



CONTROLE CHAVEADO POR ZONAS PARA UM MODELO MATEMÁTICO
DO SISTEMA GLICOSE-INSULINA

Henrique Anhel Ferraz

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Amit Bhaya

Rio de Janeiro
Março de 2012

CONTROLE CHAVEADO POR ZONAS PARA UM MODELO MATEMÁTICO
DO SISTEMA GLICOSE-INSULINA

Henrique Anhel Ferraz

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO
ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE
ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE
JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA
ELÉTRICA.

Examinada por:

Prof. Amit Bhaya, Ph.D.

Prof. Marcos Vicente de Brito Moreira, D.Sc.

Prof. Oscar Alberto Zanabria Sotomayor, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2012

Anhel Ferraz, Henrique

Controle chaveado por zonas para um modelo matemático do sistema glicose-insulina/Henrique Anhel Ferraz. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2012.

VI, 84 p. 29, 7cm.

Orientador: Amit Bhaya

Dissertação (mestrado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Elétrica, 2012.

Referências Bibliográficas: p. 75 – 79.

1. Pâncreas artificial.
 2. Controle chaveado.
 3. Diabetes mellitus tipo 1.
- I. Bhaya, Amit.
II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Elétrica. III. Título.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

CONTROLE CHAVEADO POR ZONAS PARA UM MODELO MATEMÁTICO DO SISTEMA GLICOSE-INSULINA

Henrique Anhel Ferraz

Março/2012

Orientador: Amit Bhaya

Programa: Engenharia Elétrica

Indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 sofrem de irregularidades na produção de insulina no pâncreas e dependem da infusão exógena do hormônio para a manutenção da concentração de glicose sanguínea entre os limites saudáveis de hipo e hiperglicemia. Terapias convencionais, baseadas na administração de múltiplas injeções diárias de insulina, são imprecisas e podem não ser capazes de reduzir os riscos associados à doença.

Neste trabalho, apresenta-se uma estratégia de controle em malha fechada para a manutenção da concentração de glicose entre limites preestabelecidos. Um algoritmo baseado em controle chaveado foi formulado tendo em vista as regiões de hipo e hiperglicemia. O controlador foi testado *in silico* num ambiente de simulação utilizando um modelo da dinâmica da glicose-insulina de um paciente diabético tipo 1. Os ensaios foram realizados em sete pacientes virtuais sujeitos a diferentes cenários de ingestão de carboidratos. A performance do controlador foi avaliada e comparada com um controlador PD utilizando-se gráficos e índices numéricos.

Os resultados demonstram que, para a maioria dos pacientes e cenários simulados, os desempenhos foram satisfatórios. O controlador foi capaz de manter a concentração de glicose entre os limites saudáveis durante a maior parte do tempo, sem que tenham ocorridos episódios de hipoglicemia. Ainda, o controlador mostrou-se robusto às variações nas quantidades e nos horários de ingestão de alimentos.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

SWITCHED CONTROL BASED ON ZONES FOR A MATHEMATICAL
MODEL OF THE GLUCOSE-INSULIN SYSTEM

Henrique Anhel Ferraz

March/2012

Advisor: Amit Bhaya

Department: Electrical Engineering

Individuals with diabetes mellitus type 1 suffer from irregularities in the production of pancreatic insulin and depend on its exogenous infusion in order to maintain blood glucose concentration within normal hypo and hyperglycemia limits. Conventional therapies, based on multiple daily insulin injections are not accurate and may not be capable of reducing the risks associated with the disease.

In this work, a closed-loop control strategy for blood glucose level is presented. An algorithm based on switched control was formulated considering hypo and hyperglycemia regions. The proposed controller was tested *in silico* in a simulation environment using a glucose-insulin diabetes type 1 patient dynamical model for seven virtual subjects under different scenarios for carbohydrate intake. The controller performance was assessed using graphical and numerical indices and compared with a PD controller.

The results of simulations for most subjects and scenarios were satisfactory. The controller was capable of maintaining glucose level within healthy limits during most of the time and no hypoglycemic events occurred. Moreover, the controller was shown to be robust to variations in meal time and food intake amount.

Sumário

1	Introdução	1
2	Dinâmica do Paciente	4
2.1	Conceitos fisiológicos da regulação de glicose no sangue	4
2.1.1	Diabetes Mellitus	7
2.2	Modelos matemáticos	10
2.2.1	Modelo de Bergman	11
2.2.2	Modelo de Sorensen	14
2.2.3	Modelo de Hovorka	21
2.2.4	Simulações	25
3	Controle da concentração da glicose sanguínea	34
3.1	Introdução	34
3.2	Formulação do problema de controle chaveado	38
3.2.1	Motivação clínica para o projeto da lei de controle	41
3.2.2	Formulação matemática da lei prática de controle chaveado	43
3.3	Simulações comprobatórias	45
3.3.1	Resultados: análise do conjunto de simulações para o controle chaveado proposto	46
3.3.2	Comparação com um controlador PD	59
3.4	Investigação do sistema sob controle chaveado prático proposto	65
4	Conclusões	71
4.1	Modelos	71
4.2	Controle	72
4.3	Trabalhos futuros	73
	Referências Bibliográficas	75
A	Parâmetros dos pacientes	80
A.1	Parâmetros do modelo de Sorensen	80
A.2	Parâmetros do modelo de Hovorka	82

Capítulo 1

Introdução

A diabetes mellitus é uma disfunção metabólica e crônica caracterizada pela incapacidade de manutenção da concentração de glicose sanguínea, ou glicemia, em níveis adequados. Em indivíduos saudáveis a glicemia é regulada principalmente por dois hormônios, insulina e glucagon, ambos secretados pelo pâncreas e geradores de ações opostas. Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tem a produção de insulina irregular ou até mesmo inexistente enquanto pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam redução na sensibilidade das células à insulina.

Consequência da diabetes, a elevação da concentração de glicose (hiperglicemia), quando crônica, está relacionada a diversas complicações, como problemas cardíacos, de visão, renais, gangrena, etc. Valores de concentração de glicose muito baixos (hipoglicemia), por sua vez, podem levar à perda de consciência, convulsões e coma [1].

Estimativas apontam que no ano 2000 o número de indivíduos diabéticos ultrapassou 170 milhões, representando 2,8% da população mundial. Para o ano de 2030, espera-se que esse valor chegue à 366 milhões, com o Brasil saltando da oitava para a sexta posição no ranking de países com maior ocorrência da doença [2]. O impacto econômico da doença é alto tendo sido estimado para o ano de 2007 um custo de U\$ 174 bilhões aos Estados Unidos da América, aproximadamente 10% do total gasto no sistema de saúde desse país [3].

A diabetes tipo 1 constitui aproximadamente 10% do total de casos de diabetes e representa um dos quadros mais desafiadores da doença, uma vez que o paciente depende da infusão de insulina exógena para sua sobrevivência. Terapias intensivas para a manutenção da concentração de glicose em níveis adequados - através da administração de insulina exógena por múltiplas injeções diárias ou pela infusão de insulina utilizando-se uma bomba - mostraram-se eficazes na redução de diversos riscos [4]. A determinação da quantidade e do instante de administração de insulina em situações de jejum e em refeições são os maiores desafios no controle da concentração de glicose sanguínea.

Neste contexto, o chamado pâncreas artificial - composto por uma bomba de infusão de insulina, um sensor para medição da concentração de glicose e um algoritmo de controle implementado em um dispositivo eletrônico - surge como uma poderosa alternativa à terapia convencional ao realizar, de forma automática, as funções de monitoração contínua de glicose e de infusão da quantidade adequada de insulina, ambas desempenhadas pelas células β no pâncreas. Ainda, graças aos avanços na área de modelagem da dinâmica da glicose, dispõe-se hoje de diversas plataformas para simulação computacional (ensaios *in silico*) dessas novas terapias.

Os modelos matemáticos buscam capturar a essência da dinâmica da glicose no corpo humano. Para isso, são considerados diferentes processos fisiológicos, que, na maioria das vezes, são relacionados através da análise compartimental. A quantidade de processos e a profundidade com que são descritos definem, no modelo, o compromisso entre complexidade e representatividade. Dentre os mais relevantes modelos apresentados na literatura, pode-se destacar: o modelo de Bergman [5], com sua descrição mínima e plurirrepresentativa; o modelo de Sorensen [6] com uma descrição fisiológica profunda porém de representação única; e o modelo de Hovorka [7], com um balanço entre uma descrição fisiológica apurada e capacidade de representar diversos pacientes virtuais.

Os algoritmos de controle se propõem a calcular o instante e a quantidade de insulina a ser administrada pela bomba de infusão, com base nas medições de glicose, de modo a estabelecer a glicemia em níveis adequados preestabelecidos. Desde as primeiras tentativas de controle em malha fechada no princípio dos anos 1970 surgiram diversas propostas de controladores. Entre eles pode-se mencionar os controles do tipo PID [8], controle por modo deslizante (SMC) [9], controle robusto [10], controle preditivo (MPC) [11], controle *fuzzy* [12] e controle ótimo [13].

Verificou-se que a maioria das técnicas em malha fechada apresentadas na literatura utiliza uma dinâmica simplificada para o projeto do controlador [9, 11], requer um esforço computacional elevado [11, 14] ou utiliza informações que podem ser imprecisas ou indisponíveis [9, 15]. Essas constatações motivaram a busca por um algoritmo de controle eficaz, de fácil implementação e baixa demanda computacional, que utilize uma representação razoavelmente fiel da dinâmica do processo glucorregulatório baseado apenas em informações mensuráveis para a determinação das ações de controle.

A presente pesquisa teve por objetivo o estudo dos modelos matemáticos que se propõem a descrever a dinâmica da glicose em pacientes diabéticos tipo 1, seguido pelo projeto de um algoritmo de controle chaveado para regulação da concentração de glicose, encerrando o trabalho com ensaios em diferentes cenários do sistema composto pelo modelo do paciente e controlador. Dos modelos estudados, optou-se por aquele que apresentou as características mais adequadas ao escopo deste trabalho.

O controlador foi projetado baseando-se no conceito de faixas pelo qual, ao invés de se impor um valor glicêmico de referência fixa, optou-se por estabelecer diretamente na formulação do algoritmo uma região de tolerância para a excursão da variável controlada. Os ensaios foram realizados num período de 24 horas, considerando-se 3 refeições: café da manhã, almoço e jantar. Os horários e a quantidade de alimentos ingeridos nas simulações foram variados a fim de se investigar a robustez do controlador proposto.

Este estudo é estruturado da seguinte forma. No Capítulo 2 serão tratados os assuntos relacionados à dinâmica da glicose no corpo humano. Serão apresentados alguns conceitos fisiológicos relacionados à glicose e à insulina seguidos pela caracterização da diabetes mellitus. Em seguida, serão discutidas algumas formulações matemáticas que se propõem a representar a dinâmica da glicose no corpo humano encerrando o capítulo com algumas simulações ilustrativas em malha aberta.

O Capítulo 3 trata do controle da concentração da glicose sanguínea. Apresenta-se inicialmente uma revisão bibliográfica discutindo algumas das principais propostas de algoritmos de controle em malha fechada para a regulação glicêmica. Em seguida, projeta-se um algoritmo de controle baseado em controle chaveado para o qual são realizados ensaios *in silico* em diferentes cenários utilizando-se o modelo de diversos pacientes virtuais. A título de comparação, um controlador do tipo proporcional e derivativo foi implementado e simulado sob as mesmas circunstâncias do controle chaveado. Os resultados são apresentados em formas de gráficos e índices comparativos específicos e o desempenho do controlador proposto é analisado em relação à atração à curva de chaveamento.

O Capítulo 4 encerra o estudo, apresentando as discussões e conclusões dos resultados obtidos nos capítulos anteriores e algumas propostas de trabalhos futuros.

Capítulo 2

Dinâmica do Paciente

Neste capítulo são tratados os conceitos fisiológicos da regulação de glicose no sangue, descritos em [1], apresentando, em linhas gerais, os principais processos e elementos que atuam no corpo. Define-se, em seguida, a diabetes mellitus, discutindo suas causas, tipos, sintomas, consequências e tratamentos empregados. Após, são apresentados alguns modelos matemáticos que se propõem a retratar a dinâmica da glicose no sangue apresentando-se seus prós e contras. Algumas simulações são realizadas em malha aberta e seus resultados são discutidos a fim de se chegar a um modelo candidato à plataforma de simulação de ensaios *in silico* da estratégia de controle a ser proposta no capítulo seguinte.

2.1 Conceitos fisiológicos da regulação de glicose no sangue

A sobrevivência celular depende da execução das diversas funções metabólicas que demandam energia. Através da respiração celular, carboidratos, gorduras e proteínas reagem liberando energia. A respiração celular pode ser dividida em respiração anaeróbia, onde não se utiliza oxigênio, e respiração aeróbia, em que a energia é gerada através da oxidação. Se o processo de oxidação ocorre fora das células, a energia é dispersa e liberada em forma de calor. No entanto, para as diversas atividades celulares, é necessário que essa energia seja produzida internamente e de maneira encadeada com as funções fisiológicas em questão.

Em linhas gerais, a respiração celular principia-se na mitocôndria, onde, após sucessivos processos bioquímicos, os alimentos energéticos - carboidratos, gorduras e proteínas - produzem a energia que é utilizada para converter adenosina difosfato (ADP) em adenosina trifosfato (ATP). Esta é a moeda metabólica do corpo humano fornecendo energia para a célula desempenhar diversas funções, tais como contrações musculares, sínteses de reações, secreções de hormônios, conduções ner-

vasas e divisões celulares. Ao liberar energia através do processo de hidrólise, o ATP é convertido em ADP que, por sua vez, é novamente transformado em ATP, propagando o ciclo.

Dos carboidratos contidos nos alimentos ingeridos, a glicose representa aproximadamente 80% do resultado final da digestão. Na circulação sanguínea ela representa 95% dos monossacarídeos, uma vez que outros subprodutos da digestão como frutose e galactose também são transformados em glicose pelo fígado. Portanto, em se tratando de carboidratos, a glicose representa a principal fonte de energia.

Apesar de sua disponibilidade no sangue, para que a glicose seja utilizada nos processos internos da célula, é necessário que ocorra o transporte através da membrana celular. Devido ao seu peso molecular, o processo de difusão pelos poros da célula não ocorre facilmente. Entretanto, quando são secretadas grandes quantidades de insulina essa difusão é facilitada, aumentando em mais de 10 vezes o transporte de glicose para o interior das células. Desta forma, a insulina desempenha dupla função, controlando o metabolismo celular e a concentração de glicose na circulação.

A concentração de glicose deve ser mantida em níveis adequados na circulação para que esteja disponível para as células quando necessário. Sua regulação é realizada basicamente pela insulina e pelo glucagon. Esses hormônios são produzidos no pâncreas no tecido conhecido como ilhotas de *Langerhans*¹. As ilhotas são dispostas ao redor de capilares por onde os hormônios são diretamente secretados. Num indivíduo saudável existem entre 1 a 2 milhões de ilhotas, onde aproximadamente 60% são células β , que secretam amilina e insulina, 25% células α , que secretam glucagon e 10% células δ , que secretam somatostatina, restando uma pequena quantidade de células produtoras de polipeptídeo pancreático (PP), cuja função ainda pouco se conhece.

Tão importante quanto a função final que cada hormônio desempenha no corpo humano é a comunicação entre as células que os secretam. Em um complexo encaixe de ações em retroalimentação, a concentração de cada hormônio é afetada pela concentração dos demais, mantendo assim um rígido controle do processo glucorregulatório. Sabe-se, por exemplo, que a insulina inibe a secreção de glucagon, amilina inibe insulina e somatostatina inibe insulina e glucagon.

Em condição de jejum a secreção de insulina é mínima, não tendo efeito fisiológico relevante. Nesta situação, devido à baixa concentração de glicose no sangue, o glucagon é secretado pelas células α promovendo a glicogenólise. Neste processo, o polissacarídeo glicogênio armazenado no fígado sofre quebras sucessivas, resultando na liberação de moléculas de glicose na circulação. O glucagon também estimula a gliconeogênese, processo pelo qual aminoácidos são convertidos em glicose. Desta

¹A origem etimológica da palavra insulina remete ao termo latim *insula* “ilha”.

forma, mesmo que as reservas de glicogênio tenham se esgotado, a concentração de glicose pode retornar ao seu valor normal.

Quando a concentração de glicose sobe repentinamente e se mantém num patamar elevado, a insulina é secretada num perfil de dois estágios como mostra a Figura 2.1. Após os primeiros sinais de elevação da glicemia, a concentração de insulina chega a 10 vezes o seu valor basal, resultado da rápida secreção dos hormônios preformados armazenados nas células β . Esse aumento repentino na concentração não é sustentado e logo decai, dando início ao segundo estágio. Agora, com a síntese e secreção de insulina adicional, lentamente sua concentração volta a subir, atingindo um patamar ainda maior duas horas após as primeiras reações, prolongando-se até o final do estímulo.

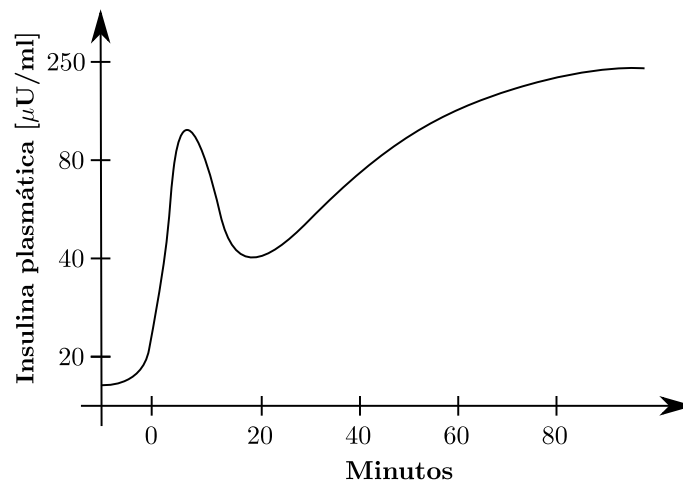


Figura 2.1: Resposta da insulina a um aumento repentino na concentração de glicose. Adaptado de [1].

Com o aumento na concentração de glicose uma maior quantidade de insulina é mobilizada. A resposta a essa elevação é mais acentuada no princípio do processo e em caso de hiperglicemia a secreção de insulina pode atingir 20 vezes o seu valor basal [1], como mostra a Figura 2.2.

Uma vez na circulação, a insulina se liga aos seus receptores localizados nas membranas celulares promovendo o transporte de glicose da circulação para o interior das células. A insulina também aumenta a permeabilidade celular a aminoácidos e íons, necessários nas diversas funções metabólicas.

Quando em excesso, a glicose é primeiramente transformada em glicogênio, que é armazenado principalmente no fígado e nos músculos para situações de rápida demanda de energia. Em seguida, a insulina promove a conversão do restante de glicose em ácidos graxos que são transportados e depositados no tecido adiposo como gordura. Dessa forma, aproximadamente três horas após o final da ingestão de carboidratos a concentração da glicose sanguínea retorna ao seu valor basal.

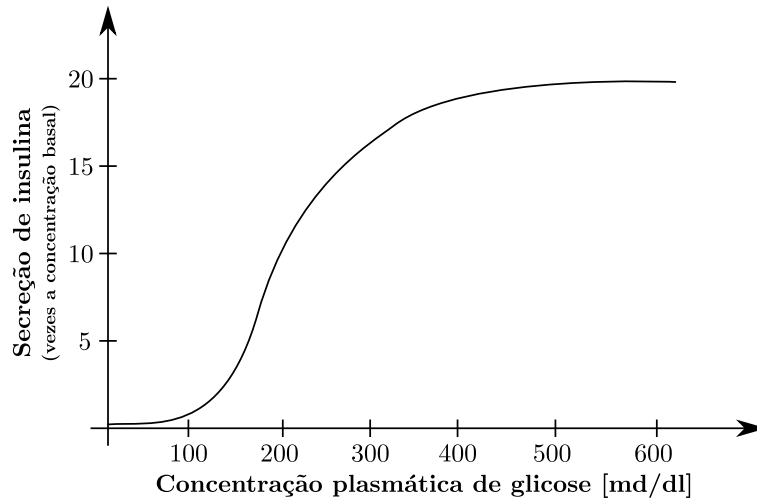


Figura 2.2: Secreção de insulina para diferentes concentrações de glicose. Adaptado de [1].

Tanto a insulina quanto o glucagon tem meia vida curta e são eliminados da circulação aproximadamente vinte minutos após sua secreção [1]. Dessa forma, garante-se rapidez na interrupção dos efeitos de cada hormônio, resultando num controle preciso da concentração de glicose sanguínea.

2.1.1 Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada pela deficiência na secreção de insulina ou pela redução de sua sensibilidade junto às células. Suas consequências diretas são observadas na incapacidade do corpo em promover a captação de glicose, resultando em alterações significativas no metabolismo celular e no aumento da glicemia.

Existem diversos tipos de diabetes. Diabetes mellitus tipo 1, também conhecida como diabetes insulino-dependente, é aquela em que ocorre a destruição das células β do pâncreas. Esse processo de degeneração ocorre principalmente na adolescência e, em geral, está associado à infecções virais ou distúrbios auto-imunes. Fatores genéticos também podem estar associados à destruição das células.

Outra forma de diabetes é a diabetes mellitus tipo 2, ou diabetes não insulino dependente, e está relacionada à perda de sensibilidade à insulina pelas células. Essa resistência à insulina, como é chamada, ocorre gradualmente, em geral a partir dos 30 anos, e está associada a diversos fatores como o excesso de peso e obesidade, disfunção na secreção do hormônio do crescimento, mutações dos receptores de insulina entre outros. Diabetes tipo 2 é forma mais comum da doença, representando quase 90% dos casos de diabetes.

Existem outras formas de diabetes mais raras, tais como diabetes gestativa, diagnosticada durante a gravidez, diabetes relacionadas a alguma disfunção nas

células β e diabetes induzidas por drogas, que pode ocorrer, por exemplo, durante o tratamento de HIV ou após o transplante de órgãos.

Na ausência de insulina, pacientes que sofrem de diabetes tipo 1 apresentam concentração de glicose bastante elevada, com valores entre 300 e 1200 mg/dl [1]. A desidratação é comum nesses casos devido à elevação da pressão osmótica - que atua no sentido de retirar água das células - e devido à grande quantidade de líquido descartado na urina juntamente com a glicose sanguínea filtrada nos rins e incapaz de ser reabsorvida.

Quando crônica, a elevada concentração de glicose pode causar danos aos vasos sanguíneos, afetando o suprimento de sangue aos tecidos. Dessa desordem resultam inúmeras complicações, como isquemia, gangrena dos membros, problemas renais, problemas cardíacos, problemas de visão, etc. Por outro lado, quando a concentração é muito baixa, entre 20 – 50 mg/dl, o suprimento de glicose para os neurônios é afetado, podendo ocorrer irritabilidade nervosa com resultante perda de consciência, convulsões e coma [1].

O diagnóstico da doença é realizado analisando os valores da concentração de glicose plasmática medidos. Os critérios são baseados nas medidas após 8 horas de jejum e nos valores 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose, no teste conhecido como teste oral de tolerância a glicose (TOTG). Enquanto em um indivíduo saudável a glicemia varia entre 80 e 100 mg/dl no jejum, os critérios definidos pela Associação Americana de Diabetes [16] indicam valores de 100-125 mg/dl para elevado risco de diabetes (pré-diabetes) e concentração acima de 126 mg/dl para o diagnóstico de diabetes. Quanto ao TOTG, a mesma associação define o risco para valores entre 140-199 mg/dl e acima de 200 mg/dl para diabetes. O teste da hemoglobina glicada (A1c), que avalia a concentração média de glicose durante longos períodos, é também indicado para o diagnóstico.

A presença de glicose na urina é comumente investigada, podendo indicar hiperglicemia e conseqüente alerta para diabetes tipo 1. No que diz respeito à diabetes tipo 2, a constatação de elevada concentração de insulina na corrente sanguínea pode ser um indicativo da doença, uma vez que o corpo promove, como forma de compensar a redução da sensibilidade das células ao hormônio, o aumento da secreção de insulina. Para compor o quadro clínico devem ser avaliados fatores de risco como idade acima de 45 anos, histórico da doença na família, sobrepeso, sedentarismo, hipertensão arterial e a ocorrência de doenças coronárias, por exemplo [1].

Para o indivíduo que sofre de diabetes tipo 1, o tratamento é baseado na infusão exógena de insulina, uma vez que o corpo é incapaz de secretá-la em quantidades adequadas. Dessa forma, tenta-se restabelecer a taxa saudável da concentração de glicose sanguínea. A insulina pode ser administrada em diferentes vias, como a intraperitoneal, subcutânea, intravenosa, intramuscular, oral e nasal, por exemplo,

através de injeções locais ou de infusões contínuas realizadas com bombas mecânicas [17].

A administração subcutânea é a mais utilizada pelos pacientes devido à sua simplicidade e por ser menos invasiva. Além disso, ela é adequada para o uso em dispositivos portáteis de infusão contínua. Entretanto, devem ser considerados atrasos em função dos processos de difusão, podendo levar 1 hora até o aparecimento da insulina na circulação [17]. Por ser administrada diretamente na circulação, a infusão intravenosa de insulina é absorvida imediatamente, proporcionando atuação rápida. Todavia, o desconforto e a necessidade de acompanhamento profissional restringem o seu uso, sendo esta via mais adequada para situações de tratamento intensivo.

A administração de três ou mais injeções por dia (basal e prandial) ou a infusão contínua de insulina são as recomendações de tratamento apontadas em [16]. A dosagem de insulina deve ser realizada levando-se em consideração o perfil do indivíduo, a estimativa de carboidratos ingeridos, a concentração de glicose pré-prandial, a ocorrência ou não de alguma atividade física antecipatória entre outros fatores.

Para pacientes diabéticos tipo 2 são recomendados acompanhamento nutricional e a realização de exercícios físicos que, em alguns casos podem ser suficientes para restabelecer a sensibilidade da insulina. Medicamentos que aumentam a sensibilidade das células à insulina ou que estimulam a produção do hormônio também podem ser considerados. Em casos mais graves, faz-se necessário a administração de insulina exógena.

Os tratamentos tradicionais baseados na injeção de insulina podem levar a variações indevidas na concentração de glicose por serem, na maioria das vezes, operados em malha aberta ou com esparsas medições. Com o desenvolvimento do chamado pâncreas artificial [18–20], composto por um sensor de monitoração contínua da glicose, uma bomba para infusão de insulina e um algoritmo de controle implementado em *hardware*, surge a possibilidade de se atingir uma regulação precisa da glicemia através de uma estratégia de controle em malha fechada. Baseando-se nos valores da concentração medida, o algoritmo de controle implementado calcula o instante e a quantidade de insulina que deve ser administrada ao paciente através da bomba de infusão para que os níveis adequados de concentração sejam alcançados.

A pesquisa de novas estratégias de controle tem sido alavancada pelo surgimento de modelos matemáticos que buscam representar o processo de distribuição da glicose no corpo, possibilitando a criação de ambientes virtuais capazes de representar os mais variados cenários em ensaios *in silico*.

2.2 Modelos matemáticos

A descrição matemática busca não somente compreender e relacionar sistematicamente os diversos elementos que atuam no complexo processo metabólico da glicose, mas prover uma plataforma de predição rápida e precisa para ensaios de novas terapias em pacientes virtuais. De modo geral, os principais processos fisiológicos considerados são os de produção, secreção, transporte, absorção e eliminação, da glicose, da insulina e do glucagon. A quantidade de processos levados em consideração e o nível de detalhes com que são descritos incide diretamente sobre a complexidade e a abrangência desses modelos.

As primeiras tentativas de capturar a dinâmica do metabolismo da glicose através de modelos matemáticos remontam o princípio dos anos 1960. De lá para cá, diversos modelos foram propostos em diferentes níveis de complexidade. Os modelos podem ser agrupados em três categorias em função de sua estrutura: modelos lineares [21], modelos não lineares simples [5, 22] e modelos não lineares compreensivos [6, 7, 23–25].

Modelos lineares tentam representar o processo metabólico com relativa simplicidade. Portanto, são considerados simplificações grosseiras de fenômenos que são sabidamente não lineares. Os modelos lineares têm hoje apenas importância histórica como registro das primeiras tentativas de modelagem do processo metabólico da glicose.

Modelos não lineares proporcionam uma descrição mais fiel da dinâmica da glicose. Eles podem variar desde modelos simples com poucas estruturas [5] até modelos compreensivos, que englobam representações de diversos órgãos e processos fisiológicos [6]. Recentemente o órgão de regulamentação de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration*, FDA) aprovou o simulador Uva/Padova [26], baseado no modelo apresentado em [24], como substituto para testes animais, em reconhecimento à sua capacidade de representar o processo metabólico da glicose ².

A maior parte dos modelos não lineares é obtida da análise compartimental. Compartimentos são estruturas idealizadas de acúmulo de substância, onde qualquer material entrante é instantaneamente misturado com o material contido no compartimento. Compartimentos podem ser usados para representar desde estruturas macroscópicas como o corpo, até estruturas microscópicas, como um conjunto específico de células.

Por serem uma subclasse de sistemas não negativos [27], sistemas compartimentais são considerados adequados para tratar do processo metabólico da glicose,

²O simulador, que conta com representações paramétrica para 300 pacientes virtuais, modelos para sensor de glicose e para bomba de infusão, só está disponível comercialmente.

uma vez que as variáveis e grandezas envolvidas são não-negativas (massas, concentrações, fluxos, volumes, etc.). Além disso, a dinâmica nos sistemas compartimentais é caracterizada por leis de conservação que, no metabolismo da glicose, regem o balanço de massa dos processos fisiológicos de adição (produção e secreção), remoção (eliminação) e transporte de substâncias entre os compartimentos.

