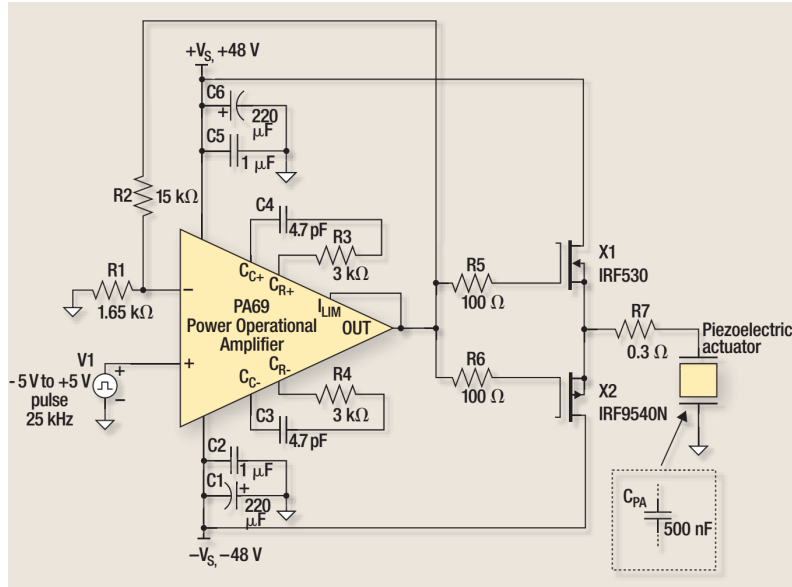


Figura 4.3: Circuito para *driving* de um atuador piezoelétrico [17].

No projeto, a primeira abordagem ao *driving* de UTS tem em vista a utilização de uma fonte de tensão modulada com a frequência natural do piezoelétrico. É também incluída uma malha realimentação com amplificação para aumentar aquela tensão.

A configuração eletrônica para ajustar a potência do sinal exige o conhecimento do tipo de carga na saída da placa, neste caso, o transdutor supramencionado na figura 4.1 para SBF, e o transdutor 4.2(b) para SFE.

O atuador de UTS de 20 kHz possui uma resistência interna de 10 Ω e uma área de superfície equivalente a 33,2 cm². Para obter a intensidade máxima de 10 W.cm⁻², definida nos requisitos, a potência do sinal deve ser de 331,8 ± 0,1 W. De acordo com a lei de *Ohm* e a lei da potência que relaciona a corrente com a tensão, é possível encontrar a tensão máxima necessária aos terminais do transdutor.

$$P = \frac{U^2}{R} \Rightarrow U = \sqrt{PR} \quad (4.1)$$

O valor de tensão, resultante da equação 4.1, é de 57,6 ± 0,1 V.

No processo de sonoforese de 1 MHz, a tensão necessária aos terminais do transdutor para obter a intensidade máxima de 3 W.cm⁻², é calculada de forma idêntica ao bloco

de UTS de 20 kHz . A tensão máxima resulta igual a 9,4 V.

No driving de UTS é necessário assegurar a dissipação de energia nos circuitos de amplificação do sinal, visto a dissipação ser realmente significativa. Além disso, é necessário que os amplificadores de potência estejam a operar na região de operação segura e que a corrente fornecida seja limitada para proteger os circuitos de um curto-circuito inadvertido. Pode ser necessário um dissipador de calor, diodos e condensadores de compensação [17].

4.1.2.2 2ª Abordagem

A invalidação da primeira abordagem conduziu à necessidade de identificar o problema e à investigação de uma nova forma de controlar a emissão de UTS.

O transdutor de UTS integra um material piezoelétrico com características muito peculiares, o que requer especial cuidado na conceção do circuito que o faz atuar. Durante a sua transformação, estes materiais são sujeitos a um corte particular de forma a obter um modo de vibração característico.

A frequência de ressonância do piezoelétrico depende do corte e das características do material mencionadas na secção 2.2.1.3. Estas características limitam a condição de ressonância do piezoelétrico a um intervalo estreito de frequência. Para manter uma oscilação estável e garantir a transmissão de ultrassom, a frequência da tensão da fonte deve coincidir com a frequência natural do piezoelétrico. A corrente no circuito equivalente do piezoelétrico é máxima e limitada apenas pela resistência R_m quando a tensão da fonte e a corrente no circuito estão em fase entre si. Se a onda de excitação se encontra desfasada da onda de tensão gerada pela compressão e descompressão do piezoelétrico, as duas ondas sobrepõem-se e dão origem a disrupções da frente de onda que impossibilitam a ressonância.

Na primeira abordagem é difícil ter o controlo nesta correspondência - a onda de tensão fixa pode estar desfasada ou não corresponder exatamente ao ponto de ressonância do piezoelétrico. Além disso, a tensão de excitação fornecida pode ser insuficiente. Os transdutores da categoria *Cleaning Transducers* de baixa frequência

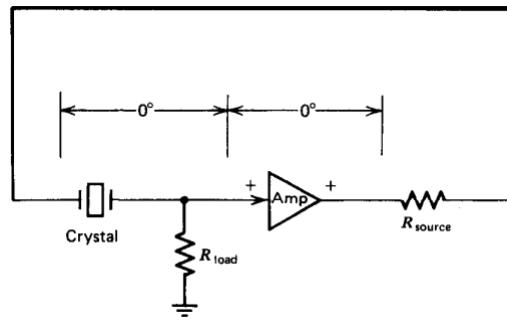


Figura 4.4: Circuito típico em série de um oscilador [18].

utilizam um gerador que converte a energia elétrica disponível, geralmente 120 ou 240 volts 60/50 Hertz, num valor de tensão superior com um ciclo mais rápido para ativar o transdutor [79].

A segunda abordagem, por sua vez, segue o princípio de um circuito oscilador controlado por um cristal. Estes circuitos são formados por um transístor e um sistema de realimentação onde é colocado um cristal que detém máximo controlo na frequência de oscilação. Na figura 4.4 é representado o circuito típico em série de um oscilador.

O circuito mantém a oscilação tomando o sinal de tensão gerado a partir do material ressonante, amplificando-o e alimentando-o de volta ao cristal. No primeiro passo de oscilação, a fonte de tensão fornece um impulso de energia que coloca o cristal num equilíbrio instável e devido ao *feedback* positivo no sistema, uma pequena fração de ruído é amplificada, aumentando a oscilação. À medida que o oscilador amplifica os sinais provenientes do cristal, os sinais na banda de frequência do cristal tornam-se mais fortes, eventualmente controlando a saída do oscilador. Como o cristal oscila principalmente ao longo de um único eixo, apenas uma fase é dominante no circuito [18]. Nesta abordagem do projeto, opta-se por utilizar um conector no circuito para ligação de uma fonte de alimentação externa, o que permite variar facilmente a tensão na malha do transdutor.

A necessidade de reformular o *driving* do piezoelétrico motivou a investigação sobre o controlo da energia que é efetivamente aplicada no tratamento com UTS. A energia pode ser facilmente quantificada através da emissão de pulsos consecutivos.



(a) Elétrodo ativo. Dimensões: $4 \times 4 \text{ cm}$. (b) Elétrodo inativo. Dimensões: $8,4 \times 6,0 \text{ cm}$.

Figura 4.5: Elérodos para simulação da aplicação de fármaco em iontoforese.

$$E = \int_0^T P_p dt \quad (W.s) \quad (4.2)$$

$$E = P_p T \quad (J) \quad (4.3)$$

Estabelecendo a potência instantânea em cada pulso, o número de pulsos transmitidos ao longo do tempo permite conhecer a energia média transferida em cada tratamento. A equação 4.2 relaciona a potência fixa em cada pulso, P_p com a energia E debitada ao longo de um período de tempo T . A energia é o resultado da equação 4.3.

4.1.3 Elérodos

No processo de iontoforese são utilizados dois eléctrodos - o eléctrodo ativo sob o qual se encontra o fármaco que se pretende aplicar e o contra-eléctrodo que adota a polaridade oposta à do eléctrodo ativo. A Exatronic dispunha já de eléctrodos para reproduzir funções idênticas aos eléctrodos utilizados em iontoforese, (figura 4.5).

4.1.4 *Driving* da corrente elétrica

A Exatronix já possuía conhecimento na área de desenvolvimento de sistemas para iontoforese, mais precisamente, na emissão de corrente elétrica para aplicações em estética.

Neste projeto em particular é utilizada uma fonte para debitar tensão num circuito, a qual é sujeita a amplificação. A polaridade da tensão é definida pelo funcionamento alternado de dois *Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor* (MOSFET). Estes componentes em conjunto com um relé controlam a passagem de corrente nos terminais de dois eletrodos.

A utilização de uma fonte de tensão no lugar de uma fonte de corrente permite debitar um valor de tensão constante ao longo do tempo. No entanto, a impedância, e portanto a permeabilidade, da pele pode variar sob a ação de um campo elétrico externo. A alteração destas características conduz à variação da amplitude da corrente que atravessa a pele.

A monitorização da corrente elétrica constitui uma forma de verificar a resposta relativa da pele ao tratamento. Utilizando uma fonte de tensão constante e um circuito de *feedback* é possível determinar a corrente efetivamente aplicada à superfície do eletrodo. A inclusão de um *Analog-to-Digital Converter* (ADC) no circuito de *feedback*, permite interpretar a variação da tensão no circuito como efeito da variação da corrente.

Com a intenção de manter a amplitude da corrente constante, o operador pode assegurar-se que a corrente pretendida é efetivamente aquela que está a ser aplicada durante a iontoforese. Por outro lado, a utilização da fonte de tensão fornece liberdade ao operador para variar a energia e interpretar a variação da corrente como resultado da variação da permeabilidade da pele.

De acordo com o estudo da secção 2.3.1.4, o circuito eletrónico é dimensionado para fornecer uma diferença de tensão superior a 30 V, possibilitando a transição entre níveis de permeabilidade da pele.

4.1.5 Análise dos componentes eletrônicos

Tabela 4.1: Comparação de características entre os amplificadores LM675 e LM321.

Parâmetro	LM675	LM321
Tensão de alimentação (V)	± 30	32
Tensão de <i>offset</i> na entrada (mV)	1	2
Slew rate ($V/\mu s$)	8	0.4
CMRR (dB)	90	85
Preço (USD)	5,50	0,57

4.1.5.1 Amplificador Operacional

No projeto a amplificação é necessária para aumentar a potência do sinal que gera a oscilação do piezoelétrico e do sinal elétrico que chega aos elétrodos. O *Operational amplifier* (Op-amp) não apresenta um comportamento ideal, pelo que, para obter a máxima eficiência na aquisição deste dispositivo é desejável:

- Elevado *Common-Mode Rejection Ratio* (CMRR)
- Elevada impedância de entrada
- Baixa tensão de *offset* de entrada
- Baixo coeficiente térmico de tensão de *offset*

Para a escolha do amplificador são comparadas as características de dois modelos distintos frequentemente utilizados na Exatronic, o LM675 e o LM321, (tabela 4.1). O LM675 é o modelo adequado para servir os requisitos do projeto, dado que assegura um intervalo amplo de tensão de saída, onde se inclui o valor da tensão de 57,6 V que correspondente à potência máxima necessária dos UTS de 20 kHz.

4.1.5.2 Transístor

O transístor é um dispositivo semicondutor utilizado para amplificar ou comutar um sinal elétrico. O modo de operação de um transístor BJT é imposto pela corrente da base. O MOSFET é operado pela tensão no *Gate* e pode alternar o fluxo de corrente

Tabela 4.2: Características estáticas e dinâmicas entre modelos de transístor FET.

Característica	IRF530	FDC8601	2N7000	2N7002
Tensão <i>Drain to Source</i> V_{DS} (V)	100	100	60	60
Tensão <i>Gate to Source</i> V_{GS} (V)	± 20	± 20	± 20	± 20
Dissipação máxima (W)	88	1.6	0.4	0.2
Corrente no <i>Drain</i> (A)	14	2.7	0.2	0.115
Tempo de subida (ns)	34	10	20	10
Tempo de descida (ns)	24	10	20	10
Preço (USD)	1,58	1,22	0,42	0,15

de forma mais rápida. Para gerar a frequência do sinal e controlar rapidamente a transição de estados em emissão pulsada, são utilizados MOSFET no projeto.

Na tabela 4.2 são comparados vários modelos de *Field-effect Transistor* (FET). O modelo FDC8601 é selecionado para incorporar o desenvolvimento da primeira abordagem da sonoforese, pois apresenta menor dissipação e maior eficiência na transição de estados, ou seja, o fluxo de corrente alterna mais rapidamente. O valor típico de tempo de subida e o valor do tempo de descida, quando somados perfazem o valor de 20 ns. Nenhum pulso de largura inferior a este valor pode ser observado. Atendendo aos requisitos, este facto não constitui uma limitação, uma vez que, o menor pulso pretendido tem uma largura de 100 μs (limite mínimo da emissão pulsada: 10 ms x 1 % ciclo de trabalho).

A iontoforese compreende a circulação de correntes menores, pelo que a escolha se concentra entre os modelos 2N7000 e 2N7002 disponíveis em *stock*. O último modelo é escolhido, pois possui encapsulamento SMD, adequado à eletrónica do projeto.

Na segunda abordagem ao *driving* do piezoelétrico são utilizados transístores *Bipolar Junction Transistor* (BJT). Para o propósito do projeto pretende-se obter uma boa performance entre o estado condutivo e não-condutivo do transístor para seguir a oscilação do piezoelétrico. O transístor inserido na malha de realimentação do circuito tem o comportamento de um emissor seguidor. Neste sentido, é escolhido um transístor com ganho da corrente DC elevado - o modelo BD135G.

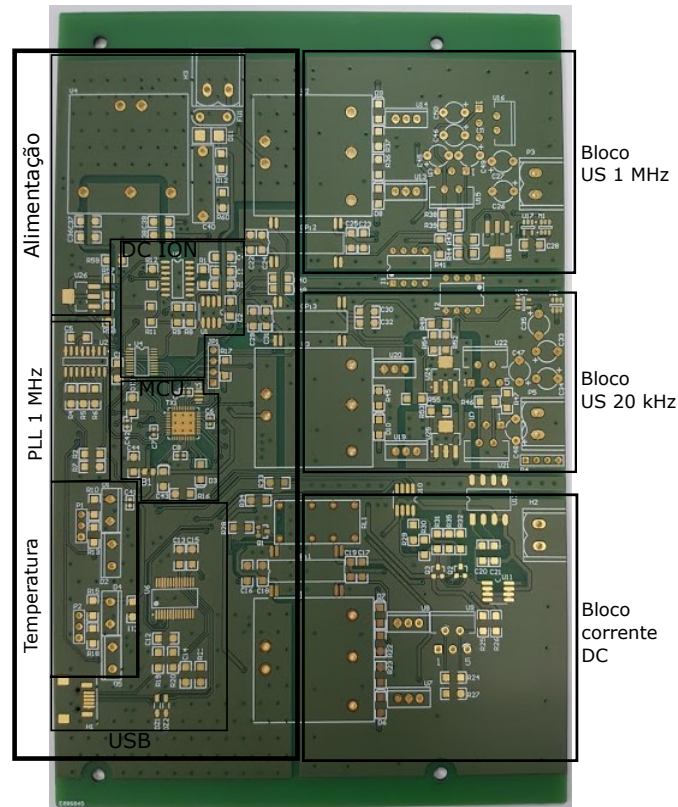


Figura 4.6: PCB desenvolvida na primeira abordagem ao projeto. Dimensões 185,00 x 119,91 mm.

4.2 Printed Circuit Board

No *driving* de ultrassons foram desenvolvidas duas abordagens. Na conceção da primeira abordagem ao projeto, a PCB é dimensionada de forma a poder ser incorporada numa caixa plástica rígida disponível em *stock*. O esquema eletrónico é organizado em 4 partes diferentes. Na figura 4.6 podem ser visualizados 3 blocos isolados entre si no plano vertical situado à direita. Estes blocos correspondem à eletrónica do *driver* do piezoelétrico de 1 MHz, do piezoelétrico de 20 kHz, e dos eléctrodos. No plano vertical à esquerda está um quarto bloco para aplicação dos componentes de alimentação, controlo e comunicação. Cada um dos blocos corresponde a um plano de terra diferente.

4.3 Sonoforese: 1ª abordagem

A primeira abordagem consiste na excitação do material piezoelétrico por meio de uma onda de tensão modulada à frequência de ressonância do material piezoelétrico. A onda de tensão gerada é amplificada e fornecida aos terminais do piezoelétrico atuador.

4.3.1 Bloco de Ultrassons 20 kHz

O esquemático relativo a este bloco é apresentado na figura B.1 do apêndice.

Neste bloco, o ajuste da valor da frequência é realizado ao nível do *firmware*. Um periférico *Output Compare* (OC) do microcontrolador determina o nível de tensão de um pino de saída, controlando a sua abertura e fecho à frequência de 20 kHz. Deste mecanismo resulta uma onda pulsada quadrada.

A configuração da potência compreende o ajuste de um valor de tensão. A amplificação da tensão e o controlo da emissão de pulsos, no caso de emissão pulsada, são alocados a dois andares distintos no esquemático.

A tensão é gerada através de um *Digital-to-Analog Converter* (DAC) interno ao microcontrolador que debita à saída um valor máximo de 1 V. Do bloco de controlo para bloco de UTS de 20 kHz, o sinal atravessa um amplificador de isolamento, ISO124, cuja secção de saída recebe o sinal modulado e converte-o de volta para uma tensão analógica.

O LM675 é configurado na forma não-inversora e amplifica o sinal proveniente do DAC. Duas resistências na malha de realimentação, 5,8 kΩ e 100 Ω, determinam a razão de amplificação A .

$$A = \frac{V_{out}}{V_{in}} = \frac{R_{5k8}}{R_{100}} + 1 = 58 \quad (4.4)$$

O ganho resultante na equação 4.4 permite uma tensão de saída do amplificador próxima do valor de tensão de 57,60 V correspondente à potência máxima do sinal.

Em modo pulsado, o período de repetição de pulsos e o ciclo de trabalho são regulados por *Pulse-Width Modulation* (PWM). Um pino OC de saída do microcontrolador alterna o nível de tensão no *Gate* do MOSFET. O *Gate* apresenta elevada impedância e possui uma capacidade elétrica que deve ser carregada quando é ligado (fluxo de corrente ON) e descarregada quando está desligado (corrente OFF). O *driver* do MOSFET, TPS2828, tem uma velocidade de comutação elevada e contribui para minimizar o tempo de ativação e desativação do MOSFET. A frequência da emissão de pulsos é o resultado da taxa de transição entre períodos ON e OFF.

4.3.2 Bloco de Ultrassons de 1 MHz

A emissão de UTS de 1 MHz segue o mesmo princípio do *driving* de UTS de 20 kHz no que se refere ao estágio de amplificação e ao estágio de modulação de pulsos pelo princípio de PWM. O esquemático deste bloco é apresentado na figura B.2 do apêndice. A amplificação é efetuada através das resistências, $2,8\text{ k}\Omega$ e $330\ \Omega$, na malha de realimentação do Op-amp de forma a satisfazer a tensão máxima de $9,4\text{ V}$.

A frequência é muito elevada para ser gerada pelo microcontrolador que opera a uma frequência *standard* de 32 MHz. O sinal de 1 MHz é gerado através de um *Phase-Locked Loop* (PLL), o CD74HC4046A. Este circuito integrado contém um *Voltage-Controlled Oscillator* (VCO), cujo intervalo de frequência é controlado por um condensador e uma resistência externa. Atendendo à folha de especificações, os dois componentes são seleccionados para ajustar uma frequência de 1 MHz ao sinal.

4.4 Sonoforese: 2ª abordagem

O desenvolvimento é iniciado na fase de testes da primeira abordagem após se verificar que é possível fazer o *driving* de UTS de forma mais eficiente. A segunda abordagem implementa um circuito oscilador no qual o piezoelétrico em ressonância impõe a frequência do sinal no circuito. Esta abordagem é desenvolvida unicamente para a saída de 1 MHz. O esquemático eletrónico encontra-se na figura B.7 do apêndice e a nova PCB desenvolvida é apresentada na figura 4.7.

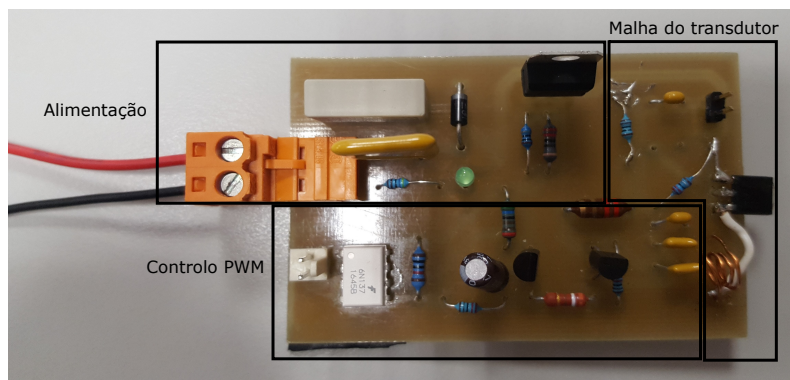


Figura 4.7: PCB desenvolvida na segunda abordagem ao projeto. Dimensões 72,64 x 47,24 mm.

