

Uma Arquitetura Baseada em Modelos para Sistemas Médicos Físico-Cibernéticos

Lenardo C. Silva¹, Hyggo O. Almeida¹, Angelo Perkusich¹

¹ Laboratório de Sistemas Embarcados e Computação Pervasiva
Centro de Engenharia Elétrica e Informática
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Caixa Postal 10.105 - 58429-140 – Campina Grande – PB – Brasil

lenardosilva@copin.ufcg.edu.br, hyggo@dsc.ufcg.edu.br,

perkusic@dee.ufcg.edu.br

Abstract. *This paper introduces an architecture for Medical Cyber-Physical Systems. It is based on component models to simulate the operation of medical devices, as well as the behavior of patients. Medical guidelines and a clinical database have been used together with statistical techniques for creating mathematical models to simulate physiological and vital signs. Proofs of concept have demonstrated the feasibility of the proposed architecture.*

Resumo. *O presente artigo propõe uma arquitetura para Sistemas Médicos Físico-Cibernéticos. Esta arquitetura disponibiliza modelos de componentes para simular o funcionamento de dispositivos médicos, bem como o comportamento de pacientes. Foram utilizadas diretrizes médicas e uma base de dados clínica, juntamente com técnicas estatísticas para criar modelos matemáticos para simular sinais vitais e fisiológicos de pacientes. Provas de conceito têm demonstrado a viabilidade da arquitetura proposta.*

1. Introdução

Construir sistemas para melhorar a qualidade de vida da população demanda um intenso esforço em sua concepção e na realização de testes, principalmente para sistemas que integram dispositivos médicos com o intuito de prover tomada de decisão automatizada, os denominados Sistemas Médicos Físico-Cibernéticos (SMFC, do inglês *Medical Cyber-Physical Systems*).

Em geral, aplicações no domínio de saúde operam em ambientes controlados, que por natureza contemplam aspectos de segurança e previsibilidade. No entanto, o mundo físico é imprevisível, o que torna estas aplicações bastante críticas, com a necessidade de ciência de contexto e infraestrutura de uma rede de dispositivos médicos, que por sua vez é controlada por sistemas computacionais [Lee et al. 2012]. Ainda, alcançar ciência de contexto requer a capacidade de pré-processar e armazenar dados dos pacientes. Contudo, determinar a melhor solução a ser utilizada para qualquer aplicação é uma tarefa difícil. Por exemplo, algumas abordagens fornecem uma solução arquitetural que viabiliza a Internet das Coisas para a Saúde Conectada por meio do uso de protocolos padronizados, sendo a aquisição e o armazenamento de dados de saúde do paciente o seu principal caso de uso [Santos et al. 2013].

Dado que a segurança do paciente é a principal preocupação em um SMFC, o seu desenvolvimento é considerado complexo por causa da compreensão insuficiente da

dinâmica do corpo humano em resposta a qualquer tratamento. Neste cenário surge a oportunidade de tomar proveito da capacidade de abstração de componentes provida por uma arquitetura, no sentido de assegurar que os fatores críticos de um SMFC sejam contemplados em seus projetos. Em consequência, os desenvolvedores de tais sistemas podem focar na modelagem das regras de negócio, que servirão para acoplar os processos físicos a serem controlados aos sistemas computacionais.

Com o surgimento das abordagens de desenvolvimento baseado em modelos, artefatos como os próprios modelos, as propriedades formalizadas e os resultados da verificação e dos testes podem ser utilizados como evidência da qualidade de um SMFC [Lee et al. 2012].

Diante do exposto, este artigo propõe uma arquitetura baseada em modelos para suporte ao desenvolvimento e validação de SMFC. Tal arquitetura provê uma planta física parametrizável que reflete um modelo formal de paciente, inserido em um ambiente clínico virtual composto por modelos de dispositivos médicos de sensoriamento e atuação, e gerenciados por um sistema controlador. Estes modelos serão utilizados para emular o funcionamento de dispositivos médicos, bem como simular o comportamento de pacientes.

Portanto, o intuito com a arquitetura proposta é prover aos desenvolvedores de SMFC um conjunto de modelos de componentes reutilizáveis de dispositivos médicos, possibilitando-os focar nas regras de negócios de suas aplicações, além de usufruírem de tal arquitetura para validá-las. Vale ressaltar que este artigo visa demonstrar outros aspectos dessa arquitetura não demonstrados em [Silva et al. 2014], bem como novas evidências de sua viabilidade.