A seguir serão apresentados três dos modelos mais discutidos na literatura. Para cada um deles são apresentados o desenvolvimento seguido de uma breve discussão de suas características, expondo suas vantagens e desvantagens.

2.2.1 Modelo de Bergman

Também conhecido como modelo Mínimo, foi proposto no final dos anos 1970 [5] para interpretação da sensibilidade à insulina a partir do teste de tolerância à glicose. O teste é realizado administrando intravenosamente uma elevada dose de glicose e medindo periodicamente os valores das concentrações de glicose e de insulina até que a glicemia retorne ao seu valor basal.

O modelo é formulado considerando-se uma estrutura minimalista para descrever a relação entre glicose e insulina através da análise compartimental. Ele é composto por dois subsistemas: o subsistema de glicose, que representa a dinâmica da glicose influenciada pela insulina (Figura 2.3) e o subsistema de insulina, representando a dinâmica da insulina influenciada pela glicose (Figura 2.4).

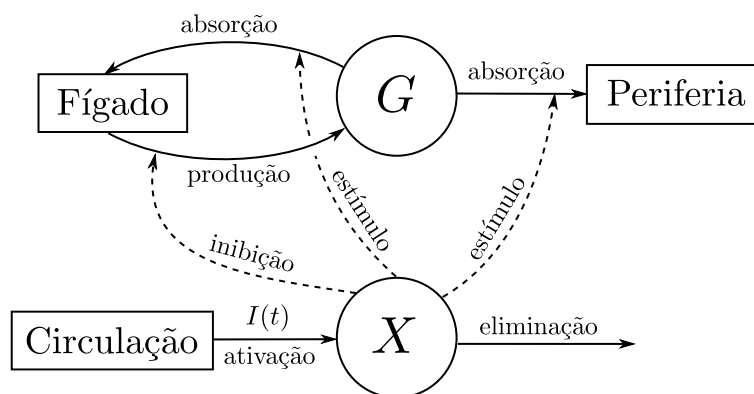


Figura 2.3: Diagrama esquemático do subsistema de glicose do modelo de Bergman. G representa o compartimento de glicose e X o efeito da insulina ativa. As setas cheias indicam os fluxos de hormônio, enquanto as tracejadas indicam os efeitos da insulina ativa.

O subsistema de glicose é composto por dois compartimentos: compartimento G , representando a concentração de glicose no sangue $G(t)$ e o compartimento remoto de insulina, X , caracterizando a insulina que influi diretamente na dinâmica da glicose, chamada de insulina ativa $X(t)$. A introdução desse compartimento remoto é motivada pelo fato da concentração de glicose depender, não da concentração

plasmática, porém da concentração de insulina no interstício. Assim, é necessário um compartimento adicional para representar o transporte de insulina e conseqüente atraso nos efeitos do hormônio sobre a glicose [28]. São representados os processos fisiológicos de absorção e produção de glicose que ocorrem no fígado e a absorção de glicose pela periferia, estrutura que representa os tecidos e células do corpo que dependem da glicose.

O subsistema de glicose opera da seguinte maneira. A insulina $I(t)$ é transportada para o compartimento remoto X segundo a taxa k_2 . Neste compartimento, a insulina torna-se ativa influenciando, segundo a taxa k_4 , a absorção periférica e os processos hepáticos segundo a taxa k_6 . Finalmente, a insulina ativa é eliminada (ou desativada) do compartimento remoto segundo a taxa k_3 . No compartimento G são representados por fluxos os processos de produção e absorção de glicose hepática e o de absorção periférica de glicose. A velocidade do fluxo hepático resultante é representada pela taxa k_5 enquanto o fluxo periférico ocorre segundo k_1 . Ao realizar o balanço de massas, considerando a seguinte parametrização $p_1 = k_1 + k_5$, $p_2 = k_3$ e $p_3 = k_2(k_4 + k_6)$, chega-se às Equações 2.1 e 2.2 [5].

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b \quad (2.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \quad (2.2)$$

Já o subsistema de insulina é composto apenas por um compartimento, I , que representa a concentração plasmática de insulina $I(t)$. São considerados os processos de secreção pancreática de insulina e sua posterior eliminação plasmática. Na descrição de um paciente saudável, para o qual se propõe inicialmente o modelo, é considerado que o pâncreas secreta ou não insulina em função de h , um valor glicêmico de referência. A secreção de insulina ocorre segundo a taxa γ e é proporcional à concentração de glicose, dependendo também do tempo decorrido desde o início do estímulo, quando a dose de glicose intravenosa é administrada. A eliminação de insulina ocorre segundo a taxa n . Caso a concentração de insulina esteja abaixo do seu valor basal (I_b), o modelo atua para restabelecer esse valor de referência. A Equação 2.3, obtida através do balanço de massa no compartimento I , representa a dinâmica da insulina [17].

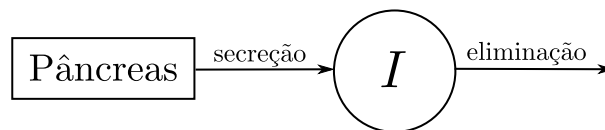


Figura 2.4: Diagrama esquemático do subsistema de insulina do modelo de Bergman. I representa o compartimento de insulina e setas representam os fluxos de insulina.

Tabela 2.1: Descrição das variáveis e parâmetros do modelo de Bergman.

Variáveis/Parâmetros	Descrição
$G(t)$ [mg/dl]	concentração de glicose sanguínea no instante t [min]
$X(t)$ [min^{-1}]	função auxiliar representando o efeito da insulina ativada
$I(t)$ [mU/dl]	concentração de insulina plasmática
G_b [mg/dl]	concentração de glicose basal
I_b [mU/dl]	concentração de insulina basal
p_1 [min^{-1}]	taxa de eliminação de glicose independente da insulina
p_2 [min^{-1}]	taxa de eliminação da insulina ativa (redução da absorção de glicose)
p_3 [$\text{min}^{-2}(\text{mU/ml})^{-1}$]	taxa de aumento da absorção de glicose devido à insulina
γ [$(\text{mU/ml})/(\text{mg/dl})^{-1}\text{min}^{-1}$]	taxa de secreção de insulina após a dose de glicose
h [mg/dl]	referência glicêmica do pâncreas
n [min^{-1}]	taxa de eliminação e recomposição da insulina plasmática

$$\frac{dI(t)}{dt} = \begin{cases} \gamma[G(t) - h]t - n[I(t) - I_b] & \text{se } G(t) - h > 0 \\ -n[I(t) - I_b] & \text{se } G(t) - h \leq 0 \end{cases} \quad (2.3)$$

Para representar um paciente diabético tipo 1, devem ser consideradas algumas alterações no modelo. O termo referente à secreção pancreática de insulina na Equação 2.3 deve ser desconsiderado, uma vez que a diabetes tipo 1 é caracterizada pela incapacidade do pâncreas em produzir tal hormônio. A Equação 2.4 representa essa alteração, onde é incluída uma fonte intravenosa de insulina exógena, dada pela variável $u(t)$ [17].

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n[I(t) - I_b] + u(t) \quad (2.4)$$

Os parâmetros e variáveis do modelo, juntamente com suas respectivas descrições são listados na Tabela 2.1.

Sendo uma das representações mais simples para a dinâmica da glicose sanguínea o modelo de Bergman é passível de limitações. Dentre as principais críticas ao modelo, pode-se mencionar sua forte ligação com o teste de tolerância a glicose, evidente na forma não-autônoma da Equação 2.3 utilizada para representar o atraso na secreção de insulina pancreática. Nesse caso, as simulações ficam restritas a ter uma origem temporal definida pelo instante em que a dose de glicose intravenosa é administrada, limitando o seu uso em um único cenário de simulação [22].

Outro ponto em debate diz respeito à estrutura do modelo. Em sua forma original o modelo deve ser visto como sendo composto por duas partes desconexas: subsistema de glicose e subsistema de insulina. No subsistema de glicose (Equações 2.1 e 2.2) a insulina é encarada como uma *forcing function* conhecida, enquanto no subsistema de insulina (Equação 2.3) é a glicose que é conhecida. Por isso, a identificação paramétrica deve ser conduzida separadamente, com os dados de insulina servindo como entrada no subsistema de glicose e os dados de glicose como entrada no subsistema de insulina. As críticas são direcionadas ao fato de um fenômeno

sabidamente integrado na relação glicose-insulina ser tratado separadamente e não como um todo [22].

Anos após a publicação do modelo, um dos coautores sugeriu que o uso de um único compartimento para representar a concentração de glicose pode estar relacionado às superestimativas observadas no parâmetro de absorção de glicose independente de insulina [29]. Já em [22] são apontadas algumas inconsistências matemáticas no modelo, mostrando que para determinada combinação de parâmetros o modelo pode não admitir um equilíbrio e que em certas condições a concentração no compartimento remoto pode crescer indefinidamente.

Desde seu aparecimento, foram motivadas diversas modificações com o objetivo de tornar o modelo mais completo ou de aplicá-lo a alguma situação específica. Em dois levantamentos sobre o tema [17, 30] foram mencionadas diversas variações do modelo de Bergman como modelos para testes orais de tolerância a glicose, modelos para indivíduos em unidades de terapia intensiva, modelos que incluem refeições, exercícios físicos, para citar algumas. Apesar das críticas, o modelo de Bergman em sua forma original é uma das ferramentas mais utilizadas para aferir a sensibilidade à insulina e a efetividade da glicose a partir do teste intravenoso de tolerância a glicose.

2.2.2 Modelo de Sorensen

O modelo de Sorensen [6] é uma das representações mais completas da dinâmica da glicose, reunindo diversos conhecimentos e resultados experimentais disponíveis em 1985, quando foi publicado. Composto por 22 equações diferenciais, ele é fruto da análise compartimental, considerando-se o transporte e os processos fisiológicos de produção, eliminação, transporte e absorção de glicose, insulina e glucagon.

O modelo é organizado em três partes: subsistema de glicose, subsistema de insulina e subsistema de glucagon. Para cada um deles são considerados os órgãos e tecidos relevantes no processo, representados como compartimentos fisiológicos. Esses compartimentos são interligados através de uma rede sanguínea de fluxos arteriais e venosos, que transporta glicose e insulina.

Pode-se considerar que, em sua forma mais geral, o compartimento fisiológico é composto por três subcompartimentos estruturados hierarquicamente: capilar, interstício e intracelular (Figura 2.5). O fluxo arterial trazendo glicose e insulina entra no compartimento fisiológico pelo subcompartimento capilar. Através da parede capilar ocorre o transporte de matéria para o interstício que, por sua vez, abastece o compartimento intracelular através das membranas celulares. Os processos fisiológicos ocorrem a nível intracelular onde, dependendo do órgão em questão, são secretadas, absorvidos ou eliminados a glicose, a insulina ou o glucagon. Em

sentido oposto ao fluxo arterial, o fluxo venoso principia-se no subcompartimento intracelular mobilizando matéria para o interstício. Do interstício ele segue para o subcompartimento capilar por onde finalmente deixa o compartimento fisiológico em questão. Dependendo do órgão e da substância considerados, em função da alta permeabilidade das paredes capilares e das membranas celulares, pode-se considerar que o transporte de matérias é rápido o suficiente para que dois ou até mesmo os três subcompartimentos sejam agrupados em único subcompartimento [6].

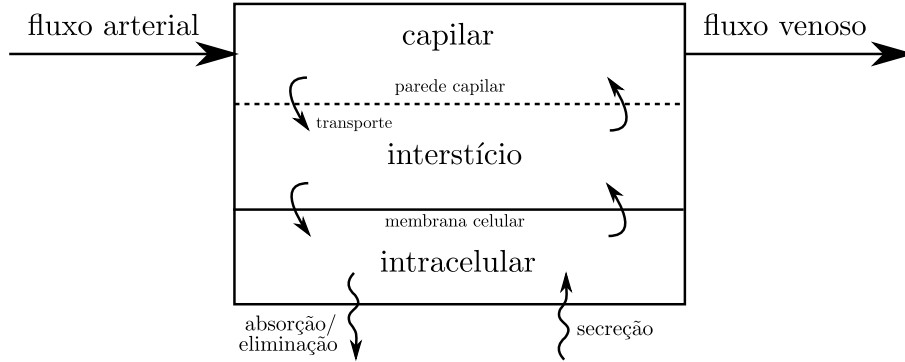


Figura 2.5: Representação de um compartimento fisiológico genérico para o modelo de Sorensen. As setas grandes representam o fluxo de sangue abastecendo e drenando o compartimento, enquanto as setas pequenas indicam o transporte de matéria entre os subcompartimentos. Na fronteira entre os subcompartimentos, a linha tracejada indica alta permeabilidade da parede capilar, enquanto a linha cheia representa resistência ao transporte de matéria através da membrana celular.

Para o subsistema de glicose são considerados os seguintes órgãos e suas funções fisiológicas representados na Figura 2.6: cérebro, representando a absorção de glicose pelo sistema nervoso central (Γ_{BGU}^G); coração e pulmões, representando o fluxo sanguíneo e a absorção de glicose pelos glóbulos vermelhos (Γ_{RBCU}^G); aparelho digestivo, combinando o estômago e o intestino, representando a absorção de glicose pelas células do aparelho digestivo (Γ_{GGU}^G); fígado, representando a absorção (Γ_{HGU}^G) e secreção hepática de glicose (Γ_{HGP}^G); rins, representando a excreção de glicose pela urina (Γ_{KGE}^G); e periferia, representando a absorção de glicose pelos músculos e tecido adiposo (Γ_{PGU}^G). No subsistema de glicose, supõe-se que apenas nos compartimentos do cérebro e da periferia os tempos de difusão e transporte entre o subcompartimento capilar e o interstício são relevantes. Nos demais compartimentos fisiológicos, a permeabilidade entre os subcompartimentos é considerada alta o suficiente para que eles sejam agrupados em um único subcompartimento.

Considerando os processos fisiológicos, os volumes dos compartimentos e os fluxos de matérias, realiza-se o balanço de massas para o subsistema de glicose do modelo de Sorensen. As expressões relativas a cada compartimento considerado são apresentadas nas Equações 2.5 a 2.12. A descrição para as variáveis e os parâmetros

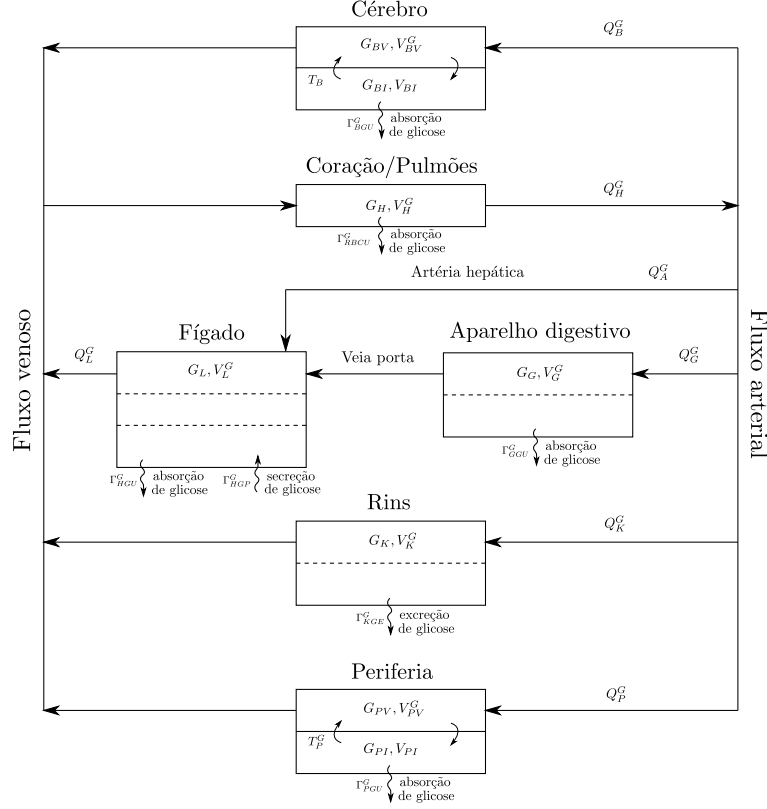


Figura 2.6: Diagrama esquemático do subsistema de glicose no modelo de Sorensen. As setas grandes representam artérias e veias, setas pequenas caracterizam os processos fisiológicos ou o transportes de glicose entre subcompartimentos. As variáveis G_i , Q_i^G e V_i^G representam, respectivamente a concentração, o fluxo de glicose e o volume do i -ésimo compartimento. A variável Γ_j^G caracteriza o j -ésimo processo fisiológico e T_k^G representa o tempo de difusão no k -ésimo compartimento. Adaptado de [6].

é dada na Tabela 2.2 [6].

$$\text{Cérebro :} \quad \frac{dG_{BV}(t)}{dt} = \frac{Q_B^G}{V_{BV}^G} (G_H(t) - G_{BV}(t)) - \frac{V_{BI}}{V_{BV}^G T_B} (G_{BV}(t) - G_{BI}(t)) \quad (2.5)$$

$$\frac{dG_{BI}(t)}{dt} = \frac{1}{T_B} (G_{BV}(t) - G_{BI}(t)) - \frac{\Gamma_{BGU}^G}{V_{BI}} \quad (2.6)$$

$$\begin{aligned} \text{Coração/Pulmões :} \quad \frac{dG_H(t)}{dt} = \frac{1}{V_H^G} & (Q_B^G G_{BV}(t) + Q_L^G G_L(t) + Q_K^G G_K(t) + \dots \\ & + Q_P^G G_{PV}(t) - Q_H^G G_H(t) - \Gamma_{RBCU}^G) \end{aligned} \quad (2.7)$$

$$\text{Aparelho digestivo :} \quad \frac{dG_G(t)}{dt} = \frac{Q_G^G}{V_G^G} (G_H(t) - G_G(t)) - \frac{\Gamma_{GGU}^G}{V_G^G} \quad (2.8)$$

$$\text{Fígado :} \quad \frac{dG_L(t)}{dt} = \frac{1}{V_L^G} (Q_A^G G_H(t) + Q_G^G G_G(t) - Q_L^G G_L(t) + \dots$$

$$+ \Gamma_{HGP}^G - \Gamma_{HGU}^G) \quad (2.9)$$

$$\text{Rins :} \quad \frac{dG_K(t)}{dt} = \frac{Q_K^G}{V_K^G}(G_H(t) - G_K(t)) - \frac{\Gamma_{KGE}^G}{V_K^G} \quad (2.10)$$

$$\text{Periferia :} \quad \frac{dG_{PV}(t)}{dt} = \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G}(G_H(t) - G_{PV}(t)) - \frac{V_{PI}}{V_{PV}^G T_P^G}(G_{PV}(t) - \dots - G_{PI}(t)) \quad (2.11)$$

$$\frac{dG_{PI}(t)}{dt} = \frac{1}{T_P^G}(G_{PV}(t) - G_{PI}(t)) - \frac{\Gamma_{PGU}^G}{V_{PI}} \quad (2.12)$$

Para o subsistema de insulina são considerados os mesmos órgãos e compartimentos tratados no subsistema de glicose. Já os processos fisiológicos abordados são os seguintes: eliminação de insulina pelo fígado (Γ_{LIC}^I), pelos rins (Γ_{KIC}^I) e pela periferia (Γ_{PIC}^I), além a secreção pancreática de insulina (Γ_{PIR}^I) diretamente no fígado. A representação diagramática do subsistema de insulina é apresentada na Figura 2.7. Como no subsistema de glicose, considerando os processos, volumes e fluxos relativos ao subsistema de insulina, pode-se realizar o balanço de massas a fim de se chegar a uma expressão matemática para o subsistema de insulina. Esse resultado é apresentado nas Equações 2.13 a 2.19. As variáveis e parâmetros são reunidos e brevemente descritos na Tabela 2.2 [6].

$$\text{Cérebro :} \quad \frac{dI_B(t)}{dt} = \frac{Q_B^I}{V_B^I}(I_H(t) - I_B(t)) \quad (2.13)$$

$$\text{Coração/Pulmões :} \quad \frac{dI_H(t)}{dt} = \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B(t) + Q_L^I I_L(t) + Q_K^I I_K(t) + \dots + Q_P^I I_{PV}(t) - Q_H^I I_H(t)) \quad (2.14)$$

$$\text{Aparelho digestivo :} \quad \frac{dI_G(t)}{dt} = \frac{Q_G^I}{V_G^I}(I_H(t) - I_G(t)) \quad (2.15)$$

$$\text{Fígado :} \quad \frac{dI_L(t)}{dt} = \frac{1}{V_L^I}(Q_A^I I_H(t) + Q_G^I I_G(t) - Q_L^I I_L(t) + \dots + \Gamma_{PIR}^I - \Gamma_{LIC}^I) \quad (2.16)$$

$$\text{Rins :} \quad \frac{dI_K(t)}{dt} = \frac{Q_K^I}{V_K^I}(I_H(t) - I_K(t)) - \frac{\Gamma_{KIC}^I}{V_K^I} \quad (2.17)$$

$$\text{Periferia :} \quad \frac{dI_{PV}(t)}{dt} = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I}(I_H(t) - I_{PV}(t)) - \frac{V_{PI}}{V_{PV}^I T_P^I}(I_{PV}(t) - I_{PI}(t)) \quad (2.18)$$

$$\frac{dI_{PI}(t)}{dt} = \frac{1}{T_P^I}(I_{PV}(t) - I_{PI}(t)) - \frac{\Gamma_{PIC}^I}{V_{PI}} \quad (2.19)$$

Diferente da glicose e da insulina, o glucagon é abordado de maneira simplista.

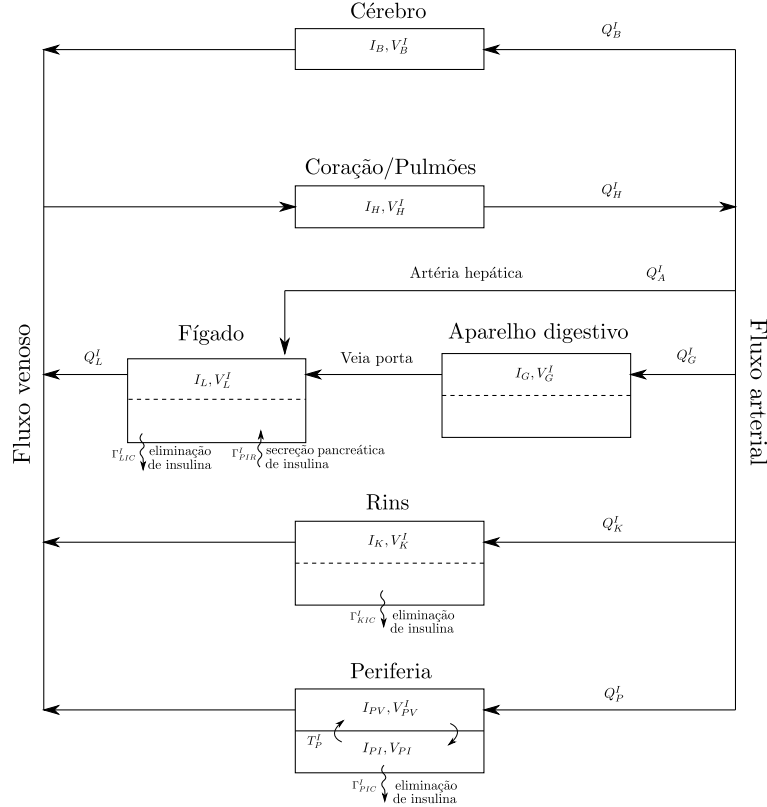


Figura 2.7: Diagrama esquemático do subsistema de insulina no modelo de Sorensen. As setas grandes representam artérias e veias, setas pequenas caracterizam os processos fisiológicos ou o transportes de insulina entre subcompartimentos. As variáveis I_i , Q_i^I e V_i^I representam, respectivamente a concentração, o fluxo de insulina e o volume do i -ésimo compartimento. A variável Γ_j^I caracteriza o j -ésimo processo fisiológico e T_k^I representa o tempo de difusão no k -ésimo compartimento. Adaptado de [6].

Não são considerados fluxos arteriais e venosos, nem vários compartimentos fisiológicos interconectados. Representa-se o volume de distribuição do glucagon como um compartimento único, onde ocorrem apenas dois processos fisiológicos: a secreção pancreática ($\Gamma_{P\Phi R}^\Phi$) e a eliminação plasmática de glucagon ($\Gamma_{P\Phi C}^\Phi$). A Figura 2.8 representa o subsistema do glucagon. Como nos subsistemas anteriores, ao realizar o balanço de massa chega-se a expressão final para este submodelo (Equação 2.20). A Tabela 2.2 apresenta a descrição das variáveis e dos parâmetros do modelo [6].

$$\frac{d\Phi(t)}{dt} = \frac{1}{V^\Phi} (\Gamma_{P\Phi R}^\Phi - \Gamma_{P\Phi C}^\Phi) \quad (2.20)$$

Para descrever matematicamente os processos fisiológicos do modelo, utilizou-se expressão geral representada na Equação 2.21. São considerados a taxa de ocorrência do processo em condições normais, Γ_{basal} , além dos efeitos que as concentrações de glucagon, de glicose e de insulina, exercem no processo, representados, respectiva-

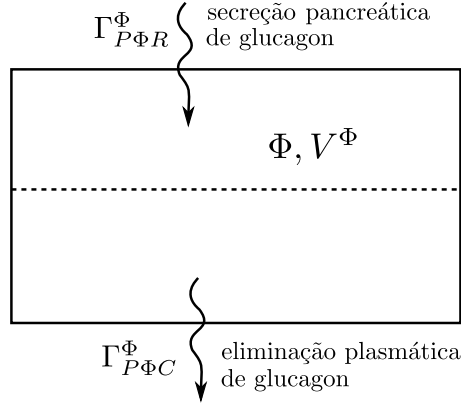


Figura 2.8: Diagrama esquemático do subsistema de glucagon para o modelo de Sorensen. Φ , V^Φ representam, respectivamente a concentração de glucagon e o volume do compartimento. Γ_i^Φ caracteriza o i -ésimo processo fisiológico. Adaptado de [6].

mente, pelos termos M^Φ , M^I e M^G .

$$\Gamma = M^\Phi(\Phi, t)M^I(I, t)M^G(G)\Gamma_{basal} \quad (2.21)$$

Para a representação desses efeitos, foram considerados os dados retirados da literatura ajustados à Equação 2.22, obtendo as constantes A , B , C e D de parametrização. A função tangente hiperbólica é considerada adequada para representação das não linearidades observadas em dados clínicos biológicos [6]. A expressão para cada processo fisiológico é dada no Apêndice A.

$$M^j(j) = A + B \tanh[C(j + D)] \quad j = G, I, \Phi \quad (2.22)$$

O modelo, que originalmente foi desenvolvido para um paciente saudável, pode também representar um paciente diabético tipo 1. Para isso, considera-se nulo o termo Γ_{PIR}^I que representa o processo fisiológico de produção e secreção de insulina pancreática na Equação 2.16. Para o tratamento de um paciente diabético, é possível considerar a administração da insulina intravenosa $u(t)$ reescrevendo a Equação 2.14 como

$$\frac{dI_H(t)}{dt} = \frac{1}{V_H^I} (Q_B^I I_B(t) + Q_L^I I_L(t) + Q_K^I I_K(t) + Q_P^I I_{PV}(t) - Q_H^I I_H(t) + u(t)) \quad (2.23)$$

Em [17] são mencionadas outras adições ao modelo de Sorensen, como um submodelo para descrição da infusão de insulina e glicose subcutânea e um submodelo para absorção de glicose através do aparelho digestivo.

Os detalhes com que são descritos os fenômenos no modelo de Sorensen resultam

Tabela 2.2: Descrição das variáveis e dos parâmetros do modelo de Sorensen.

Variáveis:

$G(t)$ [mg/dl]: concentração de glicose
 $I(t)$ [mU/l]: concentração de insulina
 $\Phi(t)$ [pg/ml]: concentração de glucagon
 Q^G [dl/min]: fluxo vascular de glicose
 Q^I [l/min]: fluxo vascular de insulina
 Γ^G [mg/min]: taxa do processo fisiológico da glicose
 Γ^I [mU/min]: taxa do processo fisiológico da insulina
 Γ^Φ [pg/min]: taxa do processo fisiológico do glucagon
 T [min]: tempo de transporte/difusão
 V^G [dl]: volume do compartimento de glicose
 V^I [l]: volume do compartimento de insulina
 V^Φ [ml]: volume do compartimento de glucagon

Subscritos (processos fisiológicos):

BGU : absorção de glicose pelo sistema nervoso central
 GGU : absorção de glicose pelo aparelho digestivo
 HGP : secreção hepática de glicose
 HGU : absorção hepática de glicose
 KGE : excreção renal de glicose
 PGU : absorção periférica de glicose
 $RBCU$: absorção de glicose pelos glóbulos vermelhos
 KIC : eliminação renal de insulina
 LIC : eliminação hepática de insulina
 PIC : eliminação periférica de insulina
 PIR : secreção pancreática de insulina
 $P\Phi R$: secreção pancreática de glucagon
 $P\Phi C$: eliminação plasmática de glucagon

Subscritos (concentrações, fluxos e volumes):

B : cérebro
 BV : cérebro (subcompartimento capilar)
 BI : cérebro (interstício)
 H : coração/pulmões
 A : artéria
 G : aparelho digestivo
 L : fígado
 K : rins
 P : periferia
 PV : periferia (capilar)
 PI : periferia (interstício)

numa grande complexidade paramétrica. Muitos dos parâmetros são impossíveis de serem obtidos através de ensaios não invasivos em um único indivíduo, o que motivou a busca por dados clínicos na literatura. No entanto, esses dados não foram encontrados na exata forma como são empregados pelo modelo, tendo sido necessário algum tipo de extrapolação. Ao tratar da dimensão dos compartimentos, por exemplo, é considerada uma relação linear entre volume dos órgãos e peso do indivíduo. Assim, devido às inúmeras dificuldades relacionadas à obtenção desses parâmetros, na forma como foi apresentando originalmente, o modelo de Sorensen se propõe a descrever um paciente médio adulto de 70 kg. Os valores dos parâmetros retirados de [6] são apresentados no Apêndice A.