Uma fonte de tensão debita uma tensão constante de 30 V no circuito. O transdutor sob o efeito da tensão, entra em regime instável e produz uma diferença de tensão aos seus terminais pelo efeito de piezoelectricidade. O condensador imediatamente à saída, quando carregado, permite o surgimento de picos de corrente que ativam o transístor. A alteração da corrente coloca o transístor em modo condutivo e em modo não-condutivo alternadamente. A comutação de estado do transístor gera um regime oscilatório de tensão aos terminais do transdutor que mantém o piezoelétrico em oscilação. A transição de estado ocorre de acordo com a frequência natural do piezoelétrico.

Em regime pulsado, no modo OFF da emissão, a adição de uma tensão na base transístor coloca este componente no modo de saturação. O transístor não comuta de estado e o piezoelétrico deixa de oscilar. Quando em modo ON, a tensão deixa de influenciar a malha do circuito oscilador e o piezoelétrico mantém-se em ressonância.

4.5 Iontoforese

O bloco destinado à emissão de corrente elétrica é alocado a um terceiro plano de terra individualizado, (figura 4.6). A eletrónica assente sobre este bloco é esquematizada de forma a cumprir os requisitos definidos ao nível de intensidade e do PWM para a corrente elétrica. O esquemático encontra-se no apêndice B.3.

A amplitude da corrente é primeiramente ajustada no bloco de controlo pelo DAC AD5428 que recebe um conjunto de dígitos binários do microcontrolador e gera uma tensão variável no intervalo de 0 a 5 V. À tensão de saída é adicionada um *offset* de 2,5 V introduzido pelo seguidor de tensão do integrado LM324. Na prática, a tensão V_{out} obtida à saída do bloco de controlo verifica-se estar compreendida no intervalo $[-7,80 \ 7,60]$ V.

O sinal atravessa o amplificador de isolamento ISO124U e é amplificado no LM675 em configuração não-inversora. O ganho A é configurado nas resistências da malha de realimentação e é determinado de acordo com a equação 4.5.

$$A = \frac{V_{out}}{V_{in}} = \frac{R_{10k}}{R_{4k7}} + 1 = \frac{147}{47} \quad (4.5)$$

Com esta configuração, a saída V_o do amplificador compreende teoricamente o intervalo aproximado de valores $[-24,40 \ 23,77]$ V. No entanto, nenhum Op-amp é ideal, e a saída do amplificador chega a atingir apenas alguns Volts de V_{ss} (tensão de alimentação negativa) e V_{cc} (tensão de alimentação positiva). Na prática, o limiar mínimo e máximo registados com o multímetro é $-23,09$ e $22,60$ V, respetivamente. Como segurança adicional, a passagem de corrente elétrica para os elétrodos é controlada por um relé entre a saída do circuito e a ligação aos elétrodos.

Um segundo andar isolado no mesmo plano de terra é direcionada para o ajuste do PWM, e para a seleção da polaridade da tensão aos terminais dos elétrodos. O sinal elétrico é transferido entre os dois planos de terra ao atravessar o *optocoupler* MOCD223. Os dois canais do *optocoupler* nunca são percorridos em simultâneo pela corrente. O sinal de entrada ativa apenas um dos canais de cada vez, permitindo a condução de corrente apenas num dos transístores 2N7002.

O transístor em modo de condução permite a passagem da tensão de 24 V do andar inferior para o andar superior, somando-se esta tensão à tensão de saída do Op-amp. Aos terminais dos elétrodos a tensão varia no intervalo $[0,91 \ 46,60]$ V, que contém o limiar de 30 V estudado na secção 2.3.1.4 para variar o nível de permeabilidade da pele.

O modulador delta-sigma AMC1203, converte a entrada diferencial analógica numa saída digital composta por um corrente de bits 0 e 1 (zero e um). A densidade de bits a 1, é proporcional à diferença de tensão na entrada, o que permite calcular a corrente elétrica efetivamente aplicada sobre a pele. O funcionamento do módulo é trabalhado aprofundadamente no desenvolvimento do *firmware*.

4.6 Sistema de controlo

4.6.1 Microcontrolador

O esquemático relativo à eletrónica de controlo é apresentado no apêndice B.4.

O modelo ATxmega128A4U-MH da *Atmel* é o *Microcontroller Unit* (MCU) selecionado para controlar as funcionalidades do projeto. Este integrado disponibiliza 34 pinos programáveis, 2 canais DAC e 12 canais ADC de 12 bits, duas interface SPI, uma interface USB, cinco canais UART/USART e requer uma tensão de entrada de 1,6 a 3,6 V. Destaca-se a sua frequência de operação máxima de 32 MHz.

Este modelo tem ainda à disposição a opção de utilização de relógio interno ou externo com PLL e *prescaler*, utilizado para reduzir um sinal elétrico de elevada frequência para uma frequência menor através de divisões inteiras. Esta característica é crucial para conseguir a emissão de um sinal de 20 kHz no canal de SBF.

A programação do próprio microcontrolador é realizada com recurso a um programador AVRisp mkii e o *plug-in* é feito através de um conector. Um LED SMD é colocado para *debug* do sistema.

4.6.2 Temperatura

A monitorização da temperatura é realizada através de um sensor LM60 que à saída apresenta uma tensão linearmente proporcional à temperatura, (6.25 mV/°C). A função de transferência característica deste sensor é descrita pela equação 4.6.

Tabela 4.3: Características do sensor de temperatura LM60.

Parâmetro	Valor	Unidades
Intervalo de detecção de temperatura	-40 a 125	$^{\circ}C$
Tensão de saída nominal	174 a 1205	mV
Tensão de alimentação V_s	2,7 a 10	V

$$V_o = (6,25 \text{ mV}/^{\circ}C \times T^{\circ}C) + 424 \text{ mV} \quad (4.6)$$

Na equação, T representa a temperatura em graus Celsius e V_0 é a tensão de saída. Outras características associadas a este sensor são apresentadas na tabela 4.3.

Este sensor não necessita de calibração externa e não exige um circuito complexo de condicionamento. O sinal analógico é recebido num canal ADC do microcontrolador, onde o nível de tensão é quantizado com 16 bits de resolução e avaliada num valor de temperatura recorrendo à equação 4.6.

4.7 Sistema de alimentação

A alimentação do protótipo é realizada por uma fonte de tensão externa que fornece 12 V em fase de *debug*. Um conversor DC-DC converte a energia elétrica obtida da bateria e faculta um nível de tensão de saída superior à tensão de entrada. Esta conversão é mais eficiente comparativamente à regulação linear de tensão, uma vez que permite dissipar potência não útil, como o calor, e assim aumentar a resistência da bateria. Os conversores VRA1212D e VRA1224D da *Mornsun* convertem a tensão de entrada de 12 V para 12 e 24 V, respetivamente.

A alimentação dos amplificadores de isolamento ISO124U é efetuada por meio dos reguladores lineares MC7812T e LM7912CT de três terminais, para obter uma tensão de 12 V positivos e negativos, respetivamente.

Capítulo 5

Firmware

O *firmware* refere-se à sequência de lógica de controlo do *hardware* executada no microcontrolador.

5.1 Configuração do ATXmega128A4U

O modelo ATXmega128A4U da Atmel dispõe de 128 KB de memória flash para armazenamento não-volátil, ou seja, não necessita de alimentação para manter a informação programada. Este microcontrolador disponibiliza um conjunto de funções especiais que fazem dele uma escolha razoável para iniciar um projeto que se propõe a requisitos muito diversificados. De entre estas funções destacam-se:

- Opção entre relógio interno e externo com PLL e *prescaler* ¹
- Controlador de interrupções programável com vários níveis de prioridade
- Interface de programação com capacidade de *debug*

Este microcontrolador possui 34 pinos I/O (*Input/Output*) programáveis distribuídos por 5 portos de comunicação. No projeto, são atribuídas várias ligações aos pinos I/O para executar as funções descritas em seguida.

¹Função que reduz a frequência do clock interno do MCU por um fator pré-determinado.

Porto A

PA0 a PA7 - Pinos atribuídos à comunicação paralela com o módulo AD5428;

Porto B

PB0 e PB1 - Ligação ao módulo LM60 para executar funções do ADC interno;

PB2 e PB3 - Saída de tensão do DAC interno para configurar a tensão fornecida aos terminais dos transdutores;

Porto C

PC0 e PC1 - Pinos destinados à comunicação paralela com o integrado AD5428;

PC5 a PC7 - Funções de comunicação SPI com o módulo AMC1203;

PDI

PDI DATA e PDI CLOCK - Pinos de programação;

Porto D

PD0 - Configuração de um sinal de 20 kHz através da função OC, que dispara uma saída a uma frequência fixa, sem interromper a execução das demais funções em execução;

PD1 - LED para *debug*;

PD2 e PD3 - Pinos para comunicação com o módulo FTDI FT232RL;

PD6 e PD7 - Pinos de controlo do PWM no processo de iontoforese;

Porto E

PE0 - Pino de ligação ao relé de segurança usado no processo de iontoforese;

PE2 e PE3 - Controlo da modulação de pulsos nos processos de sonoforese;

O esquemático do controlo encontra-se na figura B.4 do apêndice. As ligações dos blocos do *hardware* com o MCU são representadas na figura 5.1.

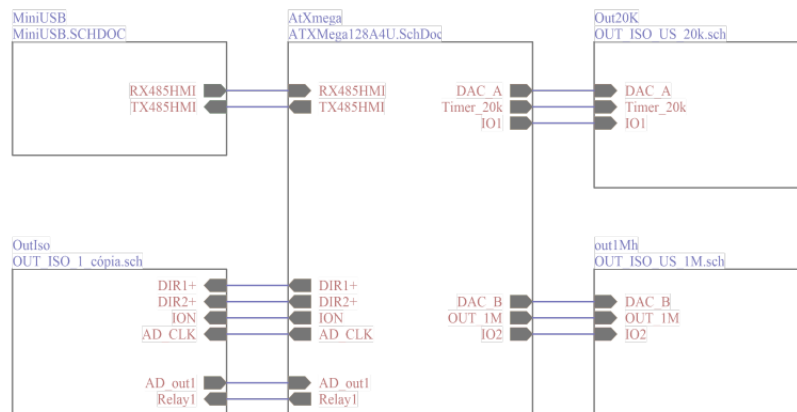


Figura 5.1: Esquema de ligações entre os blocos de *hardware*.

5.2 Organização do *firmware*

As funções programadas no microcontrolador englobam o ajuste do nível de corrente elétrica no módulo AD5428, a monitorização da corrente pelo módulo AMC1203, a polaridade da tensão fornecida e a ativação do relé, no que diz respeito à iontoforese. Relativamente à emissão de UTS é necessário estabelecer o controlo de potência fornecida, do PWM e da implementação de uma frequência fixa de 20 kHz no microcontrolador. As funções de controlo que são transversais aos dois processos englobam a monitorização de temperatura e a configuração da interface USB-UART.

O sistema é organizado hierarquicamente em camadas, denominadas “camadas de abstração”, que distribuem as tarefas por níveis de complexidade. As camadas de abstração por ordem crescente de prioridade das tarefas são:

HW: "Hardware"	Compreende todos os módulos de <i>hardware</i> que são controlados pelo sistema
HL: "Hardware Layer"	Funções do <i>firmware</i> que comandam diretamente os módulos de <i>hardware</i>
LL: "Logical Layer"	Funções do <i>firmware</i> que executam “operações lógicas” comandando os módulos da camada HL

AL: "Application Layer" Módulos de *firmware* que implementam toda a gestão do funcionamento do sistema

A título de exemplo, é apresentada a notação das funções para a monitorização da temperatura nas diferentes camadas de abstração:

- HW: Sensor de temperatura LM60 (implementa uma saída em tensão proporcional à temperatura ambiente);

- HL: Funções de controlo do ADC (lê o nível de tensão)

```
U16 HLADC_Ctrl(); //Reads voltage (V)
```

- LL: Determinação da temperatura e controlo lógico:

```
U16 LLCTRL_Ctrl_GetTemperatureUS(); //Returns temperature (°C)
```

```
void LLCTRL_Sonophoresis(); //Stop process if temperature < 41°C
```

A organização dos módulos nestas camadas pode ser consultada no apêndice D.1.

5.3 Módulo AD5428

O integrado AD5428 consiste num DAC de resolução de 8 bits com dois canais para saída de corrente. A sua configuração é realizada de modo que a entrada digital possa ser convertida num valor de tensão de saída até 1 V, igualmente distribuído por 2^8 níveis.

A intensidade da corrente é definida no intervalo $[0,1,5,0]$ mA, o qual, atendendo à resolução de uma casa decimal, contém 50 valores diferentes da intensidade de corrente que o operador pode seleccionar. Ao nível máximo de corrente corresponde o número máximo de bits de entrada do DAC. Quando o operador selecciona o nível de corrente, os dígitos binários são transmitidos por comunicação paralela entre o microcontrolador e o AD5428.

A transferência de dados tem início após a selecção do canal de saída. O pino *DAC* \bar{A}/B é colocado ao nível lógico 0 de forma a seleccionar o canal A. Quando um *byte*

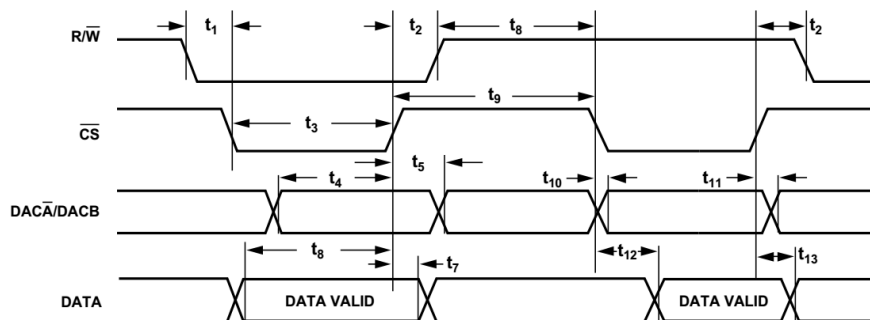


Figura 5.2: Configuração do módulo AD5428 - Diagrama de tempo.

é recebido, o pino \bar{CS} (*Chip Select*) é colocado igualmente no nível lógico 0 para carregar a informação. Após a receção do *byte*, o CS é colocado novamente ao nível lógico mais elevado, como sugerido na figura 5.2. O pino R/ \bar{W} (*Read/Not Write*) está constantemente ao nível lógico 0 para garantir que o módulo permanece em modo de escrita. Por cada ciclo do relógio é recebido um *byte* completo.

5.3.1 Comunicação paralela

Na comunicação são utilizadas n linhas paralelas entre si, cada uma para transferência de 1 bit. Os n bits são apresentados à entrada do recetor em simultâneo. Em relação aos protocolos de comunicação em série cuja transferência de bits ocorre à mesma velocidade, este protocolo pode ser até n vezes mais rápido. No entanto, são necessárias n ligações elétricas na camada de suporte físico para transportar os dígitos binários entre emissor e recetor.

5.4 Módulo AMC1203

O AMC1203 é um modulador delta-sigma que apresenta à sua saída uma sequência de bits 0 e 1 (zero e um). Por *default*, o *clock* interno deste sistema apresenta uma frequência de 10 MHz, o que lhe permite debitar 1 *bit* a cada ciclo de 100 ns. Este componente pode realizar conversões de média a elevada resolução com uma taxa de amostragem (f_{os}) de 256.

Dada a elevada taxa de conversão A/D, ocorrem erros de quantização. Por reco-

mendação da ficha de especificações, é construído um filtro passa-baixo digital para aumentar a *Signal-to-noise ratio* (SNR) e, por conseguinte, otimizar a performance deste módulo. Este filtro é utilizado para transformar a sequência de bits resultante da taxa de amostragem elevada (taxa de sobreamostragem) numa corrente de bits proveniente de uma amostragem hipotética a uma taxa menor. Este processo também é conhecido por *dizimação*. Tendo em conta o fator de sobreamostragem ou *Over Sampling Ratio* (OSR) de 256, pode encontrar-se a frequência de amostragem originalmente requerida. Atendendo à equação 5.1, esta frequência toma o valor de 39063 Hz, o que se traduz num número de amostras correspondente a 4883 *bytes*.

$$f_{os} = OSR.f_s \Leftrightarrow f_{CLK} = OSR.f_s \quad (5.1)$$

Este módulo tem duas entradas para ligação a uma resistência de *sensing*. A diferença de tensão nos terminais da resistência é apresentada à entrada do módulo que produz à saída um *buffer* de bits, de tal forma que a densidade de dígitos a 1 é proporcional ao valor diferencial de tensão. A saída em forma de dígitos binários é interpretada ao nível do controlo.

De acordo com as especificações, uma densidade de bits a 1 igual a 75% equivale a um valor de tensão de 560 mV. A tensão nos terminais da resistência de *sensing* é avaliada através do cálculo da densidade de bits a 1. A ponderação final da corrente média é realizada recorrendo a um filtro de média móvel sobre 30 valores de corrente adquiridos de forma consecutiva.

A sequência de bits flui continuamente, pelo que o MCU tem que, de alguma forma, recolher e interpretar a informação recebida. Para essa tarefa, é utilizada a função *Direct Memory Access* (DMA) do MCU para lidar com a transferência automática de dados provenientes do AMC1203.

5.4.0.1 Nova configuração do módulo AMC1203

O filtro de dizimação não permitiu obter valores consistentes com os valores de corrente verificados no multímetro de bancada. Desta forma, o filtro digital foi programado de novo com um número de *bytes* inferior ao encontrado pelo cálculo do

fator de dizimação (40, 128, 1000 *bytes*). Não obstante, foi colocado ainda um condensador em paralelo com a resistência de *sensing* de forma a reproduzir um filtro passa-baixo físico. Dado que as alternativas até então não mostraram resultados próximos ao valor de corrente observado no multímetro, e tendo-se verificado que a tensão medida aos terminais da resistência de *sensing* não apresenta um comportamento linear, partiu-se, por fim, para a realização de uma aproximação polinomial.

A partir da emissão de corrente elétrica durante 1 minuto, verificou-se qual a soma de bits a 1, de segundo a segundo, na saída do AMC1203. Esta soma foi obtida para seis valores diferentes de corrente previamente estabelecidos e conferidos com o auxílio do multímetro de bancada. A soma de bits a 1 constitui a variável independente, S_1 . Com estes valores procedeu-se à construção do polinómio de grau 3 para obter os quatro coeficientes (c_1 , c_2 , c_3 e c_4) do polinómio e, assim, prever o valor de corrente elétrica, C , efetivamente aplicado na pele. A corrente é o resultado do polinómio 5.3.

$$C = c_1 S_1^3 - c_2 S_1^2 + c_3 S_1 + c_4 \quad (5.2)$$

$$C = (1,25 \times 10^{-5}) S_1^3 - (2,47 \times 10^{-2}) S_1^2 + (26,53) S_1 - 8,72 \times 10^3 \text{ (mA)} \quad (5.3)$$

5.4.1 Controlo DMA

O controlo DMA é utilizado pelo MCU para transferir dados entre módulos de *hardware* sem ocupar tempo de processamento. O MCU dá início a uma transferência e pode prosseguir com outras operações em paralelo enquanto a transferência decorre, até que uma interrupção é gerada pelo controlo DMA para terminar a transmissão. Esta característica é vantajosa para fornecer ou recolher informação da memória RAM a uma taxa de transferência elevada. Na figura 5.3 é esquematizada a transação DMA de 24 *bytes*.

Neste projeto o microcontrolador apresenta 4 canais DMA disponíveis. Um destes canais é utilizado para recolher a corrente de bits do módulo AMC1203. A receção de dados é realizada em *bursts* de 1 *byte*, em blocos de 4883 *bursts*. Não é utilizada a repetição de blocos, pelo que uma simples transação envolve a receção de um total

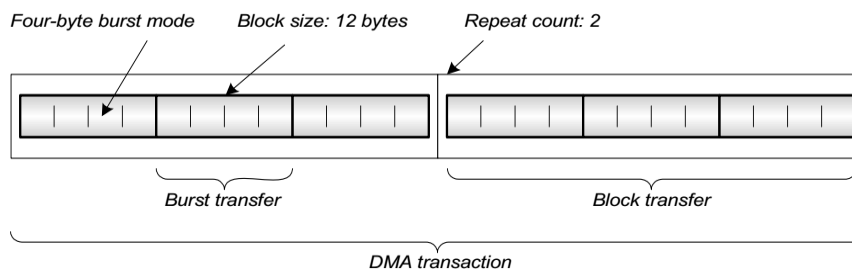


Figura 5.3: Transação de dois blocos, cada um com 3 *bursts* de 4 *bytes*.

de 4883 *bytes*, que corresponde ao número necessário de amostras introduzido pelo fator de dizimação do filtro. Uma nova transação é iniciada sempre que é ativada a interrupção no periférico ligado ao referido módulo, o que é configurado para acontecer duas vezes por segundo. No *software*, esta taxa de atualização permite observar o valor de corrente sempre atualizado de segundo a segundo.

5.5 Módulo FTDI FT232RL

Este módulo constitui a interface USB para comunicação entre o CPU e o microcontrolador. Por outras palavras, é a interface que traduz a informação enviada do *software* para o *firmware*, e vice-versa.

