

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto



Universidade do Porto

Faculdade de Engenharia

FEUP

Dissertação de Mestrado

Mestrado em Engenharia Biomédica

Contribuições para o Controlo da Administração Automática de Fármacos em Anestesia

Ângela Sofia Cardoso Miranda

Outubro de 2013

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto



Universidade do Porto

Faculdade de Engenharia

FEUP

Dissertação de Mestrado

Contribuições para o Controlo da Administração Automática de Fármacos em Anestesia

Autor: Ângela Sofia Cardoso Miranda (MEB11028)

Orientadora: Teresa Feio Mendonça
Co-Orientadora: Paula Rocha Malonek

*Dissertação submetida à Faculdade de Engenharia
da Universidade do Porto para obtenção do
grau de Mestre em Engenharia Biomédica*

Outubro de 2013

Para os meus pais

*”Todo o conhecimento humano começou com
intuições, passou daí aos conceitos,
e terminou com ideias.”*
Emmanuel Kant

Agradecimentos

Gostaria de agradecer às várias pessoas que de diferentes formas contribuíram prontamente para o desenvolvimento desta dissertação.

Em primeiro lugar, quero dirigir os melhores e maiores agradecimentos à minha orientadora, Professora Teresa Mendonça, e coorientadora, Professora Paula Rocha Malonek, não só por toda a paciência, disponibilidade e acompanhamento demonstrados ao longo do desenvolvimento desta dissertação mas também por todo o apoio, amizade e confiança depositados em mim. Agradeço ainda a oportunidade concedida de desenvolver esta dissertação juntamente com o trabalho de investigação desenvolvido no projeto GALENO - "Modeling and Control for personalized drug administration" (PTDC/SAU-BEB/103667/2008).

Ao professor Paulo Maurício (Faculdade de Ciências da Universidade do Porto) pela ajuda e esclarecimento prestados na área matemática, e ainda pela sua simpatia e disponibilidade.

Aos elementos do projeto GALENO pelo seu companheirismo e pelas suas palavras de incentivo, em particular, ao Luís Paz por todo apoio e ajuda prestados. Agradeço ainda, à Margarida Silva pelas sugestões, opiniões e apoio demonstrado no início deste percurso.

A todos os meus amigos que me apoiaram ao longo deste percurso: Ana Oliveira, Elsa Leite, Fábio Pereira, Joana Fernandes, Nuno Pereira e Francisca Cardoso por estarem sempre presentes nos bons e maus momentos.

À minha querida irmã Filipa Miranda por me aturar nos períodos mais complicados e estar sempre presente.

Por último dedico esta dissertação aos meus pais José António Miranda e Maria José Cardoso pelos quais nutro uma enorme admiração. Para eles, um agradecimento especial não só pelos princípios, conhecimentos e educação que me proporcionaram mas,

por sempre acreditarem em mim e me apoiarem nas minhas escolhas e decisões.

Resumo

Recentes avanços tecnológicos e científicos na área da saúde têm vindo a aliar áreas como a Medicina e a Engenharia, permitindo à ciência corresponder de forma mais eficaz nos meios de investigação, diagnóstico, monitorização e terapêutica. A anestesia geral como um fator-chave para o procedimento cirúrgico tem sido alvo de vários estudos na área do controlo, em particular, no desenvolvimento de métodos e de algoritmos para o controlo e administração automática de fármacos. Atualmente, no que diz respeito ao problema do controlo do nível do bloqueio neuromuscular por infusão de um relaxante neuromuscular existem diversas soluções que vão desde controladores PID até métodos com controladores robustos.

Nesta dissertação é desenvolvido um controlador por colocação de polos para o nível do bloqueio neuromuscular. O modelo que descreve o nível do bloqueio neuromuscular é constituído por uma parte linear dinâmica que descreve a concentração de efeito do fármaco no organismo e uma parte não-linear estática que está associada ao efeito do fármaco.

Devido a uma grande variabilidade na dinâmica dos pacientes, foram desenvolvidos algoritmos que permitem determinar a dose constante de relaxante muscular que se deve administrar a determinado paciente e o tempo ótimo para dar início à infusão contínua do relaxante muscular. Estes fatores, dose constante e tempo ótimo, foram determinados para os modelos de 50 pacientes submetidos a anestesia geral em que o relaxante muscular administrado foi o rocurónio.

Palavras-chave: Anestesia, Bloqueio Neuromuscular, Colocação de Polos, Controlo Automático, Relaxante Muscular.

Abstract

Recent scientific and technological breakthroughs in healthcare have allied areas such as Medicine and Engineering, allowing science to respond more effectively in mechanisms such as scientific research, diagnosis and therapeutic monitoring. General anesthesia as a key factor for the surgical procedure has been the subject of several studies in the field of automatic control and administration of drugs. Nowadays with regard to the problem of controlling the level of muscular blockages by infusion of a neuromuscular relaxant there are several solutions ranging from PID controllers to methods with robust controllers.

This thesis developed a controller pole placement for the level of neuromuscular blockade. The model that describes the level of neuromuscular block is constituted by one linear portion that describes the effect of concentration of drug in the body and a static nonlinear part which is associated to the drug effect.

Due to a large variability in the dynamics of the patients, algorithms have been developed for determining the steady dose of muscle relaxant to be administered to a particular patient and the optimal time to initiate the constant infusion of the muscle relaxant. These factors, constant dose and optimal time, were determined for models of 50 patients undergoing general anesthesia in which the muscle relaxant rocuronium was administered.

Keywords:Anesthesia, Neuromuscular Blockade, Pole Placement, Automatic Control, Muscle Relaxant

Conteúdo

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
1 Introdução	1
1.1 Motivação	1
1.2 Objetivos e principais contribuições	2
1.3 Trabalho desenvolvido	2
1.4 Estrutura da dissertação	3
2 Anestesia	7
2.1 Breve história	7
2.2 Anestesia geral: perspectiva geral	8
2.2.1 Interação fármaco-corpo	9
2.2.2 Procedimento típico para a administração da anestesia	10
2.3 Monitorização da anestesia	12
2.3.1 Monitorização da DoA	13
2.3.2 Monitorização do NMB	15
3 Controlo de sistemas de espaço de estados	19
3.1 Sistemas de espaço de estados	20
3.1.1 Resposta dinâmica do sistema	21
3.1.2 Polos e zeros	22
3.1.3 Realizações de funções de transferência	23
3.2 Propriedades Estruturais	27

3.2.1	Estabilidade	27
3.2.2	Observabilidade e controlabilidade	30
3.3	Controlo por realimentação do estado	32
3.3.1	Realimentação estática por colocação de polos	32
3.3.2	Observadores/Estimadores e realimentação dinâmica	34
3.4	Seguimento de referência	39
3.5	Seleção de Polos	39
4	Sistema para controlo automático do NMB	45
4.1	Modelo para o NMB	46
4.1.1	Representação da função de transferência	48
4.1.2	Propriedades estruturais do modelo do NMB	48
4.2	Modelo Nominal	50
4.3	Síntese de um controlador para colocação dos polos para o NMB	53
4.3.1	Realimentação estática e seleção de polos	53
4.3.2	Seguimento de referência	57
4.4	Avaliação do desempenho do controlador	64
5	Estratégia de controlo para o NMB	77
5.1	Tempo ótimo para inicializar a administração de rocurónio por infusão contínua	78
5.1.1	Sistema linearizado	88
5.1.2	Métrica de Vinnicombe	89
5.2	Sistema de controlo	90
5.2.1	Discretização do sistema de controlo	90
5.3	Simulações NMB	91
6	Conclusões e trabalho futuro	97
	Bibliografia	99
A	Sistemas Compartmentais	107
A.1	Sistema compartmental contínuo	108
A.2	Sistema compartmental discreto	110
B	Tabela dos parâmetros dos modelos reais do NMB	113

C	Discretização	117
C.1	Discretização Aproximada	117
C.2	Comparação entre métodos de discretização	118
D	Rotinas Matlab	123
D.1	Análise estatística da base de dados R	123
D.2	Simulação do NMB em malha fechada para um paciente R_i quando aplicado uma dose TCI	124
D.2.1	Modelo Reduzido	131
D.2.2	Determinação das doses TCI de rocurónio em malha fechada	132
D.3	Simulação do NMB em malha aberta para um paciente R_i quando aplicado uma dose TCI	135
D.3.1	Modelo Reduzido	140
D.3.2	Determinação das doses TCI de rocurónio em malha aberta	141
D.4	Simulação das respostas NMB de todos os pacientes da base de dados R com colocação de polos	143
D.5	Simulação das respostas NMB de todos os pacientes da base de dados R sem colocação de polos	150
D.6	Simulação das respostas dos pacientes ao bolus inicial	156
D.7	Determinação dos Tempos Ótimos para inicializar a infusão contínua do relaxante muscular	157
D.8	Paciente escolhido pela métrica Vinnicombe	159
D.9	Sistema de controlo discreto em malha aberta para o NMB	161
D.9.1	Determinação da dose constante de rocurónio	166

Lista de Figuras

2.1	Aparelho inalatório idealizado por Morton [1].	7
2.2	Esquema representativo da anestesia geral.	9
2.3	Farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco.	10
2.4	Equipamento Anestésico [2].	11
2.5	Monitor BIS numa sala de operações [3].	13
2.6	Sensor BIS [4].	14
2.7	Sequência de quatro estímulos para registrar a resposta muscular e avaliar o relaxamento [5].	15
2.8	(a) Posicionamento dos eléctrodos para estimulação do nervo ulnar [6]; (b) Monitorização da resposta muscular evocada [7].	16
2.9	Junção neuromuscular [8].	17
3.1	Representação em diagrama de blocos das equações espaço de estados (Adaptada de [9]).	21
3.2	Diagrama de blocos de um sistema em malha aberta com os sinais de entrada e saída no domínio da frequência.	22
3.3	Diagrama de simulação das equações de estado da forma canónica controlável (Adaptado de [10])	25
3.4	Diagrama de simulação da realizacção na forma canónica observável (Adaptado de [10]).	27
3.5	Estabilidade segundo Lyapunov.	29
3.6	Relações entre os conceitos de estabilidade (Adaptado de [11]).	30
3.7	Realimentação de estados de um sistema descrito pelas equações 3.47 e 3.48.	32
3.8	Diagrama de blocos do sistema e do observador/estimador de estado (Adaptado de [9]).	36
3.9	Diagrama de compensação do estado (Adaptado de [10]).	38

3.10 (a) Resposta ao degrau unitário para diferentes valores de ζ e $w_n = 1$.	
(b) Posicionamento dos polos da função de transferência para diferentes valores de ζ e $w_n = 1$	41
3.11 Resposta ao degrau unitário em função de ζ e $w_n t$ quando $w_n = 1$	41
3.12 Curva-padrão da resposta ao degrau de um sistema de controlo [9].	42
4.1 Diagrama de blocos do modelo do bloqueio neuromuscular.	46
4.2 Diagrama de blocos do modelo compartimental do bloqueio neuromuscular.	47
4.3 Diferentes respostas em frequência do conjunto dos 50 modelos lineares. . .	51
4.4 Diagrama de Bode dos modelos lineares em malha aberta com o modelo nominal. O modelo nominal está representado a azul escuro.	52
4.5 Dispersão dos parâmetros individuais dos 50 modelos reais do NMB para o fármaco rocurónio. (a) Dispersão dos valores de alfa; (b) Dispersão dos valores gama.	53
4.6 Representação dos polos do modelo nominal em malha aberta (azul) e em malha fechada (vermelho), no plano z.	55
4.7 Representação dos polos de malha fechada dos 50 modelos reais aos quais foi aplicado o controlador sintetizado.	56
4.8 Resposta ao degrau (de amplitude 10) do modelo nominal em malha aberta (linha azul) e em malha fechada (linha vermelho).	57
4.9 Respostas ao degrau (de amplitude 10) dos primeiros 4 modelos reais R_1 , R_2 , R_3 e R_4 da base de dados R , representados a azul, quando aplicado o controlador desenvolvido. A vermelho encontra-se representado o modelo nominal com realimentação estática.	58
4.10 Respostas ao degrau (de amplitude 10) de todos os modelos da base de dados real R representados a azul, quando aplicado o controlador desenvolvido. A vermelho encontra-se representado o modelo nominal com realimentação estática.	58
4.11 Esquema representativo da parte linear do modelo para o NMB.	59
4.12 Modelo para o bloqueio neuromuscular em malha aberta.	60
4.13 Esquema representativo do controlador do bloqueio neuromuscular com seguimento de referência.	61

4.14	Modelo R_1 . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	65
4.15	Modelo R_5 . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	65
4.16	Modelo R_{10} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	66
4.17	Modelo R_{15} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	66
4.18	Modelo R_{20} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	67
4.19	Modelo R_{25} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	67
4.20	Modelo R_{30} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	68
4.21	Modelo R_{35} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	68
4.22	Modelo R_{40} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	69
4.23	Modelo R_{45} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	69
4.24	Modelo R_{50} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.	70

4.25	Simulações dos 50 modelos da base de dados R de pacientes submetidos a anestesia geral aos quais foi administrado o fármaco rocurónio;(a) Mapa dos polos dos diferentes modelos; (b) Concentrações de efeito estimadas; (C) Simulação das respostas do sinal NMB.	72
4.26	Simulações dos 50 modelos da base de dados R de pacientes submetidos a anestesia geral aos quais foi aplicado o controlador desenvolvido por colocação de polos;(a) Mapa dos polos dos diferentes modelos; (b) Concentrações de efeito estimadas; (C) Simulação das respostas do sinal NMB.	73
5.1	Respostas NMB induzidas por um <i>bolus</i> inicial de $500 \mu g.Kg^{-1}$ em 50 pacientes.	78
5.2	(a) Respostas da concentração de efeito e (b) respostas do bloqueio neuromuscular para o mesmo paciente quando após o <i>bolus</i> inicial é administrada um dose constante de rocurónio em diferentes instantes de tempo. .	79
5.3	Representação Esquemática do sistema de controlo.	90
5.4	Simulação para o nível NMB $r(t)$ para dois pacientes, o paciente P_1 (gráficos (a), (c) e (e)) e paciente P_{26} (gráficos (b), (d) e (f)). Nos gráficos (a) e (b) está representada a dose $u(t)$ para os respetivos tempos ótimos determinados na secção 5.1; em (c) e (d) está representada a concentração de efeito $x_e(t)$ e a concentração de efeito de referência x_e^* ; (e) e (f) apresenta a resposta do bloqueio neuromuscular do paciente e o nível de bloqueio neuromuscular que se pretende que o sistema atinja NMB^* . . .	92
5.5	Simulação para o nível NMB $r(t)$ para dois pacientes, o paciente P_3 (gráficos (a), (c) e (e)) e paciente P_{16} (gráficos (b), (d) e (f)). Nos gráficos (a) e (b) está representada a dose $u(t)$ de rocurónio em que a infusão contínua é iniciada para os respetivos tempos T^* deduzidos na secção 5.1.2; em (c) e (d) está representada a concentração de efeito $x_e(t)$ e a concentração de efeito de referência x_e^* ; (e) e (f) apresenta a resposta do bloqueio neuromuscular do paciente e o nível de bloqueio neuromuscular que se pretende que o sistema atinja NMB^*	94

5.6	Simulação para o nível NMB, $r(t)$, para dois pacientes, o paciente P_1 (gráficos (a), (c) e (e)) com início da infusão contínua de rocurónio para $T = 48 \text{ min}$, $T = 52,4071 \text{ min}$ (tempo ótimo, e $T = 55 \text{ min}$; e paciente P_{26} (gráficos (b), (d) e (f)) com início da infusão contínua de rocurónio para $T = 25 \text{ min}$, $T = 30,1375 \text{ min}$ (tempo ótimo) e $T = 35 \text{ min}$. Nos gráficos (a) e (b) está representada a dose $u(t)$ com diferentes tempos de início da infusão contínua; em (c) e (d) estão representadas as concentrações de efeito $x_e(t)$ e a concentração de efeito de referência x_e^* ; (e) e (f) apresenta as respostas do bloqueio neuromuscular dos paciente para as respetivas doses administradas e o nível de bloqueio neuromuscular que se pretende que o sistema atinja NMB^*	95
A.1	Classificação dos sistemas.	107
A.2	Representação das trocas de matéria entre 2 compartimentos.	108
A.3	Troca de matéria entre dois compartimentos.	108
A.4	Troca de matéria entre dois compartimentos de um sistema compartimental discreto.	110
C.1	Modelo mamilar de 3 compartimentos.	119
C.2	Modelo farmacocinético para o propofol pelo método <i>zero-order-old</i> e pelo método de Euler para diferentes intervalos de discretização: (a)respostas ao degrau das discretizações exatas do modelo farmacocinético para o propofol; (b)respostas ao degrau dos sistemas discretizados pelo método aproximado; (c)respostas a uma entrada não constante das discretizações exatas do sistema; (d)respostas dos sistemas discretizados pelo método aproximado a uma entrada não constante.	120
C.3	Comparação entre métodos de discretização: (a) para uma entrada constante com $h_d = 1/2$; (b) para uma não entrada constante com $h_d = 1/2$	121

Lista de Tabelas

2.1	Fármacos e doses normalmente usadas em pacientes submetidos a anestesia geral.	9
4.1	Parâmetros do modelo médio.	52
4.2	Doses de rocurônio calculadas por TCI em malha aberta (MA) e em malha fechada (MF) para cada paciente da base de dados R	75
5.1	Tempos a partir dos quais se deve dar a dose constante de rocurônio para minimizar o erro entre a concentração de efeito real e a concentração de efeito de referência.	86
5.2	Pacientes escolhidos P^* pela métrica de Vinnicombe.	89
B.1	Parâmetros do modelo para o NMB identificados em pacientes submetidos a anestesia geral com administração do fármaco rocurônio.	113

Capítulo 1

Introdução

1.1 Motivação

O desenvolvimento tecnológico tem vindo a sofrer grandes avanços nas últimas décadas e em particular a investigação em áreas como a engenharia e a medicina tem vindo a aumentar exponencialmente.

A investigação relacionada com a saúde é aquela que tem sofrido um maior foco na atualidade permitindo à ciência corresponder cada vez mais e melhor às necessidades de monitorização, diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente, a uma melhor qualidade de vida. Neste sentido, a anestesia como um fator-chave para o procedimento cirúrgico tem sido alvo de variados estudos.

A anestesia geral é conseguida através de três tipos de fármacos que são administrados pelo anestesiológista durante uma cirurgia, para induzir inconsciência, ausência de dor e paralisia no paciente [12]. As dosagens de fármaco necessárias administrar são, na maioria dos casos, ajustados em função da média populacional. Apesar da prática e conhecimentos dos médicos para ajustar as doses de fármacos necessárias, este procedimento não é adequado para a administração de uma dose de fármaco desejada individualizada. Sendo que uma das preocupações crescentes na área da anestesia geral está relacionada com a consciência durante a recuperação anestésica e as conseqüências que a anestesia geral pode ter a curto e longo prazo [13], o desenvolvimento de métodos mais eficazes para a administração de fármacos torna-se cada vez mais importante.

Com os progressos conseguidos nos últimos anos no campo de ferramentas como sensores e atuadores, assim como na modelação de sistemas biológicos atingiu-se uma realidade onde é possível o controlo automático da anestesia. O desenvolvimento de

métodos de administração automática e o controlo dos fármacos irá facilitar o trabalho do anestesiológista permitindo que este seja liberado de funções repetitivas podendo assim o seu foco estar apenas na supervisão do paciente. O controlo automático de fármacos tem ainda a vantagem seguir de forma mais restrita a referência desejada das variáveis fisiológicas que se pretendem regular, permitindo assim uma administração anestésica mais segura e estável [14].

A presente dissertação está inserida no projeto GALENO (Modelação e controlo para a administração personalizada de fármacos) com a colaboração do Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto) e Hospital Pedro Hispano (Unidade Local de Saúde de Matosinhos), que tem como objetivo principal a formulação de sistemas de controlo e administração automática de fármacos utilizando métodos matemáticos, tais como modelação e métodos de controlo.

1.2 Objetivos e principais contribuições

Habitualmente os controladores e métodos de administração automática de fármacos são desenvolvidos com base por modelos populacionais de estrutura farmacocinética/farmacodinâmica PK/PD. Neste trabalho é considerado um modelo parcimonioso recentemente desenvolvido, [12], para o rocurónio.

A presente dissertação tem como objetivos:

- O desenvolvimento de um controlador por colocação de polos para o modelo reduzido do bloqueio neuromuscular que visa melhorar os sistemas de controlo para administração automática de anestésicos;
- Avaliar e melhorar o desempenho do controlador quando aplicado a uma base de dados real contendo 50 modelos de pacientes submetidos a anestesia geral quando administrado o relaxante muscular rocurónio;
- Determinar o tempo ótimo para cada paciente da base de dados em que se deve começar a administrar a infusão contínua de rocurónio.

1.3 Trabalho desenvolvido

A área anestésica, nomeadamente o bloqueio neuromuscular, tem sido alvo de vários estudos no que diz respeito ao desenvolvimento de métodos de administração automática

e controlo dos fármacos. As principais contribuições desta dissertação foram:

- Descrição da anestesia geral e explicação dos processos manuais de monitorização dos diferentes componentes anestésicos: bloqueio neuromuscular e profundidade de anestesia;
- Exposição dos passos necessários para o controlo de sistema de espaço de estados pelo método de colocação de polos tendo em conta especificações de desenho;
- Descrição do modelo de espaço de estados adotado para o bloqueio neuromuscular (modelo com um número mínimo de parâmetros) e análise das suas propriedades estruturais;
- Desenvolvimento de um sistema para controlo do bloqueio neuromuscular por colocação de polos com seguimento de referência por TCI (*"Target Controlled Infusion"*) tendo em conta parâmetros de desempenho e seleção de polos;
- Avaliação do desempenho do sistema com colocação de polos em comparação com o sistema sem colocação de polos quando aplicado a uma base de dados R contendo os modelos para o bloqueio neuromuscular de 50 pacientes submetidos a anestesia geral aos quais foi administrado o relaxante muscular rocurónio.
- Desenvolvimento de um algoritmo que permite determinar o tempo em que deve ser iniciada a administração contínua de rocurónio, após a administração de um *bolus* inicial, para que o erro quadrático médio entre a concentração de efeito real e a concentração de efeito de referência seja mínimo.
- Análise e discussão dos resultados das simulações dos sistemas de controlo.

1.4 Estrutura da dissertação

A presente dissertação está dividida em cinco capítulos.

O capítulo 1, Introdução, é constituído pela motivação, pelos objetivos, pelas contribuições e pela estrutura da dissertação e tem como finalidade fazer a apresentação do trabalho.

O capítulo 2, intitulado "Anestesia", tem como finalidade dar uma perspetiva da anestesia geral e dos métodos utilizados para controlar (manualmente) a administração dos fármacos anestésicos na prática clínica.

O capítulo 3, intitulado “Controlo de sistemas de espaço de estados”, é constituído por cinco subcapítulos: “Sistemas de espaço de estados”, “Propriedades estáticas”, “Controlo por realimentação do estado”, “Seguimentos de referência” e “Seleção de Polos”. O primeiro e o segundo subcapítulo tem como propósito descrever as características e propriedades dos sistemas de espaço de estados contínuos, enquanto que o terceiro, quarto e quinto subcapítulo descrevem os passos necessários para desenvolver um controlador por colocação de polos.

O capítulo 4, denominado, “Sistema para controlo automático do NMB” é dividido em quatro subcapítulos. No primeiro subcapítulo, “Modelo para o NMB”, é descrito o modelo linear e não linear utilizado para descrever o bloqueio neuromuscular; No segundo subcapítulo, “Modelo Nominal”, é escolhido e caracterizado um modelo que representa bem as principais características da população. No terceiro subcapítulo, “Síntese de um controlador por colocação de polos”, são descritos os passos dados para a síntese do controlador entre os quais a realimentação estática, seleção de polos, estabilidade do controlador e o seguimento de referência por TCI; Por fim, no último subcapítulo “Avaliação do desempenho do controlador” são efetuadas simulações para diferentes modelos de pacientes submetidos a anestesia geral aos quais foi administrado o fármaco rocurónio (relaxante muscular) com a finalidade de avaliar o desempenho do controlador.

O capítulo 5 denominado “Estratégia de controlo para o NMB” é dividido em três subcapítulos. No primeiro subcapítulo intitulado “Tempo ótimo para inicializar a administração de rocurónio por infusão contínua” é elaborado um algoritmo que permite determinar o tempo em que deve ser iniciada a administração contínua de rocurónio para que o erro entre a concentração de efeito real e a concentração de efeito de referência seja mínimo. No segundo subcapítulo denominado “Sistema de Controlo” é descrito sucintamente o funcionamento do sistema de controlo e realizada a discretização do mesmo. No terceiro e último subcapítulo “Simulações NMB” são realizadas simulações que visam avaliar o nível do bloqueio neuromuscular para diferentes pacientes.

Por fim, o capítulo 6 diz respeito às conclusões retiradas ao longo de todo o trabalho efetuado na dissertação e apresentam-se sugestões para trabalhos futuros.

No anexo A são descritos e caracterizados os sistema compartimentais, sistemas esses que permitem descrever a farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco no organismo. No anexo B pode ser observada uma tabela contendo os 50 modelos da base de dados real R , que dizem respeito aos modelos de 50 paciente submetidos a anestesia

geral em que o relaxante muscular administrado foi o rocurónio. No anexo [C](#) é feita uma comparação entre dois métodos de discretização: o método zero-order-hold e o método de Euler. No anexo [D](#) apresentam-se as rotinas do Matlab utilizadas ao longo de todo o trabalho.

Capítulo 2

Anestesia

2.1 Breve história

Historicamente, a primeira intervenção cirúrgica com anestesia geral foi realizada no Massachusetts General Hospital, em Boston, a 16 de Outubro de 1846. O paciente foi anestesiado com éter pelo dentista William Thomas Green Morton utilizando um aparelho inalatório por ele idealizado (Figura 2.1) [1, 15].



Figura 2.1: Aparelho inalatório idealizado por Morton [1].

A partir deste momento, os procedimentos cirúrgicos podem ser efetuados enquanto o paciente permanece insensível à dor e a outros estímulos. Como resultado dos sistemas usados para a administração dos primeiros agentes anestésicos, o uso da anestesia estendeu-se rapidamente pela comunidade médica. Com o passar do tempo novos agentes foram introduzidos e, com estes, novos equipamentos médicos. Em 1934, foi introduzido o primeiro agente anestésico intravenoso conduzindo aos sistemas de infusão modernos

[16].

Atualmente, os equipamentos utilizados pelos anestesiológicos numa sala de operações incluem sensores eletrônicos precisos, complexos computadores incorporados e elementos de alta precisão mecânica com a finalidade de facilitar os procedimentos cirúrgicos para os anestesiológicos e, ao mesmo tempo, conceder segurança ao paciente [1, 16].

2.2 Anestesia geral: perspectiva geral

A anestesia pode ser definida como a falta de resposta a estímulos. De um modo geral, a um paciente submetido a anestesia geral são administrados três tipos de fármacos: um opióide, um hipnótico e um relaxante muscular (figura 2.2), com o objetivo de criar analgesia, inconsciência e paralisia no paciente durante uma cirurgia [17, 18].

Analgésicos (ou opióides) têm a capacidade de se ligarem a receptores específicos do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso periférico (SNP) levando à diminuição da reação e percepção da dor. Assim, os analgésicos são administrados com o intuito de suprimir a sensação de dor (analgesia). Exemplos deste tipo de fármacos são o sufentanil, o remifentanil e o alfentanil [19, 20].

Hipnóticos, classe de substâncias psicoativas, são administrados durante a cirurgia com a função de criar inconsciência e sedação ao paciente. Exemplos de hipnóticos são o isoflurano, o sevoflurano, o etomidato e o benzodiazepínico (fármacos voláteis) e o propofol (fármaco injetável) [19, 20].

Por último, relaxantes musculares (ou agentes de bloqueio neuromuscular), tais como, a succinilcolina, o atracúrio e o rocurônio, tem como função bloquear impulsos nervosos para o músculo criando ausência de reflexos, paralisia [19, 20].

Na tabela 2.1 estão representados alguns dos fármacos mais utilizados na prática clínica anestésica, bem como as doses geralmente utilizadas para que os estados referidos anteriormente sejam atingidos (analgesia, hipnose e paralisia).

A quantidade de analgésico administrado é de extrema importância, pois não existe nenhum indicador claro do grau de dor. Os efeitos dos analgésicos e dos hipnóticos estão interligados, interagindo estes fármacos um com o outro de modo a atingir um nível adequado de profundidade da anestesia (DoA, do inglês *depth of anesthesia*) [17].

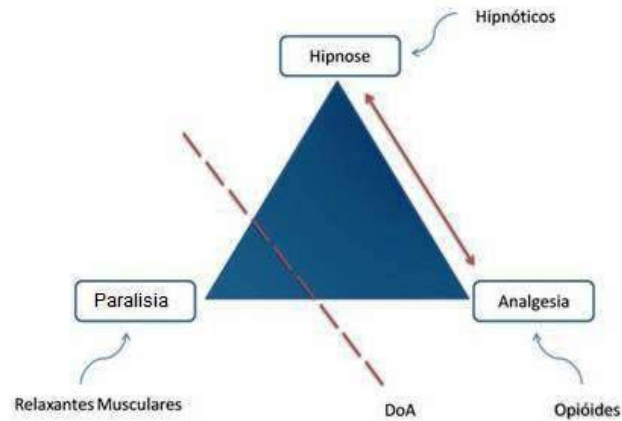


Figura 2.2: Esquema representativo da anestesia geral.

Tabela 2.1: Fármacos e doses normalmente usadas em pacientes submetidos a anestesia geral.

Analgesia	Hipnose	Paralisia
	Remifentanil: $1 \mu g/Kg$	Atracurium: $500 \mu g/Kg$
Propofol: $2.2 \mu g/Kg$	Fentanil: $3 - 10 \mu g/Kg$	Cis-atracurium: $150 \mu g/Kg$
	Sufentanil: $0.5 - 1 \mu g/Kg$	Rocurônio: $500 - 1200 \mu g/Kg$

2.2.1 Interação fármaco-corpo

A interação entre um fármaco e o corpo, pode ser dividida em duas fases: a farmacocinética e farmacodinâmica, mostrada na Figura 2.3. A farmacocinética é descrita como “o que o corpo faz com a droga” e farmacodinâmica é descrita como “o que a droga faz com o corpo” [17].

A fase farmacocinética (PK) corresponde ao percurso do fármaco no organismo. Parâmetros como a biodisponibilidade (fração de fármaco que atinge a circulação numa forma inalterada e fica disponível para a circulação sistêmica), a ligação às proteínas plasmáticas, ao volume de distribuição e a indução de enzimas afetam a farmacocinética do fármaco no organismo [21]. Interações farmacocinéticas podem surgir devido a alterações na absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação do fármaco, sendo que, as interações que afetam a distribuição e o metabolismo do fármaco as mais importantes para os anestesiológicos [21, 22].

A fase farmacodinâmica (PD) corresponde à interação do fármaco com o local de ação conduzindo ao efeito farmacológico. Interações farmacodinâmicas são aquelas em

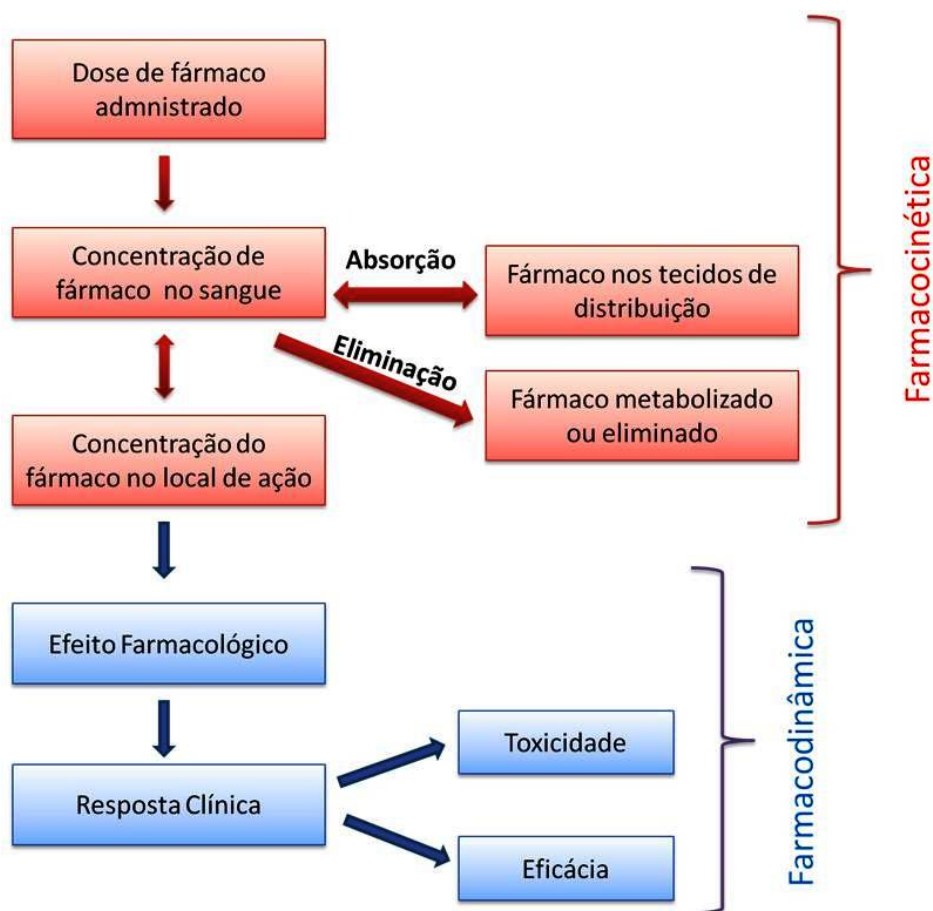


Figura 2.3: Farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco.

que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco no seu local de ação ou quando a concentração de um fármaco é alterado, diferentes concentrações de fármacos vão produzir diferentes efeitos no corpo [21, 23].

2.2.2 Procedimento típico para a administração da anestesia

O processo típico para a entrega da anestesia geral compreende os seguintes passos:

- (i) **Verificação do equipamento:** antes de qualquer cirurgia são colocados componentes descartáveis no circuito de respiração e o equipamento (Figura 2.4) é verificado de forma a assegurar a função apropriada para a correta execução do trabalho do anestesiológico [1, 20];
- (ii) **Identificação do paciente e confirmação do local da operação:** procedimentos formais que têm de ser cumpridos antes do paciente estar anestesiado [1];
- (iii) **Estabelecimento do acesso venoso para administração dos fármacos:**



Figura 2.4: Equipamento Anestésico [2].

através de um cateter o fármaco é administrado por via intravenosa [1];

- (iv) **Ligação de monitores fisiológicos:** o acompanhamento dos efeitos da anestesia sobre o corpo é de extrema importância para orientar a dose de fármaco administrada e para manter a segurança do paciente. Monitores típicos incluem um manguito de pressão arterial, um eletrocardiógrafo e um oxímetro de pulso [1];
- (v) **Mascara de oxigênio:** o paciente respira através de uma máscara que é colocada sobre o rosto e encontra-se ligada ao circuito de respiração. O objetivo é fornecer oxigênio aos pulmões a partir do momento em que a anestesia é induzida [1];
- (vi) **Administração de um hipnótico e analgésico:** medicamentos de indução típicos são rapidamente redistribuídos e metabolizados, assim, anestésicos adicionais devem ser administrados logo de seguida de modo a manter a DoA adequada [1, 20, 19];
- (vii) **Injeção de um agente de bloqueio neuromuscular:** um relaxante muscular é administrado com o intuito de paralisar os músculos do paciente. O relaxamento

- muscular torna mais fácil a inserção do tubo traqueal [1];
- (viii) **Inserção de um tubo na traqueia do paciente:** este passo é chamado de intubação endotraqueal e é usado para estabelecer um caminho seguro para a entrega do oxigênio e anestésicos inalados (se utilizados) para os pulmões do paciente bem como a eliminação de dióxido de carbono [1];
- (ix) **Ventilação mecânica:** após a administração de agentes de bloqueio neuromuscular, a ventilação mecânica é essencial. Esta vai permitir que o paciente respire de forma adequada durante os níveis mais profundos de anestesia e ao mesmo tempo sob o efeito de relaxantes musculares [15, 5];
- (x) **Ajustamento da profundidade da anestesia:** a concentração de anestésicos é ajustada através da informação dada pelo registo dos sinais fisiológicos monitorizados [1];
- (xi) **Remoção do tubo endotraqueal:** no final do processo, o tubo endotraqueal é removido, os gases anestésicos são desligados e o paciente recupera a consciência [1].

2.3 Monitorização da anestesia

Na prática clínica, o acompanhamento dos efeitos da anestesia sobre determinado paciente são de extrema importância para orientar a dose de fármaco necessária administrar e para manter a segurança do paciente. Para este efeito, os anesthesiologistas têm de observar e controlar uma série de variáveis hemodinâmicas e respiratórias, para controlar a hipnose e analgesia adequada [16, 18, 24].

O registo do grau do bloqueio neuromuscular (NMB, do inglês *Neuro-Muscular Blockade*), é de extrema importância, pois permitirá saber: se o bloqueio neuromuscular é adequado ou excessivo, quando é conveniente e seguro reverter o bloqueio neuromuscular e se o grau de recuperação do bloqueio neuromuscular é adequado para facilitar a remoção do tubo endotraqueal de forma segura. Como dito anteriormente, a paralisia muscular é conseguida através da administração de relaxantes musculares [25]. Para

além do controlo do bloqueio neuromuscular é também essencial avaliar a profundidade da anestesia (DoA, do inglês *Depth of Anesthesia*), conseguida através da administração concomitante de analgésicos e hipnóticos. O nível da profundidade da anestesia permitirá que o anestesiológista determine o nível de consciência/inconsciência do paciente [25, 26].

Assim, para controlar a administração do hipnótico, do opióide e do relaxante muscular o anestesiológista precisa de considerar diferentes tipos de sinais adquiridos a partir do paciente [5]. O sinal adquirido para controlar o relaxante muscular é o NMT (transmissão neuromuscular) obtido a partir de um eletromiograma (EMG). O efeito do hipnótico e do opióide é avaliado através do índice bispectral (BIS) [18, 5, 27].

2.3.1 Monitorização da DoA

Uma das principais funções do anestesiológista durante a cirurgia é controlar a profundidade da anestesia (DoA), no entanto esta é difícil de medir com precisão, pois depende de vários fatores [28, 3, 29], como:

- o equilíbrio das concentrações de fármaco no plasma com concentrações do fármaco no local de efeito;
- a relação entre a concentração do fármaco e efeito do fármaco;
- a influência de estímulos nocivos.



Figura 2.5: Monitor BIS numa sala de operações [3].

Como referido anteriormente, o índice bispectral (BIS) é utilizado para orientar e controlar a administração de hipnóticos e analgésicos. Na prática clínica, a pressão arterial e a frequência cardíaca também são utilizadas como orientações para determinar o nível de analgesia [24, 25, 28]. O sinal BIS é um parâmetro processado do EEG, utilizado como indicador da profundidade da hipnose, medindo o grau de depressão no sistema nervoso central [19, 24, 25]. O monitor BIS (Figura 2.5) da empresa *Aspect Medical Systems* é o primeiro monitor validado cientificamente e comercialmente com suporte para controlar o efeito anestésico no sistema nevosu central [30].

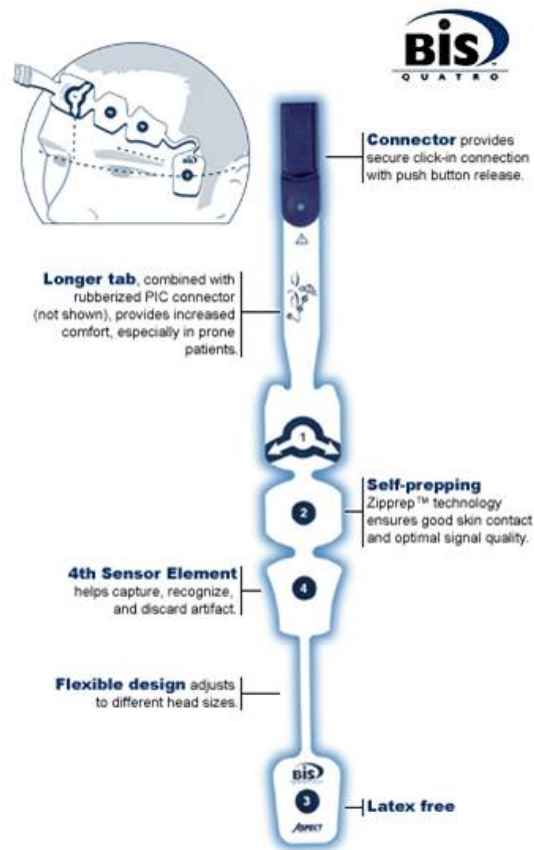


Figura 2.6: Sensor BIS [4].

O sensor do BIS (Figura 2.6) produz medições que variam entre 0%, o que corresponde a uma linha isoeletrica do EEG, ou seja, ao nível mais profundo de hipnose do paciente, e 100%, correspondente ao estado de um paciente "completamente acordado" [31, 19, 27, 29, 13]. Num ambiente de cirúrgico, o BIS deve ser mantido entre 40% e 60% para permitir um aparecimento mais rápido do efeito anestesia e uma dosagem inferior do fármaco administrado para esse efeito [19, 13].

Durante a cirurgia, se o valor do BIS é demasiado baixo, o anestesiológista aumenta a dose de analgésico e hipnótico com o intuito de aumentar a profundidade da anestesia

e se o valor do BIS é demasiado elevado, diminui essa dose.

2.3.2 Monitorização do NMB

Segundo [27], o controlo do NMB (bloqueio neuromuscular) fornece uma boa ilustração das principais características e limitações inerentes à administração de fármacos para o controlo das variáveis fisiológicas. No controlo do NMB, a variável manipulada é a dose de um relaxante muscular do tipo não despolarizante [19, 27].

O método usual para avaliar o grau de relaxamento muscular baseia-se na resposta a uma estimulação do nervo que é realizada por uma sequência de quatro estímulos (TOF, do inglês *train-of-four*) externos na mão do paciente, mais precisamente, no nervo ulnar, com intervalos de estimulação de 5 ms, tendo cada estímulo uma duração entre 200 – 300 μ s [5, 27, 19] (Figura 2.7). O período de estimulação é limitado entre 10-12s por causa da regeneração fisiológica necessária dos músculos [5]. O número de contrações musculares em resposta à sequência destes quatro estímulos fornece ao anestesiológista uma estimativa do grau de bloqueio muscular [5, 32].