No aspecto experimental, pode-se questionar a validade de um paciente médio, carente de individualidade na representação de um processo que sabidamente apresenta variações interindividuais. Diferente de outros modelos, cujos parâmetros podem ser estimados a partir de ensaios simples, como é o caso do modelo de Bergman, para o modelo de Sorensen o mesmo não ocorre, restringindo a sua aplicabilidade. Ainda relacionado às limitações do modelo, em [28] é mostrado que o modelo de Sorensen não é capaz de retratar corretamente a queda da glicose em situações onde não há administração de insulina. O modelo, como será visto adiante, também falha em prever adequadamente a concentração de glicose na condição de ausência de

infusão de insulina. Ainda assim, o modelo de Sorensen é até hoje uma das maiores referências, sendo uma das representações mais completas do processo metabólico da glicose.

2.2.3 Modelo de Hovorka

O modelo foi formulado da análise compartimental, considerando os dados clínicos de indivíduos saudáveis durante um teste intravenoso de tolerância a glicose utilizando-se de um método de diluição de duplo marcador para separar os efeitos de transporte, eliminação e produção endógena de glicose. O modelo, composto por duas partes, subsistema de glicose e subsistema de insulina, foi inicialmente proposto em [25] e posteriormente expandido e adaptado para um indivíduo diabético tipo 1 em [7] e inclui representações para a absorção de carboidratos ingeridos e a absorção subcutânea da insulina administrada.

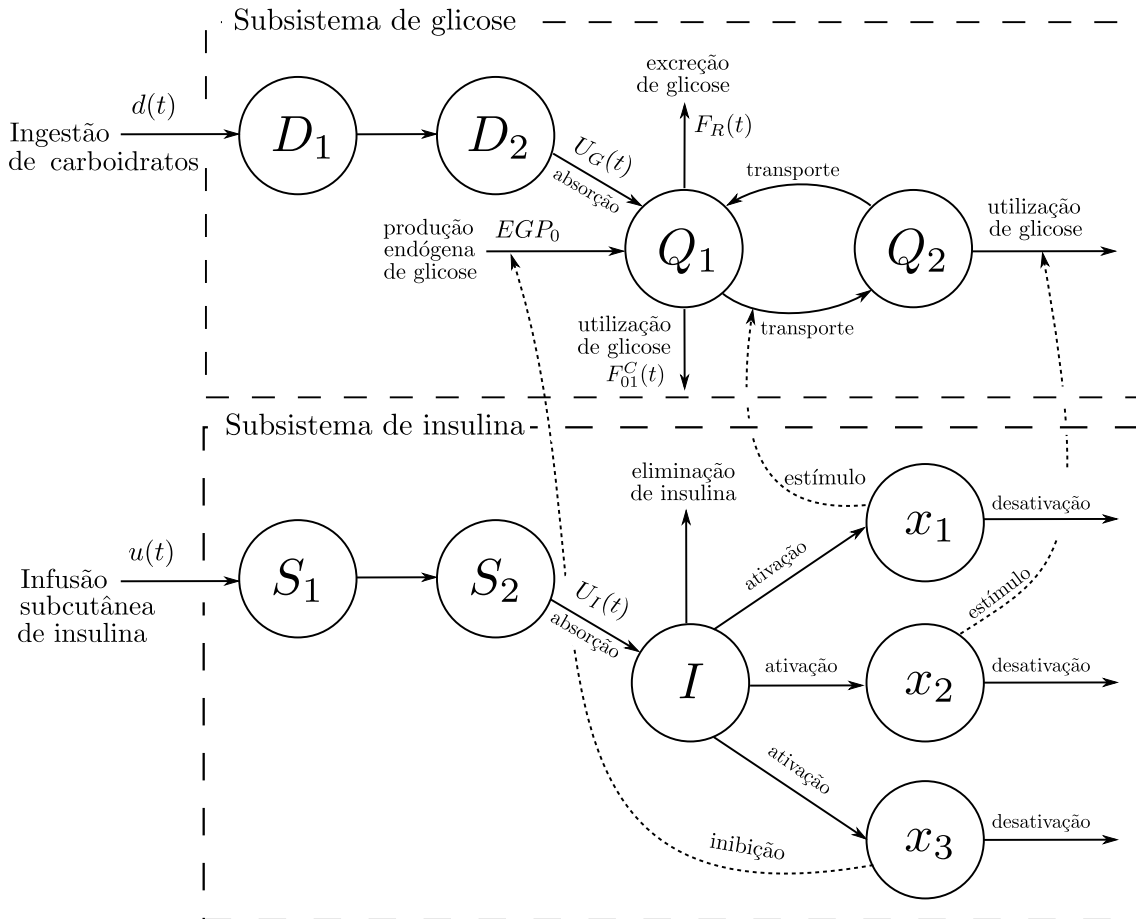


Figura 2.9: Diagrama esquemático do modelo de Hovorka. Adaptado de [7].

O subsistema de insulina é composto por seis compartimentos, como mostrado na Figura 2.9. A absorção da insulina subcutânea administrada, $u(t)$, é caracterizada utilizando dois compartimentos em cadeia, S_1 e S_2 com a mesma taxa de

absorção $t_{max,I}$. O fluxo $U_I(t)$ parte do compartimento S_2 transportando insulina para o compartimento I que representa a concentração de insulina no volume de distribuição V_I . Parte da insulina é eliminada da circulação segundo a taxa k_e enquanto outra parte é ativada. A ativação ocorre através de três compartimentos remotos (semelhante ao compartimento remoto X no modelo de Bergman) x_1 , x_2 e x_3 , que representam, respectivamente, os efeitos da insulina no transporte (de Q_1 para Q_2), na utilização e na produção endógena de glicose. A taxa de ativação é dada pelas variáveis k_{bi} $i = 1, 2, 3$ e a posterior desativação ocorre à taxa de k_{ai} $i = 1, 2, 3$.

O subsistema de glicose compreende quatro compartimentos. Os compartimentos D_1 e D_2 descrevem a transformação do carboidrato em glicose e sua absorção através do aparelho digestivo. A entrada de carboidrato é representada pela variável $d(t)$ e a velocidade de quebra do carboidrato em glicose é representada pelo parâmetro A_G . Os compartimentos compartilham a mesma taxa de absorção $t_{max,G}$. O resultado final do processo de transformação do carboidrato é o fluxo $U_G(t)$ que abastece Q_1 . Este compartimento representa a quantidade de glicose no plasma e nos tecidos cuja concentração de glicose se equilibra rapidamente com a concentração plasmática. É a partir deste compartimento que são realizadas as medições da concentração de glicose, considerando-se o volume de distribuição da glicose V_G . Já Q_2 é o compartimento não acessível, e representa a glicose no espaço intracelular e no interstício, onde o equilíbrio com a concentração plasmática de glicose ocorre mais lentamente devido aos tempos de transporte e difusão. O subsistema de glicose é também representado na Figura 2.9.

Entre os compartimentos Q_1 e Q_2 ocorre transporte de glicose em ambos sentidos. O fluxo no sentido de Q_1 ocorre segundo a taxa k_{12} , enquanto no sentido de Q_2 ele é estimulado pela ação da insulina ($x_1(t)$). No compartimento Q_1 são representados três processos fisiológicos: a produção endógena de glicose (EGP_0); a utilização de glicose pelo sistema nervoso central, glóbulos vermelhos, rins e fígado ($F_{01}^C(t)$); e a excreção renal de glicose ($F_R(t)$). A produção endógena é inibida pela ação da insulina ($x_3(t)$), que impede que uma maior quantidade de glicose venha a se deslocar para o plasma. A utilização de glicose pelo sistema nervoso central não depende da insulina e é atenuada quando a concentração de glicose está abaixo de 4.5 mmol/l (81 mg/dl). A excreção renal de glicose, por sua vez, só ocorre quando a concentração plasmática de glicose ultrapassa o limite de 9 mmol/l (162 mg/dl). Finalmente, em Q_2 é representada a utilização, estimulada pela insulina ($x_2(t)$), da glicose pelos músculos e células do tecido adiposo.

Ao realizar o balanço de massas, chega-se à expressão matemática para o modelo de Hovorka. As Equações 2.24 a 2.28 representam o subsistema de insulina, onde a Equação 2.24 descreve a absorção de insulina subcutânea, Equação 2.25 a dinâmica no compartimento plasmático de insulina e Equações 2.26 a 2.28 os diversos efeitos

da insulina no metabolismo da glicose. As descrições dos parâmetros e das variáveis relacionadas ao subsistema de insulina são apresentadas na Tabela 2.3. Já o subsistema de glicose está representado nas Equações 2.29 a 2.34, em que a Equação 2.29 descreve a absorção de glicose contida nos alimentos ingeridos; Equação 2.30 e 2.33 a dinâmica da glicose no compartimento plasmático e no compartimento intracelular; e Equações 2.31 e 2.32 descrevem os processos fisiológicos de utilização e excreção de glicose. A Tabela 2.4 apresenta as variáveis e parâmetros de interesse para este subsistema [7].

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad \frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad U_I(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.24)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (2.25)$$

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t) \quad (2.26)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t) \quad (2.27)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t) \quad (2.28)$$

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = A_G \frac{1000}{M_{mol,G}} d(t) - \frac{D_1(t)}{t_{max,G}} \quad \frac{dD_2(t)}{dt} = \frac{D_1(t)}{t_{max,G}} - \frac{D_2(t)}{t_{max,G}} \quad U_G(t) = \frac{D_2(t)}{t_{max,G}} \quad (2.29)$$

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = -x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - F_{01}^C(t) - F_R(t) + U_G(t) + EGP_0 [1 - x_3(t)] \quad (2.30)$$

$$F_{01}^C(t) = \begin{cases} F_{01} & G(t) \geq 4.5 \\ \frac{F_{01}G(t)}{4.5} & G(t) < 4.5 \end{cases} \quad (2.31)$$

$$F_R(t) = \begin{cases} 0.003 [G(t) - 9] V_G & G(t) \geq 9 \\ 0 & G(t) < 9 \end{cases} \quad (2.32)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t)Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \quad (2.33)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (2.34)$$

A maioria dos parâmetros do modelo foi identificada a partir dos ensaios intravenosos de tolerância a glicose com duplo marcador utilizando-se um algoritmo

Tabela 2.3: Descrição das variáveis e dos parâmetros do subsistema de insulina do modelo de Hovorka.

Variáveis/Parâmetros	Descrição
$u(t)$ [mU/min]	infusão subcutânea de insulina
$S_1(t)$ [mU]	quantidade de insulina no primeiro compartimento
$S_2(t)$ [mU]	quantidade de insulina no segundo compartimento de absorção
$t_{max,I}$ [min]	taxa de absorção de insulina
$U_I(t)$ [mU/min]	fluxo subcutâneo de insulina para o plasma
$I(t)$ [mU/l]	concentração de insulina plasmática
V_I [l]	volume de distribuição da insulina
k_e [min ⁻¹]	taxa de eliminação de insulina plasmática
$x_1(t)$ [min ⁻¹]	efeito da insulina no transporte de glicose
$x_2(t)$ [min ⁻¹]	efeito da insulina na utilização de glicose
$x_3(t)$ [min ⁻¹]	efeito de insulina na produção de glicose
k_{a1} [min ⁻¹]	taxa de desativação do efeito da insulina no transporte de glicose
k_{a2} [min ⁻¹]	taxa de desativação do efeito da insulina na utilização de glicose
k_{a3} [min ⁻¹]	taxa de desativação do efeito da insulina na produção de glicose
k_{b1} [min ⁻² /(mU/l)]	taxa de ativação do efeito da insulina no transporte de glicose
k_{b2} [min ⁻² /(mU/l)]	taxa de ativação do efeito da insulina na utilização de glicose
k_{b3} [min ⁻² /(mU/l)]	taxa de ativação do efeito da insulina na produção de glicose
$S_{IT}^f = k_{b1}/k_{a1}$ [min ⁻¹ /(mU/l)]	sensibilidade à insulina no transporte de glicose
$S_{ID}^f = k_{b1}/k_{a1}$ [min ⁻¹ /(mU/l)]	sensibilidade à insulina na utilização de glicose
$S_{IE}^f = k_{b1}/k_{a1}$ [min ⁻¹ /(mU/l)]	sensibilidade à insulina na produção de glicose

Tabela 2.4: Descrição das variáveis e dos parâmetros do subsistema de glicose do modelo de Hovorka.

Variáveis/Parâmetros	Descrição
$d(t)$ [g]	carboidratos ingeridos
$D_1(t)$ [mmol]	quantidade de glicose no estômado
$D_2(t)$ [mmol]	quantidade de glicose no intestino
A_G [sem unidade]	velocidade de quebra do carboidrato em glicose
$U_G(t)$ [mmol/min]	fluxo de glicose digerida para o plasma
$M_{mol,G}$ [g/mol]	peso molecular da glicose
$t_{max,G}$ [min]	taxa de absorção de glicose em D_1 e D_2
$Q_1(t)$ [mmol]	massa de glicose no compartimento plasmático
$Q_2(t)$ [mmol]	massa de glicose no compartimento não acessível
k_{12} [min ⁻¹]	taxa de transferência de glicose (de Q_2 para Q_1)
$F_{01}^C(t)$ [mmol/min]	taxa de utilização de glicose independente da insulina
F_{01} [mmol/min]	taxa de utilização de glicose independente da insulina em condições normais
$F_R(t)$ [mmol/min]	taxa de excreção renal de glicose
EGP_0 [mmol]	produção endógena de glicose na ausência de insulina
$G(t)$ [mmol/l]	concentração de glicose no sangue
V_G [l]	volume de distribuição da glicose

de mínimos quadrados não lineares [25]. O procedimento de identificação foi conduzido para seis indivíduos saudáveis, obtendo uma razoável descrição da variação paramétrica. Os parâmetros restantes e que não são contemplados nesse ensaio são extraídos de outros trabalhos (ver [7]) e considerados iguais para todos os indivíduos. As Tabelas A.4 e A.3 reúnem os valores dos parâmetros para os seis indivíduos.

Quanto às limitações do modelo, pode-se mencionar a ausência da dinâmica do glucagon, importante hormônio no processo glucorregulatório. Outro ponto diz respeito à falta de individualidade, quando alguns parâmetros foram considerados globais. Apesar disso, vale ressaltar que um dos parâmetros mais relevantes na caracterização da individualidade do paciente, a sensibilidade à insulina (Tabela 2.3), foi contemplado para cada indivíduo nos ensaios clínicos para identificação. Ainda em se tratando dos parâmetros, poder-se-ia questionar se esses valores, identificados a partir de dados de pacientes saudáveis, são representativos para um modelo que se propõe a descrever o indivíduo diabético tipo 1. Considerando que a diabetes tipo 1 é caracterizada pelo déficit na produção de insulina e que os valores de sensibilidade à insulina não diferem substancialmente dos valores de um indivíduo saudável [1], a extrapolação dos parâmetros parece ser razoável. A mesma extrapolação não valeria para um modelo de diabético tipo 2, onde ocorre alteração significativa na sensibilidade à insulina.

Em termos de desempenho, ensaios bem sucedidos de controle glicêmico conduzidos em seres humanos, utilizando o modelo de Hovorka [31, 32] atestam a capacidade do modelo de capturar a essência do processo metabólico da glicose. Ainda em seu favor, o modelo dispõe de uma população virtual composta por 6 indivíduos diabéticos tipo 1 (Tabelas A.4 e A.3), identificados a partir de ensaios em seres humanos, oferecendo variabilidade nas simulações e abrangência de eventuais resultados e conclusões.

2.2.4 Simulações

A fim de se avaliar qualitativamente o comportamento do modelo de Hovorka, algumas simulações foram realizadas. Para isso, as equações que descrevem o modelo foram implementadas em Simulink®, com o cálculo das equações diferenciais sendo realizado através do método `ode4` (Runge-Kutta) com passo fixo de integração de 0.1 min. Os ensaios foram conduzidos com o paciente virtual cujos parâmetros representam a média dos valores dos outros indivíduos (Tabela A.4 e A.3).

A condição inicial do modelo é calculada resolvendo o sistema de equações que descreve o modelo na condição de equilíbrio para um valor definido da concentração inicial, ou basal, de glicose $G(0)$ (Equação 2.34). Considera-se que no instante inicial o paciente está em jejum, e portanto não há ingestão de carboidratos. Além dos

valores das variáveis no instante inicial, obtém-se o valor da infusão de insulina $u(t)$ (Equação 2.24), chamada de insulina basal (u_b) que, administrada no paciente num cenário sem perturbações, garante a concentração de glicose estacionada no seu valor basal.

Primeiramente analisou-se o desempenho do modelo operando em condição de jejum. Os ensaios foram conduzidos administrando a insulina basal durante 100 min e, em seguida, interrompendo subitamente a infusão. Foram consideradas duas situações: a primeira com o paciente partindo da concentração inicial, ou basal, de glicose $G(0) = 90$ mg/dl (ou 5 mmol/l), e a segunda partindo da concentração $G(0) = 200$ mg/dl (ou 11.11 mmol/l). Na Figura 2.10 são apresentados os perfis da concentração de glicose e da concentração de insulina para este ensaio.

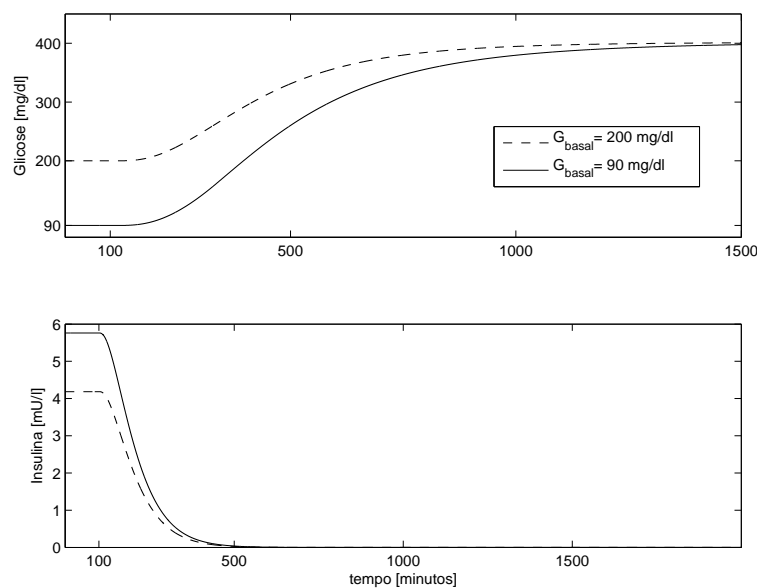


Figura 2.10: Simulação do modelo de Hovorka em duas condições de jejum. Acima a concentração de glicose plasmática $G(t)$, abaixo a concentração de insulina plasmática $I(t)$. No instante $t = 100$ min a infusão de insulina basal é interrompida. Em ambos os casos, tanto a glicose quanto a insulina tendem a uma concentração de equilíbrio.

Dos primeiros 100 min de simulação, nota-se que as infusões de insulina basal u_b calculadas, 7.63 mU/min e 5.54 mU/min, foram adequadas para manter a concentração de glicose nos níveis basais estipulados de 90 mg/dl e 200 mg/dl, respectivamente. Ainda nos 100 min iniciais, da comparação entre os valores das concentrações de insulina, nota-se que quanto maior a concentração de insulina na circulação, menor é a concentração plasmática de glicose, atestando o efeito da insulina de redução da concentração de glicose no processo glucorregulatório. Na segunda parte do ensaio, quando a infusão é interrompida no instante $t = 100$ min, observa-se uma gradual redução na concentração de insulina até que ela é completamente eliminada do plasma. Este comportamento é consequência do processo fisiológico

de eliminação plasmática considerada no subsistema de insulina do modelo. Com a eliminação da insulina, as ações de estímulos e inibições são interrompidas e a concentração de glicose cresce gradualmente até atingir um valor de regime definido pelo equilíbrio entre os processos de transporte, produção, utilização e eliminação de glicose. Esse valor máximo de concentração está de acordo com as constatações clínicas apontadas em [1].

Num segundo cenário, foram avaliados os efeitos da ingestão de carboidratos no desempenho do modelo. O primeiro ensaio considerou a ingestão de 75 g carboidratos, representada na variável $d(t)$ (Equação 2.29) através de um pulso de amplitude de 15 g/min e duração de 5 min a partir do instante $t = 100$ min, com o modelo partindo da concentração basal de glicose de 90 mg/dl. A insulina basal $u_b = 7.63$ mU/min, calculada na inicialização do modelo, é administrada ininterruptamente. O resultado da simulação é apresentado na Figura 2.11. O alimento ingerido a partir do instante $t = 100$ min promove uma rápida elevação na concentração de glicose que atinge seu valor máximo em aproximadamente 150 min. Em seguida, a glicose presente no sangue é lentamente consumida e excretada pelo organismo até retornar ao seu valor basal.

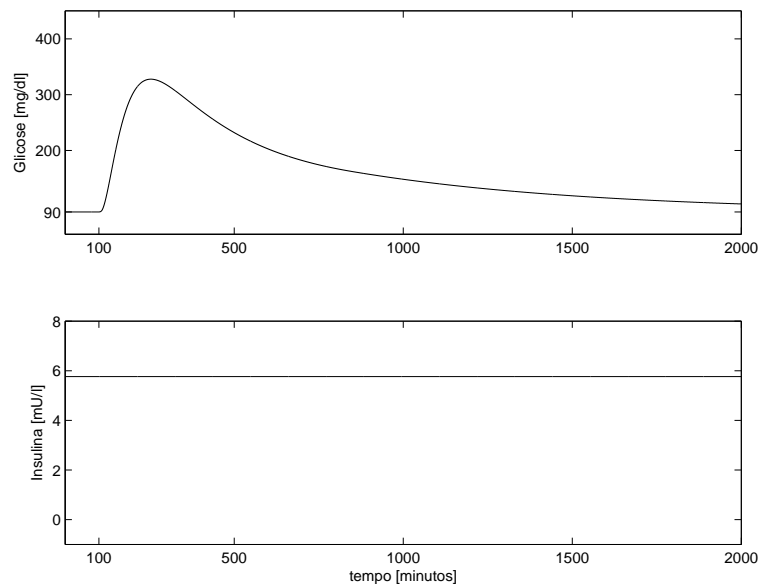


Figura 2.11: Simulação do modelo de Hovorka para ingestão de carboidratos sob infusão constante de insulina basal. Nos gráficos de cima e de baixo são representadas, respectivamente, as concentrações de glicose e insulina plasmáticas. No instante $t = 100$ min são ingeridos 75 g de carboidrato e durante toda a simulação ocorre a infusão de insulina basal. Nota-se que a concentração de glicose retorna ao seu valor basal.

Num terceiro ensaio considerou-se a infusão contínua de insulina basal u_b juntamente com uma dose impulsiva de insulina para correção mais rápida dos efeitos de ingestão de carboidratos. A dose impulsiva, que pode ser vista como uma injeção

subcutânea utilizada em tratamentos convencionais, foi administrada no instante em que ocorre a ingestão de alimentos $t = 100$ min e o seu valor foi estabelecido por tentativa e erro. O resultado da simulação é apresentado na Figura 2.12. Nota-se que, em comparação com a simulação anterior, a administração de uma dose impulsiva reduziu consideravelmente o valor de pico da concentração de glicose. Houve redução também no tempo de retorno à concentração basal de glicose.

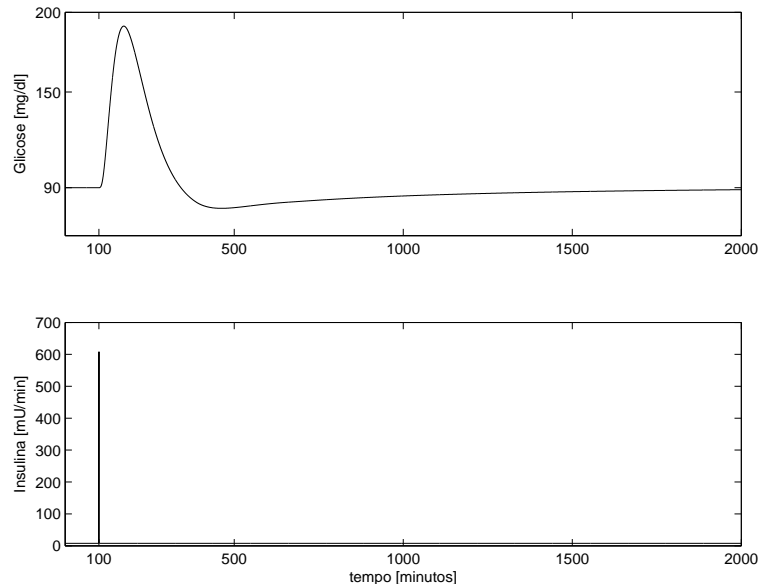


Figura 2.12: Simulação do modelo de Hovorka para ingestão de carboidratos sob insulina basal e dose impulsiva. O gráfico de cima mostra a concentração plasmática de glicose enquanto o de baixo indica a infusão subcutânea de insulina $u(t)$. No instante $t = 100$ min são ingeridos 75 g de carboidratos e administrada uma dose impulsiva de insulina. A infusão de insulina basal é constante.

Das tentativas para obtenção de um valor adequado para a dose impulsiva de insulina, percebeu-se que, por maior que seja a dose, é impossível evitar o surgimento de uma sobre elevação na concentração de glicose logo após a ingestão de alimentos. Esse fato pode ser explicado analisando as taxas de absorção de insulina e absorção de glicose, $t_{max,I} = 55$ min e $t_{max,G} = 40$ min, respectivamente. A diferença entre esses valores indica que, quando a ingestão de carboidrato e a administração de insulina ocorrem simultaneamente, a absorção da glicose ocorre mais rapidamente em comparação com a absorção da insulina. Assim, os efeitos da insulina sobre a glicose ocorrem com um certo atraso, sem que seja possível evitar o surgimento de elevação na concentração de glicose. Verificou-se também que doses maiores de insulina, apesar de reduzirem os valores de pico na concentração de glicose, acentuam a pequena ultrapassagem no restabelecimento do nível basal de glicose, aumentando o risco de hipoglicemia. Na Figura 2.13 são comparadas as respostas do sistema para diferentes doses impulsivas de insulina. Todas as doses foram administradas no instante $t = 100$ min, quando ocorre a ingestão de 75 g de carboidratos.

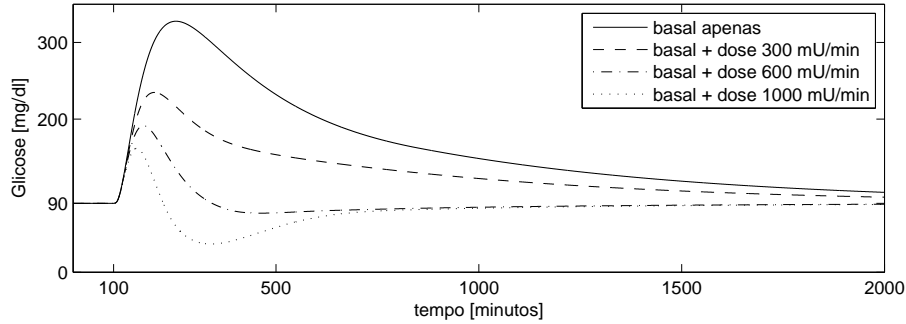


Figura 2.13: Simulação do modelo de Hovorka para ingestão 75 g de carboidratos sob diferentes doses impulsivas de insulina.

A título de comparação o modelo de Sorensen foi implementado e simulado em situações semelhantes à do modelo de Hovorka. Uma vez que os modelos diferem consideravelmente nas representações, sendo praticamente impossível representar com exatidão o mesmo paciente virtual, é descartada a comparação quantitativa dos resultados. Ao invés, optou-se pela discussão dos resultados trazendo, quando possível, alguns conhecimentos fisiológicos e clínicos.

Assim como o modelo de Hovorka, o modelo de Sorensen foi implementado em Simulink®, método de integração `ode4` com passo fixo de 0.1 min. Devido à natureza não linear das equações, as condições iniciais do modelo de Sorensen são calculadas resolvendo um processo iterativo descrito em [6]. Como o modelo de Sorensen não dispõe de uma rota para administração subcutânea, a insulina é administrada intravenosamente segundo a Equação 2.23. As concentrações de glicose e insulina são avaliadas no compartimento Coração/Pulmões por onde se tem acesso ao sangue arterial.

Num primeiro cenário, avaliou-se o desempenho do modelo sob infusão constante de insulina $u(t)$ (Equação 2.23), seguido da súbita interrupção na administração. O valor da infusão de insulina basal $u_b = 14$ mU/min, ou seja, a insulina que mantém a concentração de glicose no valor de 90 mg/dl em jejum, foi encontrada por tentativa e erro. A simulação principia-se com administração constante desse valor de insulina basal. Em seguida, no instante $t = 100$ min a infusão é interrompida. O resultado da simulação é apresentado na Figura 2.14 a partir da qual são tecidos alguns comentários.