Neste artigo discutem-se alguns conceitos e abordagens relacionadas aos SMFC (Seção 2). Uma visão geral sobre a arquitetura proposta é apresentada, assim como os seus componentes (Seção 3). Provas de conceito acerca da utilização de tal arquitetura são demonstradas (Seção 4). Por fim, as discussões e conclusões são apresentadas (Seção 5).

2. Sistemas Médicos Físico-Cibernéticos

O termo Sistema Físico-Cibernético (SFC, do inglês *Cyber-Physical Systems*) refere-se à integração da computação aos processos físicos [Lee and Seshia 2011]. Em SCF ocorrem ciclos de retroalimentação, em que os processos físicos afetam diretamente a computação e vice-versa. Assim, no projeto de tais sistemas torna-se necessário abordar aspectos de *tempo* e de *concorrência*. O primeiro, por ser um fator crítico o suficiente para determinar o funcionamento correto do sistema. E o último, pela exigência de orquestrar as ações que influenciam essa dinâmica.

Dentre os domínios de aplicação desses sistemas estão a automação industrial (controle de processos), robótica (telepresença), transporte (sistemas automotivos avançados), infraestrutura em grande escala (sistemas de comunicação), militar (sistemas de defesa) e saúde (sistemas e dispositivos médicos), esse último comumente conhecido como *Healthcare* [Lee 2008].

Nas aplicações destinadas à saúde, os cenários clínicos tradicionais são vistos como *Sistemas de Malha Fechada* em que os cuidadores são os *controladores*, os dispositivos médicos agem como *sensores* e *atuadores*, e os pacientes são as “*plantas físicas*” [Lee et al. 2012]. Como uma classe distinta de SCF, um SMFC modifica esta visão por introduzir entidades computacionais adicionais que ajudam o cuidador no con-

trole da “planta”, isto é, no suporte à decisão.

No caso de SMFC, algumas tendências consideradas como oportunidades e desafios incluem a modelagem e simulação de pacientes, controle fisiológico de malha fechada, projeto baseado em modelo, integração e interoperação de dispositivos médicos, bem como a verificação, a validação e a certificação destes sistemas [Park et al. 2012]. Esse artigo foca na concepção de modelos, que podem ser integrados para compor cenários clínicos executáveis, com a finalidade de apoiar o processo de validação dessa categoria de sistemas computacionais.

2.1. Trabalhos Relacionados

Abordando os conceitos supracitados, alguns trabalhos podem ser encontrados na literatura. Dentre estes, [Lee and Sokolsky 2010] e [Pajic et al. 2012] apresentam um cenário clínico de analgesia controlada pelo paciente, que pode se beneficiar da abordagem de malha fechada no controle da administração de medicações. Ambos se baseiam no modelo funcional conceitual de arquitetura ICE (*Integrated Clinical Environment*) [ASTM 2009].

Em [Miller et al. 2012], uma abordagem de maquetes digitais é descrita como método de teste de softwares de dispositivos médicos físico-cibernéticos, em que estes modelos são usados para “estressar” tais dispositivos por meio do fornecimento de entradas e análise das saídas, possibilitando avaliar suas funcionalidades.

Enfim, [Hatcliff et al. 2012] descrevem um protótipo da arquitetura ICE utilizando o conceito de Plataforma de Aplicação Médica, atribuindo significados às perspectivas de um sistema médico por meio de SCF.

No entanto, os trabalhos supracitados apresentam limitações no tocante aos referidos modelos. Isto porque os mesmos estão restritos à modelagem de sinais vitais e/ou fisiológicos de interesse do cenário clínico utilizado como estudo. Além disso, não há evidências de que tais sinais estão correlacionados nos modelos fornecidos, o que contrapõe o comportamento real do ser humano.

Portanto, verifica-se a necessidade de viabilizar uma arquitetura de caráter mais genérico que agregue componentes adaptáveis e reutilizáveis no desenvolvimento de SMFC, agilizando e facilitando o desenvolvimento e a validação desses sistemas. Sua concepção foi idealizada com base em alguns elementos da estrutura especificada no modelo ICE [ASTM 2009], o qual é um padrão em que são estabelecidos os requisitos para integração segura de dispositivos médicos e outros equipamentos em um sistema médico.