A comunicação entre o computador e a placa é realizada através da transferência de uma sequência de *bytes* de comprimento fixo. O primeiro *byte* corresponde a um comando conhecido e fornece informação sobre o tipo de dados que a sequência transporta. Os dois *bytes* finais correspondem ao resultado do código *Cyclic Redundancy Check* (CRC) utilizado para verificação da integridade da mensagem após transferência, quer no lado emissor quer no lado do recetor. Desta forma, o *byte* inicial, os dois *bytes* finais e o número total de *bytes* são utilizados como parâmetros da validação de entrada de dados. A estrutura da mensagem é esquematizada na figura 5.4. O *byte* inicial de cada mensagem, *cmd*, pode tomar os seguintes valores:

- **0x01**: Sequência que transporta informação relativa à sonoforese 20 kHz;
- **0x02**: Sequência que transporta informação relativa à sonoforese 1 MHz;
- **0x03**: Sequência que transporta informação relativa à iontoforese;

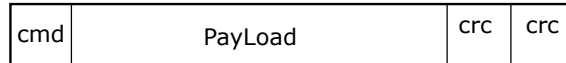


Figura 5.4: Sequência de *bytes* modelo utilizada na comunicação em série.

- **0x04**: Indica os processos selecionados para o tratamento;
- **0x05**: Indica o início ou o fim dos processos de sonoforese;
- **0x06**: Indica o início ou o fim do processo de iontoforese;
- **0x07**: Sequência que transporta informação de atualização dos parâmetros de iontoforese no decorrer do tratamento;

Cada *byte* corresponde a um número inteiro hexadecimal. A informação contida nas sequências relativa ao processo de sonoforese, por ordem, é:

Intensidade de emissão (Int): $[0,1, 10] W.cm^{-2}$
 (1 *byte* para alocar um número até 100, que será dividido por 10 para criar um *float*)
 Ex.: 100 \rightarrow 10,0 $W.cm^{-2}$

Modo de emissão (Md): Pulsado (boolean 0) ou Contínuo (boolean 1)

Frequência de pulsos (PPH e PPL): $[10, 60000]$ ms
 (Mín. 2 *bytes* para alocar um inteiro até 60000)

Ciclo de trabalho (DC): $[0 100]$ %
 (Mín. 1 *byte* para alocar um inteiro até 100)

Intervalo de tempo (t): $[1, 60]$ min
 (Mín. 1 *byte* para alocar um inteiro até 60)

A sequência de *bytes* para os processos de sonoforese resulta nas sequências definidas na figura 5.5, alíneas a) e b).

No processo de iontoforese, o segundo *byte* é substituído pela intensidade da corrente e o terceiro *byte* define a polaridade da tensão:

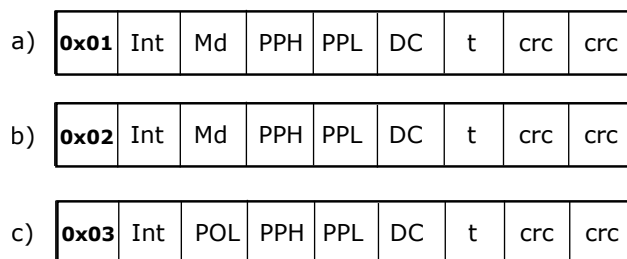


Figura 5.5: Sequência de *bytes* modelo para a) sonoforese 20 kHz, b) sonoforese 1 MHz e c) iontoforese.

Intensidade da corrente (Int): [0,1, 5,0] mA

(1 *byte* para alocar um número até 50, que será dividido por 10 para criar um *float*)

Ex.: 50 → 5,0 mA

Polaridade da tensão (POL): Catodal (boolean 0) ou anodal (boolean 1)

No início de cada tratamento, a primeira sequência a ser enviada (figura 5.6 alínea a) contém a informação que indica quais os processos que farão parte do tratamento:

Seleção sonoforese 20 kHz: Boolean 0 (processo não selecionado) ou 1 (processo selecionado);

Seleção sonoforese 1 MHz: Boolean 0 (processo não selecionado) ou 1 (processo selecionado);

Ordem dos processos de sonoforese: Boolean 0 (emissão consecutiva) ou 1 (emissão simultânea);

Seleção iontoforese: Boolean 0 (processo não selecionado) ou 1 (processo selecionado);

Seguem-se as sequências com a informação de cada processo (figura 5.5) e, por fim, a sequência que fornece a instrução de início ou, a qualquer momento, a instrução de interrupção do tratamento (figura 5.6, alíneas b) e c)).

Estado do processo (St): Boolean 1 (inicia a emissão) ou 0 (termina a emissão);

a)	0x04	S20	S1	Ord	ION	00	00	crc	crc
b)	0x05	St	00	00	00	00	00	crc	crc
c)	0x06	St	00	00	00	00	00	crc	crc

Figura 5.6: Vetores de *bytes* com dados sobre a) tipo de tratamento, b) início/fim da sonoforese e c) início/fim iontoforese.

Tabela 5.1: Conteúdo dos vetores de resposta do *firmware* durante o tratamento.

Sonoforese		Iontoforese	
Intensidade	(1 <i>byte</i>)	Corrente (pelo AMC1203)	
Modo	(1 <i>byte</i>)	Polaridade	
Ciclo de trabalho	(1 <i>byte</i>)	Ciclo de trabalho	
Frequência de Pulsos	(2 <i>bytes</i>)	Frequência de Pulsos	
Tempo de emissão	(1 <i>byte</i>)	Tempo de emissão	
Temperatura	(2 <i>bytes</i>)	Temperatura	
Tempo restante	(2 <i>bytes</i>)	Tempo restante	

Por outro lado, cada vez que uma sequência é recebida no nível de *firmware*, é gerado um conjunto de três sequências de resposta com informação relativa ao estado atual de cada um dos processos. Estas sequências possuem cada uma 13 *bytes*. Para além do *byte* inicial identificador e dos 2 *bytes* finais de CRC, a informação contida no vetor de resposta do *firmware* é representada na tabela 5.1.

5.5.1 Comunicação UART

A comunicação *Universal Asynchronous Receiver/Transmitter* (UART) é utilizada para transferência de informação entre dois sistemas através de duas vias de comunicação em série:

- **TX**: Corresponde à linha de transmissão de dados
- **RX**: Corresponde à linha de receção de dados

Tabela 5.2: Parâmetros de configuração do protocolo UART e respectivos valores.

Baud Rate	Taxa de transmissão (nº de bits por segundo)	9600
Data bits	Número de bits a enviar	8
Stop bits	Bits de paragem, indica o fim da transmissão de um pacote de dados	1
Paridade	Sincronização e verificação da integridade dos dados após a transmissão	Par

A comunicação dita assíncrona não necessita da intervenção de um sinal de *clock* para estabelecer o início e fim de cada *bit* de informação. Este protocolo depende da utilização de bits específicos para para sincronizar o início e o fim de cada *byte*. O formato de dados e a velocidade de transmissão são configuráveis e devem fazer-se corresponder nos dois dispositivos em comunicação, (tabela 5.2). No projeto, a comunicação UART é utilizada entre o FT232R e o CPU.

5.6 Modulação do sinal

A modulação em frequência do sinal de 20 kHz é realizada com base no princípio de PWM. Um pino OC do microcontrolador é colocado consecutivamente a *low* e a *high* durante a emissão. A transição periódica do estado do pino é estabelecida para uma frequência de 20 kHz. A transição de estado gera uma onda de tensão pulsada, cuja ciclo de repetição de pulsos corresponde à frequência de comutação do pino.

O controlo do período de repetição de pulsos e do ciclo de trabalho do sinal em iontoforese e na 1ª abordagem da sonoforese é realizado através da modulação de um sinal gerado ao nível de outro pino OC do MCU. Um pino OC do microcontrolador é colocado a *low* durante o tempo ON, e a *high* durante o tempo OFF da transmissão. A transição periódica do estado do pino gera uma onda de tensão pulsada, cuja largura do pulso corresponde ao tempo ON de transmissão.

No caso da sonoforese, a onda de tensão gerada e a onda de frequência do sinal encontram-se no *optocoupler* 6N137. Este componente executa o AND lógico sobre a duas ondas de tensão.

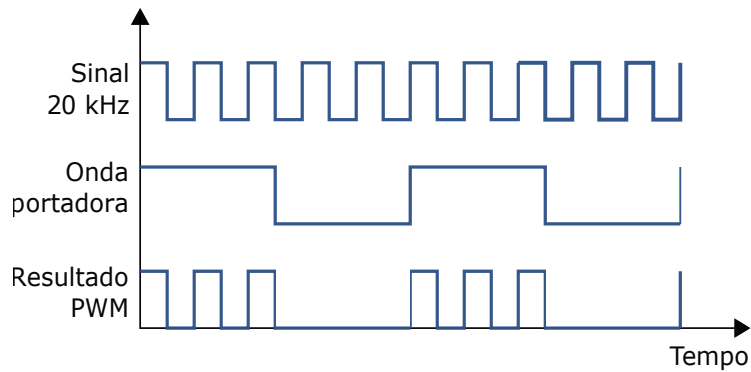


Figura 5.7: Configuração do PWM de um sinal de 20 kHz.

O diagrama da figura 5.7, ilustra o resultado desta modulação com o sinal de 20 kHz.

Para abranger o intervalo amplo de largura de pulso definido nos requisitos, [0,1 60000] ms, são configurados vários passos para estabelecer os períodos de tempo a ON e OFF.

1. Redução da frequência do *clock* do MCU. Para uma resolução de $100 \mu s$, o período de $32 \mu s$ do *clock* é multiplicado por um factor de 3,125 - *prescaler*;
2. Períodos PRP: quantos períodos de $100 \mu s$ contém um período de repetição de pulsos;
3. Períodos ON: quantos períodos de $100 \mu s$ contém o tempo ON de transmissão do sinal;
4. Períodos OFF: quantos períodos de $100 \mu s$ contém o tempo OFF da transmissão;

Quando o número de períodos de $100 \mu s$ ultrapassa o valor de 65536, as variáveis anteriores são armazenadas em variáveis de 16 bits:

5. Períodos¹⁶ PRP: quantos períodos PRP estão contidos em 16 bits;
6. Períodos¹⁶ ON de 16 bits: quantos Períodos ON estão contidos em 16 bits;
7. Períodos¹⁶ OFF de 16 bits: quantos Períodos OFF estão contidos em 16 bits;

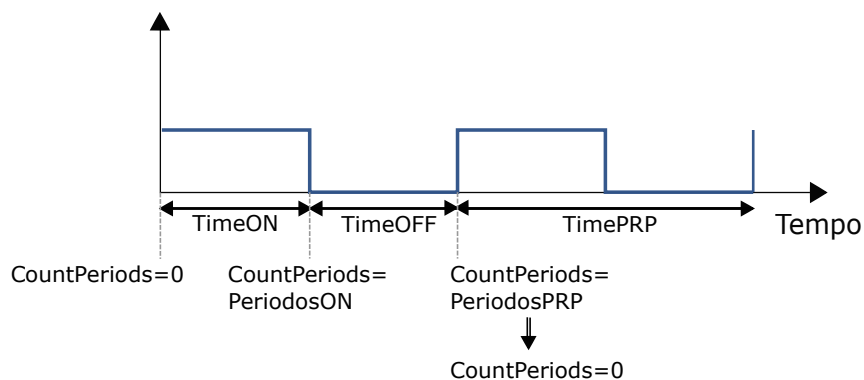


Figura 5.8: Modulação do sinal no modo de transmissão de pulsos.

Na programação é definida uma variável, *countPeriods*, cujo valor incrementa uma unidade a cada $100 \mu s$, de forma a contar o número de períodos ao longo do tempo. O ciclo inicia com a transmissão de um pulso. Quando a variável *countPeriods* é igual ao valor de Períodos ON, o pino OC é colocado a *high* e a transmissão do pulso termina. A variável continua a incrementar até ao valor de Períodos PRP. Neste ponto, o pino OC é colocado a *low* e o ciclo repete-se, (figura 5.8).

Na segunda abordagem ao *driving* de ultrassons, a transmissão de sinal no circuito oscilador é interrompida periodicamente para criar diferentes níveis de energia (como proposto na secção 4.1.2, 2ª abordagem). A modulação de pulsos é gerada de forma idêntica através da comutação de estado de um pino OC do microcontrolador. A largura do pulso é fixa e igual a 6 ms, e o período de repetição de pulsos é variável. Numa experiência inicial são criados 6 níveis de energia, (tabela 5.3).

Tabela 5.3: Níveis de energia por modulação do sinal - 2ª abordagem sonoforese.

Nível	Tempo ON (ms)	PRP (ms)	Períodos PRP
1	6	48	8
2	6	42	7
3	6	36	6
4	6	30	5
5	6	24	4
6	0,1	0,5	5

Capítulo 6

Software

O desenvolvimento de *software* constitui a última parte lógica do projeto e é o meio pelo qual o utilizador opera o sistema. No *software* os dados do tratamento são interpretados pelo processador e carregados na memória RAM em execução. O principal propósito é criar uma interface que permita ao utilizador interagir com o sistema de forma a:

- inicializar o dispositivo
- seleccionar o tipo de tratamento
- ajustar os parâmetros físicos referentes a cada processo
- monitorizar o tempo de tratamento, temperatura superficial e a corrente elétrica
- interromper o tratamento a qualquer momento

O *software* é realizado no ambiente de desenvolvimento (IDE) *Microsoft Visual Studio* com recurso às ferramentas *.NET Framework* e à linguagem C# (C Sharp).

O Dispositivo Médico (DM) para aplicação de fármaco está dependente da utilização simultânea de um processador auxiliar (*notebook, tablet, outro*) que inclui uma interface digital para operar o dispositivo. A interface permite ao utilizador inicializar o DM e configurar os parâmetros de tratamento.

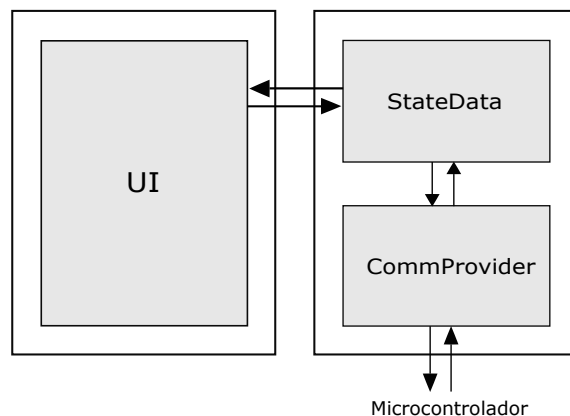


Figura 6.1: Esquema de relações entre a parte gráfica e a parte funcional do desenvolvimento do *software*.

O desenvolvimento do *software* é iniciado com a implementação da estrutura de suporte, nomeadamente, a construção das classes *CommProvider*, *StateData* e *User Interface* (UI). A classe UI envolve a criação de uma parte gráfica, que consiste na informação visual apresentada ao utilizador. A informação para operar o sistema é tratada na parte funcional que inclui as classes *CommProvider* e *StateData*. A informação é requisitada ou armazenada na memória RAM através da classe *StateData*. A *CommProvider* faz a ponte de informação entre a memória e as trocas com o microcontrolador ao nível do *firmware*. O esquema 6.1 mostra a relação entre classes.

6.1 *User Interface*

A *Extensible Application Markup Language* (XAML) é o idioma por trás da apresentação visual desta aplicação, tal como o HTML tende a ser o idioma por trás da apresentação visual de uma página Web. Em XAML, o código é desenvolvido por meio de instruções expressas diretamente por *tags* que permitem trabalhar o *design* da aplicação. A interface é apresentada na forma de um único menu com botões de seleção intuitivos, permitindo uma rápida familiarização e agilidade na utilização do DM. O menu é apresentado na figura 6.2.

Ao utilizador são apresentados seis campos para configurar o tratamento.

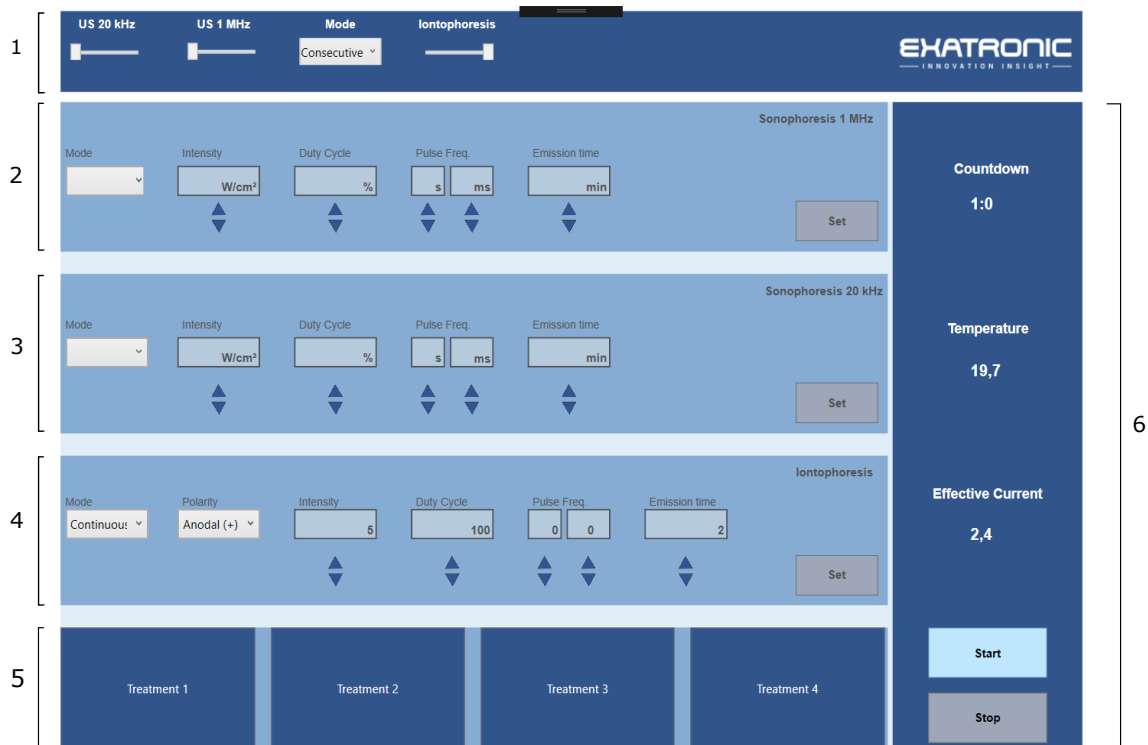


Figura 6.2: Apresentação da Interface.

1. O operador seleciona os processos que farão parte do tratamento completo - SFE e/ou SBF e/ou iontoforese.
2. O operador configura os parâmetros da SFE.
3. O operador configura os parâmetros da SBF.
4. O operador configura os parâmetros da iontoforese.
5. Selecionar um tratamento *standard* de entre quatro possíveis. Neste caso, o operador não necessita de ajustar os campos 1, 2, 3 e 4.
6. Iniciar ou interromper o tratamento a qualquer instante nos botões *Start* e *Stop*, respetivamente.

Variáveis como o tempo restante para a conclusão do tratamento, a temperatura à superfície da pele e a corrente efetivamente aplicada na superfície do eletrodo, são exibidas no mesmo campo do ecrã.

Tabela 6.1: Métodos da interface (I) e funcionais (F) da CommProvider.

Método	Tipo	Propósito
connect()	I	Estabelecer a conexão com a porta COM
SerialPortDispatch()	I	Fornece um mecanismo de repetição ao envio das mensagens
readAsync()	F	Mecanismo interno de recepção de mensagens da porta série
writeAsync()	F	Mecanismo interno de envio de mensagens para a porta série
SerialPortDispatcher()	F	Envio de mensagens por eventos no StateData

6.2 Parte Funcional

6.2.1 CommProvider

Os métodos implementados nesta classe podem ser agrupados nos métodos de interface com a própria classe, isto é, mecanismos internos de gestão das variáveis da própria classe, e nos métodos funcionais que operam e relacionam as variáveis do sistema em geral, (tabela 6.1).

Na interface com o *firmware*, as sequências de dados apresentadas na secção 5.5 são enviadas e recebidas através da porta Comm. Os parâmetros seleccionados na UI são reunidos na sequência, a qual é adicionada a uma lista de espera. Para fornecer um nível de confiabilidade na comunicação da porta série é implementado o método de Dispatcher que consiste num mecanismo automático de tentativas de envio, composto pelos seguintes elementos: Dispatcher, DispatchCmd, DispatchNext e DispatcherTimeout. O Dispatcher é executado a cada 250 ms verificando se existem mensagens na lista para serem enviadas, se existirem o dispatcher irá enviar a primeira mensagem da lista e incrementar o DispatcherTimeout. O DispatchCmd é o método utilizado para adicionar uma nova mensagem à lista Quando uma resposta a uma mensagem é recebida, o método DispatchNext é invocado para remover a primeira mensagem da lista; este método é também invocado no caso de o Dispatcher dar timeout, ou seja, terem sido feitas x tentativas sem ter sido invocado o DispatchNext. O método DispatchNext reinicia o DispatcherTimeout.