Primeiramente, deve-se atentar à velocidade com que ocorre a eliminação de insulina do plasma e o conseqüente estabelecimento da concentração de glicose num valor superior de regime. Esses efeitos, em comparação com as simulações utilizando o modelo de Hovorka, ocorrem mais rapidamente, não somente devido ao fato da insulina ser administrada intravenosamente, acelerando a sua ação, porém também devido às diferenças estruturais na formulação dos processos fisiológicos de eliminação

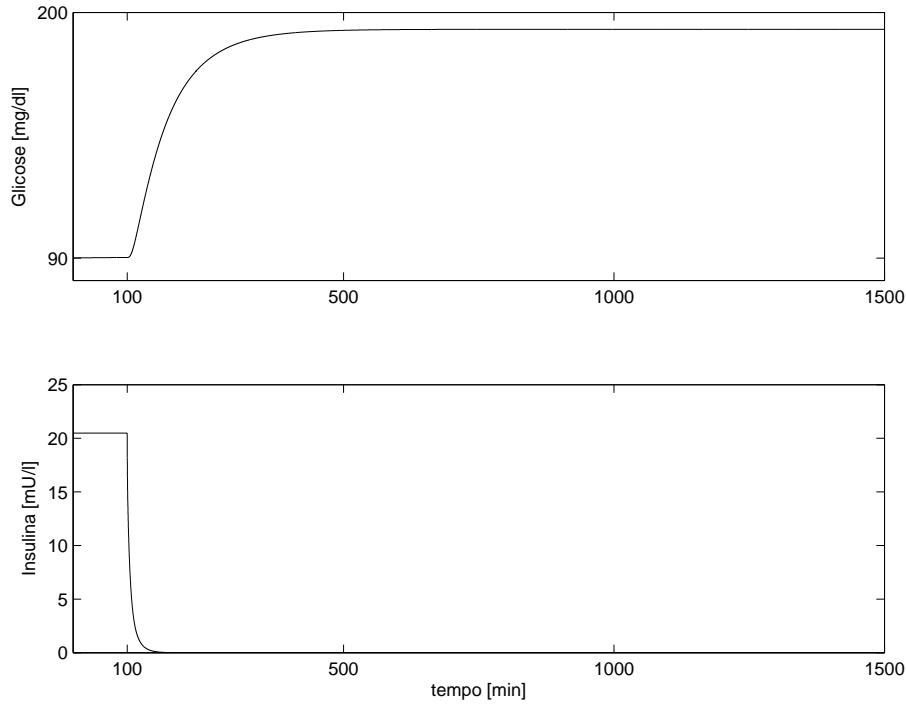


Figura 2.14: Simulação do modelo de Sorensen em condição de jejum. Acima a concentração de glicose, abaixo a concentração de insulina. Em $t = 100$ min a infusão venosa de insulina é interrompida. Ambas concentrações tendem para um valor de equilíbrio.

da insulina plasmática e dos efeitos da insulina sobre a glicose (produção, absorção e excreção). Destaca-se também o valor de regime na concentração de glicose alcançado quando não há infusão de insulina. Enquanto os dados clínicos apontam valores acima de 300 mg/dl [1] para pacientes diabéticos tipo 1, nas simulações do modelo de Sorensen esse valor não ultrapassou 200 mg/dl, indicando que o modelo pode não descrever corretamente o efeito da concentração de glicose sobre os seus próprios processos fisiológicos.

Em seguida, analisou-se o comportamento do modelo de Sorensen para a ingestão de 75 g de glicose. Para a representação da absorção de glicose é necessário modificar a Equação 2.8 da seguinte forma:

$$\frac{dG_G(t)}{dt} = \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H(t) - G_G(t)) - \frac{\Gamma_{GGU}^G}{V_G^G} + \frac{\Gamma_{glic}}{V_G^G}$$

em que Γ_{glic} representa a entrada de glicose em [mg/min] no compartimento Aparelho digestivo. Como o modelo não dispõe de uma descrição da digestão de carboidratos, considerou-se a função de esvaziamento gástrico de carboidratos utilizada em [10] caracterizada pelo seguinte filtro de primeira ordem:

$$\Gamma_{glic} = \frac{1/60}{s + 1/60}r$$

sendo r uma função trapezoidal ajustada para entregar o total de 75 g de glicose. A Figura 2.15 representa a taxa de absorção Γ_{glic} para os 75 g de glicose em função do tempo. Assim como no modelo de Hovorka, a simulação foi realizada administrando

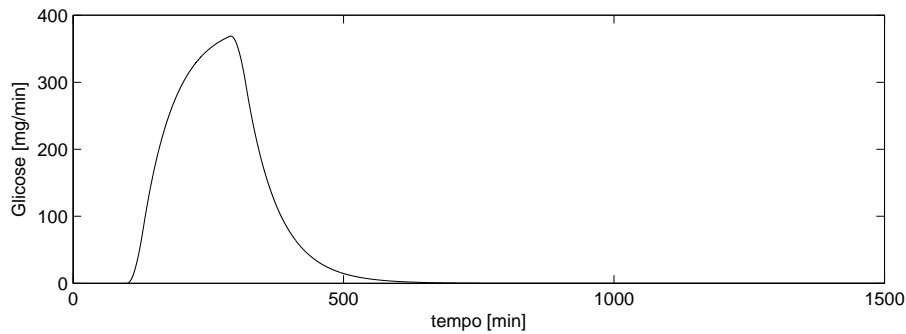


Figura 2.15: Absorção de 75 g de glicose pelo aparelho gástrico.

glicose descrita pelo termo Γ_{glic} a partir do instante $t = 100$ min. Durante todo o ensaio a infusão de insulina basal $u_b = 14$ mU/min é constante. O resultado desta simulação é apresentado na Figura 2.16.

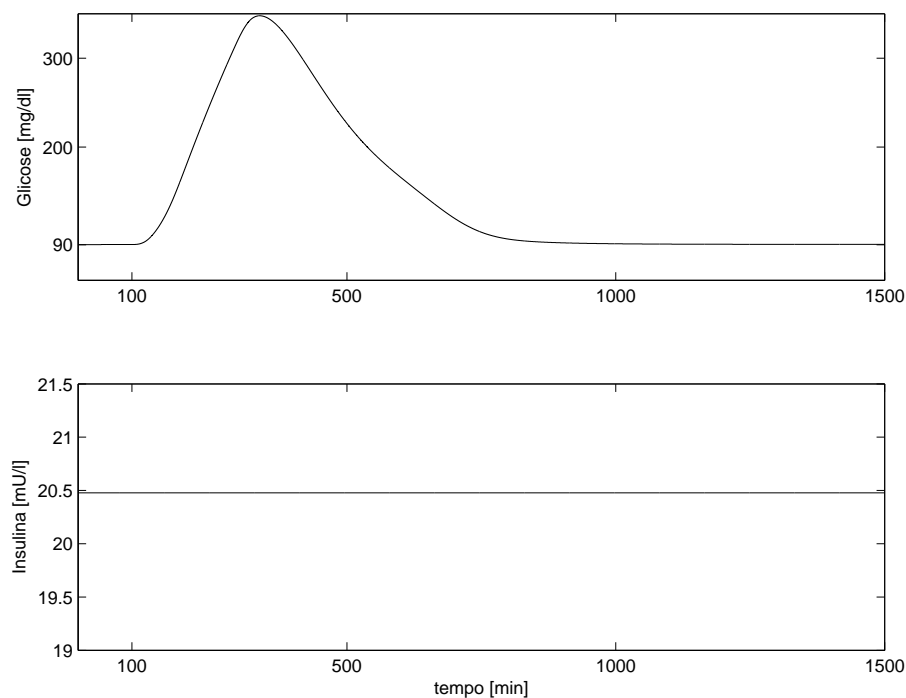


Figura 2.16: Simulação do modelo de Sorensen para a administração de 75 g de glicose. Acima a concentração de glicose, abaixo a concentração de insulina. No instante $t = 100$ min ocorre a administração de 75 g descrita pelo termo Γ_{glic} .

Como na simulação anterior, nota-se que os efeitos metabólicos no modelo de Sorensen ocorrem mais rapidamente em comparação com o modelo de Hovorka e a concentração de glicose retorna ao seu nível basal 700 min após o início do estímulo.

O valor de pico alcançado foi próximo do valor alcançado na simulação com o modelo de Hovorka, indicando semelhanças na previsão dos efeitos da glicose ingerida.

Na última simulação, foi considerado o efeito de uma dose impulsiva de insulina durante a administração de 75 g de glicose, como forma de representar uma injeção utilizada no tratamento convencional de diabetes tipo 1. O resultado da simulação é apresentado na Figura 2.17. Como a infusão de insulina $u(t)$ ocorre diretamente na circulação (ver Equação 2.23), seus efeitos sobre a concentração de glicose ocorrem mais rapidamente. Portanto, ao invés de administrar a insulina impulsiva no mesmo instante em que inicia-se a ingestão de carboidrato, optou-se por atrasá-la em 150 min. Em função da rápida eliminação da insulina, fato constatado na simulação em jejum, o efeito sobre a concentração de glicose é breve, quando comparado ao modelo de Hovorka. Atenta-se à diferença entre os valores das doses impulsivas para o modelo de Hovorka e o modelo de Sorensen. Além do fato da insulina ser mais rapidamente eliminada da circulação no modelo de Sorensen, pode-se questionar se no modelo de Hovorka o efeito da concentração de insulina sobre a concentração de glicose não é superestimado.

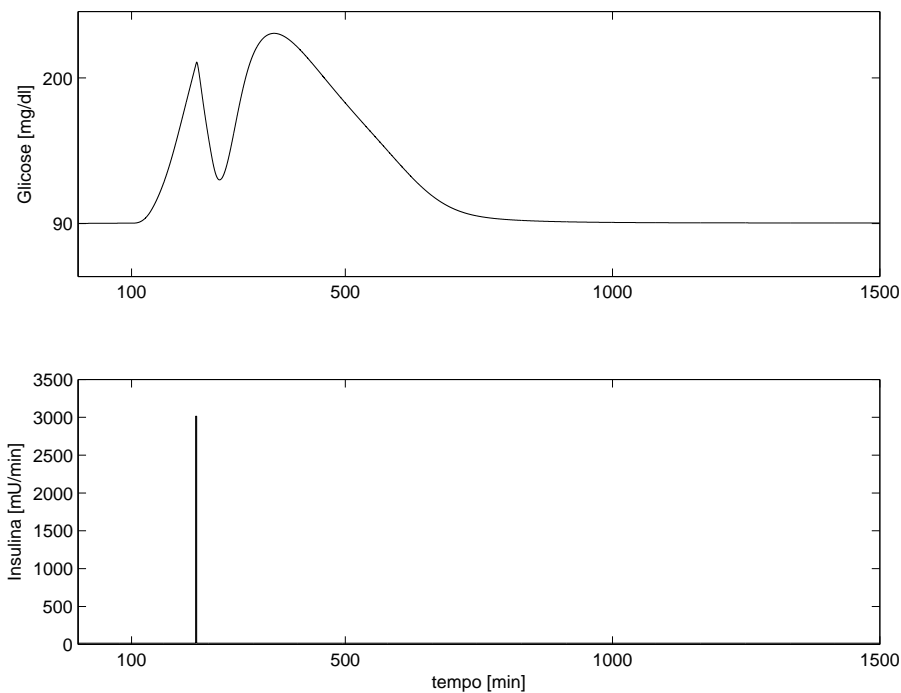


Figura 2.17: Simulação do modelo de Sorensen para a administração de 75 g de glicose. Acima a concentração de glicose, abaixo a infusão de insulina. No instante $t = 100$ min iniciou-se a administração de 75 g de glicose segundo a taxa Γ_{glic} . A insulina basal foi administrada durante toda a simulação ao passo que a dose impulsiva foi aplicada em $t = 250$ min.

Considerando os aspectos apresentados, principalmente no que diz respeito ao compromisso entre fidelidade de descrição dos fenômenos e abrangência na representação de pacientes virtuais, optou-se pelo modelo de Hovorka como plataforma

de simulação para futuros ensaios *in silico* do controlador que será apresentado no capítulo seguinte.

Capítulo 3

Controle da concentração da glicose sanguínea

Neste capítulo serão tratados os assuntos relacionados ao controle da concentração da glicose sanguínea. Primeiramente traz-se uma breve revisão das técnicas de controle em malha fechada já apresentadas na literatura para o problema de controle da glicose. Observa-se que a maioria das técnicas propostas utiliza uma dinâmica simplificada do processo, requer esforço computacional elevado, ou depende de informações não confiáveis ou nem sempre disponíveis, como horários e quantidades de alimento ingerido. Portanto, constata-se a necessidade de um método que utilize uma dinâmica razoavelmente fiel àquela observada experimentalmente, bem como um controlador que seja implementável de forma eficiente que necessite apenas de informações mensuráveis. Nesse contexto, propõe-se um controle chaveado com base apenas nas informações disponíveis (concentração de glicose), que seja de fácil implementação e de reduzido esforço computacional. Trata-se de uma modificação prática do controle chaveado, também conhecido como controle à estrutura variável, adequada ao problema da regulação de glicose. São apresentados ensaios *in silico* do controlador projetado para alguns pacientes em diferentes cenários, avaliando seu desempenho através de médias e índices e comparando-se com um controlador proporcional e derivativo. Encerra-se o capítulo com algumas investigações sobre a atração das trajetórias do sistema sob o controle chaveado proposto.

3.1 Introdução

Os avanços nas áreas de monitoração contínua de glicose e a miniaturização de dispositivos de infusão vêm contribuindo para o desenvolvimento do chamado pâncreas artificial. Nesse contexto, os algoritmos de controle desempenham importante função sendo responsáveis pelo cálculo do instante e da quantidade de insulina que, admi-

nistrada ao paciente diabético, é capaz de trazer a concentração de glicose para níveis considerados saudáveis. O pâncreas artificial é composto de três componentes básicos: sensor de glicose, controlador e bomba de infusão de insulina dispostos em malha fechada como se vê na Figura 3.1.

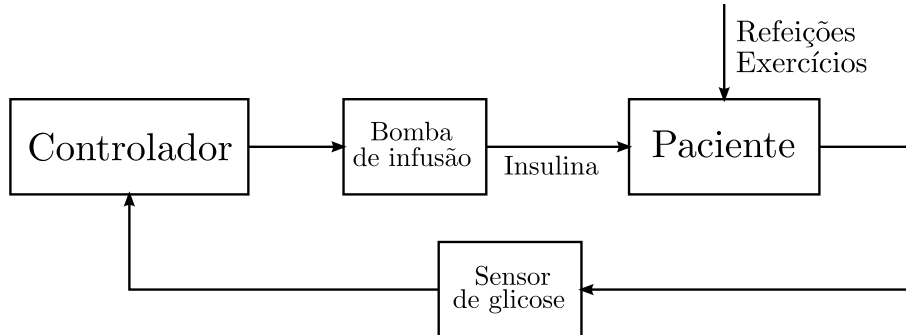


Figura 3.1: Diagrama de blocos. Sistema em malha fechada para controle da concentração de glicose sanguínea.

Na literatura são reportados inúmeros algoritmos de controle empregados, tais como algoritmos do tipo proporcional, integral e derivativo (PID) [8], controle por modo deslizante (SMC) [9, 33, 34] e controle robusto [10, 35, 36]. Contudo, aquele que sem dúvida tem atraído mais atenção nos últimos anos é o controle preditivo (MPC) [7, 11, 15].

O controlador do tipo PID é possivelmente a estrutura mais popular em aplicações industriais. O histórico de bons desempenhos, juntamente com a facilidade de implementação e de sintonia dos seus parâmetros contribui para o seu emprego nas mais variadas áreas, como por exemplo, na área de controle glicêmico. Nesse contexto, algumas das vantagens e desvantagens desse controlador são tratadas em [37].

Diante das limitações do controle PID tradicional, principalmente no que se refere aos efeitos da ação integral que pode levar o paciente a um quadro de hipoglicemia pela aplicação excessiva de insulina, propõe-se em [8] um procedimento para inicialização do controlador PID após a ingestão de alimentos. O controlador é composto por um algoritmo de atualização do valor de referência variante no tempo e considera a limitação da ação integral para evitar doses excessivas de insulina. Foram considerados diferentes cenários de ingestão de alimentos e de variações na sensibilidade à insulina. As simulações foram realizadas com o modelo de Hovorka e, embora tenham alcançado resultados satisfatórios se comparado à outras estruturas PID mais simples, demonstraram a ocorrência de diversos episódios de hipo e hiperglicemia.

Controles do tipo SMC, cuja estrutura é semelhante ao controle chaveado, foram tratados em alguns trabalhos. Em [33] foi proposto um controle SMC de ordem

elevada operando sob cenários de variações paramétricas e de ingestão de alimentos. Porém, apesar dos bons resultados em simulação, observa-se que sua abordagem é fortemente ligada ao modelo empregado, uma das representações mais simplistas para a dinâmica da glicose. Assim, o controlador proposto pode não ser capaz de atingir o mesmo desempenho em cenários mais realistas, considerando-se a representação de mais processos e de novos elementos da dinâmica glucorregulatória.

Já em [9] combinou-se o algoritmo SMC com o princípio do modelo interno (IMC) na tentativa de oferecer um controle robusto com compensação preditiva. Para o projeto, os autores utilizaram uma simplificação do modelo do paciente baseado numa função de transferência de primeira ordem com atraso e os parâmetros desse modelo foram identificados durante ensaios *in silico* de terapias convencionais. Os resultados mostram robustez do sistema à perturbações causadas pela ingestão de alimentos, variabilidades interindividuais e erros na estimativa de alimentos ingeridos. Todavia, observou-se que os melhores índices foram reservados a um algoritmo de controle que, além do SMC e do IMC, dispõe de um esquema de *feedforward* para a compensação da ingestão de alimentos, pressupondo, portanto, o conhecimento exato do horário e da quantidade de alimentos ingeridos pelo paciente.

A grande popularidade do MPC na área de controle glicêmico se deve à sua capacidade de lidar com restrições, não-linearidades e atrasos, utilizando explicitamente um modelo do processo. Os modelos empregados são, em geral, lineares obtidos através da identificação do modelo mais complexo que representa o paciente virtual. No entanto, essa abordagem pode estar sujeita às limitações dos modelos identificados, que contribuem diretamente para os mecanismos de predição do algoritmo e cujo horizonte de previsão nem sempre é abrangente o suficiente. Além disso, seu custo computacional poderia limitar sua implementação em dispositivos miniaturizados, embora o sistema tratado seja SISO e possível de ser implementado por métodos computacionais eficientes.

Uma das características do problema glucorregulatório é a constante presença de perturbações. A principal delas é a ingestão de alimentos, quando nas refeições, durante curtos período de tempo, o corpo promove uma elevação repentina da concentração de glicose no sangue. Já nos períodos de jejum, que podem ser curtos (entre refeições) ou longos (durante a noite), na ausência de um fluxo entrante de alimentos, a glicose presente na circulação é lentamente consumida.

Diante da dificuldade em lidar com o cenário de ingestão de alimentos, alguns autores utilizam-se de algoritmos do tipo *feedforward* que, através do aviso prévio dado pelo paciente do instante de alimentação e da quantidade de alimentos ingeridos, propõem-se a antecipar uma ação corretiva de insulina inferindo o efeito da perturbação sob o paciente [9, 15, 38]. Diante da necessidade de informar ao dispositivo a rotina de alimentação, demanda-se disciplina do paciente, como num

tratamento convencional baseado em múltiplas injeções diárias. Ademais, expõe-se o paciente a riscos em função do mau desempenho do dispositivo, causado por informações imprecisas ou até mesmo inexistentes sobre os horários e quantidades de alimentos ingeridos.

Alguns esforços foram empregados na tentativa de prever a quantidade de alimento ingerido, facilitando a dosagem da quantidade de insulina corretiva [39, 40]. Em [14] foi utilizado um controlador do tipo MPC com um algoritmo de aprendizagem *iterative learning control* (ILC), numa abordagem bidimensional que explora a natureza repetitiva das refeições ao longo de vários dias. As simulações mostraram bons desempenhos tanto para indivíduos seguindo rotinas fixas quanto para indivíduos sob rotinas variáveis, quando são consideradas mudanças nos horários de refeições e nas quantidades de alimentos ingeridos. Porém, quando foram tratadas das variabilidades entre indivíduos, notou-se que em alguns casos o algoritmo deu origem a uma ação de controle mal dimensionada. Erros críticos foram observados na medição de valores negativos para a concentração de glicose fato que motivou o desenvolvimento de um algoritmo adicional para atualização de referência.

Em um indivíduo saudável o processo glucorregulatório é desempenhado, principalmente, pela insulina e pelo glucagon. No entanto, no escopo deste trabalho, a atuação é limitada à administração de insulina subcutânea. Em termos de controle, o desafio está no fato da insulina agir apenas na redução da glicemia através da absorção de glicose pelas células. Conseqüentemente, na ausência de uma ação contra regulatória, um hipotético controle excessivamente agressivo poderia levar o indivíduo à hipoglicemia, enquanto uma ação demasiadamente branda ou até mesmo ausente poderia ser ineficaz para prevenção da hiperglicemia.

Alguns estudos, como o teste em humanos reportado em [41], trazem à discussão a idéia de um controle bihormonal utilizando além da insulina o glucagon. A incorporação de um novo elemento à complexa dinâmica da insulina-glicose oferece novos desafios, sendo ainda necessário amadurecimento, principalmente na compreensão da interação entre esses hormônios.

Observa-se que a dinâmica do processo glucorregulatório é suscetível à incertezas em níveis inter e intraindividuais [37]. Por um lado, cada indivíduo apresenta uma dinâmica única que o caracteriza, demandando uma sintonia precisa dos parâmetros do controlador. Por outro, variações na concentração dos hormônios em um único indivíduo em diferentes escalas de tempo que vão do ritmo sazonal, passando pelo circadiano (dia), ultradiano (horas) ao rápido (minutos), exigem, novamente, que o controlador seja robusto às variações paramétricas e incertezas [42].

Grande parte dos controladores encontrados na literatura utilizam-se de referências fixas para a determinação da ação de controle [9, 10, 15, 43]. Nesses casos, são descartadas as informações dos valores de hipo e hiperglicemia cuja violação está

associada a diversos riscos. Diante de ruídos, inevitáveis em uma implementação realista, e das diferenças entre modelo e paciente real, perde-se o sentido de uma referência fixa imposta. Ademais, não parece razoável crer que no corpo humano o sistema glucorregulatório esteja associado a um valor específico de concentração de referência e nem que esse valor seja comum a todos pacientes.

Outros autores, como [8, 14], por exemplo, sugerem referências variantes no tempo. A motivação, em geral, vem da impossibilidade da lei de controle proposta em lidar com a introdução de perturbação no sistema, quando a variável de erro alcança valores elevados resultando em ações de controle demasiadamente agressivas.

A idéia de manutenção da concentração de glicose numa determinada faixa, em detrimento de uma referência fixa já foi considerada em outros estudos. Em [44] foi introduzida a idéia de *control-to-range* onde, através das especificações do sistema, buscou-se manter a concentração de glicose na zona compreendida entre os limites de hipo e hiperglicemia utilizando-se um algoritmo MPC. A incorporação desse conceito ao projeto do algoritmo de controle só ocorreu em [45] quando foi alterada a formulação da função de custo do algoritmo. Recentemente o controle MPC por zona foi atualizado pela divisão da concentração de glicose em quatro zonas inspiradas na prática médica: hiperglicemia (>180 mg/dl), glicemia quase normal (entre 140 e 180 mg/dl), normoglicemia (entre 80 e 140 mg/dl) e risco iminente de hipoglicemia (<80 mg/dl), e para cada uma são escolhidos diferentes pesos aos termos da função de custo [46]. Os resultados mostram melhoras em relação a outros trabalhos, principalmente na redução de elevações pós prandiais na concentração de glicose.

3.2 Formulação do problema de controle chaveado

Esta seção abordará o conceito de controle chaveado clássico, introduzido sob o nome de controle a estrutura variável pela escola russa de controle (ver [47]) para em seguida apresentar a modificação clínica e prática proposta neste trabalho.

Matematicamente o problema do controle chaveado no contexto da regulação de glicose pode ser apresentado da seguinte forma:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, d, u) \quad \mathbf{x}, \mathbf{f} \in \mathbb{R}^n, \quad d, u(\mathbf{x}) \in \mathbb{R} \quad (3.1)$$

em que a Equação (3.1) representa a dinâmica da concentração da glicose no sangue, \mathbf{x} o vetor de estado, d uma perturbação no sistema representando a ingestão de alimentos e $u(\mathbf{x})$ o controle através da infusão de insulina. Deseja-se encontrar uma expressão para $u(\mathbf{x})$ que leve as trajetórias do estado para um valor ou uma região

desejada.

Inúmeras estratégias se propõem a determinar a expressão da lei de controle, cada qual com seus prós e contras. No escopo da diabetes, algumas delas, dentre as mais relevantes, foram mencionadas na seção anterior. Para a escolha de uma estratégia de controle adequada, faz-se necessário delimitar os principais aspectos do problema.

Como apresentado na seção anterior, robustez é uma das principais demandas no controle glicêmico, já que se espera que o controlador lide com perturbações e variações paramétricas. Do aspecto prático, espera-se que a estrutura do controlador seja composta por um algoritmo sucinto, a fim de que sua implementação seja simples e direta e seu custo computacional seja reduzido.

Além disso, ao invés de impor um valor de concentração de glicose de referência para o controlador, deseja-se que sua estrutura, de alguma forma, incorpore os limites de hipo e hiperglicemia, levando esses valores em consideração no cálculo da ação de controle. Da flexibilização do conceito de referência, pode-se esperar que tanto a frequência quanto a quantidade de insulina administrada possam ser reduzidas, minimizando a interferência clínica no paciente.

Sistemas com controle chaveado tem sido utilizados em diversas áreas da engenharia, oferecendo bom desempenho em processos não lineares e de elevada ordem [47]. Diante de sua estrutura variável do tipo liga-desliga a interpretação física é imediata, permitindo relacionar diretamente as restrições do problema, com as metas de projeto. A simplicidade de sua estrutura é refletida em facilidade de implementação.

Propõe-se neste trabalho um algoritmo para regulação de glicose baseado em controle chaveado. Seja a seguinte expressão geral para o controle proposto:

$$u(\mathbf{x}) = \begin{cases} u^+(\mathbf{x}) & \text{se } s(\mathbf{x}) > 0 \\ u^-(\mathbf{x}) & \text{se } s(\mathbf{x}) < 0 \end{cases} \quad s(\mathbf{x}) \in \mathbb{R} \quad (3.2)$$

em que $u^+(\mathbf{x})$ e $u^-(\mathbf{x})$ são as expressões de controle associadas à superfície de chaveamento $s(\mathbf{x}) = 0$.

A título de ilustração, seja o exemplo retirado de [47] do controle chaveado aplicado ao seguinte sistema:

$$\ddot{x} + a_2\dot{x} + a_1x = u + f(t) \quad (3.3)$$

sujeito ao controle

$$u = \begin{cases} -M & \text{se } s > 0 \\ M & \text{se } s < 0 \end{cases} \quad \text{sendo } s = cx + \dot{x} \quad (3.4)$$

em que a_1 , a_2 , M e c são constantes e $f(t)$ é uma perturbação limitada. O espaço

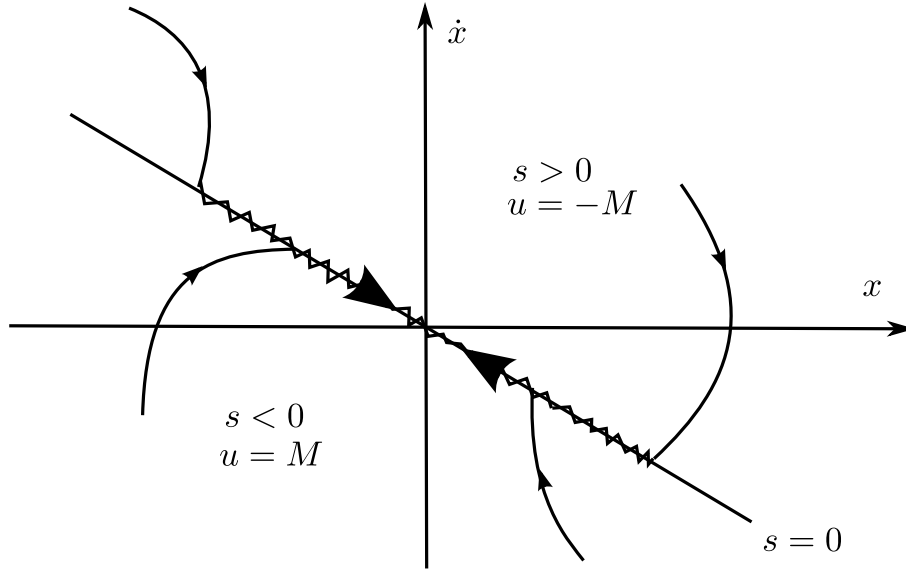


Figura 3.2: Plano de fase para o sistema de segunda ordem sob controle chaveado. Adaptado de [47].

de estado (x, \dot{x}) , ilustrado na Figura 3.2, pode ser analisado para $a_1 = a_2 = 0$. As trajetórias do sistema são contínuas e representam duas famílias de curvas: $s > 0$ e $u = -M$; e $s < 0$ e $u = M$. O controle atravessa a descontinuidade na reta $s = 0$. As trajetórias, orientadas para a curva, ao atingirem $s = 0$ em um instante t_1 permanecem na reta para todo $t > t_1$. Uma vez que as trajetórias coincidem com a reta de chaveamento $s = 0$ então, nessa reta, a equação do movimento passa a ser

$$\dot{x} + cx = 0 \quad (3.5)$$

e a solução dessa equação é

$$x(t) = x(t_1)e^{-c(t-t_1)} \quad (3.6)$$

que não depende dos parâmetros da planta nem da perturbação. Em projetos em que se deseja lidar com sistemas que apresentam perturbações e incertezas no modelo da planta, a propriedade de invariância observada na solução da equação de movimento sob a reta pode ser promissora¹.

No entanto, para um sistema de ordem elevada, como é o caso dos sistemas que representam com alguma profundidade a dinâmica da glicose, sugere-se outra abordagem por alguns fatores.