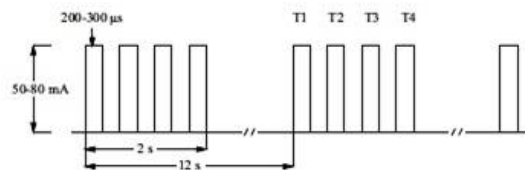


Figura 2.7: Sequência de quatro estímulos para registar a resposta muscular e avaliar o relaxamento [5].

A resposta muscular evocada após a estimulação elétrica do nervo ulnar (Figura 2.8 (a)), pode ser registada por eletromiografia (EMG) (Figura 2.8 (b)), mecanomiografia (MMG) ou acelolomiografia (AMG), no entanto na prática clínica é utilizada a EMG, a MMG como padrão de monitorização neuromuscular é inaplicável na prática clínica e é apenas utilizada para estudos científicos. A AMG tem sido recentemente aceite para medir a força muscular [5, 26].

Fisiologia do Bloqueio neuromuscular

Os agentes de bloqueio neuromuscular ou relaxantes musculares, são fármacos do tipo não despolarizante que atuam na junção neuromuscular¹ (JNM) (Figura 2.9) interferindo

¹A junção neuromuscular é uma sinapse química especializada que serve para transmitir impulsos elétricos (potenciais de ação) do terminal nervoso do neurónio motor para o músculo esquelético, ou

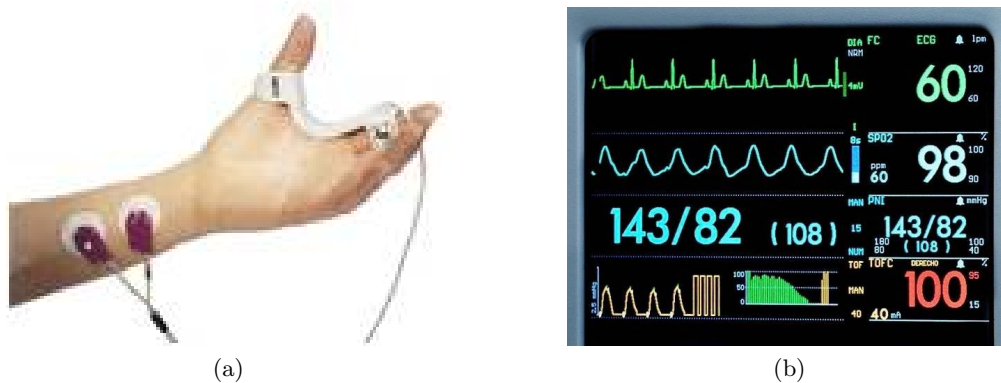


Figura 2.8: (a) Posicionamento dos eléctrodos para estimulação do nervo ulnar [6]; (b) Monitorização da resposta muscular evocada [7].

com a sua atividade normal e impedindo a transmissão neuromuscular [27, 32, 33].

No mecanismo normal da JNM, quando um potencial de ação chega à terminação do axónio motor na região pré-sináptica abre os canais de sódio aí presentes devido à despolarização da membrana e há influxo de cálcio. O aumento intracelular de cálcio desencadeia a libertação da acetilcolina² pelas visículas sinápticas na fenda sináptica. A acetilcolina liga-se então a receptores específicos presentes na superfície da membrana pós-sináptica (também conhecido como a placa motora da JNM) que são canais iónicos permeáveis ao sódio. O influxo de sódio para dentro da célula desencadeia a despolarização da membrana pós-sináptica que gera um potencial de ação na placa motora terminal que provoca a contração muscular. A acetilcolina é então degradada pela acetilcolinesterase terminando assim a transmissão sináptica [34, 33, 35].

Os agentes de bloqueio neuromuscular, como o atracúrio e o rocurónio, agem como antagonistas nos receptores nicotínicos impedindo a ligação da acetilcolina [27, 32, 36, 37]. Como a acetilcolina não se consegue ligar aos receptores nicotínicos os canais de sódio não abrem, logo, não ocorre influxo de iões de sódio para o interior da fibra muscular. Assim, não ocorre a depolarização da membrana (não ocorre potencial de ação), ou seja, não ocorre transmissão neuromuscular e conseqüentemente o músculo não contrai, produzindo paralisia muscular [32, 33].

seja, é o local responsável pela transmissão neuromuscular e portanto, responsável pelo movimento voluntário dos músculos.

²A acetilcolina é o neurotransmissor específico da JNM e é sintetizada nos terminais dos axónios motores pela colina e pela acetilcoenzima A.

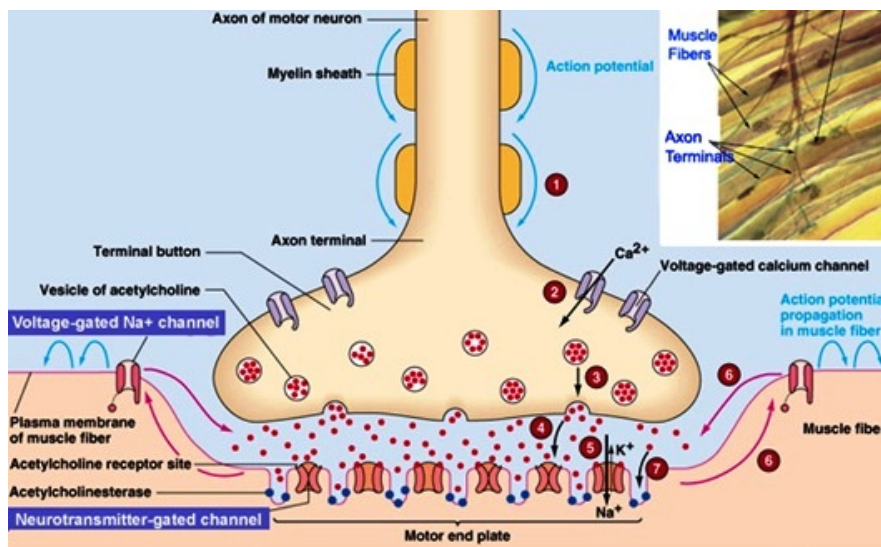


Figura 2.9: Junção neuromuscular [8].

Assim, durante uma cirurgia, a infusão de um relaxante muscular é uma prática comum para criar paralisia muscular ao paciente e facilitar o procedimento cirúrgico, mas também, para facilitar a intubação traqueal e o relaxamento das cordas vocais [38].

Capítulo 3

Controlo de sistemas de espaço de estados

De uma forma geral, o comportamento de um sistema dinâmico real é muito complexo para ser modelado. Assim, utiliza-se frequentemente uma aproximação do sistema no domínio do tempo, onde o seu comportamento bem como os seus sinais podem ser escritos em termos de equações diferenciais [10, 39, 9].

Atualmente, para efeitos de controlo, estes sistemas têm sido representados por modelos de espaço de estados, em que o estado de um sistema é descrito por um conjunto de equações diferenciais de primeira ordem escritas em termos das variáveis de estado $[x_1, x_2, \dots, x_n]$ [39]. O controlo de sistemas de espaço de estados, referido muitas vezes como controlo moderno, possui diversas vantagens, tais como: permite obter informação sobre o comportamento dinâmico do sistema, fornece uma maneira prática para modelar e analisar sistemas com mais do que uma entrada de controlo ou mais do que uma saída, permite o tratamento de sistemas não-lineares (ao contrário da abordagem no domínio da frequência) e existem diversas técnicas computacionais avançadas que permitem controlar o sistema [10, 39].

Os sistemas que descrevem a farmacocinética e a farmacodinâmica de um fármaco, sistemas dinâmicos, são frequentemente representados por modelos de espaço de estados [16]. Assim, este capítulo vai nos dar uma visão geral do controlo de sistemas de espaço de estado. O capítulo está dividido em três secções: na secção 3.1 é descrito o modelo de espaço de estados, a função de traferência do sistema, os polos e zeros do sistema bem como diferentes representações da função de transferência; na secção 3.2

são apresentadas as propriedades estruturais de um sistema de controlo de espaço de estados: a estabilidade, a controlabilidade e a observabilidade; na secção 3.3 são apresentadas leis de controlo para colocação de polos em malha fechada quer através da realimentação estática do estado quer através de um observador combinado com um controlador estático (realimentação dinâmica); por último, na secção 3.4 é mostrada a lei de controlo de um sistema de espaço de estados com seguimento de uma referência.

3.1 Sistemas de espaço de estados

Os modelos de espaço de estados contínuos podem ser representados pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\dot{x} = Ax(t) + Bu(t) \quad (3.1)$$

$$y = Cx(t) + Du(t) \quad (3.2)$$

onde,

$$u(t) = \begin{pmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \\ \vdots \\ u_n(t) \end{pmatrix}, \quad y(t) = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ \vdots \\ y_n(t) \end{pmatrix}$$

representam respetivamente a entrada e a saída do sistema e,

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}$$

é o vetor de estado. A , B , C e D são matrizes do sistema de dimensão adequada [40, 31]. A é dita a matriz do sistema ou matriz característica, B a matriz de entrada ou matriz de controlo, C a matriz de saída e D a matriz de alimentação direta [9, 39]. A sua representação por diagramas de blocos é apresentada na Figura 3.1.

Para um sistema com uma única entrada e uma única saída, a equação de estado (equação 3.1) e a equação de saída (equação 3.2) são dadas por:

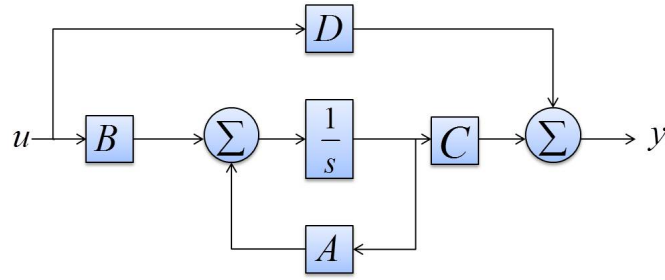


Figura 3.1: Representação em diagrama de blocos das equações espaço de estados (Adaptada de [9]).

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & & \cdots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} b_{11} \\ b_{21} \\ \vdots \\ b_{n1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdots & c_{1n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

onde, n é a ordem do sistema.

3.1.1 Resposta dinâmica do sistema

A Resposta dinâmica do sistema a partir das equações de estados pode ser obtida da seguinte forma. Aplicando a transformada de Laplace¹ em $\dot{x}(t)$ e $y(t)$ obtém-se, supondo $x(0) = 0$ [39]:

$$sX(s) = AX(s) + BU(s) \quad (3.5)$$

$$Y(s) = CX(s) + DU(s). \quad (3.6)$$

Resolvendo a equação 3.5 em ordem a $X(s)$,

$$X(s) = (sI - A)^{-1}BU(s) \quad (3.7)$$

e, substituindo $X(s)$ na equação de saída, 3.6 tem-se,

¹A transformada de Laplace para um sinal $x(t)$, $\mathcal{L}x(t)$, onde $x(t) = 0$ para $t < 0$, é definida como: $\mathcal{L}[x(t)](s) = X(s) = \int_0^\infty e^{-st}x(t)dt$.

$$Y(s) = C((sI - A)^{-1}BU(s)) + DU(s). \quad (3.8)$$

A equação 3.8 expressa a resposta dinâmica de saída do sistema para uma condição inicial nula [10].

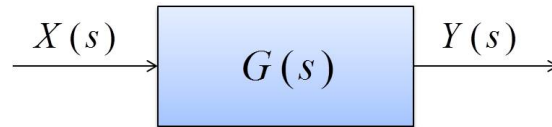


Figura 3.2: Diagrama de blocos de um sistema em malha aberta com os sinais de entrada e saída no domínio da frequência.

Uma vez que a função de transferência, $G(s)$, é definida como sendo a razão entre as transformadas da saída e da entrada do sistema, $G(s) = Y(s)/U(s)$, a função de transferência do sistema de espaço de estados em malha aberta (Figura 3.2) é dada por [39, 10]:

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D. \quad (3.9)$$

3.1.2 Polos e zeros

A função de transferência de um sistema em malha aberta, $G(s)$, é, em geral, uma fração racional, isto é, fração cujo numerador e o denominador são polinómios [41, 11, 42] em s :

$$G(s) = \frac{b(s)}{a(s)} \quad (3.10)$$

onde,

$$b(s) = b_1s^{n-1} + b_2s^{n-2} + b_3s^{n-3} + \dots + b_n \quad (3.11)$$

$$a(s) = s^n + a_1s^{n-1} + a_2s^{n-2} + \dots + a_n \quad (3.12)$$

e se supõe que $a(s)$ e $b(s)$ não têm fatores comuns. O polinómio $a(s)$ é o polinómio característico do sistema. A equação

$$a(s) = 0 \quad (3.13)$$

é a equação característica do sistema.

As raízes do polinómio característico, ou seja, as soluções da equação característica

são chamadas de polos do sistema, e as raízes do numerador de $G(s)$, ou seja, as soluções da equação $b(s) = 0$ são chamados zeros do sistema [41].

Assim, se as raízes do denominador e do numerador são conhecidas, a função de transferência, equação 3.10, do sistema pode ser escrita como,

$$G(s) = K \frac{(s + z_1)(s + z_2) + \dots + (s + z_{n-1})}{(s + p_1)(s + p_2) + \dots + (s + p_n)} \quad (3.14)$$

onde, $\frac{z_1 z_2 \dots z_n}{p_1 p_2 \dots p_n} K$ é o ganho estático ². O sistema tem n polos em $s = -p_1, s = -p_2, \dots, s = -p_n$ e tem $n - 1$ zeros em $s = -z_1, s = -z_2, \dots, s = -z_{n-1}$.

3.1.3 Realizações de funções de transferência

A representação de um sistema dinâmico em espaço de estados não é única [39]. Aqui vão ser descritos dois possíveis métodos para a obtenção de um sistema de espaço de estados através de uma equação diferencial ou de uma função de transferência: realização na forma canónica controlável e realização na forma canónica observável.

Realização na forma canónica controlável

Seja um sistema de equações diferenciais lineares de ordem n ,

$$y^n + a_{n-1}y^{n-1} + \dots + a_1y^1 + a_0y = b_{n-1}u^{n-1} + b_{n-2}u^{n-2} + \dots + b_1u^1 + b_0u \quad (3.15)$$

a realização na forma canónica controlável é obtida com os passos a seguir mostrados. Aplicando-se a transformada de Laplace a ambos os membros da equação 3.15, obtém-se

$$(s^n + a_{n-1}s^{n-1} + \dots + a_0)Y(s) = (b_n s^{n-1} + b_{n-1}s^{n-2} + \dots + b_0)U(s) \quad (3.16)$$

que corresponde a função de transferência:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{b_n s^{n-1} + b_{n-1}s^{n-2} + \dots + b_0}{s^n + a_{n-1}s^{n-1} + \dots + a_0} = \frac{b(s)}{a(s)}. \quad (3.17)$$

Dividindo-se o numerador e o denominador da equação por s^n obtém-se,

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{b_n/s + b_{n-1}/s^2 + \dots + b_0/s^n}{1 + a_{n-1}/s + \dots + a_0/s^n}. \quad (3.18)$$

² $\frac{z_1 z_2 \dots z_n}{p_1 p_2 \dots p_n} K = \lim_{s \rightarrow 0} G(s)$ designa-se ganho estático, pois corresponde ao valor final da resposta ao degrau unitário.

Seja $\xi^{(n)}(s)$ uma variável auxiliar definida pela equação [10]:

$$\xi^{(n)}(s) = \frac{1}{1 + a_{n-1}/s + \dots + a_0/s^n} U(s), \quad (3.19)$$

tem-se

$$Y(s) = (b_n/s + b_{n-1}/s^2 + \dots + b_0/s^n) \xi^{(n)}(s). \quad (3.20)$$

Note-se que:

$$\begin{aligned} \xi^{(n-1)}(s) &= (1/s) \xi^{(n)}(s) \\ &\vdots \\ \xi^{(1)}(s) &= (1/s^{n-1}) \xi^{(n)}(s) \\ \xi^{(0)}(s) &= (1/s^n) \xi^{(n)}(s) \end{aligned} \quad (3.21)$$

Assim, a saída do sistema é dada por,

$$Y(S) = b_n \xi^{(n-1)}(s) + b_{n-1} \xi^{(n-2)}(s) + \dots + b_1 \xi^{(1)}(s) + b_0 \xi^{(0)}(s). \quad (3.22)$$

Resolvendo a equação 3.19 em ordem a $\xi^{(n)}(s)$,

$$\xi^{(n)}(s) = -(a_{n-1}/s) \xi^{(n)}(s) - \dots - (a_0/s^n) \xi^{(n)}(s) + U(s) \quad (3.23)$$

e atendendo a (3.21), vem:

$$\xi^{(n)}(s) = -a_{n-1} \xi^{(n-1)}(s) - \dots - a_1 \xi^{(1)}(s) - a_0 \xi^{(0)}(s) + U(s). \quad (3.24)$$

Atendendo as equações 3.21, 3.22 e 3.24 (representadas na Figura 3.3) e tomando as variáveis de estado como $x_1 = \xi^0$, $x_2 = \xi^{(1)}$, ..., $x_n = \xi^{(n-1)}$ [10], obtém-se,

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_2 \\ \dot{x}_2 &= x_3 \\ &\vdots \\ \dot{x}_{n-1} &= x_n \\ \dot{x}_n &= -a_{n-1}x_n - \dots - a_1x_2 - a_0x_1 + u. \end{aligned}$$

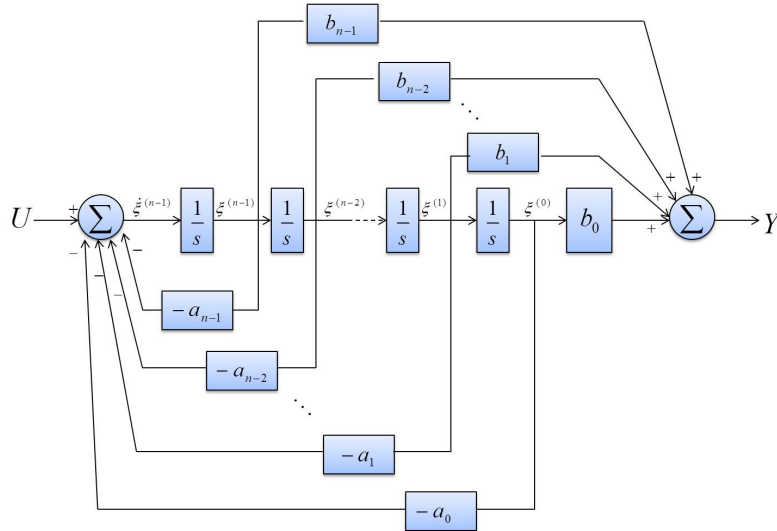


Figura 3.3: Diagrama de simulação das equações de estado da forma canónica controlável (Adaptado de [10]) .

A **forma canónica controlável** do sistema é dada por [10, 9]:

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 \\ -a_0 & -a_1 & \cdots & -a_{n-2} & -a_{n-1} \end{pmatrix} x + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} u \quad (3.25)$$

$$y = \begin{pmatrix} -b_0 & -b_1 & \cdots & -b_{n-2} & -b_{n-1} \end{pmatrix} x. \quad (3.26)$$

Note-se que $D = 0$, uma vez que a equação de saída, equação 3.22 não tem termo em u .

Realização na forma canónica observável

Seja um sistema de equações diferenciais lineares de ordem n ,

$$y^n + a_{n-1}y^{n-1} + \cdots + a_1y^1 + a_0y = b_{n-1}u^{n-1} + b_{n-2}u^{n-2} + \cdots + b_1u^1 + b_0u \quad (3.27)$$

a realização na forma canónica controlável é obtida de acordo com os passos a seguir descritos. Agrupando-se as variáveis com derivadas de igual ordem e denotando por p^k o operador de derivação de ordem k , isto é, $p^k = \frac{d^k}{dt^k}$, $k = 1, 2, \dots, n$, a equação 3.27,

torna-se:

$$p^k y = (b_0 u - a_0 y) + p(b_1 u - a_1 y) + \cdots + p^{n-2}(b_{n-2} u - a_{n-2} y) + p^{n-1}(b_{n-1} u - a_{n-1} y), \quad (3.28)$$

Aplicando transformadas de Laplace e supondo condições iniciais nulas, obtém-se:

$$y(s) = (b_0 u(s) - a_0 y) + s(b_1 u(s) - a_1 y) + \cdots + s^{n-2}(b_{n-2} u(s) - a_{n-2} y) + s^{n-1}(b_{n-1} u(s) - a_{n-1} y). \quad (3.29)$$

Definido-se as variáveis de estado como:

$$\begin{aligned} x_1(s) &= y(s) \\ x_2(s) &= s^{-n+1}(b_0 u(s) - a_0 y(s)) + s^{-n+2}(b_1 u(s) - a_1 y(s)) \cdots + s^{-1}(b_{n-2} u(s) - a_{n-2} y(s)) \\ x_3(s) &= s^{-n+2}(b_0 u(s) - a_0 y(s)) + s^{-n+3}(b_1 u(s) - a_1 y(s)) \cdots + s^{-1}(b_{n-3} u(s) - a_{n-3} y(s)) \\ &\vdots \\ x_{n-1}(s) &= s^{-2}(b_0 u(s) - a_0 y(s)) + s^{-1}(b_1 u(s) - a_1 y(s)) \\ x_n(s) &= s^{-1}(b_0 u(s) - a_0 y(s)), \end{aligned} \quad (3.30)$$

as equações de estado são dadas por,

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -a_{n-1} x_1 + x_2 + b_{n-1} u \\ \dot{x}_2 &= a_{n-2} x_2 + x_3 + b_{n-2} u \\ &\vdots \\ \dot{x}_{n-1} &= -a_1 x_1 + x_n + b_1 u \\ \dot{x}_n &= -a_0 x_1 + b_0 u. \end{aligned} \quad (3.31)$$

Atendendo às equações 3.30 e 3.31 a realização na forma canónica observável é:

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} -a_{n-1} & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ -a_{n-2} & 0 & 1 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -a_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \\ -a_0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \end{pmatrix} x + \begin{pmatrix} b_{n-1} \\ b_{n-2} \\ \vdots \\ b_1 \\ b_0 \end{pmatrix} u \quad (3.32)$$

$$y = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix} x. \quad (3.33)$$

Tal como na realização anterior a equação de saída não tem termo em u , logo, $D = 0$. O diagrama de simulação é mostrado na Figura 3.4.

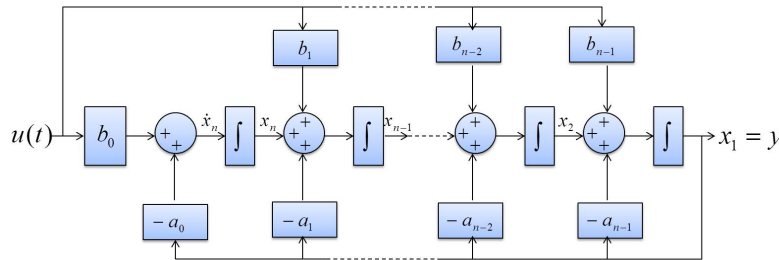


Figura 3.4: Diagrama de simulação da realização na forma canónica observável (Adaptado de [10]).

3.2 Propriedades Estruturais

A estabilidade, a controlabilidade e a observabilidade são propriedades importantes de um sistema dinâmico, e desempenham um papel fundamental no projeto de sistemas de controlo no espaço de estados [11, 9, 42].

3.2.1 Estabilidade

Nesta secção vão ser apresentados diferentes conceitos de estabilidade, primeiro, o conceito de estabilidade externa: estabilidade de entrada limitada/saída limitada (BIBO³) e, em seguida, dois conceitos de estabilidade interna: estabilidade segundo Liapunov e estabilidade assintótica.

A estabilidade BIBO de um sistema é determinada através de medidas da entrada e saída. Como um comportamento interno de um sistema não é sempre observado a partir da entrada e saída do sistema, a estabilidade BIBO pode não dar uma indicação correta da estabilidade interna do sistema, isto é um sistema pode ser estável pelo conceito de estabilidade BIBO mas ser internamente instável [11, 43]. Assim, um sistema pode ser internamente classificado estável apenas pelo conceito de estabilidade BIBO, quando for um sistema observável e controlável [11, 43], isto é, a descrição externa (entrada-saída) e a descrição interna (variável de estado) quando forem equivalentes.

³Bounded Input Bounded Output

Um sistema é definido como um sistema BIBO, se quando lhe é aplicada uma entrada limitada arbitrária a sua saída for limitada, isto é, um sistema estável é um sistema dinâmico com resposta limitada (sem exceder valores de magnitude limitados) a uma entrada limitada [39, 42]. Para sistemas lineares, as características de estabilidade podem ser definidas em termos de polos e zeros da função de transferência do sistema [42].

Estabilidade de entrada-limitada, saída limitada (BIBO)

Um sistema descrito por

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.34)$$

$$y = Cx + Du, \quad (3.35)$$

é BIBO estável se para condições iniciais nulas, $x(0) = 0$, entradas, u , limitadas produzem saídas, y , limitadas [11, 43]:

$$\forall V > 0 \exists C > 0 : x(0) = 0, \|u(t)\| < V, t \geq 0 \Rightarrow \|y(t)\| < C, t \geq 0$$

Seja, $G(s)$ a função de transferência do sistema definido pelas equações 3.34 e 3.35,

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{b_n s^{n-1} + b_{n-1} s^{n-2} + \dots + b_0}{s^n + a_{n-1} s^{n-1} + \dots + a_0} = \frac{b(s)}{a(s)}, \quad (3.36)$$

que se supõe estar na forma irredutível, ou seja, $a(s)$ e $b(s)$ não têm fatores (raízes) comuns. O sistema é BIBO estável se os polos da função de transferência do sistema estão todos em \mathbb{C}^- (semi-plano s esquerdo), ou seja, se os zeros do polinómio $a(s)$ possuem todos parte real negativa [42, 11].

Estabilidade segundo Lyapunov e estabilidade assintótica

A estabilidade interna de um sistema descrito por variáveis de estado corresponde á evolução do estado, quando a entrada, u , do sistema é nula, ou seja, quando a evolução do estado é dada por [11]:

$$\dot{x} = Ax. \quad (3.37)$$

Seja x^* um ponto de equilíbrio do sistema descrito pela equação 3.37, isto é, $x(t) \equiv x^*$ é uma trajetória do sistema.

O sistema é dito estável segundo Liapunov, se para toda a vizinhança δ , V_δ , de $x^* = 0$ existe uma vizinhança ε , V_ε , de $x^* = 0$, Figura 3.5, tal que:

$$x(0) \in V_\varepsilon \Rightarrow x(t) \in V_\delta, t \geq 0$$

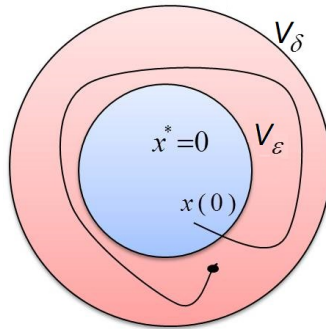


Figura 3.5: Estabilidade segundo Liapunov.

O sistema é dito assintoticamente estável se $x^* = 0$ é um ponto de equilíbrio Liapunov estável e

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^* = 0$$

O sistema é (internamente) estável se todas as trajetórias de $\dot{x} = Ax$ convergem para zero. Isto equivale ao facto de A ter todos os valores próprios com parte real negativa [11].

Relações entre os conceitos de estabilidade

Os conceitos de estabilidade estão relacionados como mostrados na Figura 3.6. Como os polos da função de transferência do sistema descrito pelas equações 3.34 e 3.35 são os valores próprios da matriz A do sistema,

$$\text{estabilidade assintótica} \Rightarrow \text{estabilidade BIBO}$$

no entanto, o recíproco não se verifica, pois os valores próprios da matriz A do sistema não são necessariamente os polos da função de transferência do sistema dada por (3.9),

uma vez que, pode haver cancelamento de polos e zeros [11].

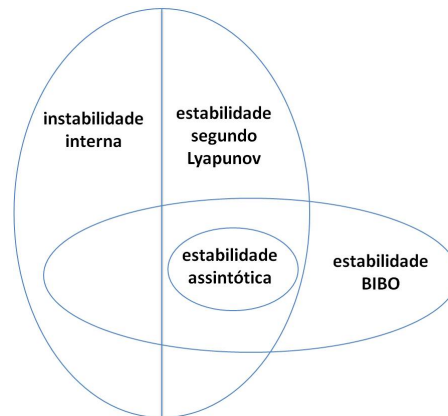


Figura 3.6: Relações entre os conceitos de estabilidade (Adaptado de [11]).

3.2.2 Observabilidade e controlabilidade

Embora a maioria dos sistemas físicos seja controlável e observável, os modelos matemáticos podem não possuir estas propriedades, assim, torna-se necessário conhecer as condições nas quais um sistema é observável e controlável [39, 10]. Os conceitos de controlabilidade e observabilidade foram introduzidos por Kalman em 1960 [9, 10, 11, 44].

Controlabilidade

O conceito de controlabilidade refere-se à possibilidade de transferir o estado de um sistema de um certo ponto para qualquer outro ponto do estado num intervalo de tempo finito [9, 39].

Seja o sistema dinâmico dado por

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.38)$$

onde x é o vetor de estado, u é o sinal de entrada e A e B são matrizes de dimensões compatíveis, $n \times n$ e $n \times 1$ respetivamente [9, 10, 39].

Definição

O estado de um sistema descrito pela equação 3.2.2 é dito **controlável** se existir um sinal de controlo u sem limitações capaz de transferir o estado inicial $x(0)$ para o estado $x(T)$ num intervalo de tempo finito $0 \leq t \leq T$ [11, 39, 41].

Teorema

Um sistema descrito pelas matrizes (A, B) é controlável, se e somente se, o *rank* da **matriz de controlabilidade** $C(n \times np)$ associada,

$$C = [B \ AB \ A^2B \ \dots \ A^{n-1}B] \quad (3.39)$$

é igual a n [9, 39, 44].

Observabilidade

O conceito de observabilidade refere-se à capacidade de se determinar a variável de estado a partir das entradas e das saídas de um sistema, assim, este conceito torna-se muito importante porque, na prática, uma das maiores dificuldades encontradas no controlo por realimentação do estado é o facto de algumas variáveis de estado não estarem diretamente acessíveis para medição [39, 9], por exemplo, aquando da medição do bloqueio neuromuscular durante uma cirurgia a concentração de efeito do fármaco (variável de estado) não é diretamente acessível.

Considere-se o sistema com uma única entrada e uma única saída, descrito pelas seguintes equações

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.40)$$

$$y = Cx \quad (3.41)$$

onde x é o vetor de estado, u é o sinal de entrada, y é o sinal de saída e A , B e C são matrizes de dimensões $n \times n$, $n \times 1$ e $m \times n$, respetivamente. [9, 10, 39].

Definição

O estado de um sistema descrito pela equação 3.2.2 é dito **observável** se, dado o controlo $u(t)$, o estado inicial $x(0)$ pode ser determinado a partir da observação de $u(t)$ e $y(t)$ durante um intervalo de tempo finito $0 \leq t \leq T$ [11, 39, 41].

Teorema

O sistema descrito pelas equações 3.2.2 e 3.2.2 é observável, se e somente se, o *rank* da **matriz de observabilidade** O , associada

$$O = \begin{pmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{pmatrix} \quad (3.42)$$

é igual a n [39, 11]. Assim, para uma matriz de controlabilidade com dimensão $n \times n$, o sistema é observável quando o determinante de O for não-nulo [39].

3.3 Controlo por realimentação do estado

3.3.1 Realimentação estática por colocação de polos

A colocação de polos por realimentação estática do estado consiste na escolha de uma matriz de ganhos adequada para a realimentação do estado, de modo a atribuir um conjunto de posições desejadas para os polos do sistema em malha fechada, modificando, assim, a dinâmica do sistema [10, 39, 45]. Uma condição necessária para a aplicação desta técnica é a que o sistema tem de ser completamente controlável [11, 9].

Nesta técnica de controlo, assume-se que todos os elementos do vetor de estado estão à nossa disposição [10].

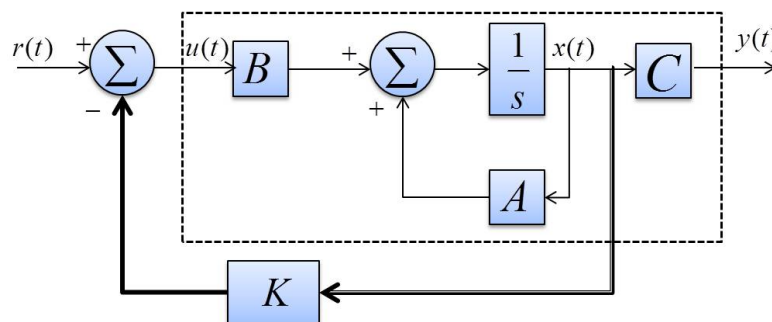


Figura 3.7: Realimentação de estados de um sistema descrito pelas equações 3.47 e 3.48.

Seja a representação em variáveis de estados do sistema inicial [39, 10]:

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.43)$$

$$y = Cx. \quad (3.44)$$

A equação característica deste sistema é

$$\det(sI - A) = s^n + a_1s^{n-1} + a_2s^{n-2} + \dots + a_n = 0. \quad (3.45)$$

A lei de realimentação do sistema é dada por

$$u = -Kx + r \quad (3.46)$$

em que, $K = [K_1 \ K_2 \ \dots \ K_n]$ é a matriz de ganhos de realimentação e r é a entrada de referência do sistema [9, 39]. Assumindo-se que o modelo de espaço de estados se encontra na forma canónica controlável substituindo o sinal de entrada u na equação 3.25, obtém-se o sistema de controlo dado pelas seguintes equações [10, 39]:

$$\dot{x} = (A - BK)x + Br \quad (3.47)$$

$$y = Cx. \quad (3.48)$$

Tendo em conta a estrutura especial da forma canónica controlável, verifica-se que a equação característica deste sistema em malha fechada é,

$$\det(sI - (A - BK)) = s^n + (a_1 + K_1)s^{n-1} + (a_2 + K_2)s^{n-2} + \dots + (a_n + K_n) = 0. \quad (3.49)$$

Atendendo às equações características do sistema em malha aberta e do sistema em malha fechada, equação 3.45 e equação 3.49 respetivamente, é possível verificar que, em ambos os casos, os valores próprios ou polos do sistema apenas dependem da matriz de estado, ou seja, apenas dependem da matriz A para o sistema inicial e da matriz $(A - BK)$ para o sistema de controlo.

Se as posições dos polos desejados resultarem na equação característica dada por

$$\alpha_c(s) = s^n + \alpha_1s^{n-1} + \alpha_2s^{n-2} + \dots + \alpha_n = 0, \quad (3.50)$$

os ganhos de realimentação necessários podem ser encontrados igualando os coeficientes das equações 3.45 e 3.49.

Fórmula de Ackermann

Uma forma útil para determinar a matriz de ganhos de realimentação K de sistemas com uma única entrada e uma única saída, como o descrito pelas equações 3.47 e 3.48, é através da fórmula de Ackermann [10, 39, 41]:

$$K = [0 \ \cdots \ 0 \ 1]C^{-1}\alpha_c(A) \quad (3.51)$$

onde

$$C = [B \ AB \ A^2B \ \cdots \ A^{n-1}B] \quad (3.52)$$

é a matriz de controlabilidade do sistema vista na secção 3.2.2 e $\alpha_c(A)$ é uma matriz definida como

$$\alpha_c(A) = A^n + \alpha_1 A^{n-1} + \alpha_2 A^{n-2} + \cdots + \alpha_n I \quad (3.53)$$

onde α_i são os coeficientes do polinómio característico desejado (equação 3.50) e n apresenta a ordem do sistema e o número de variáveis de estado. Esta fórmula tem a vantagem de não exigir que o sistema original esteja na forma canónica controlável.

3.3.2 Observadores/Estimadores e realimentação dinâmica

O procedimento discutido na secção anterior, pressupõe que todas as variáveis de estado podem ser medidas, isto é, que todas as componentes do vetor de estado são acessíveis, no entanto, na grande maioria das vezes, isto não acontece [10, 39, 11]. Assim, na prática, para efeitos de controlo produz-se uma estimativa, \hat{x} , do vetor de estado, x através da construção de um observador ou estimador [11].

Um observador/estimador de estado estima as variáveis de estado com base nas medições do sinal de entrada (sinal de controlo) e do sinal de saída. A construção de um observador/estimador para realimentação do sistema é sempre possível se o sistema for observável [9, 11]. A condição de observabilidade de um sistema foi discutida na secção 3.2.2.

Seja a representação em espaço de estados observável de um sistema dada por:

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.54)$$

$$y = Cx \quad (3.55)$$

e \hat{x} uma estimativa de x , então o estimador de estado em malha aberta é dado por [11, 9]:

$$\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + Bu \quad (3.56)$$

$$y = Cx \quad (3.57)$$

Conhecendo-se A , B e C , e a medição da entrada, u , e da saída, y , do sistema, a equação de estado em malha fechada do sistema é dada por [11, 9]:

$$\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + Bu + L(\hat{y} - y) \quad (3.58)$$

onde \hat{y} é o valor estimado do sinal de saída e L funciona como uma matriz de ponderação,

$$L = (l_1, l_2, \dots, l_n)^T.$$

Como a saída estimada do sistema é dada por

$$\hat{y} = C\hat{x}, \quad (3.59)$$

atendendo à equação 3.59, a equação 3.58 pode ser reescrita como:

$$\dot{\hat{x}} = (A - LC)\hat{x} + LCx + Bu. \quad (3.60)$$

O estimador em malha fechada (Figura 3.8) é então dado por:

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{\hat{x}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & 0 \\ LC & A - LC \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ \hat{x} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} B \\ B \end{pmatrix} u \quad (3.61)$$

$$\hat{y} = C\hat{x}. \quad (3.62)$$

Definindo-se o erro de estimação [10]

$$\tilde{x} = x - \hat{x}. \quad (3.63)$$

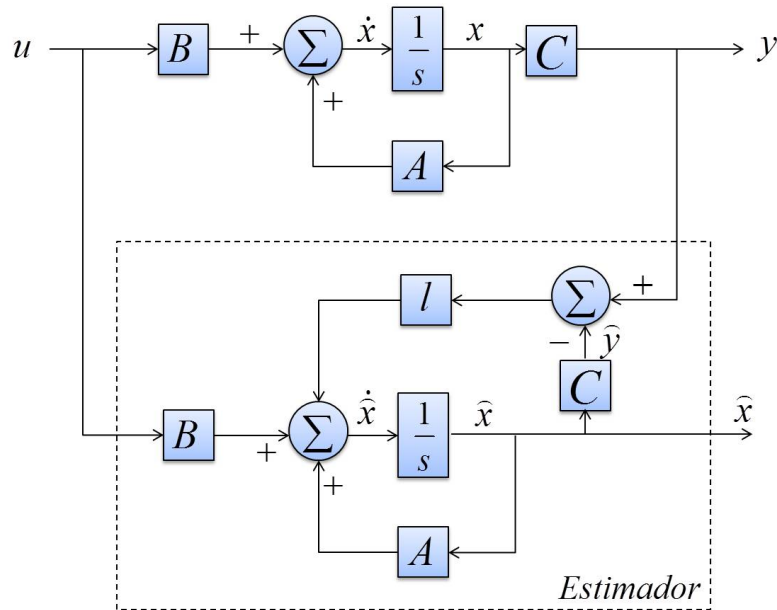


Figura 3.8: Diagrama de blocos do sistema e do observador/estimador de estado (Adaptado de [9]).

A derivada do erro é:

$$\dot{\tilde{x}} = \dot{x} - \dot{\hat{x}} = Ax + Bu - ((A - LC)\hat{x} + LCx + Bu). \quad (3.64)$$

Desenvolvendo a equação 3.64 obtém-se

$$\dot{\tilde{x}} = (A - LC)\tilde{x}. \quad (3.65)$$

Se os valores próprios de $(A - LC)$ tiverem parte real negativa, ou seja, o erro tende para zero

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{x} = 0.$$

Assim, o estado estimado converge sempre para o valor do estado real, qualquer que seja o valor do sinal de entrada u . Se o sistema (A, C) é observável é possível colocar arbitrariamente os polos do sistema, ou seja, os valores próprios de $(A - LC)$ através da escolha de L [10, 11, 9].

Fórmula de Ackermann

A matriz de ponderação, L , tal como a matriz de ganhos de realimentação, K , vista na secção 3.3.1, pode ser calculada pela fórmula de Ackermann desde que o sistema seja

observável [10]. A fórmula de Ackermann para determinar L é dada por

$$L = \alpha_e O^{-1}(A) \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (3.66)$$

onde

$$O = \begin{pmatrix} C & CA & CA^2 & \dots & CA^{n-1} \end{pmatrix} \quad (3.67)$$

é a matriz de observabilidade do sistema visto na secção 3.2.2 e $\alpha_e(A)$ é uma matriz definida como

$$\alpha_e(A) = A^n + \alpha_1 A^{n-1} + \alpha_2 A^{n-2} + \dots + \alpha_n I \quad (3.68)$$

onde α_i são os coeficientes do polinómio característico desejado (que deverá ter raízes em \mathbb{C}^- para que haja observação do estado) e n representa a ordem do sistema [10].

Realimentação a partir do estado estimado

Sendo \hat{x} é uma estimativa do estado, a lei de realimentação é dada por $u = -K\hat{x} + r$. Assim, substituindo a equação 3.43 (sistema inicial), tem-se

$$\dot{x} = Ax - BK\hat{x} + Br, \quad (3.69)$$

e, substituindo na equação 3.60, obtém-se

$$\begin{aligned} \dot{\hat{x}} &= (A - LC)\hat{x} + LCx - BK\hat{x} + Br \\ &= (A - LC - BK)\hat{x} + LCx + Br. \end{aligned} \quad (3.70)$$

Como mostrado no digrama de blocos da Figura 3.9, combinando as equações 3.69 e 3.70 obtém-se o sistema realimentado a partir do estado estimado. A combinação da lei de controlo e do estimador/observador é denominada compensação do sistema [10]. Assim, o sistema na forma matricial é dado por:

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{\hat{x}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & -BK \\ LC & A - LC - BK \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ \hat{x} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} B \\ B \end{pmatrix} r \quad (3.71)$$

$$y = \begin{pmatrix} C & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ \hat{x} \end{pmatrix} \quad (3.72)$$

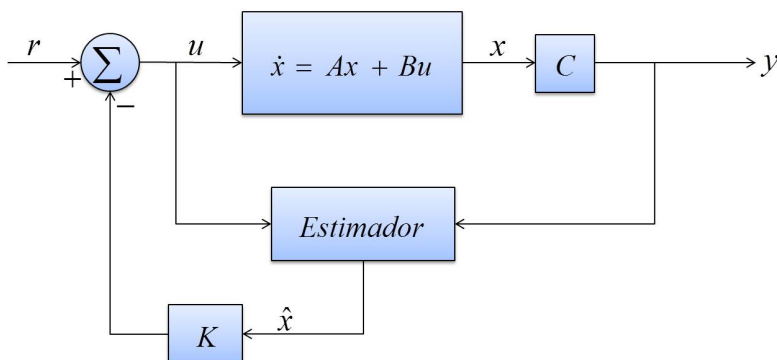


Figura 3.9: Diagrama de compensação do estado (Adaptado de [10]).