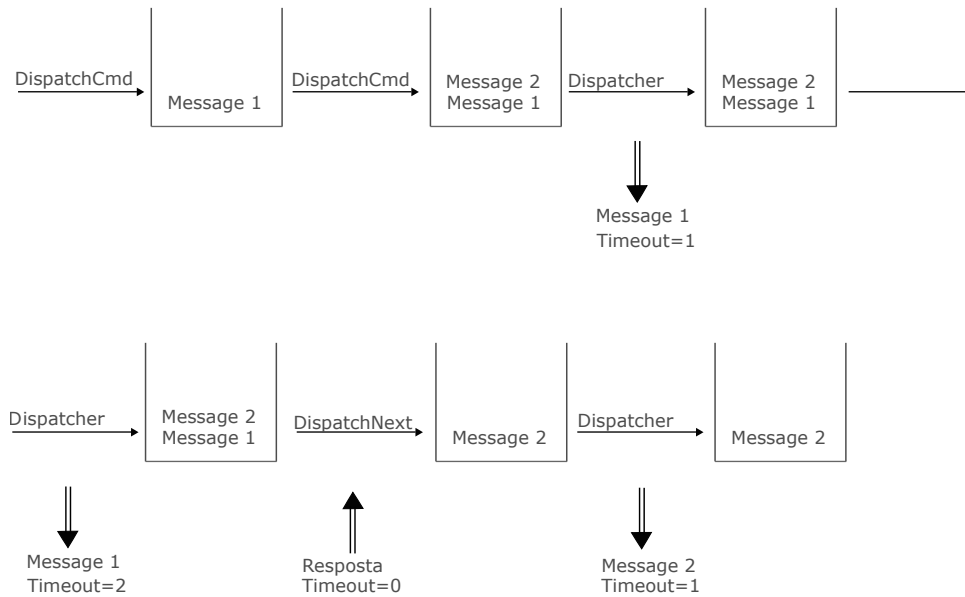


Figura 6.3: Funcionamento do mecanismo Dispatcher.

Por cada sequência enviada, o *firmware* responde com uma sequência de volta. O método *delegate* permite implementar uma interface que responde a eventos de leitura da porta série evitando que no *StateData* seja necessário implementar um método de *pooling* à leitura da porta série. Através do mecanismo de *delegate* é possível associar uma função externa à classe que é invocada sempre que ocorre um determinado evento, neste caso, de recepção da porta série. A função que é chamada sempre que são recebidas mensagens na porta série é a *parseData* (na classe *StateData*) que é responsável por processar as mensagens recebidas.

6.2.2 StateData

De forma semelhante à classe *CommProvider*, os métodos implementados nesta classe podem ser agrupados em métodos funcionais e métodos de interface com a *CommProvider* e a *UI*, (tabela 6.2).

O bloco *StateData* possui três estruturas principais que armazenam os parâmetros referentes a cada processo: sonoforese 20 *kHz*, sonoforese 1 *MHz* e iontoforese. O estado de cada uma destas estruturas é atualizado com base nos parâmetros que efetivamente vigoram no protótipo, a partir das sequências recebidas na *CommProvider*. A atualização é executada por meio do método *parseData*, invocado pelo

Tabela 6.2: Métodos da interface (I) e funcionais (F) do StateData.

Método	Tipo	Propósito
set()	I	Configura um parâmetro da sequência de envio
get()	I	Obter o valor em vigor de um parâmetro
keepAlive()	F	Solicita sequências com informação atualizada
parseData	F	Atualiza a informação de cada um dos processos

delegate da CommProvider.

A informação de cada estrutura é atualizada através do método `keepAlive`, responsável por enviar uma sequência que, ao nível da porta série, solicita uma resposta de volta do *firmware*. Ainda na interface com a CommProvider, as sequências enviadas são configuradas por meio do mecanismo `set` que define cada um dos parâmetros da sequência de envio.

Na figura 6.4 é apresentado um *user case* com os passos que o utilizador terá de tomar para configurar o tratamento com iontoforese anodal, modo pulsado (50 ms, 25%), de amplitude 2,5 mA durante 2 minutos. O operador deve primeiro seleccionar o processo de iontoforese no *slidind button* do campo indicado com o número 1. No campo número 2 deve ser seleccionado o modo de transmissão e no campo 3 o tipo de polaridade através do *drop-down button*. Nos campos de 4 a 8, o operador utiliza os *push button* de forma triangular para incrementar ou decrementar os parâmetros de amplitude da corrente, ciclo de trabalho, período de repetição de pulsos e tempo de tratamento, respetivamente. Por fim, deve seleccionar o campo 9 e, estando certo de que os elétrodos se encontram na disposição ideal, pode iniciar efetivamente o processo seleccionando a opção *Start* do campo 10.

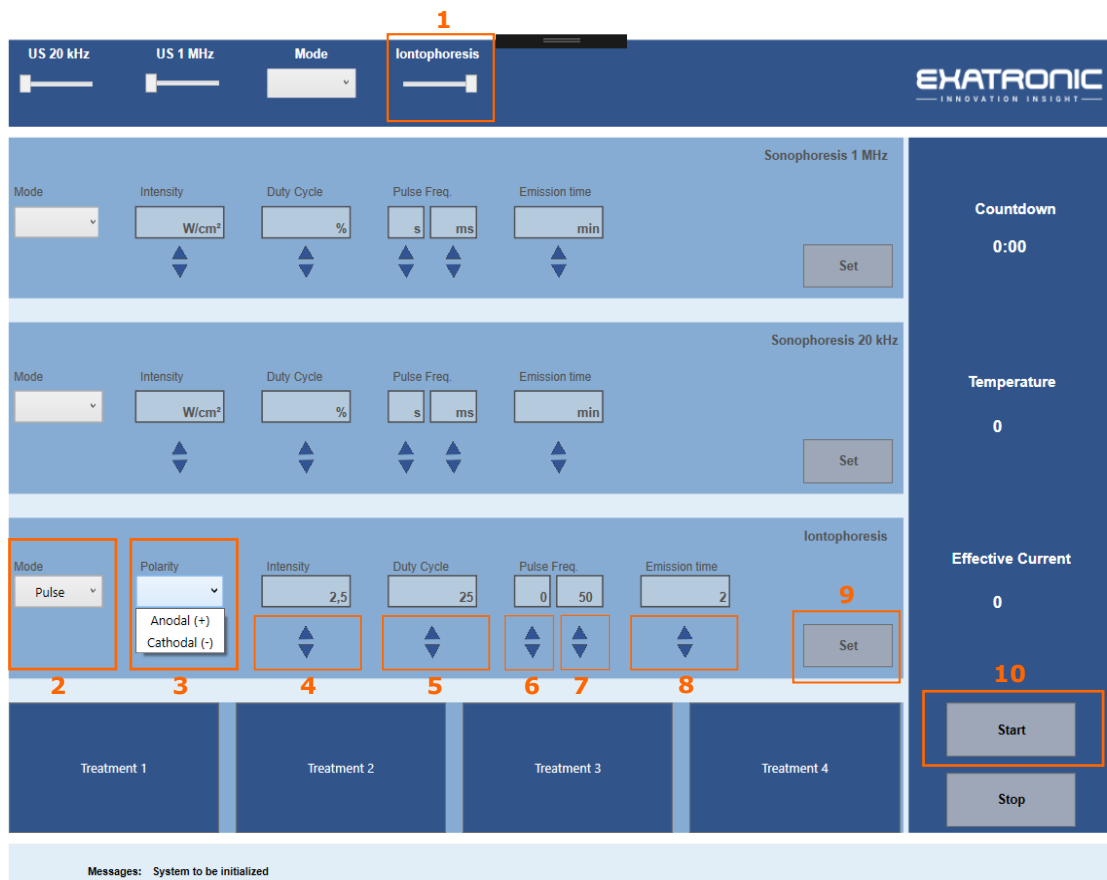


Figura 6.4: *User case.*

Capítulo 7

Resultados e Discussão

O foco deste projeto está centrado no desenvolvimento do *hardware* e *firmware* de suporte a um DM que executa os processos de sonoforese e iontoforese. Os testes realizados têm como objetivo observar se são cumpridos os requisitos inicialmente idealizados no Capítulo 3.

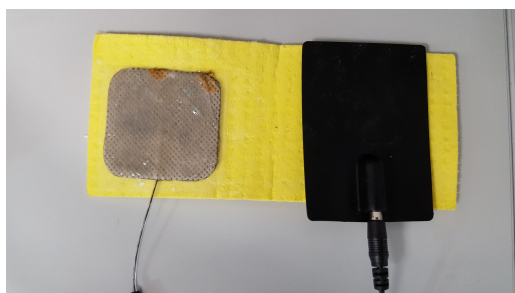
7.1 Testes de desempenho

7.1.1 Iontoforese

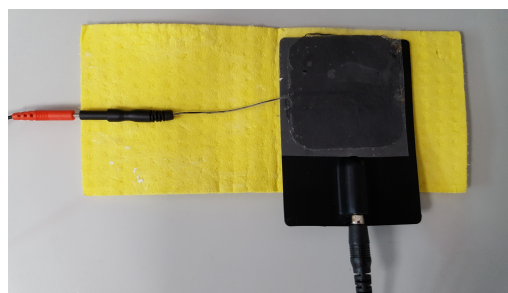
Os testes de performance ao sinal elétrico compreendem a verificação das condições e dos intervalos de valores definidos na tabela 3.4, do Capítulo 3. Para efeitos de teste, na tabela 7.1 são apresentadas possíveis combinações dos parâmetros de ajuste do processo de iontoforese. De forma a avaliar as condições de 1 a 7, são utilizados os elétrodos apresentados na secção 4.1, na disposição ilustrada na figura 7.1(b). A validação é realizada com base na tensão observada entre os dois elétrodos, através de um osciloscópio, e na corrente elétrica verificada no eléctrodo ativo, medida com um multímetro de bancada. O esquema de medição e as imagens da bancada de teste são apresentados nas figuras E.1 e E.3 do apêndice.

Tabela 7.1: Condições de teste da iontoforese. (PRP: Período de repetição pulsos; DC: Ciclo de trabalho; NA: Não aplicável; Pol: Polaridade; C: Contínuo; P:Pulsado; An: Anodal; Cat: Catodal)

	Caso	Modo	Pol	I (mA)	PRP (ms)	DC (%)
1	Máxima amplitude da corrente	C	An	5,0	NA	NA
2	Mínima variação da amplitude	C	An	4,9	NA	NA
3	Variação da polaridade	C	Cat	2,5	NA	NA
4	Mínima amplitude da corrente	C	An	0,1	NA	NA
5	Máximo PRP	P	An	5,0	60000	40
6	PRP na escala de tempo de ms	P	An	2,5	100	25
7	PRP com a mínima amplitude da corrente	P	An	0,1	10	1



(a) Eléttrodo ativo com gel eletrocondutor.



(b) Disposição dos eléttrodos em fase de testes.

Figura 7.1: Eléttrodos utilizados para teste do processo de iontoforese.

7.1.1.1 Caso 1 - Máxima amplitude da corrente

No caso 1 é definido na interface, figura 7.2, o valor máximo de 5 mA previsto nos requisitos. Nos testes mediu-se a corrente e a tensão produzidas à saída do bloco de iontoforese com os eléttrodos, (figura 7.3). Os eléttrodos representam uma carga no circuito que reduz o valor de corrente efetivamente aplicado. Posto isto, tornou-se necessário fazer um ajuste à percentagem de níveis discretos do AD5428 no *firmware*, de forma a recuperar o valor esperado de corrente. A figura 7.4 é o resultado do caso 1, após o ajuste. Os testes prosseguiram com a nova modificação.

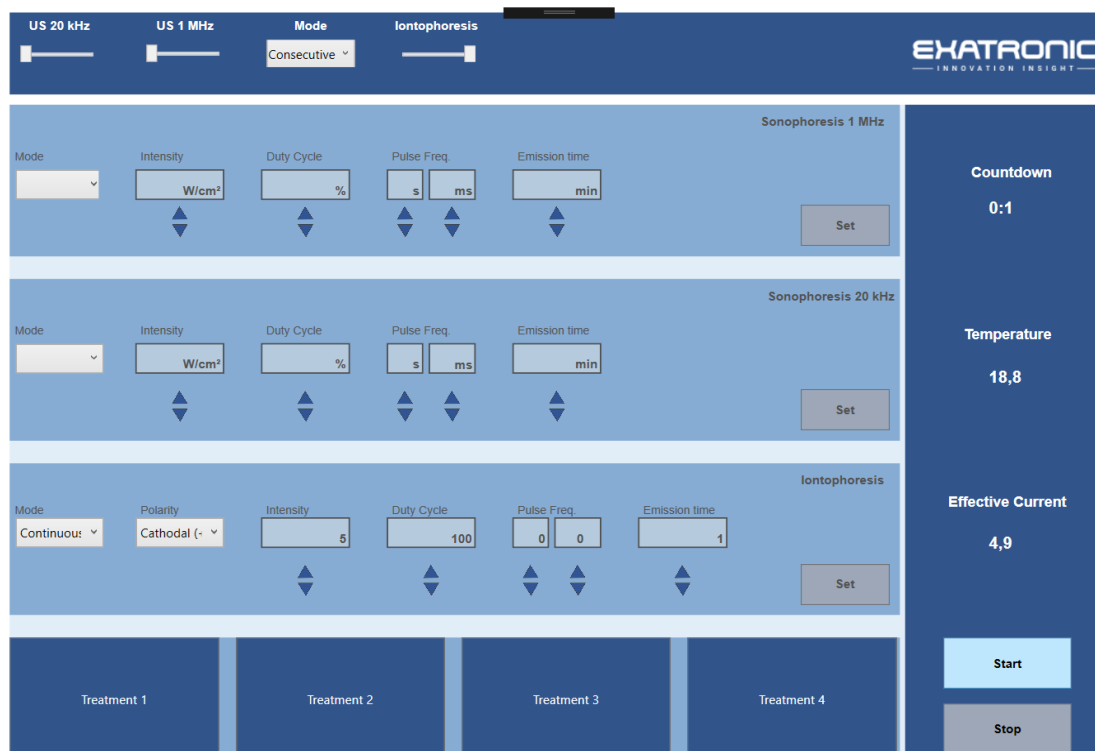


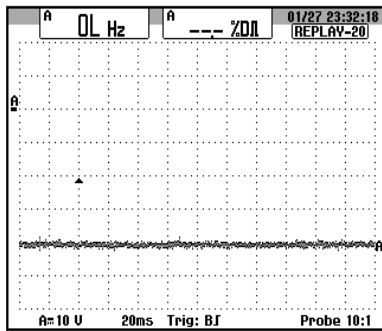
Figura 7.2: *User interface* com os parâmetros de configuração do caso 1 de testes.

Os resultados dos casos 4, 5 e 6 são apresentados nas figuras 7.5, 7.6, 7.7.

7.1.1.2 Caso 7 - PRP com a mínima amplitude da corrente

Nas condições do caso 7, onde é definido o patamar mínimo da emissão pulsada, seria esperado observar um pulso de $0,1\text{ ms}$ com uma corrente de $0,1\text{ mA}$ a cada 10 ms . No entanto, este pulso só começa a ser visível a partir de uma intensidade de corrente de $0,2\text{ mA}$, (figura 7.8). No esquema eletrónico, após amplificação do sinal, a corrente segue através de uma de entre duas resistências até aos elétrodos. No entanto, a segunda resistência não contribui com uma impedância infinita, pelo que se pode verificar um ligeiro acréscimo no valor da tensão aos terminais. Se o acréscimo é superior à tensão correspondente ao valor mínimo de corrente, então o patamar mínimo de tensão não é observável. Para testar esta hipótese, mediu-se a corrente no eléctrodo configurando uma intensidade nula da corrente. Configurar uma corrente nula ou o valor mínimo de $0,1\text{ mA}$, resultou igualmente no valor de $0,1\text{ mA}$.

CAPÍTULO 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

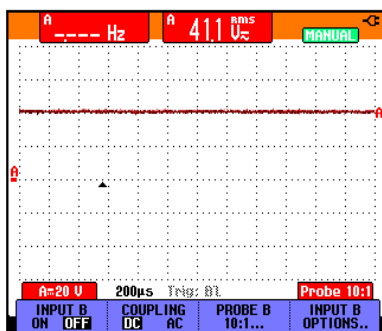


(a) Tensão no osciloscópio.

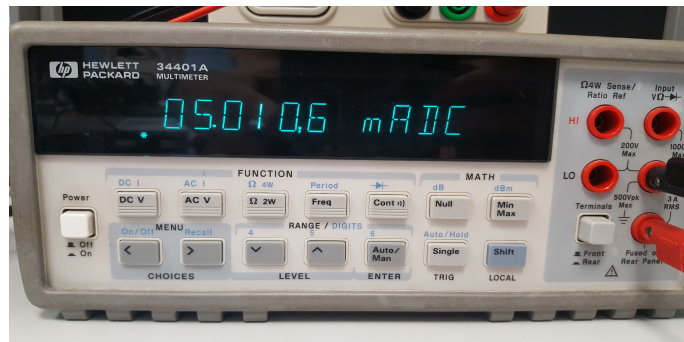


(b) Corrente elétrica no multímetro de bancada.

Figura 7.3: Caso 1 - Performance do bloco de iontoforese sem ajuste.

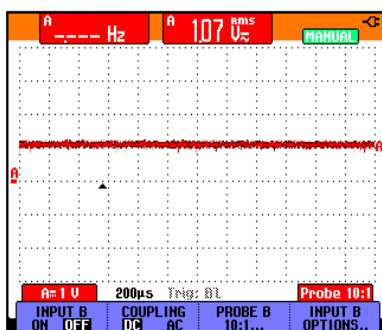


(a) Tensão no osciloscópio.

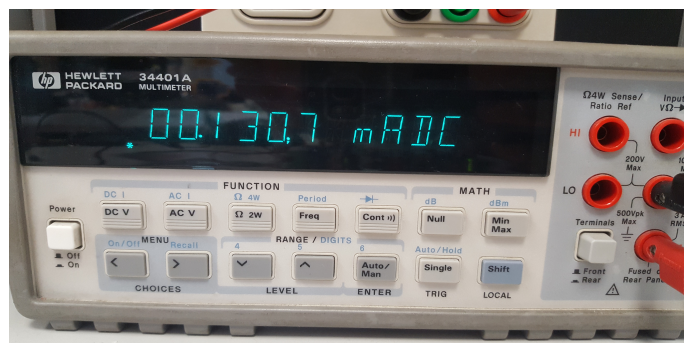


(b) Corrente elétrica no multímetro de bancada.

Figura 7.4: Caso 1 - Performance do bloco de iontoforese após ajuste no *firmware*.



(a) Tensão no osciloscópio.



(b) Corrente elétrica no multímetro de bancada.

Figura 7.5: Caso 4 - Performance do bloco de iontoforese.

7.1. TESTES DE DESEMPENHO

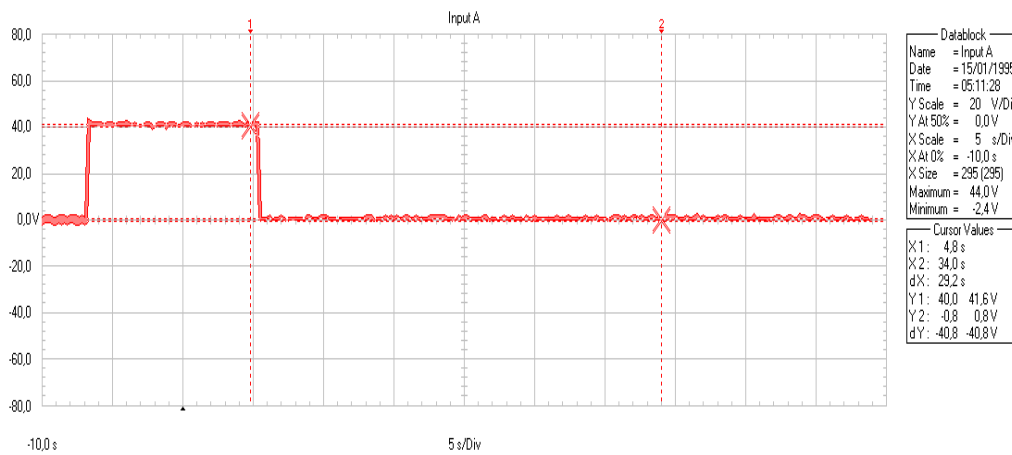


Figura 7.6: Caso 5. Nível de tensão no osciloscópio.

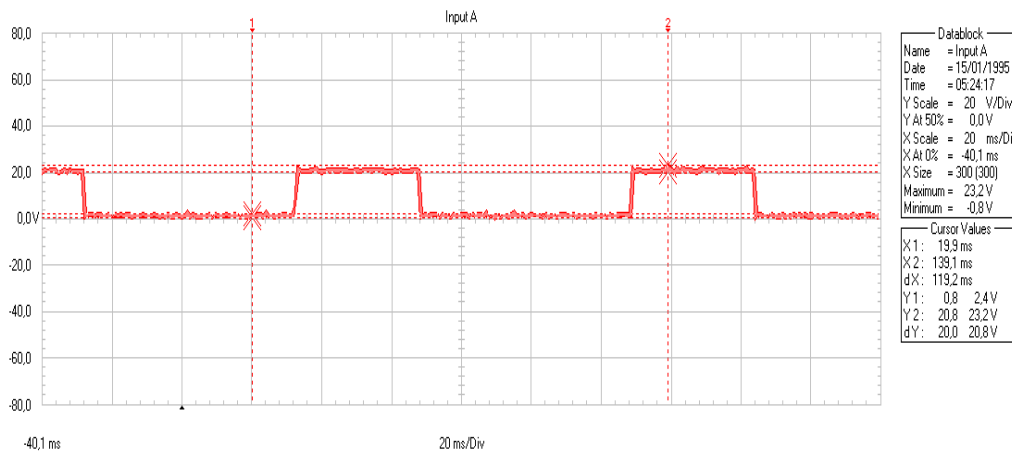


Figura 7.7: Caso 6. Nível de tensão no osciloscópio.