¹No presente problema, como irá se ver adiante, ao invés de uma reta de chaveamento no plano de fase, ter-se-á uma curva em um plano projetado e de dimensão menor do que a do sistema original.

Primeiramente, as dificuldades são evidentes nos cálculos das soluções das equações para um sistema de ordem elevada, como no caso do modelo de Hovorka. O modelo é de décima ordem, ocorrendo desde não-linearidades, na multiplicação de componentes do vetor de estado (Equações 2.30 e 2.33), a descontinuidades (Equações 2.31 e 2.32).

O segundo ponto diz respeito às variáveis do sistema. Além da impossibilidade de representar graficamente, num mesmo plano, os estados de um sistema de quatro ou mais dimensões, deve-se considerar que, do vetor de estados \mathbf{x} do sistema representado na Equação 3.1, só se tem acesso àquelas componentes exclusivamente relacionadas à concentração de glicose que, no contexto atual de tratamento de diabetes, é a única variável relevante disponível por medição. Descarta-se, nesse caso, qualquer expressão de controle que seja função de outras variáveis que não têm representação física ou que não podem ser medidas continuamente de forma não invasiva. Considerando, por exemplo, o modelo de Hovorka apresentado nas Equações 2.24 - 2.34, obtém-se o seguinte vetor de estados:

$$\mathbf{x} = [S_1 \quad S_2 \quad I \quad x_1 \quad x_2 \quad x_3 \quad D_1 \quad D_2 \quad Q_1 \quad Q_2] \quad (3.7)$$

em que a concentração de glicose $G(t)$ se relaciona com a componente Q_1 do estado segundo a Equação 2.34 reescrita abaixo

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G}$$

em que V_G é o volume de distribuição da glicose.

Diante dessas limitações, seja $g(t)$ a variável que representa as medições da concentração de glicose e $\dot{g}(t)$ sua derivada temporal calculada numericamente. O retrato no plano (g, \dot{g}) surge como uma ferramenta capaz de delinear metas de projeto, oferecendo compreensão visual direta do processo descrito pelas variáveis que são apresentadas no plano.

3.2.1 Motivação clínica para o projeto da lei de controle

Pode-se representar graficamente no plano (g, \dot{g}) o sistema da Equação 3.1 juntamente com os objetivos de projeto. Sendo g_h e g_H os limites hipo e hiperglicêmicos, respectivamente, deseja-se que uma trajetória hipotética iniciada no ponto (g_1, \dot{g}_1) , fora dos limites definidos, seja atraída para a área cinza de normoglicemia e lá permaneça, como ilustrado na Figura 3.3. Ao confinar a trajetória de estados na região delimitada, espera-se reduzir os diversos riscos associados à diabetes, principalmente aqueles que estão relacionados à elevada concentração de glicose sanguínea.

O projeto será iniciado pela escolha da superfície $s(\mathbf{x}) = 0$. Devido às restrições

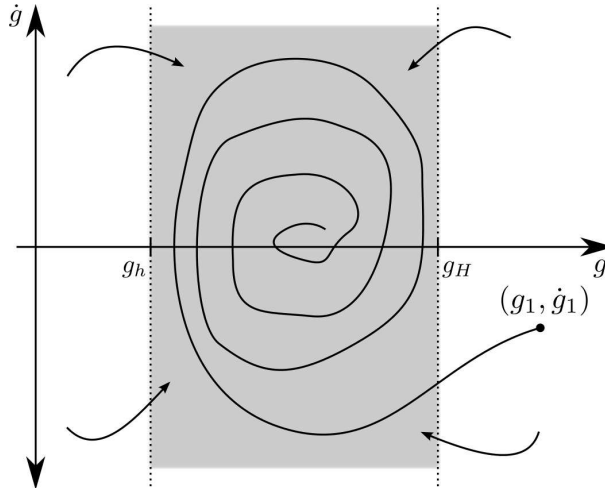


Figura 3.3: Representação gráfica do objetivo de projeto no plano (g, \dot{g}) . g_h e g_H representam, respectivamente, os limites de hipoglicemia e hiperglicemia. As setas indicam que a atração deve ocorrer em todo o plano em direção à área cinza de normoglicemia.

impostas pelo problema, pode-se rescrever a expressão como $s(g, \dot{g}) = 0$. Para determinar a superfície de chaveamento serão analisados quatro cenários distintos que caracterizam a trajetória da concentração de glicose no plano (g, \dot{g}) apresentado na Figura 3.3. Dessa análise surgirá um conjunto de regras associadas às regiões do plano que servirá para o traçado da superfície de chaveamento.

Na primeira situação, considera-se que a concentração de glicose está abaixo do valor de hipoglicemia. Neste caso, é necessário que a administração de insulina seja interrompida imediatamente para que a produção endógena de glicose seja restabelecida e um episódio de hipoglicemia não perdure. No segundo cenário a concentração de glicose está acima do valor de hiperglicemia e, sendo crescente ou não, a ação a se tomar é a de administração de insulina, para reduzir a permanência de um quadro de hiperglicemia. No terceiro caso, a concentração está na região de normoglicemia, em trajetória descendente. A fim de se minimizar o risco de um evento hipoglicêmico, opta-se por interromper a aplicação de insulina. No quarto e último caso, novamente a glicose está entre os limites, mas desta vez em trajetória ascendente. Para prevenir que a concentração ultrapasse o nível de hiperglicemia, a ação deve ser a de administração de insulina.

Levando em consideração o atraso em função do tempo de difusão na circulação da insulina administrada [17], faz-se necessário que as sinalizações para as ações de controle sejam dadas com alguma antecedência, a fim de garantir que os limites não sejam violados mesmo que alguma ação programada já esteja em curso. Portanto, ao invés de se usar os limites de hipo e hiperglicemia como referência, serão definidos dois sublimites mais conservadores g_{u-} e g_{u+} .

Do conjunto de regras apresentadas para cada região do plano, surge o gráfico

da Figura 3.4. Nele, u^+ e u^- representam, respectivamente, as ações de infusão e de interrupção da infusão de insulina.

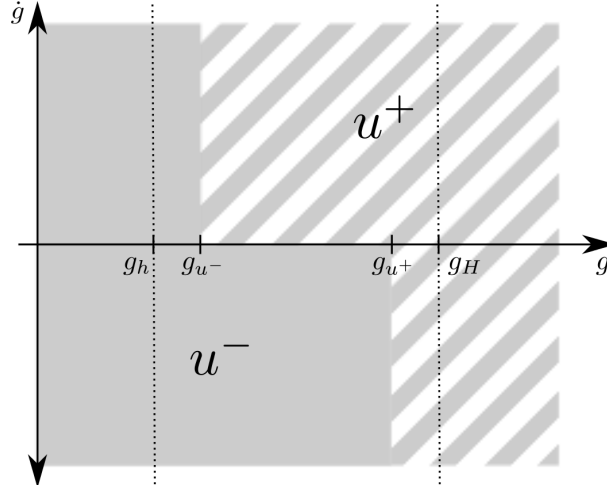


Figura 3.4: Representação gráfica dos critérios de chaveamento no plano (g, \dot{g}) . g_h , g_{u^-} , g_H e g_{u^+} representam, respectivamente o limite de hipoglicemia, o limite conservador de hipoglicemia, o limite hiperglicemia e o limite conservador de hiperglicemia. A área listrada é onde deve ocorrer a administração de insulina, ao passo que na área cinza deve-se interromper a administração do hormônio.

3.2.2 Formulação matemática da lei prática de controle chaveado

A fronteira entre as duas áreas na Figura 3.4 representa a transição entre os controles u^+ e u^- . Sendo assim, $s(g, \dot{g}) = 0$ deve ser escolhida de modo a coincidir com essa descontinuidade, garantindo que o chaveamento ocorra na região do plano prevista.

A Equação (3.8) é uma parametrização da função logística ilustrada na Figura 3.5.

$$y = -\frac{\alpha - \beta}{1 + e^{-\gamma x}} + \alpha \quad (3.8)$$

Relacionando os parâmetros da Equação (3.8) com os parâmetros ilustrados na Figura 3.4, obtém-se a seguinte expressão para a função de chaveamento.

$$s(g, \dot{g}) = g + \frac{g_{u^+} - g_{u^-}}{1 + e^{-\gamma \dot{g}}} - g_{u^+} \quad (3.9)$$

O resultado final da curva de chaveamento dividindo o plano (g, \dot{g}) é apresentado na Figura 3.6. Os dois controles, u^+ e u^- , têm agora relação direta com $s(g, \dot{g})$, onde $s(g, \dot{g}) > 0$ representa a região onde ocorre administração de insulina e $s(g, \dot{g}) < 0$ caracteriza a região onde a mesma não ocorre.

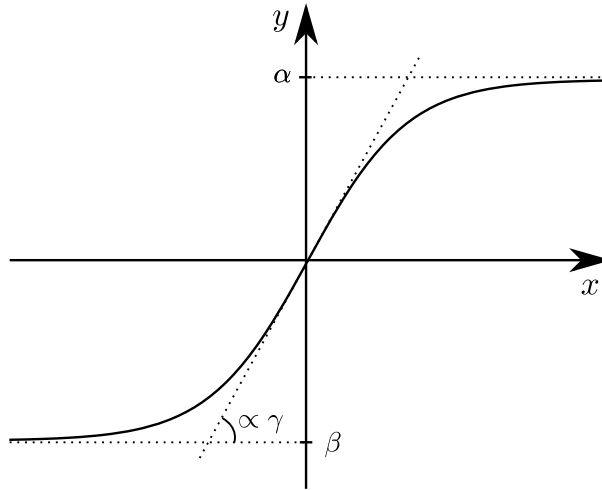


Figura 3.5: Gráfico da função logística de acordo com a parametrização apresentada. α e β representam as assíntotas e γ é um parâmetro relacionado à inclinação da curva. Sua forma, a menos de uma rotação, assemelha-se à fronteira da Figura 3.4.

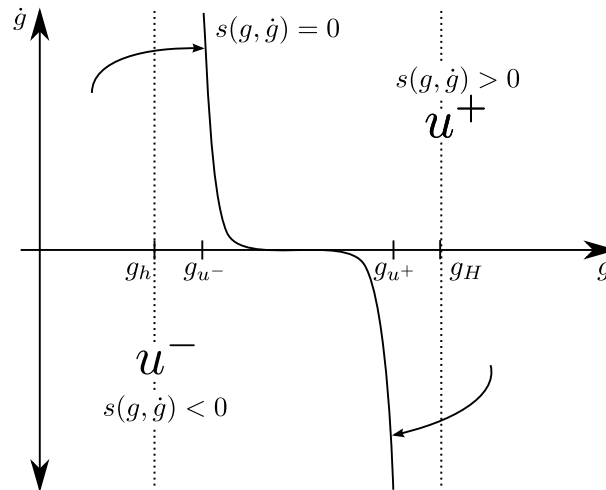


Figura 3.6: Representação gráfica do plano (g, \dot{g}) do sistema com a superfície de chaveamento delimitando os respectivos controles. Nota-se que a escolha de um valor grande para γ faz com que a transição entre as assíntotas em g_{u+} e g_{u-} ocorra de maneira mais acentuada, tornando a curva mais próxima da fronteira entre u^+ e u^- na Figura 3.4.

Definida a superfície, passa-se para a escolha das expressões de controle. Neste ponto, opta-se pela abordagem mais direta definindo u^+ como um valor fixo da taxa de infusão de insulina a ser administrada no paciente e u^- como a interrupção dessa administração, ou seja, um controle nulo. Dessa forma u^+ passa a ser um parâmetro de sintonia de controle, cuja escolha está condicionada às características do paciente, em especial sua sensibilidade à insulina. Sendo M a insulina administrada, a expressão final de controle pode ser reescrita como

$$u = \begin{cases} M & \text{se } s(g, \dot{g}) > 0 \\ 0 & \text{se } s(g, \dot{g}) < 0 \end{cases} \quad \text{sendo } s(g, \dot{g}) = g + \frac{g_{u^+} - g_{u^-}}{1 + e^{-\gamma \dot{g}}} - g_{u^+} \quad (3.10)$$

3.3 Simulações comprobatórias

Dada a dificuldade de provas analíticas da eficácia do controle chaveado prático proposto (como será visto adiante na Seção 3.4), optou-se pela comprovação através de simulações numéricas. Essa abordagem encontra respaldo em fatos como a recente aprovação pelo órgão norteamericano de regulamentação de alimentos e medicamentos (FDA) do uso do simulador Uva/Padova como substituto para testes em animais [26], tornando possível ensaios padronizados para novas propostas de controle. Esta seção principia-se por uma descrição detalhada das condições utilizadas para as simulações comprobatórias, seguida da apresentação dos principais índices de desempenho do controlador. Com eles, permite-se, além da avaliação dos resultados, a reprodutibilidade e a comparação dos resultados aqui reportados. Por último, são apresentados os resultados das simulações de pacientes virtuais sob diversos cenários.

O modelo utilizado para representar a dinâmica da concentração de glicose é o modelo de Hovorka [7] no qual foram avaliados seis pacientes virtuais diferentes e um sétimo que representa a média dos anteriores. Os parâmetros do modelo para cada paciente são apresentados no Apêndice A. Os parâmetros de controle g_{u^+} , g_{u^-} e M foram sintonizados empiricamente para maximizar o desempenho do controlador, dando-se prioridade à manutenção da concentração acima do limite de hipoglicemia.

As simulações foram realizadas num período de 24 horas no qual foram programadas 3 refeições: café da manhã às 7:00 horas, almoço às 12:30 horas e jantar às 19:00 horas. As refeições, representadas por um trem de pulsos na variável $d(t)$ (Equação 2.29), têm duração de 15, 20 e 20 minutos e são ingeridos 40, 70 e 60 g de carboidratos, respectivamente. Os horários de alimentação e a duração das refeições seguem os valores típicos de um indivíduo no dia a dia e a quantidade de carboidrato está de acordo com os valores apresentados em outros estudos [8, 14, 24]. As simulações são iniciadas com o paciente virtual partindo da condição inicial de concentração de glicose de 90 mg/dl, para o qual é administrada a insulina basal obtida no cálculo das condições iniciais do sistema. Após o primeiro instante de simulação a infusão de insulina basal é interrompida e o controlador chaveado proposto passa a operar no paciente virtual. Um controlador do tipo proporcional e derivativo (PD) foi implementado e simulado sob as mesmas circunstâncias a fim de se comparar o seu desempenho com o do controlador chaveado proposto.

Foram avaliados os valores da concentração de glicose e da ação de controle, ambos em função do tempo, bem como as trajetórias no plano (g, \dot{g}) para cada pa-

ciente. Em [48] são discutidos e apresentados alguns índices para análise de dados oriundos de medições contínuas da concentração de glicose. Destes, foram abordados neste trabalho os seguintes índices considerados os mais relevantes: média da concentração de glicose, média glicêmica pré e pós-prandial e percentuais de tempo acima dos limites de hiperglicemia e abaixo do limite de hipoglicemia.

Para avaliação da qualidade do controle em uma população, os dados extremos da concentração de glicose foram apresentados num único gráfico, intitulado *control variability grid analysis* (CVGA) [49]. A simulação de cada indivíduo é definida por um ponto no plano (x, y) , em que os eixos representam, respectivamente, os valores de mínima e máxima concentração de glicose registrados durante o ensaio. O plano compreende as seguintes nove zonas de riscos: zona A, controle preciso, x entre 110-90 mg/dl e y entre 110-180 mg/dl; zona B inferior, desvios benignos para hipoglicemia, x entre 90-70 mg/dl e y entre 110-180 mg/dl; zona B, desvios de controle benigno, x entre 90-70 mg/dl e y entre 180-300 mg/dl; zona B superior, desvios benignos para hiperglicemia: x entre 110-90 mg/dl e y entre 180-300 mg/dl; zona C inferior, correção excessiva de hiperglicemia: $x < 70$ mg/dl e y entre 110-180 mg/dl; zona C superior, correção excessiva de hipoglicemia: x entre 110-90 mg/dl e $y > 300$ mg/dl; zona D inferior, falha em lidar com hipoglicemia: $x < 70$ mg/dl e y entre 180-300 mg/dl; zona D superior, falha em lidar com hiperglicemia: x entre 90-70 mg/dl e $y > 300$ mg/dl; zona E, controle falho: $x < 70$ mg/dl e $y > 300$ mg/dl.

As simulações e os cálculos foram realizadas utilizando o *software* Matlab® com o modelo e o controle implementados em Simulink®. O cálculo numérico das equações diferenciais é feito utilizando o método de passo fixo ode4 (Runge-Kutta) com passo de 0.1 minuto. A medição de glicose e a administração de insulina são realizadas à taxa de 5 minutos utilizando-se um retentor de ordem zero (ZOH). Este valor de amostragem está de acordo com os valores oferecidos pelos equipamentos atuais de monitoração contínua de glicose como o MiniMed CGMS® (Medtronic MiniMed Inc, Northridge, CA, EUA).

3.3.1 Resultados: análise do conjunto de simulações para o controle chaveado proposto

Os resultados das simulações são apresentados a seguir. Para o paciente virtual $n = 1$ o perfil da concentração de glicose e do controle durante o dia são retratados na Figura 3.7 e o plano (g, \dot{g}) encontra-se na Figura 3.8.

Nota-se na Figura 3.7 que após cada uma das três refeições ocorre aumento na concentração de glicose como resultado da entrada da glicose externa oriunda do processo de digestão de carboidratos. A elevação na concentração aciona o controle

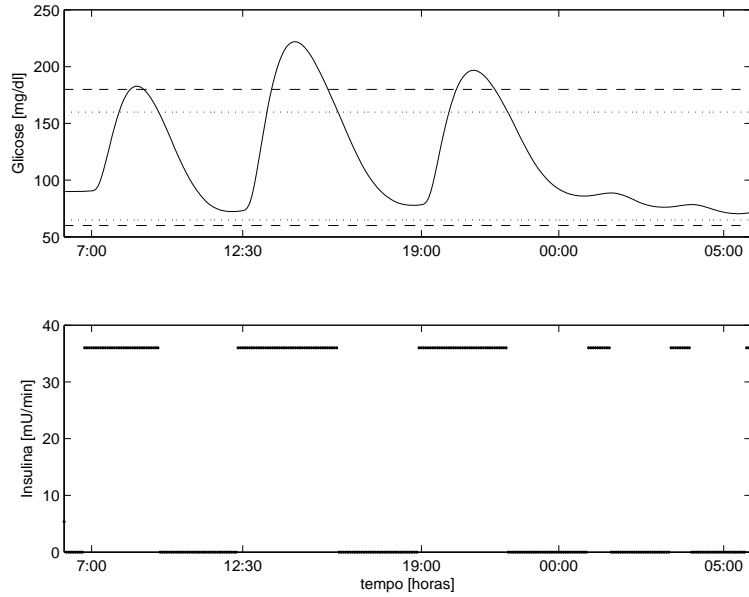


Figura 3.7: Simulação paciente virtual $n = 1$. Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. Os parâmetros do controlador são: $M = 36$, $g_{u^+} = 160$ e $g_{u^-} = 65$. Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico, linhas pontilhadas representam os valores de g_{u^+} e g_{u^-} .

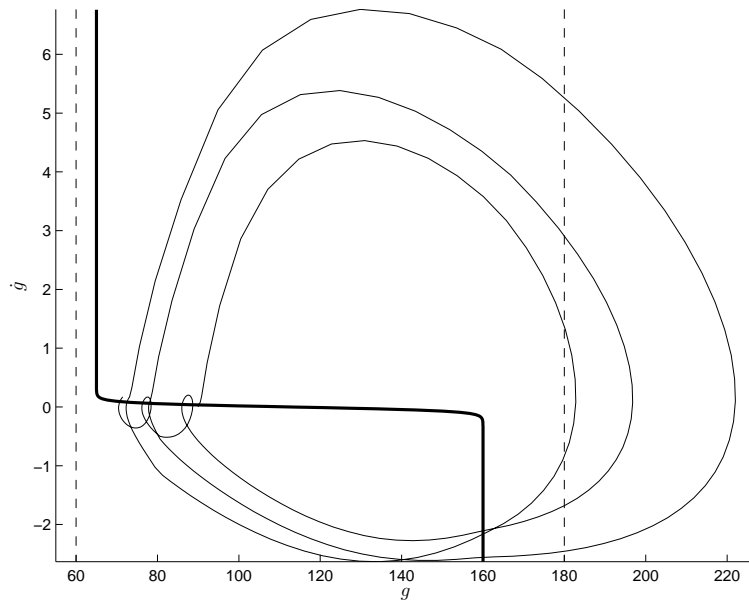


Figura 3.8: Simulação paciente virtual $n = 1$. Plano (g, \dot{g}) . Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico e linha grossa a superfície de chaveamento.

$u^+ = M$ iniciando a infusão de insulina logo nos primeiros instantes da refeição. Durante esse período a insulina administrada estimula o transporte e a utilização de glicose pelas células, além de inibir sua produção endógena no fígado. Assim, a elevação na concentração de glicose é atenuada passando a decrescer após atingir o seu valor de máximo. Quando a concentração ultrapassa o limite $g_{u^+} = 160$ em sentido descendente o controle $u^- = 0$ é acionado, interrompendo a infusão de

insulina. Os efeitos do hormônio são cessados e a produção endógena de glicose é restabelecida mantendo sua concentração num valor próximo ao valor basal até que ocorra a próxima refeição e o processo volte a se repetir.

Este mesmo cenário pode ser representado no plano (g, \dot{g}) da Figura 3.8. Poucos instantes antes da primeira refeição o sistema, representado por um ponto no plano (g, \dot{g}) , encontra-se próximo ao valor basal de 90 mg/dl com derivada nula. Quando a glicose oriunda do processo de digestão entra subitamente na circulação a concentração de glicose aumenta e o sistema é deslocado para o lado direito da superfície de chaveamento $s(g, \dot{g}) = 0$. O controle $u^+ = M$ é acionado iniciando a infusão de insulina. Em função dos conhecidos efeitos da insulina sobre a concentração de glicose, o sistema passa a descrever em sentido horário uma trajetória circular. Ao atingir o valor de máximo no eixo das ordenadas, a concentração de glicose atinge a sua máxima taxa de crescimento. A concentração continua a crescer até cruzar o semiplano definido pela superfície $\dot{g} = 0$. A partir desse ponto a concentração de glicose decresce e, em seguida, atravessa a superfície de chaveamento na assíntota $g_{u^+} = 160$ acionando o controle $u^- = 0$. A infusão de insulina é interrompida e o sistema passa a se deslocar em direção ao segmento horizontal da superfície de chaveamento. Ao cruzar novamente a superfície de chaveamento o controle $u^+ = M$ é acionado. Na ausência de perturbações, o efeito da insulina ocorre tão rapidamente que o sistema volta a cruzar a porção horizontal da superfície de chaveamento, descrevendo uma pequena trajetória circular. Esse comportamento é reproduzido até o momento da próxima refeição quando o processo inteiro é repetido.

O segundo resultado compreende as simulações do indivíduo $n = 2$. Na Figura 3.9 são apresentados os gráficos da concentração de glicose, o sinal de controle e o plano (g, \dot{g}) . Ainda que não tenha ultrapassado o limite de hipoglicemia, não foi possível encontrar uma sintonia de parâmetros que oferecesse melhores resultados.

A Figura 3.10 apresenta a simulação do paciente virtual $n = 3$. Nota-se que a ultrapassagem do limite de hiperglicemia só ocorre durante o almoço, quando a maior quantidade de carboidratos é ingerida. Logo após, a concentração retorna a faixa desejada.

A simulação para o paciente $n = 4$ é apresentada na Figura 3.11. Apesar das ultrapassagens após o almoço e jantar, a concentração de glicose se manteve entre os limites de hipo e hiperglicemia na maior parte do tempo.

O resultado da simulação para o paciente virtual $n = 5$ é apresentado na Figura 3.12 onde nota-se que foi escolhido o menor valor de M entre aqueles usados nas simulações. Já para o paciente virtual $n = 6$ a situação foi oposta, tendo sido necessário sintonizar o parâmetro M com um valor muito acima dos utilizados nas outras simulações, como mostra a Figura 3.13.

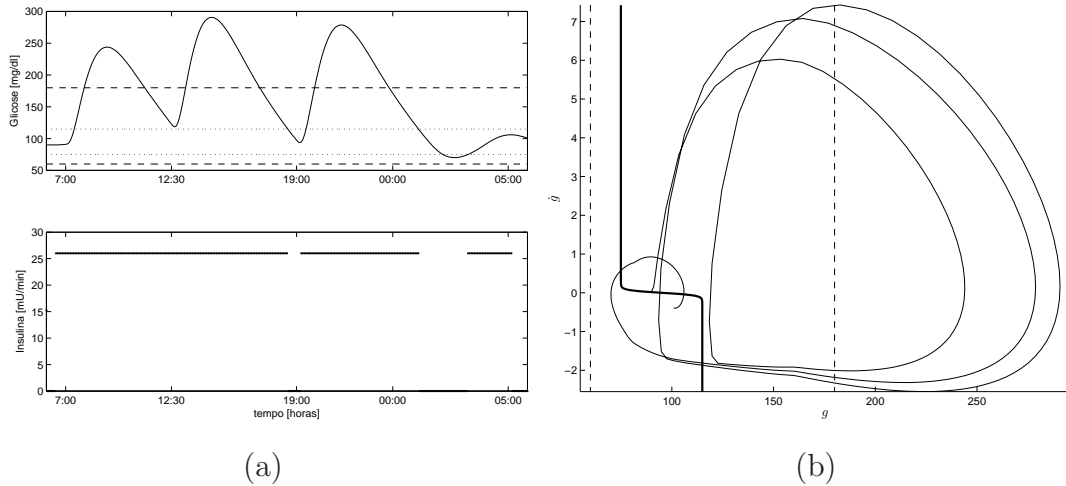


Figura 3.9: Simulação paciente virtual $n = 2$. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são: $M = 26$, $g_{u^+} = 115$ e $g_{u^-} = 75$. Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico, linhas pontilhadas representam os valores de g_{u^+} e g_{u^-} e linha grossa a superfície de chaveamento.

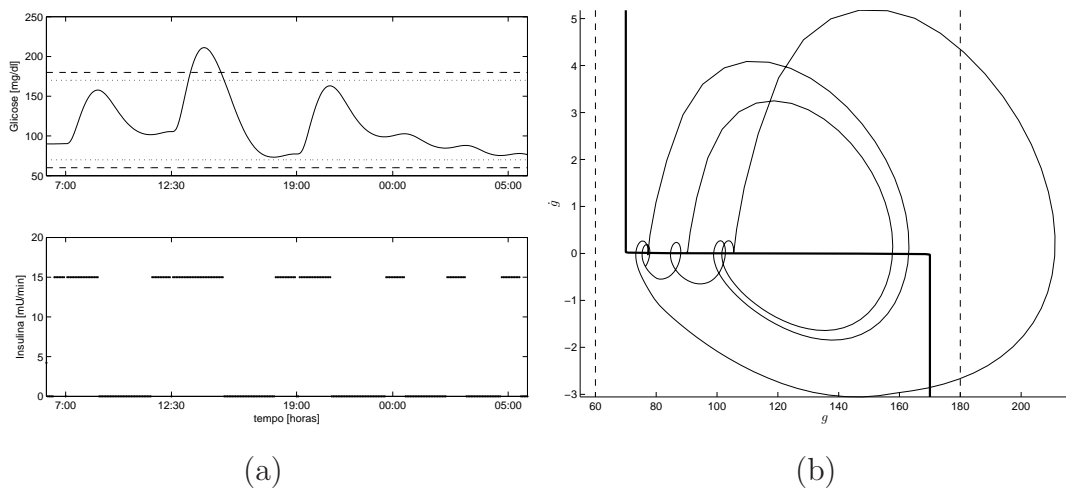


Figura 3.10: Simulação paciente virtual $n = 3$. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são: $M = 15$, $g_{u^+} = 175$ e $g_{u^-} = 70$.

Finalmente, o resultado da simulação do paciente virtual $n = 7$ que representa a média dos parâmetros dos demais pacientes é apresentado na Figura 3.14.

Os parâmetros de sintonia do controlador foram agrupados na Tabela 3.1. Os índices de avaliação referente às médias de concentração de glicose são apresentados na Tabela 3.2. Todas as médias diárias e de pré refeições estiveram na faixa de 60-180 mg/dl. Todavia, principalmente após as refeições de almoço e jantar, quando foram ingeridas as maiores quantidades de carboidratos, verificou-se que, em alguns casos, a média pós prandial ultrapassa o limite de hiperglicemia. Os índices relacionados ao

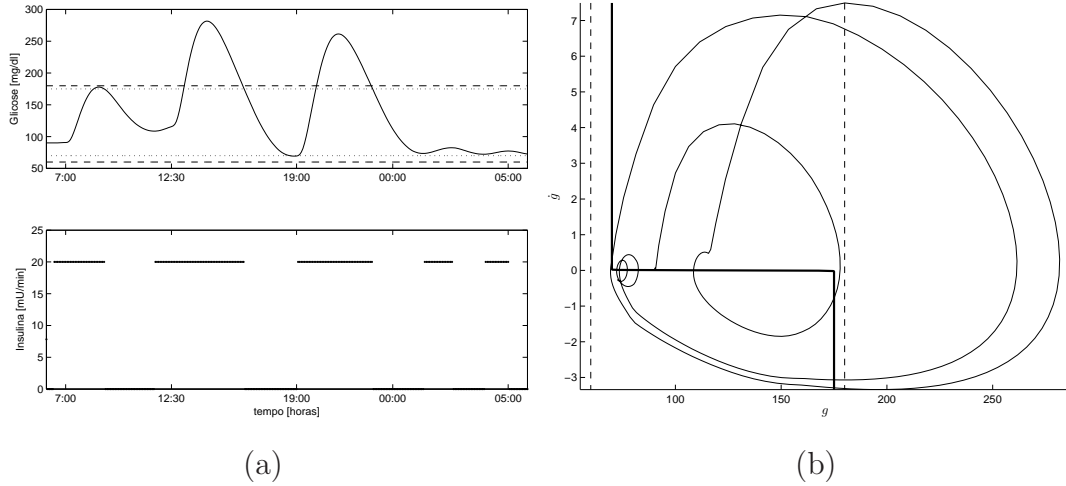


Figura 3.11: Simulação paciente virtual $n = 4$. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são: $M = 20$, $g_{u+} = 160$ e $g_{u-} = 65$.