2.2. O modelo ICE

O ICE é um ambiente onde monitoramento, tratamento ou diagnóstico é centrado em um único paciente, com dispositivos médicos e outros equipamentos interconectados. Sua intenção é fazer com que os sistemas médicos possuam maior resistência a erros, melhorando a segurança do paciente e a eficácia de seu tratamento por meio do uso desses sistemas [ASTM 2009].

Espaços físicos representativos destes ambientes clínicos são salas de operação, unidades de terapia intensiva, ambulâncias, entre outros ambientes de acompanhamento contínuo de cuidados com a saúde do paciente. Quanto aos cenários, os exemplos típicos são contextualizados por sistemas de alerta inteligente ou de apoio à decisão, controle fisiológico em malha-fechada e *Medical Device Plug-and-Play Interoperability* (MDPnP)¹.

¹<http://www.mdnp.org>

Por se tratar de um modelo de referência, a implantação de uma arquitetura baseada no ICE pode seguir diferentes configurações físicas, possibilitando integrar e assegurar a interoperabilidade entre os elementos do sistema, em especial os dispositivos médicos.

3. Arquitetura para SMFC

Tendo como foco propor uma arquitetura baseada em modelos para validação de SMFC, componentes reutilizáveis de dispositivos médicos e tipos de pacientes são disponibilizados, visando a criação de cenários clínicos para simulação desses sistemas.

Nesse contexto, os cenários de aplicações em SMFC envolvem a participação de cuidadores e profissionais de saúde com habilidades técnicas para assistir e tratar pacientes, auxiliados por dispositivos médicos com capacidade de monitoramento e atuação, bem como sistemas que ajudam tais especialistas na tomada de decisão.

Visando a segurança dos pacientes, a interação das entidades computacionais de um SMFC é realizada com um modelo formal que representa a dinâmica física dos pacientes. Tanto no que diz respeito aos seus sinais vitais e fisiológicos, quanto em relação às suas reações mediante o uso de medicações. A garantia da qualidade das informações fornecidas por esses modelos é assegurada pelo uso de técnicas estatísticas, neste caso modelos de regressão, para a geração de seus sinais. Assim, a partir de diferentes fontes de dados clínicas, utilizadas no gerenciamento de informações de saúde, pode-se construir modelos de diferentes tipos de pacientes, adequados a uma faixa etária e às condições de saúde. No entanto, esse processo não é abordado nesse artigo.

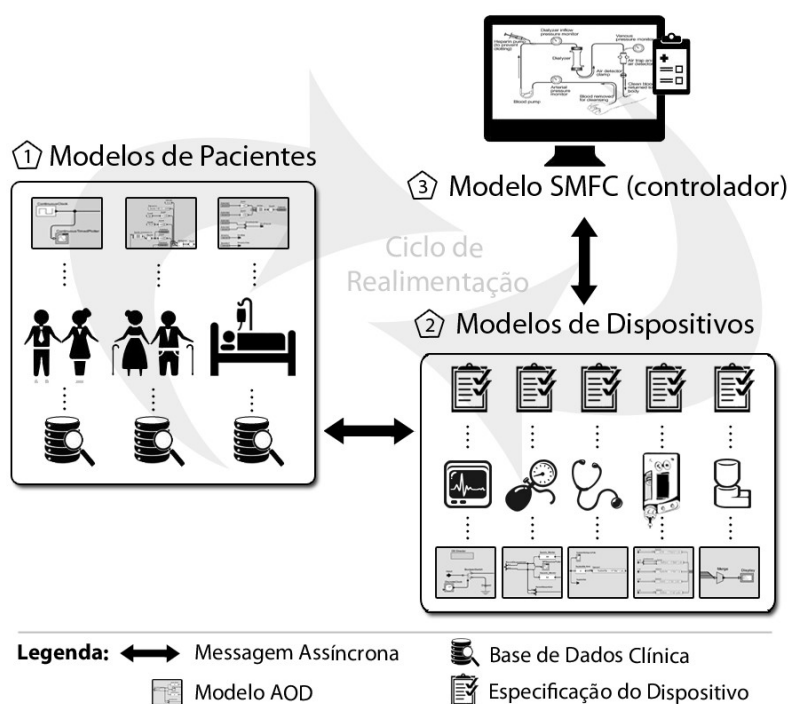


Figura 1. Proposta de Arquitetura para SMFC.