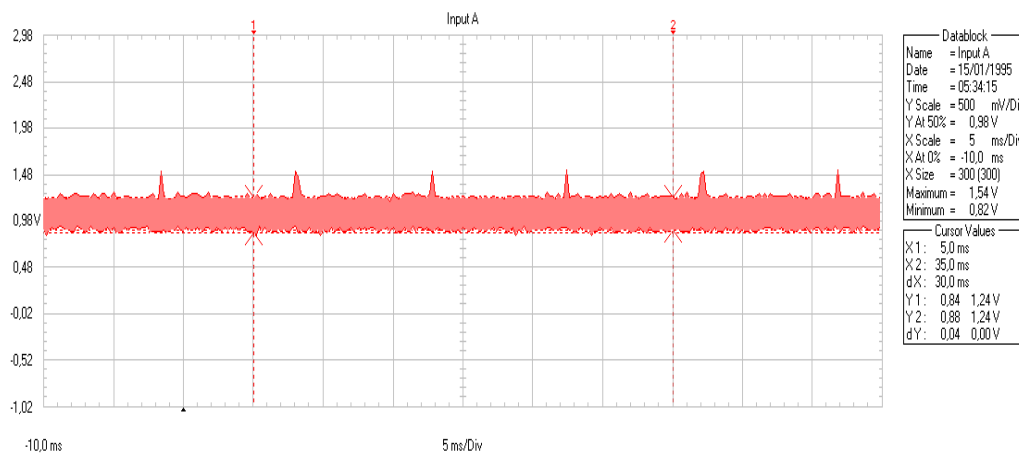


Figura 7.8: Caso 7. Nível de tensão no osciloscópio para uma corrente de 0,2 mA.

Tabela 7.2: Valor configurado e obtido para cada parâmetro em teste - Emissão contínua. I: amplitude da corrente; Pol: Polaridade

	Caso 1		Caso2		Caso 3		Caso 4	
	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido
Modo	C	C	C	C	C	C	C	C
Pol	An	An	An	An	Cat	Cat	An	An
I (mA)	5	5,0106	4,9	4,9187	2,5	2,4842	0,1	0,1307
PRP (ms)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
DC (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabela 7.3: Valor configurado e obtido para cada parâmetro em teste - Emissão pulsada. I: amplitude da corrente; Pol: Polaridade

	Caso 5		Caso 6		Caso 7	
	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido
Modo	P	P	P	P	P	P
Pol	An	An	An	An	An	An
I (mA)	5	5,0211	2,5	-	0,1	-
PRP (ms)	60000	60000	100	-	10	-
DC (%)	40	40	25	25	1	1

O eletrodo de teste tem uma área de superfície de 16 cm^2 onde se distribui a corrente. A densidade mínima de corrente fornecida pelo sistema com este eletrodo é de $0,00625 \text{ mA.cm}^{-2}$ em emissão contínua e de $0,0125 \text{ mA.cm}^{-2}$ em emissão pulsada. O valor máximo da densidade de corrente é de $0,3125 \text{ mA.cm}^{-2}$.

Ao longo dos testes realizados, a observação do valor de corrente através do interface (fornecida pelo AMC1203) permitiu detetar um desvio máximo de $\pm 0,2 \text{ mA}$ relativamente ao valor definido. As tabelas 7.2 e 7.3 reúnem os valores obtidos na fase de testes. Os valores da corrente elétrica foram recolhidos a partir do multímetro de bancada. Nos casos de emissão contínua (1 a 4), estes valores quando arredondados à primeira casa decimal, coincidem com o valor de corrente requerido na interface. Já nos casos da emissão pulsada (5 a 7), a corrente no multímetro varia na medida em que a emissão está a ON ou a OFF, pelo que, à exceção do caso 5 na escala dos segundos, não é possível observar um valor fixo de corrente.

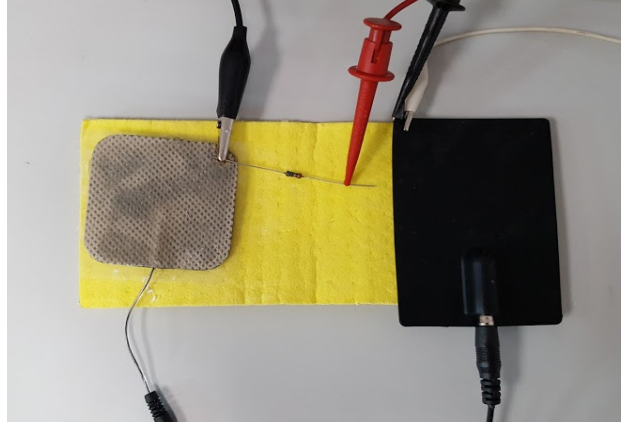


Figura 7.9: Posicionamento dos elétrodos e da resistência idêntica à resistência da pele.

7.1.1.3 Simulação da resistência pontual da Pele

Durante a fase de testes de iontoforese é simulada a condução de corrente elétrica através da pele de um indivíduo. A transmissão de corrente sobre a pele é testada com recurso à colocação de uma resistência em série com os elétrodos, como ilustrado na figura 7.9. A corrente elétrica é definida para 5 mA , em modo contínuo.

De forma a simular a impedância da pele antes e após o *breakdown* elétrico das células são utilizadas duas resistências. Na condição pré-*breakdown*, a intensidade de corrente **pontual** é adquirida com uma resistência de $100\text{ k}\Omega$. Na condição pós *breakdown* é utilizada uma resistência no valor de $1,3\text{ k}\Omega$. A tabela 7.4 mostra a corrente obtida.

Tabela 7.4: Amplitude da corrente obtida quando no circuito se ajusta uma corrente inicial de 5 mA para simulação da resistência da pele antes e após *breakdown* elétrico das células.

Resistência ($k\Omega$)	100	1,3
Corrente observada ($\text{mA} \pm 0,0001$)	0,3645	3,8902

Após o *breakdown*, a pele não oferece tanta resistência à passagem de corrente. A intensidade da corrente que efetivamente atravessa o tecido aumenta e pode, nesse momento, ser ajustada pelo operador. Por esta razão, é fundamental fazer a monitorização da corrente elétrica através da interface.

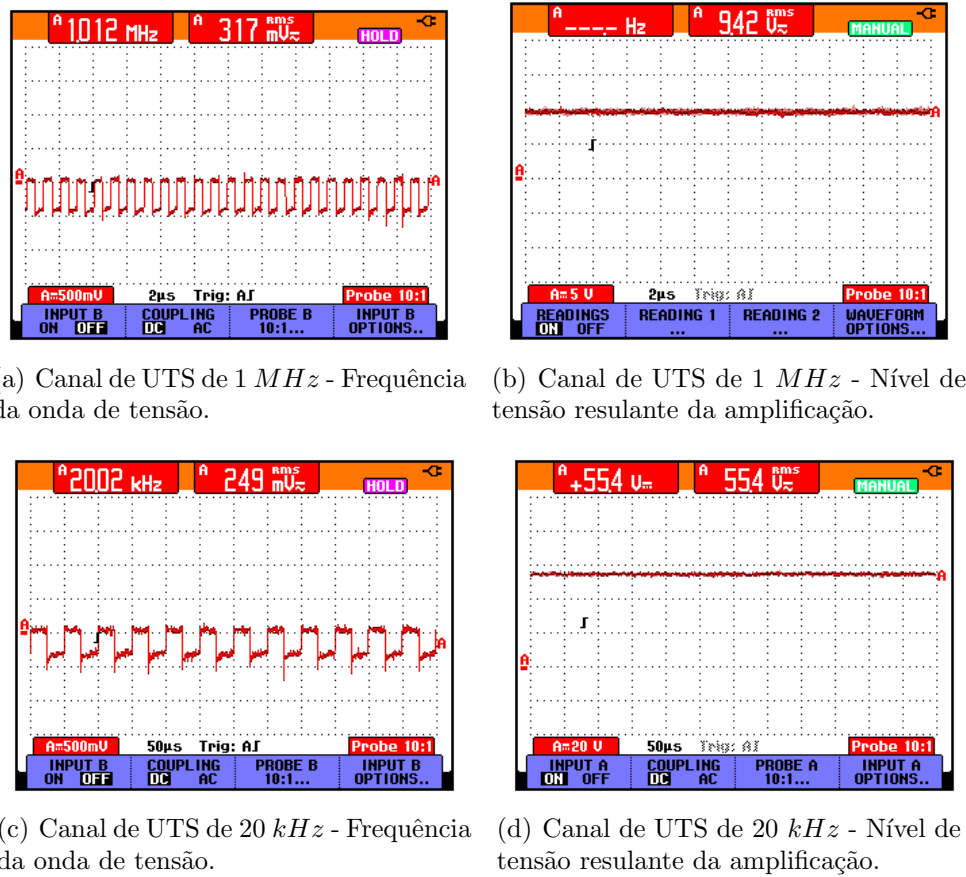
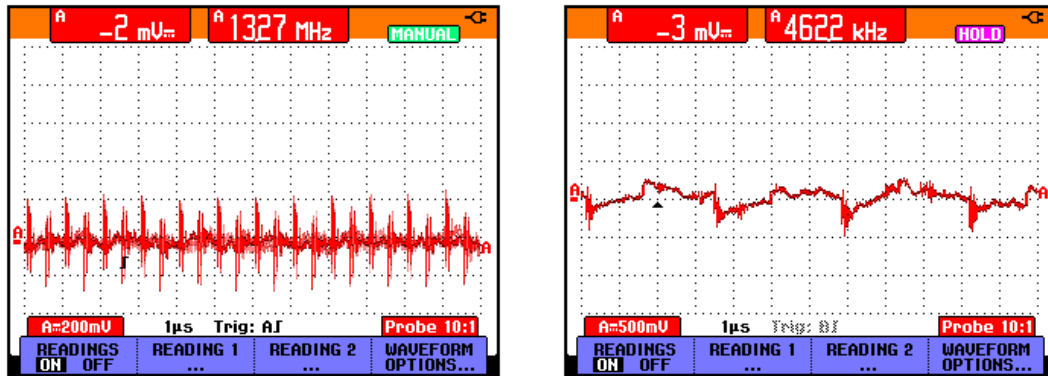


Figura 7.10: Nível de tensão na transmissão de UTS de 1 MHz a) à saída do MOSFET, b) à saída do amplificador; Nível de tensão na transmissão de UTS de 20 kHz c) à saída do MOSFET, d) à saída do amplificador.

7.1.2 Sonoforese - 1ª abordagem

Na saída do bloco relativo à emissão de UTS de 1 MHz é avaliada, inicialmente, a amplificação do sinal e a frequência da onda. Ainda sem os transdutores à carga, a frequência da onda quadrada de excitação à saída da placa é apresentada na figura 7.10(a). A tensão obtida para a intensidade máxima requerida, $3 W.cm^{-2}$, é apresentada em 7.10(b). Os resultados homólogos para o canal de UTS de 20 kHz são apresentados nas figuras 7.10(c) e 7.10(d). Como esperado, verifica-se o nível de tensão máximo implementado através do ganho do LM675 no bloco de 1 MHz e o nível de saturação no bloco de 20 kHz. No entanto, quando os transdutores são colocados em carga na saída da placa, o resultado nos terminais dos transdu-



(a) Canal de UTS de 1 MHz.

(b) Canal de UTS de 20 kHz.

Figura 7.11: Resultados da primeira abordagem - tensão registada aos terminais dos transdutores recetores.

tores recetores não apresenta uma frequência bem definida. A figura 7.11 mostra o resultado desta observação.

De forma a avaliar se o transdutor estaria a conduzir a corrente elétrica, é colocada uma resistência em série com a saída da placa no valor de 0.33Ω e é medido o valor de tensão aos seus terminais. O valor insignificante da corrente elétrica obtido permitiu concluir que o transdutor não estaria a conduzir, pelo que, também não teria entrado em oscilação.

A ausência de oscilação dos transdutores assenta na hipótese da discrepância de fase da onda de excitação e da onda gerada na oscilação do piezoelétrico, quando a frequência não é concidente. Além disso, a tensão de saída podia ser insuficiente se a resistência interna do transdutor de 1 MHz fosse, na realidade, superior.

Para provar que a PCB desenvolvida tem, de facto, efeito na geração de sinal, é colocado um *tweeter* (modelo Visaton, SC 5 8Ω , 60 W) com uma resposta em frequência de 1500 Hz a 22 kHz em ligação à PCB no canal de 20 kHz. Um segundo *tweeter* é utilizado para a receção da onda de pressão. Na figura 7.12, é possível observar a onda de tensão à saída da placa (canal A), e a onda de tensão registada nos terminais do *tweeter* recetor (canal B).

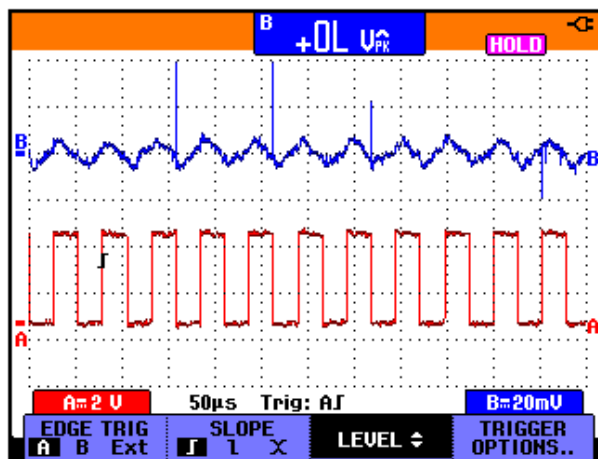


Figura 7.12: Resultado da oscilação de um *tweeter* atuado pela 1ª PCB desenvolvida.

O diafragma e o piezoelétrico são materiais com características diferentes. O *tweeter* tem uma largura de banda mais abrangente e é capaz de responder mais facilmente à oscilação imposta pelo circuito.

7.1.3 Sonoforese - 2ª abordagem

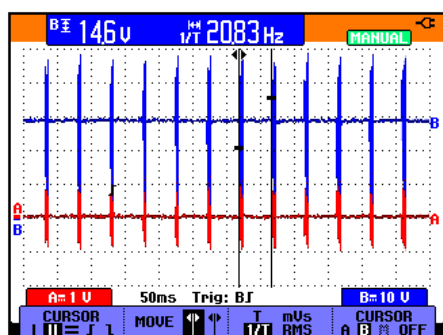
A tabela 7.5 apresenta a combinação dos casos de teste. O ambiente de prova envolve a utilização de dois transdutores: um transdutor de 1 *MHz* está ligado à placa de *driving* de UTS, e o segundo transdutor é colocado frente a frente com o primeiro separados por um meio de acoplamento, de forma a realizar inspeção por contacto. Utilizando os dois canais do osciloscópio é registada a onda de tensão recebida aos terminais do segundo transdutor a par da oscilação registada no circuito. O esquema de medição e as imagens da bancada de teste são apresentados nas figuras E.2 e E.4 do apêndice.

No primeiro caso em análise, verifica-se transmissão contínua de pulsos a uma frequência de 20,83 *Hz*, visível no mostrador do osciloscópio da figura 7.13(a). O canal *A* corresponde à onda de tensão registada no transdutor recetor e o canal *B* diz respeito à variação de tensão nos terminais do transdutor emissor. Atendendo à escala de cada um dos canais é perceptível a redução da amplitude do sinal recebido.

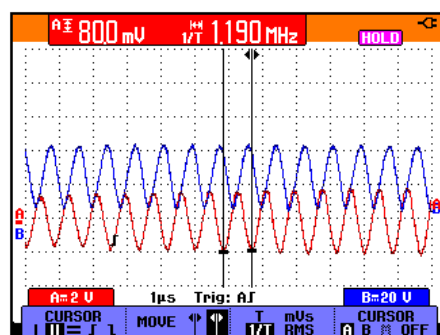
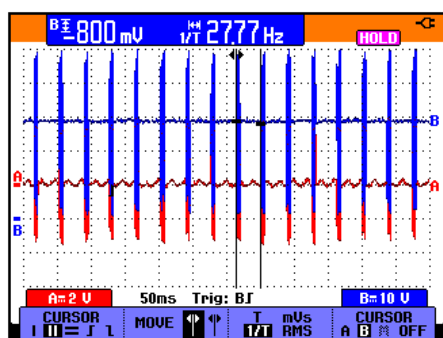
Cada pulso corresponde a um breve período de excitação e oscilação do transdutor.

Tabela 7.5: Casos de teste da segunda abordagem ao sistema de sonoforese (C: Contínua; P: Pulsado; PRP: Período de repetição de pulsos; NA: Não aplicável).

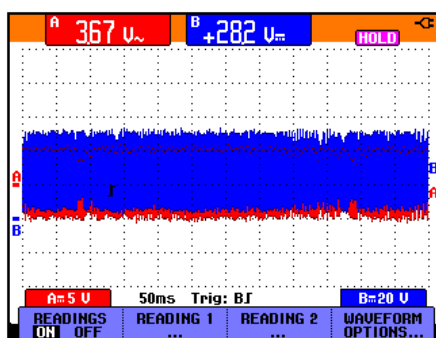
Caso	Nível de energia	Modo	PRP (ms)	Modulação
1	1	C	48	NA
2	2	C	42	NA
3	3	C	36	NA
4	8	C	0,5	NA
5	1	P	48	0,5 s ON, 0,5 s OFF
6	8	P	0,5	0,5 s ON, 0,5 s OFF



(a) Caso 1 - escala de 50 ms.

(b) Caso 1 - escala de 1 μs .

(c) Caso 3



(d) Caso 4.

Figura 7.13: Resultados da emissão contínua - visualização das ondas de tensão no osciloscópio. Canal A: transdutor recetor; Canal B: transdutor emissor.

Reduzindo a escala de visualização e aproximando à área do pulso, é possível notar a frequência adquirida pelo circuito oscilador, bem como a frequência detetada ao nível do transdutor recetor. A figura 7.13(b) é o resultado das duas ondas. Ambas apresentam uma frequência idêntica de 1,190 MHz.

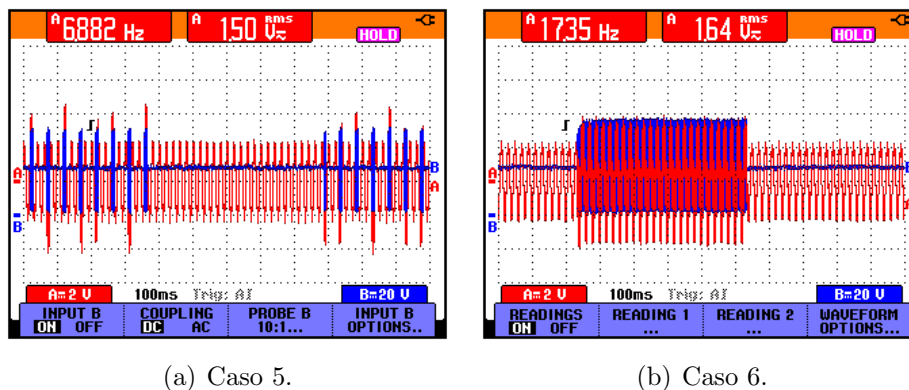


Figura 7.14: Resultados da emissão pulsada - visualização das ondas de tensão no osciloscópio. Canal A: terminais do transdutor recetor; Canal B: terminais do transdutor emissor.

Durante os testes foi colocada uma resistência de 1Ω em série entre os terminais da placa e um dos terminais do transdutor emissor. Com o auxílio do osciloscópio, verificou-se uma tensão pico-a-pico de 617 mV aos terminais da resistência. A lei da potência, $P = IV$, permite inferir o valor da corrente, $I = 617 \text{ mA}$. Novamente com base na lei da potência, e tendo em conta uma tensão de pico à entrada do transdutor emissor de $28,2 \text{ V}$, pode afirmar-se que a potência instantânea "transportada" em cada pulso é de $P_{pulso} = 17,400 \text{ W}$. Tendo em conta a área de superfície, $\pi(1,25)^2$, e a eficiência de 85% do transdutor, a potência instantânea transmitida em cada pulso tem o valor de $3,012 \text{ W}$. Assim, uma emissão contínua de pulsos com duração de 6 ms a cada 48 ms, corresponde a uma energia aplicada de $0,3765 \text{ J}$ ao fim de 1 segundo.

Nos casos 2, 3 e 4 é possível observar a emissão contínua de pulsos, espaçados no tempo a uma distância sucessivamente menor. Quando configurada a emissão pulsada, casos 5 e 6, verifica-se o intervalo de emissão de pulsos correspondente a 500 ms , seguido de um período OFF até perfazer um ciclo de 1 segundo, (figura 7.14). Nas tabelas 7.6 e 7.7 é apresentada frequência de pulsos obtida e o valor especulado de energia aplicada ao fim de um segundo para cada um dos casos em análise. O resultado da frequência nos casos 4 e 6 é inconclusivo, uma vez que este valor não era perceptível no instrumento de medição.