Atendendo à equação do erro 3.63, a equação 3.69 pode ser reescrita como:

$$\dot{x} = (A - BK)x + BK\tilde{x} + Br. \quad (3.73)$$

O sistema descrito pelas equações 3.71 e 3.72 é equivalente ao sistema em malha fechada descrito em função das variáveis de estado do sistema e do erro da estimação. Assim, atendendo as equações 3.61 e 3.73, tem-se

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{\tilde{x}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A - BK & BK \\ 0 & A - LC \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ \tilde{x} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} B \\ 0 \end{pmatrix} r \quad (3.74)$$

$$y = \begin{pmatrix} C & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ \tilde{x} \end{pmatrix}. \quad (3.75)$$

A equação caraterística do sistema acima descrito é:

$$\det(sI - A + BK)\det(sI - A + LC) = 0. \quad (3.76)$$

Logo, conclui-se, que os polos da equação 3.76 são a união dos polos do sistema regulador com os polos do estimador [9, 11].

Para um bom desempenho do sistema, a resposta dinâmica do erro definida pela equação 3.65 deve ser mais rápida do que a resposta do próprio sistema, ou seja, os valores próprios $(A - LC)$ do observador, devem ter parte real mais negativa que os

valores próprios ($A - BK$) do sistema [10, 9].

3.4 Seguimento de referência

Considere-se um modelo de espaço de estado do processo a controlar dado por

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.77)$$

$$y = Cx \quad (3.78)$$

onde x é o vetor de estado, u é o sinal de entrada e y é o sinal de saída.

Para que o sistema definido pelas equações 3.77 e 3.78 siga uma determinada referência constante u^* , as entradas de referência do processo a controlar descritas (no domínio das frequências) por [46, 47]:

$$U(s) = \frac{u^*}{s} \quad (3.79)$$

$$Y(s) = G(s)U(s) \quad (3.80)$$

onde $G(s)$ é a função de transferência do sistema definida na secção 3.1.1 e é constante.

A saída de referencia y^* é dada por:

$$\begin{aligned} y^* &= \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) \\ &= \lim_{s \rightarrow 0} sG(s) \frac{u^*}{s} \\ &= G(0)u^* \end{aligned} \quad (3.81)$$

logo sendo $G(0) \neq 0$, ou seja, se a função de transferência $G(0)$ não tiver zeros em $s = 0$, tomando

$$u^* = G(0)^{-1}y^* \quad (3.82)$$

obtém-se $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) \Rightarrow y^*$ como desejado.

3.5 Seleção de Polos

A localização dos polos determina o comportamento dinâmico de um sistema [41], assim, a escolha da localização dos valores próprios de malha fechada é uma das decisões

principais a ser tomada na síntese de um controlador.

A atribuição de valores próprios para sistemas de ordem superior a 2 no projeto de realimentação do estado é um processo consideravelmente mais complexo quando comparado com a atribuição de polos (vetores próprios) para sistemas de segunda ordem. No entanto, em sistemas de realimentação mais complexos (sistemas com ordem elevada) a resposta é muitas vezes caracterizada por valores próprios dominantes de segunda ordem [41]. Desta forma, é necessário analisar o desempenho de sistemas de segunda ordem.

Desempenho de um sistema de segunda ordem

Um sistema de segunda ordem em malha fechada pode ser representado, de forma geral, pela seguinte função de transferência no domínio s :

$$Y(s) = \frac{w_n^2}{s^2 + 2\zeta w_n s + w_n^2} U(s) \quad (3.83)$$

onde w_n é a frequência natural⁴ e ζ é o fator de amortecimento⁵ [9, 39]. A resposta deste sistema, pode ser classificada de acordo com o valor do parâmetro ζ em:

1. subamortecida quando $0 \leq \zeta \leq 1$;
2. criticamente amortecida para $\zeta = 1$;
3. superamortecida quando $\zeta > 1$ [11].

Para uma entrada ao degrau unitário $U(s) = 1/s$, a equação 3.5 pode ser reescrita como

$$Y(s) = \frac{w_n^2}{(s^2 + 2\zeta w_n s + w_n^2)s}. \quad (3.84)$$

Para $0 \leq \zeta < 1$, a função de transferência 3.5 tem um par de polos conjugados da forma $-\zeta w_n \pm j w_n \sqrt{1 - \zeta^2}$, sendo a sua resposta transitória obtida a partir da transformada de Laplace inversa, dada por [39]:

$$y(t) = 1 - \frac{1}{\sqrt{1 - \zeta^2}} e^{-\zeta w_n t} \text{sen}(\sqrt{1 - \zeta^2} w_n t + \cos^{-1} \zeta). \quad (3.85)$$

⁴A frequência natural ou frequência própria, característica de cada sistema, é definida como a frequência com a qual o sistema oscila na frequência livre.

⁵O fator de amortecimento é um parâmetro adimensional e não depende da ordem de grandeza dos parâmetros do sistema. É definido como a relação entre a constante de amortecimento do sistema e a constante de amortecimento crítica: $\zeta = \frac{c}{c_c}$.

A resposta transitória deste sistema de segunda ordem para diferentes valores do fator de amortecimento ζ com frequência natural $w_n = 1$ está representada na Figura 3.10a e na Figura 3.11. A Figura 3.10b mostra as respectivas posições dos polos em malha fechada.

Pela análise da Figura 3.10 verifica-se que à medida ζ diminui, as raízes da respectiva função de transferência tendem para o eixo imaginário, e resposta torna-se crescentemente oscilatória. É ainda de notar, que quando $\zeta = 1$ as raízes da função de transferência são reais, o sistema tem dois polos ambos em -1.

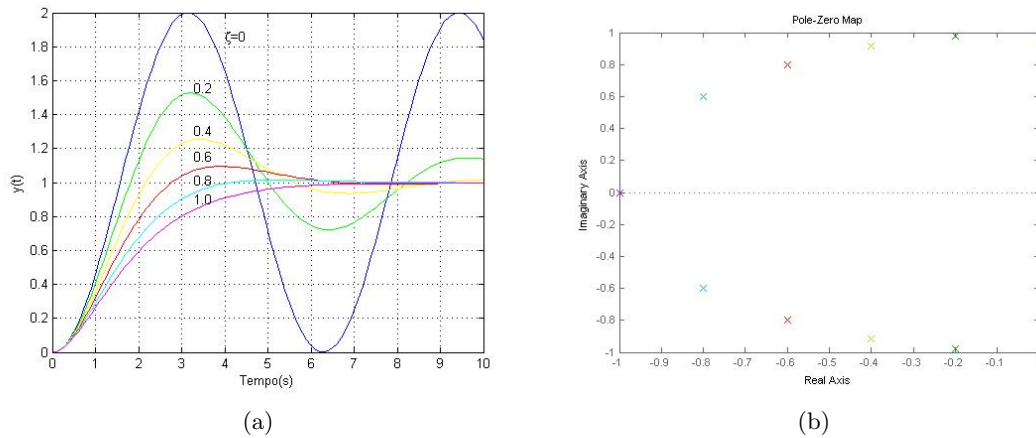


Figura 3.10: (a) Resposta ao degrau unitário para diferentes valores de ζ e $w_n = 1$. (b) Posicionamento dos polos da função de transferência para diferentes valores de ζ e $w_n = 1$.

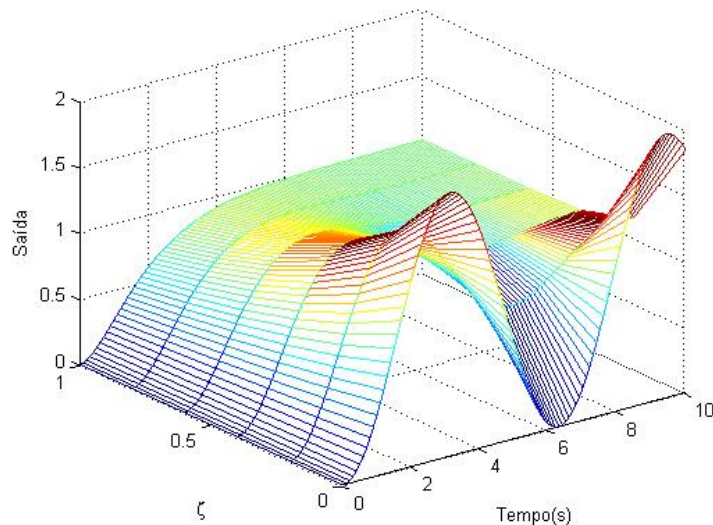


Figura 3.11: Resposta ao degrau unitário em função de ζ e $w_n t$ quando $w_n = 1$.

As características de desempenho desejadas de um sistema de controlo são em muitos casos especificadas em termos de grandezas no domínio do tempo, uma vez que, na grande maioria dos casos, os sistemas reais são sistemas no domínio do tempo. Assim, é comum padronizar-se medidas de desempenho da resposta transitória de um sistema a uma excitação ao degrau. As medidas de desempenho padronizadas são: tempo de atraso, t_d , tempo de subida, t_r , tempo de pico, t_p , máximo valor de ultrapassagem, M_p e tempo de assentamento, t_s [9, 39, 48]. Estas especificações de regime transitório estão mostradas graficamente na Figura 3.12, e descritas abaixo para sistemas subamortecidos.

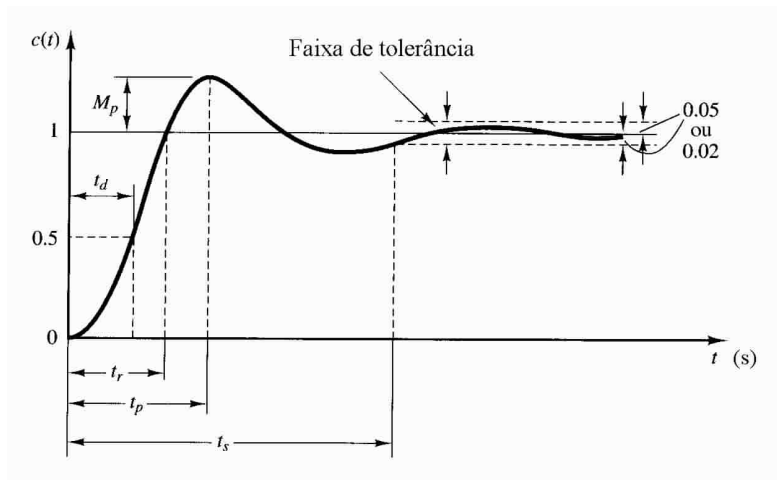


Figura 3.12: Curva-padrão da resposta ao degrau de um sistema de controlo [9].

1. **Tempo de atraso, t_d** : tempo necessário para que a resposta alcance, pela primeira vez, a metade do valor final.
2. **Tempo de subida, t_r** : tempo necessário para que a resposta ao degrau passe de 10% a 90% do seu valor final,

$$t_r = \frac{1}{w_d} \tan^{-1} \frac{w_d}{-\sigma} \quad (3.86)$$

onde $w_d = w_n \sqrt{1 - \zeta^2}$ é denominada frequência natural amortecida e $\sigma = w_d \zeta (\sqrt{1 - \zeta^2})^{-1}$.

3. **Tempo de pico, t_p** : tempo necessário para que a resposta alcance o primeiro pico de ultrapassagem como se pode ver na Figura 3.12, assim, o tempo de pico corresponde ao meio ciclo de frequência da oscilação amortecida,

$$t_p = \frac{\pi}{w_d} \quad (3.87)$$

sendo $w_d = w_n \sqrt{1 - \zeta^2}$.

4. **Máximo valor de ultrapassagem, M_p :** o máximo valor de ultrapassagem ocorre no instante de pico, isto é, em $t = t_p$,

$$M_p = e^{-(\zeta/\sqrt{1-\zeta^2})\pi}. \quad (3.88)$$

O valor máximo de ultrapassagem percentual, $U.P$, é então, $100e^{-(\zeta/\sqrt{1-\zeta^2})\pi}$ e indica diretamente a estabilidade relativa do sistema.

5. **Tempo de assentamento, t_s :** o tempo de assentamento ou tempo de acomodação é o tempo necessário para que a resposta do sistema alcance valores dentro de uma certa faixa percentual e aí permaneça. O intervalo de valores dentro da faixa é normalmente especificado para 2% ou 5% do valor final (Figura 3.12). Para o critério de 2%,

$$t_s = \frac{4}{\zeta w_n}, \quad (3.89)$$

para o critério de 5%,

$$t_s = \frac{3}{\zeta w_n}. \quad (3.90)$$

A rapidez da resposta do sistema de controlo é medida pelo tempo de subida, t_r , e pelo tempo de pico, t_p [39], no entanto, se o sistema for superamortecido o t_p não é um índice útil. No tempo de acomodação, t_s , a escolha de que percentagem utilizar no critério de erro pode ser determinada a partir dos objetivos do sistema de controlo em questão [39, 9].

Pólos dominantes

Um par complexo conjugado de valores próprios λ, λ^* é um par de polos dominantes se tem a menor taxa de amortecimento em comparação com os outros valores próprios do sistema em malha fechada. A taxa de amortecimento de um valor próprio complexo, λ , de um sistema com valores próprios $\lambda_i, i = 1, 2, \dots, n$ em que n é o número de polos do sistema, é definida por [41]:

$$\zeta = \frac{-\text{Re } \lambda}{|\lambda|}. \quad (3.91)$$

Assim, pode-se escolher os polos de malha fechada para um sistema de ordem superior

a 2, como um par desejado de polos dominantes de segunda ordem e selecionar o resto dos valores próprios para ter partes reais correspondentes aos modos suficientemente amortecidos (polos mais rápidos, ou seja, polos com um coeficiente de amortecimento, ζ , maior que o do par dominante) de tal forma que, a resposta do sistema vai se aproximar da resposta de um sistema de segunda ordem com um desempenho razoável [10, 41].

Capítulo 4

Sistema para controlo automático do NMB

Tradicionalmente, a administração de relaxantes musculares para atingir o bloqueio neuromuscular do paciente durante uma intervenção cirúrgica é realizada pelo anestesista, que de acordo com a sua experiência profissional, determina a dose adequada de bolus inicial (injeção rápida de um agente de bloqueio neuromuscular, dada com o intuito de criar paralisia muscular num curto espaço de tempo) bem como a quantidade de dosagem manutenção de modo a que o paciente mantenha o nível de bloqueio neuromuscular adequado durante a cirurgia. No entanto, devido à falta de conhecimento entre a interação fármaco-corpo e, devido à alta variabilidade farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), esta prática pode causar sobredosagem e provocar efeitos colaterais indesejáveis e mesmo graves [49, 14]. Esta falta de conhecimento, e a administração excessiva de fármacos pode ser resolvido com técnicas de controlo automático para a administração de fármacos durante o procedimento cirúrgico.

Este capítulo consiste no desenvolvimento de um sistema de controlo para o bloqueio neuromuscular (NMB¹) por conjugação de um mecanismo de colocação de polos com um processo de TCI, a metodologia utilizada para desenhar o controlador é especificada no Capítulo 3. O controlador é concebido utilizando um modelo nominal obtido através de uma base de dados real composta por 50 modelos do NMB e a avaliação do desempenho individual de cada modelo do NMB em malha fechada. Os modelos que constituem a base de dados utilizada, foram concebidos através de dados recolhidos por colaboradores

¹Neuromuscular blockade

do projeto GALENO² durante intervenções cirúrgicas em que o NMB foi induzido pelo fármaco rocurónio.

4.1 Modelo para o NMB

Um modelo que permite descrever o efeito de um agente de bloqueio neuromuscular no corpo humano é identificado em [50]. Este modelo é dividido em duas partes: a dinâmica linear e a não linearidade estática como mostrado na Figura 4.1.

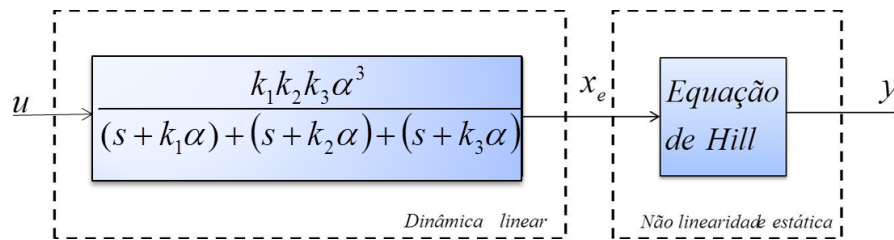


Figura 4.1: Diagrama de blocos do modelo do bloqueio neuromuscular.

A parte linear, dinâmica, pode ser descrita como um modelo de três 3 compartimentos como mostrado na Figura 4.2, em que o compartimento 1 e o compartimento 2 representam o modelo farmacocinético, ou seja, representa a concentração de fármaco presente no sangue, e o compartimento 3 representa o compartimento efeito, isto é, representa a quantidade de fármaco com efeito no paciente (farmacodinâmica do fármaco) [51]. A descrição de sistemas compartimentais bem como as características que lhe estão associadas encontram-se no apêndice A.

O modelo aqui apresentado para o bloqueio neuromuscular possui quatro parâmetros k_1 , k_2 , k_3 e α que são parâmetros dependentes de cada paciente, isto é, são parâmetros que devem ser identificados para cada paciente em particular. [50, 51]. O modelo farmacocinético que relaciona a taxa de infusão, $u(t)$ [$\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$], do fármaco com a concentração de fármaco presente em cada compartimento i , $x_i(t)$ [$\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$] [50, 51, 52], pode ser representado no modelo de espaço de estados pelas seguintes equações:

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{pmatrix} (t) = \begin{pmatrix} -k_3\alpha & 0 & 0 \\ k_2\alpha & -k_2\alpha & 0 \\ 0 & k_1\alpha & -k_1\alpha \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} (t) + \begin{pmatrix} k_3\alpha \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u(t) \quad (4.1)$$

²GALENO - Modelação e controlo para administração personalizada de fármacos. Projeto que conta com a colaboração do Hospital Santo António e do Hospital Pedro Hispano e tem como objetivo a formulação de sistemas de controlo e administração automática de fármacos

$$x_e(t) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} (t) \quad (4.2)$$

onde α é um parâmetro adimensional e k_i ($i = 1,2,3$) tem como unidade: min^{-1} , e $x_e(t)$ é a concentração de fármaco no compartimento de efeito (compartimento 3) da Figura 4.2.

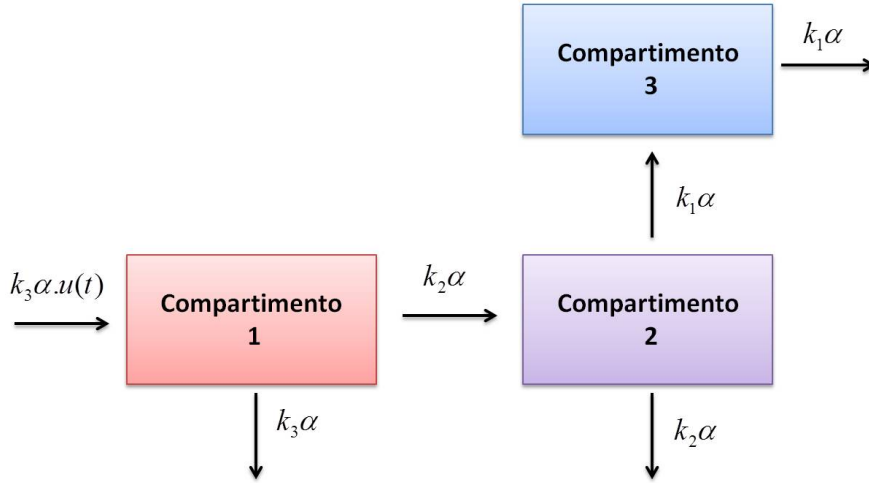


Figura 4.2: Diagrama de blocos do modelo compartimental do bloqueio neuromuscular.

Como dito anteriormente, os parâmetros k_i ($i = 1,2,3$) são dependentes de cada paciente, no entanto, com base no conhecimento prévio sobre a população de pacientes bons resultados são obtidos quando os parâmetros k_1 , k_2 e k_3 são fixos [51]. Visando as melhores respostas, os parâmetros k_i ($i = 1,2,3$) são fixados em 1, 4 e 10 respetivamente como em [50, 53]. Assim, apenas é necessário identificar o parâmetro α para cada paciente em particular.

A não linearidade estática do modelo que relaciona a concentração de efeito, $x_e(t)$, e o nível de efeito do bloqueio neuromuscular, $r(t)$, é matematicamente representada pela equação de Hill [50, 53], como

$$r(t) = \frac{r_0}{1 + \left(\frac{x_e(t)}{EC_{50}(t)} \right)^\gamma} \quad (4.3)$$

onde, $r_0(t)$ é o efeito (NMB) à concentração zero, ou seja é o valor do grau de NMB quando não há qualquer concentração de relaxante muscular no organismo e tem valor 100 (corresponde a atividade muscular total) [19, 27, 54]; γ é o parâmetro a identificar

para cada paciente; $x_e(t)$ [$\mu g.ml^{-1}$] é a saída da dinâmica linear do modelo (correspondente a concentração de efeito); e $EC_{50}(t)$ [$\mu g.ml^{-1}$] é a concentração correspondente a metade do efeito do relaxante neuromuscular, esta variável é uma constante de normalização que é mantida constante durante as simulações de forma semelhante conforme em [50, 53, 12]. Para o fármaco rocurónio (relaxante muscular do tipo não-despolarizante), esta variável tem valor fixo em 1.

4.1.1 Representação da função de transferência

A dinâmica linear do modelo do bloqueio neuromuscular (NMB) descrito pelas equações de estado, equações 4.1 e 4.2, pode ser representada matematicamente por uma função de transferência, aplicando a transformada de Laplace a $\dot{x}(t)$ e $x_e(t)$ como mostrado na secção 3.1.1. A função de transferência da dinâmica linear do modelo do NMB é:

$$X_e(s) = \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha^3}{(s + k_1 \alpha)(s + k_2 \alpha)(s + k_3 \alpha)} U(s) \quad (4.4)$$

onde, $X_e(s)$ é a transformada de Laplace da saída, x_e , em tempo contínuo [50, 12] da parte linear do diagrama de blocos do modelo do bloqueio neuromuscular mostrado na Figura 4.1; e $U(s)$ é a transformada de Laplace do sinal de entrada $u(t)$ (taxa de infusão de relaxante muscular).

A função de transferência da parte linear do modelo do NMB (malha aberta), $X_e(s)$, equação 4.4, mostra que o modelo do NMB não tem zeros e tem três polos em $s = -k_1 \alpha$, $s = -k_2 \alpha$ e $s = -k_3 \alpha$.

4.1.2 Propriedades estruturais do modelo do NMB

Definidas as propriedades estruturais de um sistema no capítulo anterior, é necessário verificar se o modelo em estudo para o controlo automático do bloqueio neuromuscular (NMB) é um sistema estável, controlável ou observável.

Estabilidade

Como definido na secção 3.2.1, um sistema é estável, se os polos da função de transferência tem todos parte real negativa, ou seja, os polos do sistema encontram-se todos no smi-plano s esquerdo. Como visto anteriormente, o modelo do NMB tem três polos em $s = -k_1 \alpha$, $s = -k_2 \alpha$ e $s = -k_3 \alpha$; como os parâmetros k_i ($i=1,2,3$) e o parâmetro α

são sempre reais e positivos, o modelo do NMB é estável.

Controlabilidade

A parte linear do sistema é descrita pelas seguintes equações:

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} -k_3\alpha & 0 & 0 \\ k_2\alpha & -k_2\alpha & 0 \\ 0 & k_1\alpha & -k_1\alpha \end{pmatrix} x + \begin{pmatrix} k_3\alpha \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u$$

$$x_e = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} x$$

Atendendo à condição suficiente para que um sistema seja controlável na secção 3.2.2, e calculando as matrizes, AB e A^2B , tem-se:

$$B = \begin{pmatrix} \alpha k_3 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad AB = \begin{pmatrix} -\alpha^2 k_3^2 \\ \alpha^2 k_2 k_3 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad A^2B = \begin{pmatrix} -\alpha^3 k_3^3 \\ -\alpha k_3(\alpha^2 k_2^2 + k_3 \alpha^2 k_2) \\ \alpha^3 k_1 k_2 k_3 \end{pmatrix}.$$

Calculando matriz de controlabilidade, $C = [B \ AB \ A^2B \ \dots \ A^{n-1}B]$, obtém-se,

$$C = \begin{pmatrix} \alpha k_3 & -\alpha^2 k_3^2 & -\alpha^3 k_3^3 \\ 0 & \alpha^2 k_2 k_3 & -\alpha k_3(\alpha^2 k_2^2 + k_3 \alpha^2 k_2) \\ 0 & 0 & \alpha^3 k_1 k_2 k_3 \end{pmatrix}.$$

O determinante da matriz C , é:

$$\det(C) = \det \begin{pmatrix} \alpha k_3 & -\alpha^2 k_3^2 & -\alpha^3 k_3^3 \\ 0 & \alpha^2 k_2 k_3 & -\alpha k_3(\alpha^2 k_2^2 + k_3 \alpha^2 k_2) \\ 0 & 0 & \alpha^3 k_1 k_2 k_3 \end{pmatrix} = \alpha^6 k_1 k_2^2 k_3^3.$$

Como a matriz de controlabilidade obtida, é uma matriz $n \times n$, e o de determinante de C , é não-nulo, o sistema em estudo é controlável.

Observabilidade

Atendendo agora à condição suficiente para que um sistema seja observável descrita na secção 3.2.2, tem-se:

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad CA = \begin{pmatrix} 0 & \alpha k_1 & -\alpha k_1 \end{pmatrix},$$

e

$$CA^2 = \begin{pmatrix} -\alpha^2 k_1 k_2 & -\alpha^2 k_1^2 - k_2 \alpha^2 k_1 & \alpha^2 k_1^2 \end{pmatrix},$$

assim, a matriz de controlabilidade é dada por :

$$O = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & \alpha k_1 & -\alpha k_1 \\ -\alpha^2 k_1 k_2 & -\alpha^2 k_1^2 - k_2 \alpha^2 k_1 & \alpha^2 k_1^2 \end{pmatrix}.$$

O determinante da matriz de observabilidade é, O , é:

$$\det(O) = \det \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & \alpha k_1 & -\alpha k_1 \\ -\alpha^2 k_1 k_2 & -\alpha^2 k_1^2 - k_2 \alpha^2 k_1 & \alpha^2 k_1^2 \end{pmatrix} = -\alpha^3 k_1^2 k_2.$$

Como a matriz de observabilidade tem dimensão $n \times n$ e o determinante de O é não-nulo, o sistema é observável.

Atendendo que o modelo do NMB é observável e controlável, é possível atribuir as posições dos polos desejados quando o sistema é adequadamente realimentado sendo também possível construir um observador/estimador para estimar as variáveis de estado do sistema que não estão acessíveis.

4.2 Modelo Nominal

O modelo nominal deve ser um modelo que represente bem as características essenciais da população, assim, neste caso, a escolha do modelo nominal que melhor represente o bloqueio neuromuscular (NMB) de pacientes submetidos a anestesia geral

requer informações *apriori* sobre o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco rocurónio.

Tal como visto na secção 4.1 a dinâmica do relaxamento muscular pode ser descrita por uma parte linear que relaciona a taxa de infusão, $u(t)$ do fármaco com a concentração de efeito, $x_e(t)$ do fármaco (farmacodinâmica) no paciente, seguida de uma parte não linear que relaciona a $x_e(t)$ do fármaco com a resposta, $r(t)$, induzida (NMB).

Existem 50 modelos numéricos disponíveis contidos numa base de dados R de pacientes submetidos a anestesia geral, aos quais foi administrado rocurónio para induzir o bloqueio neuromuscular (ver apêndice B). Desta forma, e tendo em vista a técnica de realimentação por colocação de polos, o modelo do paciente deve ser linear, e para isso será considerada a função de transferência que descreve a dinâmica linear do paciente descrita na secção 4.1.1:

$$X_e(s) = \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha^3}{(s + k_1 \alpha)(s + k_2 \alpha)(s + k_3 \alpha)} U(s) \quad (4.5)$$

onde k_1 , k_2 e k_3 são parâmetros fixados em 1, 4, e 10 respetivamente, e o parâmetro α é identificado para cada paciente em particular. As respostas em frequências dos 50 modelos disponíveis encontram-se representadas na Figura 4.3.

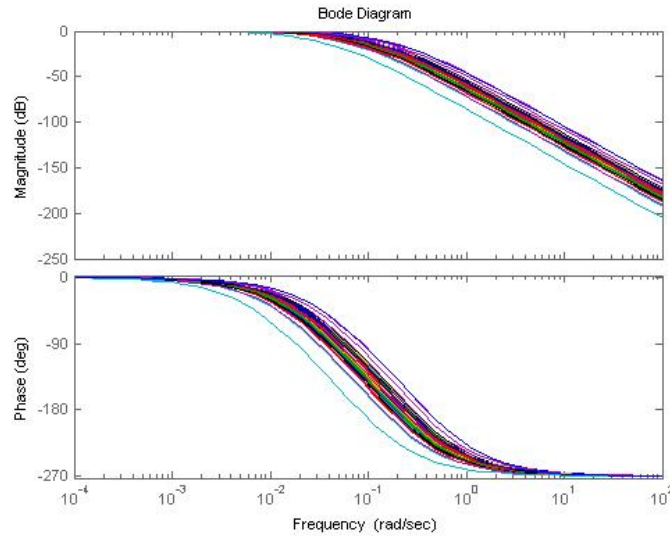


Figura 4.3: Diferentes respostas em frequência do conjunto dos 50 modelos lineares.

Neste trabalho o modelo nominal é descrito por um modelo de parâmetros médios, sendo que os parâmetros do modelo médio são obtidos pela média dos parâmetros, θ ,

Tabela 4.1: Parâmetros do modelo médio.

θ	θ_0
α	0.0307
k_1	1
k_2	4
k_3	10

dos 50 modelos individuais disponíveis para o fármaco rocurónio. A escolha do modelo nominal decorre da sua extrema simplicidade e, uma vez que, os parâmetros do modelo nominal são obtidos pela média parâmetros de um número significativo de modelos individuais (50), este deverá descrever as características essenciais da população. Os parâmetros do modelo nominal, θ_0 , encontram-se representados na Tabela 4.1 e a resposta em frequência do modelo nominal é mostrada na Figura 4.4. A Figura 4.5a mostra a dispersão dos valores de α para os 50 modelos reais, onde a linha a vermelho corresponde à mediana. A função de transferência do modelo nominal é daqui adiante designada por $X_{e_o}(s)$.

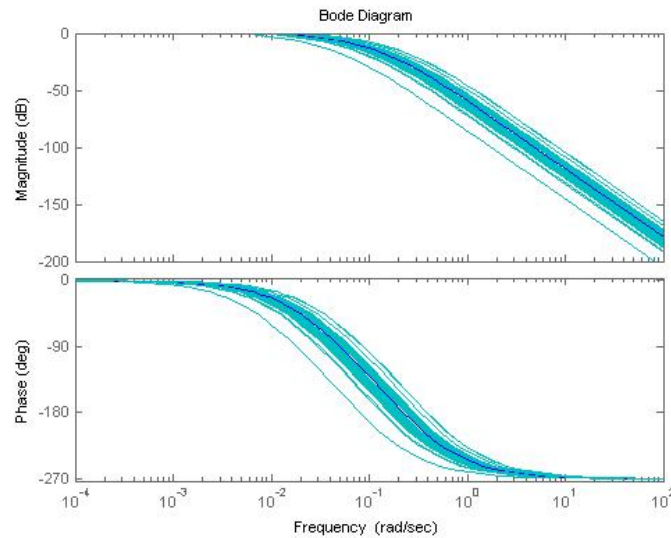


Figura 4.4: Diagrama de Bode dos modelos lineares em malha aberta com o modelo nominal. O modelo nominal está representado a azul escuro.

A parte não linear do modelo nominal do NMB que relaciona a saída da parte linear (concentração de efeito, x_e) com o nível de efeito do bloqueio neuromuscular é, tal como a parte linear, descrita por um modelo de parâmetros médios:

$$r_0(t) = \frac{100}{1 + \left(\frac{x_{e0}(t)}{EC_{50}(t)} \right)^{\gamma_0}} \quad (4.6)$$

em que $EC_{50}(t)$ toma o valor fixo de 1 para o fármaco rocurónio e $\gamma_0 = 1.8499$ (média de todos os parâmetros γ individuais). A dispersão dos valores de γ para os 50 modelos reais está mostrada na Figura 4.5b. A linha a vermelho corresponde à mediana.

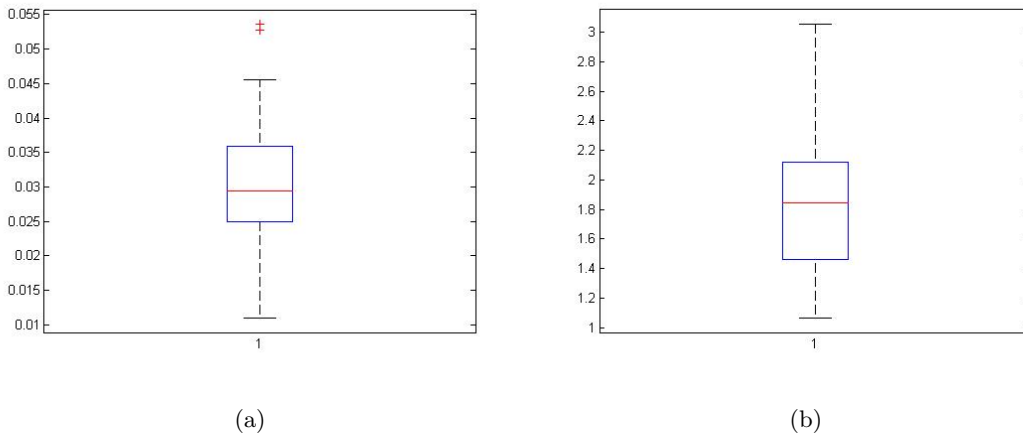


Figura 4.5: Dispersão dos parâmetros individuais dos 50 modelos reais do NMB para o fármaco rocurónio. (a) Dispersão dos valores de alfa; (b) Dispersão dos valores gama.

4.3 Síntese de um controlador para colocação dos polos para o NMB

Devido à natureza deste trabalho, o controlador deve ser adequado para todos os pacientes, ou seja, o controlador deve conseguir estabilizar todos os modelos do paciente e ao mesmo tempo deve possuir um tempo de resposta aceitável para cada um dos pacientes.

Neste trabalho, o controlador é concebido para o modelo nominal, e o seu desempenho e estabilidade vão ser testados em todos os modelos da base de dados R que dizem respeito a 50 pacientes (R_i , $i = 1, \dots, 50$) sujeitos a anestesia geral cujo o relaxante muscular administrado foi o rocurónio.

4.3.1 Realimentação estática e seleção de polos

A realimentação estática consiste em realimentar todos os estados do sistema através da escolha de uma matriz de ganhos de realimentação, K , adequada, onde é possível atribuir ao sistema em malha fechada um conjunto de polos desejados.

A matriz K é calculada para o modelo nominal através da função ACKER (Matlab-Control System Toolbox) que usa a fórmula de Ackermann, vista na secção 3.3.1. Deste modo, calcula-se o ganho de realimentação, K , para o sistema com uma única entrada

$$\dot{x} = Ax + Bu, \quad (4.7)$$

de acordo com a seguinte lei de controlo:

$$u = -Kx \quad (4.8)$$

que coloca os polos de malha fechada nos locais especificados.

A localização dos valores próprios desejados determina o comportamento da dinâmica do sistema em malha fechada. Como o modelo nominal em malha fechada possui três polos (sistema de terceira ordem), a função de transferência do sistema em malha fechada é parametrizada com dois polos dominantes conjugados e um polo real mais rápido (suficientemente amortecido). A seleção dos polos desejados é realizada analisando as características das respostas do sistema em diversas simulações computacionais, escolhendo os polos que obtiveram melhor desempenho baseado em critérios de tempo de assentamento e o valor máximo de ultrapassagem na resposta a um degrau.

Como visto na secção 3.5 o tempo de assentamento, T_s , e o valor máximo de ultrapassagem, M_p , são definidos pelas seguintes equações:

$$T_s = \frac{4}{\zeta w_n} \quad (4.9)$$

$$M_p = \frac{e}{(\zeta/\sqrt{1-\zeta^2})\pi} \quad (4.10)$$

onde w_n é a frequência natural e ζ é o fator de amortecimento [9, 39]. Neste trabalho, o controlador foi parametrizado com um fator de amortecimento $\zeta = 0.7$ e frequência natural $w_n = 0.1$ derivados do tempo de assentamento e máximo valor de ultrapassagem para a resposta desejada do sistema em malha fechada.

Estabilidade do Controlador

Após sintetizado o controlador nominal por realimentação do estado é necessário avaliar a estabilidade de todos os modelos realimentados do banco em estudo. A figura 4.6

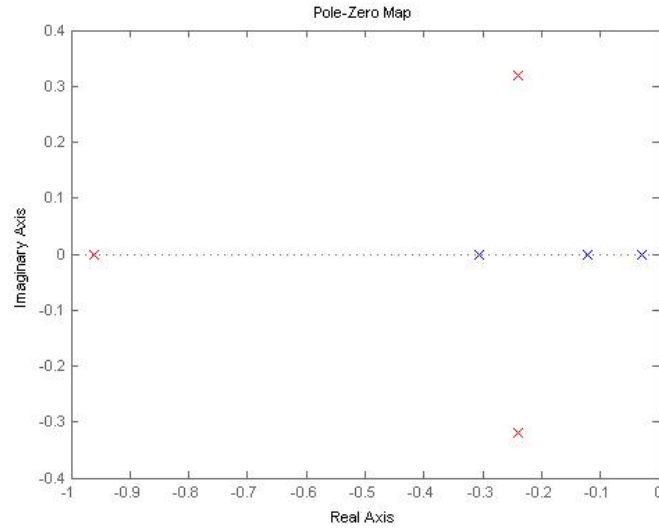


Figura 4.6: Representação dos polos do modelo nominal em malha aberta (azul) e em malha fechada (vermelho), no plano z .

mostra que, como seria de esperar, o modelo nominal em malha fechada tem todos os polos com parte real negativa, logo, este modelo é estável.

Ao lidar com modelos aproximados deve-se garantir a estabilidade do sistema sintetizado, ou seja, o controlador deve estabilizar não só o modelo nominal mas também todos os modelos da classe considerada. Assim, considerando-se uma incerteza, $(\Delta\alpha)$, associada ao parâmetro α do modelo nominal, α_0 , do NMB, tem-se

$$\alpha = \alpha_0 + \Delta\alpha. \quad (4.11)$$

Considerando-se que a lei de realimentação é dada por:

$$u = -Kx \quad (4.12)$$

e a equação do estado do modelo nominal em malha fechada é dado por:

$$\dot{x} = (A_{\alpha_0} - B_{\alpha_0}K)x, \quad (4.13)$$

logo, a matriz característica do sistema em malha fechada é dada por $A_{mf} = A_{\alpha_0} - B_{\alpha_0}K$.

Como visto anteriormente, os polos do sistema em malha fechada são dados por:

$$\det(\lambda I - A_{mf}) = 0. \quad (4.14)$$

Sendo as soluções da equação 4.14 λ_{1_0} , λ_{2_0} e λ_{3_0} os polos do sistema. Sabendo-se que,

$$(A_{\alpha_0} - B_{\alpha_0}K) = \alpha_0(A - BK), \quad (4.15)$$

$(A - BK)$ tem polos em $\frac{\lambda_{1_0}}{\alpha_0}$, $\frac{\lambda_{2_0}}{\alpha_0}$ e $\frac{\lambda_{3_0}}{\alpha_0}$. Assim, desenvolvendo o mesmo raciocínio anterior para um determinado α , sendo a matriz característica do sistema dada por

$$A_\alpha - B_\alpha K = \alpha(A - BK), \quad (4.16)$$

os polos do sistema são dados por $\frac{\alpha}{\alpha_0}\lambda_{1_0}$, $\frac{\alpha}{\alpha_0}\lambda_{2_0}$ e $\frac{\alpha}{\alpha_0}\lambda_{3_0}$. Uma vez que α é dado por:

$$\alpha = \alpha_0 + \Delta\alpha. \quad (4.17)$$

os polos do sistema são dados por,

$$\frac{\alpha_0 + \Delta\alpha}{\alpha_0}\lambda_{i_0}, \quad i = 1, 2, 3. \quad (4.18)$$

Como $|\Delta\alpha| \leq \alpha_0$, os novos polos do sistema vão ter sempre parte real negativa,

$$\left(1 + \frac{\Delta\alpha}{\alpha_0}\right)\lambda_{i_0} \leq 0 \quad i = 1, 2, 3. \quad (4.19)$$

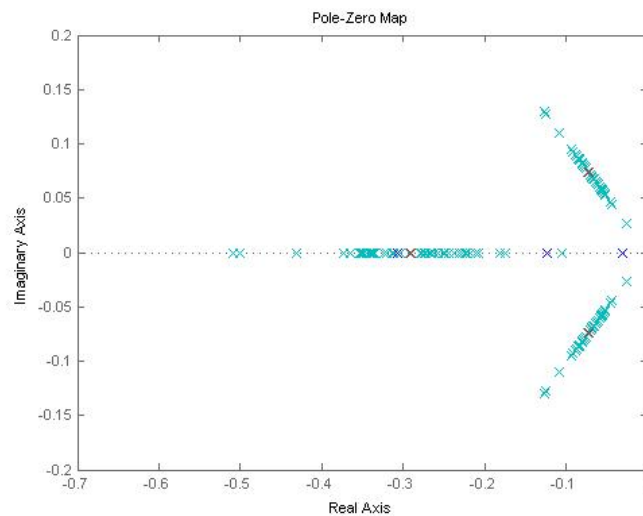


Figura 4.7: Representação dos polos de malha fechada dos 50 modelos reais aos quais foi aplicado o controlador sintetizado.

Conclui-se assim, que o controlador nominal estabiliza todos os modelos em estudo

independentemente do valor do parâmetro α . A Figura 4.7 mostra o que acontece aos polos e zeros do sistema quando o controlador é aplicado a todos os modelos reais disponíveis. Pela análise da mesma, confirma-se que o controlador consegue estabilizar todos os modelos reais da base de dados.

Na Figura 4.8 estão representadas as respostas ao degrau da parte linear e não linear do modelo nominal em malha aberta (sistema sem realimentação) e em malha fechada (sistema com realimentação). O sistema com realimentação encontra-se representado a vermelho.