Na Figura 1 é apresentada uma visão geral da arquitetura proposta, sendo seus elementos descritos a seguir:

1. **Modelos de Pacientes:** modelos formais gerados a partir de bases de dados clínicas e criados com base em diretrizes médicas. Assim, os modelos de paciente estão diretamente ligados à base de dados de onde foram extraídos, contendo particularidades do grupo de pacientes caracterizados por sua população. Por exemplo, no cenário simulado apresentado nesse artigo (ver Seção 4), os pacientes são maiores que 15 anos e estão em unidades de terapia intensiva. Pacientes com outras características gerariam outros modelos. Sendo assim, a arquitetura provê uma biblioteca de modelos de pacientes, um para cada tipo e conjunto de características. Como esses modelos utilizam uma representação matemática para simular o comportamento do paciente, assegura-se a privacidade dos dados dos pacientes contidos na base de dados clínica.
2. **Modelos de Dispositivos Médicos:** são modelos formais construídos a partir da especificação técnica de dispositivos sensores e atuadores. Exemplos de tais dispositivos incluem medidores de pressão, balança, glicosímetro e bombas de infusão.
3. **Controlador:** modelo que representa a implementação de um SMFC. Ele utiliza os modelos de pacientes e de dispositivos para compor um SMFC. No controlador, está definida a lógica de controle da aplicação, cujo papel é gerenciar eventos e coordenar as ações dos dispositivos médicos. Como exemplo, pode-se citar um sistema para controlar equipamentos médicos em uma Unidade de Terapia Intensiva ou assegurar a estabilidade da condição de saúde de um paciente durante um procedimento cirúrgico.

Para concepção dos componentes da arquitetura utilizou-se o paradigma de *Actor-Oriented Design* (AOD), isto é, uma metodologia de projeto baseada em componentes denominados *atores* [Agha 1986]. Esta metodologia representa um modelo formalizado de concorrência, em que um *ator* é um agente computacional que possui uma *thread* de controle independente e se comunica por meio da troca de mensagens assíncronas. Como ferramenta de modelagem adotou-se o *Ptolemy II* (v. 8.0.1), um arcabouço de software extensível e com suporte à AOD. Sua ênfase está na composição de componentes concorrentes, usando modelos de computação bem definidos que regem a interação entre tais componentes [UC Berkeley 2012].

Inicialmente foram desenvolvidas duas bibliotecas de componentes para compor tal arquitetura. A primeira, para simular o funcionamento de dispositivos médicos, tanto aqueles com capacidade de capturar informações sobre as condições vitais e fisiológicas de pacientes, quanto aos responsáveis por administrar medicações. A segunda biblioteca contempla um modelo de paciente para representar o comportamento do corpo humano, no que diz respeito à inter-relação entre os quatro principais sinais vitais de um indivíduo: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura corporal periférica. Além desses sinais é possível também incluir outros tipos de sinais, tais como parâmetros fisiológicos (e.g., níveis de glicose e saturação de oxigênio no sangue). Os pormenores dos modelos que compõem essas bibliotecas são detalhados em [Silva et al. 2014].

4. Provas de Conceito

Com o propósito de avaliar o comportamento individual dos elementos que compõem a arquitetura proposta nesta pesquisa, como também a integração dos mesmos em um único

modelo global, foram vislumbradas duas provas de conceitos. A primeira idealizada para criar um dos possíveis cenários clínicos que podem ser beneficiados pela utilização da arquitetura proposta como alternativa de validação de um SMFC. A segunda destinada à análise do modelo da bomba de insulina, considerando os dados indispensáveis para o seu funcionamento.

4.1. Cenário I

Este cenário descreve a situação em que um paciente permanece sob observação em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) hospitalar, em que seus sinais vitais são monitorados continuamente. Tais dados são utilizados para obter informações úteis para avaliar as condições de saúde do paciente durante o período de tratamento.

Para criar o modelo desse cenário clínico, conforme ilustrado na Figura 2, os atores (i.e., componentes) concebidos para a arquitetura proposta nesse artigo são instanciados usando ações *drag-and-drop*. Para isso, esses atores foram incorporados à biblioteca de componentes do *Ptolemy II*.