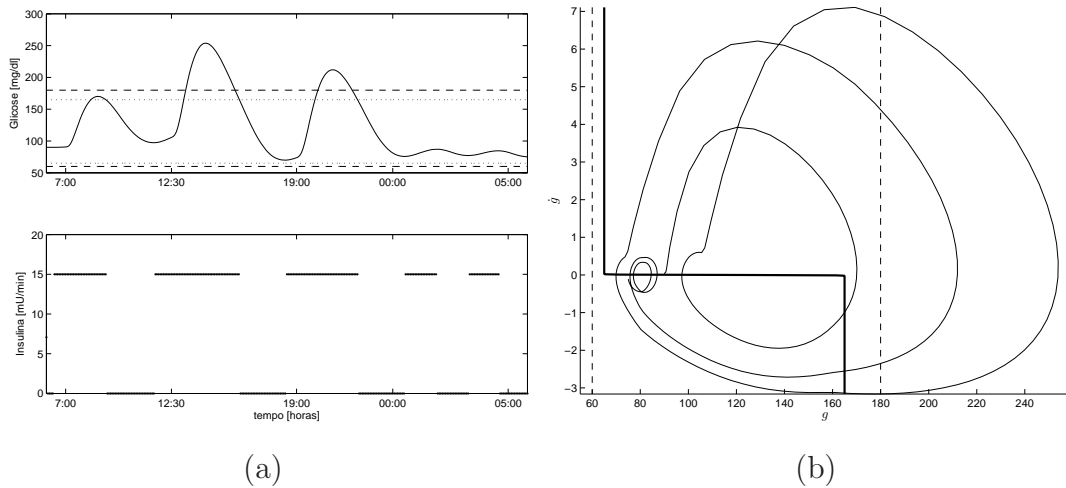


Figura 3.12: Simulação paciente virtual $n = 5$. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são: $M = 15$, $g_{u+} = 165$ e $g_{u-} = 65$.

tempo de permanência em cada região de concentração de glicose de interesse estão reunidos na Tabela 3.3. Verifica-se que, à exceção de um caso isolado no paciente virtual $n = 2$, a concentração de glicose permaneceu durante mais de 70% do tempo entre a faixa de 60-180 mg/dl. É importante destacar que não foi registrado nenhum episódio de hipoglicemia.

Por fim, o CVGA é exibido na Figura 3.15 onde cada marca representa a simulação de um paciente. Os resultados mostram que todas as simulações foram classificadas na zona B de desvios benignos de controle.

A fim de se avaliar a robustez do controlador foram consideradas as variações nos horários e nas quantidades de carboidratos ingeridos durante as refeições. Essas

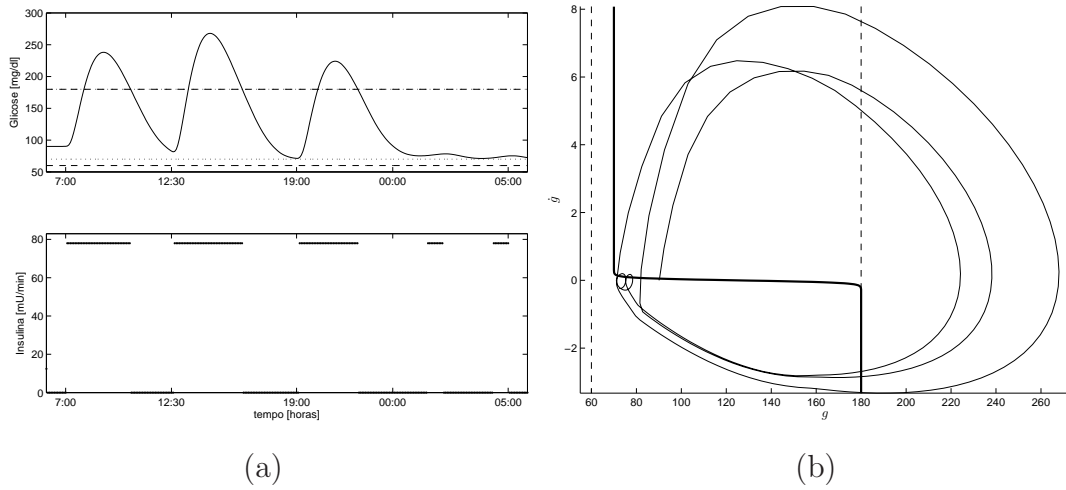


Figura 3.13: Simulação paciente virtual $n = 6$. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são: $M = 78$, $g_{u+} = 180$ e $g_{u-} = 70$.

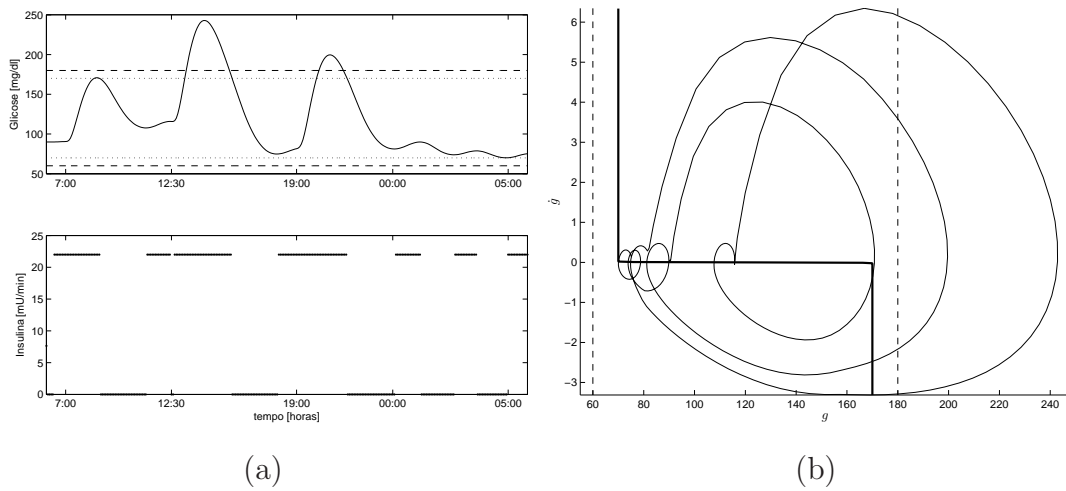


Figura 3.14: Simulação paciente virtual $n=7$. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são: $M = 22$, $g_{u+} = 170$ e $g_{u-} = 70$.

Tabela 3.1: Parâmetros do controlador chaveado.

Paciente virtual ($n=$)	M	g_{u+}	g_{u-}
1	36	160	65
2	26	115	75
3	15	175	70
4	20	160	65
5	15	165	65
6	78	180	70
7	22	170	70

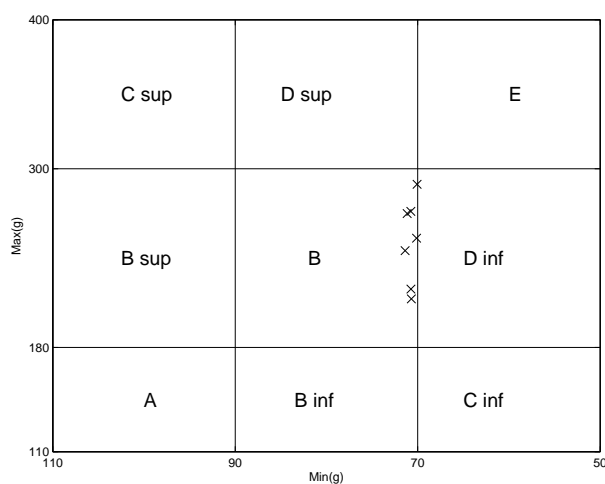


Figura 3.15: CVGA para as simulações realizadas. Todas as simulações permaneceram na zona B.

Tabela 3.2: Médias glicêmicas calculadas para cada paciente virtual.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	118.4	90.1	156.9	73.1	182.6	78.8	165.9
2	168.2	90.2	192.5	142.9	237.1	117.2	212.8
3	112.7	90.1	138.3	103.7	183	75.8	139.9
4	137.5	90.2	153.3	111.1	238.1	72.7	198.1
5	124.1	90.2	148.7	100.3	217.5	71.1	176.3
6	135.2	90.1	191.4	96.7	213.8	75.6	180.4
7	119.5	90.2	148.6	113.1	209.8	77.8	169.5
Média	130	90.2	161.4	105.8	211.7	81.4	177.6

Tabela 3.3: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse para cada paciente virtual.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	16	84
2	0	43.7	56.3
3	0	6.3	93.7
4	0	23.7	76.3
5	0	17.3	82.7
6	0	29.3	70.7
7	0	14.3	85.7
Média	0	21.5	78.5

variações tentam representar de maneira mais realista o dia a dia de um paciente sob terapia, sem que sejam impostas rigorosas rotinas de alimentação. Nesta etapa, a sintonia do controlador estabelecida nas simulações anteriores foi mantida para cada paciente virtual. Foram utilizados os mesmos índices de avaliação empregados nas simulações anteriores: médias glicêmicas, percentuais nas faixa glicêmica de interesse (60-180 mg/dl) e CVGA.

Num primeiro cenário, tratou-se apenas de variações nos horários. Cada uma das três refeições foi aleatoriamente adiantada ou atrasada, primeiramente considerando-se variações de ± 30 min.

Na Figura 3.16 é apresentado o resultado da simulação para o paciente virtual $n = 1$. Os gráficos das simulações com os demais pacientes foram omitidos por conveniência. Nas Tabelas 3.4 e 3.5 são reunidos os índices calculados e na Figura 3.17 é apresentado o CVGA para o presente cenário de simulação.

Nota-se que a média da maioria dos índices percentuais apresentou variações inexpressivas. Na Tabela 3.4 os desvios mais significativos surgiram na média glicêmica de pré almoço que, surpreendentemente apresentou redução de quase 7%, e na média glicêmica pré jantar, com aumento de aproximadamente 20%. Analisando este último índice com atenção, nota-se que as contribuições para esse desvio são de certa forma isoladas já que, apenas para o paciente $n = 2$ esse desvio foi de quase 70%. Quanto ao CVGA, a maioria das simulações foi alocada na zona B, a exceção de dois casos localizados muito próximos de sua fronteira.

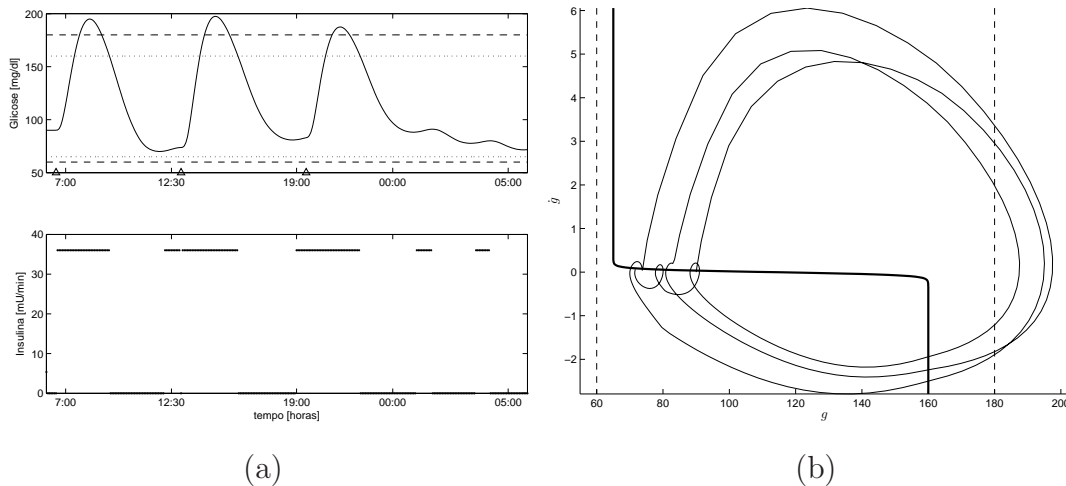


Figura 3.16: Simulação do paciente virtual $n = 1$ considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeição. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são idênticos ao primeiro cenário: $M = 36$, $g_{u+} = 160$ e $g_{u-} = 65$. Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico, linhas pontilhadas representam os valores de g_{u+} e g_{u-} e linha grossa a superfície de chaveamento. Triângulos indicam os instantes de refeições.

Em seguida, foram consideradas variações aleatórias de ± 120 min nos horários de refeições. Os gráficos das simulações dos pacientes foram omitidos por conveniência. Os índices de avaliação das simulações do presente cenário foram reunidos nas Tabelas 3.6 e 3.7. Já o gráfico de CVGA é apresentado na Figura 3.18.

Assim como nas simulações com ± 30 min, variações de ± 120 min nos horários das refeições não causaram mudanças significativas nos índices das Tabelas 3.6 e

Tabela 3.4: Médias glicêmicas calculadas considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeições.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	115.3	90	164.1	72	161.7	81.5	161.9
2	175.5	90	195.8	115.3	228.1	193.4	248.3
3	114.6	89.9	140.5	109.4	188.8	72.4	142.1
4	136.1	90.3	154.5	106.3	238.4	112.3	166.5
5	127.6	90	154.3	94.5	213.8	71.7	178.1
6	134.7	90	188.6	95.2	207.9	76.4	181.1
7	122.5	90	160.3	97.3	189.7	79.3	186.2
Média	132.3 (\uparrow 1.8%)	90 (\downarrow 0.2%)	165.4 (\uparrow 2.4%)	98.5 (\downarrow 6.9%)	204.1 (\downarrow 3.6%)	98.1 (\uparrow 20.5%)	180.6 (\uparrow 1.7%)

Tabela 3.5: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeição.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	13.7	86.3
2	0	46.7	53.3
3	0	7.3	92.7
4	0	23	77
5	0	18.7	81.3
6	0	29	71
7	0	20.7	79.3
Média	0	22.7 (\uparrow 1.2%)	77.3 (\downarrow 1.2%)

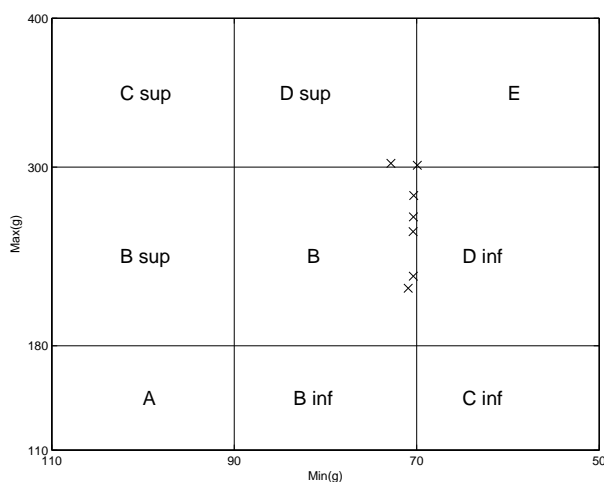


Figura 3.17: CVGA para as simulações realizadas considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeição. A maior parte das simulações continuou na zona B.

3.7 em comparação com os horários de alimentação definidos na primeira simulação (7:00 hrs, 12:30 hrs e 19:00 hrs), cenário no qual o controlador foi ajustado. Quanto ao CVGA, uma das simulações foi caracterizada na zona D inferior e outra na zona D superior, fronteira com a zona B onde o restante das simulações foi alocada.

Tabela 3.6: Médias glicêmicas calculadas considerando-se variações de ± 120 min nos horários de refeições.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	117.5	90	161.3	66.5	173.7	77	165
2	173	90.6	202.2	166.6	248.6	122.3	210.8
3	115.6	84	144.3	114.8	190.1	73.7	137.5
4	137.3	90	162.1	115.7	216.6	81.4	187.6
5	130.5	90	151.9	107.9	213.2	77	180.9
6	133.3	90	186.6	134.8	211.6	70.7	189.5
7	122.7	90	159.1	102	209.8	74.9	168.9
Média	132.8 (\uparrow 2.1%)	89.2 (\downarrow 1.1%)	166.8 (\uparrow 3.4%)	115.5 (\uparrow 9.2%)	209.1 (\downarrow 1.2%)	82.4 (\uparrow 1.2%)	177.2 (\downarrow 0.2%)

Tabela 3.7: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse considerando-se variações de ± 120 min nos horários de refeição.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	17	83
2	0	46	54
3	0	7	93
4	0	28.3	71.7
5	0	21	79
6	0	28.7	71.3
7	0	19.7	80.3
Média	0	23.9 (\uparrow 2.4%)	76.1 (\downarrow 2.4%)

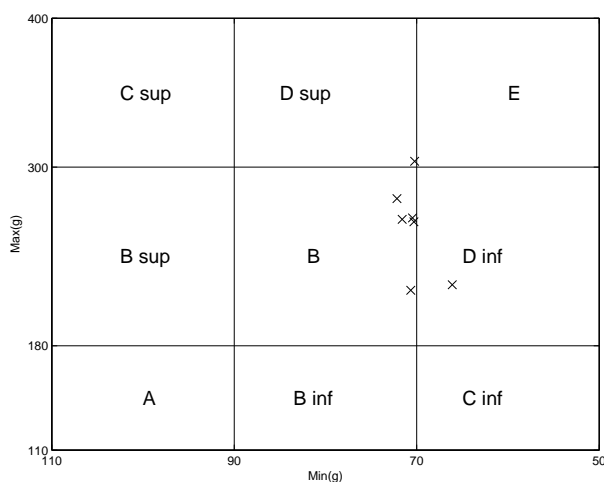


Figura 3.18: CVGA para as simulações realizadas considerando-se variações de ± 120 min nos horários de refeição. Apenas duas simulações foram alocadas fora da zona B.

As próximas simulações tratam das variações nas quantidades de alimentos ingeridos. A magnitude dessa variação é estabelecida pelo percentual do valor nominal de cada refeição (40, 70 e 60 g) e o seu sentido (se ela é negativa ou positiva) é

definido aleatoriamente. Cabe lembrar que, como no caso anterior, o controlador é mantido em sua configuração original, sintonizado para ingestão de 40, 70 e 60 g às 07:00 hrs, 12:30 hrs e 19:00 hrs respectivamente. Como as simulações anteriores demonstraram pouca influência da variação nos horários sobre os resultados finais, optou-se por estudar diretamente o efeito combinado das variações nos horários e nas quantidade de alimentos ingeridos. Serão avaliadas a concentração de glicose, a infusão de insulina, bem como as médias e índices utilizados nas simulações anteriores.

Primeiramente foram consideradas variações de $\pm 10\%$ no total de carboidratos ingeridos em cada refeição juntamente com variações de ± 60 min nos horários de refeição. Na Figura 3.19 é apresentado o resultado da simulação para o paciente virtual $n = 1$. Os gráficos para os demais pacientes serão novamente omitidos por conveniência. As médias glicêmicas calculadas para cada indivíduo simulado constam da Tabela 3.8, enquanto os percentuais nas faixas glicêmicas são apresentados na Tabela 3.9. Por fim, o CVGA para este cenário é apresentado na Figura 3.20.

Os resultados das Tabelas 3.8 e 3.8 indicam que as variações na média dos índices foram pouco expressivas para a maioria dos casos. Merece destaque o aumento de mais de 50% do índice de média glicêmica pré jantar, mas que ainda permanece abaixo do limite hiperglicêmico. Deve-se considerar novamente a contribuição do paciente $n = 2$ cujos resultados destoaram dos demais pacientes. No CVGA foi observado que, à exceção de um caso, todas as simulações permaneceram na zona B.

Tabela 3.8: Médias glicêmicas calculadas considerando-se variações de ± 60 min nos horários e de $\pm 10\%$ na quantidade de alimento ingerido durante de refeições.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	119.6	90	153.4	74	190.3	79.4	156
2	169.7	90	199.5	152.8	252	130	197.4
3	117.8	90	153.2	84.1	179.3	123	137.3
4	136	90	169.7	95.7	210.5	160.7	162
5	128.5	90	158.3	103	203.3	140.7	156.5
6	128.7	91	167.5	160.7	238	74.2	160.8
7	129.4	90	151.7	92.7	225.3	167.5	170.7
Média	132.8 (\uparrow 2.2%)	90.1 (\downarrow 0.1%)	164.8 (\uparrow 2.1%)	109 (\uparrow 3.1%)	214.1 (\uparrow 1.1%)	125.1 (\uparrow 53.7%)	163.2 (\downarrow 7.2%)

Em seguida, foram consideradas as variações de $\pm 25\%$ na quantidade de alimento ingerido e de ± 60 min nos horários de refeição. Os gráficos das simulações dos pacientes foram omitidos. As médias glicêmicas calculadas para cada paciente virtual simulado neste cenário constam da Tabela 3.10, enquanto os percentuais nas faixas glicêmicas são apresentados na Tabela 3.11. Na Figura 3.22 é reportado o CVGA.

Observando os dados da Tabela 3.10, foram constatadas algumas variações sig-

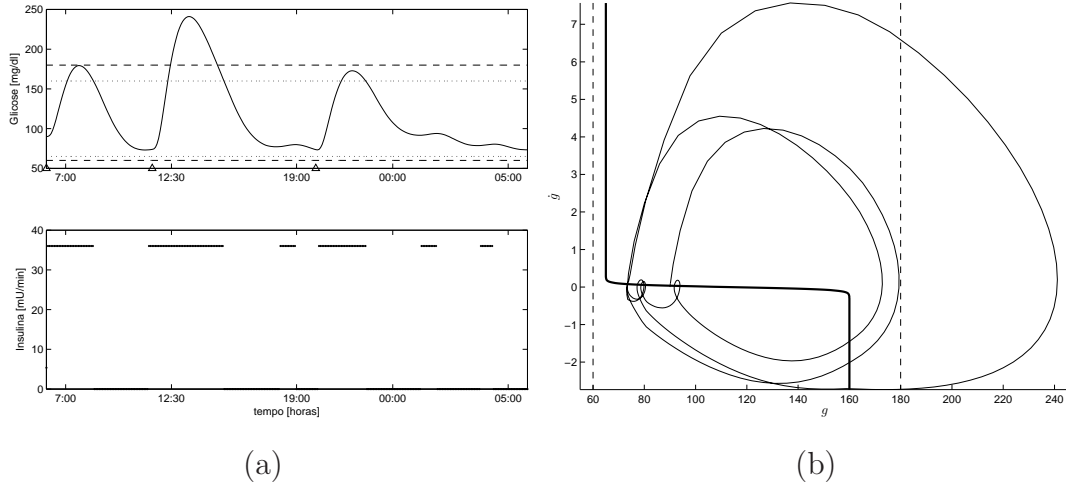


Figura 3.19: Simulação do paciente virtual $n = 1$ considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 10\%$ na quantidade de alimentos ingeridos. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são idênticos ao primeiro cenário: $M = 36$, $g_{u+} = 160$ e $g_{u-} = 65$. Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico, linhas pontilhadas representam os valores de g_{u+} e g_{u-} e linha grossa a superfície de chaveamento. Triângulos indicam os instantes de refeições.

Tabela 3.9: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse considerando-se variações de ± 60 min nos horários e de $\pm 10\%$ na quantidade de alimento ingerido durante de refeições.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	13	87
2	0	43.3	56.6
3	0	9.3	90.7
4	0	20.7	79.3
5	0	13	87
6	0	22.3	77.7
7	0	17.3	82.7
Média	0	19.8 ($\downarrow 1.7\%$)	80.2 ($\uparrow 1.7\%$)

nificativas nos valores calculados. Por mais que as médias diárias e de pós café da manhã tenham pouco alterado, houve incremento significativo nas médias de pré almoço (35.5%), pós almoço (12.8%) e pré jantar (24.4%). Essas mudanças não são isoladas, e a maioria dos pacientes parece ter contribuído para esse aumento. Porém, observa-se que apenas a média do índice de pós almoço ultrapassou o limite hiperglicêmico. Na Tabela 3.11 os resultados não tiveram mudanças significativas, à exceção do paciente $n = 2$, que permaneceu aproximadamente 45% do tempo na condição de hiperglicemia. Por fim, o gráfico CVGA na Figura 3.22 retratou três

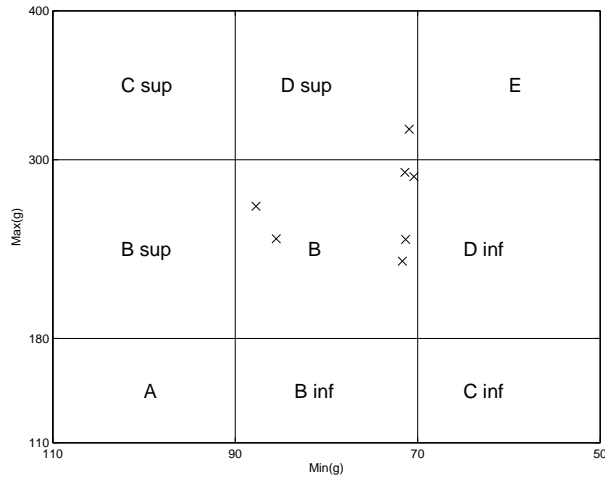


Figura 3.20: CVGA para as simulações realizadas considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 10\%$ na quantidade de alimento ingerido.

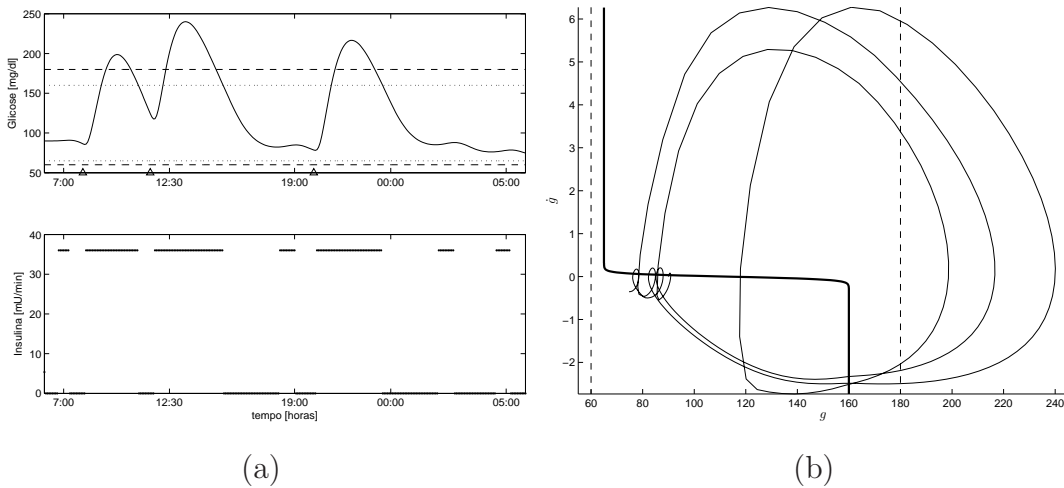


Figura 3.21: Simulação do paciente virtual $n = 1$ considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimentos ingeridos. (a) Acima os valores de concentração de glicose medidos e abaixo o sinal de controle. (b) Plano (g, \dot{g}) . Os parâmetros do controlador são idênticos ao primeiro cenário: $M = 36$, $g_{u+} = 160$ e $g_{u-} = 65$. Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico, linhas pontilhadas representam os valores de g_{u+} e g_{u-} e linha grossa a superfície de chaveamento. Triângulos indicam os instantes de refeições.

casos de simulações fora da zona B, sendo dois deles na zona D superior e um na zona D inferior.

A investigação dos resultados indica que o controlador permaneceu durante mais de 80% do tempo na faixa de normoglicemia (60-180 mg/dl) considerando-se a média de todos os pacientes em todos ensaios. Nesse cenário global, a média pré prandial foi de 100.7 mg/dl e a média pós prandial foi de 183.8 mg/dl.

Tabela 3.10: Médias glicêmicas calculadas considerando-se variações de ± 60 min nos horários e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimento ingerido durante de refeições.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	130.5	89.7	164.6	152.9	202	85.3	187.8
2	177	92	163.9	189	315.9	81.2	197.4
3	122.1	90	131.1	85.8	209	67.7	139.9
4	144	89.2	139.8	131.7	263.5	179.4	147.6
5	127.6	90.2	166	166.2	221.7	71.2	151.8
6	134.1	91	199	196.4	251.5	74.5	142.1
7	131.5	90	177.4	81.6	207.9	149.6	140.8
Média	138.1 (\uparrow 6.2%)	90.3 (\uparrow 0.1%)	163.1 (\uparrow 1.1%)	143.4 (\uparrow 35.5%)	238.8 (\uparrow 12.8%)	101.3 (\uparrow 24.4%)	158.2 (\downarrow 10.9%)

Tabela 3.11: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse considerando-se variações de ± 60 min nos horários e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimento ingerido durante de refeições.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperlicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	25.3	74.7
2	0	45.3	54.7
3	0	10.7	89.3
4	0	13.7	86.3
5	0	17	83
6	0	21.7	78.3
7	0	18	82
Média	0	21.7 (\uparrow 0.2%)	78.3 (\downarrow 0.2%)

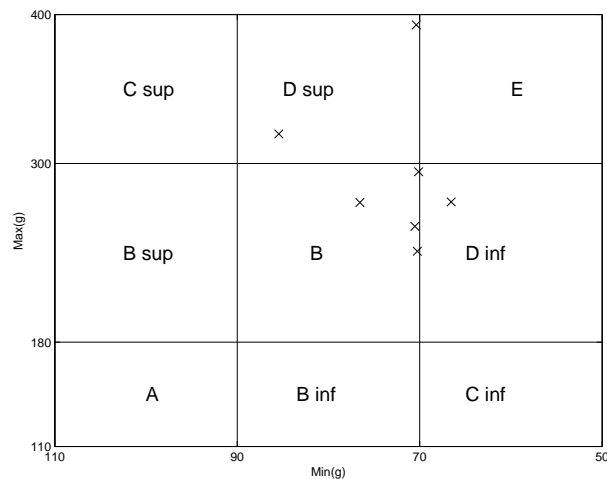


Figura 3.22: CVGA para as simulações realizadas considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimento ingerido.