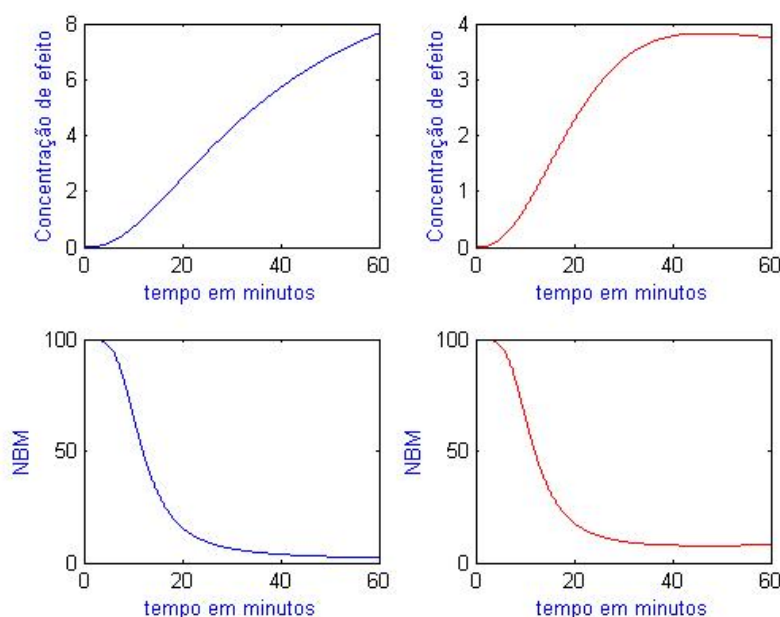


Figura 4.8: Resposta ao degrau (de amplitude 10) do modelo nominal em malha aberta (linha azul) e em malha fechada (linha vermelho).

4.3.2 Seguimento de referência

A figura 4.10 mostra as respostas ao degrau da parte linear (concentração de efeito) e não linear (NMB) do modelo NMB realimentado. Nas figuras 4.9 e 4.10 estão representadas tanto as respostas para o modelo nominal como para os 50 modelos da base de dados real R de pacientes submetidos a anestesia geral, aos quais foi administrado o fármaco rocurónio, quando é aplicado o controlador desenvolvido na secção 4.3.1. As respostas do modelo nominal encontram-se representadas a vermelho, e as respostas dos modelos reais encontram-se representadas a azul.

Nesta secção é introduzida uma referência ao sistema, ou seja, é intencionalmente estabelecido um sinal de entrada que representa o valor desejado da saída do sistema.

Neste caso a saída vai ser o nível de bloqueio neuromuscular desejado para que o paciente possa ser submetido a cirurgia sem qualquer complicação. O sinal de controlo vai assim ser calculado consoante o nível de NMB desejado, neste caso, a dose de relaxante muscular (rocurónio) que é necessário administrar ao paciente criando o bloqueio dos impulsos nervosos (paralisa). O seguimento de referência vai ser realizado pelo método do *Target Controlled Infusion (TCI)*.

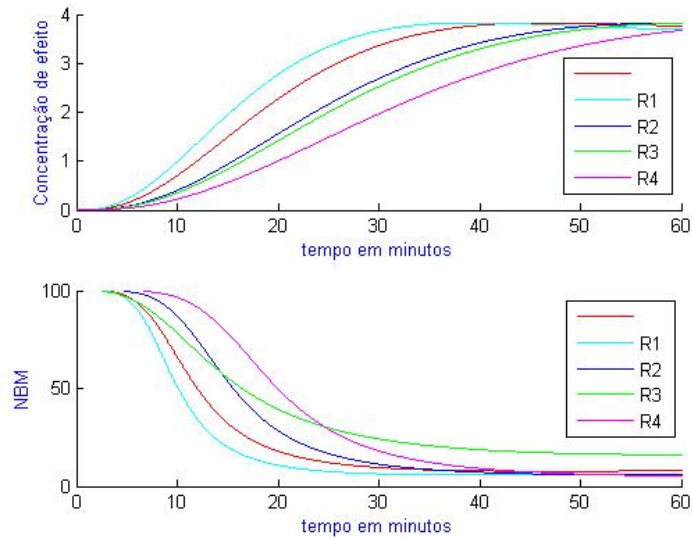


Figura 4.9: Respostas ao degrau (de amplitude 10) dos primeiros 4 modelos reais R_1 , R_2 , R_3 e R_4 da base de dados R , representados a azul, quando aplicado o controlador desenvolvido. A vermelho encontra-se representado o modelo nominal com realimentação estática.

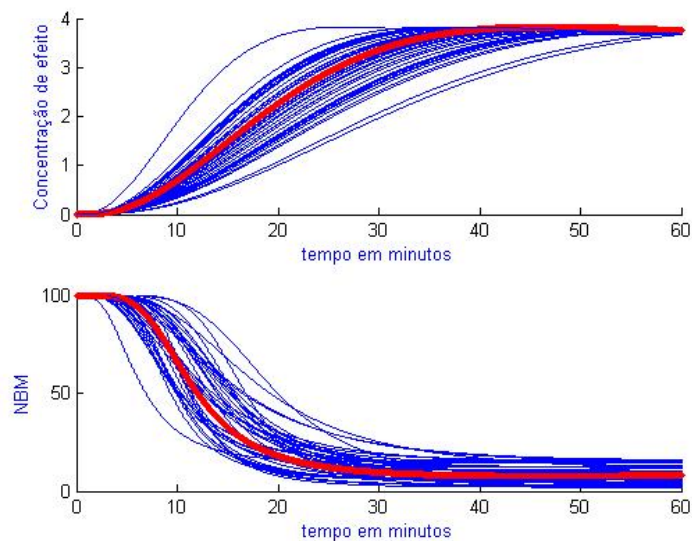


Figura 4.10: Respostas ao degrau (de amplitude 10) de todos os modelos da base de dados real R representados a azul, quando aplicado o controlador desenvolvido. A vermelho encontra-se representado o modelo nominal com realimentação estática.

Fundamentos do TCI

O TCI³ é uma técnica de infusão computadorizada, que tem sido amplamente usada com uma variedade de fármacos, para controlar o plasma teórico ou concentrações de efeito local, definindo uma meta para um determinado efeito anestésico desejado [19, 17]. De acordo com este método as doses de fármaco a administrar deverão ser constantes.

A administração segura e eficaz de fármacos anestésicos requer o conhecimento *a priori* das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas [46]. Os sistemas de TCI utilizam modelos farmacocinéticos, que descrevem matematicamente o processo de distribuição e eliminação do fármaco, para calcular a taxa de infusão de fármaco necessária para atingir a concentração de efeito desejada [55, 56, 57, 58].

Num sistema em que a função de transferência, G , é estável, quando a entrada é um degrau, isto é,

$$u(t) = u^*, \quad t \geq 0 \quad (4.20)$$

a saída do sistema, $w(t)$ é da forma [47],

$$w(t) = G(0)u^* + \tilde{w}(t), \quad t \geq 0 \quad (4.21)$$

onde $\tilde{w}(t)$, é tal que:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{w}(t) = 0. \quad (4.22)$$

Portanto,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = G(0)u^*. \quad (4.23)$$

Considerado, o modelo a parte linear do modelo para o NMB descrito na secção 4.1 que pode ser representado pela figura 4.11, onde a entrada $u(t)$ representa a dose de fármaco (a ser administrada a determinado paciente) e a saída $x_e(t)$ corresponde à concentração de fármaco.



Figura 4.11: Esquema representativo da parte linear do modelo para o NMB.

Para calcular a dose constante de fármaco que é necessário administrar, u^* , para

³Target Controlled Infusion

atingir e manter uma determinada concentração de efeito de referência, x_e^* o valor de u^* (dose de fármaco) calcula-se impondo que,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_e(t) = G(0)u^* = x_e^*, \quad (4.24)$$

ou seja,

$$u^* = \frac{1}{G(0)}x_e^*. \quad (4.25)$$

A figura 4.12 mostra o modelo para o bloqueio neuromuscular em malha aberta descrito na secção 4.1. Como referido anteriormente, o valor r é obtido a partir da equação 4.3, equação de Hill, via concentração de efeito x_e a partir da dose u administrada.

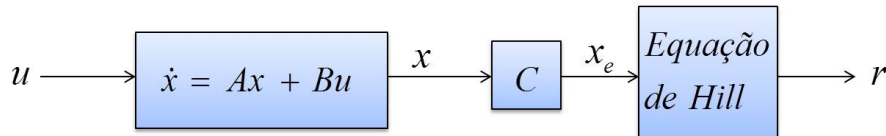


Figura 4.12: Modelo para o bloqueio neuromuscular em malha aberta.

Assim, atendendo à figura 4.12 e a equação 4.25 a dose constante de fármaco que é necessária administrar a determinado paciente para atingir um valor r^* de referência desejado é dada por:

$$u^* = \frac{1}{G(0)}x_e^* \quad (4.26)$$

sendo $G(0)$ é o ganho estático calculado pela função de transferência 3.9 deduzida no capítulo 3 como

$$G(0) = -CA^{-1}B, \quad (4.27)$$

onde A, B e C as matrizes do modelo de espaço de estados que descreve a parte linear do modelo para o NMB; a concentração de efeito x_e^* é obtida a partir do nível de bloqueio neuromuscular desejado r^* dado por:

$$r^* = \frac{100}{1 + (x_e^*)^\gamma}. \quad (4.28)$$

Seguimento de referência por TCI

Para que o controlador, mostrado na figura 4.13, siga uma determinada referência v , foi primeiramente calculada a dose de rocurónio u necessário administrar a um determinado paciente para atingir e manter um nível de bloqueio neuromuscular adequado (valor r de referência).

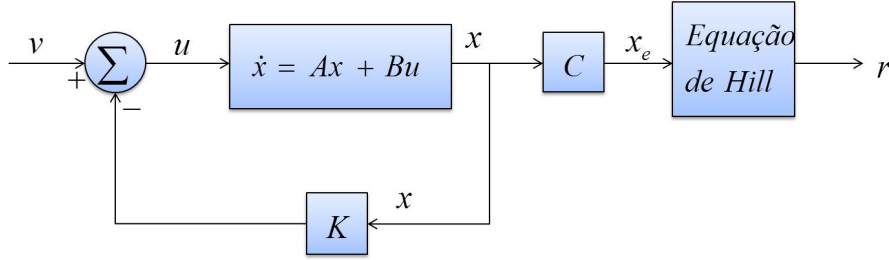


Figura 4.13: Esquema representativo do controlador do bloqueio neuromuscular com seguimento de referência.

Assim, atendendo à figura 4.13, tem-se (no domínio das frequências) que:

$$v = \frac{u^*}{s}, \quad (4.29)$$

degrau de amplitude u^* , e atendendo às equações 4.24 e 4.25 o valor de u^* para o modelo nominal é dado por:

$$u^* = \frac{1}{g_{mf}(0)} x_e^*, \quad (4.30)$$

onde, $g_{mf}(0)$ é o ganho em malha fechada do modelo nominal, e é dado por:

$$g_{mf}(0) = C(- (A - BK)^{-1})B. \quad (4.31)$$

Da mesma forma, se para um determinado paciente k , pretendermos que:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_e(t) = g_{mf}^k(0) u^*, \quad (4.32)$$

e tomarmos o valor u^* calculado para o modelo nominal (equação 4.30) teremos:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_e(t) = g_{mf}^k(0) \frac{1}{g_{mf}(0)} x_e^*. \quad (4.33)$$

O ganho em malha fechada para cada paciente k é dado por,

$$g_{mf}^k(0) = C(-(A_k - B_k K)^{-1})B_k, \quad (4.34)$$

onde:

$$A_k = \frac{\alpha_k}{\alpha_0} A$$

$$B_k = \frac{\alpha_k}{\alpha_0} B.$$

Substituindo as matrizes A_k e B_k na equação 4.34, tem-se:

$$\begin{aligned} g_{mf}^k(0) &= C \left(-\frac{\alpha_k}{\alpha_0} (A - BK)^{-1} \right) \frac{\alpha_k}{\alpha_0} B \\ &= C(-(A - BK)^{-1})B \\ &= g_{mf}(0). \end{aligned}$$

Como $g_{mf}^k(0) = g_{mf}(0)$, tem-se que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_e(t) = \frac{g_{mf}^k(0)}{g_{mf}(0)} x_e^* = x_e^*. \quad (4.35)$$

Considerando-se agora a saída não linear do modelo para o NMB, representada matematicamente por:

$$r(t) = \frac{r_0}{1 + \left(\frac{x_e}{EC_{50}} \right)^\gamma} \quad (4.36)$$

onde r_0 é o efeito (NMB) à concentração zero e tem valor 100 e EC_{50} é a concentração que corresponde a metade do efeito do relaxante muscular e toma valor 1 para o fármaco rocurónio. Assim, a equação anterior pode ser reescrita como:

$$r = \frac{100}{1 + x_e^\gamma} \quad (4.37)$$

sendo x_e a saída da parte linear, ou seja, a concentração de efeito. Assim, o nível de bloqueio neuromuscular desejado para cada paciente é dado por:

$$r^* = \frac{100}{1 + (x_e^*)^\gamma}. \quad (4.38)$$

Resolvendo a equação 4.38 em ordem a x_e^* , obtém-se a concentração de efeito de referência necessária para atingir e manter o nível de efeito NMB desejado.

$$x_e^* = \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)^{1/\gamma} \quad (4.39)$$

Substituindo x_e^* , calculado na equação 4.39, na equação 4.30 obtém-se a dose de rocurónio que é necessária administrar a um paciente para atingir e manter o nível de bloqueio neuromuscular desejado, r^* .

Na prática, não se espera até $t \rightarrow \infty$ para calcular o valor de r^* . Assim, calcula-se o valor aproximado de r^* , \tilde{r}^* , como sendo o valor aproximado do ponto de assentamento de r , isto é, calcula-se vendo quando

$$r(t+1) - r(t) < \varepsilon$$

onde, o valor de ε é um valor escolhido. Por isso não temos o verdadeiro valor de \tilde{r}^* mas um aproximado, e consequentemente, também obtemos um valor aproximado de γ_k , mas melhor que γ .

Supondo que ao tomar no paciente k

$$ref = x_e^* = \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)^{1/\gamma} \quad (4.40)$$

onde γ é o valor calculado para o modelo nominal, ou seja, parâmetro médio, não obtínhamos $r(t) \rightarrow r^*$ mas sim $r(t) \rightarrow \tilde{r}^*$, tem-se:

$$\tilde{r}^* = \frac{100}{1 + ref^{\gamma_k}}. \quad (4.41)$$

Substituindo-se a equação 4.40 na equação 4.41, obtém-se

$$\tilde{r}^* = \frac{100}{1 + \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)^{\frac{\gamma_k}{\gamma}}}. \quad (4.42)$$

Desenvolvendo-se a equação 4.42 tem-se:

$$1 + \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)^{\frac{\gamma_k}{\gamma}} = \frac{100}{\tilde{r}^*} \quad (4.43)$$

$$\left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)^{\gamma_k} = \left(\frac{100}{\tilde{r}^*} - 1 \right)^{\gamma} \quad (4.44)$$

$$\gamma_k \log \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right) = \gamma \log \left(\frac{100}{\tilde{r}^*} - 1 \right). \quad (4.45)$$

Resolvendo a equação 4.45 em ordem a γ_k ,

$$\gamma_k = \gamma \frac{\log \left(\frac{100}{\tilde{r}^*} - 1 \right)}{\log \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)} \quad (4.46)$$

recupera-se γ_k . Obtendo-se assim um valor aproximado de γ_k mas melhor que γ .

4.4 Avaliação do desempenho do controlador

Nesta secção vão mostradas simulações efetuadas tanto para o modelo nominal como para os diferentes modelos da base de dados real R que dizem respeito a 50 pacientes ($R_i, i = 1, \dots, 50$).

As simulações a seguir apresentadas tem o seguinte intuito:

1. Verificar se a colocação de polos foi bem sucedida, isto é, se os polos do sistema em malha fechada são mais rápidos do que os do sistema original tanto para o modelo nominal como para cada particular;
2. Observar as doses fixas de rocurónio calculadas por TCI quer em malha aberta quer em malha fechada que são necessárias administrar a cada paciente para atingir o nível de bloqueio neuromuscular desejado;
3. Observar o tempo de resposta do sinal NMB induzido por uma determinada dose de referência calculada por TCI quer em malha aberta quer em malha fechada tanto para modelo nominal como para o modelo de cada paciente em particular;
4. Verificar se o controlador funciona como esperado para qualquer paciente, isto é, verificar se todos os modelos da base de dados seguem a referência desejada ($r = 10$).

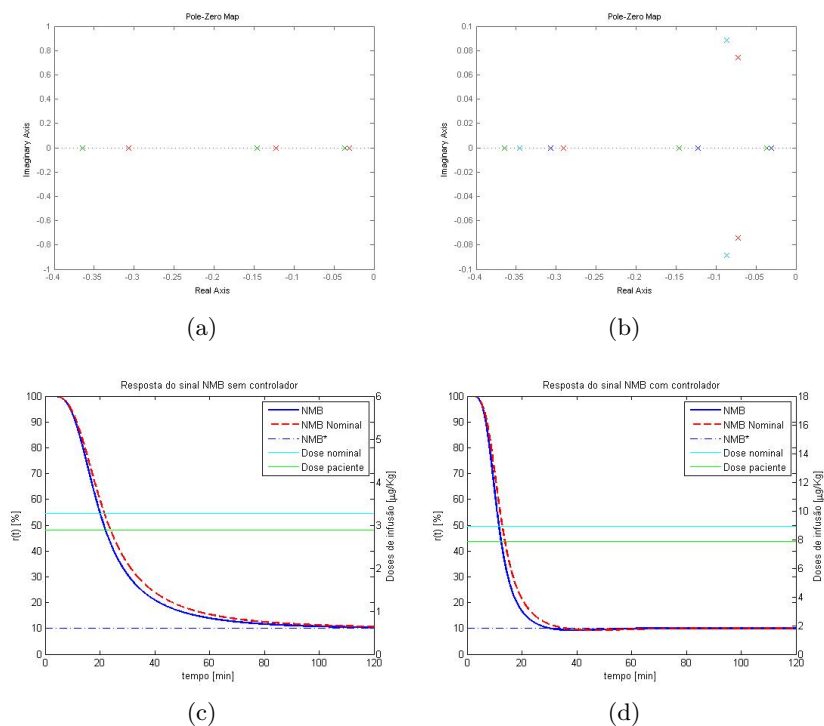


Figura 4.14: Modelo R_1 . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

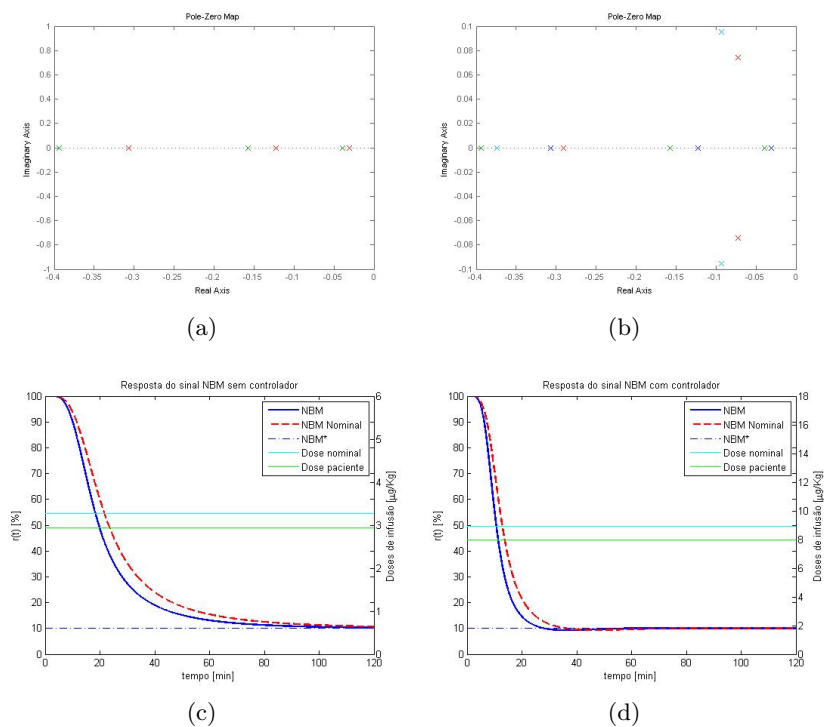


Figura 4.15: Modelo R_5 . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

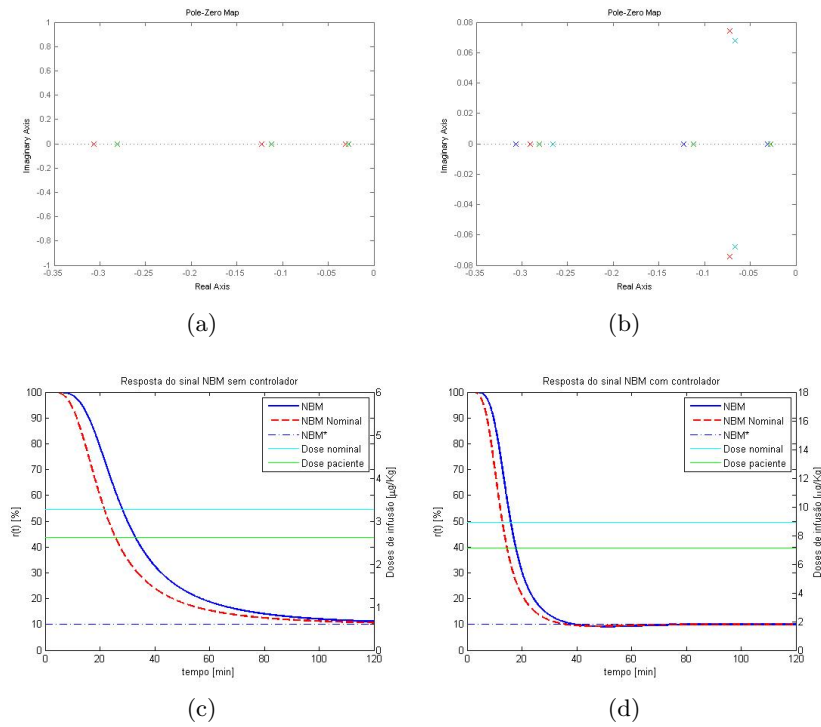


Figura 4.16: Modelo R_{10} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

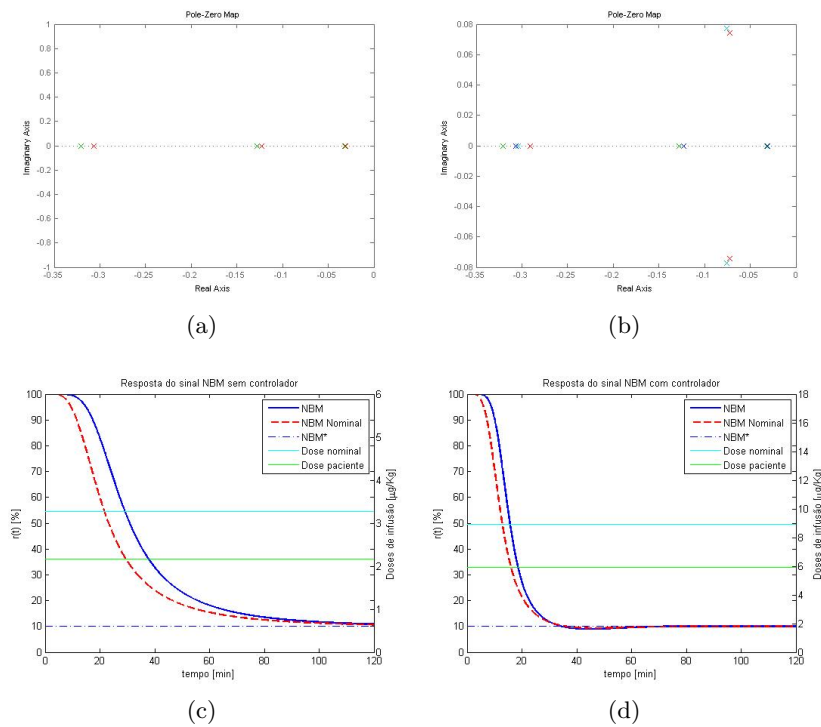


Figura 4.17: Modelo R_{15} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

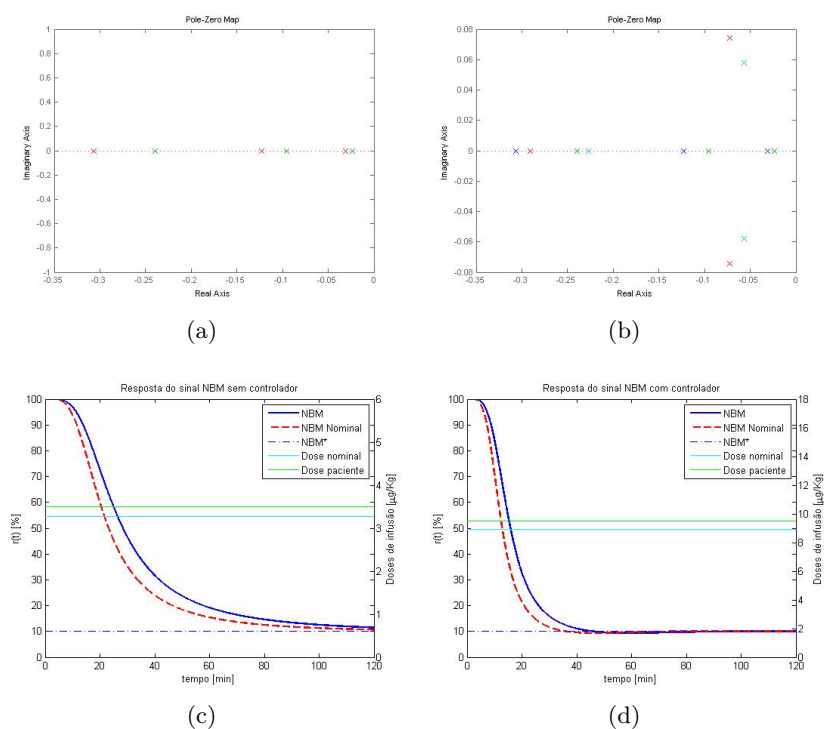


Figura 4.18: Modelo R_{20} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

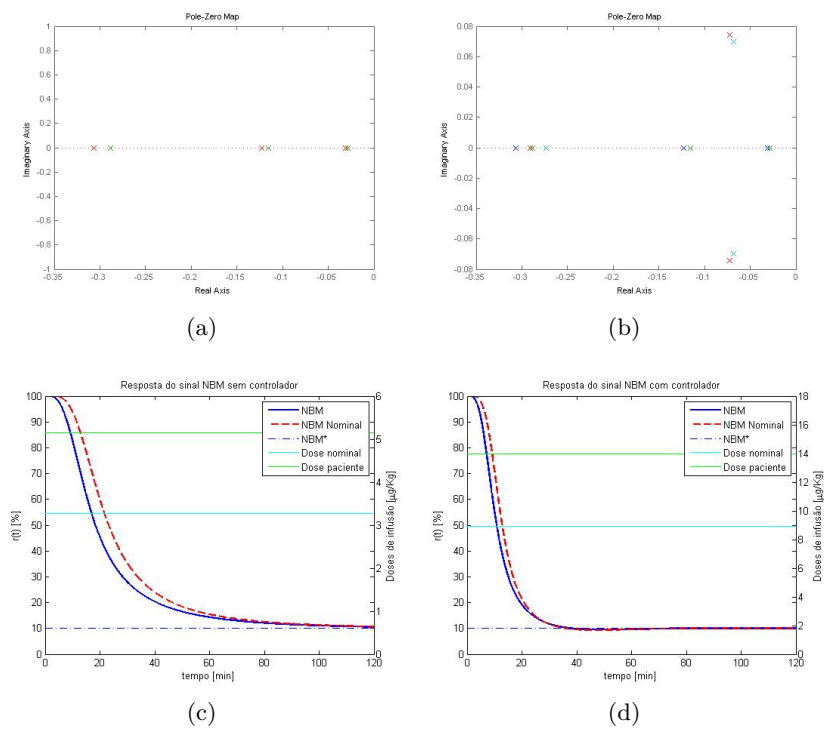


Figura 4.19: Modelo R_{25} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

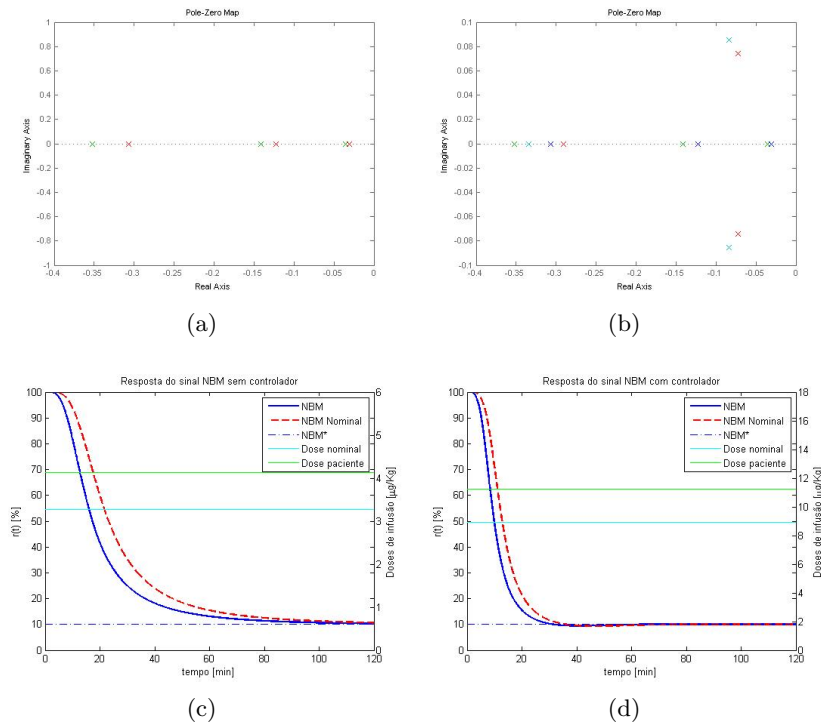


Figura 4.20: Modelo R_{30} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

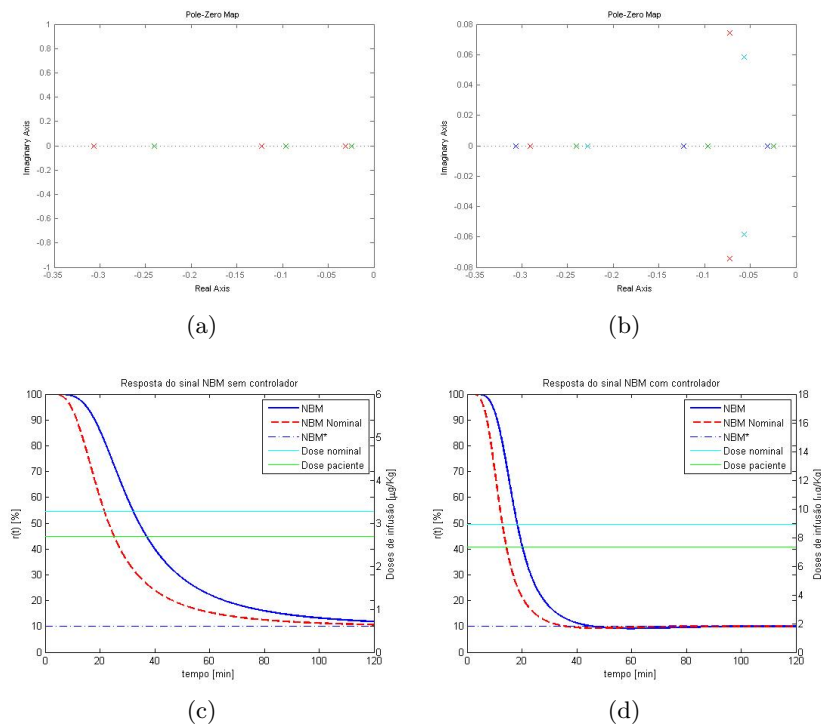


Figura 4.21: Modelo R_{35} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

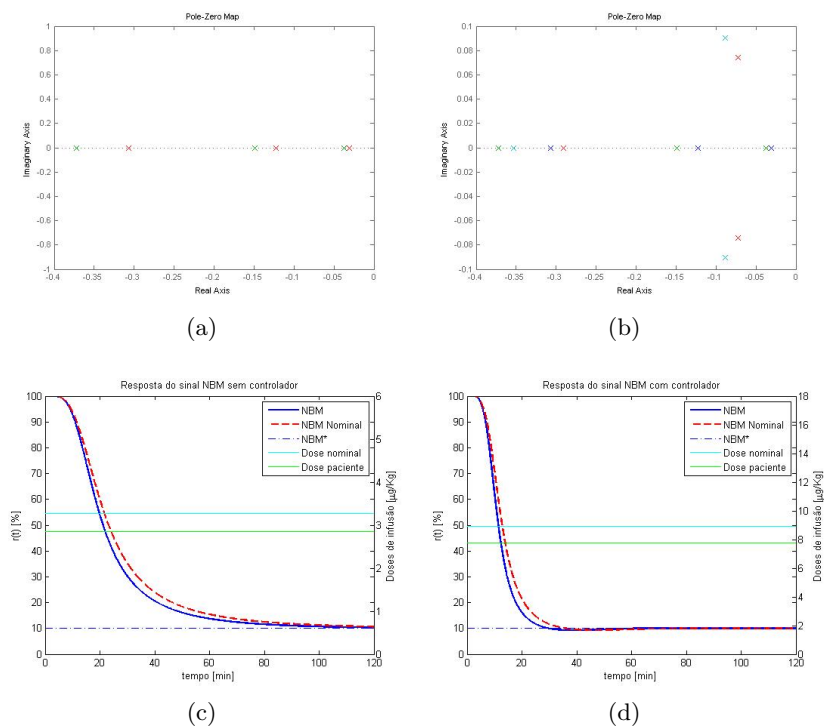


Figura 4.22: Modelo R_{40} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

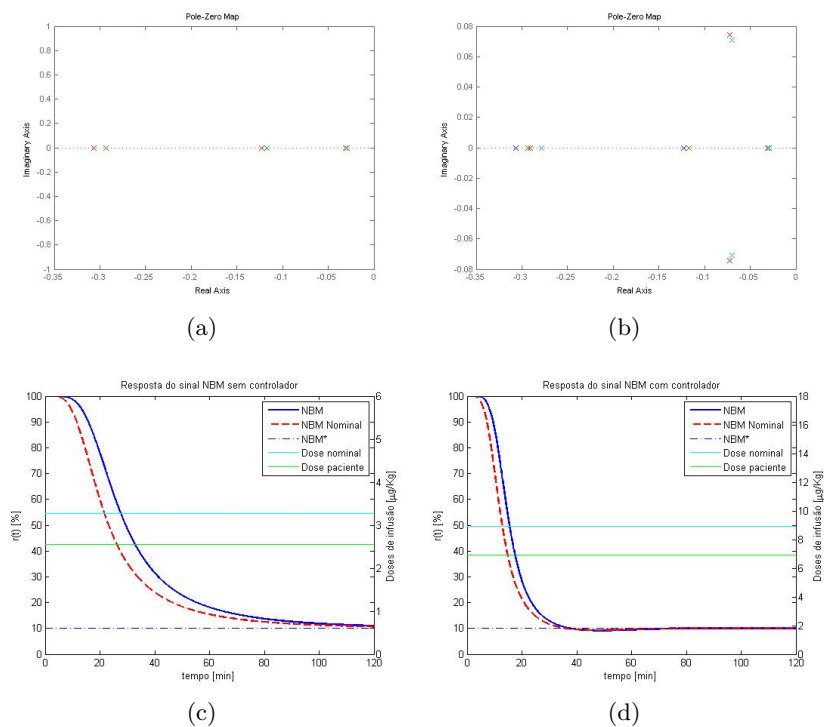


Figura 4.23: Modelo R_{45} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

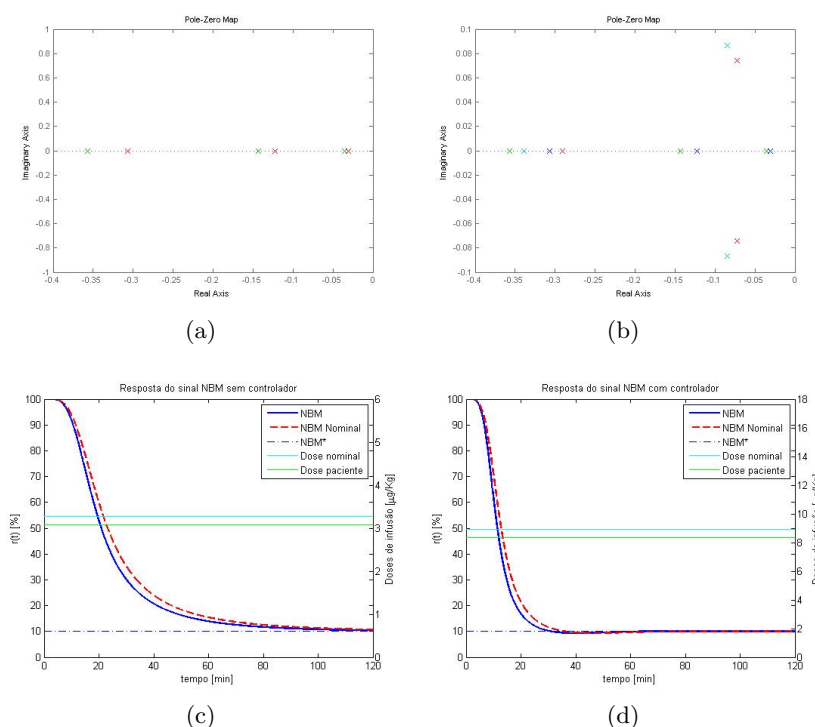


Figura 4.24: Modelo R_{50} . Representação dos polos do sistema: (a) sem realimentação e (b) com realimentação; Simulação da resposta do sinal NMB: (c) sem o controlador (d) com o controlador.

As figuras 4.14a, 4.15a, 4.16a, 4.17a, 4.18a, 4.19a, 4.20a, 4.21a, 4.22a, 4.23a e 4.24a mostram os polos do modelo nominal e os polos dos modelos correspondentes a determinado paciente da base de dados real R sem colocação de polos. Os polos do modelo nominal encontram-se representados a vermelho e os polos de cada modelo particular ($R_1, R_5, R_{10}, R_{15}, R_{20}, R_{25}, R_{30}, R_{35}, R_{40}, R_{45}$ e R_{50}) estão representados a verde.

Como referido anteriormente, a colocação dos polos desejados foi efetuada para o modelo nominal atendendo a parâmetros de desenho como o tempo de assentamento, T_s , e o valor máximo de ultrapassagem, M_p . Para cada modelo em particular ($R_i, i = 1, \dots, 50$) a colocação dos polos foi efetuada através da matriz de ganhos de realimentação, K , calculada pela fórmula de Ackermann para o modelo nominal, ou seja, a matriz de ganhos de realimentação é comum a todos os modelos. Assim, os novos polos do modelo nominal bem como de cada modelo correspondente a determinado paciente em particular são mostrados nas figuras 4.14b, 4.15b, 4.16b, 4.17b, 4.18b, 4.19b, 4.20b, 4.21b, 4.22b, 4.23b e 4.24b. Os polos dos sistemas realimentados encontram-se representados a vermelho para o modelo nominal e a azul ciano para os modelos correspondentes a determinado paciente da base de dados real R . A azul escuro e a verde encontram-se representados os

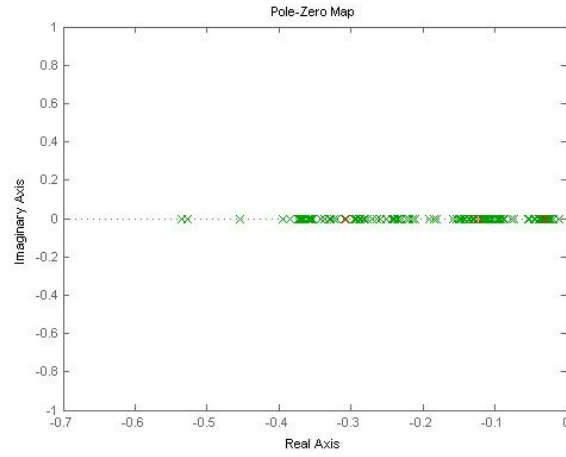
polos originais do modelo nominal e de cada modelo particular ($R_1, R_5, R_{10}, R_{15}, R_{20}, R_{25}, R_{30}, R_{35}, R_{40}, R_{45}$ e R_{50}), respetivamente. Pela análise gráfica é possível verificar que a colocação de polos foi bem sucedida, ou seja, os polos foram colocados nas posições desejada, isto é, os polos dominantes do sistema em malha fechada foram determinados segundo as características de desempenho desejadas referidas na secção 3.5 e o terceiro polo do sistema tem parte real correspondente a modelos suficientemente amortecidos (é mais rápido do que o par dominante).

Nas figuras 4.14d, 4.15d, 4.16d, 4.17d, 4.18d, 4.19d, 4.20d, 4.21d, 4.22d, 4.23d e 4.24d estão representados os gráficos que simulam as respostas do sinal NMB para os pacientes $R_1, R_5, R_{10}, R_{15}, R_{20}, R_{25}, R_{30}, R_{35}, R_{40}, R_{45}$ e R_{50} da base de dados R e a resposta do sinal NMB para o modelo nominal durante os primeiros 120 minutos, em que é administrada uma dose constante de relaxante neuromuscular a determinado paciente, quando aplicado o controlador desenvolvido. Para além do sinal NMB estão representadas também as doses constantes de rocurónio necessárias administrar a determinado paciente para atingir o nível de bloqueio neuromuscular desejado.

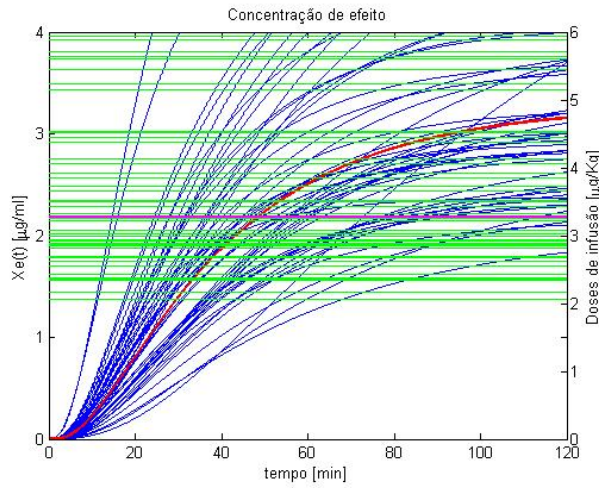
Em contraste a estas simulações, encontram-se representados o nas figuras 4.14c, 4.15c, 4.16c, 4.17c, 4.18c, 4.19c, 4.20c, 4.21c, 4.22c, 4.23c e 4.24c os gráficos que simulam as repostas do sinal NMB para os mesmos modelos, ou seja, para os mesmo pacientes mas sem aplicação do controlador desenvolvido. Assim, comparando ambos os gráficos tanto para o modelo nominal como para cada modelo correspondente a determinado paciente em particular, observou-se que o mesmo sistema com e sem regulamentação dos estados apresentam diferentes velocidades de resposta. O sistema em malha fechada tem uma resposta transitória muito mais rápida do que o sistema em malha aberta, ou seja, o tempo necessário para que o sistema atinja o nível de bloqueio neuromuscular desejado ($r = 10\%$) é mais curto para o sistema quando aplicado o controlador (sistema realimentado estaticamente por colocação de polos).