Tabela 7.6: Resultados de teste à segunda abordagem em sonoforese - sem modulação de pulso.

	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4	
	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido
Freq. (Hz)	-	20,83	-	23,80	-	27,77	-	-
PRP (ms)	48	48,00	42	42,02	36	36,01	0,5	-
Energia (J)	-	0,38	-	0,43	-	0,50	-	36,14

Tabela 7.7: Resultados de teste à segunda abordagem em sonoforese - com modulação de pulso.

	Caso 5		Caso 6	
	Conf.	Obtido	Conf.	Obtido
Freq. (Hz)	-	20,83	-	-
PRP (ms)	48	48,00	0,5	-
Modulação	0,5 s ON, 0,5 s OFF	0,5 s ON, 0,5 s OFF	0,5 s ON, 0,5 s OFF	0,5 s ON, 0,5 s OFF
Energia (J)	-	0,19	-	18,07

Capítulo 8

Conclusão

8.1 Resultado final

A abordagem deste projeto apresenta uma solução para um problema em aberto em engenharia biomédica: a otimização do transporte de fármaco via transdérmica. O projeto inicia com uma vasta investigação sobre o método de transporte transdérmico e das metodologias de transporte ativo já existentes. O desenvolvimento conduz à produção de um sistema para transmissão de dois feixes de ultrassom, de baixa e elevada frequência, e um sistema para transmissão de corrente elétrica. Os dois sistemas são conjugados de forma a proporcionar dois métodos ativos de transporte transdérmico, a sonoforese e a iontoforese.

O material piezoelétrico apresenta características muito peculiares, o que requer uma solução rigorosa para assegurar a condição de ressonância e fazer atuar os transdutores de ultrassom. Uma segunda abordagem ao *driving* de ultrassons mostrou-se necessária para fazer transmissão de energia acústica. A nova abordagem utiliza o esquema de um circuito oscilador de cristal, onde o sinal de excitação alterna solidariamente com o sinal de oscilação do piezoelétrico, garantindo, assim, a condição de ressonância. A segunda abordagem é eficiente na produção de UTS e é complementada com o processo de transmissão de corrente elétrica para iontoforese, bem sucedido na primeira PCB desenvolvida.

Os requisitos funcionais da primeira abordagem em sonoforese de baixa frequência (F-08 a F-13) e de elevada frequência (F-14 a F-19) foram verificados no sinal produzido à saída da placa, à exceção dos requisitos de intensidade (F-09 e F-15) que não foram possíveis medir, embora se tenha observado a variação linear do nível de tensão.

Na segunda abordagem desenvolvida para atuar o transdutor de elevada frequência, verifica-se a concordância entre os parâmetros físicos obtidos e os requisitos da tabela 2.3, com uma alteração ao nível de intensidade da emissão (F-15). A intensidade é mantida constante através de pulsos com uma potência fixa, mas o nível de energia aplicada difere quando o número de pulsos é feito variar no tempo. Verifica-se, assim, uma reformulação a este parâmetro: a intensidade é mantida constante, e energia aplicada passa a ser configurável.

No processo de iontoforese, o resultado final do desenvolvimento é concordante com todos os requisitos funcionais, à exceção do limiar mínimo da amplitude de corrente em emissão pulsada. Neste tipo de transmissão, o sistema emite de $0,2\text{ mA}$ a 5 mA .

De entre os 15 requisitos não funcionais, apenas um (M-03) não foi efetivamente concluído. Pretendia-se inicialmente acondicionar a base eletrónica do sistema numa caixa, contudo, devido à necessidade de desenvolver uma segunda PCB, a caixa de encapsulamento adquirida para as dimensões da primeira PCB, passou a ser desproprada para integrar ambas as abordagens. Sendo este requisito de nível 3 de relevância, a sua realização não constitui uma prioridade no desenvolvimento.

Este projeto multidisciplinar envolveu o *design* de *hardware*, *firmware* e desenvolvimento de *software* num plano de aprendizagem bastante diversificado. Os resultados finais são úteis para os futuro na medida em que foi desenvolvida pela primeira vez na Exatronic uma forma de fazer *driving* de UTS através do princípio do circuito oscilador e uma forma diferente de medir a energia efetivamente aplicada por configuração de níveis de energia. Em iontoforese é possível fazer uma aplicação versátil da corrente elétrica em termos de intensidade, polaridade e ciclo de trabalho da transmissão.

8.2 Considerações Futuras

O tema de TFT é vasto e com potencial para novas descobertas tecnológicas que potencializam os efeitos físico-químicos do transporte transdérmico. A investigação futura e o aprimoramento de tecnologias nesta área são cruciais para o desenvolvimento da administração não-invasiva de fármaco.

A evolução deste projeto depende da investigação de transdutores pequenos de baixa frequência que permitam o seu fácil manuseio e, a longo prazo, a sua integração em dispositivos *wearable*. Esta é uma necessidade do mercado inerente ao desenvolvimento de sonoforese de baixa frequência [80].

Futuramente pode ser desenvolvido o *driver* para o transdutor de baixa frequência através do mesmo princípio do circuito oscilador. Este *driver* difere do circuito de atuação de um transdutor de elevada frequência na medida em que, a resistência de carga do transdutor no circuito deve ser diferente. Esta resistência deve ter um valor igual ou um pouco menor do que a resistência interna em série do piezoelétrico, que em baixas frequências tende a ser superior. [18].

Os dois circuitos osciladores devem substituir os blocos dedicados à SBF e SFE desenvolvidos na PCB da primeira abordagem e, assim, formar um sistema completo com o bloco dedicado à iontoforese. O sistema deve ser sujeito a testes de segurança elétrica para assegurar a concordância com as normas IEC 60601-1 previstas para a segurança básica de dispositivos médicos elétricos. Por exemplo, deve ser assegurado que não existem correntes de fuga entre os blocos do *hardware* dedicados a cada um dos processos. Este sistema deve, seguidamente, ser integrado numa caixa transportável, com 3 canais de saída para os conectores dos dois transdutores e dos eletrodos.

Bibliografia

- [1] A. Z. Alkilani, M. T. C. Mccrudden, and R. F. Donnelly, “Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum,” pp. 438–470, 2015.
- [2] World Health Organization, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, p. 88.
- [3] P. Tyle and P. Agrawala, “Drug delivery by phonophoresis,” *Pharmaceutical research*, vol. 6, no. 5, pp. 355–361, 1989.
- [4] “Defects generated in human stratum corneum specimens by ultrasound,” *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 24, no. 5, pp. 705 – 710, 1998.
- [5] M. Johansmann and G. Wirth, *Ultrasonic Transducers*, 2012.
- [6] R. H. Guy, U. Geneva, and J. Hadgraft, (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*) Hadgraft, *Jonathan-Transdermal Drug Delivery Systems_ Revised and Expanded-CRC Press (2002)*, 2003.
- [7] J. J. Escobar-Chávez, “Current Technologies to Increase the Transdermal Delivery of Drugs,” p. 155, 2010.
- [8] R. Rao and S. Nanda, “Sonophoresis: recent advancements and future trends,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 61, no. 6, pp. 689–705, 2009.
- [9] H. Kalluri and A. K. Banga, “Transdermal delivery of proteins,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 12, no. 1, pp. 431–441, 2011.
- [10] Y. A. Chizmadzhev, A. V. Indenbom, P. I. Kuzmin, S. V. Galichenko, J. C. Weaver, and R. O. Potts, “Electrical properties of skin at moderate voltages:

- contribution of appendageal macropores,” *Biophysical journal*, no. 2 Pt 1, pp. 843–856.
- [11] H. Ueda, M. Mutoh, T. Seki, D. Kobayashi, and Y. Morimoto, “Acoustic cavitation as an enhancing mechanism of low-frequency sonophoresis for transdermal drug delivery,” *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 32, no. 5, pp. 916–920, 2009.
- [12] “Sontra medical introduces generation 1.75 sonoprep(r) skin permeation device sonoprep,” URL www.prnewswire.com/news-releases/sontra-medical-introduces-generation-175-sonoprepr-skin-permeation-device-55230992.html, accessed: 2016-11-24.
- [13] “LidoSite,” URL www.businesswire.com/news/home/20050207005803/en/Localized-Pain-Treatment-System-B.-Braun-LidoSite, accessed: 2016-11-24.
- [14] “Ionsys,” URL www.ionsys.com, accessed: 2016-11-24.
- [15] “Companion80,” URL international.chattgroup.com/products/companion-80tm, accessed: 2016-11-24.
- [16] “Ionzyme df ii machine,” URL www.margifox.com.au/ionzyme-df-ii-machine, accessed: 2016-11-24.
- [17] S. Robinson, “Driving Piezoelectric Actuators,” *Power Electronics Technology*, pp. 1–5, 2006.
- [18] G. Maton, “Crystal Oscillator Circuits,” *IEE Proceedings G (Electronic Circuits and Systems)*, vol. 132, no. 2, p. 71, 1985.
- [19] B. E. Polat, D. Hart, R. Langer, and D. Blankschtein, “Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: Mechanisms, scope, and emerging trends,” *Journal of Controlled Release*, vol. 152, no. 3, pp. 330 – 348, 2011.
- [20] M. R. Prausnitz and R. Langer, “Transdermal drug delivery,” *Nature biotechnology*, vol. 26, no. 11, pp. 1261–1268, 2009.

- [21] WHO, “Global status report on noncommunicable diseases 2014,” *World Health*, p. 176, 2014.
- [22] L. Le, J. Kost, and S. Mitragotri, “Combined effect of low-frequency ultrasound and iontophoresis: Applications for transdermal heparin delivery,” *Pharmaceutical Research*, vol. 17, no. 9, pp. 1151–1154, 2000.
- [23] “Transdermal drug delivery: overcoming the skin’s barrier function,” *Pharmaceutical Science & Technology Today*, vol. 3, no. 9, pp. 318 – 326, 2000.
- [24] M. H. Schmid-Wendtner and H. C. Korting, “The pH of the skin surface and its impact on the barrier function,” *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 19, no. 6, pp. 296–302, 2006.
- [25] J. Lachnitt, *Os Ultra-sons*, 1968.
- [26] T. Lewis, “The piezoelectric effect,” . . . *Insulation and Dielectric Phenomena, 2005. CEIDP’ . . .*, no. c, pp. 3–5.
- [27] N. IOlympus, “Ultrasonic transducers technical notes,” *Technical brochure: Olympus NDT, Waltham, MA*, pp. 39–49.
- [28] M. C. Ziskin, “Ultrasonic Exposimetry,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 94, no. 4, p. 2464, 1993.
- [29] V. Gibbs, D. Cole, and A. Sassano, “Ultrasound Physics and Technology: How, Why and When,” p. 144, 2009.
- [30] P. J. Santos, “Notas de instrumentação para imagiologia médica,” Setembro de 15.
- [31] J. P. D. de Oliveira, *Deteção Não Invasiva da Diabetes Mellitus através das Alterações da Ecogenicidade do Segmento Anterior do Olho em Modelos Animais Usando Ultrassons de Alta Frequência*, 2016.
- [32] I. Lavon and J. Kost, “Ultrasound and transdermal drug delivery,” *Drug Discovery Today*, vol. 9, no. 15, pp. 670 – 676, 2004.

- [33] “Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 108, no. 3, pp. 119 – 138, 2012.
- [34] W. Prentice, W. Quillen, and F. Underwood, *Therapeutic Modalities in Rehabilitation*, ser. Therapeutic Modalities for Physical Therapists.
- [35] A. Boucaud, J. Montharu, L. Machet, B. Arbeille, M. C. Machet, F. Patat, and L. Vaillant, “Clinical, histologic, and electron microscopy study of skin exposed to low-frequency ultrasound,” *The Anatomical Record*, vol. 264, no. 1.
- [36] D. Dalecki, “Mechanical bioeffects of ultrasound,” *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 6, no. 1, pp. 229–248, 2004, pMID: 15255769.
- [37] P. J. Lage, “Notas de biofarmácia e farmacocinética. faculdade de farmácia de coimbra,” 2000.
- [38] “Iontophoresis: electrorepulsion and electroosmosis,” *Journal of Controlled Release*, vol. 64, no. 1–3, pp. 129 – 132, 2000.
- [39] E. Brunswick and A. Gutierrez, “United States Patent [19],” pp. 17–20, 1999.
- [40] “Iontophoretic drug delivery,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, no. 5, pp. 619 – 658, 2004, breaking the Skin Barrier.
- [41] P. Tyle, “Iontophoretic devices for drug delivery,” *Pharmaceutical Research*, vol. 3, no. 6, pp. 318–326, 1986.
- [42] “Skin electroporation for transdermal and topical delivery,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, no. 5, pp. 659 – 674, 2004, breaking the Skin Barrier.
- [43] “Klinik und therapie des chronischen gelenkrheumatismus.” *Journal of the American Medical Association*, vol. 155, no. 3, p. 322, 1954.
- [44] “Cavitation-enhanced ultrasound thermal therapy by combined low- and high-frequency ultrasound exposure,” *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 32, no. 5, pp. 759 – 767, 2006.

- [45] D. A. Edwards and D. Blankschtein, “of Ultrasonically-Enhanced Transdermal Drug Delivery,” vol. 84, no. 6, pp. 697–706, 1995.
- [46] J.-P. Simonin, “On the mechanisms of in vitro and in vivo phonophoresis,” *Journal of controlled release*, vol. 33, no. 1, pp. 125–141, 1995.
- [47] P. Tyle and P. Agrawala, “Drug delivery by phonophoresis,” *Pharmaceutical research*, vol. 6, no. 5, pp. 355–361, 1989.
- [48] K. Tachibana and S. Tachibana, “Use of ultrasound to enhance the local anesthetic effect of topically applied aqueous lidocaine,” *Anesthesiology*, vol. 78, no. 6, p. 1091—1096, June 1993.
- [49] “Skin penetration-enhancing effect of drugs by phonophoresis,” *Journal of Controlled Release*, vol. 37, no. 3, pp. 291 – 297, 1995.
- [50] “Effect of low frequency ultrasound on the in vitro percutaneous absorption of clobetasol 17-propionate,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 191, no. 1, pp. 33 – 42, 1999.
- [51] S. Mitragotri, D. Blankschtein, and R. Langer, “Ultrasound-mediated transdermal protein delivery,” *Science*, vol. 269, no. 5225, p. 850, 1995.
- [52] K. Tachibana and S. Tachibana, “Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 43, no. 4.
- [53] N. N. Byl, “The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis,” *Physical therapy*, vol. 75, no. 6, pp. 539–553, 1995.
- [54] S. Mitragotri, D. Blankschtein, and R. Langer, “Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis,” *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 3, pp. 411–420, 1996.
- [55] H. Tang, C. C. J. Wang, D. Blankschtein, and R. Langer, “An investigation of the role of cavitation in low-frequency ultrasound-mediated transdermal drug transport,” *Pharmaceutical Research*, vol. 19, no. 8, pp. 1160–1169, 2002.

- [56] T. Terahara, S. Mitragotri, and R. Langer, "Porous resins as a cavitation enhancer for low-frequency sonophoresis," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 91, no. 3.
- [57] A. Tezel, A. Sens, and S. Mitragotri, "Investigations of the role of cavitation in low-frequency sonophoresis using acoustic spectroscopy," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 91, no. 2.
- [58] "Enhancement of ultrasonic cavitation yield by multi-frequency sonication," *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 9, no. 5, pp. 231 – 236, 2002.
- [59] T. Saito and J. Sadoshima, "HHS Public Access," vol. 116, no. 8, pp. 1477–1490, 2016.
- [60] J. Kost, U. Pliquett, S. Mitragotri, A. Yamamoto, R. Langer, and J. Weaver, "Synergistic effect of electric field and ultrasound on transdermal transport," *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 4, pp. 633–638, 1996.
- [61] P. G. Green, R. S. Hinz, C. Cullander, G. Yamane, and R. H. Guy, "Iontophoretic delivery of amino acids and amino acid derivatives across the skin in vitro," *Pharmaceutical Research*, vol. 8, no. 9, pp. 1113–1120, 1991.
- [62] "Iontophoretic delivery of nafarelin across the skin," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 117, no. 2, pp. 165 – 172, 1995.
- [63] M. Clemessy, G. Couarraze, B. Bevan, and F. Puisieux, "Mechanisms involved in iontophoretic transport of angiotensin," *Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. 7, pp. 998–1002, 1995.
- [64] "Current profile regulates iontophoretic delivery of amino acids across the skin," *Journal of Controlled Release*, vol. 37, no. 3, pp. 239 – 249, 1995.
- [65] "Iontophoretic delivery of peptide drugs," *Journal of Controlled Release*, vol. 41, no. 1, pp. 33 – 48, 1996.

- [66] “In vitro and in vivo evaluation of transdermal iontophoretic delivery of hydromorphone,” *Journal of Controlled Release*, vol. 11, no. 1, pp. 123 – 135, 1990.
- [67] S. Thysman and V. Preat, “In vivo iontophoresis of fentanyl and sufentanil in rats: pharmacokinetics and acute antinociceptive effects,” *Anesth Analg*, no. 1, pp. 61–66.
- [68] S. K. Gupta, M. Southam, G. Sathyan, and M. Klausner, “Effect of current density on pharmacokinetics following continuous or intermittent input from a fentanyl electrotransport system,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 87, no. 8.
- [69] R. M. Brand and P. L. Iversen, “Iontophoretic delivery of a telomeric oligonucleotide,” *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 6, pp. 851–854, 1996.
- [70] R. van der Geest, F. Hueber, F. C. Szoka, and R. H. Guy, “Iontophoresis of bases, nucleosides, and nucleotides,” *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 4, pp. 553–558, 1996.
- [71] K. R. Oldenburg, K. T. Vo, G. A. Smith, and H. E. Selick, “Iontophoretic delivery of oligonucleotides across full thickness hairless mouse skin,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 84, no. 8.
- [72] T. Hikima, S. Ohsumi, K. Shirouzu, and K. Tojo, “Mechanisms of synergistic skin penetration by sonophoresis and iontophoresis.” *Biological & pharmaceutical bulletin*, vol. 32, no. 5, pp. 905–909, 2009.
- [73] “Encapsulation systems previews the u-stripTM insulin patch, the next generation of transdermal drug delivery for the treatment of diabetes u-strip,” URL www.marketwired.com/press-release/encapsulation-systems-previews-u-strip-insulin-patch-next-generation-transdermal-drug-745078.htm, accessed: 2016-11-24.
- [74] “U-strip insulin delivery system u-strip,” URL www.diabetesincontrol.com/u-strip-insulin-delivery-system/, accessed: 2016-11-24.

- [75] R. Bock, “Ultrasonic method and apparatus for cosmetic and dermatological applications.”
- [76] G. A. Fischer, “Iontophoretic drug delivery using the ionmed phoresor® system,” *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 2, no. 2, pp. 391–403, 2005, pMID: 16296762.
- [77] “LidoSite,” URL www.drugs.com/lidosite.html, [Accessed: 2016-11-24].
- [78] “Medical and non-medical protection standards for ultrasound and infrasound,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 93, no. 1–3, pp. 176 – 191, 2007, effects of ultrasound and infrasound relevant to human health.
- [79] H. H. Ultrasonic, “Fundamentals.”
- [80] W. G. Pitt, G. A. Hussein, and B. J. Staples, “Ultrasonic drug delivery – a general review,” *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 1, no. 1, pp. 37–56, 2004, pMID: 16296719.