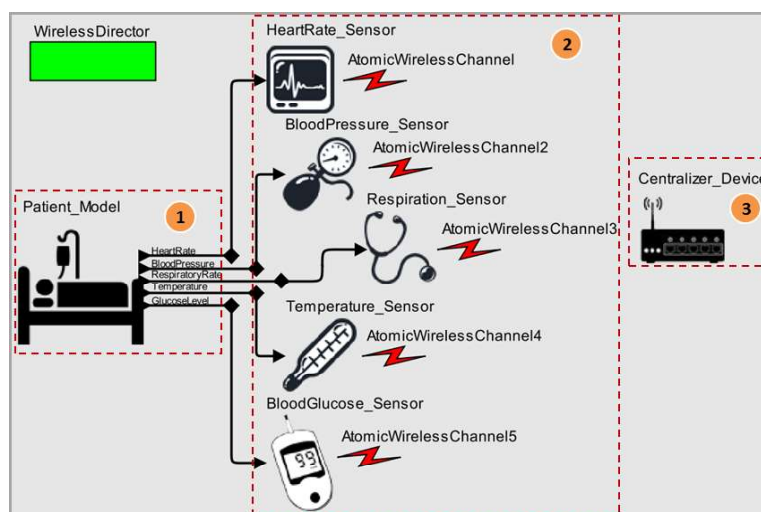


Figura 2. Cenário clínico de um paciente.

Os modelos dos dispositivos médicos de monitoramento (2) são conectados ao modelo de paciente (1) via portas, permitindo capturar os dados fornecidos por esse modelo. Para a comunicação entre os modelos de dispositivos médicos e o SMFC, um modelo de dispositivo para centralização dos dados (3) advindos desses dispositivos foi idealizado. Um canal de comunicação no dispositivo centralizador foi definido para cada dispositivo de monitoramento, sendo tal comunicação realizada por meio de uma interface sem fio. O papel do centralizador é tornar os dados disponíveis para processamento e tomada de decisão pelo modelo do controlador do SMFC. O modelo do controlador não foi concebido, pois sua semântica depende do objetivo do sistema para o qual o desenvolvedor pretende fornecer uma solução, o que não faz parte do escopo desse artigo.

Na Figura 3 são ilustradas as capturas de telas com as informações apresentadas durante uma simulação desse cenário, bem como a tela de ajuste dos parâmetros de configuração do modelo de paciente e do simulador do *Ptolemy II*.

Os resultados obtidos a partir dos esforços para integrar os modelos de dispositivos médicos ao modelo de paciente nesse cenário sugerem que a arquitetura baseada em

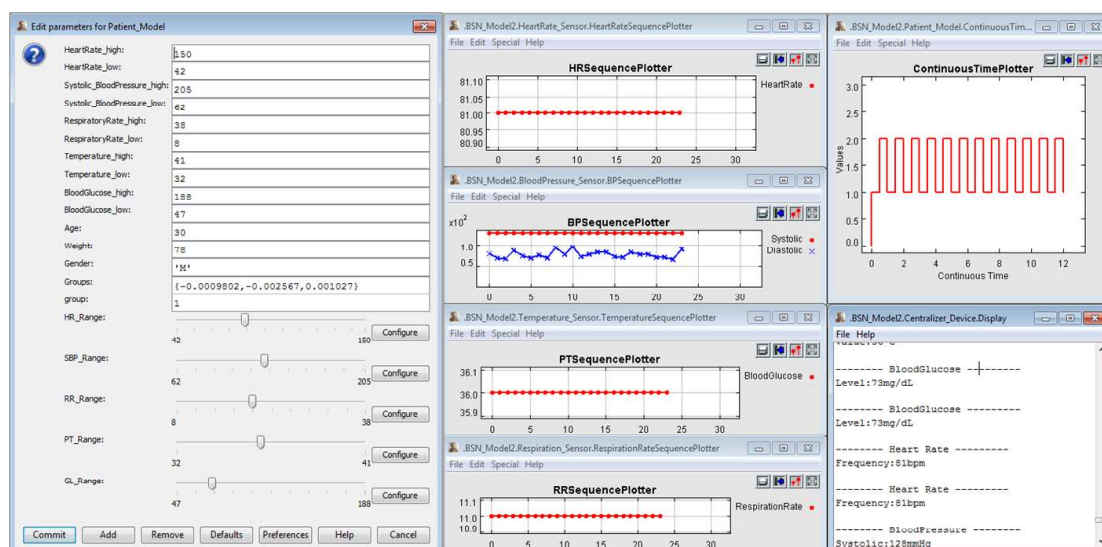


Figura 3. Telas com parâmetros de configuração e informações de saída da simulação.

modelos é uma solução promissora para gerar casos de testes para o processo de validação de um SMFC.