As figuras 4.25a e 4.26a mostram o mapa contendo os polos do modelo nominal e os polos dos modelos da base de dados R em malha aberta e em malha fechada, respetivamente.

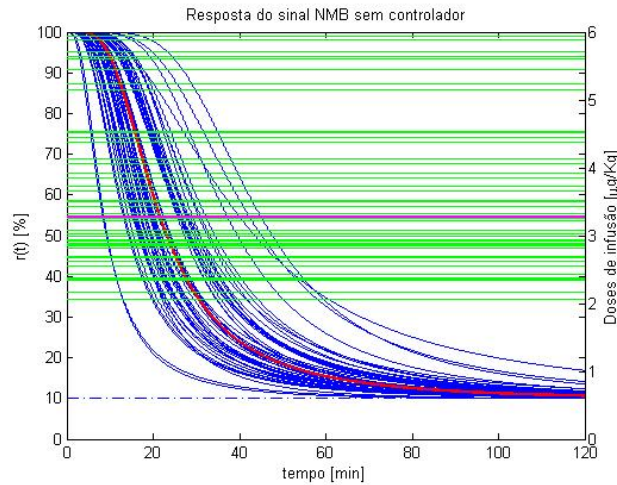
As doses de rocurónio calculadas por TCI para todos os pacientes da base de dados podem ser observadas em malha aberta nas figuras 4.25b e 4.25c e em malha fechada nas figuras 4.26b e 4.26c. As doses constantes administradas para cada paciente e para o modelo nominal estão representadas a verde e a magenta, respetivamente.



(a)

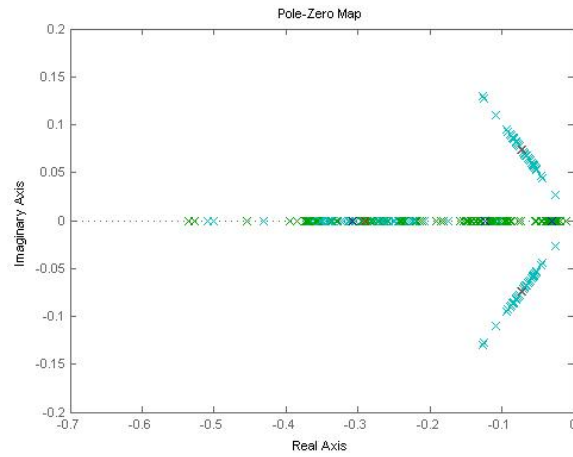


(b)

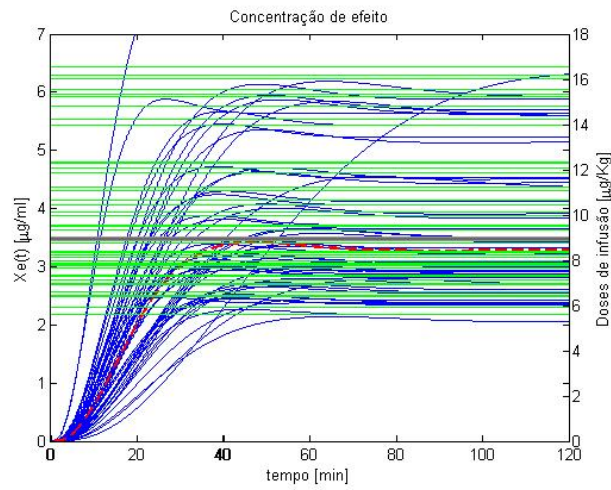


(c)

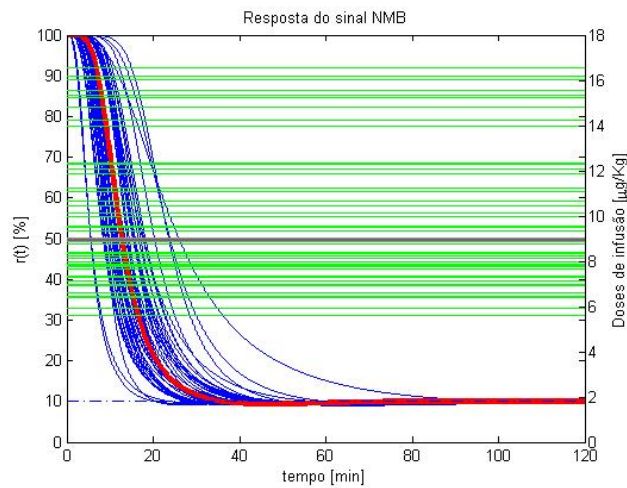
Figura 4.25: Simulações dos 50 modelos da base de dados R de pacientes submetidos a anestesia geral aos quais foi administrado o fármaco rocurónio; (a) Mapa dos polos dos diferentes modelos; (b) Concentrações de efeito estimadas; (C) Simulação das respostas do sinal NMB.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.26: Simulações dos 50 modelos da base de dados R de pacientes submetidos a anestesia geral aos quais foi aplicado o controlador desenvolvido por colocação de polos; (a) Mapa dos polos dos diferentes modelos; (b) Concentrações de efeito estimadas; (c) Simulação das respostas do sinal NMB.

Os gráficos representativos da concentração de efeito do fármaco no organismo estão representadas nas figuras 4.25b e 4.26b para cada modelo da base de dados em malha aberta e em malha fechada respectivamente. É de salientar que a concentração de efeito não é um valor mensurável, apenas é calculada e estimada por métodos matemáticos.

Nas figuras 4.25c e 4.26c estão simuladas as respostas do sinal NMB durante 120 minutos de todos os paciente da base de dados aos quais é administrado uma dose constante de rocurónio (relaxante neuromuscular). A vermelho encontra-se representado a resposta do sinal NMB para o modelo nominal e a azul estão representadas as respostas dos modelos da base de dados correspondentes a determinados pacientes. Como é possível observar pela análise destas figuras, para todos os pacientes da base de dados R , quando aplicado o controlador desenvolvido, o tempo necessário para que o sistema atinga o nível de bloqueio neuromuscular desejado é menor quando comparado com o mesmo sistema sem controlador. Para além deste facto, é possível verificar que o controlador desenvolvido, em que a matriz de ganhos de realimentação foi calculada para o modelo nominal e é comum para todos os modelos em estudo, apresenta um desempenho bom, uma vez que, consegue estabilizar qualquer modelo da base de dados no nível NMB de referência desejado $r = 10\%$ num período de tempo relativamente pequeno.

Na tabela 4.2 são mostradas as doses constantes de rocurónio calculadas por TCI para todos os pacientes da base de dados R . As doses constantes de rocurónio calculadas para o modelo nominal em malha aberta e para o modelo nominal em malha fechada são respetivamente $3.2798 \mu\text{g}/\text{Kg}$ e $8.9247 \mu\text{g}/\text{Kg}$.

Tabela 4.2: Doses de rocurónio calculadas por TCI em malha aberta (MA) e em malha fechada (MF) para cada paciente da base de dados R

Paciente	MA [$\mu\text{g}/\text{Kg}$]	MF [$\mu\text{g}/\text{Kg}$]	Paciente	MA [$\mu\text{g}/\text{Kg}$]	MF [$\mu\text{g}/\text{Kg}$]
1	2,8856	7,8522	26	5,1415	15,3555
2	2,8736	7,8194	27	5,6430	14,8032
3	5,9385	16,1596	28	5,4400	12,3346
4	2,6756	7,2808	29	4,5328	10,6481
5	2,9322	7,9789	30	3,9131	11,2272
6	2,3537	6,4048	31	4,1259	8,2348
7	4,4453	12,0964	32	3,0262	9,5535
8	3,2526	8,8509	33	3,5108	8,3974
9	3,2526	8,7593	34	3,0860	12,2759
10	3,2189	7,1316	35	4,5113	7,3171
11	2,6208	15,2560	36	2,6890	9,9614
12	5,6064	9,3296	37	3,6607	6,9681
13	3,4285	9,0452	38	2,4234	6,5944
14	3,3240	6,3709	39	5,2339	14,2423
15	2,3413	5,9164	40	2,8575	7,7757
16	2,1742	15,3329	41	5,7074	15,5308
17	5,6347	7,9597	42	3,7242	10,1340
18	2,9251	8,1392	43	2,3782	6,4715
19	2,9911	11,8878	44	3,8465	10,4670
20	4,3687	9,5133	45	2,5485	6,9350
21	3,4961	11,0717	46	6,0748	16,5304
22	4,0688	16,0294	47	7,8505	21,3624
23	5,8907	7,6737	48	3,2596	8,8699
24	2,8200	5,5900	49	2,3636	6,4316
25	2,0543	13,9909	50	3,0723	8,3601

Capítulo 5

Estratégia de controlo para o NMB

A administração de um relaxante neuromuscular a um paciente submetido a anestesia geral pode ser caracterizado em duas fases. Como referido anteriormente, inicialmente é injetada uma dose de fármaco singular, num curto período de tempo, com o intuito de induzir uma descida rápida do bloqueio neuromuscular e facilitar a intubação traqueal. A esta dose singular administrada é dado o nome de *bolus*. Após o início da recuperação do bloqueio neuromuscular inicia-se a administração do relaxante muscular por infusão contínua de forma a conseguir manter o nível de relaxamento muscular desejado durante a cirurgia. Esta dose de infusão deve ser ajustada de modo a manter uma resposta da transmissão neuromuscular de 10%.

Este capítulo consiste no desenvolvimento de uma estratégia de controlo para o bloqueio neuromuscular (NMB), de modo a determinar o tempo ideal para ser iniciada a administração por infusão contínua do relaxante muscular. É ainda de referir que o modelo para o NMB considerado é o descrito na secção 4.1. Além disso, por uma questão de simplicidade, o controlador considerado é um controlador TCI simples, não precedido por colocação de polos.

5.1 Tempo ótimo para inicializar a administração de rocurónio por infusão contínua

Na prática clínica, o *bolus* inicial de relaxante neuromuscular injetado a pacientes submetidos a anestesia geral é tipicamente de $500 \mu g.Kg^{-1}$, e pode ser representado matematicamente por,

$$u(t) = 500\delta(t) \mu g.Kg^{-1}$$

sendo $\delta(t)$ é a função Delta de Dirac ¹.

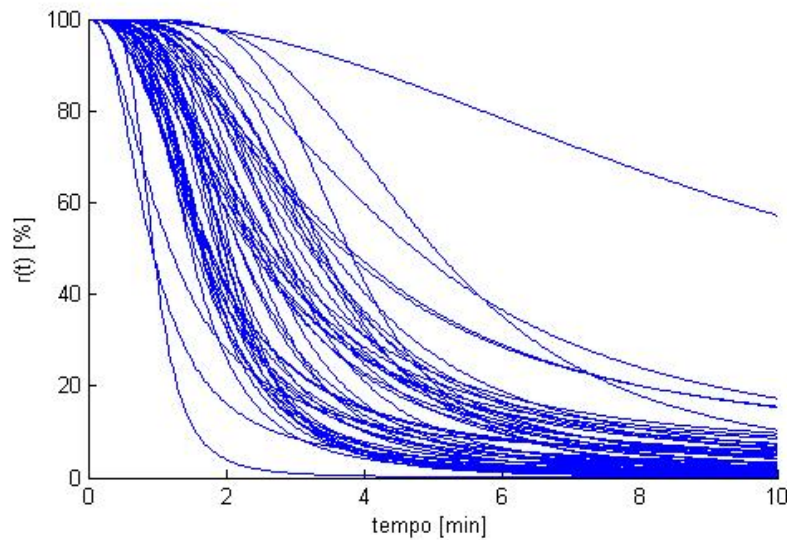


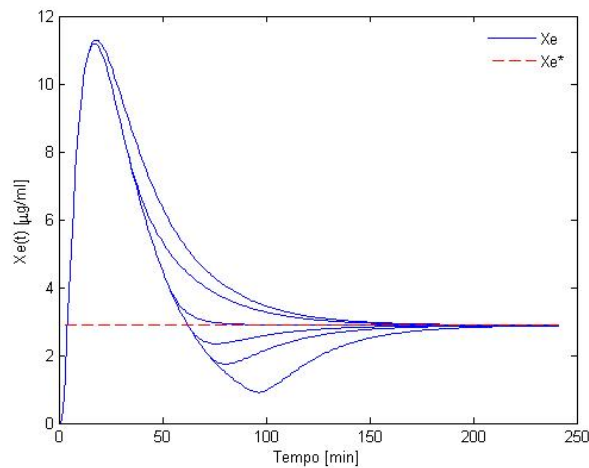
Figura 5.1: Respostas NMB induzidas por um *bolus* inicial de $500 \mu g.Kg^{-1}$ em 50 pacientes.

Na figura 5.1 podem ser observadas as respostas do bloqueio neuromuscular (NMB) dos 50 pacientes da base de dados R durante os primeiros $10min$ após ser administrado um *bolus* de $500 \mu g.Kg^{-1}$. Como referido anteriormente, o modelo que descreve o bloqueio neuromuscular envolve 2 parâmetros individuais que são identificados para cada paciente em particular. Pela análise da figura é possível verificar que as respostas NMB a um *bolus* inicial varia de paciente para paciente. Este facto deve-se às características individuais de cada paciente, o que torna essencial o controlo do relaxante muscular administrado durante a prática cirúrgica a fim de manter o nível de bloqueio neuromuscular adequado.

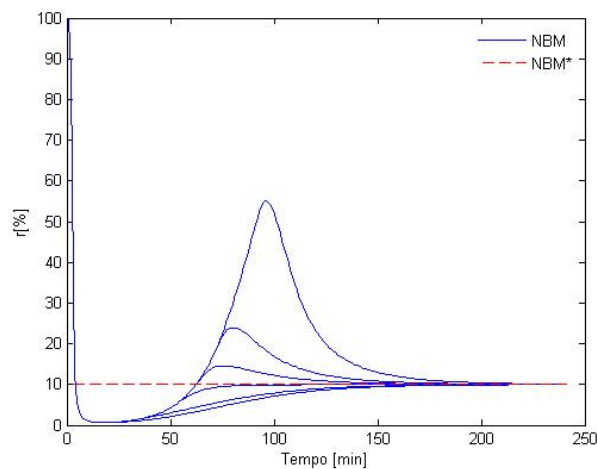
As figuras 5.2a e 5.2b mostram as respostas da concentração de efeito e as respostas

¹A função Delta de Dirac é definida pelas seguintes propriedades: $\delta(t) = 0$ se $t \neq 0$, $\delta(0) = \infty$ e $\int_{-\infty}^{\infty} \delta(t) dt = 1$.

do bloqueio neuromuscular, respectivamente, de um determinado paciente da base de dados R ao qual é administrado um *bolus* de $500 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$ e a partir de um determinado tempo T é iniciada a administração por infusão contínua ao paciente do relaxante neuromuscular rocurónio para que este atinja e mantenha o nível de bloqueio neuromuscular de referência. Como é possível observar pela análise da figura 5.2a, o erro entre a concentração de efeito do paciente, x_e , e a concentração de efeito de referência, x_e^* , depende do instante de tempo T a partir do qual é dada ao sistema a dose constante. Pela análise da figura 5.2b verifica-se que também o erro entre o nível do bloqueio neuromuscular do paciente, NMB, e o nível do bloqueio neuromuscular de referência, NMB*, depende do tempo T em que é iniciada a infusão contínua de rocurónio.



(a)



(b)

Figura 5.2: (a) Respostas da concentração de efeito e (b) respostas do bloqueio neuromuscular para o mesmo paciente quando após o *bolus* inicial é administrada um dose constante de rocurónio em diferentes instantes de tempo.

Assim, nesta secção é determinado o instante de tempo T a partir do qual se deve dar a dose constante de rocurónio, calculada por TCI na secção 4.3.2, para minimizar o erro entre a concentração de efeito real, $x_e(t)$, e a concentração de efeito de referência, $x_e^*(t)$.

A função de transferência contínua da concentração de efeito é dada por:

$$X_e(s) = \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha^3}{(s + k_1 \alpha)(s + k_2 \alpha)(s + k_3 \alpha)} U(s). \quad (5.1)$$

Decompondo a equação 5.1 em frações simples obtém-se:

$$X_e(s) = \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha}{(k_2 - k_1)(k_3 - k_1)(s + k_1 \alpha)} + \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha}{(k_1 - k_2)(k_3 - k_2)(s + k_2 \alpha)} + \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha}{(k_1 - k_3)(k_2 - k_3)(s + k_3 \alpha)}, \quad (5.2)$$

onde para $k_1 = 1$, $k_2 = 4$ e $k_3 = 10$, se obtém:

$$X_e(s) = \frac{\frac{40\alpha}{27}}{(s + \alpha)} - \frac{\frac{40\alpha}{18}}{(s + 4\alpha)} + \frac{\frac{40\alpha}{54}}{(s + 10\alpha)}. \quad (5.3)$$

Dado um *bolus* inicial de $500 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ ao sistema a função de transferência da concentração de efeito torna-se:

$$X_{e_{imp}}(s) = \left(\frac{\frac{40\alpha}{27}}{(s + \alpha)} - \frac{\frac{40\alpha}{18}}{(s + 4\alpha)} + \frac{\frac{40\alpha}{54}}{(s + 10\alpha)} \right) 500. \quad (5.4)$$

Aplicando a transformada de Laplace inversa na equação 5.4 obtém-se a resposta impulsionar ao *bolus* inicial:

$$x_{e_{imp}}(t) = \left(\frac{40\alpha}{27} e^{-\alpha t} - \frac{40\alpha}{18} e^{-4\alpha t} + \frac{40\alpha}{54} e^{-10\alpha t} \right) 500. \quad (5.5)$$

Considerando-se agora que ao sistema definido pela equação 5.1, é administrado uma dose de fármaco constante u^* (correspondente à dose TCI) a partir de um instante de tempo T , isto é, $u(t) = u^*(t - T)^2$, tem-se após transformação de Laplace:

$$X_e(s) = \left(\frac{40\alpha}{(s + \alpha)(s + 4\alpha)(s + 10\alpha)} \cdot \frac{1}{s} \right) e^{-Ts} u^*. \quad (5.6)$$

Decompondo a equação 5.6 em frações parciais utilizando o método de Heaviside³, a

²Função degrau atrasado $u^*(t - T)$ é a função degrau de amplitude u^* $u^*(t)$ atrasada em T segundos.

³Este método prático popularizado pelo engenheiro eléctrico inglês Oliver Heaviside (1850-1925) per-

equação 5.6 pode ser reescrita como:

$$X_{e_{deg}}(s) = \left(-\frac{40}{27(s + \alpha)} + \frac{40}{72(s + 4\alpha)} - \frac{40}{540(s + 10\alpha)} + \frac{1}{s} \right) e^{-Ts}. \quad (5.7)$$

Aplicando a transformada de Laplace inversa na equação 5.7 obtém-se a resposta ao degrau atrasado,

$$X_{e_{deg}}(t - T) = \begin{cases} 0 & \text{para } t < T \\ \left(\frac{40}{27}e^{-\alpha(t-T)} + \frac{40}{72}e^{-4\alpha(t-T)} - \frac{40}{540}e^{-10\alpha(t-T)} + 1 \right) u^* & \text{para } t \geq T \end{cases} \quad (5.8)$$

sendo u^* , a dose de TCI já calculada:

$$\begin{aligned} u^* &= \frac{1}{G(0)} x_e^* \\ &= \frac{1}{-C(A)^{-1}B} \left(\frac{100}{r^*} - 1 \right)^{1/\gamma} \end{aligned} \quad (5.9)$$

onde A , B e C são as matrizes do modelo do bloqueio neuromuscular, $r^* = 10$ é o nível de bloqueio neuromuscular de referência e γ é um parâmetro dependente de cada paciente.

Temos assim, que a resposta ao *bolus* inicial e à administração constante do relaxante muscular rocurónio, isto é, a resposta total, é dada por:

$$x_e(t) = x_{e_{imp}}(t) + x_{e_{deg}}(t - T) = \begin{cases} x_{e_{imp}}(t) & \text{para } t < T \\ x_{e_{imp}}(t) + x_{e_{deg}}(t - T) & \text{para } t \geq T \end{cases} \quad (5.10)$$

Após administrado o *bolus* inicial, o instante T a partir do qual se deve dar ao paciente uma infusão constante de rocurónio para minimizar erro entre a concentração de efeito real, $x_e(t)$, e a concentração de efeito de referência, $x_e^*(t)$ é dado pelo erro quadrático médio⁴:

$$E = \int_0^{\infty} |x_e(t) - x_e^*(t)|^2 dt. \quad (5.11)$$

Como a dose de TCI, u^* é dada por:

mite determinar os coeficientes ao realizar a expansão de uma fração racional em frações parciais.

⁴Por definição, o erro quadrático médio é uma forma de avaliar a diferença entre um valor estimado e o valor real da quantidade estimada, esta medida do erro tem a vantagem de realçar o efeito de erros maiores pois são elevados ao quadrado.

$$u^* = \frac{1}{G(0)}x_e^* \quad (5.12)$$

e $G(0)$ é o ganho estático dado por,

$$G(0) = -C(A)^{-1}B = 1 \quad (5.13)$$

a concentração de efeito de referência, x_e^* , é igual a dose de TCI, u^* . Assim, a equação

5.1 pode ser reescrita como:

$$E = \int_0^\infty |x_e(t) - u^*|^2 dt. \quad (5.14)$$

Atendendo à definição da função $x_e(t)$ em 5.1, o erro quadrático médio para cada modelo parametrizado para α pode ser reescrito como:

$$\begin{aligned} E_\alpha(T) &= \int_0^T |x_{e_{imp}}(t) - u^*|^2 dt + \int_T^\infty |(x_{e_{imp}}(t) + x_{e_{deg}}(t-T)) - u^*|^2 dt \\ &= \int_0^T (x_{e_{imp}}(t) - u^*)^2 dt + \int_T^\infty (x_{e_{imp}}(t) + x_{e_{deg}}(t-T) - u^*)^2 dt \\ &= \int_0^T (x_{e_{imp}}(t) - u^*)^2 dt + \int_T^\infty (x_{e_{imp}}(t))^2 dt + \int_T^\infty 2(x_{e_{imp}}(t))(x_{e_{deg}}(t-T) - u^*) dt \\ &\quad + \int_T^\infty (x_{e_{deg}}(t-T) - u^*)^2 dt. \end{aligned} \quad (5.15)$$

Após a administração de um *bolus* inicial de $500 \mu g.Kg^{-1}$ a um determinado paciente, O instante de tempo a partir do qual deve ser administrada a dose TCI de rocurónio a esse mesmo paciente para que o erro seja mínimo é determinado achando os mínimos da função $E_\alpha(T)$. Os pontos máximo e mínimo de $E_\alpha(T)$ são dados por:

$$\frac{d}{dT}E_\alpha(T) = 0. \quad (5.16)$$

Calculando-se a derivada de $E_\alpha(T)$ em ordem a T tem-se que:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT}E_\alpha(T) &= (x_{e_{imp}}(T) - u^*)^2 - (x_{e_{imp}}(T))^2 + \frac{d}{dT} \int_T^\infty 2(x_{e_{imp}}(t))(x_{e_{deg}}(t-T) - u^*) dt \\ &\quad + \frac{d}{dT} \int_T^\infty (x_{e_{deg}}(t-T) - u^*)^2 dt. \end{aligned} \quad (5.17)$$

Considerando-se,

$$\int_T^{\infty} 2(x_{e_{imp}}(t))(x_{e_{deg}}(t-T) - u^*)dt = E_{\alpha}(T)^1$$

e, atendendo à resposta do sistema ao degrau atrasado, equação 5.1, $E_{\alpha}(T)^1$ pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned} E_{\alpha}(T)^1 &= \int_T^{\infty} 2(x_{e_{imp}}(t))u^* \left(\frac{40}{72}e^{-4\alpha(t-T)} - \frac{40}{540}e^{-10\alpha(t-T)} \right) dt \\ &= 2 \left(-\frac{40}{27} \right) e^{\alpha T} u^* \int_T^{\infty} x_{e_{imp}}(t)e^{-\alpha t} dt + 2 \left(\frac{40}{72} \right) e^{4\alpha T} u^* \int_T^{\infty} x_{e_{imp}}(t)e^{-4\alpha t} dt \\ &\quad + 2 \left(-\frac{40}{540} \right) e^{10\alpha T} u^* \int_T^{\infty} x_{e_{imp}}(t)e^{-10\alpha t} dt. \end{aligned} \tag{5.18}$$

Sendo a resposta impulsional, $x_{e_{imp}}(t)$, do sistema dada pela equação 5.5, a derivada de $E_{\alpha}(T)^1$ em ordem a T é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dT}E_{\alpha}(T)^1 &= 2 \left(-\frac{40}{27} \right) e^{\alpha T} u^* \alpha \int_T^{\infty} x_{e_{imp}}(t)e^{-\alpha t} dt - 2 \left(-\frac{40}{27} \right) e^{\alpha T} u^* x_{e_{imp}}(T)e^{-\alpha T} \\ &\quad + 8 \left(\frac{40}{72} \right) e^{4\alpha T} u^* \alpha \int_T^{\infty} x_{e_{imp}}(t)e^{-4\alpha t} dt - 2 \left(\frac{40}{72} \right) e^{4\alpha T} u^* x_{e_{imp}}(T)e^{-4\alpha T} \\ &\quad + 20 \left(-\frac{40}{540} \right) e^{10\alpha T} u^* \alpha \int_T^{\infty} x_{e_{imp}}(t)e^{-10\alpha t} dt - 2 \left(-\frac{40}{540} \right) e^{10\alpha T} u^* x_{e_{imp}}(T)e^{-10\alpha T} \\ &= 2 \left(-\frac{40}{27} \right) e^{\alpha T} u^* \alpha \int_T^{\infty} 500 \left(\frac{40\alpha}{27}e^{-2\alpha t} + \frac{-40\alpha}{18}e^{-5\alpha t} + \frac{40\alpha}{54}e^{-11\alpha t} \right) dt - \\ &\quad 2 \left(-\frac{40}{27} \right) e^{\alpha T} u^* 500 \left(\frac{40\alpha}{27}e^{-2\alpha T} + \frac{-40\alpha}{18}e^{-5\alpha T} + \frac{40\alpha}{54}e^{-11\alpha T} \right) + 8 \left(\frac{40}{72} \right) e^{4\alpha T} \\ &\quad \times u^* \alpha \int_T^{\infty} 500 \left(\frac{40\alpha}{27}e^{-5\alpha t} + \frac{-40\alpha}{18}e^{-8\alpha t} + \frac{40\alpha}{54}e^{-14\alpha t} \right) dt - 2 \left(\frac{40}{72} \right) e^{4\alpha T} u^* \\ &\quad \times 500 \left(\frac{40\alpha}{27}e^{-5\alpha T} + \frac{-40\alpha}{18}e^{-8\alpha T} + \frac{40\alpha}{54}e^{-14\alpha T} \right) + 20 \left(-\frac{40}{540} \right) e^{10\alpha T} u^* \alpha \times \\ &\quad \int_T^{\infty} 500 \left(\frac{40\alpha}{27}e^{-11\alpha t} + \frac{-40\alpha}{18}e^{-14\alpha t} + \frac{40\alpha}{54}e^{-20\alpha t} \right) dt - 2 \left(-\frac{40}{540} \right) e^{10\alpha T} u^* \\ &\quad \times 500 \left(\frac{40\alpha}{27}e^{-11\alpha T} + \frac{-40\alpha}{18}e^{-14\alpha T} + \frac{40\alpha}{54}e^{-20\alpha T} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= 2 \left(-\frac{40}{27} \right) 500 e^{\alpha T} u^* \alpha \left[\frac{40\alpha}{27} \frac{1}{2\alpha} e^{-2\alpha T} - \frac{40\alpha}{18} \frac{1}{5\alpha} e^{-5\alpha T} + \frac{40\alpha}{54} \frac{1}{11\alpha} e^{-11\alpha T} \right] \\
 &\quad - 2 \left(-\frac{40}{27} \right) 500 e^{\alpha T} u^* \left(\frac{40\alpha}{27} e^{-2\alpha T} + \frac{-40\alpha}{18} e^{-5\alpha T} + \frac{40\alpha}{54} e^{-11\alpha T} \right) + 8 \left(-\frac{40}{72} \right) \\
 &\quad \times 500 e^{4\alpha T} u^* \alpha \left[\frac{40\alpha}{27} \frac{1}{5\alpha} e^{-5\alpha T} - \frac{40\alpha}{18} \frac{1}{8\alpha} e^{-8\alpha T} + \frac{40\alpha}{54} \frac{1}{14\alpha} e^{-14\alpha T} \right] - 2 \left(\frac{40}{72} \right) \\
 &\quad \times 500 e^{4\alpha T} u^* \left(\frac{40\alpha}{27} e^{-5\alpha T} + \frac{-40\alpha}{18} e^{-8\alpha T} + \frac{40\alpha}{54} e^{-14\alpha T} \right) + 20 \left(-\frac{40}{540} \right) 500 \\
 &\quad \times e^{10\alpha T} u^* \alpha \left[\frac{40\alpha}{27} \frac{1}{11\alpha} e^{-11\alpha T} - \frac{40\alpha}{18} \frac{1}{14\alpha} e^{-14\alpha T} + \frac{40\alpha}{54} \frac{1}{20\alpha} e^{-20\alpha T} \right] - 2 \\
 &\quad \times \left(-\frac{40}{540} \right) e^{10\alpha T} u^* \left(\frac{40\alpha}{27} e^{-11\alpha T} + \frac{-40\alpha}{18} e^{-14\alpha T} + \frac{40\alpha}{54} e^{-20\alpha T} \right) \\
 &= u^* \left(\frac{280000\alpha}{297} e^{-\alpha T} - \frac{130000\alpha}{126} e^{-4\alpha T} + \frac{3040000\alpha}{41580} e^{-10\alpha T} \right).
 \end{aligned} \tag{5.19}$$

Considerando-se agora,

$$\int_T^\infty (x_{deg}(t-T) - u^*)^2 dt = E_\alpha(T)^2$$

e sendo a resposta ao degrau atrasado dada pela equação 5.1, a função $E_\alpha(T)^2$ pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned}
 E_\alpha(T)^2 &= \int_T^\infty \left(u^* \left(\frac{40}{27} e^{-\alpha(t-T)} + \frac{40}{72} e^{-4\alpha(t-T)} - \frac{40}{540} e^{-10\alpha(t-T)} \right) \right)^2 dt \\
 &= (u^*)^2 \int_T^\infty \left(\frac{40}{27} e^{-\alpha(t-T)} + \frac{40}{72} e^{-4\alpha(t-T)} - \frac{40}{540} e^{-10\alpha(t-T)} \right)^2 dt \\
 &= (u^*)^2 \int_T^\infty \left(\left(-\frac{40}{27} \right) e^{-\alpha t} e^{\alpha T} + \left(\frac{40}{72} \right) e^{-4\alpha t} e^{4\alpha T} \right)^2 + \\
 &\quad 2 \left(\left(-\frac{40}{27} \right) e^{-\alpha t} e^{\alpha T} + \left(\frac{40}{72} \right) e^{-4\alpha t} e^{4\alpha T} \right) \left(-\frac{40}{540} e^{-10\alpha t} e^{10\alpha T} \right) + \\
 &\quad + \left(-\frac{40}{540} \right)^2 e^{-20\alpha t} e^{20\alpha T} dt
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= (u^*)^2 \left(-\frac{40}{27}\right)^2 e^{2\alpha T} \int_T^\infty e^{-2\alpha t} dt - 2(u^*)^2 \frac{40}{27} \frac{40}{72} e^{5\alpha T} \int_T^\infty e^{-5\alpha t} dt + \\
 &2(u^*)^2 \frac{40}{27} \frac{40}{540} e^{11\alpha T} \int_T^\infty e^{-11\alpha t} dt - 2(u^*)^2 \frac{40}{72} \frac{40}{540} e^{14\alpha T} \int_T^\infty e^{-14\alpha t} dt + \\
 &(u^*)^2 \left(-\frac{40}{72}\right)^2 e^{8\alpha T} \int_T^\infty e^{-8\alpha t} dt + (u^*)^2 \left(-\frac{40}{540}\right)^2 e^{20\alpha T} \int_T^\infty e^{-20\alpha t} dt
 \end{aligned} \tag{5.20}$$

a derivada de $E_\alpha(T)^2$ em ordem a T é:

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dT} E_\alpha(T)^2 &= (u^*)^2 2\alpha \left(-\frac{40}{27}\right)^2 e^{2\alpha T} \int_T^\infty e^{-2\alpha t} dt - (u^*)^2 \left(\frac{40}{27}\right)^2 e^{2\alpha T} (-e^{-2\alpha T}) \\
 &- 2(u^*)^2 5\alpha \frac{40}{27} \frac{40}{72} e^{5\alpha T} \int_T^\infty e^{-5\alpha t} dt - 2(u^*)^2 \frac{40}{27} \frac{40}{72} e^{5\alpha T} (-e^{-5\alpha T}) \\
 &+ 2(u^*)^2 11\alpha \frac{40}{27} \frac{40}{540} e^{11\alpha T} \int_T^\infty e^{-11\alpha t} dt + 2(u^*)^2 \frac{40}{27} \frac{40}{540} e^{11\alpha T} (-e^{-11\alpha T}) \\
 &- 2(u^*)^2 14\alpha \frac{40}{72} \frac{40}{540} e^{14\alpha T} \int_T^\infty e^{-14\alpha t} dt - 2(u^*)^2 \frac{40}{72} \frac{40}{540} e^{14\alpha T} (-e^{-14\alpha T}) \\
 &+ (u^*)^2 8\alpha \left(\frac{40}{72}\right)^2 e^{8\alpha T} \int_T^\infty e^{-8\alpha t} dt + (u^*)^2 \left(\frac{40}{72}\right)^2 e^{8\alpha T} (-e^{-8\alpha T}) \\
 &+ (u^*)^2 20\alpha \left(-\frac{40}{540}\right)^2 e^{20\alpha T} \int_T^\infty e^{-20\alpha t} dt + (u^*)^2 \left(-\frac{40}{540}\right)^2 e^{20\alpha T} \\
 &= 0.
 \end{aligned} \tag{5.21}$$

Substituindo-se na equação 5.17 as derivadas em ordem a T de $E_\alpha(T)^1$ e $E_\alpha(T)^2$, tem-se que a derivada da função do erro quadrático médio $E_\alpha(T)$, em ordem a T é dada por:

$$\frac{d}{dT} E_\alpha(T) = \frac{56366280000\alpha}{280600848} u^* e^{-10\alpha T} + \frac{10000\alpha}{63} u^* e^{-4\alpha T} - \frac{86400000\alpha}{72171} u^* e^{-\alpha T} + (u^*)^2. \tag{5.22}$$

Igualando-se a $\frac{d}{dT} E_\alpha(T) = 0$ e substituindo-se $e^{-\alpha T}$ por x na equação 5.22, obtém-se o seguinte polinómio:

$$\left(\frac{30496000\alpha}{41580} u^*\right) x^{10} + \left(\frac{150000\alpha}{126} u^*\right) x^4 - \left(\frac{160000\alpha}{297} u^*\right) x + (u^*)^2 = 0 \tag{5.23}$$

Calculando-se os zeros, ξ , do polinómio para cada parâmetro individual α e para cada valor u^* calculado por TCI, e, resolvendo a equação $\xi = e^{-\alpha T}$ em ordem a T :

$$T = \frac{-\ln(\xi)}{\alpha} \tag{5.24}$$

obtém-se os valores de T para os quais $E_\alpha(T)$ tem valores mínimos. Os valores de T calculados para cada modelo R_i ($i = 1, 2, \dots, n$) base de dados R e para o modelo nominal a partir dos quais deve ser administrada a dose constante de rocurónio para que o erro seja mínimo são mostrados na tabela 5.1.

Tabela 5.1: Tempos a partir dos quais se deve dar a dose constante de rocurónio para minimizar o erro entre a concentração de efeito real e a concentração de efeito de referência.

Paciente	Alfa	Doses TCI [$\mu\text{g}/\text{Kg}$]	ξ	Tempo [min]
1	0,036458929	2,8856	0,1480	52,4071
2	0,023631718	2,8736	0,2321	61,80
3	0,022304086	5,9385	-	-
4	0,018390707	2,6756	0,2845	68,34
5	0,039425173	2,9322	0,1389	50,0737
6	0,032882768	2,3537	0,1336	61,2211
7	0,029251238	4,4453	0,3000	41,16
8	0,025020236	3,2526	0,2499	55,42
9	0,025818487	3,2189	0,2386	55,50
10	0,028071601	2,6208	0,1754	62,01
11	0,021926066	5,6064	-	-
12	0,023010684	3,4240	0,2928	53,38
13	0,030675429	3,3240	0,2051	51,65
14	0,023448476	2,3413	0,1881	71,25
15	0,032035594	2,1742	0,1265	64,5262
16	0,027067158	5,6347	-	-
17	0,032412573	2,9251	0,1693	54,7892
18	0,036703167	2,9911	0,1525	51,2435
19	0,019121982	4,3687	-	-
20	0,023936581	3,4961	0,2859	52,31
21	0,036831831	4,0688	0,2093	42,4633
22	0,02946064	5,8907	-	-
23	0,034111625	2,8200	0,1547	54,7061
24	0,021927847	2,0543	0,1760	79,22

Continua na próxima página

Tabela 5.1

Paciente	Alfa	Doses TCI [$\mu\text{g}/\text{Kg}$]	ξ	T [min]
25	0,02884943	5,1415	0,3740	34,09
26	0,053568051	5,6430	0,1990	30,1375
27	0,035943704	5,4400	0,2985	33,6382
28	0,037061495	4,5328	0,2336	39,2347
29	0,028695686	3,9131	0,2638	46,43
30	0,035249145	4,1259	0,2227	42,60
31	0,026312445	3,0262	0,2185	57,80
32	0,024301488	3,5108	0,2822	52,06
33	0,0307974	3,0860	0,1888	54,13
34	0,02773719	4,5113	0,3272	40,27
35	0,024067498	2,6890	0,2118	64,48
36	0,035470887	3,6607	0,1948	46,1234
37	0,026377147	2,5607	0,1827	64,45
38	0,033034416	2,4234	0,1370	60,1838
38	0,035863462	5,2339	0,2856	34,9428
40	0,037240974	2,8575	0,1434	52,1570
41	0,028205956	5,7074	-	-
42	0,038399805	3,7242	0,1825	44,3006
43	0,052781074	2,3782	0,0837	46,9856
44	0,027130519	3,8465	0,2760	47,45
45	0,029315245	2,5485	0,1629	61,89
46	0,011032941	6,0748	-	-
47	0,0455028	7,8505	0,3555	22,7284
48	0,037161469	3,2596	0,1644	48,5782
49	0,033753243	2,3636	0,1306	60,3027
50	0,035723862	3,0723	0,1611	51,1019
Modelo Nominal	0,0307	3,2798	0,0893	78,7554

Para os pacientes 3, 7, 11, 16, 22, 41 e 46 não foi possível determinar o tempo óptimo T para inicializar a infusão contínua do rocurónio, uma vez que as raízes da equação 5.23 são não reais e/ou negativas. Assim, para estes pacientes o tempo T foi determinado

por um algoritmo que utiliza a métrica de Vinnicombe aplicada ao sistema linearizado em torno do ponto de referência do bloqueio neuromuscular, $r^* = 10$. Este algoritmo permite identificar outros modelos próximos destes modelos problemáticos, sendo os tempos T destes últimos tomados como coincidindo com os dos modelos que lhe estão próximos (e para os quais foi possível calcular T).

5.1.1 Sistema linearizado

Como já referido anteriormente, o carácter não linear do modelo para o bloqueio neuromuscular é dado por:

$$r(t) = \frac{100}{1 + \left(\frac{x_e(t)}{EC_{50}(t)}\right)^\gamma} = \frac{100EC_{50}^\gamma(t)}{EC_{50}^\gamma(t) + x_e^\gamma(t)} \quad (5.25)$$

onde, $r(t)$ descreve o grau de bloqueio neuromuscular.

Usando a relação descrita pela equação 5.25 e definindo $r(t) = f(x_e(t))$ obtém-se, através do desenvolvimento em série de Taylor⁵

$$f(x_e) \approx f(x_e^0) + \left(\frac{df}{dx_e}\right)_{x_e=x_e^0} (x_e - x_e^0) = f(x_e^0) + FL(x_e^0)(x_e - x_e^0). \quad (5.26)$$

Derivando-se a equação 5.25 em ordem a $x_e(t)$:

$$\left(\frac{df}{dx_e}\right)_{x_e=x_e^0} = -\frac{100\gamma}{EC_{50}} \left(\frac{x_e}{EC_{50}}\right)^{\gamma-1} \left[1 + \left(\frac{x_e}{EC_{50}}\right)^\gamma\right]^{-2} \quad (5.27)$$

e resolvendo-se a equação 5.25 em ordem a $(x_e(t)/EC_{50}(t))$ obtém-se:

$$\frac{x_e(t)}{EC_{50}(t)} = \left(\frac{100 - r(t)}{r(t)}\right)^{\frac{1}{\gamma}}. \quad (5.28)$$

Substituindo-se a equação 5.28 na equação 5.27 obtém-se o modelo linearizado caracterizado em função de $r(t)$:

$$FL = \left(\frac{df}{dx_e}\right)_{x_e=x_e^0} = -\frac{\gamma}{EC_{50}} \frac{r^2(t)}{100} \left(\frac{100 - r(t)}{r(t)}\right)^{\frac{\gamma-1}{\gamma}} \quad (5.29)$$

onde $r(t)$ descreve o nível de relaxamento e tem valor 10 e EC_{50} é a concentração

⁵A série de Taylor é uma expansão de uma série de funções em torno de um ponto [59]. A expansão de uma função não-linear $f(x)$ utilizando o desenvolvimento em série de Taylor em torno de um ponto estacionário x_0 , desprezando as derivadas de ordem ≥ 2 é [59, 60]: $f(x) \approx f(x_0) + \left(\frac{df}{dx}\right)_{x_0} (x - x_0)$.

corresponde a metade do efeito do relaxante muscular e toma valor igual a 1 para o rocurónio.