3.3.2 Comparação com um controlador PD

A título de comparação, um controlador do tipo PD foi implementado e simulado sob as mesmas condições do controlador chaveado proposto. Seja a seguinte expressão

para o controle PD:

$$u(t) = K_p(e(t) + T_d\dot{e}(t)) \quad (3.11)$$

em que $u(t)$ é o sinal de controle (infusão de insulina), $e(t)$ a diferença entre a concentração de glicose medida $g(t)$ e a concentração de glicose de referência $g_d(t)$, K_p o ganho proporcional e T_d o tempo derivativo.

Para as simulações, foi estabelecido o valor glicêmico de referência entre os limites de hipo e hiperglicemia de $g_d(t) = 120$ mg/dl. Assim como o controlador chaveado, o controlador PD foi sintonizado por tentativa e erro para cada paciente no primeiro cenário de ingestão de 40, 60 e 70 g de carboidratos às 07:00, 12:30 e 19:00 hrs, respectivamente. Procurou-se atender aos mesmo critérios utilizados anteriormente, optando por uma sintonia que maximizasse o desempenho do sistema sem que episódios de hipoglicemia fossem registrados. Os valores obtidos constam da Tabela 3.12.

Tabela 3.12: Parâmetros do controlador PD.

Paciente virtual (n=)	K_p	T_d
1	2	10
2	4	2
3	1.5	5
4	2	4
5	1.5	4.5
6	4	10
7	2	4

Na Figura 3.23 é exibido o desempenho do paciente $n = 3$ para o cenário sem variações nos horários e nas quantidades de carboidratos ingeridos. Os resultados da simulação com controle chaveado são apresentados na mesma figura para efeitos de comparação. Os gráficos dos demais pacientes foram omitidos por conveniência. Ao comparar o desempenho dos dois controladores, fica evidente o quanto o controle chaveado proposto antecipa o controle PD em relação aos instantes de alimentação. Utilizando-se o controle PD observa-se a ocorrência de três ultrapassagens do limite hiperglicêmico, enquanto que para o controle chaveado ocorre apenas uma.

As médias diárias, pré e pós prandiais calculadas para este cenário são apresentadas na Tabela 3.13 enquanto os percentuais de tempo nas zonas glicêmicas de interesse encontram-se na Tabela 3.14. A variação percentual em relação ao cenário equivalente utilizando-se o controle chaveado é apresentado na última linha de cada tabela. Observa-se que a maioria das médias calculadas apresentou elevação comparando-se às simulações com controle chaveado. Quanto ao percentual diário nas zonas de interesse, o controle PD aumentou em aproximadamente 2% o tempo em que a concentração de glicose permaneceu na faixa de normoglicemia.

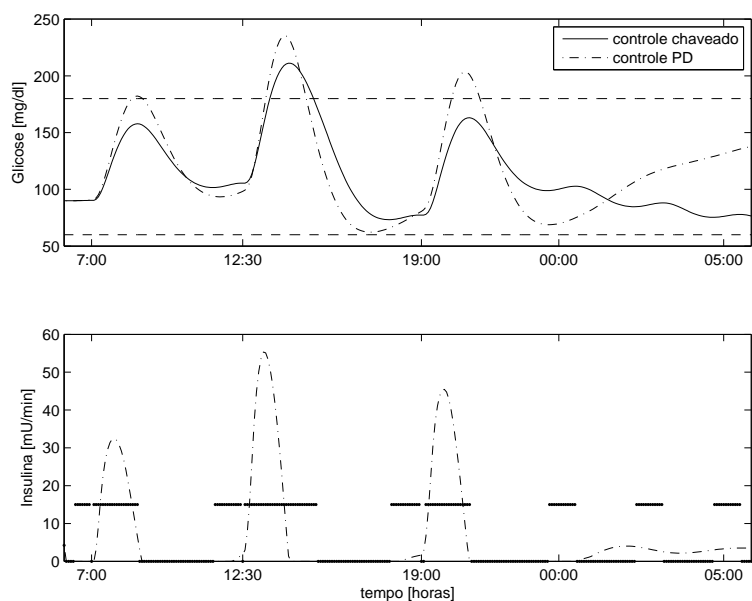


Figura 3.23: Simulação paciente virtual $n = 3$ sob controle PD e controle chaveado. Acima a concentração de glicose medida e abaixo a infusão de insulina (sinal de controle). Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico.

Tabela 3.13: Médias glicêmicas calculadas para as simulações com o controlador PD.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	119.4	90.1	158.3	74.7	177.2	79.8	168.3
2	172.7	90.3	203.9	139.3	312.1	79.5	269.3
3	118	90.2	154.4	94.9	194.9	73.8	168.9
4	138.6	90.3	174.9	112.4	245.3	72.8	213
5	135.6	90.2	163.5	115.9	236.8	74.8	197.8
6	115.8	90.1	182	77.9	199.9	65	169.5
7	143.1	90.2	172.4	118.4	243.8	91.9	217.3
Média	134.7 (↑ 3.6%)	90.2	172.8 (↑ 7.1%)	104.8 (↓ 0.9%)	230 (↑ 8.6%)	76.8 (↓ 5.7%)	200.6 (↑ 13%)

Tabela 3.14: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse para as simulações com o controlador PD.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	11	89
2	0	34.3	65.7
3	0	11.3	88.7
4	0	21	79
5	0	18.7	81.3
6	0	16.7	83.3
7	0	20.7	79.3
Média	0	19.1 (↓ 2.4%)	80.9 (↑ 2.4%)

Considerando-se a avaliação da robustez, foram simulados os mesmos cenários de variações tratados na Seção 3.3.1 para o controle chaveado. Os parâmetros do controlador PD estabelecidos nas simulações anteriores foram mantidos. Os gráficos para as simulações dos cenários de variações de ± 30 , ± 120 min nos horários de refeição e os de ± 60 min nos horários juntamente com $\pm 10\%$ na quantidade de alimentos ingeridos foram omitidos por conveniência. As médias e índices para esses cenários são apresentados a seguir. Nas Tabelas 3.15 e 3.16 foram reunidos os índices do cenário considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeição. À exceção do índice de pré jantar, todas as médias apresentaram aumento comparando-se ao controle chaveado. Os índice para as simulações do cenário de variações de ± 120 min nos horários de refeição são apresentados nas Tabelas 3.17 e 3.18. Todos as médias calculadas apresentaram aumento em relação às simulações com controle chaveado e o controlador PD foi capaz de manter durante mais tempo na faixa de normoglicemia. Os índices calculados para as simulações de cenários com variações de ± 60 min nos horários de refeição juntamente com variações de $\pm 10\%$ na quantidade de alimentos ingeridos são apresentados nas Tabelas 3.19 e 3.20. As variações mais significativas em relação ao controle chaveado foram observadas nos índices de pré almoço, que apresentou aumento de aproximadamente 24%, pós almoço, com aumento de 13.4% e de pré jantar, com redução de quase 35%.

Tabela 3.15: Médias glicêmicas calculadas para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeição.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	118	90	155.5	82.1	185.1	77.6	166.2
2	177.4	90.1	194.6	156.9	315.5	79.4	243.2
3	117.3	91.1	160.2	92.7	190	73.7	168.8
4	141	91.8	185.2	106.1	237	63.9	184.4
5	136.8	90	156.2	119.3	236	75.3	198.2
6	116	90	179.8	78.1	195.8	65	169.5
7	148	90	165	143	248.5	86.5	206.4
Média	136.4 ($\uparrow 3.1\%$)	90.4 ($\uparrow 0.4\%$)	170.9 ($\uparrow 3.3\%$)	111.2 ($\uparrow 12.9\%$)	229.7 ($\uparrow 12.5\%$)	74.5 ($\downarrow 24.1\%$)	191 ($\uparrow 5.8\%$)

Apresenta-se na Figura 3.24 o resultado da simulação do paciente $n = 3$ para o cenário de variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 25\%$ na quantidade de carboidratos ingeridos. Para o controle chaveado a concentração de glicose permaneceu durante mais tempo na condição de hiperglicemia, apesar de ter atingido um valor de máximo menor, quando comparado ao controle PD. Ainda, no que diz respeito à concentração de glicose, observa-se a ultrapassagem do limite hipoglicêmico ao ser utilizado o controle PD.

Os índices calculados são apresentados nas Tabelas 3.21 e 3.22. As variações que mais se destacam são o aumento de mais de 14% na média de pós café da manhã e o aumento de 20% na índice de pós jantar.

Tabela 3.16: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 30 min nos horários de refeição.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	11	89
2	0	36	64
3	0	12.7	87.3
4	0	20.7	79.3
5	0	17	83
6	0	16.7	83.3
7	0	20	80
Média	0	19.2 (↓ 3.5%)	80.8 (↑ 3.5%)

Tabela 3.17: Médias glicêmicas calculadas para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 120 min nos horários de refeição.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	117.1	90	153.4	100.7	199.1	77.4	166.5
2	169.8	115	250.1	126.8	299	78.9	268.5
3	117.5	104.4	175.9	94.5	191.7	73.8	168.9
4	143.8	90	160.6	120	230.9	79.5	218
5	139.1	90	151.2	113.7	219.7	78.8	200.5
6	117.7	90	178.2	94	190.1	95.5	207.2
7	148.9	90	159.6	119.7	231.8	149.8	244.8
Média	136.3 (↑2.6%)	95.6 (↑7.2%)	175.6 (↑ 5.3%)	109.9 (↓ 4.8%)	223.2 (↑ 6.7%)	90.5 (↑ 9.8%)	210.6 (↑ 18.8%)

Tabela 3.18: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 120 min nos horários de refeição.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	11.7	88.3
2	0	34.7	65.3
3	0	14.3	85.7
4	0	19	81
5	0	14.3	85.7
6	0	18.7	81.3
7	0	20	80
Média	0	19 (↓ 4.9%)	81 (↑ 4.9%)

Por fim, o CVGA de todas as simulações - considerando-se todos os pacientes e todos os cenários, utilizando-se tanto o controle PD quanto o controle chaveado - é apresentado na Figura 3.25. O gráfico indica que, ao utilizar o controle chaveado,

Tabela 3.19: Médias glicêmicas calculadas para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 10\%$ na quantidade de alimentos ingeridos.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	121.5	90	148	78.8	187.1	75.6	156.9
2	175.6	90	195.7	137.9	318.8	72	251.3
3	124.1	90	150.9	117	212.7	68.7	129.2
4	156.9	90	166	156.8	258.8	98.8	168
5	147.1	90	156.2	152.9	249.6	81.1	150.5
6	120.4	91.3	180.5	144.4	212.2	83.3	185.1
7	154.3	90	154	161.2	260.4	91.3	185.7
Média	142.9 ($\uparrow 7.6\%$)	90.2 ($\uparrow 0.1\%$)	164.5 ($\downarrow 0.2\%$)	135.6 ($\uparrow 24.4\%$)	242.8 ($\uparrow 13.4\%$)	81.5 ($\downarrow 34.9\%$)	175.2 ($\uparrow 7.4\%$)

Tabela 3.20: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 10\%$ na quantidade de alimentos ingeridos.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	7.3	92.7
2	0	35.3	64.7
3	0	7	93
4	0	19.3	80.7
5	0	12.7	87.3
6	0	19	81
7	0	16.7	83.3
Média	0	16.8 ($\downarrow 3\%$)	83.2 ($\uparrow 3\%$)

Tabela 3.21: Médias glicêmicas calculadas para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimentos ingeridos.

Paciente virtual ($n =$)	Média glicêmica [mg/dl]						
	Diária	Pré café da manhã	Pós café da manhã	Pré almoço	Pós almoço	Pré jantar	Pós jantar
1	131.5	92.6	178.3	105	164.7	96.6	194.9
2	176.6	95.8	207.6	204.1	309.6	142.2	271.2
3	123.4	90	134.3	135.2	232.9	68.1	148.3
4	158.1	96.2	208.4	146.3	205.7	151.7	219.8
5	142.2	95.2	195.2	145.4	205.5	79	182.2
6	121.1	91.3	206.8	142.2	200.6	82.1	168.3
7	154.5	90	173.1	148.9	265.7	78.6	148
Média	143.9 ($\uparrow 4.2\%$)	93 ($\uparrow 3\%$)	186.2 ($\uparrow 14.2\%$)	146.7 ($\uparrow 2.3\%$)	226.4 ($\downarrow 5.2\%$)	99.8 ($\downarrow 1.3\%$)	190.4 ($\uparrow 20.4\%$)

a maioria das simulações foi alocada na zona B (desvios de controle benigno) enquanto que para o controle PD os pontos foram dispersos no plano, distribuindo-se principalmente entre a zona B, zona D inferior (falha em lidar com hipoglicemia) e zona D superior (falha em lidar com hipoglicemia).

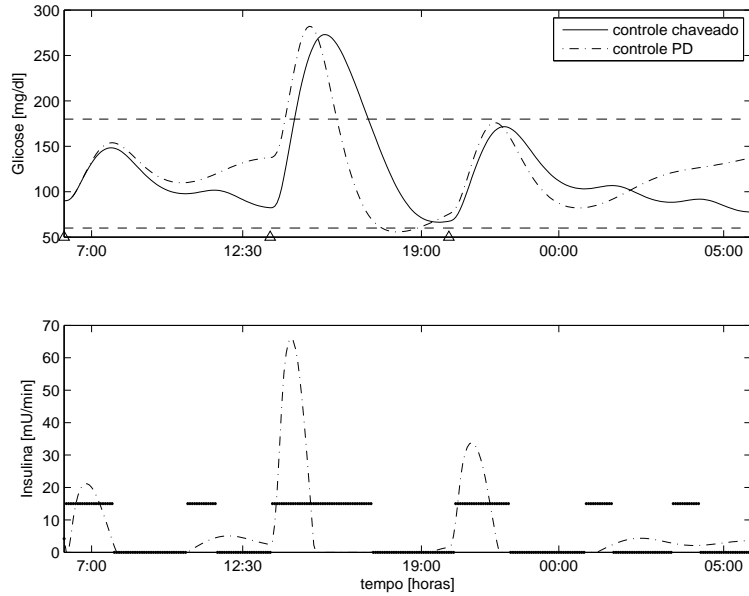


Figura 3.24: Simulação paciente virtual $n = 3$ sob controle PD e controle chaveado considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimentos ingeridos. Acima a concentração de glicose medida e abaixo a infusão de insulina (sinal de controle). Linhas tracejadas indicam os limites hipo e hiperglicêmico.

Tabela 3.22: Percentual de tempo em que a concentração permanece em cada região de interesse para as simulações com o controlador PD considerando-se variações de ± 60 min nos horários de refeição e de $\pm 25\%$ na quantidade de alimentos ingeridos.

Paciente virtual ($n =$)	Percentual diário [%]		
	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Faixa de normoglicemia
1	0	15	85
2	0	40.3	59.7
3	5.3	7.7	87
4	0	24.3	75.7
5	0	19.7	80.3
6	0	18	82
7	0	15.3	84.7
Média	0.8 (\uparrow 0.8%)	20 (\downarrow 1.7%)	79.2 (\uparrow 0.9%)

3.4 Investigação do sistema sob controle chaveado prático proposto

Tendo sido realizados os ensaios, prossegue-se com algumas investigações.

Primeiramente, considerando à atração à superfície. Define-se

$$V(s) = \frac{1}{2}s^2 \quad (3.12)$$

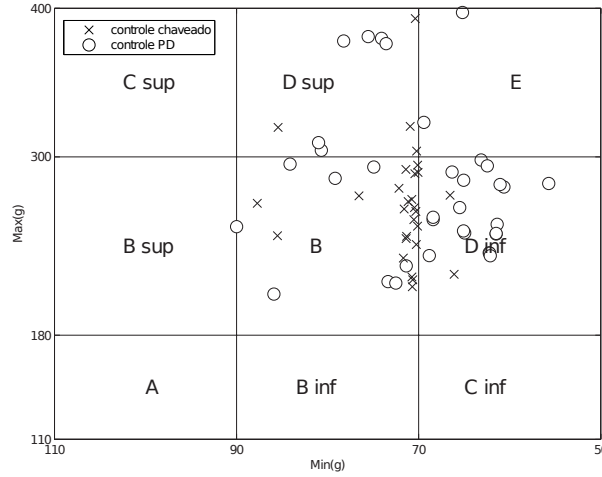


Figura 3.25: CVGA para as todas as simulações realizadas com controle chaveado e com controle PD.

como sendo a distância à superfície $s = 0$. Deseja-se que a distância diminua, a fim de que as trajetórias convirjam para a superfície de chaveamento. Para isso, deve-se assegurar que

$$\dot{V}(s) = s\dot{s} < 0 \quad (3.13)$$

Para checar a Equação 3.13 pela definição de $s(g, \dot{g})$ dada na Equação 3.9, reescreve-se

$$\left[g + \frac{g_{u^+} - g_{u^-}}{1 + e^{-\gamma\dot{g}}} - g_{u^+} \right] \left[\dot{g} - \frac{\gamma(g_{u^+} - g_{u^-})e^{-\gamma\dot{g}}}{(1 + e^{-\gamma\dot{g}})^2} \ddot{g} \right] < 0 \quad (3.14)$$

onde, além de se considerar a constante γ , deve-se substituir as expressões de g , \dot{g} e \ddot{g} dadas pelo modelo de paciente empregado. Dessa forma, os valores de u^+ , u^- , g_{u^+} e g_{u^-} , podem ser escolhidos de modo a atender a desigualdade da Equação 3.13.

Considerando o modelo de Hovorka, torna-se evidente a dificuldade da verificação analítica da Equação 3.14 para o projeto do controlador. Diante disso, pode-se recorrer à verificação numérica da função $\dot{V}(s)$, como forma de analisar o desempenho do sistema. Com base nos valores de s e de sua derivada numérica \dot{s} calculados durante a simulação, obtém-se \dot{V} e avalia-se o sinal da variável ao longo do tempo.

Seja o paciente $n = 1$ num cenário em que não ocorre ingestão de alimentos, ou seja, sem perturbações. Os valores do controlador são aqueles obtidos e utilizados nas simulações anteriores: $u^+ = M = 36$, $u^- = 0$, $g_{u^+} = 160$ e $g_{u^-} = 65$. Partindo da concentração basal de 90 mg/dl, obtém-se o perfil da concentração de glicose no tempo ilustrado na Figura 3.26. O perfil de \dot{V} calculada neste ensaio é exibido na Figura 3.27. O gráfico indica que não se observou $\dot{V} < 0$ para toda simulação. Entretanto, verificou-se que durante mais da metade do tempo de ensaio o sistema esteve sob a condição de atração à superfície.

Se observado o plano (g, \dot{g}) da presente simulação (Figura 3.28), nota-se que, devido à relação matemática entre as variáveis g e \dot{g} , à medida que o valor de

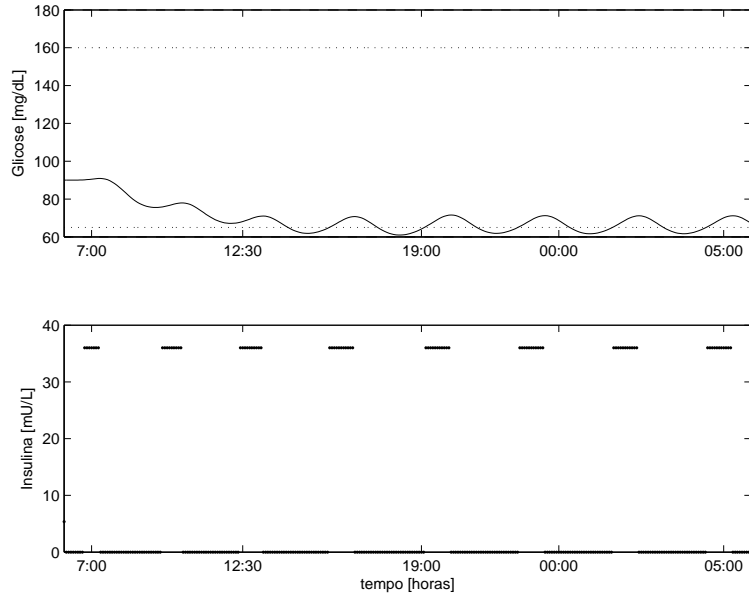


Figura 3.26: Simulação do paciente virtual $n = 1$ na ausência de perturbações. Acima os valores de concentração de glicose e abaixo o sinal de controle.

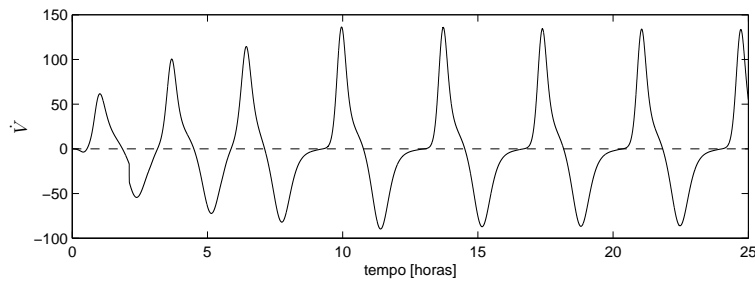


Figura 3.27: Sinal \dot{V} para a simulação do paciente virtual $n = 1$ na ausência de perturbações.

g diminui, o sistema passa a descrever uma trajetória circular, alternando entre momentos de aproximação ($\dot{V} < 0$) e de afastamento ($\dot{V} > 0$) em relação a superfície $s = 0$. Esse comportamento ocorre até a trajetória atingir a região do *joelho* da superfície de chaveamento, onde g e \dot{g} passam a descrever uma trajetória periódica.

A convergência para uma trajetória circular sugere a presença de um ciclo limite. Verificando as demais componentes do vetor de estado \mathbf{x} , observa-se que a periodicidade não é exclusividade das variáveis g e \dot{g} . Como ilustrado na Figura 3.29, todas as componentes do vetor de estado desenvolvem, a partir de algum instante um comportamento periódico. Para a representação do espaço de estados, foram escolhidos recortes no plano de pares de variáveis com alguma relação fisiológica. Na Figura 3.29 (a), relacionou-se a variável x_1 , que representa o estímulo ao transporte de glicose do compartimento Q_1 para o compartimento Q_2 , com a variável Q_1 , que representa a quantidade de glicose no compartimento de mesmo nome. Na

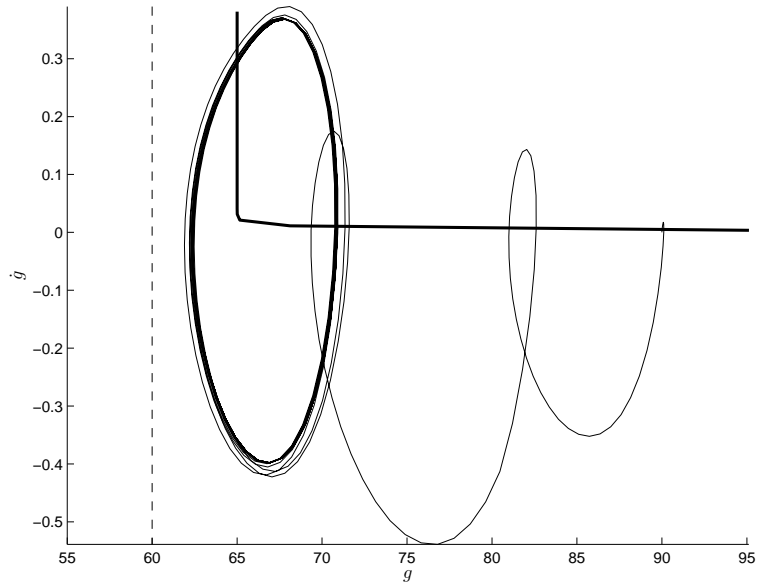


Figura 3.28: Plano (g, \dot{g}) para a simulação do paciente virtual $n=1$ na ausência de perturbações. Observa-se que as variáveis convergem para uma trajetória cíclica.

Figura 3.29 (b) relacionou-se a variável x_2 , que representa o estímulo à utilização de glicose no compartimento Q_2 , com a variável Q_2 , que representa a quantidade de glicose contida no compartimento de mesmo nome. Na Figura 3.29 (c) relacionou-se a variável x_3 , que representa a inibição da produção endógena de glicose no compartimento Q_1 , com a variável Q_1 . Na Figura 3.29 (d) relacionou-se as variáveis S_1 e S_2 que representam a absorção de insulina nos compartimentos de mesmo nome. E finalmente na Figura 3.29 (e) relacionou-se a variável S_2 , que representa o resultado da absorção da insulina administrada, com a variável I , que representa a quantidade de insulina no corpo.

No que diz respeito à trajetória de convergência, pode-se observar que ela não depende das condições iniciais do sistema. Na Figura 3.30 são exibidas duas trajetórias que partem de condições iniciais distintas A e B e que convergem para a mesma trajetória cíclica.

A partir do gráfico da Figura 3.30 observa-se um fenômeno interessante de “bifurcação” de trajetórias no plano. Não por acaso a condição inicial B foi escolhida de modo que a trajetória pontilhada partisse de um ponto comum à trajetória iniciada em A no plano (g, \dot{g}) . O fato das trajetórias não seguirem pelo mesmo percurso está relacionado à outras componentes do estado. O plano (g, \dot{g}) é uma projeção do espaço de estado completo do sistema, \mathbf{x} , para um plano, bidimensional, no qual embora as demais componentes do estado estejam agindo, elas não são representadas. Por mais que no ponto B as componentes no vetor de estados referentes a g e a \dot{g} sejam idênticas em ambas trajetórias, certamente as demais componentes do vetor são diferentes, levando o sistema a percorrer 2 trajetórias distintas. Portanto,

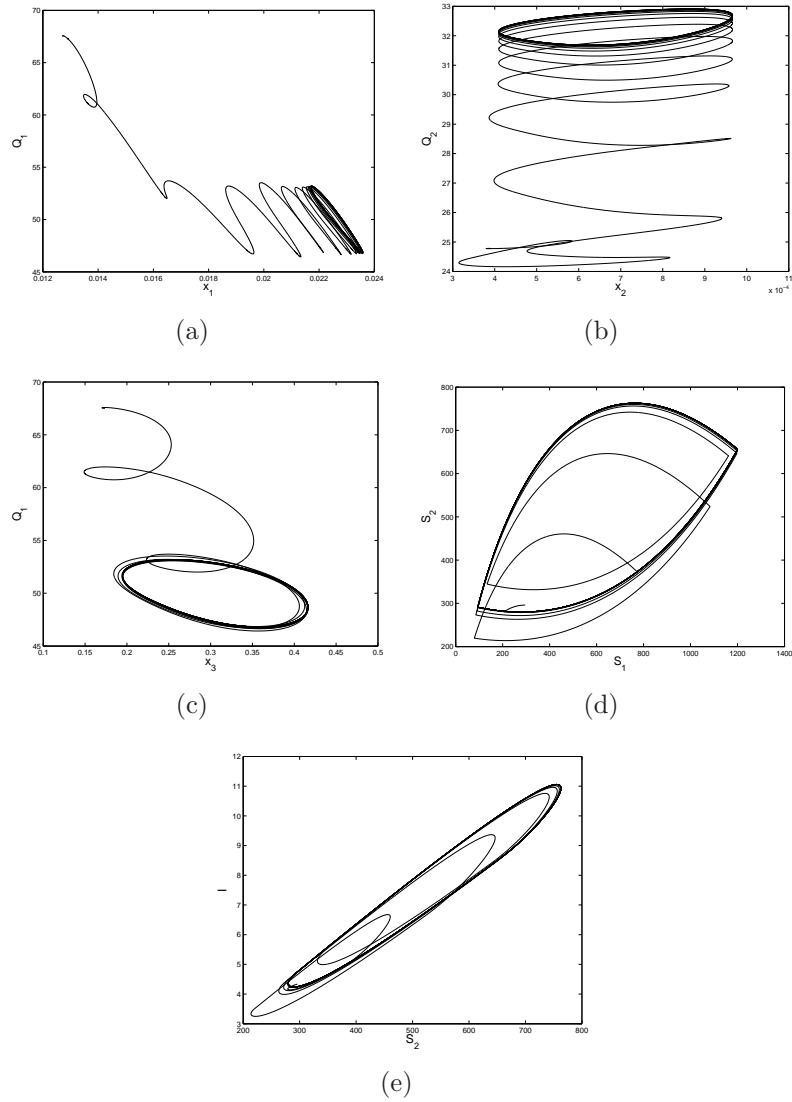


Figura 3.29: Componentes do vetor de estados para a simulação do paciente $n = 1$ na ausência de perturbações retratadas em diversos planos. (a) (x_1, Q_1) . (b) (x_2, Q_2) . (c) (x_3, Q_1) . (d) (S_1, S_2) . (e) (S_1, I) . Dado que não foram ingeridos alimentos, optou-se por omitir as componentes nulas do estado D_1 e D_2 , ambas relacionadas à absorção de carboidratos ingeridos.

num hiperplano representando o espaço de estados completo do sistema, não seria verificada a “bifurcação”.