4.2. Cenário II

Este cenário foi construído para analisar o comportamento do modelo da bomba de insulina quando utilizada por um paciente com *diabetes mellitus*. Tal cenário clínico foi escolhido pois representa uma das principais preocupações da Organização Mundial de Saúde, uma vez que diabetes é uma doença crônica que afeta cerca de 347 milhões de pessoas da população mundial [WHO 2013].

No contexto desse cenário, o paciente necessita configurar sua bomba de insulina de acordo com a prescrição médica e seu regime de alimentação diária. A programação da bomba consiste em selecionar o perfil de administração de insulina *basal*² e especificar as doses de insulina do tipo *bolus*³ padrão e *bolus* corretivo a serem administradas em tempos específicos do dia. Em se tratando do *bolus* corretivo, os pacientes acionam um botão na bomba de modo que um “tiro curto” de insulina é instantaneamente injetado em seu corpo.

Na Figura 4 o modelo desse segundo cenário é representado, sendo o mesmo composto por três blocos de atores fundamentais, que são: 1 - Conjunto de parâmetros característicos de parte do modelo de paciente; 2 - Submodelo que automatiza o cálculo das doses de insulina diária necessária para o paciente, que utiliza um conjunto de fórmulas disponíveis em [SBD 2009]; 3 - Modelo da bomba de insulina.

O modelo da bomba de insulina pode operar em dois modos, que são *stop* and *executing*, cujo controle é realizado por uma Máquina de Estados Finitos. Ambos estados possuem o mesmo refinamento (submodelo), em que os valores assumidos pelas

²A insulina *basal* é aquela utilizada para manter os níveis de glicose no sangue adequados durante os períodos em jejum de um usuário, atendendo as suas necessidades básicas diárias. Devido à sua ação prolongada, normalmente é administrada uma ou duas vezes ao dia.

³A dosagem de *bolus* é aquela tomada nos momentos de alimentação para manter os níveis de glicose no sangue sob controle, conforme a quantidade de carboidratos ingerida. Trata-se, portanto, de uma insulina de ação rápida, cuja administração segue as orientações médicas.

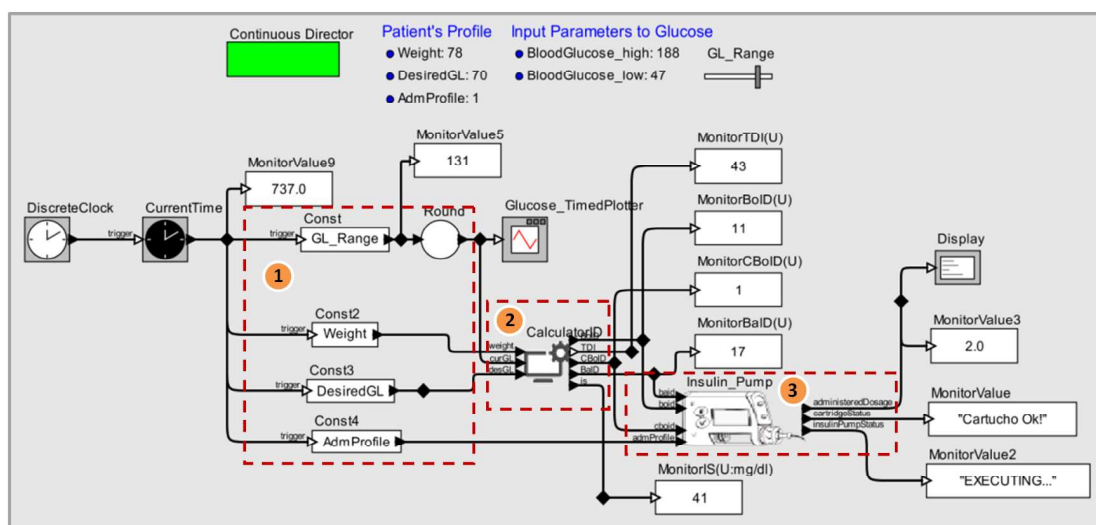


Figura 4. Cenário para análise do modelo da Bomba de Insulina

variáveis de estado utilizadas nas transições de guarda determinam quando deve ocorrer a mudança entre os modos de operação da bomba de insulina. O submodelo que implementa a lógica embutida das estratégias de administração de insulina supracitadas para o modelo da bomba de insulina é parcialmente apresentado na Figura 5. Tais estratégias são abstraídas nesse submodelo pela notação gráfica de uma seringa.