5.1.2 Métrica de Vinnicombe

A métrica de Vinnicombe é uma medida bem conhecida da diferença entre os sistemas lineares e invariantes no tempo [61]. Esta métrica muito utilizada na área do controlo tem a vantagem de ser uma medida útil e não conservativa da distância entre um par de sistemas em malha aberta [62, 63].

Para dois pacientes aos quais correspondem modelos com iguais dimensões de entrada e saída, a distância de Vinnicombe, δ_v , é definida como [62]:

$$\delta_v(P_1, P_2) = \|(I + P_2 P_2^*)^{-1/2} (P_2 - P_1) (I + P_1 P_1^*)\|_\infty \quad (5.30)$$

e toma valores entre

$$0 \leq \delta_v(P_1, P_2) \leq 1$$

sendo que um valor de $\delta_v(P_1, P_2) = 0$ significa que os modelos correspondentes aos pacientes P_1 e P_2 são iguais enquanto que um valor de $\delta_v(P_1, P_2) = 1$ significa que o modelo correspondente ao paciente P_1 é muito diferente do modelo correspondente ao paciente P_2 .

Na tabela 5.2 estão mostrados os pacientes escolhidos P^* pelo algoritmo "MétricaVinnicombe" (ver anexo D.8) em que os modelos NMB que lhe correspondem se assemelham ao modelo correspondente a cada um dos pacientes 3, 7, 11, 16, 22, 41 e 46 da base de dados R , correspondendo assim a cada paciente um determinado tempo T^* .

Tabela 5.2: Pacientes escolhidos P^* pela métrica de Vinnicombe.

Paciente	P^*	T^* [min]
3	25	34,09
11	25	34,09
16	34	40,27
19	25	34,09
22	34	40,27
41	34	40,27
46	47	22,7284

5.2 Sistema de controlo

Na figura 5.3 está representado o esquema do sistema de controlo para o bloqueio neuromuscular. O sistema de controlo pode ser explicado da seguinte forma:

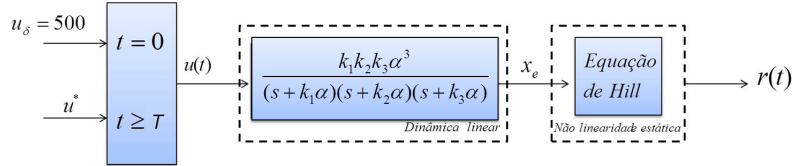


Figura 5.3: Representação Esquemática do sistema de controlo.

- Simulação do Paciente: A simulação dos pacientes foi realizada para uma base de dados real R contendo 50 modelos de pacientes submetidos a anestesia geral em que o relaxante muscular administrado foi o rocurónio. No tempo $t = 0$ foi administrado um *bolus* de $500\mu g.Kg^{-1}$.
- Determinação da dose constante de rocurónio: para que o nível do bloqueio neuromuscular real siga o nível do bloqueio neuromuscular de referência ($r(t) = 10\%$), foi determinado por TCI como mostrado na secção 4.3.2 a dose constante de rocurónio, u^* , necessária administrar a determinado paciente para que este atinja e mantenha o nível de bloqueio neuromuscular desejado. Esta dose é calculada para cada paciente da base de dados pelo algoritmo "TCIMA".
- Determinação do Tempo Ótimo: Após administrado o *bolus* inicial, é determinado o tempo ideal, T para dar início à administração por infusão contínua do relaxante muscular rocurónio pelos algoritmos "TempoOptimo" e "MetricaVinnicombe" para que o erro entre o nível do bloqueio neuromuscular real e o nível do bloqueio neuromuscular de referência seja mínimo.

5.2.1 Discretização do sistema de controlo

No estudo do controlo de sistemas fisiológicos em que a variável física (quantidade física que se deseja medir para ser usada no sistema de controlo) é medida em tempo contínuo, a discretização⁶ é um ponto crucial quando se pretende implementar um algoritmo de controlo automático.

⁶A discretização pode ser entendida como o processo de transferência de sistemas contínuos em homólogos discretos.

A discretização do sistema contínuo para o modelo do bloqueio neuromuscular (NMB) aqui apresentado é efetuada pelo método *zero-order-hold*. No anexo C, é apresentado outro método de discretização para sistemas compartimentais contínuos: método de Euler.

Admitindo que a entrada $u(t)$ do sistema contínuo se mantém constante, a parte linear do sistema contínuo para o modelo do bloqueio neuromuscular representado na secção 4.1 pode ser representado pelo seguinte sistema discretizado através do método *zero-order-hold* [64, 65]:

$$x(kh + h) = A^d x(kh) + B^d u(kh) \quad (5.31)$$

$$x_e(kh) = C(kh) \quad (5.32)$$

onde h é o intervalo de discretização, e a matriz A discreta, A^d é obtida como

$$A^d = e^{hA} = \mathcal{L}^{-1} \{ (sI - A)^{-1} \}_{|t=h} \quad (5.33)$$

sendo I a matriz identidade da mesma dimensão que a matriz A . A matriz B é obtida da seguinte forma:

$$B^d = \int_0^h e^{A\tau} d\tau B. \quad (5.34)$$

Note-se que este método de discretização apenas é exato para os valores discretos se a entrada $u(t)$ do sistema for constante no intervalo de discretização h considerado, no entanto, para entradas não constantes este método de discretização apresenta menor erro quando comparado com o método de Euler como demonstrado no anexo C.

Como referido anteriormente, a não linearidade estática do modelo para o NMB é dada pela equação de Hill:

$$r(kh) = \frac{100}{1 + \left(\frac{x_e(kh)}{EC_{50}(kh)} \right)^\gamma}. \quad (5.35)$$

5.3 Simulações NMB

As simulações a seguir apresentadas foram efetuadas utilizando um período de amostragem de 1/3 por minuto, $h = 1/3$, compatível com os requisitos clínicos.

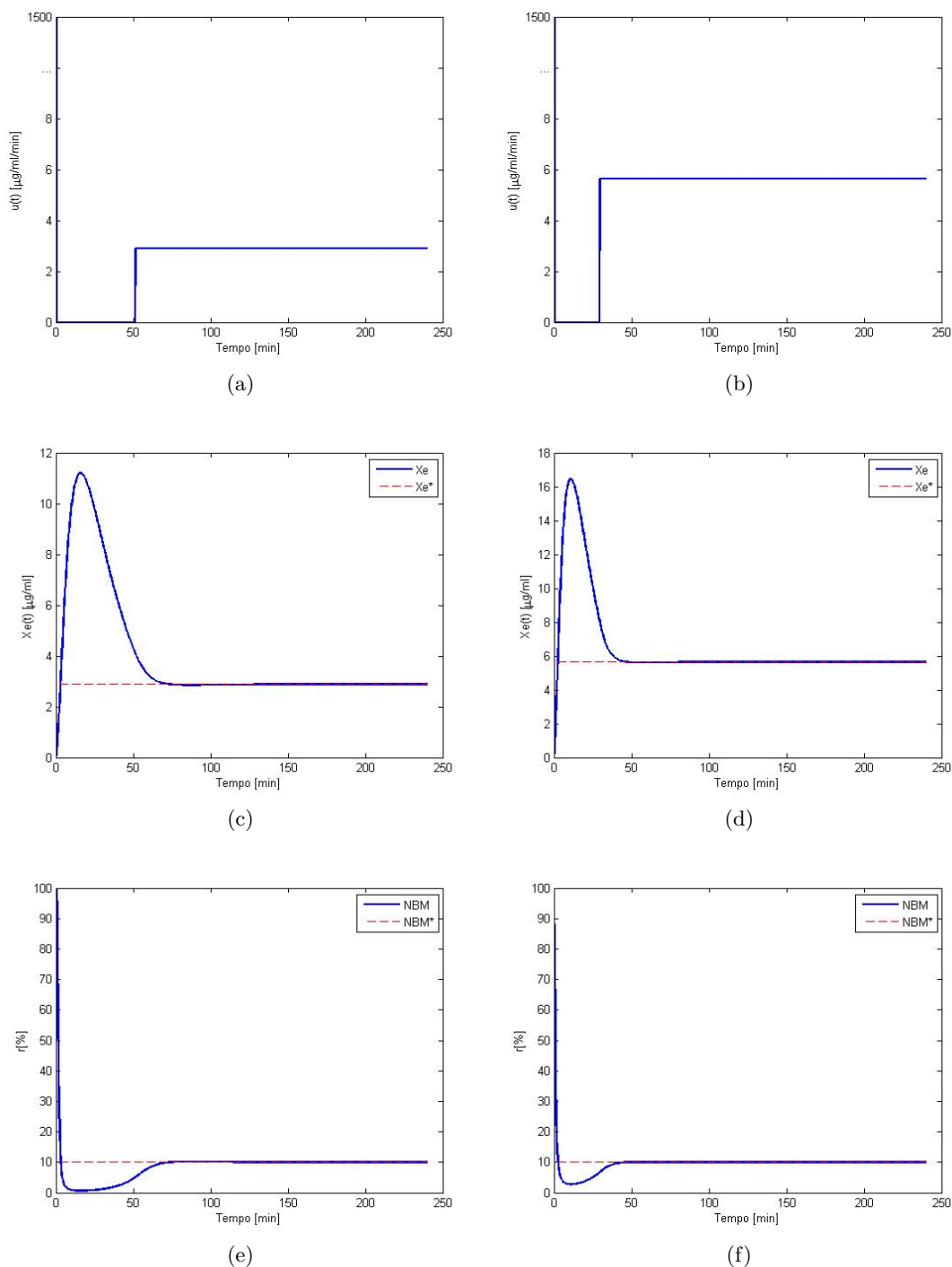


Figura 5.4: Simulação para o nível NMB $r(t)$ para dois pacientes, o paciente P_1 (gráficos (a), (c) e (e)) e paciente P_{26} (gráficos (b), (d) e (f)). Nos gráficos (a) e (b) está representada a dose $u(t)$ para os respetivos tempos ótimos determinados na secção 5.1; em (c) e (d) está representada a concentração de efeito $x_e(t)$ e a concentração de efeito de referência x_e^* ; (e) e (f) apresenta a resposta do bloqueio neuromuscular do paciente e o nível de bloqueio neuromuscular que se pretende que o sistema atinja NMB^* .

A figura 5.4 mostra-nos a simulação da resposta do bloqueio neuromuscular durante 240 min para o paciente 1 e para o paciente 26 da base de dados real R em que a

dose contante do relaxante muscular determinada por TCI na secção 4.3.2 tem início, respetivamente, em $T = 52,4071 \text{ min}$ e $T = 30,1375 \text{ min}$, tempos ótimos calculados na secção 5.1. Analisando o gráfico 5.4a e 5.4b verifica-se que para o mesmo *bolus* inicial a dose constante determinada por TCI é diferente para cada paciente o que mostra a uma grande variabilidade entre os parâmetros α e γ identificados para cada paciente em particular. A figura 5.4e e 5.4f mostra que tanto a concentração de efeito como o nível do bloqueio neuromuscular atingem a referência desejada mas num espaço de tempo diferente para cada paciente.

Na figura 5.5 são mostradas as simulação da resposta do bloqueio neuromuscular durante 240 min para o paciente 3 e para o paciente 16 da base de dados real R em que a dose contante do relaxante muscular foi determinada da mesma forma por TCI, mas o tempo para o qual é iniciada a infusão contínua foi determinado através da métrica de Vinnicombe conforme mostrado na secção 5.1.2. Analisando os gráficos das concentrações de efeito (figuras 5.5c e 5.5d) e das respostas do bloqueio neuromuscular (figuras 5.5e e 5.5f) é possível verificar que ambos atingem as referências desejadas x_e^* e NMB^* , respectivamente.

A figura 5.6 mostra-nos a simulação das concentrações de efeito e as simulações das respostas do bloqueio neuromuscular durante 240 min para o paciente em que a infusão contínua do relaxante muscular é iniciada em tempos diferente. Na figura 5.6a e figura 5.6b estão representadas as entradas $u(t)$ para o paciente 1 e para o paciente 26, respetivamente: a verde está mostrada a entrada em que a infusão constante de rocurónio tem início em $T = 48 \text{ min}$ e $T = 25 \text{ min}$, a azul está representada a entrada em que a infusão constante é iniciada em $T = 52,4071 \text{ min}$ e $T = 30,1375 \text{ min}$ (tempos ótimos) e a magenta está representada a entrada em que a infusão constante é iniciada em $T = 55 \text{ min}$ e $T = 35 \text{ min}$. O *bolus* inicial administrado é o mesmo para todas as entradas $u(t)$. Pela análise dos gráficos da concentração de efeito (figura 5.6c e figura 5.6d) e dos gráficos das respostas do bloqueio neuromuscular (figura 5.6e e figura 5.6f) é possível verificar que o erro entre a concentração de efeito e a concentração de efeito de referência bem como o erro entre o nível do bloqueio neuromuscular e o nível do bloqueio neuromuscular de referência para a infusão contínua do rocurónio iniciada nos respetivos tempos ótimos é mínimo.

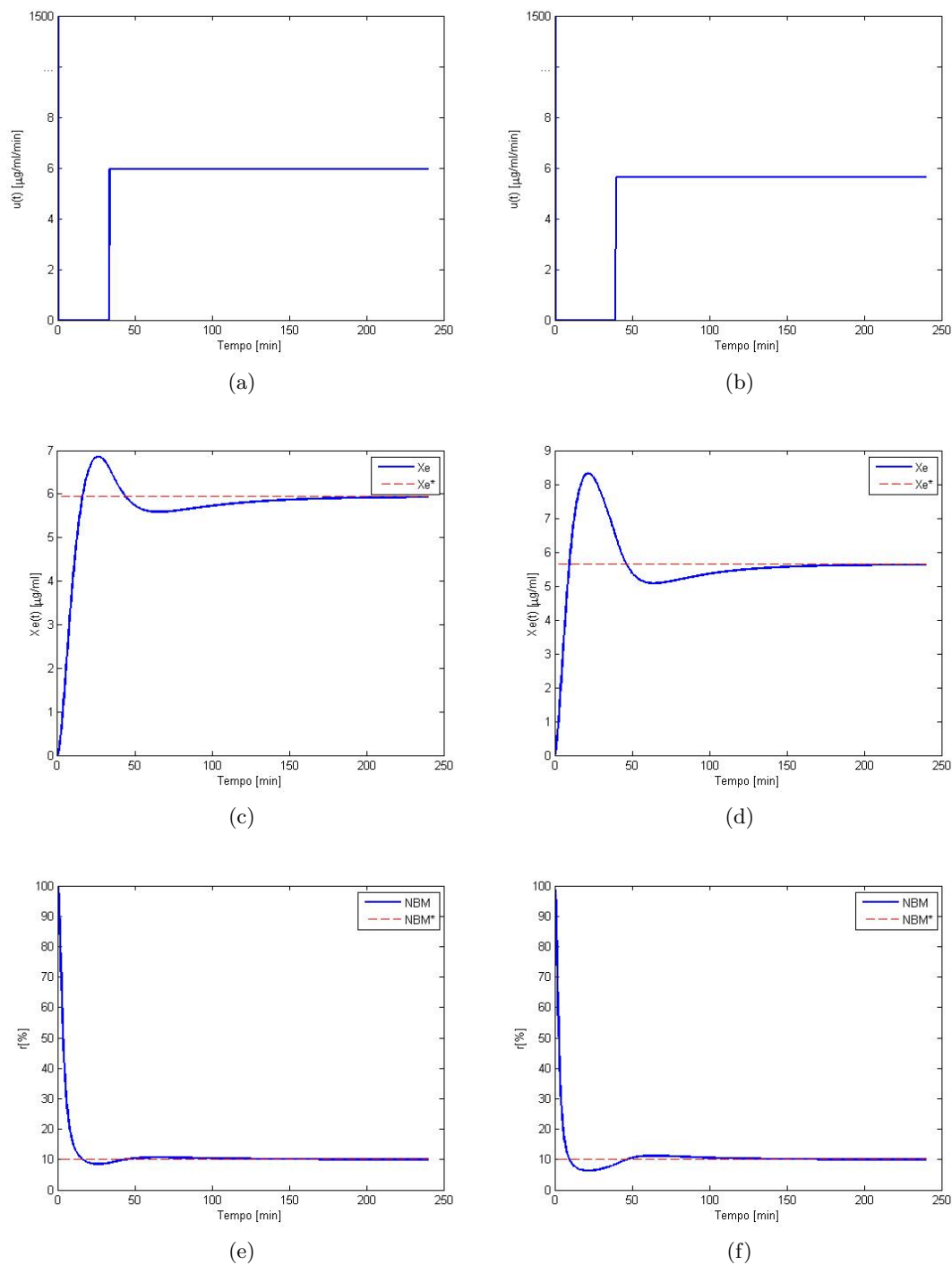


Figura 5.5: Simulação para o nível NMB $r(t)$ para dois pacientes, o paciente P_3 (gráficos (a), (c) e (e)) e paciente P_{16} (gráficos (b), (d) e (f)). Nos gráficos (a) e (b) está representada a dose $u(t)$ de rocurónio em que a infusão contínua é iniciada para os respetivos tempos T^* deduzidos na secção 5.1.2; em (c) e (d) está representada a concentração de efeito $x_e(t)$ e a concentração de efeito de referência x_e^* ; (e) e (f) apresenta a resposta do bloqueio neuromuscular do paciente e o nível de bloqueio neuromuscular que se pretende que o sistema atinja NMB^* .

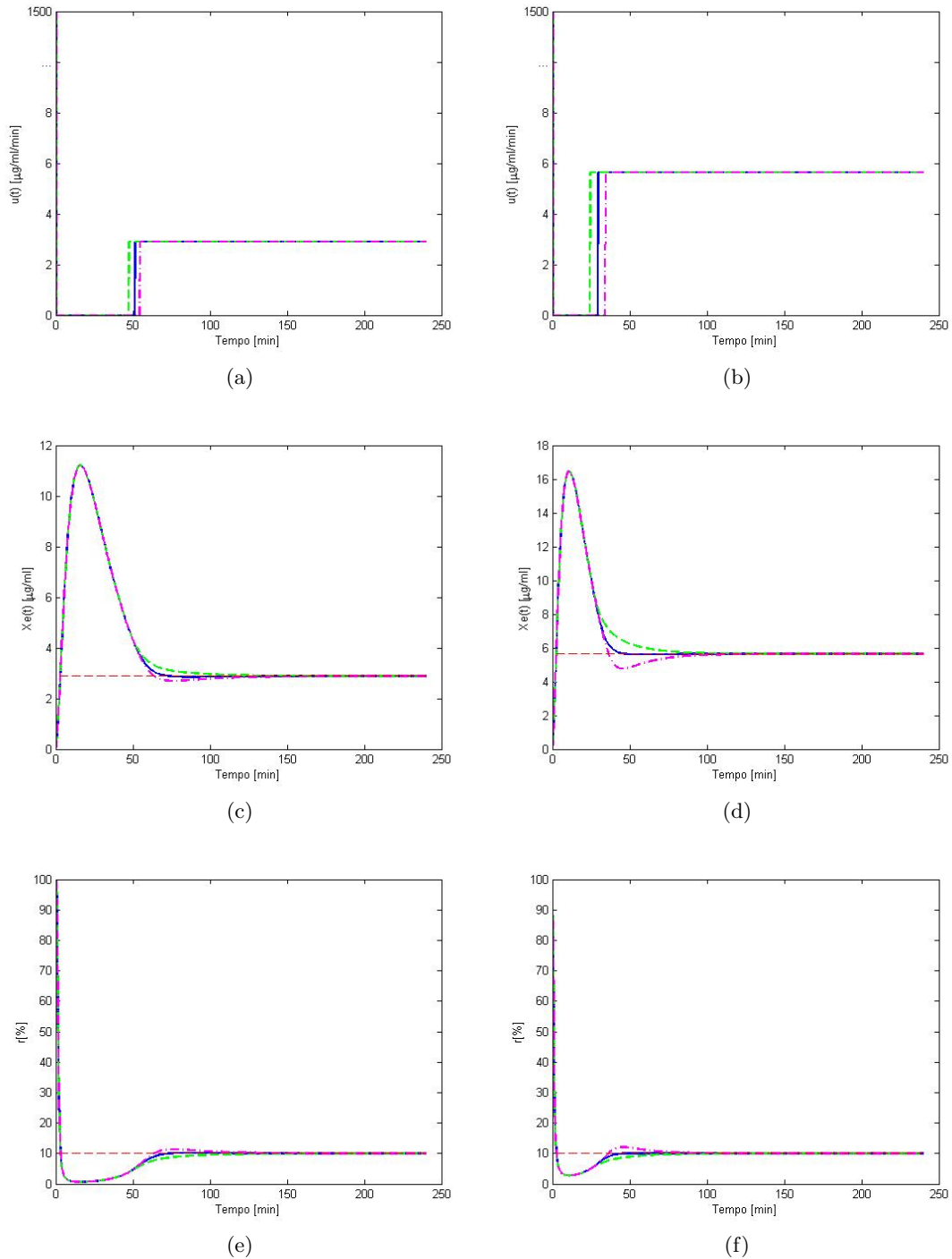


Figura 5.6: Simulação para o nível NMB, $r(t)$, para dois pacientes, o paciente P_1 (gráficos (a), (c) e (e)) com início da infusão contínua de rocurónio para $T = 48 \text{ min}$, $T = 52,4071 \text{ min}$ (tempo ótimo, e $T = 55 \text{ min}$; e paciente P_{26} (gráficos (b), (d) e (f)) com início da infusão contínua de rocurónio para $T = 25 \text{ min}$, $T = 30,1375 \text{ min}$ (tempo ótimo) e $T = 35 \text{ min}$. Nos gráficos (a) e (b) está representada a dose $u(t)$ com diferentes tempos de início da infusão contínua; em (c) e (d) estão representadas as concentrações de efeito $x_e(t)$ e a concentração de efeito de referência x_e^* ; (e) e (f) apresenta as respostas do bloqueio neuromuscular dos paciente para as respetivas doses administradas e o nível de bloqueio neuromuscular que se pretende que o sistema atinja NMB^* .

Capítulo 6

Conclusões e trabalho futuro

Esta tese teve como objetivo o desenvolvimento de um controlador por colocação de polos para o bloqueio neuromuscular (NMB) e avaliar e melhorar o seu desempenho através da aplicação a uma base de dados real que contém os modelos de 50 pacientes submetidos a anestesia geral.

No capítulo 2 foi apresentada informação da anestesia geral relacionada com aspectos médicos tais como a sua definição, a sua constituição, o procedimento típico para a administração dos fármacos e os métodos de monitorização. Foi ainda descrita a fisiologia do bloqueio neuromuscular (NMB) e dos agentes de relaxamento muscular como o rocurónio.

No capítulo 3 foram descritos e caracterizados os sistemas com realizações em espaço de estados. Neste capítulo foram ainda descritos os passos necessários para o desenvolvimento de um controlador por colocação de polos.

Nesta tese foi adoptado um modelo com um número de parâmetros mínimos descrito em [50] para descrever o bloqueio neuromuscular. Este modelo é descrito por uma parte linear (dinâmica) que descreve a concentração de efeito e por uma parte não linear (estática) que relaciona a concentração de efeito com o nível do bloqueio neuromuscular (NMB). Após efetuado um estudo sobre as propriedades da parte linear do sistema que descreve o NMB, concluiu-se que: é estável, controlável e observável sendo assim possível atribuir ao sistema as posições dos polos desejadas que vão determinar a dinâmica do sistema. O controlador desenvolvido foi parametrizado com um fator de amortecimento $\zeta = 0.7$ e frequência natural $w_n = 0.1$ derivados do tempo de assentamento e máximo valor de ultrapassagem, parâmetros de desenho referidos na secção 3.5 para obter o desempenho desejado do sistema em malha fechada. A colocação dos polos foi efetuada

para todos os modelos da base de dados real R através da matriz de ganhos de realimentação, K , calculada para o modelo nominal (modelo de parâmetros médios), ou seja, a matriz K é comum para todos os modelos da base de dados. O controlador foi aplicado a todos os modelos reais disponíveis e determinou-se que este estabiliza sempre o modelo independentemente do parâmetro α . O seguimento de referência tanto para os sistemas em malha aberta como para os sistemas em malha fechada foi realizado por TCI onde se verificou que o ganho estático do modelo nominal em malha fechada é igual ao ganho estático do modelo correspondente a determinado paciente da base de dados em malha fechada e a dose de rocurônio calculada por TCI é igual à concentração de efeito de referência (capítulo 4).

As simulações efetuadas no capítulo 4 tanto para sistemas em malha fechada (com colocação de polos) como para os sistemas em malha aberta seguiram a referência desejada. Concluiu-se ainda que as respostas NMB para os os modelos em que foi aplicado o controlador tem uma resposta transitória rápida quando comparada com resposta transitória do sistema em malha aberta, ou seja, o sistema em malha fechada atinge o nível de bloqueio neuromuscular de referência num menor espaço de tempo quando comparado com o sistema em malha aberta concluindo-se assim que o controlador tem bom desempenho.

No capítulo 5 foi desenvolvida uma estratégia de controlo para o bloqueio neuromuscular, onde foi elaborado um algoritmo que permite determinar o tempo ótimo para dar início a administração por infusão contínua do relaxante neuromuscular a fim de atingir uma referência desejada. Foram determinados os tempos ótimos para cada paciente da base de dados R e verificou-se uma grande variabilidade de tempos, confirmando-se mais uma vez a elevada variabilidade intra e inter-pacientes. As simulações efetuadas para o sistema de controlo em que o tempo ótimo é determinado pelo algoritmo "TempoOptimo" permitiram concluir que o erro entre o nível do bloqueio neuromuscular real e o nível do bloqueio neuromuscular de referência é o erro mínimo.

Para trabalho futuro são aqui feitas duas propostas: a primeira é desenvolver um algoritmo que permita calcular o tempo ótimo para o sistema com colocação de polos e a segunda é o desenvolvimento de um controlador por colocação de polos para a profundidade da anestesia.

Bibliografia

- [1] J. G. Webster, ed., *Encyclopedia of medical devices and instrumentation*, vol. 1. New Jersey: John Wiley and Sons, Inc., 2 ed., 2006.
- [2] “Medical equipment resources.” [ONLINE]. Available at: <http://www.medwrench.com/?Home.listPurchasingGuides>.
- [3] M. Agarwal and R. Griffiths, “Monitoring the depth of anaesthesia,” *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 5 (10), pp. 343–344, October 2004.
- [4] “Family of bis sensors.” [ONLINE]. Available at: <http://www.firesa.co.za/medical/id257.php>.
- [5] O. Simanski, A. Schubert, R. Kaehler, M. Janda, and J. B. and, “Automatic drug delivery in anesthesia: From the beginning until now,” in *2007 Mediterranean Conference on Control and Automation*, (Athens-Greece), pp. 1–6, July 2007.
- [6] “Wipro ge healthcare.” [ONLINE]. Available at: <http://www.indiamart.com/wipro-gehealthcare/products.html>.
- [7] “Medical expo.” [ONLINE]. Available at: <http://www.medicalexpo.com/prod/rgb-medical-devices/neuromuscular-multi-parameter-monitors-69843-493208.html>.
- [8] [ONLINE]. Available at: http://25.media.tumblr.com/tumblr_loy973ePlp1qbub56o1_1280.jpg.
- [9] K. Ogata, *Engenharia de Controle Moderno*, vol. Travessa do Ovidor, Rio de Janeiro. Prentice-Hall do Brasil, 1998.
- [10] G. F. Franklin, J. D. Powell, and A. Emami-Naeini, *Feedback Control of Dynamic Systems*. No. 29, Saddle River, New Jersey 07458: Prentice-Hall, 4 ed., 2002.

- [11] J. L. M. de Carvalho, *Sistemas de Controle Automático*. Travessa do Ouvidor, Rio de Janeiro: LTC Editora, 2000.
- [12] M. M. Silva, T. Wigren, and T. Mendonça, “Nonlinear identification of a minimal neuromuscular blockade model in anesthesia,” *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 20, pp. 181–188, January 2012.
- [13] W. M. Haddad, K. Y. Volynskyy, and J. M. Bailey, “Neuroadaptive output feedback control for automated anesthesia with noisy eeg measurements,” in *2008 American Control Conference*, pp. 813–818, June 2008.
- [14] D. V. Caiado, J. M. Lemos, and B. A. Costa, “Robust pole-placement control of neuromuscular blockade,” in *Program of the 10th Portuguese Conference on Automatic Control*, (Funchal, Portugal), University of Madeira, July 2012.
- [15] W. C. Guralnick and L. B. Kaban, “Keeping ether ”en-vogue”: the role of nathan cooley keep in the history of ether anesthesia,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 69 (7), pp. 1892–1897, Julho 2011.
- [16] M. Akay, ed., *Encyclopedia of biomedical engineering*. New Jersey: John Wiley and Sons, Inc., 2006.
- [17] A. R. Absalom and M. M. R. F. Struys, *Overview of target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia*. Academia Press, 2 ed., 1997.
- [18] H. Labbaf, M. Aliyari, and M. Teshnehlab, “A new approach in drug delivery control in anesthesia,” in *Proceedings of the IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics, Istanbul, Turkey, 10-13 October 2010*, pp. 2064–2068, IEEE, 2010.
- [19] M. Martins da Silva, T. Mendonça, and T. Wigren, “Online nonlinear identification of the effect of drugs in anaesthesia using a minimal parameterization and BIS measurements,” Tech. Rep. 2010-008, Department of Information Technology, Uppsala University, Março 2010.
- [20] J. M. Ehrenfeld, R. D. Urman, and S. Segal, *Anesthesia Student Survival Guide: A Case-based Approach*. New Yourk: Springer, 2010.

-
- [21] A. T. Hindle, M. O. Columb, and M. V. Shah, “Drug interactions and anaesthesia,” *Current Anaesthesia and Critical Care*, vol. 6 (2), pp. 103–112, 1995.
- [22] J. G. Bovill, “Adverse drug interactions in anesthesia,” *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 9 (6), pp. 3S–13S, 1997.
- [23] I. Kissin, “Anesthetic interactions following bolus injections,” *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 9 (6), pp. 14S–17S, 1997.
- [24] A. R. Absalom and M. M. R. F. Struys, *Overview of target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia*. Academia Press, 1997.
- [25] B. Appadu and A. Vaidya, “Monitoring techniques: neuromuscular blockade and depth of anaesthesia,” *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 9 (6), pp. 247–250, June 2008.
- [26] G. Thomas and M. Morgan, “Monitoring neuromuscular blockade and depth of anaesthesia,” *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 12 (6), pp. 271–274, June 2011.
- [27] T. Mendonça, J. M. Lemos, H. Magalhães, P. Rocha, and S. Esteves, “Drug delivery for neuromuscular blockade with supervised multimodel adaptive control,” *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 17 (6), pp. 1237–1244, November 2009.
- [28] R. Meier, J. Nieuwland, S. Hacisalihzade, D. Steck, and A. Zbinden, “Fuzzy control of blood pressure during anesthesia with isoflurane,” in *IEEE International Conference on Fuzzy Systems*, pp. 981–987, March 1992.
- [29] S. A. Abdulla and P. Wen, “Depth of anaesthesia patient models and control,” in *2011 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, (Harbin, China), pp. 37–41, May 2011.
- [30] Y. Morimoto, T. Hirata, and T. Sakabe, “Clinical monitoring for depth of anesthesia: Bispectral index (bis),” *International Congress Series*, vol. 1283, pp. 235–238, November 2005.

- [31] C. Sousa, T. Mendonça, and P. Rocha, “Control of uncertain compartmental systems,” in *Proceedings of the 15th Mediterranean Conference on Control and Automation*, (Athens-Greece), pp. 1–6, July 2007.
- [32] H. Wang, Y. Zhang, and S. tong Li, “The effect of localanesthetics on the inhibition of adultmuscle-typenicotinicacetylcholinereceptors by nondepolarizingmuscle-relaxants,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 630 (1-3), pp. 29–33, March 2010.
- [33] B. J. Pollard, *Neuromuscular blocking agents and reversal agents*, vol. 6 (6). Anesthesia and Intensive Care Medicine, June 2005.
- [34] R. R. Seeley, T. D. Stephens, P. Tate, M. T. Leal, M. C. Durão, and L. Abecasis, *Anatomia e Fisiologia*. Lusodidacta, 6 ed., 2005.
- [35] K. Farooq and J. M. Hunter, “Neuromuscular blocking and reversal agents,” *Anesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 9 (6), pp. 240–243, June 2008.
- [36] C. Lee, “Conformation, action, and mechanism of action of neuromuscularblocking muscle relaxants,” *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 98 (2), pp. 143–169, May 2003.
- [37] E. Vizi and B. Lendvai, “Side effects of nondepolarizing muscle relaxants: Relationship to their antinicotinic and antimuscarinicactions,” *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 73 (2), pp. 75–89, 1997.
- [38] M. Wehbe, P. A. Mathieu, and T. M. Hemmerling, “Relaxofon: A neuromuscular blockade monitor for patients under general anesthesia,” in *34th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, (San Diego, California USA), pp. 150–153, August-September 2012.
- [39] R. C. Dorf and R. H. Bishop, *Sistemas de controle modernos*. Travessa do Ouvidor, 11, Rio de Janeiro: LTC Editora, 8 ed., 2001.
- [40] D. Hinrichsen and A. J. Pitchard, *Mathematical Systems Theory I: Modelling, State Space Analysis, Stability and Robustness*. Germany: Springer, 1 ed., February 2010.
- [41] K. J. Åström and R. M. Murray, *Feedback Systems: An Introduction for Scientists and Engineers*. New Jersey: Princeton University Press, 2008.

- [42] W. Bolton, *Control Engeneering*. Prentice Hall, 1 ed., 1993.
- [43] B. P. Lathi, *Linear Systems and Signals*. USA: Oxford University Press, 2 ed., July 2004.
- [44] P. J. Antsaklis and A. N. Michel, *A Linear Systems Primer*. No. 231, Birkhauser Boston, 2007.
- [45] P. B. de Lauro Castrucci, *Contrôle Automático Teoria e Projeto*. São Paulo, Brasil: Editora Edgar Blúcher LTDA, 1969.
- [46] H. Alonso, J. M. Lemos, and T. F. Mendonça, “A target control infusion method for neuromuscular blockade based on hybrid parameter estimation,” in *30th Annual International Conference of the IEEE. Engineering in Medicine and Biology Society*, (Vancouver, British Columbia, Canada), pp. 707–710, August 2008.
- [47] G. F. Franklin, J. D. Powell, and A. Emami-Naeini, *Feedback Control of Dynamics Systems*. Addison-Wesley Publishing Company, 3 ed., 1994.
- [48] R. N. Clark, *Control System Dynamics*. United States of America: Cambridge University Press, 1996.
- [49] P. Fazendeiro, J. V. de Oliveira, and W. Pedrycz, “A multiobjective design of a patient and anaesthetist-friendly neuromuscular blockade controller,” *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, vol. 54, pp. 1667–1678, September 2007.
- [50] M. M. da Silva, T. Mendonça, and T. Wigren, “Nonlinear adaptive control of the neuromuscular blockade in anesthesia,” in *2011 50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference (CDC-ECC)*, (USA), pp. 41– 46, December 2011.
- [51] J. Almeida, “Estratégia de controlo positivo para sistemas compartimentais do bloqueio neuromuscular,” Master’s thesis, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, 2010.
- [52] H. Alonso, T. Mendonça, J. Lemos, and T. Wigren, “A simple model for the identification of drug effects,” in *6th IEEE International Symposium on Intelligent Signal Processing*, (Budapest, Hungary), pp. 269–273, August 2009.

- [53] M. M. Silva, "Prediction error identification of minimally parameterized wiener models in anesthesia," vol. August 28 - September 2, (Milano (Italy)), Preprints of the 18th IFAC World Congress, 2011.
- [54] J. M. Lemos, H. Magalhães, T. Mendonça, and P. Rocha, "Observer dynamics in switching control: application to neuromuscular blockade," in *IEEE International Workshop on Intelligent Signal Processing*, (Faro, Portugal), pp. 211–216, September 2005.
- [55] G. Kenny and N. Sutcliffe, "Target-controlled infusions: Stress free anesthesia?," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 8, pp. S15–S20, May 1996.
- [56] S. E. Milne and G. N. C. Kenny, "Target controlled infusions," *Current Anaesthesia and Critical Care*, vol. 9, no. 4, pp. 174–179, 1998.
- [57] M. M. Silva, C. Sousa, R. Sebastião, J. Gama, T. Mendonça, P. Rocha, and S. Esteves, "Total mass tci driven by parametric estimation," in *17th Mediterranean Conference on Control and Automation*, (Makedonia Palace, Thessaloniki, Greece), pp. 24–26, June 2009.
- [58] P. F. White, "Intravenous anesthesia and analgesia : what is the role of target-controlled infusion," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 8, no. 3, pp. 26–28, 1998.
- [59] C. Garcia, *Modelagem e Simulação*. Edusp, 2 ed., 2005.
- [60] P. K. Kythe and P. Puri, *Computational Methods Integral Equations*. Boston: Birkhauser, 2002.
- [61] S. Z. Khong and M. Cantoni, "On the metric property of an ltv generalisation of the v-gap," in *51st IEE Conference on Decision and Control*, (Maui, Hawaii, USA), pp. 10–13, December 2012.
- [62] B. D. O. Anderson, T. S. Brinsmead, F. D. Bruyne, J. Hespanha, D. Liberzon, and A. S. Morse, "Multiple model adaptative control, part 1: Finite controller coverings," *International Journal of Robust Nonlinear Control*, vol. 10, no. 11-12, pp. 909–920, 2000.
- [63] A. K. El-Sakkary, "The gap metric: Robustness of stabilization of feedback systems," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. AC-30, March 1985.

-
- [64] E. Marques, “Sistemas compartimentais,” Master’s thesis, Universidade de Aveiro, 2008.
- [65] H. Shiobara and N. Hori, “Numerical exact discrete-time-model of linear time-varying systems,” in *International Conference on Control, Automation and Systems*, (COEX, Seoul, Korea), pp. 2314–2318, October 2008.
- [66] K. Godfrey, *Compartmental Models and their Application*. London: Academic Press, 1983.
- [67] R. C. Rafael Bru and B. Ricarte, “A basic canonical form of discrete-time compartmental systems,” *Int. J. Contemp. Math. Sciences*, vol. 2, no. 6, pp. 261–273, 2007.
- [68] Z. Galias and X. Yu, “Euler’s discretization of single input sliding-mode control systems,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 52, pp. 1726–1730, September 2007.
- [69] S. Abdulla and P. Wen, “Depth of anaesthesia patient models and control,” in *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, (Harbin, China), pp. 37–41, 2011.
- [70] Â. Miranda, “Identificação e controlo para administração de fármacos em anestesia.” *Trabalhos Práticos*, Junho 2012.

Apêndice A

Sistemas Compartimentais

Um sistema é definido como um conjunto de elementos que interagem entre si e dependem uns dos outros, formando um todo integrado que possui determinadas características específicas e tem funções específicas. Os sistemas podem ser classificados como sistemas contínuos ou sistemas discretos e sistemas abertos ou fechados [66] (figura A.1).

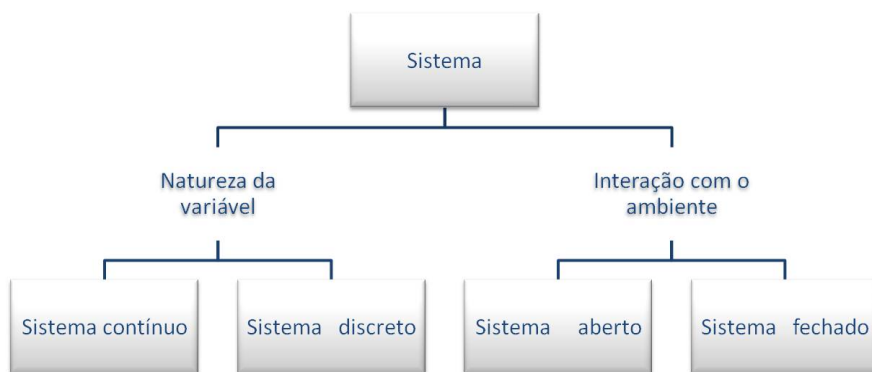


Figura A.1: Classificação dos sistemas.

Os sistemas são classificados em sistemas contínuos se a natureza da sua variável independente (tempo) é contínua e sistemas discretos se a natureza da variável é discreta. Relativamente à interação com o ambiente, o sistema é dito fechado (ou isolado) quando não existem trocas de matéria e energia com o meio; ao contrário, um sistema é classificado como sistema aberto quando existe interação de matéria e energia com o ambiente onde estão inseridos [66].

Um sistema compartimental consiste num número finito de subsistemas interligados chamados de compartimentos. A interação entre os compartimentos, de acordo com a lei da conservação de massa, é a troca de massa entre si. A evolução da massa em

cada compartimento pode ser descrita através de uma equação diferencial de primeira ordem no caso contínuo e por uma equação diferencial linear às diferenças de primeira ordem no caso discreto. As variáveis de estado deste sistema, representam a quantidade de material contido em cada compartimento e por isso são sempre positivas, assim, os sistemas compartimentais, enquadram-se na classe dos sistemas positivos [66, 40, 31].

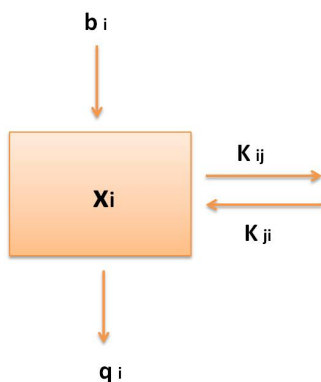


Figura A.2: Representação das trocas de matéria entre 2 compartimentos.

No figura A.2, está representada um compartimento i , onde b_i e q_i representam, respectivamente, o fluxo de matéria que entra e sai do compartimento e k_{ij} representa a quantidade de matéria transferida do compartimento i para um outro compartimento representado por j . A quantidade de matéria presente no compartimento é representada por x_i .

A.1 Sistema compartimental contínuo

A troca de matéria entre compartimentos de um sistema compartimental contínuo pode ser representada pelo esquema da figura A.3.

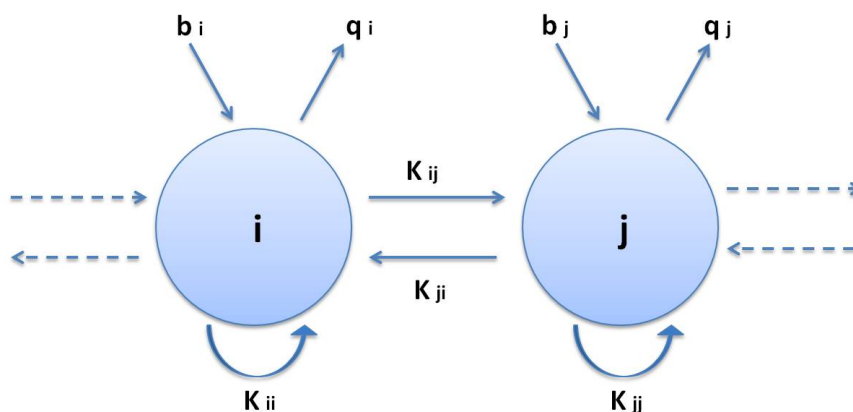


Figura A.3: Troca de matéria entre dois compartimentos.