Apêndice A

Tabelas

APÊNDICE A. TABELAS

Molecule	MW (Da)	Log $K_{o/w}$ ^a	Freq. (MHz)	Amp. (W/cm ²)	Skin model ^b
Aloe vera gel	-	-	1.0	0.5	<i>In vivo</i> Rat
Aminopyrine	231	1.00	3.5	0.1-2.0	<i>In vitro</i> Rat FTS
Amphotericin B	924	-2.80	2.64	1.0	<i>In vivo</i> gp
<i>Arnica montana</i> extract	-	-	1.0	0.5	<i>In vivo</i> Rat
Ascorbic acid	176	-1.85	0.88, 5	0.3-1.0	<i>In vivo</i> Human
Benzene	78	2.13	1.0-3.0	0-2.0	<i>In vitro</i> h FTS
Benzocaine,	165	1.86	1.1	0.25	<i>In vivo</i> Human
benzethonium mixture	448	4.00			
Benzydamine	309	4.21	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
			0.75-3.0	0-3.0	<i>In vivo</i> Human
Benzyl nicotinate	213	2.40	3.0	0.2-1.0	<i>In vivo</i> Human
Biomycin	451	-3.60	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
Bufexamac	223	2.08	3.0	0.1-3.0	<i>In vivo</i> Human
Butanol	74	0.88	1.0-3.0	0-2.0	<i>In vitro</i> h FTS
Caffeine	194	-0.07	1.0-3.0	0-2.0	<i>In vitro</i> h FTS
			1.0-3.0	0.01-2.0	<i>In vitro</i> m FTS
Calcein	623	-	1.0-3.0	1.4	<i>In vitro</i> h FTS
Calcium	42	-0.57	1.0	0.3	<i>In vivo</i> Mouse
Chymotrypsin	25k	-	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
Corticosterone	346	1.94	1.0-3.0	0-2.0	<i>In vitro</i> h FTS
Cortisol (hydrocortisone)	362	1.61	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
			0.5-1.0	0-3.0	<i>In vivo</i> Human
			0.09-3.6	1.0-3.0	<i>In vivo</i> Pig
			^c	^c	<i>In vivo</i> Rabbit
			0.87-1.0	0.5-2.75	<i>In vivo</i> Dog
			1.1	1.5	<i>In vitro</i> h FTS
			1.1-3.5	0.1-2.5	<i>In vitro</i> rat FTS
			1.0	3.0	<i>In vitro</i> m FTS
			^c	^c	<i>In vitro</i> Frog
Dexamethasone	392	1.83	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
			0.87	^c	<i>In vivo</i> Human
			1.0-3.0	1.0	<i>In vivo</i> Human
			1.0	1.5	<i>In vivo</i> Pig
			1.0	1.4	<i>In vitro</i> h FTS
Dibucaine (cinchocaine)	343	4.40	1.1	0.25	<i>In vivo</i> Human
Diclofenac	296	4.51	1.0-3.0	0.5-1.5	<i>In vivo</i> Human
			0.8	0.5-3.0	<i>In vitro</i> r FTS
Digoxin	781	1.26	3.3	1.0, 3.0	<i>In vitro</i> h FTS
					<i>In vitro</i> m FTS
Dimethyl sulfoxide	78	-1.35	1.0	0.8	<i>In vivo</i> Rat
Ethyl nicotinate	151	1.32	3.0	1.0	<i>In vivo</i> Human
EMLA (lidocaine,	234	2.44	0.75-3.0	0.25-1.5	<i>In vivo</i> Human
prilocaine mixture)	220	2.11	1.0	2.0	<i>In vivo</i> Rat
Estradiol	272	4.01	1.0-3.0	0-2.0	<i>In vitro</i> h FTS
Fibrinolysin	13.8k	-	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
Flufenamic acid	281	5.25	0.8, 1.0	0.0-1.5	<i>In vivo</i> Human
			0.8, 1.0	0.0-1.5	<i>In vitro</i> h FTS
Fluocinolone	452	2.48	^c	0.2	<i>In vivo</i> Rat
acetonide (sinalar)			0.87	2.0	<i>In vivo</i> Human
Fluocinonide	495	3.19	1.0	1.5	<i>In vivo</i> Human
5-Fluorouracil	130	-0.89	3.5	0.1-2.0	<i>In vitro</i> Rat FTS
Glucosamine	179	-4.23	1.0	0.3	<i>In vivo</i> Human
Glucose	180	-3.24	10	0.2, 2.0	<i>In vitro</i> p FTS
Glycerol	92	-1.76	1.0	^d	<i>In vitro</i> p FTS
Heparinoid	5-40k ^e	-	^c	^c	<i>In vivo</i> Human
Hexyl nicotinate	207	3.51	3.0	1.0	<i>In vivo</i> Human
Hyaluronan	1-3k	-	1.0	0.4	<i>In vivo</i> Rabbit
Ibuprofen	206	3.97	1.0	1.0	<i>In vivo</i> Human
			1.0	1.0	<i>In vitro</i> h HSS
			0.8	0.5-3.0	<i>In vitro</i> r FTS
Indomethacin	358	4.27	1.0	0.25-2.5	<i>In vivo</i> Rat
Inulin	5k	-	1.0	1.5-3.0	<i>In vivo</i> gp, rat
Iodex pomade (Iodine, methyl	127	2.49	^c	1.5	<i>In vivo</i> Human
salicylate mixture)	152	2.55			
Ketoprofen	254	3.12	1.0-3.0	1.0-1.5	<i>In vivo</i> Human
Ketorolac tromethamine	255	2.32	1.0	1.0-3.0	<i>In vitro</i> Rat FTS
Lappaconitine HBr	666	-	0.8-1.0	0.7-0.75	<i>In vitro</i> Rat FTS
Lanthanum hydroxide	190	-	10, 16	0.2	<i>In vitro</i> gp FTS
Lidocaine	234	2.44	0.87	^c	<i>In vivo</i> Human
			0.5-1.0	2.0	<i>In vivo</i> Human
			^c	2.0	<i>In vivo</i> Rabbit
			1.0	1.4	<i>In vitro</i> h FTS
Linoleic acid	280	7.05	1.0	1.4	<i>In vitro</i> h FTS

Figura A.1: Moléculas utilizadas nos últimos anos em sonoforese de frequência elevada. MW: Peso Molecular; $Log K_{o/w}$: coeficiente de partição. Retirado de [19].

Molecule	MW (Da)	Log $K_{o/w}$ ^a	Freq. (kHz)	Amp. (W/cm ²)	Skin model ^b
Acetic acid	60	-0.17	58	1.08	<i>In vitro</i> p FTS
Aldosterone	360	1.08	20	0.125	<i>In vitro</i> h HSS
Aminopyrine	231	1.00	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Antipyrine	188	0.38	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Ascorbic acid	176	-1.85	25	0.05-0.1	<i>In vivo</i> Human
Azelaic acid	188	1.57	25	0.05-0.1	<i>In vivo</i> Human
Benzoate ion	121	-2.27	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Betamethasone valerate	477	3.60	36	2.72	<i>In vivo</i> Human
Bovine serum albumin	66k	-	20	^c	<i>In vitro</i> Rat FTS <i>In vivo</i> Rat
Butanol	74	0.88	20	0.125	<i>In vitro</i> h HSS
Caffeine	194	-0.07	20	2.5	<i>In vitro</i> Rat FTS
			40	0.13-0.44	<i>In vitro</i> m FTS
Calcein	623	-	20	1-15	<i>In vitro</i> p FTS
			41-445	0.06-0.30	<i>In vitro</i> Rat FTS
Clobetasol propionate	467	3.50	20	^d	<i>In vitro</i> m FTS
Corticosterone	346	1.94	20	0.125	<i>In vitro</i> h HSS
			58	1.08	<i>In vitro</i> p FTS
Cortisol	362	1.61	90	1.0	<i>In vivo</i> Pig
Cyclobarbital	236	1.77	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Cyclosporin	1.2k ^f	2.92	25	0.05-0.1	<i>In vivo</i> Human
			20	0.4-1.2	<i>In vitro</i> Rat FTS
Daniplestim	13k	-	55	≤15	<i>In vivo</i> Rat
Dextran	70k	-	58, 20	1.08, 7.0	<i>In vitro</i> p FTS
Deuterium oxide	20	-1.38	41-445	0.06-0.24	<i>In vitro</i> Rat FTS
Epinephrine	183	-1.37	55	≤15	<i>In vivo</i> Human
Erythropoietin	48k	-	20	0-0.225	<i>In vitro</i> h HSS
Estradiol	272	4.01	20	0.125	<i>In vitro</i> h HSS
Fentanyl	336	4.05	20	2.5	<i>In vitro</i> Rat FTS
FITC-dextran ^e	4.4k, 38k	-	20	4.4	<i>In vitro</i> p FTS
			41, 150	0.06-0.30	<i>In vitro</i> Rat FTS
Fluorescein	332	3.35	20	0.008-0.024	<i>In vitro</i> h FTS
5-Fluorouracil	130	-0.89	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Flurbiprofen	244	4.16	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Glucose	180	-3.24	20	^c	<i>In vitro</i> p FTS
Gold nanoparticles	5 nm	-	20	7.5	<i>In vitro</i> p FTS <i>In vitro</i> p 700
Heparin	10k-19k ^f	-	20	7.0, 7.4	<i>In vitro</i> p FTS <i>In vivo</i> Rat
Heparin (low-molecular weight)	3.0k-8.0k ^f	-	20	7.0	<i>In vivo</i> Rat
			20	7.0	<i>In vitro</i> p FTS
			55	≤15	<i>In vitro</i> Rat FTS
Histamine	111	-0.70	36	2.72-3.5	<i>In vivo</i> Human
Ibuprofen	206	3.97	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Indomethacin	358	4.27	20	0.2	<i>In vitro</i> m FTS
Interferon-γ	17k	-	20	0.0125-0.225	<i>In vitro</i> h HSS
Insulin	5.8k	-	48	[*]	<i>In vivo</i> Mouse
			20	0-10.0	<i>In vivo</i> Rat
			20, 32, 105	0.05-0.1, [#]	<i>In vivo</i> Rabbit
			20	0.1, 2.5	<i>In vivo</i> Pig
			20	0.0125-1.0	<i>In vitro</i> h HSS
			20	0.173	<i>In vitro</i> h FTS
Inulin	5.0k	-	20	1.6	<i>In vivo</i> Rat
			58, 20	1.08, 7.0	<i>In vitro</i> p FTS
			20	7.2	<i>In vitro</i> h FTS
Iron oxide particles	5-10 nm	-	25	0.8	<i>In vivo</i> Mouse
Isoorbide dinitrate	236	1.31	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Ketoprofen	254	3.12	150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Kojic acid	142	-0.64	25	0.05-0.1	<i>In vivo</i> Human
Lanthanum nitrate	433	-	35	0.80	<i>In vivo</i> Mouse
LHRH ¹	1.3k	-	58	1.08	<i>In vitro</i> p FTS
Lidocaine	234	2.44	55	≤15	<i>In vivo</i> Human
			48	0.17	<i>In vivo</i> Mouse
			150	0.111	<i>In vitro</i> Rat FTS
Lipid particles	~100 nm ^f	-	20	2.5-5.0	<i>In vitro</i> Rat FTS
Liposomes	0.08 μm, 4.6 μm	-	20	^c	<i>In vitro</i> Rat FTS
					<i>In vivo</i> Rat
Mannitol	182	-3.10	20	1.6	<i>In vivo</i> Rat
			20	6.5	<i>In vivo</i> Pig
			20	1.6, 6.5	<i>In vitro</i> h HSS
			20	7.2	<i>In vitro</i> h FTS
			20	6.5	<i>In vitro</i> p 700
			19-93	1.08-14	<i>In vitro</i> p FTS
Methylprednisolone	374	1.82	55	≤15	<i>In vivo</i> Human

Figura A.2: Moléculas utilizadas nos últimos anos em sonoforese de baixa frequência. MW: Peso Molecular; $\text{Log } K_{o/w}$: coeficiente de partição. Retirado de [19].

APÊNDICE A. TABELAS

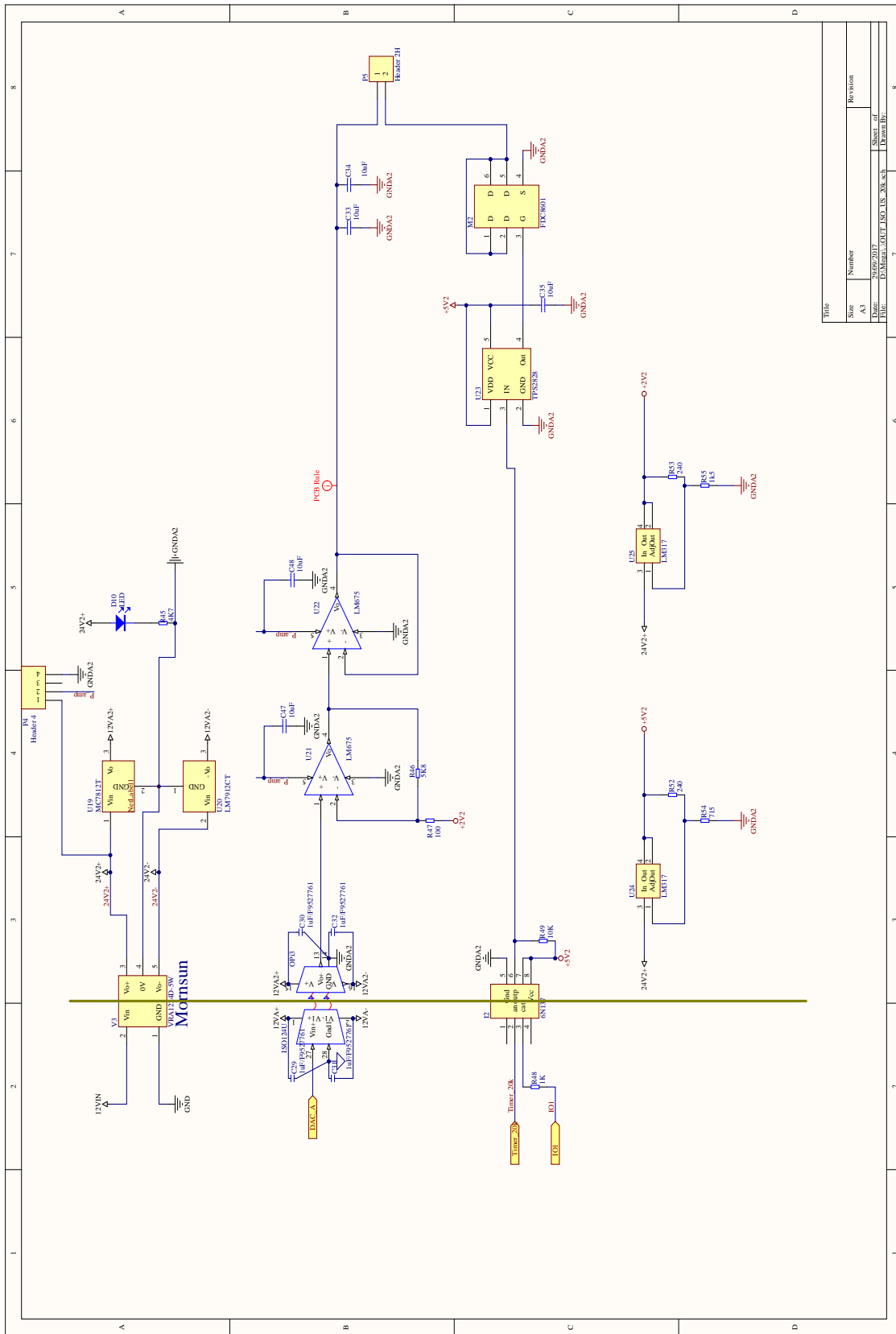
Approval year	Drug	Indication	Product Name	Marketing company
1979	Scopolamine	Motion sickness	Transderm-Scop	Novartis Consumer Health (Parsippany, NJ)
1981	Nitroglycerin	Angina pectoris	Transderm-Nitro	Novartis (East Hannover, NJ)
1984	Clonidine	Hypertension	Catapres-TTS	Boehringer Ingelheim (Ridgefield, CT)
1986	Estradiol	Menopausal symptoms	Estradem	Novartis (East Hannover, NJ)
1990	Fentanyl	Chronic pain	Duragesic	Janssen Pharmaceutica (Titusville, NJ)
1991	nicotine	Smoking cessation	Nicoderm, Habitrol, ProStep	GlaxoSmithKline (Philadelphia, PA), Novartis Consumer Health (Parsippany, NJ) Elan (Gainesville, GA)
1993	Testosterone	Testosterone deficiency	Testoderm	Alza, Mountain View, CA
1995	Lidocaine/epinephrine (iontophoresis)	Local dermal analgesia	Iontocaine	Iomed (Salt Lake City, UT)
1998	Estradiol/norethidrone	Menopausal symptoms	Combipatch	Novartis (East Hannover, NJ)
1999	Lidocaine	Post-herpetic neuralgia pain	Lidoderm	Endo Pharmaceuticals (Chadds Ford, PA)
2001	Ethinyl estradiol/norelgestromin	Contraception	Ortho Evra	Ortho-McNeil Pharmaceutical (Raritan, NJ)
2003	Estradiol/levonorgestrel	Menopausal symptoms	Climara Pro	Bayer Healthcare Pharmaceuticals (Wayne, NJ)
2003	Oxybutynin	Overactive bladder	Oxytrol	Watson Pharma (Corona, CA)
2004	Lidocaine (ultrasound)	Local dermal anesthesia	SonoPrep	Echo Therapeutics (Franklin, MA)
2005	Lidocaine/tetracaine	Local dermal analgesia	Synera	Endo Pharmaceuticals (Chadds Ford, PA)
2006	Fentanyl HCl (iontophoresis)	Acute postoperative pain	Ionsys	Alza, Mountain View, CA
2006	Methylphenidate	Attention deficit hyperactivity disorder	Daytrana	Shire (Wayne, PA)
2006	Selegiline	Major depressive disorder	Emsam	Bristol-Myers Squibb (Princeton, NJ)
2007	Rotigotine	Parkinson's disease	Neupro	Schwarz Pharma (Mequon, WI)
2007	Rivastigmine	Dementia	Exelon	Novartis (East Hannover, NJ)

Figura A.3: Fármacos para administração transdérmica aprovados pela FDA. Esta lista inclui adesivos transdérmicos e sistemas de administração. Retirado de [20] (2008).

Apêndice B

Esquemáticos desenvolvidos

APÊNDICE B. ESQUEMÁTICOS DESENVOLVIDOS



Title			
Sheet	Number	Revision	
A3			
Date:	29/09/2017	Sheet of	8
File:	D:\Mesa\GUT_LS_20.ksh	Drawn By:	

Figura B.1: Esquemático desenvolvido relativo ao bloco de UTS 20 kHz.

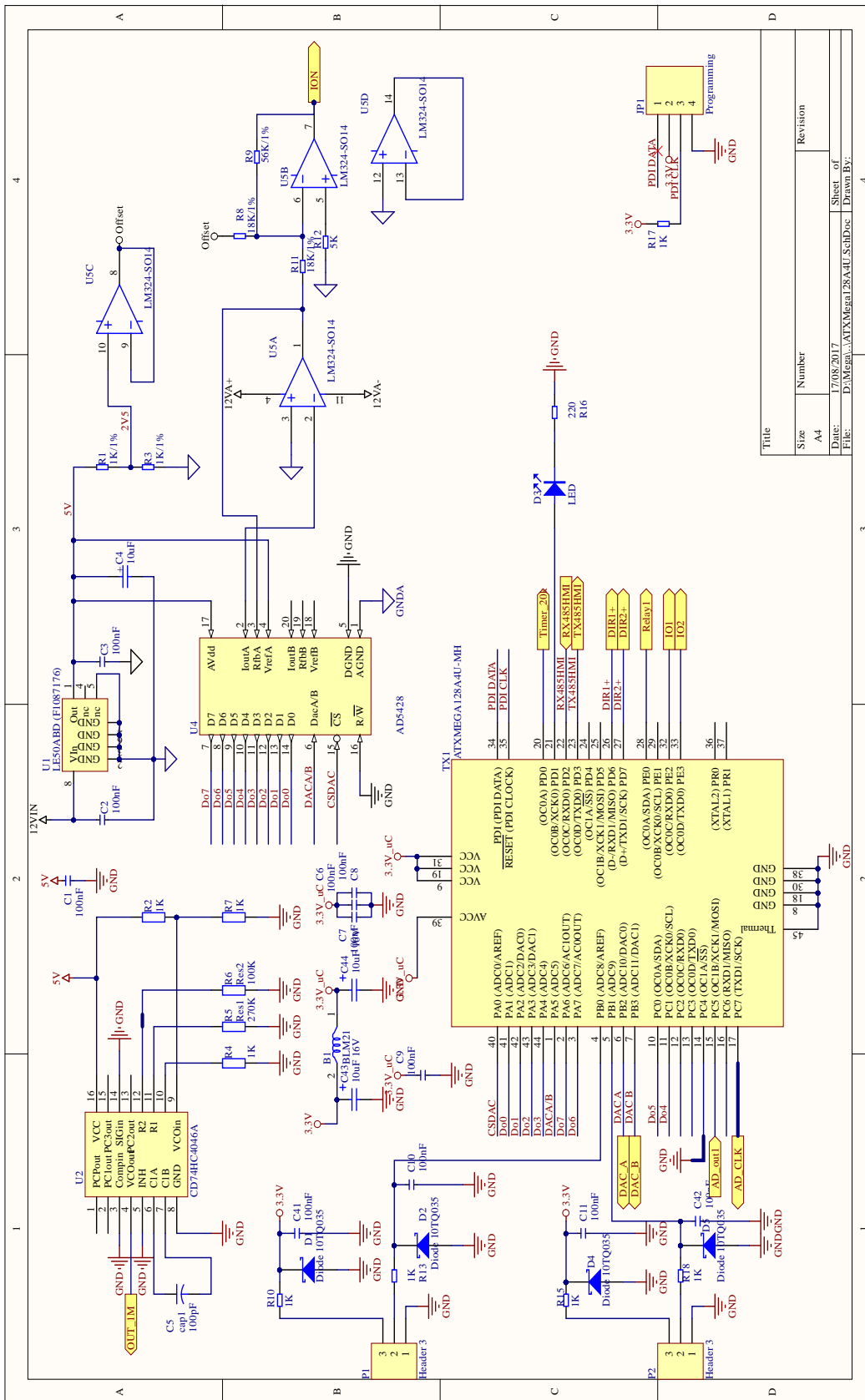


Figura B.4: Esquemático desenvolvido relativo ao bloco do microcontrolador.