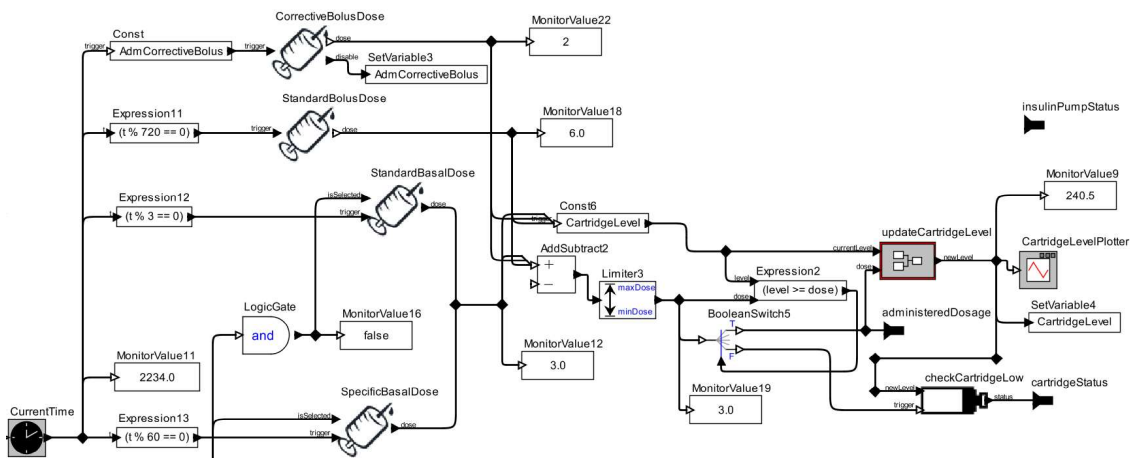


Figura 5. Submodelo do refinamento de estados para o modelo da Bomba de Insulina

Por fim, para realizar a simulação do cenário descrito nesta prova de conceito, os modelos que a compõem tiveram seus parâmetros definidos. Nas saídas fornecidas durante o período de simulação, há informações acerca da quantidade de insulina ainda restante no cartucho ao longo do período de funcionamento da bomba, bem como as doses de insulina que seriam administradas para o paciente.

Com isso foi possível verificar a adequação de algumas propriedades de segurança implementadas no modelo da bomba de insulina com a especificação a partir da qual a mesma foi concebida. Dentre tais propriedades elencam-se: 1 - A bomba de insulina deve parar de operar quando o nível de seu cartucho for inferior à dosagem de insulina a ser administrada; 2 - A bomba de insulina deve notificar o usuário sobre o baixo nível do

cartucho; 3 - A bomba de insulina deve assegurar a taxa de administração de insulina correta, conforme doses programadas e limites permitidos. Ao término de duas execuções do modelo referente a esse cenário, uma considerando o perfil de administração fixa (doses constantes) e outra flexível (doses específicas), não verificou-se quaisquer violações das propriedades de segurança acima definidas.

5. Considerações Finais

Esse artigo apresentou uma arquitetura baseada em modelos para Sistema Médicos Físico-Cibernéticos. A referida arquitetura contempla modelos de componentes que representam dispositivos de monitoramento e atuação, e, em especial, um modelo *baseline* de paciente.

O objetivo de disponibilizar um modelo *baseline* de paciente é justificado pela necessidade de garantir a segurança de sujeitos humanos durante a realização de testes em SMFC. Com o uso de um modelo, o desenvolvedor poderá adaptar o seu comportamento de acordo com o cenário clínico de interesse. Isto permitirá agregar outras características comportamentais ao modelo de paciente, sem desconsiderar a representação dos quatro principais sinais vitais, isto é, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura corporal, que determinam a condição básica de saúde do ser humano.

A vantagem da arquitetura proposta está associada à possibilidade de adaptação e evolução de seus componentes, além da geração dos dados fornecidos durante simulações para a execução de testes no sistema. O modelo de paciente fornecido servirá de *baseline*, uma vez que este provê uma representação formal dos principais sinais vitais de um ser humano, utilizando para isso modelos estatísticos concebidos a partir de bases de dados clínicas reais. Os modelos de dispositivos médicos estão estruturados e semanticamente em conformidade com especificações de produtos disponíveis no mercado. Desse modo, os modelos que compõem a solução proposta tornam seus comportamentos mais próximos da realidade do mundo físico, assegurando que os dados sinteticamente gerados durante simulação são estatisticamente compatíveis com a sua base de conhecimento.