Em cada instante de tempo, t , a taxa de variação da quantidade (ou concentração) de matéria presente no compartimento i , \dot{x}_i , é dada por [66, 31]:

$$\dot{x}_i = b_i u + \sum_{\substack{j=1, \\ j \neq i}}^n k_{ji} x_j(t) - \sum_{\substack{j=1, \\ j \neq i}}^n k_{ij} x_i(t) - q_i x_i(t), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (\text{A.1})$$

onde $b_i u$ representada a matéria que entra nesse compartimento vinda do exterior e n é o número total de compartimentos.

Se considerarmos um vetor cujas componentes correspondem às quantidades (ou concentrações) de matéria nos diferentes compartimentos, a equação anterior pode ser escrita na forma matricial:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (\text{A.2})$$

onde o vetor $x(t)$ é definido como:

$$\dot{x}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix} \quad (\text{A.3})$$

e $B = (b_i)$, $i = 1, \dots, n$ é a matriz coluna:

$$\dot{x}(t) = \begin{pmatrix} k_{01} \\ \vdots \\ k_{0n} \end{pmatrix} \quad (\text{A.4})$$

A matriz $A = (a_{ij})$, presente na equação A.2 possui as seguintes propriedades [64]:

- i. $A = (a_{ij})$ é uma matriz de Metzler, ou seja, todos os valores fora da diagonal principal são não negativos.

$$a_{ij} \geq 0, \quad i \neq j \text{ e } i, j = 1, \dots, n, \quad (\text{A.5})$$

- ii. todos os elementos da sua diagonal principal são não positivos.

$$a_{ii} \leq 0, \quad i = 1, \dots, n. \quad (\text{A.6})$$

E por fim,

iii. é uma matriz diagonalmente dominante por colunas.

$$|a_{ii}| \geq \sum_{\substack{j=1, \\ j \neq i}}^n a_{ji} \Leftrightarrow |a_{ji}| \geq 0, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (\text{A.7})$$

Uma matriz que satisfaz as propriedades i. ii. e iii. designa-se por matriz compartmental contínua, precisamente por poder ser associada a um sistema compartmental contínuo.

A.2 Sistema compartmental discreto

Analogamente ao esquema representado na figura A.3, um sistema compartmental discreto pode ser representado pelo esquema mostrado a seguir, onde é possível visualizar a troca de matéria entre os compartimentos, i e j .

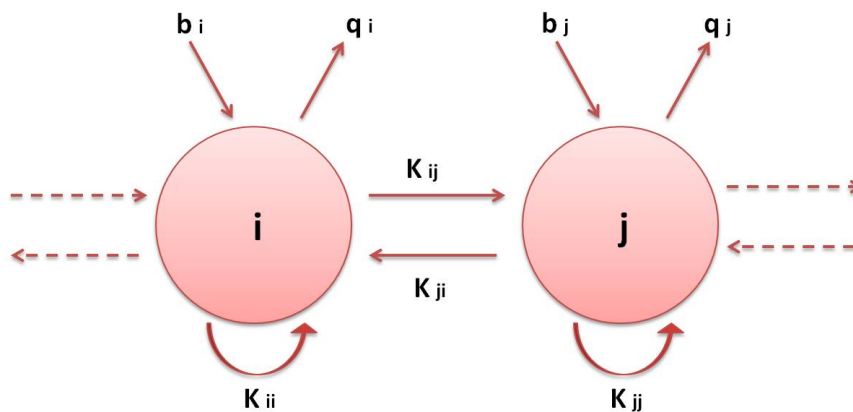


Figura A.4: Troca de matéria entre dois compartimentos de um sistema compartmental discreto.

Num sistema compartmental em que a natureza da variável tempo é discreta considera-se que a quantidade de matéria presente no compartimento i num dado instante $k + 1$ depende da quantidade de matéria presente nesse mesmo compartimento no instante anterior, k , bem como do seu acréscimo/decrécimo entre os instantes k e $k + 1$. Mais concretamente, a quantidade de matéria existente no compartimento i no instante $k + 1$ é dada por [66, 64, 67]:

$$x_i(k + 1) = x_i(k) + in_i(k) - out_i(k) \quad (\text{A.8})$$

onde in_i representa a quantidade de matéria que entra no compartimento i , e out_i representa a quantidade de matéria que sai desse mesmo compartimento entre os instantes k

e $k + 1$, assim, temos:

$$x_i(k + 1) = \left(1 - q_i \sum_{\substack{j=1, \\ j \neq i}}^n k_{ji} \right) x_i(k) + \sum_{\substack{j=1, \\ j \neq i}}^n k_{ij} x_j(k) + b_i x_0(k) \quad (\text{A.9})$$

sendo, $b_i = k_{0i}$, $q_i = k_{i0}$, k_{ij} e k_{ji} coeficientes de proporcionalidade não negativos.

Analogamente ao descrito em A.2, as equações relativas a todos os compartimentos podem ser escritas na forma matricial:

$$x(k + 1) = Ax(k) + Bu(k) \quad (\text{A.10})$$

onde $A = (a_{ij})$ é uma matriz compartimental discreta, ou seja satisfaz as seguintes condições [67]:

- i. Todos os elementos da matriz são não negativos.

$$a_{ij} \geq 0, \quad \forall i, j = 1, \dots, n, \quad (\text{A.11})$$

- ii. A soma de todas as entradas de cada uma das colunas da matriz é não superior à unidade.

$$\sum_{i=1}^n a_{ji} \leq 1, \quad \forall j = 1, \dots, n \quad (\text{A.12})$$

Toda a matriz compartimental discreta pode ser vista como a matriz de um sistema compartimental em tempo discreto.

Apêndice B

Tabela dos parâmetros dos modelos reais do NMB

Na tabela B encontram-se representados os parâmetros alfa e gama identificados para 50 pacientes submetidos a anestesia geral, aos quais foi administrado o fármaco rocurônio. Ambos os parâmetros são identificados individualmente para cada paciente.

Tabela B.1: Parâmetros do modelo para o NMB identificados em pacientes submetidos a anestesia geral com administração do fármaco rocurônio.

Paciente	Idade	Altura	Peso	Sexo	Alfa	Gama
1	49	170	80	1	0,036458929	2,073369447
2	70	155	65	2	0,023631718	2,08157539
3	68	160	70	2	0,022304086	1,233386259
4	59	155	72	2	0,018390707	2,232526138
5	45	160	65	2	0,039425173	2,042513041
6	69	160	55	2	0,032882768	2,566873379
7	61	155	70	2	0,029251238	1,472815132
8	69	160	40	2	0,025020236	1,862906287
9	80	155	72	2	0,025818487	1,879487429
10	57	155	64	2	0,028071601	2,280500686
11	56	172	64	1	0,021926066	1,27455372
12	49	160	72	2	0,023010684	1,783264047
13	38	155	71	2	0,030675429	1,829227218

Continua na próxima página

Tabela B.1

Paciente	Idade	Altura	Peso	Sexo	Alfa	Gama
14	65	160	70	2	0,023448476	2,582871465
15	75	170	70	1	0,032035594	2,829048922
16	61	139	50	2	0,027067158	1,27084452
17	67	168	76	1	0,032412573	2,047091853
18	80	170	80	2	0,036703167	2,005423147
19	80	155	60	2	0,019121982	1,490192313
20	76	177	77	1	0,023936581	1,755482224
21	61	155	50	2	0,036831831	1,565714485
22	70	165	94	2	0,02946064	1,239012224
23	65	162	65	2	0,034111625	2,119347564
24	79	151	64	2	0,021927847	3,052039788
25	81	148	48	2	0,02884943	1,341937277
26	62	170	79	1	0,053568051	1,269764836
27	73	165	83	2	0,035943704	1,297225444
28	47	161	80	2	0,037061495	1,453816787
29	67	160	60	2	0,028695686	1,610486991
30	70	169	60	2	0,035249145	1,550303323
31	57	180	110	1	0,026312445	1,984273502
32	59	180	90	1	0,024301488	1,749591816
33	78	174	65	1	0,0307974	1,949863188
34	71	166	60	1	0,02773719	1,458414522
35	72	170	70	1	0,024067498	2,221317961
36	60	160	65	1	0,035470887	1,693221201
37	80	163	71	1	0,026377147	2,336773167
38	56	150	90	2	0,033034416	2,482281273
39	46	178	72	1	0,035863462	1,327499982
40	63	175	74	1	0,037240974	2,092708638
41	33	164	60	1	0,028205956	1,261491112
42	66	169	75	1	0,038399805	1,671094687
43	71	165	73	1	0,052781074	2,53619751

Continua na próxima página

Tabela B.1

Paciente	Idade	Altura	Peso	Sexo	Alfa	Gama
44	76	156	60	1	0,027130519	1,630988573
45	47	154	42	2	0,029315245	2,348655234
46	65	178	63	1	0,011032941	1,217874564
47	80	170	65	1	0,0455028	1,066315817
48	51	175	90	1	0,037161469	1,859528753
49	59	152	46	2	0,033753243	2,554410873
50	72	171	89	1	0,035723862	1,957586073

Apêndice C

Discretização

Nesta secção, vai ser apresentado o método de Euler para a discretização de sistemas compartimentais contínuos, e vai ser comparado com o método *zero-order-hold* utilizado para discretizar o sistema contínuo para o modelo do bloqueio neuromuscular na secção [5.2.1](#).

C.1 Discretização Aproximada

A discretização pelo método de Euler fornece na maioria dos casos apenas uma aproximação do estado do sistema contínuo [64, 65], por este motivo, foi aqui denominada discretização aproximada.

Considerando a equação do sistema de espaço de estados contínuo,

$$\dot{x} = Ax(t) + Bu(t) \quad (\text{C.1})$$

o sistema discretizado é obtido aproximando a derivada $\dot{x}(t)$ [64, 68]:

$$\dot{x}(t) \approx \frac{x(t+h) - x(t)}{h}. \quad (\text{C.2})$$

Definindo $\tilde{x}^d(k)$ como sendo a aproximação resultante para $x(t)$ com $t = kh$ verifica-se que:

$$\tilde{x}^d(k+1) = \tilde{A}^d \tilde{x}^d(k) + \tilde{B}^d \tilde{u}^d(k) \quad (\text{C.3})$$

onde, a matriz \tilde{A}^d , com intervalo de discretização h , é dada por:

$$\tilde{A}^d = I + Ah \quad (\text{C.4})$$

em que I é uma matriz identidade com as mesmas dimensões da matriz A , e

$$\tilde{B}^d = hB. \quad (\text{C.5})$$

C.2 Comparação entre métodos de discretização

Em sistemas de controlo é comum usar entradas de testes típicas como o degrau e a rampa para avaliar o desempenho do controlador. Aqui vão ser comparadas as respostas de um sistema compartimental a diferentes entradas permitindo avaliar a qualidade da discretização efetuada.

Para o presente estudo, foi utilizado o ambiente de programação matlab¹ para desenvolver e implementar os algoritmos que permitiram comparar dados e retirar conclusões acerca dos diferentes métodos de discretização. Uma das caixas de ferramentas do matlab utilizada para o desenvolvimento do algoritmo foi a Control system Toolbox^{TM2}.

Os gráficos mostradas abaixo, dizem respeito a discretização de um modelo compartimental contínuo, mais concretamente, a discretização do modelo farmacocinético. Este modelo específico, descreve a concentração de um fármaco no sangue, neste caso do propofol³, onde se assume que o corpo humano está dividido em diversos compartimentos [17, 69] como ilustrado na figura C.1, sendo que, o fármaco é administrado com uma taxa de infusão $r(t)$ no compartimento central, e transferido para o segundo e terceiro compartimentos a uma taxa k_{ij} , do compartimento i para o compartimento j .

O modelo compartimental referido pode ser descrito no modelo de espaço de estados por:

$$\dot{x}(t) = \begin{pmatrix} -(k_{12} + k_{10} + k_{13} + k_{e0}) & k_{21} \frac{V_2}{V_1} & k_{31} \frac{V_3}{V_1} \\ k_{12} \frac{V_1}{V_2} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} \frac{V_1}{V_3} & 0 & -k_{31} \end{pmatrix} x(t) + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u(t) \quad (\text{C.6})$$

¹Software interativo com uma linguagem de programação adequada para computação técnica, que permite uma ampla gama de aplicações.

²Caixa de ferramentas frequentemente utilizada em sistemas de controlo que contém funções muito úteis na análise de sistemas compartimentais contínuos e discretos.

³Fármaco injetável administrado a um paciente submetido a anestesia geral com o intuito de criar inconsciência e sedação ao paciente (hipnótico).

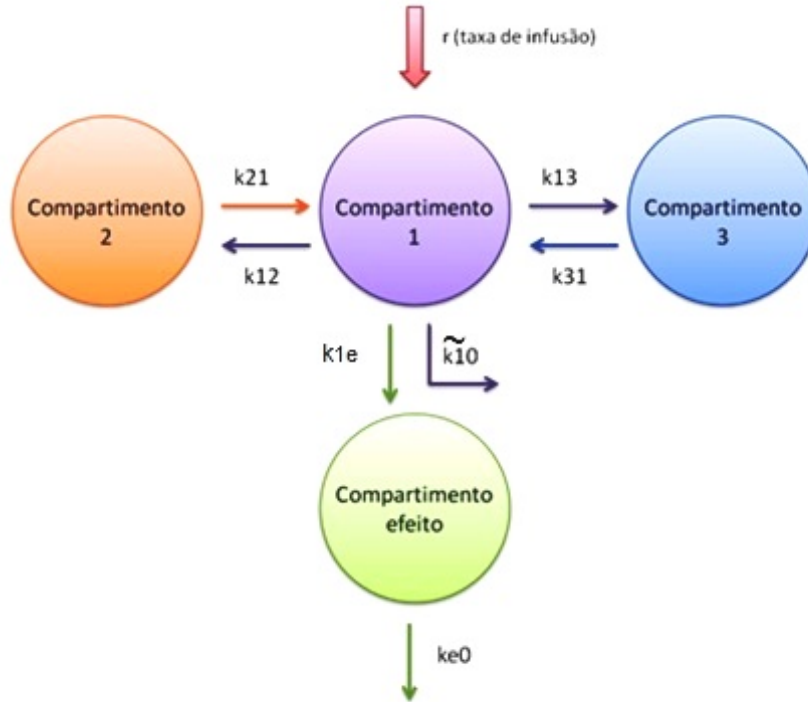


Figura C.1: Modelo mamilar de 3 compartimentos.

$$\dot{x}_e(t) = k_{e0}x_e(t) + k_{e0}x_1(t) \quad (\text{C.7})$$

sendo a concentração $x_i(t)$ a concentração de fármaco presente em cada compartimento i , e V_i o volume em cada compartimento i ; e, x_e a quantidade de fármaco no compartimento de efeito [17, 19, 69].

Os resultados obtidos por o algoritmo desenvolvido estão apresentados abaixo. É de referir que o algoritmo em causa bem como a totalidade dos resultados deste estudo estão mostradas em [70].

Pela análise dos diferentes gráficos mostrados na figura C.2 é possível verificar que a resposta ao degrau do sistema discretizado pelo método exato se sobrepõe ao sistema contínuo independentemente do intervalo de discretização (figura C.2a), o que nos permite concluir que a discretização exata do sistema contínuo foi bem-sucedida e que para entradas constantes o intervalo de discretização não influencia o resultado da discretização; ao contrário, quando o sistema é discretizado pelo método aproximado(C.2b) o sistema discretizado não coincide com o sistema contínuo e, quanto maior é o intervalo de discretização, maior é o erro associado à discretização aproximada quando comparado

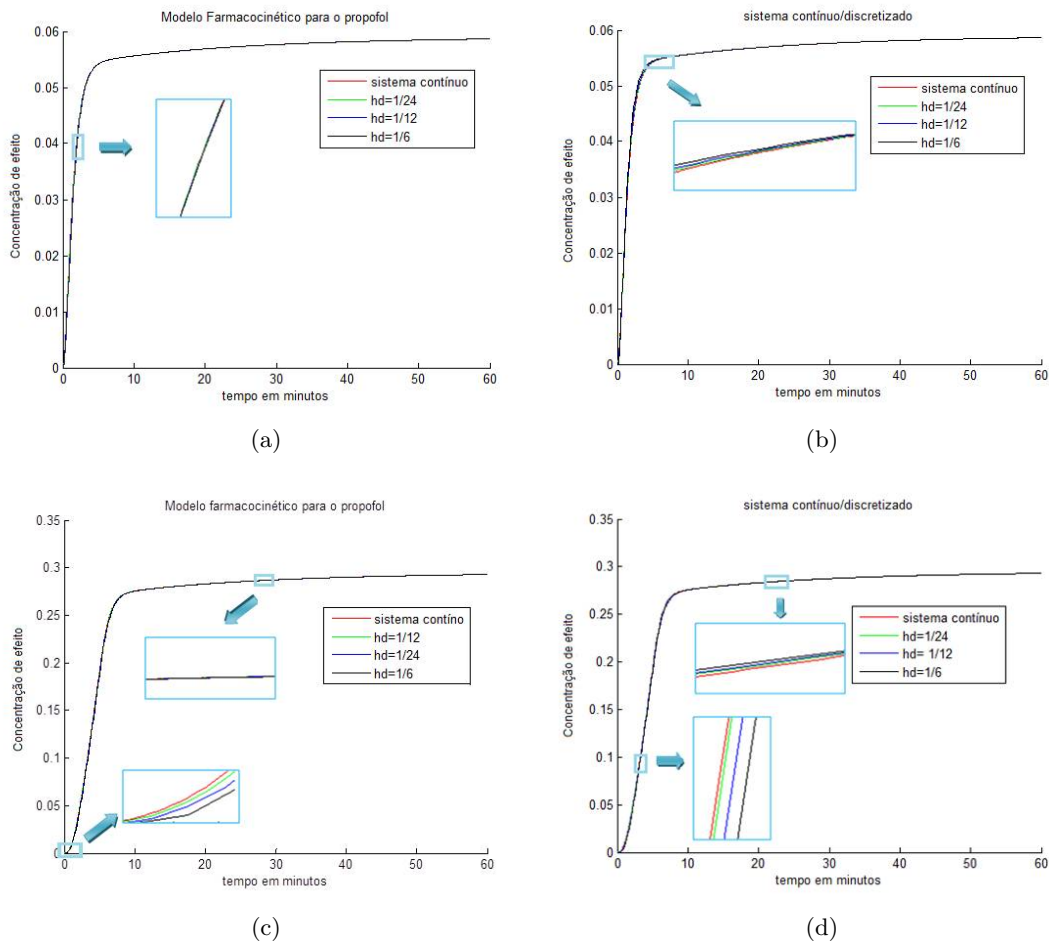


Figura C.2: Modelo farmacocinético para o propofol pelo método *zero-order-old* e pelo método de Euler para diferentes intervalos de discretização: (a)respostas ao degrau das discretizações exatas do modelo farmacocinético para o propofol; (b)respostas ao degrau dos sistemas discretizados pelo método aproximado; (c)respostas a uma entrada não constante das discretizações exatas do sistema; (d)respostas dos sistemas discretizados pelo método aproximado a uma entrada não constante.

com o sistema contínuo.

Atendendo às discretizações do sistema para uma entrada não constante às quais dizem respeito a figuras C.2c e C.2d verifica-se que para entradas não constantes, o sistema contínuo e o sistema discretizado, tanto pelo método exato como pelo método aproximado, sob o mesmo referencial não coincidem, ou seja, a discretização pelo método exato para entradas não constantes não é precisa, e quanto maior o tempo de discretização maior é o número de pontos discretizados não coincidentes com o gráfico do sistema contínuo, ou seja, a discretização apresenta maior erro.

A figura C.3 mostra a discretização exata e a discretização aproximada do mesmo sistema contínuo, usando o mesmo intervalo de discretização. É possível visualizar que para entradas constantes, a discretização exata é coincidente com o sistema contínuo

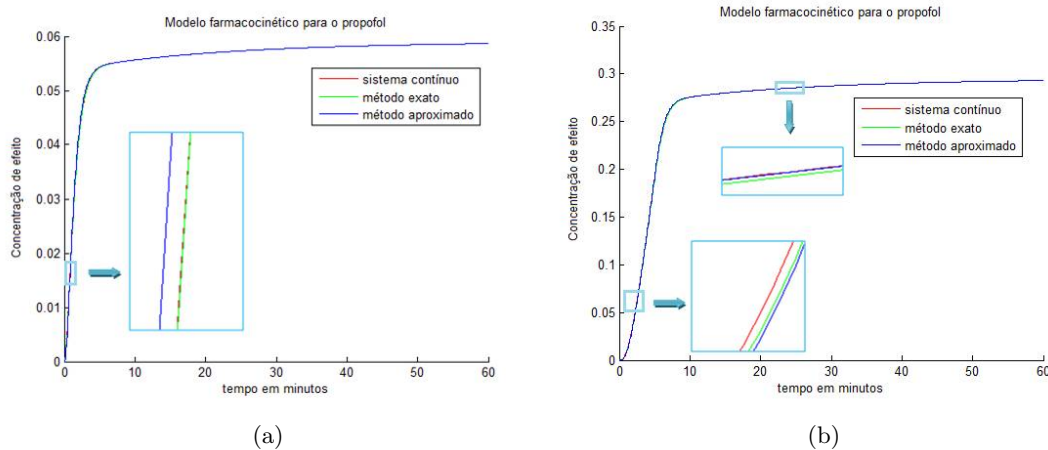


Figura C.3: Comparação entre métodos de discretização: (a) para uma entrada constante com $h_d = 1/2$; (b) para uma não entrada constante com $h_d = 1/2$.

ao contrário do que acontece com a discretização aproximada, que é apenas uma aproximação do sistema contínuo. Quando a entrada dada ao sistema não é constante (figura C.3b), tanto a discretização exata como a discretização aproximada não coincidem com o sistema contínuo. No entanto, é possível verificar que os valores do sistema discretizado pelo método exato se encontram mais próximos dos valores do sistema contínuo do que os valores do sistema discretizado pelo método aproximado, isto é, o sistema discretizado pelo método *zero-order-hold* apresenta maior erro do que o sistema discretizado pelo método de Euler.

Apêndice D

Rotinas Matlab

D.1 Análise estatística da base de dados R

```
1
2 % A função faz a análise estatística dos parâmetros do modelo
3 % reduzido da base de dados realística do rocuronico
4
5 function AnaliseEstadisticaBaseDadosRocuronio()
6
7     load('MPP_Roc_Realistic_50')
8         % THETA : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
9
10    NPaciente=50;
11
12    %% Parâmetros dos 50 modelos
13
14    V_alfa = THETA (1:NPaciente,1); % vetor contendo todos os valores de alfa
15    V_gamma = THETA (1:NPaciente,2); % vetor contendo todos os valores de gama
16
17    alfaNominal=mean(V_alfa) % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
18    gammaNominal=mean(V_gamma) % calcula a média dos gammas dos 50 pacientes
19
20    alfaMax=max(V_alfa) % calcula o alfa máximo dos 50 modelos
21    alfaMin=min(V_alfa) % calcula o alfa minimo dos 50 pacientes
```

```

22  gammaMax=max(V_gamma)           % calcula o gamma máximo dos 50 modelos
23  gammaMin=min(V_gamma)           % calcula o gamma mínimo dos 50 pacientes
24
25  sigma_alfa=std(V_alfa)           % calcula o desvio-padrão dos alfas da amostra
26  sigma_gama=std(V_gamma)         % calcula o desvio-padrão dos gamas da amostra
27
28  V_deltaalfa=alfaNominal-V_alfa
29
30  figure
31  boxplot(V_alfa)
32
33  figure
34  boxplot(V_gamma)
35  end

```

D.2 Simulação do NMB em malha fechada para um paciente R_i quando aplicado uma dose TCI

```

1  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% SEGUIMENTO DE REFERENCIA POR TCI %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
3
4  % K: matriz de ganhos desejada
5  % sysNomi: sistema original para valor de alfa médio;
6  % sysNomi_R:
7  % yNominal: saída linear (ce) do sistema nominal sem realimentação;
8  % yNominal_R: saída linear (ce) do sistema nominal com realimentação;
9  % yNominal: Saída não linear (NBM) do sistema nominal sem realimentação;
10 % yNominal_R: Saída não linear (NBM) do sistema nominal com realimentação;
11 % yr_R: saída linear (ce) do modelo Paciente com realimentação;
12 % ynr_R: Saída não linear (NBM) do modelo do Paciente com realimentação;
13
14 function [u_ROCUestrelaNomi,u_ROCUestrela,ynNominal_R,ynr_R]=CONTROLADOR_TCI (I

```

```
15
16 Tfinal=120;           % Tempo de simulação em minutos
17 h=0.01;              % tempo de amostragem
18 tc=0:h:Tfinal;      % tempo da simulação
19 xzero=[0 0 0]';     % condições iniciais
20 C50=1;
21
22 load('MPP_Roc_Realistic_50')
23 % THETA : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
24 %
25
26 NPaciente=50;
27
28 %%% PARÂMETROS DOS 50 MODELOS
29
30 V_idade = Patient_Data(1:NPaciente, 1);
31     %vetor contendo todos os valores da idade dos modelos da base de dados;
32 V_altura = Patient_Data(1:NPaciente, 2);
33     %vetor contendo todos os valores da altura dos modelos da base de dados;
34 V_peso = Patient_Data(1:NPaciente, 3);
35     %vetor contendo todos os valores de peso dos modelos da base de dados;
36 V_sexo = Patient_Data(1:NPaciente, 4);
37     %vetor contendo os generos dos modelos da base de dados;
38 V_alfa = THETA (1:NPaciente,1)
39     %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados;
40 V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
41     %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados;
42
43
44 %%% CALCULO DOS PARAMETROS DO MODELO NOMINAL
45
46 alfaNominal=mean(V_alfa) % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
47 gammaNominal=mean(V_gamma); % calcula a média dos gammas dos 50 pacientes
```

```
48
49
50 %%% PARÂMETROS DE DESENHO
56
57 Ts=55;           % tempo de assentamento;
58 zeta=0.7;       % fator de amortecimento dado ao sistema
59 wn=4/(Ts*zeta); % calcula a frequência natural
60 %wn=0.2;
61
62 %%% DOSES DE FARMACO NECESSARIAS PARA DETERMINADO NBM
63
64 [u_ROCUestrelaNomi, u_ROCUestrela]=REFERENCIA_TCI(NBMestrela,Paciente);
65     %chama a função que calcula as doses de rocurônio (ug/kg/min);
66
67 u_Nomi=u_ROCUestrelaNomi*ones(length(tc),1);
68     % cria o vetor comprimento para u_ROCUestrelaNomi (ug/kg/min);
69 u_estrela=u_ROCUestrela*ones(length(tc),1);
70     % cria o vetor comprimento para u_estrela (ug/kg/min);
71
72
73 %%% REALIMENTAÇÃO DO ESTADO DO MODELO NOMINAL
74
75 [sysNomi]= ModeloReduzido(alfaNominal);
76     % chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados;
77
78 figure
79 pzmap (sysNomi); % mostra os pólos do sistema nominal sem realimentação;
80
81 [A,B,C,D]=ssdata(sysNomi); %extraí a matriz A, B, C e D do modelo esp. est;
82 P=eig(A);           %cálcula os polos do sistema;
83
84 zer=roots([1 2*zeta*wn wn^2]); % pólos dominantes;
85
```



```

86 Pc=[zer(1), zer(2), 4*real(zer(1))]; % vetor dos polos desejados;
87 K=acker (A,B,Pc); % ganho de realimentação;
88
89 Aa=[A- (B*K) ]; % matriz dinâmica realimentada, u=-Kx;
90 Bb=B;
91 Cc=C;
92 Dd=0;
93 Pp=eig(Aa); % calcula os pólos do sistema realimentado;
94 sysNomi_R=ss (Aa,Bb,Cc,Dd) % sistema no modelo esp. est.com realimentação;
95
96 %.....
97
98 figure
99 pzmap(sysNomi,'b', sysNomi_R,'r')
100 % mapa dos polos e zeros do sistema Nominal com e sem realimentação;
101
102 %.....
103
104
105 %%%RESPOSTA AO DEGRAU DO SISTEMA NOMINAL
106
107 yNominal=lsim(sysNomi,u_Nomi,tc,xzero);
108 % saida linear (ce) do sistema s/ realimentação;
109 yNominal_R=lsim(sysNomi_R,u_Nomi,tc,xzero);
110 % saida linear (Ce) do sistema c/ realimentação;
111
112 ynNominal=100./(1.+((yNominal./C50).^gammaNominal));
113 %Saida não linear do sistema (NMB) sem realimentação
114 ynNominal_R=100./(1.+((yNominal_R./C50).^gammaNominal));
115 %Saida não linear do sistema (NMB) com realimentação
116
117 %.....
118

```

```

119 figure
120
121 %Sistema linear sem realimentação
122 subplot(2,2,1)
123 plot(tc, yNominal,'b') ,hold
124 xlabel ('tempo em minutos','color', 'b');
125 ylabel ('Concentração de efeito','color', 'b');
126
127 %Sistema linear com realimentação
128 subplot(2,2,2)
129 plot (tc, yNominal_R, 'r')
130 xlabel ('tempo em minutos','color', 'b');
131 ylabel ('Concentração de efeito','color', 'b');
132
133 %Sistema linear+não linear sem realimentação
134 subplot(2,2,3)
135 plot (tc, ynNominal, 'b')
136 xlabel ('tempo em minutos','color', 'b');
137 ylabel ('NBM','color', 'b');
138
139 %Sistema linear+não linear com realimentação
140 subplot(2,2,4)
141 plot (tc, ynNominal_R, 'r')
142 xlabel ('tempo em minutos','color', 'b');
143 ylabel ('NBM','color', 'b')
144
145 %.....
146
147 %%% REALIMENTAÇÃO DO ESTADO DO MODELO REDUZIDO PARA DETERMINADO PACIENTE
148
149 load('MPP_Roc_Realistic_50')
150
151 %%% Parâmetros do modelo selecionado

```

```

152
153     idade = Patient_Data(Paciente, 1);           %Extrai a idade do pacientes
154     altura = Patient_Data(Paciente, 2);         %Extrai a altura do pacientes
155     peso = Patient_Data(Paciente, 3);           %Extrai o peso do pacientes
156     sexo = Patient_Data(Paciente, 4);           %Extrai o sexo do pacientes
157     alfa=THETA (Paciente,1);                    %Extrai o alfa do pacientes
158     gamma=THETA (Paciente,2);                   %Extrai o gamma do pacientes
159
160 [sys]= ModeloReduzido(alfa); % chama o modelo reduzido em esp. de est.;
161 [Ar,Br,Cr,Dr]=ssdata(sys);
162
163 Arr=Ar-(Br*K); %%%quando u=-Kx
164 Brr=Br;
165 Crr=Cr;
166 Drr=Dr;
167
168 sys_R=ss(Arr,Brr,Crr,Drr); %Sistema no modelo de esp. est. c/realimentação;
169
170 yr=lsim(sys,u_estrela,tc,xzero);% Simula o sistema liner s/realimentação;
171 yr_R=lsim(sys_R,u_estrela,tc,xzero);% Simula o sistema liner c/realimentação;
172
173 ynr = 100./(1.+((yr./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) s/realimentação;
174 ynr_R=100./(1.+((yr_R./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) c/realimentação;
175
176 figure
177 pzmap(sysNomi,'b', sysNomi_R,'r',sys_R,'c',sys,'g') % mapa dos polos e zeros;
178 %.....
179
180
181 %%% SIMULAÇÃO DO NBM
182
183 NM=length(tc);
184 V_u_Nomi=ones(1,NM)*u_ROCUestrelaNomi;

```

```

185 V_u_estrela=ones(1,NM)*u_ROCUestrela;
186 V_Farmaco=[V_u_Nomi;V_u_estrela];
187 xx=[yr_R';yNominal_R'];
188 yy=[ynr_R';ynNominal_R';ones(1,NM)*NBMestrela];
189
190 figure
191     [AX,H1,H2]=plotyy(tc, xx, tc, V_Farmaco);
192     set(H2(1),'lineStyle','-','color','c');
193     set(H2(2),'lineStyle','-','color','g');
194     set(H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',2);
195     set(H1(2),'lineStyle','--','color','r','linewidth',2);
196     set(AX(1),'ylim',[0 4]);
197     set(AX(2),'ylim',[0 18]);
198     set(AX(1),'ytickmode','manual');
199     set(AX(1),'ytick',[0 1 2 3 4]);
200     set(AX(2),'ytickmode','manual');
201     set(AX(2),'ytick',[0 2 4 6 8 10 12 14 16 18]);
202     set(get(AX(1),'ylabel'),'String','Xe(t) [\mug/ml]');
203     set(get(AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
204     xlabel('tempo [min]');
205 legend('Xe Paciente','Xe Nominal','Dose Nominal','Dose paciente',4);
206 title('Concentração de efeito');
207
208 figure
209     [AX,H1,H2]=plotyy(tc, yy, tc, V_Farmaco);
210     set(H2(1),'lineStyle','-','color','c');
211     set(H2(2),'lineStyle','-','color','g');
212     set(H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',2);
213     set(H1(2),'lineStyle','--','color','r','linewidth',2);
214     set(H1(3),'lineStyle','-.','color','b');
215     set(AX(1),'ylim',[0 100]);
216     set(AX(2),'ylim',[0 18]);
217     set(AX(1),'ytickmode','manual');

```

```

218     set (AX(1),'ytick',[0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100]);
219     set (AX(2),'ytickmode','manual');
220     set (AX(2),'ytick',[0 2 4 6 8 10 12 14 16 18]);
221     set (get (AX(1),'ylabel'),'String','r(t) [%]');
222     set (get (AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
223     xlabel('tempo [min]');
224     legend('NBM','NBM Nominal','NBM*','Dose nominal','Dose paciente',5);
225     title ('Resposta do sinal NBM com controlador');
226     end

```

D.2.1 Modelo Reduzido

```

1  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Modelo Reduzido Contínuo %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2
3  %alfa: valor dependente do paciente;
4
5  function [sysc] = ModeloReduzido(alfa)
6
7  k1=1;
8  k2=4;
9  k3=10;
10
11 Ac = [-alfa*k3, 0, 0 ; alfa*k2, -alfa*k2, 0 ; 0 , alfa*k1, -alfa*k1];
12 %matriz A contínua
13 Bc = [k3*alfa; 0 ; 0]; % matriz B contínua
14 Cc=[0 0 1];% matriz C contínua
15 Dc=0;
16
17 sysc=ss (Ac,Bc,Cc,Dc) ;
18 % cria um sistema contínuo no modelo de espaço de estados;
19
20 end

```

D.2.2 Determinação das doses TCI de rocurônio em malha fechada

```

1  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% REFERÊNCIA TCI %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2
3  %Gmf: ganho em malha fechada;
4  %NBMestrela: grau de relaxamento muscular desejado (referência);
5  %Vec_Casos: vetor contendo o número de pacientes desejados;
6  %y_estrela: saída da parte linear do sistema desejada;
7  %u_ROCUestrela: dose de referência que é necessário administrar para seguir
8      %uma determinada referência de NBM para cada paciente;
9  %u_ROCUestrela: dose de referência que é necessário administrar para seguir
10     %uma determinada referência de NBM para cada o modelo nominal;
11
12  function [u_ROCUestrelaNomi, u_ROCUestrela]=REFERENCIA_TCI
13  (NBMestrela,Paciente)
14
15  NPaciente=50;    % número total de pacientes
16  %NBMestrela=10;
17
18  Ts=55;           % tempo de assentamento;
19  zeta=0.7;        % fator de amortecimento dado ao sistema
20  wn=4/(Ts*zeta);  % calcula a frequência natural
21  %wn=0.2;
22
23
24  %PARA O MODELO NOMINAL
25  [sysNomi, gammaNominal]=MODELO_NOMINAL(NPaciente);
26
27  [A_N,B_N,C_N,D_N]=ssdata(sysNomi)
28      %extrai a matriz A, B, C e D do modelo de espaço de estados;
29
30  zer=roots([1 2*zeta*wn wn^2]);          % pólos dominantes;
31

```

```

32 Pc=[zer(1), zer(2), 4*real(zer(1))]; % vetor dos polos desejados;
33 K=acker (A_N,B_N,Pc); % ganho de realimentação;
34
35 y_estrelaNomi=((100/NBMestrela)-1)^(1/gammaNominal)
36 %cálculo da concentração de efeito de referência
37 Gmf_Nomi=-C_N*((A_N-(B_N*K))^-1)*B_N;
38 %Cálculo do ganho em malha fechada
39 u_ROCUestrelaNomi=(1/Gmf_Nomi)*y_estrelaNomi
40 %cálculo da dose de referência
41
42 %PARA O PACIENTE
43
44 load('MPP_Roc_Realistic_50')
45 % Patient_Data: contém a idade, altura, peso e sexo de cada paciente
46 % THETA : Contém os alfas e gama do modelos Reduzido de rocuronuio
47
48 % Vec_Casos = [5 6 7 20]; % vetor de pacientes escolher o paciente
49 % %Vec_Casos = 1:50 % vetor contendo todos os pacientes
50 %
51 % for i = 1:length(Vec_Casos);
52 % Paciente = Vec_Casos(i);
53
54 alfa=THETA (Paciente,1); %Extrai o alfa do pacientes
55 gamma=THETA (Paciente,2); %Extrai o gamma do pacientes
56
57 [sysc] = ModeloReduzido(alfa)
58 [A,B,C,D]=ssdata(sysc)
59 %extrai a matriz A, B, C e D do modelo de espaço de estados;
60
61 y_estrela=((100/NBMestrela)-1)^(1/gamma);
62 %cálculo da concentração de efeito de referência
63 Gmf=-C*((A-(B*K))^-1)*B;
64 %Cálculo do ganho em malha fechada

```

```

65 u_ROCUestrela=(1/Gmf)*y_estrela
66     %cálculo da dose de referência
67
68 end

```

Modelo Nominal

```

1 function [sysNomi,gammaNomi]=MODELO_NOMINAL(NPaciente)
2
3 % NPaciente=50;           % número total de pacientes (modelos)
4 % tc=0:0.1:60;           % tempo da simulação
5 % uc=500*ones(length(tc),1); % sinal de entrada
6 % C50=1;
7
8 load('MPP_Roc_Realistic_50')
9 % Patient_Data: contém a idade, altura, peso e sexo de cada paciente
10 % THETA : Contém os alfas e gama dos modelos Reduzido de rocuronuio
11
12 %%%parâmetros de todos os pacientes
13
14 V_alfa = THETA (1:NPaciente,1);
15 %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados
16 alfaNomi=mean(V_alfa) %calcula a media dos valores de alfa
17
18 V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
19 %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados
20 gammaNomi=mean(V_gamma);%calcula a media dos valores de alfa
21 %.....
22 [sysNomi]=ModeloReduzido(alfaNomi);
23     % chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estado;
24 end

```


D.3 Simulação do NMB em malha aberta para um paciente R_i quando aplicado uma dose TCI

```

1  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%CONTROLADOR POR COLOCAÇÃO DE POLOS PARA O MODELO REDUZIDO%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% SEGUIMENTO DE REFERENCIA POR TCI MALHA ABERTA %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
3
4  % K: matriz de ganhos desejada
5  % sysNomi: sistema original para valor de alfa médio;
6  % sysNomi_R:
7  % yNominal: saída linear (ce) do sistema nominal sem realimentação;
8  % yNominal_R: saída linear (ce) do sistema nominal com realimentação;
9  % ynNominal: Saida não linear (NBM) do sistema nominal sem realimentação;
10 % ynNominal_R: Saida não linear (NBM) do sistema nominal com realimentação;
11 % yr_R: saída linear (ce) do modelo Paciente com realimentação;
12 % ynr_R: Saida não linear (NBM) do modelo do Paciente com realimentação;
13
14 function [UestrelaNomi,Uestrela,ynNominal_R,ynr_R]=CONTROLADOR_TCI_MA(
15 Paciente,NBMestrela)
16
17 Tfinal=120;           % Tempo de simulação em minutos
18 h=0.01;              % tempo de amostragem
19 tc=0:h:Tfinal;      % tempo da simulação
20 xzero=[0 0 0]';     % condições iniciais
21 C50=1;
22
23 load('MPP_Roc_Realistic_50')
24 % THETA    : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
25 %
26
27 NPaciente=50;
28
29 %%% PARÂMETROS DOS 50 MODELOS
30

```

```

31 V_idade = Patient_Data(1:NPaciente, 1);
32     %vetor contendo todos os valores da idade dos modelos da base de dados;
33 V_altura = Patient_Data(1:NPaciente, 2);
34     %vetor contendo todos os valores da altura dos modelos da base de dados;
35 V_peso = Patient_Data(1:NPaciente, 3);
36     %vetor contendo todos os valores de peso dos modelos da base de dados;
37 V_sexo = Patient_Data(1:NPaciente, 4);
38     %vetor contendo os generos dos modelos da base de dados;
39 V_alfa = THETA (1:NPaciente,1)
40     %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados;
41 V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
42     %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados;
43
44
45 %%% CALCULO DOS PARAMETROS DO MODELO NOMINAL
46
47 alfaNominal=mean(V_alfa)      % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
48 gammaNominal=mean(V_gamma);  % calcula a média dos gammas dos 50 pacientes
49
50
51
52 %%% DOSES DE FARMACO NECESSARIAS PARA DETERMINADO NBM
53
54 [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente)
55     %chama a função que calcula as doses de remifentanil (ug/kg/min);
56
57 u_Nomi=UestrelaNomi*ones(length(tc),1);
58     % cria o vetor comprimento para u_ROCUestrelaNomi (ug/kg/min);
59 u_estrela=Uestrela*ones(length(tc),1);
60     % cria o vetor comprimento para u_estrela (ug/kg/min);
61
62 %%% MODELO NOMINAL
63

```

```

64 [sysNomi]= ModeloReduzido(alfaNominal);
65     % chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados;
66
67 figure
68 pzmap (sysNomi); % mostra os pólos do sistema nominal sem realimentação;
69
70 [A,B,C,D]=ssdata(sysNomi); %extrai a matriz A, B, C e D do modelo esp. est;
71 P=eig(A);                %cálcula os polos do sistema;
72
73 Aa=A;
74 Bb=B;
75 Cc=C;
76 Dd=0;
77 Pp=eig(Aa);             % calcula os pólos do sistema realimentado;
78 sysNomi_R=ss(Aa,Bb,Cc,Dd) % sistema no modelo esp. est.com realimentação;
79
80 %.....
81
82 figure
83 pzmap(sysNomi,'b', sysNomi_R,'r')
84 % mapa dos polos e zeros do sistema Nominal com e sem realimentação;
85
86 %.....
87
88 %%RESPOSTA AO DEGRAU DO SISTEMA NOMINAL
89
90 yNominal=lsim(sysNomi,u_Nomi,tc,xzero);
91     % saida linear (ce) do sistema s/ realimentação;
92 yNominal_R=lsim(sysNomi_R,u_Nomi,tc,xzero);
93     % saida linear (Ce) do sistema c/ realimentação;
94
95 ynNominal=100./(1.+((yNominal./C50).^gammaNominal));
96     %Saida não linear do sistema (NMB) sem realimentação