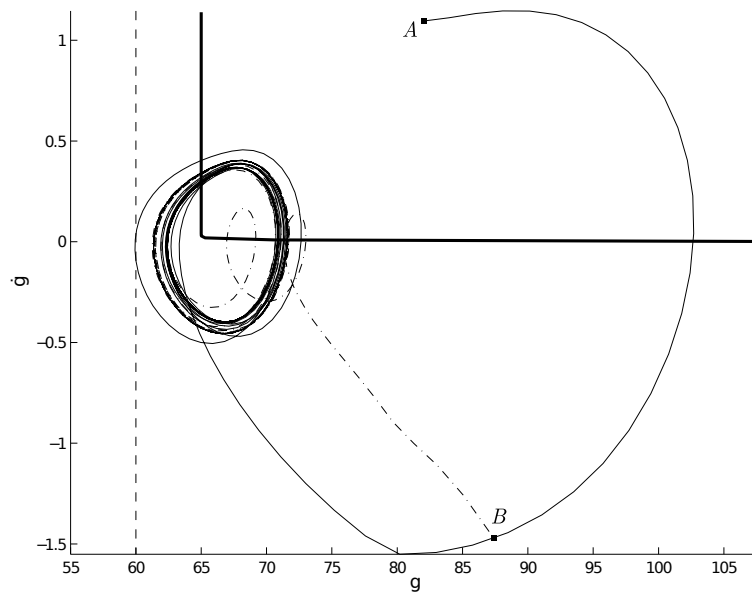


Figura 3.30: Plano (g, \dot{g}) projetado representando duas trajetórias partindo de condições iniciais A e B distintas.

Capítulo 4

Conclusões

Neste capítulo serão discutidos os resultados apresentados nos capítulos anteriores. Ao final, serão comentadas idéias que podem complementar e enriquecer o presente trabalho.

4.1 Modelos

Cada modelo apresenta prós e contras, que devem ser considerados de acordo com o contexto e a finalidade de seu uso.

Neste trabalho, a escolha do modelo compreendeu uma série de fatores que vão desde a capacidade de descrição do processo metabólico, sua complexidade e a representação de pacientes virtuais. Dentre as várias representações encontradas na literatura, foram apresentados em detalhes três dos modelos mais conceituados, a fim de se chegar a um consenso sobre qual modelo seria o mais adequado para o presente escopo deste trabalho.

A análise dos três modelos traz para discussão a relação entre a fidelidade na descrição dos fenômenos e a resultante complexidade paramétrica dos modelos. Se por um lado o modelo de Sorensen descreve com detalhe a fisiologia dos processos metabólicos relacionados à glicose, por outro a identificação dos parâmetros é tarefa penosa, demandando uma série de suposições e extrapolações que resultam na representação única de um indivíduo *médio*.

O modelo de Bergman, por sua vez, permite caracterizar diversos indivíduos através dos poucos parâmetros que compõem o modelo identificados a partir dos dados de glicose e insulina. Contudo, a simplificação excessiva na descrição dos fenômenos põe em cheque a capacidade de representação e predição do modelo.

Neste aspecto, o modelo de Hovorka se posiciona entre o modelo de Bergman e o modelo de Sorensen apresentando uma descrição razoavelmente compreensiva das funções fisiológicas, sem que o aspecto paramétrico seja sobrecarregado a ponto de tornar-se inviável a representação de diferentes indivíduos. Em se tratando de

um problema em que o processo apresenta variações interindividuais, é fundamental que, para o ensaio de novas terapias de insulina, o modelo utilizado seja capaz de retratar essa variabilidade garantindo uma descrição apurada dos processos.

4.2 Controle

De modo geral o controlador proposto foi capaz de manter a concentração de glicose na faixa de normoglicemia durante a maior parte do tempo de simulação, considerando todos os cenários e todos os pacientes virtuais, indicando bom desempenho.

O desempenho satisfatório observado no primeiro cenário estudado indica que a sintonia foi bem sucedida, tendo sido atendido o requisito de não ocorrência de eventos de hipoglicemia, minimizando-se os eventos de hiperglicemia. O reduzido número de parâmetros do controlador (três) foi um aspecto positivo, uma vez que o processo de sintonia foi realizado por tentativa e erro através de diversas simulações e de ajustes.

Quando foram consideradas as refeições de almoço, observou-se que o controlador apresentou dificuldade para restabelecer a concentração de glicose. Essa dificuldade pode ser explicada pela proximidade do almoço com a refeição matinal e pelo fato de ser a refeição em que são ingeridas as maiores quantidades de carboidratos.

O controlador mostrou-se robusto às variações nos horários de alimentação sem que tenham sido observadas mudanças significativas nos índices. A comparação teve como base o primeiro cenário de simulações para o qual o controlador foi sintonizado. No entanto, de modo geral, foi constatado que uma maior distribuição nos horários de alimentação ao longo do dia favorece a redução das médias glicêmicas no período pós prandial. Quando duas refeições são realizadas num curto intervalo de tempo, as perturbações causadas pela ingestão de alimentos são combinadas e acabam por demandar um maior esforço do controlador. Com intervalos maiores entre as refeições, oferece-se mais tempo para que o controlador possa corrigir o efeito da perturbação, atuando para que a concentração de glicose retorne para a faixa saudável antes que a próxima ingestão de alimentos ocorra. Quando foram consideradas variações na quantidade de alimento ingerido, notou-se que o desempenho do controlador foi ligeiramente pior, principalmente nas situações de variações positivas. Variações negativas na quantidade de alimentos não causaram grandes variações nos índices observados.

Os desvios observados na concentração de glicose, sem que tenham sido bruscamente violados os limites de hipo e hiperglicemia, indicam que a estratégia de priorizar a manutenção da concentração de glicose numa região, ao invés de impor-lhe um valor de referência fixo, foi bem sucedida. Como já discutido, o estabelecimento de um ponto de referência não parece realista em uma aplicação biológica.

Ao considerar a média dos pacientes virtuais descartando o paciente $n = 2$ (piores resultados) ou considerando as médias apenas do paciente $n = 3$ (melhores resultados), fica evidente que a variabilidade interindividual influencia no desempenho do controlador. A escolha precipitada de um modelo representando apenas um desses paciente poderia levar à conclusões incompletas e imprecisas sobre o desempenho do controlador. Assim, a opção por um modelo representativo como o de Hovorka, capaz de retratar inúmeros pacientes, foi positiva, garantindo uma avaliação mais abrangente do desempenho do controlador.

A expressão da função de chaveamento, em função da concentração de glicose e de sua derivada, sugere que o controle proposto pode ser visto como uma espécie de controle PD chaveado. Ainda que a ação de controle $u^+ = M$ constante tenha sido empregada, a principal diferença em comparação com o controle PD tradicional está no fato das ações de controle serem antecipadas, em função do uso das derivadas em conjunto com o valor do sinal, conforme a curva de chaveamento. Permite-se assim que algum esforço corretivo seja empregado antes da violação dos limites considerados.

Comparando-se o controlador chaveado proposto com o controle PD tradicional, foram constatadas melhoras na maioria dos índices avaliados. Os resultados do CVGA indicam que o controlador proposto reduziu os valores de máxima concentração de glicose levando os valores de mínima concentração de glicose para um limite seguro, com as simulações concentradas na zona B de desvios de controle benigno.

No que diz respeito à operação do controlador proposto, o fato do algoritmo aqui proposto não depender de informações que podem não estar disponíveis ou que podem ser imprecisas, garante comodidade e confiabilidade. Tendo alcançado resultados satisfatórios, a simplicidade do algoritmo de controle e a sua facilidade de implementação devem ser consideradas como duas das maiores contribuições desse trabalho. O baixo custo computacional associado a um algoritmo sucinto permitira a implementação da estratégia em dispositivos eletrônicos discretos .

4.3 Trabalhos futuros

Tendo em vista o controlador aqui proposto, poder-se-ia investigar a ocorrência das oscilações observadas na Seção 3.4. Uma análise mais detalhada das variáveis e equações do sistema poderia trazer algum indício sobre a ocorrência ou não de um ciclo limite.

Ainda, a fim de se avaliar o desempenho deste controlador em outras situações, poder-se-ia implementá-lo em outros modelos, como por exemplo no modelo Uva/Padova [26], que recentemente tem atraído a atenção de pesquisadores e dispõe

de uma vasta coorte de pacientes diabéticos tipo 1. As simulações de cenários mais longos considerando-se variações intraindividuais em diferentes escalas de tempo nos parâmetros e na sensibilidade à insulina também podem ser consideradas futuramente.

Uma vez que foi observado que as variações interindividuais alteram significativamente a sintonia do controlador, poder-se-ia estudar a relação entre os parâmetros do modelo e os parâmetros do controlador, resultando em um procedimento algorítmico para a sintonia automática do controlador.

Quanto às propostas que alteram a estrutura do controlador proposto poder-se-ia estudar o efeito de outras curvas de chaveamento bem como o de outras expressões para u^+ e u^- . Ainda, devido à diferença entre os tempos de absorção de glicose e insulina, poder-se-ia desenvolver um sistema de predição da ingestão de alimentos para que as ações de controle possam ser antecipadas.

Referências Bibliográficas

- [1] GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders, 2006.
- [2] WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., et al. “Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030”, *Diabetes Care*, v. 27, n. 5, pp. 1047–1053, 2004.
- [3] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, . “Economic Coasts of Diabetes in the U.S in 2007”, *Diabetes Care*, v. 31, n. 3, pp. 596–615, 2008.
- [4] THE DIABETES CONTROL COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, . “The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”, *The New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 14, pp. 977–986, 1993.
- [5] BERGMAN, R. N., PHILLIPS, L. S., COBELLI, C. “Physiological Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man”, *Journal of Clinical Investigation*, v. 68, n. 6, pp. 1456–1467, 1981.
- [6] SORENSEN, J. T. *A Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes*. Tese de Doutorado, Dept. of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [7] HOVORKA, R., CANONICO, V., CHASSIN, L. J., et al. “Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes”, *Physiological Measurement*, v. 25, pp. 905, 2004.
- [8] MARCHETTI, G., BAROLO, M., JOVANOVIC, L., et al. “An Improved PID Switching Control Strategy for Type 1 Diabetes”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 55, n. 3, pp. 857, 2008.

- [9] ABU-RMILEH, A., GARCIA-GABIN, W., ZAMBRANO, D. “Internal model siding mode control approach for glucose regulation in type 1 diabetes”, *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 5, pp. 94, 2010.
- [10] PARKER, R. S., DOYLE III, F. J., WARD, J. H., et al. “Robust H_∞ Glucose Control in Diabetes Using a Physiological Model”, *AIChE Journal*, v. 46, n. 12, pp. 2537–2549, 2000.
- [11] PARKER, R. S., DOYLE III, F. J., PEPPAS, N. A. “A Model-Based Algorithm for Blood Glucose Control in Type I Diabetic Patients”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 46, n. 2, pp. 148–157, 1999.
- [12] CAMPOS-DELGADO, D. U., HERNÁNDEZ-ORDOÑEZ, M., FEMAT, R., et al. “Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-1 Diabetic Patients by Subcutaneous Route”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 53, n. 11, pp. 2201–2210, 2006.
- [13] FISHER, M. E., TEO, K. L. “Optimal Insulin Infusion Resulting from a Mathematical Model of Blood Glucose Dynamics”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 36, n. 4, pp. 479–486, 1989.
- [14] WANG, Y., DASSAU, E., DOYLE III, F. J. “Closed-Loop Control of Artificial Pancreatic β -Cell in Type 1 Diabetes Mellitus Using Model Predictive Iterative Learning Control”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 57, n. 2, pp. 211, 2010.
- [15] MAGNI, L., RAIMONDO, D. M., BOSSI, L., et al. “Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An *in Silico* Trial”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 1, n. 6, pp. 804–812, 2007.
- [16] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, . “Standards of Medical Care in Diabetes - 2011”, *Diabetes Care*, v. 34, n. 1, pp. S11–S61, 2011.
- [17] CHEE, F., FERNANDO, T. “Closed-Loop Control of Blood Glucose”, *Lecture Notes in Control and Information Sciences*, v. 368, 2007.
- [18] HARVEY, R. A., WANG, Y., GROSMAN, B., et al. “Quest for the Artificial Pancreas”, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 29, n. 2, pp. 53–62, 2010.
- [19] BELLAZZI, R., NUCCI, G., COBELLI, C. “The Subcutaneous Route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy”, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 20, n. 1, pp. 54–64, 2001.

- [20] PARKER, R. S., DOYLE III, F. J., PEPPAS, N. A. “The Intravenous Route to Blood Glucose Control”, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 20, n. 1, pp. 65–73, 2001.
- [21] ACKERMAN, E., ROSEVEAR, J. W., MCGUCKIN, W. F. “A Mathematical Model of the Glucose-tolerance test”, *Physics in Medicine and Biology*, v. 9, n. 2, pp. 203–213, 1964.
- [22] DE GAETANO, A., ARINO, O. “Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test”, *Journal of Mathematical Biology*, v. 40, pp. 136–168, 2000.
- [23] LIU, W., TANG, F. “Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels”, *Journal of Theoretical Biology*, v. 252, pp. 608–620, 2008.
- [24] DALLA MAN, C., RIZZA, R. A., COBELLI, C. “Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 54, n. 10, pp. 1740, 2007.
- [25] HOVORKA, R., SHOJAEI-MORADIE, F., CARROLL, P. V., et al. “Partitioning glucose distribution/transport, disposal, Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT”, *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v. 282, pp. E992, 2002.
- [26] KOVATCHEV, B. P., BRETON, M., DALLA MAN, C., et al. “*In Silico* Pre-clinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 3, n. 1, pp. 44–55, 2009.
- [27] HADDAD, W. M., CHELLABOINA, V., HUI, Q. *Nonnegative and Compartmental Dynamical Systems*. Princeton University Press, 2010.
- [28] STEIL, G. M., CLARK, B., KANDERIAN, S., et al. “Modeling Insulin Action for Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 7, n. 1, pp. 94–108, 2005.
- [29] COBELLI, C., BETTINI, F., CAUMO, A., et al. “Overestimation of minimal model glucose effectiveness in presence of insulin response is due to undermodeling”, *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v. 275, n. 6, pp. E1031–E1036, 1998.

- [30] BOUTAYEB, A., CHETOUANI, A. “A critical review of mathematical models and data used in diabetology”, *BioMedical Engineering OnLine*, v. 5, 2006.
- [31] HOVORKA, R., CHASSIN, L. J., WILINSKA, M. E., et al. “Closing the Loop: The Adicol Experience”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 6, n. 3, pp. 307–318, 2004.
- [32] HOVORKA, R., JUMARESWARAN, K., HARRIS, J., et al. “Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies”, *BMJ*, v. 342:d1855, 2011.
- [33] KAVEH, P., SHTESSEL, Y. B. “Blood Glucose regulation using higher-order sliding mode control”, *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, v. 18, n. 4-5, pp. 557–569, 2008.
- [34] GARCIA-GABIN, W., VEHÍ, J., BONDIA, J., et al. “Robust Sliding Mode Closed-loop Glucose Control with Meal Compensation in Type 1 Diabetes Mellitus”, *em 17th IFAC World Congress, Seul , Córéia do Sul*, pp. 4240–4245, 2008.
- [35] CHEE, F., SAVKIN, A. V., FERNANDO, T., et al. “Optimal H_∞ Insulin Injection Control for Blood Glucose regulation in Diabetic Patients”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 52, n. 10, pp. 1625–1631, 2005.
- [36] QUIROZ, G., FLORES-GUITIÉRREZ, C. P., FEMAT, R. “Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia”, *Optimal Control Applications and Methods*, v. 32, n. 2, pp. 239–252, 2011.
- [37] COBELLI, C., DALLA MAN, C., SPARACINO, G., et al. “Diabetes: Models, Signals and Control”, *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, v. 2, pp. 54, 2009.
- [38] WEINZIMER, S. A., STEIL, G. M., SWAN, K. L., et al. “Fully Automated Closed-Loop Insulin Delivery Versus Semiautomated Hybrid Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Using an Artificial Pancreas”, *Diabetes Care*, v. 31, n. 5, pp. 934–939, 2008.
- [39] DASSAU, E., BEQUETTE, B. W., BUCKINGHAM, B. A., et al. “Detection of a Meal Using Continuous Glucose Monitoring: Implications for an artificial β -cell”, *Diabetes Care*, v. 31, n. 2, pp. 295–300, 2008.

- [40] LEE, H., BEQUETTE, B. W. “A closed-loop artificial pancreas based on model predictive control: Human-friendly identification and automatic meal disturbance rejection”, *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 4, pp. 347–354, 2009.
- [41] EL-KHATIB, F. H., RUSSELL, S. J., NATHAN, D. M., et al. “A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes”, *Science Translational Medicine*, v. 2, n. 27, pp. 1–12, 2010.
- [42] COBELLI, C., CARSON, E. *Introduction to Modelling in Physiology and Medicine*. Academic Press, 2008.
- [43] KOVÁCS, L., BENYÓ, B., BOKOR, J., et al. “Induced L_2 -norm minimization of glucose-insulin system for Type I diabetic patients”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 102, n. 2, pp. 105, 2011.
- [44] KOVATCHEV, B. P., PATEK, S., DASSAU, E., et al. “Control to Range for Diabetes: Functionality and Modular Architecture”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 3, pp. 1058–1065, 2009.
- [45] GROSMAN, B., DASSAU, E., ZISSER, H., et al. “Zone Model Predictive Control: A Strategy to Minimize Hyper- and Hypoglycemic Events”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 4, n. 4, pp. 961–975, 2010.
- [46] GROSMAN, B., DASSAU, E., ZISSER, H., et al. “Multi-Zone-MPC: Clinical Inspired Control Algorithm for the Artificial Pancreas”, *em 18th IFAC World Congress, Preprints, Milão, Itália*, pp. 7120–7125, 2011.
- [47] UTKIN, V., GULDNER, J., SHI, J. *Sliding Mode Control in Electromechanical Systems*. Taylor and Francis, 1999.
- [48] CLARKE, W., KOVATCHEV, B. P. “Statistical Tools to Analyze Continuous Glucose Monitor Data”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 11, n. 1, pp. S–45, 2009.
- [49] MAGNI, L., RAIMONDO, D. M., DALLA MAN, C., et al. “Evaluating the Efficacy of Closed-Loop Glucose Regulation via Control-Variability Grid Analysis”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 2, n. 4, pp. 630, 2008.

Apêndice A

Parâmetros dos pacientes

A.1 Parâmetros do modelo de Sorensen

As expressões para as funções fisiológicas e os parâmetros que serão apresentados foram retirados do trabalho original de Sorensen [6]. Para mais detalhes recomenda-se sua consulta. A seguir são apresentadas as expressões para as funções fisiológicas do subsistema de glicose:

- $\Gamma_{BGU}^G = 70 \text{ mg/min}$
- $\Gamma_{RBCU}^G = 10 \text{ mg/min}$
- $\Gamma_{GGU}^G = 20 \text{ mg/min}$
- $\Gamma_{PGU}^G = M_{PGU}^I M_{PGU}^G \Gamma_{PGU_{basal}}^G$
 $\Gamma_{PGU_{basal}}^G = 35 \text{ mg/min}$
 $M_{PGU}^I = 7.03 + 6.52 \tanh [0.338 (I_{PI}^N - 5.82)]$
 $I_{PI}^N = \frac{I_{PI}}{I_{PI_{basal}}} = \frac{I_{PI}}{5.304}$
 $M_{PGU}^G = G_{PI}^N = \frac{G_{PI}}{G_{PI_{basal}}} = \frac{G_{PI}}{86.81}$
- $\Gamma_{HGP}^G = M_{HGP}^I M_{HGP}^\Phi M_{HGP}^G \Gamma_{HGP_{basal}}^G$
 $\Gamma_{HGP_{basal}}^G = 155 \text{ mg/min}$
 $\frac{dM_{HGP}^I}{dt} = \frac{1}{\tau_I} (M_{HGP}^{I\infty} - M_{HGP}^I)$
 $\tau_I = 25 \text{ min}$
 $M_{HGP}^{I\infty} = 1.21 - 1.14 \tanh [1.66 (I_L^N - 0.89)]$
 $I_L^N = \frac{I_L}{I_{L_{basal}}} = \frac{I_L}{21.43}$
 $M_{HGP}^\Phi = M_{HGP}^{\Phi 0} - f_2$
 $M_{HGP}^{\Phi 0} = 2.7 \tanh (0.39\Phi)$

$$\frac{df_2}{dt} = \frac{1}{\tau_\phi} \left[\left(\frac{M_{HGP}^{\Phi_0} - 1}{2} \right) - f_2 \right]$$

$$\tau_\phi = 65 \text{ min}$$

$$M_{HGP}^G = 1.42 - 1.41 \tanh [0.62 (G_L^N - 0.497)]$$

$$G_L^N = \frac{G_L}{G_{L_{basal}}} = \frac{G_L}{101}$$

$$\bullet \Gamma_{HGU}^G = M_{HGU}^I M_{HGU}^G \Gamma_{HGU_{basal}}^G$$

$$\Gamma_{HGU_{basal}}^G = 20 \text{ mg/min}$$

$$\frac{dM_{HGU}^I}{dt} = \frac{1}{\tau_I} (M_{HGU}^{I\infty} - M_{HGU}^I)$$

$$M_{HGU}^{I\infty} = 2.0 \tanh (0.55 I_L^N)$$

$$I_L^N = \frac{I_L}{I_{L_{basal}}} = \frac{I_L}{21.43}$$

$$M_{HGU}^G = 5.66 + 5.66 \tanh [2.44 (G_L^N - 1.48)]$$

$$G_L^N = \frac{G_L}{G_{L_{basal}}} = \frac{G_L}{101}$$

$$\bullet \Gamma_{KGE}^G = \begin{cases} 71 + 71 \tanh [0.11 (G_K - 460)] & 0 \leq G_K < 460 \text{ mg/min} \\ -330 + 0.872 G_K & G_K \geq 460 \text{ mg/min} \end{cases}$$

As funções fisiológicas relativas ao subsistema de insulina são apresentadas a seguir:

$$\bullet \Gamma_{LIC}^I = F_{LIC} (Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + \Gamma_{PIR}^I)$$

$$F_{LIC} = 0.40$$

$$\bullet \Gamma_{KIC}^I = F_{KIC} (Q_K^I I_K)$$

$$F_{KIC} = 0.30$$

$$\bullet \Gamma_{PIC}^I = \frac{I_{PI}}{\frac{1-F_{PIC}}{F_{PIC}} \frac{1}{Q_P^I} - \frac{T_P^I}{V_{PI}}}$$

$$F_{PIC} = 0.15$$

$$\bullet \Gamma_{PIR}^I = \frac{S(G_H)}{S(G_{H_{basal}})} \Gamma_{PIR_{basal}}^I = \frac{S(G_H)}{S(91.89)} \Gamma_{PIR_{basal}}^I$$

$$\Gamma_{PIR_{basal}}^I = \frac{Q_L^I}{1 - F_{LIC}} I_L(0) - Q_G^I I_G(0) - Q_A^I I_H(0)$$

$$S = \begin{cases} [M_1 Y + M_2 (X - I)] Q & X - I > 0 \\ M_1 Y Q & X - I \leq 0 \end{cases}$$

$$M_1 = 0.00747 \text{ min}^{-1} \quad M_2 = 0.0958 \text{ min}^{-1}$$

$$X = \frac{(G_H)^{3.27}}{132^{3.27} + 5.93 (G_H)^{3.02}} \quad Y = X^{1.11}$$

$$\begin{aligned}\frac{dQ}{dt} &= K(Q - Q^0) + \gamma P - S \\ \gamma &= 0.575 \text{ U/min} \quad K = 0.00794 \text{ min}^{-1} \quad Q^0 = 6.33 \text{ U} \\ \frac{dP}{dt} &= \alpha(P_\infty - P) \\ \alpha &= 0.0482 \text{ min}^{-1} \quad P_\infty = Y \\ \frac{dI}{dt} &= \beta(X - I) \\ \beta &= 0.931 \text{ min}^{-1}\end{aligned}$$

As funções fisiológicas relativas ao subsistema de glucagon são apresentadas a seguir:

- $\Gamma_{P\Phi C}^\Phi = \Gamma_{M\Phi C}\Phi$

$$\Gamma_{M\Phi C} = 9.10 \text{ ml/min}$$
- $\Gamma_{P\Phi C}^\Phi = M_{P\Phi R}^G M_{P\Phi R}^I \Gamma_{P\Phi R_{basal}}$

$$M_{P\Phi R}^G = 2.93 - 2.10 \tanh [4.18 (G_H^N - 0.61)]$$

$$G_H^N = \frac{G_H}{G_{H_{basal}}} = \frac{G_H}{91.89}$$

$$M_{P\Phi R}^I = 1.31 - 0.61 \tanh [1.06 (I_H^N - 0.47)]$$

$$I_H^N = \frac{I_H}{I_{H_{basal}}} = \frac{I_H}{15.15}$$

Os valores de volume, fluxo e tempo de difusão para os subsistema de glicose, insulina e glucagon são reunidos nas Tabelas A.1 e A.2.

A.2 Parâmetros do modelo de Hovorka

Os parâmetros do paciente são derivados de [25] e estão nas Tabelas A.3 e A.4 abaixo.

Tabela A.1: Parâmetros para o subsistema de glicose do modelo de Sorensen.

Volume	Fluxo	Difusão
Subsistema de glicose		
$V_{BV}^G = 3.5$ dl	$Q_B^G = 5.9$ dl/min	$T_B = 2.1$ min
$V_{BI} = 4.5$ dl	$Q_H^G = 43.7$ dl/min	$T_P^G = 5.0$ min
$V_H^G = 13.8$ dl	$Q_A^G = 2.5$ dl/min	
$V_L^G = 25.1$ dl	$Q_L^G = 12.6$ dl/min	
$V_G^G = 11.2$ dl	$Q_G^G = 10.1$ dl/min	
$V_K^G = 6.6$ dl	$Q_K^G = 10.1$ dl/min	
$V_{PV}^G = 10.4$ dl	$Q_P^G = 15.1$ dl/min	
$V_{PI}^G = 67.4$ dl		
Subsistema de insulina		
$V_B^I = 0.26$ l	$Q_B^I = 0.45$ l/min	$T_P^I = 20$ min
$V_H^I = 0.99$ l	$Q_H^I = 3.12$ l/min	
$V_L^I = 1.14$ l	$Q_A^I = 0.18$ l/min	
$V_G^I = 0.94$ l	$Q_G^I = 0.72$ l/min	
$V_K^I = 0.51$ l	$Q_K^I = 0.72$ l/min	
$V_{PV}^I = 0.74$ l	$Q_P^I = 1.05$ l/min	
$V_{PI}^I = 6.74$ l	$Q_L^I = 0.90$ l/min	
Subsistema de glucagon		
$V^\Phi = 11310$ ml		

Tabela A.2: Parâmetros para o subsistema de insulina do modelo de Sorensen.

Volume	Fluxo	Difusão
$V_B^I = 0.26$ l	$Q_B^I = 0.45$ l/min	$T_P^I = 20$ min
$V_H^I = 0.99$ l	$Q_H^I = 3.12$ l/min	
$V_L^I = 1.14$ l	$Q_A^I = 0.18$ l/min	
$V_G^I = 0.94$ l	$Q_G^I = 0.72$ l/min	
$V_K^I = 0.51$ l	$Q_K^I = 0.72$ l/min	
$V_{PV}^I = 0.74$ l	$Q_P^I = 1.05$ l/min	
$V_{PI}^I = 6.74$ l	$Q_L^I = 0.90$ l/min	

Tabela A.3: Parâmetros para o subsistema de glicose do modelo de Hovorka.

Indivíduo	A_G	$t_{max,G}$	k_{12}	$\frac{F_{01}}{peso}$	$\frac{EGP_0}{peso}$	$\frac{V_G}{peso}$	Peso
[n=]	[sem unidade]	[min]	[min ⁻¹]	[mmol/(kg min)]	[mmol/kg min]	[l/kg]	[kg]
1	0.8	40	0.0343	0.0121	0.0148	0.18	75
2	0.8	40	0.0871	0.0075	0.0143	0.13	85
3	0.8	40	0.0863	0.0103	0.0156	0.22	75
4	0.8	40	0.0968	0.0119	0.0213	0.14	85
5	0.8	40	0.0390	0.0071	0.0200	0.14	90
6	0.8	40	0.0458	0.0092	0.0105	0.13	80
Média	0.8	40	0.0660	0.0097	0.0161	0.16	81.7

Tabela A.4: Parâmetros para o subsistema de insulina do modelo de Hovorka.

Indivíduo	$t_{max,I}$	k_e	k_{a1}	k_{a2}	k_{a3}	k_{b1}	k_{b2}	k_{b3}	$\frac{V}{\text{peso}}$
[n=]	[min]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min ⁻² /(mU/l)]	[min ⁻² /(mU/l)]	[min ⁻² /(mU/l)]	[l/kg]
1	55	0.138	0.0031	0.0752	0.0472	9.114×10^{-6}	6.768×10^{-6}	0.0019×10^{-6}	0.12
2	55	0.138	0.0157	0.0231	0.0143	2.936×10^{-5}	1.409×10^{-5}	5.4197×10^{-4}	0.12
3	55	0.138	0.0029	0.0495	0.0691	2.3548×10^{-5}	9.9495×10^{-5}	0.0040	0.12
4	55	0.138	0.0088	0.0302	0.0118	7.5768×10^{-5}	1.4194×10^{-5}	8.4960×10^{-4}	0.12
5	55	0.138	0.0007	0.1631	0.0114	5.0680×10^{-6}	2.4954×10^{-4}	0.0011	0.12
6	55	0.138	0.0017	0.0689	0.0285	3.2470×10^{-6}	1.5158×10^{-5}	2.3085×10^{-4}	0.12
Média	55	0.138	0.006	0.06	0.03	3.072×10^{-5}	4.9200×10^{-5}	0.0016	0.12