Apesar de fornecidas provas de conceito para todos os elementos da arquitetura proposta, que permitiu analisar a interação entre eles e demonstrar que é possível disponibilizar informações para execução de testes em SMFC por meio de uma solução baseada em modelos, há ainda a necessidade de elaborar estudos de caso que contemplem cenários mais realísticos. Consequentemente, tornar-se-á possível demonstrar o processo de adaptação do modelo de paciente para reagir diretamente às ações executadas pelos modelos de dispositivos médicos de atuação.

Do ponto de vista prático, o foco dessa pesquisa é propiciar um ambiente para simular cenários clínicos que forneçam dados tanto advindos de elementos do mundo cibernético, como também do mundo físico. Nesse sentido, o apoio à etapa de testes de um SMFC é fornecido por meio dos mais diversos contextos criados a partir da dinâmica de execução de tais elementos para um dado cenário clínico de interesse, composto pela integração dos modelos que especificam a solução.

Com o intuito de reduzir o esforço por parte dos desenvolvedores de SMFC, almeja-se ampliar as bibliotecas de componentes disponibilizados com essa arquitetura. Além disso, estabelecer procedimentos para criação automática de testes a partir dos modelos, bem como avaliar os respectivos resultados e seus efeitos no processo de validação dos sistemas sob teste.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil.

Referências

- Agha, G. (1986). *Actors: a model of concurrent computation in distributed systems*. MIT Press, Cambridge, MA, USA.
- ASTM (2009). STAM F2761–2009. Medical Devices and Medical Systems – Essential Safety Requirements for Equipment Comprising the Patient-Centric Integrated Clinical Environment (ICE), Part 1: General Requirements and Conceptual Model.
- Hatcliff, J., King, A., Lee, I., Macdonald, A., et al. (2012). Rationale and architecture principles for medical application platforms. In *Proceedings of the 2012 IEEE/ACM Third International Conference on Cyber-Physical Systems, ICCPS '12*, pages 3–12, Washington, DC, USA. IEEE Computer Society.
- Lee, E. A. (2008). Cyber physical systems: Design challenges. In *Proceedings of the 2008 11th IEEE Symposium on Object Oriented Real-Time Distributed Computing, ISORC '08*, pages 363–369, Washington, DC, USA. IEEE Computer Society.
- Lee, E. A. and Seshia, S. A. (2011). *Introduction to Embedded Systems, A Cyber-Physical Systems Approach*. ISBN 978-0-557-70857-4.
- Lee, I. and Sokolsky, O. (2010). Medical cyber physical systems. In *Design Automation Conference (DAC), 2010 47th ACM/IEEE*, pages 743–748.
- Lee, I., Sokolsky, O., Chen, S., Hatcliff, J., et al. (2012). Challenges and research directions in medical cyber-physical systems. *Proceedings of the IEEE*, 100(1):75–90.
- Miller, B., Vahid, F., and Givargis, T. (2012). Digital mockups for the testing of a medical ventilator. In *Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT International Health Informatics Symposium, IHI '12*, pages 859–862, New York, NY, USA. ACM.
- Pajic, M., Mangharam, R., Sokolsky, O., Arney, D., Goldman, J., and Lee, I. (2012). Model-driven safety analysis of closed-loop medical systems.
- Park, K.-J., Zheng, R., and Liu, X. (2012). Cyber-physical systems: Milestones and research challenges. *Computer Communications*, 36(1):1–7.
- Santos, D. F. S., Almeida, H. O., and Perkusich, A. (2013). Uma arquitetura para a internet das coisas aplicada a sistemas de saúde conectada. In *Anais do V Simpósio Brasileiro de Computação Ubíqua e Pervasiva*, volume 1 of *SBCUP'13*, pages 1952–1961, Maceió, AL, BR.
- SBD (2009). Gerenciamento eletrônico do diabetes. In GOMES, M. B. and LERARIO, A. C., editors, *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*, SBD'09, pages 219–230. Sociedade Brasileira de Diabetes.
- Silva, L. C., Perkusich, M., Almeida, H. O., and Perkusich, A. (2014). A model-based architecture for testing medical cyber-physical systems. In *Proceedings of the 29th Annual ACM Symposium on Applied Computing, SAC '14*, pages 25–30, New York, NY, USA. ACM.
- UC Berkeley (2012). The ptolemy project: heterogeneous, modeling and design.
- WHO (2013). 10 facts about diabetes. World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en>>. Acesso em: Fev. 2014.