APÊNDICE B. ESQUEMÁTICOS DESENVOLVIDOS

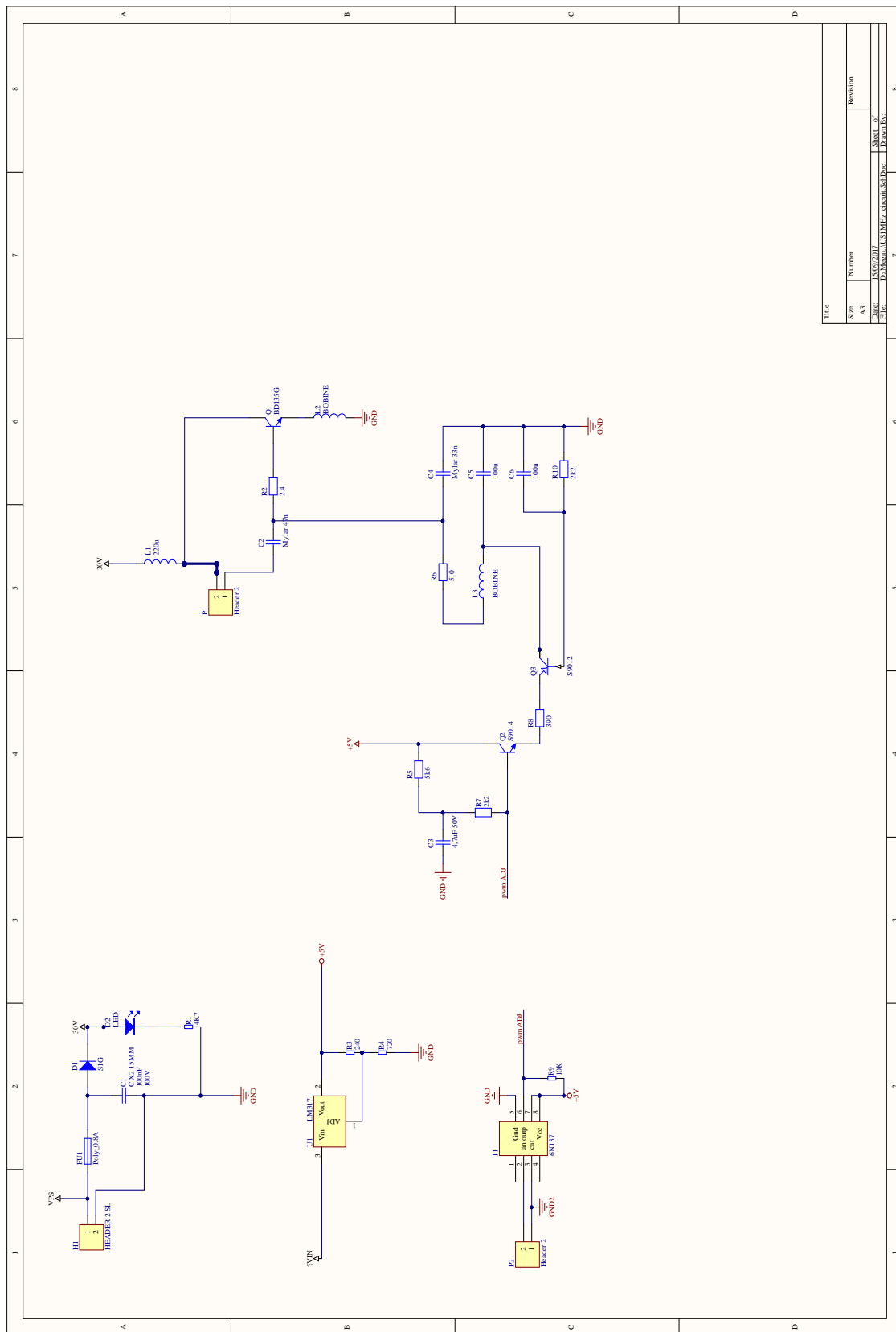


Figura B.7: Esquemático desenvolvido relativo ao bloco de UTS - 2ª abordagem.

Apêndice C

Printed Circuit Board

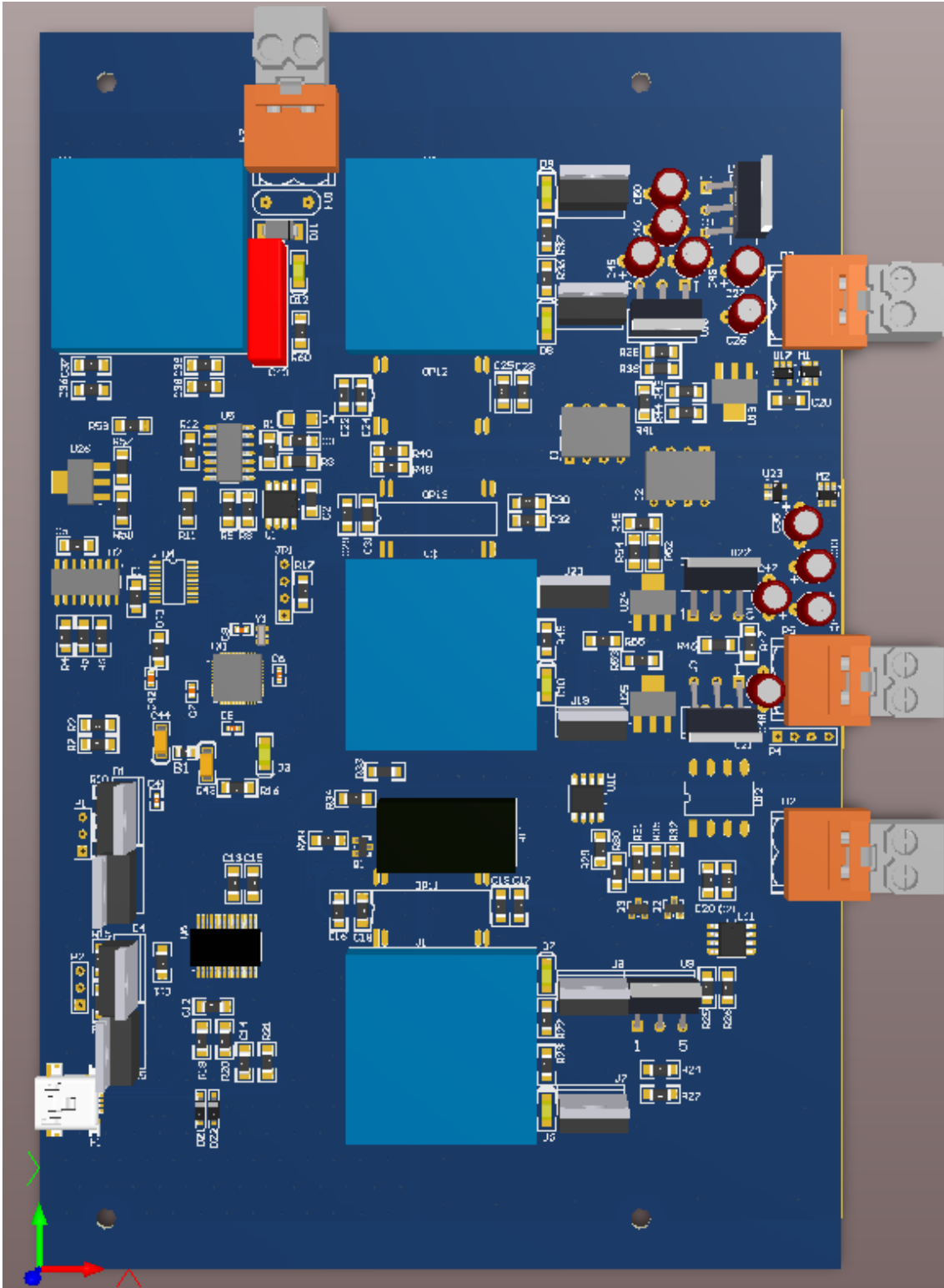


Figura C.2: PCB desenvolvida, *layout* 3D - iontoforese e sonoforese 1^a abordagem.

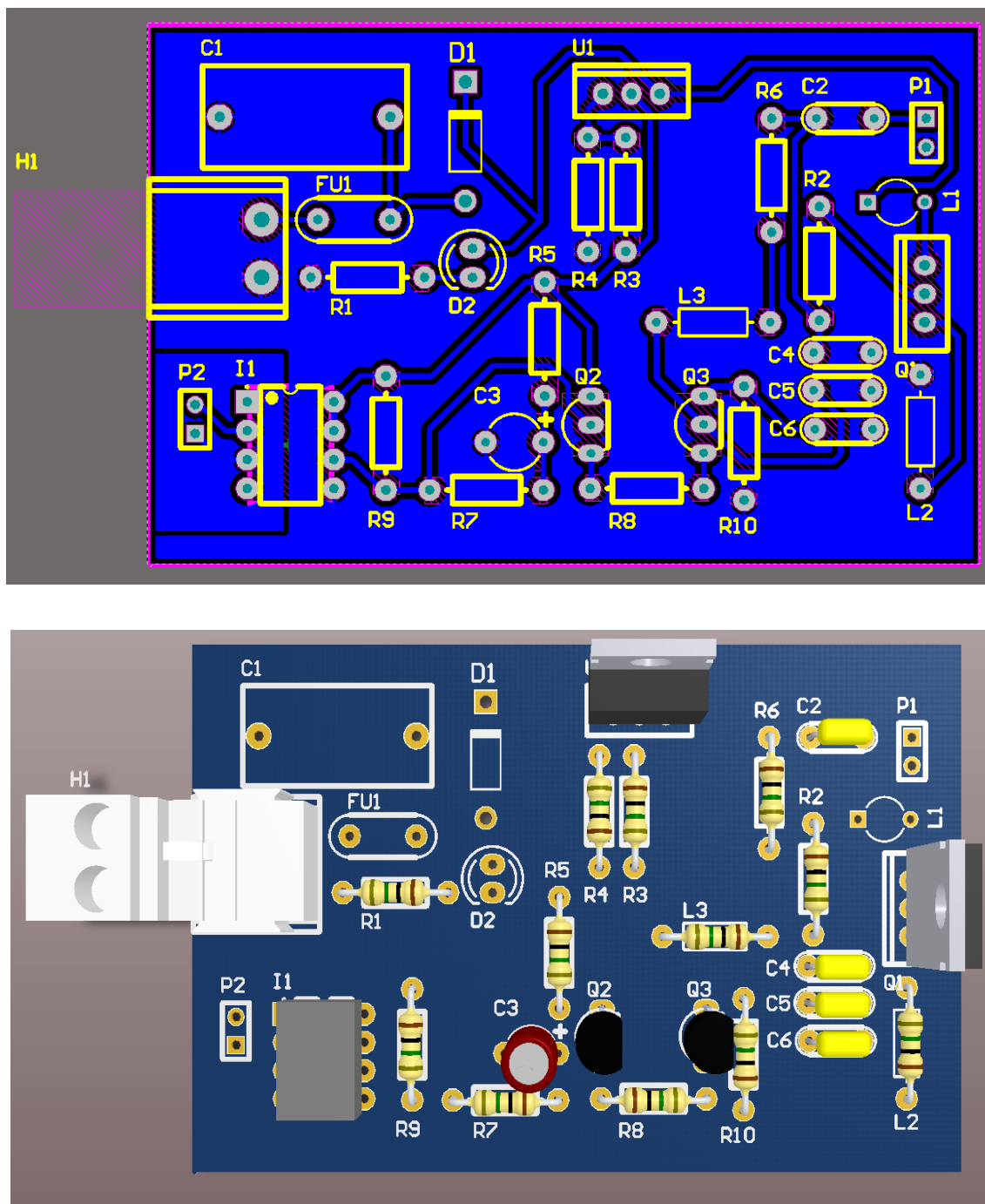


Figura C.3: PCB desenvolvida, *layout* 2D e 3D - sonoforese 2ª abordagem.

Apêndice D

Blocos do *Firmware*

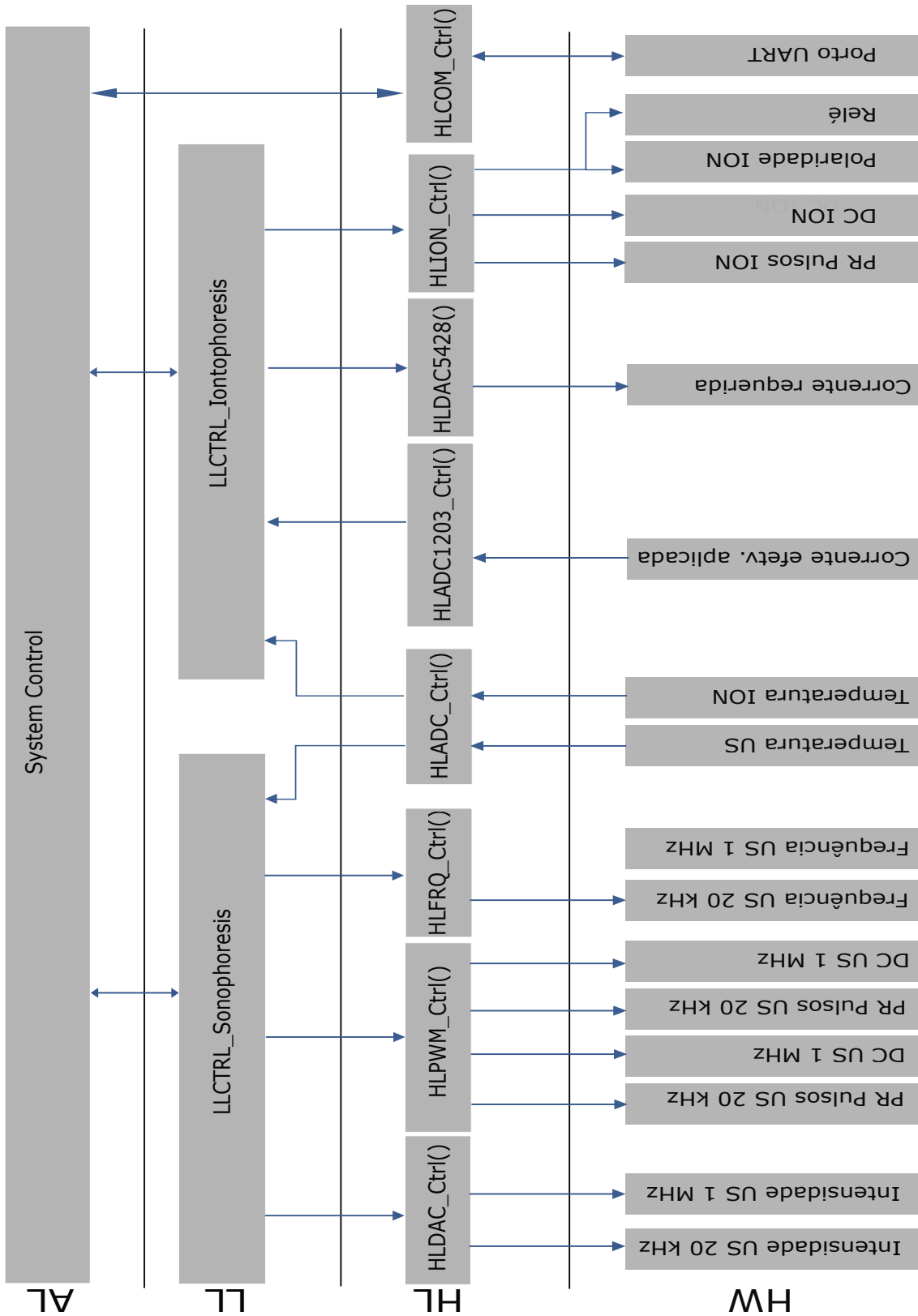


Figura D.1: Diagrama das camadas de abstração do firmware.

Apêndice E

Montagem de Teste

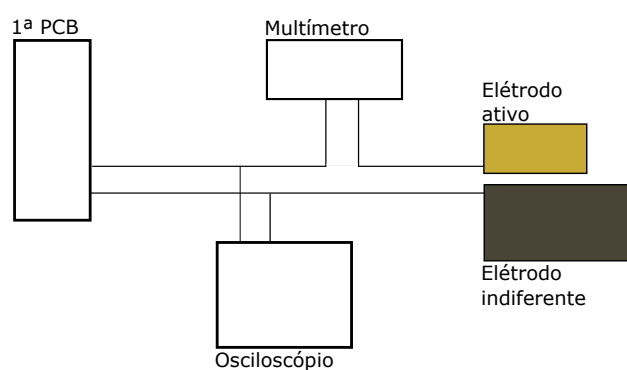


Figura E.1: Esquema de medição da corrente elétrica e da tensão verificada nos eletrodos em fase de testes ao sistema de iontoforese.

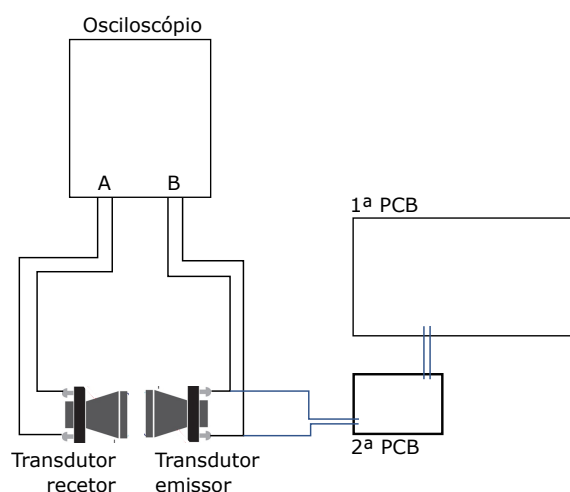


Figura E.2: Medição do sinal nos terminais do transdutor emissor e recetor em fase de testes ao sistema de sonoforese de elevada frequência - 2ª abordagem.

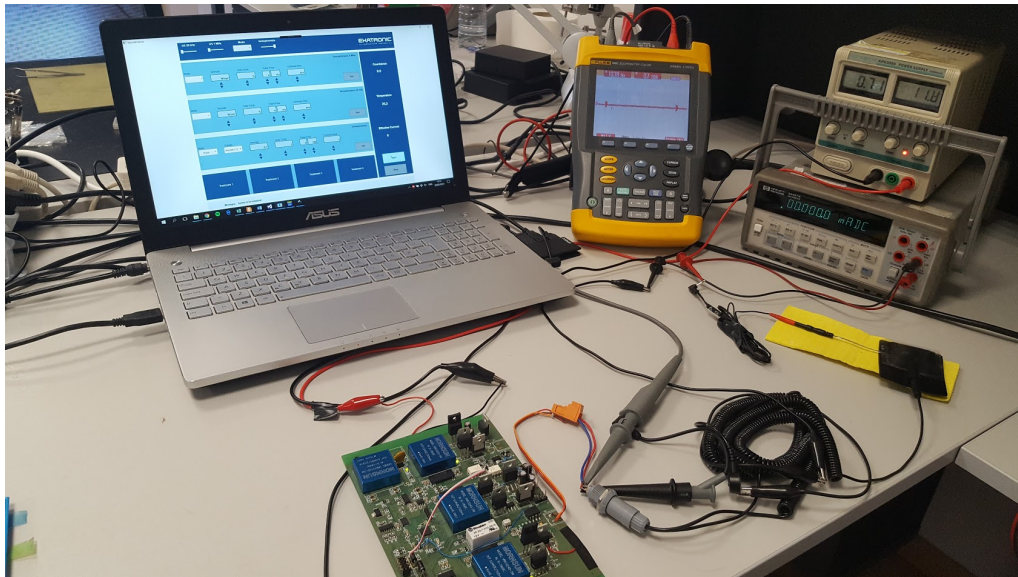


Figura E.3: Bancada de teste ao sistema de iontoforese.

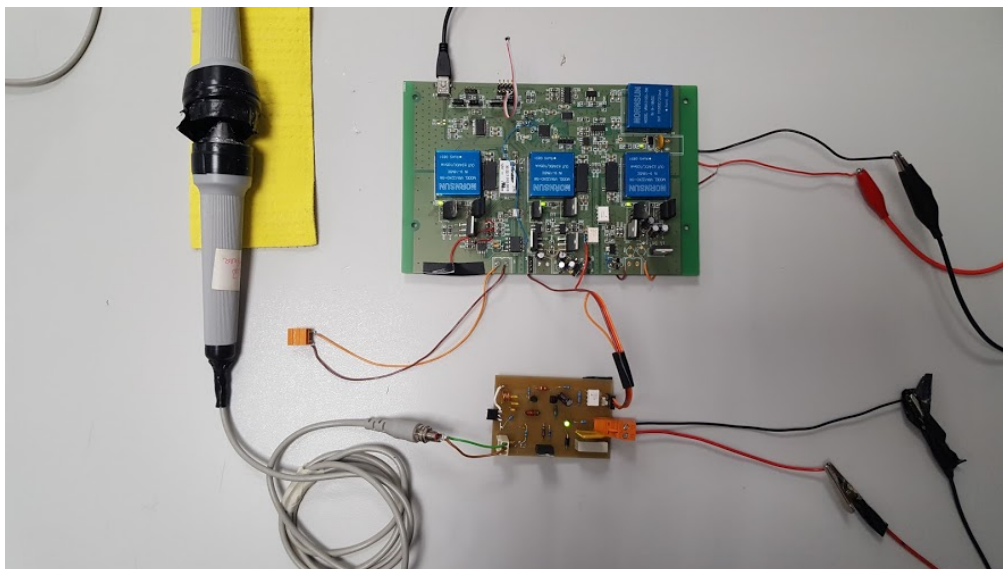


Figura E.4: Bancada de teste ao sistema de sonoforese - 2ª abordagem.