```

```

97 ynNominal_R=100./(1.+(yNominal_R./C50).^gammaNominal));
98     %Saida não linear do sistema (NMB) com realimentação
99     %.....
100
101 %%% MODELO REDUZIDO PARA DETERMINADO PACIENTE
102
103 load('MPP_Roc_Realistic_50')
104
105 %%% Parâmetros do modelo selecionado
106
107     idade = Patient_Data(Paciente, 1);           %Extrai a idade do pacientes
108     altura = Patient_Data(Paciente, 2);         %Extrai a altura do pacientes
109     peso = Patient_Data(Paciente, 3);          %Extrai o peso do pacientes
110     sexo = Patient_Data(Paciente, 4);          %Extrai o sexo do pacientes
111     alfa=THETA (Paciente,1);                   %Extrai o alfa do pacientes
112     gamma=THETA (Paciente,2);                  %Extrai o gamma do pacientes
113
114 [sys]= ModeloReduzido(alfa); % chama o modelo reduzido em esp. de est.;
115 [Ar,Br,Cr,Dr]=ssdata(sys);
116
117 Arr=Ar;
118 Brr=Br;
119 Crr=Cr;
120 Drr=Dr;
121
122 sys_R=ss(Arr,Brr,Crr,Drr); %Sistema no modelo de esp. est. c/realimentação;
123
124 yr=lsim(sys,u_estrela,tc,xzero);% Simula o sistema liner s/realimentação;
125 yr_R=lsim(sys_R,u_estrela,tc,xzero);% Simula o sistema liner c/realimentação;
126
127 ynr = 100./(1.+(yr./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) s/realimentação;
128 ynr_R=100./(1.+(yr_R./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) c/realimentação;
129

```

```

130 figure
131 pzmap(sysNomi,'b', sysNomi_R,'r',sys_R,'c',sys,'g') % mapa dos polos e zeros;
132 %.....
133
134
135 %%% SIMULAÇÃO DO NBM
136
137 NM=length(tc);
138 V_u_Nomi=ones(1,NM)*UestrelaNomi;
139 V_u_estrela=ones(1,NM)*Uestrela;
140 V_Farmaco=[V_u_Nomi;V_u_estrela];
141 xx=[yr_R';yNominal_R'];
142 yy=[ynr_R';ynNominal_R';ones(1,NM)*NBMestrela];
143
144 figure
145     [AX,H1,H2]=plotyy(tc, xx, tc, V_Farmaco);
146     set(H2(1),'lineStyle','-','color','c');
147     set(H2(2),'lineStyle','-','color','g');
148     set(H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',2);
149     set(H1(2),'lineStyle','--','color','r','linewidth',2);
150     set(AX(1),'ylim',[0 4]);
151     set(AX(2),'ylim',[0 6]);
152     set(AX(1),'ytickmode','manual');
153     set(AX(1),'ytick',[0 1 2 3 4]);
154     set(AX(2),'ytickmode','manual');
155     set(AX(2),'ytick',[0 1 2 3 4 5 6]);
156     set(get(AX(1),'ylabel'),'String','Xe(t) [\mug/ml]');
157     set(get(AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
158     xlabel('tempo [min]');
159     legend('Xe Paciente','Xe Nominal','Dose Nominal','Dose paciente',4);
160     title('Concentração de efeito');
161
162 figure

```

```

163     [AX,H1,H2]=plotyy(tc, yy, tc, V_Farmaco);
164     set (H2(1),'lineStyle','-','color','c');
165     set (H2(2),'lineStyle','-','color','g');
166     set (H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',2);
167     set (H1(2),'lineStyle','--','color','r','linewidth',2);
168     set (H1(3),'lineStyle','-.','color','b');
169     set (AX(1),'ylim',[0 100]);
170     set (AX(2),'ylim',[0 6]);
171     set (AX(1),'ytickmode','manual');
172     set (AX(1),'ytick',[0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100]);
173     set (AX(2),'ytickmode','manual');
174     set (AX(2),'ytick',[0 1 2 3 4 5 6]);
175     set (get (AX(1),'ylabel'),'String','r(t) [%]');
176     set (get (AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
177     xlabel('tempo [min]');
178     legend('NBM','NBM Nominal','NBM*','Dose nominal','Dose paciente',5);
179     title ('Resposta do sinal NBM sem controlador');
180     end

```

D.3.1 Modelo Reduzido

```

1  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Modelo Reduzido Continuo %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2
3  %alfa: valor dependente do paciente;
4
5  function [sysc] = ModeloReduzido(alfa)
6
7  k1=1;
8  k2=4;
9  k3=10;
10
11 Ac = [-alfa*k3, 0, 0 ; alfa*k2, -alfa*k2, 0 ; 0 , alfa*k1, -alfa*k1];
12 %matriz A contínua

```

```

13 Bc = [k3*alfa; 0 ; 0]; % matriz B contínua
14 Cc=[0 0 1];% matriz C contínua
15 Dc=0;
16
17 sysc=ss(Ac,Bc,Cc,Dc);
18 % cria um sistema contínuo no modelo de espaço de estados;
19
20 end

```

D.3.2 Determinação das doses TCI de rocurônio em malha aberta

```

1 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%REFERENCIA POR TCI MALHA ABERTA%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2
3 function [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente)
4
5 NPaciente=50; % número total de pacientes
6 NBMestrela=10;
7
8 %PARA O MODELO NOMINAL
9 [sysNomi,gammaNominal]=MODELO_NOMINAL(NPaciente);
10
11 [A_N,B_N,C_N,D_N]=ssdata(sysNomi)
12 %extrai a matriz A, B, C e D do modelo de espaço de estados;
13
14 y_estrNomi=((100/NBMestrela)-1)^(1/gammaNominal);
15 %cálculo da concentração de efeito de referência
16 G_Nomi=-C_N*((A_N)^-1)*B_N;
17 %Cálculo do ganho em malha aberta
18 UestrelaNomi=(1/G_Nomi)*y_estrNomi
19 %cálculo da dose de referência
20
21 %PARA O PACIENTE
22

```

```

23 load('MPP_Roc_Realistic_50')
24 % Patient_Data: contém a idade, altura, peso e sexo de cada paciente
25 % THETA : Contém os alfas e gama do modelos Reduzido de rocuronuio
26
27 % Vec_Casos = [5 6 7 20]; % vetor de pacientes escolher o paciente
28 % %Vec_Casos = 1:50 % vetor contendo todos os pacientes
29 %
30 % for i = 1:length(Vec_Casos);
31 % Paciente = Vec_Casos(i);
32
33 alfa=THETA (Paciente,1); %Extrai o alfa do pacientes
34 gamma=THETA (Paciente,2); %Extrai o gamma do pacientes
35
36 [sysc] = ModeloReduzido(alfa)
37 [A,B,C,D]=ssdata(sysc)
38 %extrai a matriz A, B, C e D do modelo de espaço de estados;
39
40 y_estr=((100/NBMestrela)-1)^(1/gamma);
41 %cálculo da concentração de efeito de referência
42 G=-C*((A)^-1)*B;
43 %Cálculo do ganho em malha fechada
44 Uestrela=(1/G)*y_estr
45 %cálculo da dose de referência
46 end

```

Modelo Nominal

```

1 function [sysNomi,gammaNomi]=MODELO_NOMINAL(NPaciente)
2
3 % NPaciente=50; % número total de pacientes (modelos)
4 % tc=0:0.1:60; % tempo da simulação
5 % uc=500*ones(length(tc),1); % sinal de entrada
6 % C50=1;

```



```

7
8 load('MPP_Roc_Realistic_50')
9 % Patient_Data: contém a idade, altura, peso e sexo de cada paciente
10 % THETA : Contém os alfas e gama do modelos Reduzido de rocuronio
11
12 %%%parâmetros de todos os pacientes
13
14 V_alfa = THETA (1:NPaciente,1);
15 %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados
16 alfaNomi=mean(V_alfa) %calcula a media dos valores de alfa
17
18 V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
19 %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados
20 gammaNomi=mean(V_gamma);%calcula a media dos valores de alfa
21 %.....
22 [sysNomi]=ModeloReduzido(alfaNomi);
23 % chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estado;
24 end

```

D.4 Simulação das respostas NMB de todos os pacientes da base de dados R com colocação de polos

```

1 %Vec_Casos: vetor contendo todos os pacientes da base de dados R
2
3 function [doses_Nomi,doses_estrela]=NBMgraficos_TCI(Vec_Casos,NBMestrela)
4
5 figure, hold on
6
7 for i = Vec_Casos
8
9 [sysNomi,sysNomi_R,~,yNominal_R,ynNominal_R,yr_R,ynr_R,u_ROCUestrelaNomi,
10 u_ROCUestrela,sys]=NBMgraficos_TCI(i,NBMestrela)

```

```

11
12 doses_Nomi(i)=u_ROCUestrelaNomi;
13 doses_estrela(i)=u_ROCUestrela;
14
15 Tfinal=120;           % Tempo de simulação em minutos
16 h=0.01;              % tempo de amostragem
17 tc=0:h:Tfinal;      % tempo da simulação
18
19 NM=length(tc);
20 V_u_Nomi=ones(1,NM)*u_ROCUestrelaNomi;
21 V_u_estrela=ones(1,NM)*u_ROCUestrela;
22 V_Farmaco=[V_u_Nomi;V_u_estrela];
23 xx=[yr_R';yNominal_R'];
24
25 [AX,H1,H2]=plotyy(tc, xx, tc, V_Farmaco);
26 set(H2(1),'lineStyle','-','color','m','linewidth',2);
27 set(H2(2),'lineStyle','-','color','g');
28 set(H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',1);
29 set(H1(2),'lineStyle','--','color','r','linewidth',2);
30 set(AX(1),'ylim',[0 7]);
31 set(AX(2),'ylim',[0 18]);
32 set(AX(1),'ytickmode','manual');
33 set(AX(1),'ytick',[0 1 2 3 4 5 6 7]);
34 set(AX(2),'ytickmode','manual');
35 set(AX(2),'ytick',[0 2 4 6 8 10 12 14 16 18]);
36
37 end
38 set(get(AX(1),'ylabel'),'String','Xe(t) [\mug/ml]');
39 set(get(AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
40 xlabel('tempo [min]');
41 legend('Xe Paciente','Xe Nominal','Dose Nominal','Dose paciente',4);
42 title('Concentração de efeito');
43

```

```
44 figure, hold on
45
46 for i = Vec_Casos
47
48 [sysNomi, sysNomi_R, ~, yNominal_R, ynNominal_R, yr_R, ynr_R, u_ROCUestrelaNomi, u_ROC
49
50 doses_Nomi(i)=u_ROCUestrelaNomi;
51 doses_estrela(i)=u_ROCUestrela;
52
53 Tfinal=120; % Tempo de simulação em minutos
54 h=0.01; % tempo de amostragem
55 tc=0:h:Tfinal; % tempo da simulação
56
57 NM=length(tc);
58 V_u_Nomi=ones(1,NM)*u_ROCUestrelaNomi;
59 V_u_estrela=ones(1,NM)*u_ROCUestrela;
60 V_Farmaco=[V_u_Nomi;V_u_estrela];
61 yy=[ynr_R';ynNominal_R';ones(1,NM)*NBMestrela];
62
63 [AX,H1,H2]=plotyy(tc, yy, tc, V_Farmaco);
64 set(H2(1),'lineStyle','-','color','m','linewidth',2);
65 set(H2(2),'lineStyle','-','color','g');
66 set(H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',1);
67 set(H1(2),'lineStyle','-','color','r','linewidth',3);
68 set(H1(3),'lineStyle','-','color','b');
69 set(AX(1),'ylim',[0 100]);
70 set(AX(2),'ylim',[0 18]);
71 set(AX(1),'ytickmode','manual');
72 set(AX(1),'ytick',[0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100]);
73 set(AX(2),'ytickmode','manual');
74 set(AX(2),'ytick',[0 2 4 6 8 10 12 14 16 18]);
75 set(get(AX(1),'ylabel'),'String','r(t) [%]');
76 set(get(AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
```

```

77 end
78     xlabel('tempo [min]');
79 legend('NBM','NBM Nominal','NBM*','Dose nominal','Dose paciente',5);
80 title ('Resposta do sinal NBM');
81
82 figure, hold on
83
84 for i = Vec_Casos
85
86 [sysNomi,sysNomi_R,sys_R,yNominal_R,ynNominal_R,yr_R,ynr_R,
87     u_ROCUestrelaNomi,u_ROCUestrela,sys]=NBMmgraficos_TCI(i,NBMestrela)
88
89 pzmap(sysNomi,'b', sysNomi_R,'r',sys_R,'c',sys,'g')
90 % mapa dos polos e zeros;
91
92 end
93 end

1 function [sysNomi,sysNomi_R,sys_R,yNominal_R,ynNominal_R,yr_R,ynr_R,
2     u_ROCUestrelaNomi,u_ROCUestrela,sys]=NBMmgraficos_TCI(Paciente,NBMestrela)
3
4 Tfinal=120;                % Tempo de simulação em minutos
5 h=0.01;                    % tempo de amostragem
6 tc=0:h:Tfinal;            % tempo da simulação
7 xzero=[0 0 0]';           % condições iniciais
8 C50=1;
9
10 load('MPP_Roc_Realistic_50')
11 % THETA    : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
12 %
13 NPaciente=50;
14
15 %%% PARÂMETROS DOS 50 MODELOS

```

```
16
17 V_idade = Patient_Data(1:NPaciente, 1);
18     %vetor contendo todos os valores da idade dos modelos da base de dados;
19 V_altura = Patient_Data(1:NPaciente, 2);
20     %vetor contendo todos os valores da altura dos modelos da base de dados;
21 V_peso = Patient_Data(1:NPaciente, 3);
22     %vetor contendo todos os valores de peso dos modelos da base de dados;
23 V_sexo = Patient_Data(1:NPaciente, 4);
24     %vetor contendo os generos dos modelos da base de dados;
25 V_alfa = THETA (1:NPaciente,1)
26     %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados;
27 V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
28     %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados;
29
30
31 %%% CALCULO DOS PARAMETROS DO MODELO NOMINAL
32
33 alfaNominal=mean(V_alfa);      % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
34 gammaNominal=mean(V_gamma);  % calcula a média dos gammas dos 50 pacientes
35
36
37 %%% PARÂMETROS DE DESENHO
38
39 Ts=55;          % tempo de assentamento;
40 zeta=0.7;       % fator de amortecimento dado ao sistema
41 wn=4/(Ts*zeta); % calcula a frequência natural
42 %wn=0.2;
43
44
45 %%% DOSES DE FARMACO NECESSARIAS PARA DETERMINADO NBM
46
47 [u_ROCUestrelaNomi, u_ROCUestrela]=REFERENCIA_TCI (NBMestrela,Paciente);
48     %chama a função que calcula as doses de remifentanil (ug/kg/min);
```

```

49
50 u_Nomi=u_ROCUestrelaNomi*ones(length(tc),1);
51     % cria o vetor comprimento para u_ROCUestrelaNomi (ug/kg/min);
52 u_estrela=u_ROCUestrela*ones(length(tc),1);
53     % cria o vetor comprimento para u_estrela (ug/kg/min);
54
55
56 %%% REALIMENTAÇÃO DO ESTADO DO MODELO NOMINAL
57
58 [sysNomi]= ModeloReduzido(alfaNominal);
59     % chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados;
60
61 [A,B,C,D]=ssdata(sysNomi); %extrai a matriz A, B, C e D do modelo esp. est;
62 P=eig(A);                 %cálcula os polos do sistema;
63
64 zer=roots([1 2*zeta*wn wn^2]); % pólos dominantes;
65
66 Pc=[zer(1), zer(2), 4*real(zer(1))]; % vetor dos polos desejados;
67 K=acker(A,B,Pc);         % ganho de realimentação;
68
69 Aa=[A-(B*K)];           % matriz dinâmica realimentada, u=-Kx;
70 Bb=B;
71 Cc=C;
72 Dd=0;
73 Pp=eig(Aa);             % calcula os pólos do sistema realimentado;
74 sysNomi_R=ss(Aa,Bb,Cc,Dd); % sistema no modelo esp. est.com realimentação;
75 %.....
76 %%%RESPOSTA AO DEGRAU DO SISTEMA NOMINAL
77
78 yNominal=lsim(sysNomi,u_Nomi,tc,xzero);
79     % saída linear (ce) do sistema s/ realimentação;
80 yNominal_R=lsim(sysNomi_R,u_Nomi,tc,xzero);
81     % saída linear (Ce) do sistema c/ realimentação;

```

```

82
83 ynNominal=100./(1.+((yNominal./C50).^gammaNominal));
84     %Saida não linear do sistema (NMB) sem realimentação
85 ynNominal_R=100./(1.+((yNominal_R./C50).^gammaNominal));
86     %Saida não linear do sistema (NMB) com realimentação
87
88
89 %%% REALIMENTAÇÃO DO ESTADO DO MODELO REDUZIDO PARA DETERMINADO PACIENTE
90
91 %%% Parâmetros do modelo selecionado
92
93     idade = Patient_Data(Paciente, 1);           %Extrai a idade do pacientes
94     altura = Patient_Data(Paciente, 2);         %Extrai a altura do pacientes
95     peso = Patient_Data(Paciente, 3);          %Extrai o peso do pacientes
96     sexo = Patient_Data(Paciente, 4);          %Extrai o sexo do pacientes
97     alfa=THETA (Paciente,1);                   %Extrai o alfa do pacientes
98     gamma=THETA (Paciente,2);                  %Extrai o gamma do pacientes
99
100 [sys]= ModeloReduzido(alfa); % chama o modelo reduzido em esp. de est.;
101 [Ar,Br,Cr,Dr]=ssdata(sys);
102
103 Arr=Ar-(Br*K); %%%quando u=-Kx
104 Brr=Br;
105 Crr=Cr;
106 Drr=Dr;
107
108 sys_R=ss(Arr,Brr,Crr,Drr); %Sistema no modelo de esp. est. c/realimentação;
109 yr_R=lsim(sys_R,u_estrela,tc,xzero);% Simula o sistema liner c/realimentação;
110
111 ynr_R=100./(1.+((yr_R./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) c/realimentação;
112 end

```

D.5 Simulação das respostas NMB de todos os pacientes da base de dados R sem colocação de polos

```

1 %Vec_Casos:vetor contendo os pacientes;
2 %NBMestrela:bloqueio neuromuscular de referência;
3 function [dos_Nomi,dos_estrela]=NBMgraficos_TCI_MA(Vec_Casos,NBMestrela)
4
5 figure, hold on
6
7 for i = Vec_Casos
8
9 [sysNomi,sysNomi_R,~,yNominal_R,ynNominal_R,yr_R,ynr_R,UestrelaNomi,
10     Uestrela,sys]=NBMmgraficos_TCI_MA(i,NBMestrela)
11
12 dos_Nomi(i)=UestrelaNomi;
13 dos_estrela(i)=Uestrela;
14
15 Tfinal=120;           % Tempo de simulação em minutos
16 h=0.01;              % tempo de amostragem
17 tc=0:h:Tfinal;      % tempo da simulação
18
19 NM=length(tc);
20 V_u_Nomi=ones(1,NM)*UestrelaNomi;
21 V_u_estrela=ones(1,NM)*Uestrela;
22 V_Farmaco=[V_u_Nomi;V_u_estrela];
23 xx=[yr_R';yNominal_R'];
24
25 figure (1)
26
27 [AX,H1,H2]=plotyy(tc, xx, tc, V_Farmaco);
28 set(H2(1),'lineStyle','-','color','m','linewidth',2);
29 set(H2(2),'lineStyle','-','color','g');
30 set(H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',1);

```



```

31     set (H1(2), 'lineStyle', '-', 'color', 'r', 'linewidth', 2);
32     set (AX(1), 'ylim', [0 4]);
33     set (AX(2), 'ylim', [0 6]);
34     set (AX(1), 'ytickmode', 'manual');
35     set (AX(1), 'ytick', [0 1 2 3 4]);
36     set (AX(2), 'ytickmode', 'manual');
37     set (AX(2), 'ytick', [0 1 2 3 4 5 6]);
38     end
39     set (get (AX(1), 'ylabel'), 'String', 'Xe(t) [\mug/ml]');
40     set (get (AX(2), 'ylabel'), 'String', 'Doses de infusão [\mug/Kg]');
41     xlabel('tempo [min]');
42     legend('Xe Paciente', 'Xe Nominal', 'Dose Nominal', 'Dose paciente', 4);
43     title ('Concentração de efeito');
44
45     figure, hold on
46
47     for i = Vec_Casos
48
49         [sysNomi, sysNomi_R, sys_R, yNominal_R, ynNominal_R, yr_R, ynr_R, UestrelaNomi, Uestrela] =
50
51         dos_Nomi(i)=UestrelaNomi;
52         dos_estrela(i)=Uestrela;
53
54         Tfinal=120;                % Tempo de simulação em minutos
55         h=0.01;                    % tempo de amostragem
56         tc=0:h:Tfinal;            % tempo da simulação
57
58         NM=length(tc);
59         V_u_Nomi=ones(1, NM)*UestrelaNomi;
60         V_u_estrela=ones(1, NM)*Uestrela;
61         V_Farmaco=[V_u_Nomi;V_u_estrela];
62         yy=[ynr_R'; ynNominal_R'; ones(1, NM)*NBMestrela];
63

```

```

64 figure (1)
65     [AX,H1,H2]=plotyy(tc, yy, tc, V_Farmaco);
66     set (H2(1),'lineStyle','-','color','m','linewidth',2);
67     set (H2(2),'lineStyle','-','color','g');
68     set (H1(1),'lineStyle','-','color','b','linewidth',1);
69     set (H1(2),'lineStyle','-','color','r','linewidth',2);
70     set (H1(3),'lineStyle','-.','color','b');
71     set (AX(1),'ylim',[0 100]);
72     set (AX(2),'ylim',[0 6]);
73     set (AX(1),'ytickmode','manual');
74     set (AX(1),'ytick',[0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100]);
75     set (AX(2),'ytickmode','manual');
76     set (AX(2),'ytick',[0 1 2 3 4 5 6]);
77 end
78     set (get (AX(1),'ylabel'),'String','r(t) [%]');
79     set (get (AX(2),'ylabel'),'String','Doses de infusão [\mug/Kg]');
80     xlabel('tempo [min]');
81 legend('NBM','NBM Nominal','NBM*','Dose nominal','Dose paciente',5);
82 title ('Resposta do sinal NBM sem controlador');
83
84 figure, hold on
85
86 for i = Vec_Casos
87
88 [sysNomi,sysNomi_R,sys_R,yNominal_R,ynNominal_R,yr_R,ynr_R,UestrelaNomi,
89     Uestrela,sys]=NBMmgraficos_TCI_MA(i,NBMestrela)
90
91 figure(1)
92 pzmap(sysNomi,'b', sysNomi_R,'r',sys_R,'c',sys,'g')
93 % mapa dos polos e zeros;
94 %.....
95
96 end

```

```

97 end

1 function [sysNomi,sysNomi_R,sys_R,yNominal_R,ynNominal_R,yr_R,ynr_R,
2     UestrelaNomi,Uestrela,sys]=NBMMgraficos_TCI_MA(Paciente,NBMestrela)
3
4 Tfinal=120;           % Tempo de simulação em minutos
5 h=0.01;              % tempo de amostragem
6 tc=0:h:Tfinal;      % tempo da simulação
7 xzero=[0 0 0]';     % condições iniciais
8 C50=1;
9
10 load('MPP_Roc_Realistic_50')
11 % THETA    : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
12 %
13
14 NPaciente=50;
15
16 %%% PARÂMETROS DOS 50 MODELOS
17
18 V_idade = Patient_Data(1:NPaciente, 1);
19     %vetor contendo todos os valores da idade dos modelos da base de dados;
20 V_altura = Patient_Data(1:NPaciente, 2);
21     %vetor contendo todos os valores da altura dos modelos da base de dados;
22 V_peso = Patient_Data(1:NPaciente, 3);
23     %vetor contendo todos os valores de peso dos modelos da base de dados;
24 V_sexo = Patient_Data(1:NPaciente, 4);
25     %vetor contendo os generos dos modelos da base de dados;
26 V_alfa = THETA (1:NPaciente,1)
27     %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados;
28 V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
29     %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados;
30
31 %%% CALCULO DOS PARAMETROS DO MODELO NOMINAL

```

```

32
33 alfaNominal=mean(V_alfa)      % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
34 gammaNominal=mean(V_gamma);  % calcula a média dos gammas dos 50 pacientes
35
36
37
38 %%% DOSES DE FARMACO NECESSARIAS PARA DETERMINADO NBM
39
40 [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente)
41     %chama a função que calcula as doses de remifentanil (ug/kg/min);
42
43 u_Nomi=UestrelaNomi*ones(length(tc),1);
44     % cria o vetor comprimento para u_ROCUestrelaNomi (ug/kg/min);
45 u_estrela=Uestrela*ones(length(tc),1);
46     % cria o vetor comprimento para u_estrela (ug/kg/min);
47
48 %%% MODELO NOMINAL
49
50 [sysNomi]= ModeloReduzido(alfaNominal);
51     % chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados;
52
53 [A,B,C,D]=ssdata(sysNomi); %extrai a matriz A, B, C e D do modelo esp. est;
54 P=eig(A);                  %cálcula os polos do sistema;
55
56 Aa=A;
57 Bb=B;
58 Cc=C;
59 Dd=0;
60 Pp=eig(Aa);                % calcula os pólos do sistema realimentado;
61 sysNomi_R=ss(Aa,Bb,Cc,Dd) % sistema no modelo esp. est.com realimentação;
62 %.....
63 %%%RESPOSTA AO DEGRAU DO SISTEMA NOMINAL
64

```

```

65 yNominal=lsim(sysNomi,u_Nomi,tc,xzero);
66     % saida linear (ce) do sistema s/ realimentação;
67 yNominal_R=lsim(sysNomi_R,u_Nomi,tc,xzero);
68     % saida linear (Ce) do sistema c/ realimentação;
69
70 ynNominal=100./(1.+((yNominal./C50).^gammaNominal));
71     %Saida não linear do sistema (NMB) sem realimentação
72 ynNominal_R=100./(1.+((yNominal_R./C50).^gammaNominal));
73     %Saida não linear do sistema (NMB) com realimentação
74
75 %.....
76
77 %%% MODELO REDUZIDO PARA DETERMINADO PACIENTE
78
79 load('MPP_Roc_Realistic_50')
80
81 %%% Parâmetros do modelo selecionado
82
83     idade = Patient_Data(Paciente, 1);           %Extrai a idade do pacientes
84     altura = Patient_Data(Paciente, 2);         %Extrai a altura do pacientes
85     peso = Patient_Data(Paciente, 3);          %Extrai o peso do pacientes
86     sexo = Patient_Data(Paciente, 4);          %Extrai o sexo do pacientes
87     alfa=THETA (Paciente,1);                   %Extrai o alfa do pacientes
88     gamma=THETA (Paciente,2);                  %Extrai o gamma do pacientes
89
90 [sys]= ModeloReduzido(alfa); % chama o modelo reduzido em esp. de est.;
91 [Ar,Br,Cr,Dr]=ssdata(sys);
92
93 Arr=Ar;
94 Brr=Br;
95 Crr=Cr;
96 Drr=Dr;
97

```

```

98 sys_R=ss(Arr,Brr,Crr,Drr); %Sistema no modelo de esp. est. c/realimentação;
99
100 yr=lsim(sys,u_estrela,tc,xzero);%Simula o sistema liner s/realimentação;
101 yr_R=lsim(sys_R,u_estrela,tc,xzero);%Simula o sistema liner c/realimentação;
102
103 ynr = 100./(1.+((yr./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) s/realimentação;
104 ynr_R=100./(1.+((yr_R./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) c/realimentação;
105 end

```

D.6 Simulação das respostas dos pacientes ao bolus inicial

```

1 function Bolus()
2 Paciente=1;
3 NBMestrela=10;
4
5 Tfinal=160; % Tempo de simulação em minutos
6 h=0.03; % tempo de amostragem
7 tc=0:h:Tfinal; % tempo da simulação
8 xzero=[0 0 0]'; % condições iniciais
9 C50=1;
10 testrela=5;
11
12 uc1=500/h*[1 zeros(1,testrela)]; %cria um impulso com Tfinal=20min;
13 uc=[uc1 0*ones(1, length(tc)-(testrela+1))]
14
15 figure, hold on
16 for Paciente=1:50
17
18 load('MPP_Roc_Realistic_50')
19 % THETA : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
20
21 %%% Parâmetros do modelo selecionado

```

```

22
23     idade = Patient_Data(Paciente, 1);           %Extrai a idade do pacientes
24     altura = Patient_Data(Paciente, 2);         %Extrai a altura do pacientes
25     peso = Patient_Data(Paciente, 3);           %Extrai o peso do pacientes
26     sexo = Patient_Data(Paciente, 4);           %Extrai o sexo do pacientes
27     alfa=THETA (Paciente,1);                     %Extrai o alfa do pacientes
28     gamma=THETA (Paciente,2);                   %Extrai o gamma do pacientes
29
30 [sys]= ModeloReduzido(alfa); % chama o modelo reduzido em esp. de est.;
31 [A,B,C,D]=ssdata(sys); %extrai a matriz A, B, C e D do modelo esp. est;
32 %sys=c2d(sys,h)
33
34 yr=lsim(sys,uc,tc,xzero);% Simula o sistema liner s/realimentação;
35
36 ynr = 100./(1.+((yr./C50).^gamma));%Saida não linear(NMB) s/realimentação;
37
38 [AX]=plot(tc,ynr)
39
40 end
41 ylabel('r(t) [%]');
42 xlabel('tempo [min]');
43 xlim([0 160])
44 end

```

D.7 Determinação dos Tempos Ótimos para inicializar a infusão contínua do relaxante muscular

```

1  %%%função que determina o tempo ótimo a partir do qual deve ser
2      %administrada a dose constante de rocurônio após ter sido
3      %administrado um bolus inicial de 500 ug/Kg/min
4
5  function [T,TN] = TempoOptimo()

```

```

6
7  NBMestrela=10;
8  NPaciente=50;
9
10 load('MPP_Roc_Realistic_50')
11  % Patient_Data: contém a idade, altura, peso e sexo de cada paciente
12  % THETA    : Contém os alfas e gama do modelos Reduzido de rocuronuio
13
14  for Paciente=45:50
15
16  %% PARA DETERMINADO PACIENTE %%
17
18  [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente);
19  %chama a função "TCI_MA"
20
21  alfa=THETA (Paciente,1);%Extrai o alfa do pacientes
22
23  p=[((-30496000*alfa)/41580)*Uestrela 0 0 0 0 0 ((150000*alfa)/126)*Uestrela
24      0 0 ((-160000*alfa)/297)*Uestrela Uestrela^2];
25  %polinómio de grau 10
26
27  [y]=roots(p)
28  %determina os zeros do polinómio
29
30  [T]=(-log(y))/alfa
31  %calcula o tempo optimo
32
33  end
34
35  %%PARA O MODLEO NOMINAL
36
37  [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente);
38  %chama a função "TCI_MA"

```



```

39
40 V_alfa=THETA (1:NPaciente,1); % Vetor contendo todos os alfa
41 alfaNomi=mean(V_alfa);      % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
42
43 pN=[ ((56366280000*alfaNomi)/280600848)*UestrelaNomi 0 0 0 0 0
44      ((10000*alfaNomi)/63)*UestrelaNomi 0 0 ((-86400000*alfaNomi)/72171)
45      *UestrelaNomi UestrelaNomi^2];
46 %polinómio de grau 10
47
48 [yN]=roots(pN)
49 %determina os zeros do polinómio para o modelo nominal
50
51 TN=(-log(yN))/alfaNomi
52 %calcula o tempo optimo para o modelo Nominal
53 end
54

```

D.8 Paciente escolhido pela métrica Vinnicombe

```

1 function MetricaVinnicombe()
2
3 NPaciente=50;% Número total de modelos
4 Pacientek=3; % Paciente para o qual se pretende encontrar um paciente
5             %com o modelo semelhante
6
7 load('MPP_Roc_Realistic_50')
8 % THETA : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocuronuio
9
10 %% PARÂMETROS DOS 50 MODELOS
11
12 alfak = THETA (Pacientek,1);
13 %Extrai o alfa do Pacientek;

```

```
14  gammak = THETA (Pacientek,2);
15  %Extrai o alfa do Pacientek;
16
17  [sysk]= ModeloReduzido(alfak);
18  % Chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados;
19  [FT_k]=tf(sysk);
20  %Função de transferência do modelo linear do pacientek;
21
22  Rk=-gammak*((10^2)/100)*(((100-10)/10)^(1/gammak));
23  % modelo para o paciente k linearizado;
24
25
26
27  for i=1:50
28
29  alfa = THETA (i,1);
30  %Extrai o alfa do Paciente i;
31  gamma = THETA (i,2);
32  %Extrai o alfa do Paciente i;
33
34  R=-gamma*((10^2)/100)*(((100-10)/10)^(gamma-1/gamma));
35  % modelo linearizado para os pacientes da base de dados;
36  [sys]=ModeloReduzido(alfa);
37  % Chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados para
38  % os pacientes da base de dados;
39  FT_Paciente=tf(sys);
40  %FuncaoTransferencia_Paciente = FuncaoTransferencia_Paciente(i);
41
42  [gap,nugap] = gapmetric(FT_k*Rk,FT_Paciente*R); % métrica de vinnicombe
43  valores_gap(i) = gap;
44  valores_vinnicombe(i) = nugap;
45  end
46
```

```

47 %%Encontra o paciente com o modelo mais próximo do paciente k
48 valores_vinnicombe(3)=1000;
49 valores_vinnicombe(11)=1000;
50 valores_vinnicombe(19)=1000;
51 valores_vinnicombe(22)=1000;
52 valores_vinnicombe(46)=1000;
53 valores_vinnicombe(16)=1000;
54 valores_vinnicombe(41)=1000;
55 length(valores_vinnicombe);
56 min1_nugap = min(valores_vinnicombe);
57 paciente_nugap = find(min1_nugap==valores_vinnicombe)
58 end
59

```

D.9 Sistema de controlo discreto em malha aberta para o NMB

```

1 function CONTROLADOR_TO_DISC()
2
3 Paciente=1;           % Número do Paciente
4 NPaciente=50;        % Número total de Pacientes
5 NBMestrela=10;
6 C50=1;
7 T=52.4071;           % Tempo optimo para o paciente;
8 T_Nomi=78.75         % Tempo optimo para o modelo nominal;
9 TF=240;              % Tempo final de administração
10 h=1/3;               % Tempo de descretização
11 bolus=500/h;
12
13 load('MPP_Roc_Realistic_50')
14 % THETA : Contém os parâmetros do modelos Reduzido de rocronuio
15

```

```

16  %%% PARÂMETROS DOS 50 MODELOS
17  alfa = THETA (Paciente,1);
18  %Extrai o alfa do Paciente;
19  gamma = THETA (Paciente,2);
20  %Extrai o alfa do Paciente;
21  V_alfa = THETA (1:NPaciente,1)
22      %vetor contendo todos os valores de alfa dos modelos da base de dados;
23  V_gamma = THETA (1:NPaciente,2);
24      %vetor contendo todos os valores de gama dos modelos da base de dados;
25  alfaNominal=mean(V_alfa)      % calcula a média dos alfas dos 50 pacientes
26  gammaNominal=mean(V_gamma); % calcula a média dos gammas dos 50 pacientes
27
28
29  [sys]= ModeloReduzido(alfa);
30      % Chama o modelo reduzido contínuo no modelo de espaço de estados;
31  [A,B,C,D]=ssdata(sys);
32      % Extrai a matriz A, B, C e D do modelo espaço de estados do Paciente;
33  sys_d=c2d(sys,h,'zoh');
34      %discretização do sistema sys pelo método "Zero-order hold";
35  [Ad,Bd,Cd,Dd]=ssdata(sys_d);
36      % Extrai matrizes do sistema sys_d;
37
38  [sysNomi]= ModeloReduzido(alfaNominal);
39      % modelo contínuo em espaço de estados para o modelo nominal;
40  [A_N,B_N,C_N,D_N]=ssdata(sysNomi);
41      %extrai a matriz A_B, B_N, C_N e D_N do sysNomi;
42  sysNomi_d=c2d(sysNomi,h,'zoh');
43      %discretização do sistema sysNomi pelo método "Zero-order hold";
44  [A_Nd,B_Nd,C_Nd,D_Nd]=ssdata(sysNomi_d);
45      %Extari as matrizes sistema sysNomi;
46
47
48

```

```

49 [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente);
50 %chama a função que calcula as doses de remifentanil (ug/kg/min);
51
52
53 %.....Simulação para o paciente.....%
54 u(1)=bolus;
55 u(2:T/h-1)=0;
56 u(T/h:TF/h)=Uestrela;
57
58 X=B; %estado inicial
59
60 for i=1:TF/h
61
62     X=Ad*X+Bd*u(i);
63     y(i)=Cd*X;
64     R(i)=100./(1.+(y(i)./C50).^gamma);
65
66 end
67
68 %.....Simulação para o modelo nominal.....%
69
70 u_N(1)=bolus;
71 u_N(2:T_Nomi/h-1)=0;
72 u_N(T_Nomi/h:TF/h)=UestrelaNomi;
73
74 X_N=B_N; %estado inicial
75
76 for i=1:TF/h
77
78     X_N=A_Nd*X_N+B_Nd*u_N(i);
79     y_N(i)=C_Nd*X_N;
80     R_N(i)=100./(1.+(y_N(i)./C50).^gammaNominal);
81

```

```

82 end
83
84 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%      SIMULAÇÕES      %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
85
86
87 t=[0:1:(TF/h)-1];
88 p=[0:1:(14/h)-1];
89 V_NBMestrela=NBMeStrela*ones(length(t));
90     % Cria o vetor para o bloqueio neuromuscular
91 V_y=Uestrela*ones(length(t));
92 V_yN=UestrelaNomi*ones(length(t));
93
94 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%      SIMULAÇÕES PARA O PACIENTE      %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
95 figure(1)
96 % gráficos para o bloqueio neuromuscular
97 plot(t*h,R,'b -'), hold on
98 %plot(t*h,R_N,'g--'),hold on
99 plot(t*h,V_NBMestrela, 'r--')
100 xlabel ('Tempo [min]');
101 ylabel ('r[%]');
102 legend('NBM', 'NBM*');
103
104 figure (2)
105 % gráficos para a concentração de efeito
106 plot(t*h,y,'b -'), hold on
107 %plot(t*h,y_N,'g--'),hold on
108 plot(t*h,V_y, 'r --')
109 %plot(t*h,V_yN,'y-.' )
110 xlabel ('Tempo [min]');
111 ylabel ('Xe(t) [\mug/ml]');
112 legend('Xe', 'Xe*');
113
114 figure (3)

```

```

115 %gráficos para infusão de rocurônio
116 plot(t*h,u,'b -'),hold on
117 %plot(t*h,u_N,'g--')
118 axis ([0,250,0,12]),
119 xlabel ('Tempo [min]');
120 set(gca,'YTick',0:2:14)
121 set(gca,'YTickLabel',{'0','2','4','6','8','...','1500'})
122 ylabel ('u(t) [\mug/ml/min]');
123
124 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% SIMULAÇÕES PARA O MODELO NOMINAL %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
125
126 figure
127 % gráficos para a concentração de efeito
128 plot(t*h,y_N,'g--'),hold on
129 plot(t*h,V_yN,'y-.')
130 xlabel ('Tempo [min]');
131 ylabel ('Xe(t) [\mug/ml]');
132 legend('Xe','Xe*');
133
134 figure
135 % gráficos para a concentração de efeito
136 plot(t*h,y_N,'g--'),hold on
137 plot(t*h,V_yN,'y-.')
138 xlabel ('Tempo [min]');
139 ylabel ('Xe(t) [\mug/ml]');
140 legend('Xe','Xe*');
141
142 figure
143 %gráficos para infusão de rocurônio
144 plot(t*h,u_N,'g--')
145 axis ([0,250,0,12]),
146 xlabel ('Tempo [min]');
147 set(gca,'YTick',0:2:14)

```

```

148 set(gca,'YTickLabel',{'0','2','4','6','8','...','1500'})
149 ylabel ('u(t) [\mug/ml/min]');
150
151 end
152
153

```

D.9.1 Determinação da dose constante de rocurônio

```

1  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%REFERENCIA POR TCI MALHA ABERTA%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2
3  function [UestrelaNomi, Uestrela] = TCI_MA(NBMestrela,Paciente)
4
5  NPaciente=50;    % número total de pacientes
6  NBMestrela=10;
7
8  %PARA O MODELO NOMINAL
9  [sysNomi,gammaNominal]=MODELO_NOMINAL(NPaciente);
10
11 [A_N,B_N,C_N,D_N]=ssdata(sysNomi)
12     %extrai a matriz A, B, C e D do modelo de espaço de estados;
13
14 y_estrNomi=((100/NBMestrela)-1)^(1/gammaNominal);
15     %cálculo da concentração de efeito de referência
16 G_Nomi=-C_N*((A_N)^-1)*B_N;
17     %Cálculo do ganho em malha aberta
18 UestrelaNomi=(1/G_Nomi)*y_estrNomi
19     %cálculo da dose de referência
20
21 %PARA O PACIENTE
22
23 load('MPP_Roc_Realistic_50')
24     % Patient_Data: contém a idade, altura, peso e sexo de cada paciente

```



```
25 % THETA : Contém os alfas e gama do modelos Reduzido de rocuronuio
26
27 % Vec_Casos = [5 6 7 20]; % vetor de pacientes escolher o paciente
28 % %Vec_Casos = 1:50 % vetor contendo todos os pacientes
29 %
30 % for i = 1:length(Vec_Casos);
31 %     Paciente = Vec_Casos(i);
32
33 alfa=THETA (Paciente,1); %Extrai o alfa do pacientes
34 gamma=THETA (Paciente,2); %Extrai o gamma do pacientes
35
36 [sysc] = ModeloReduzido(alfa)
37 [A,B,C,D]=ssdata(sysc)
38 %extrai a matriz A, B, C e D do modelo de espaço de estados;
39
40 y_estr=((100/NBMestrela)-1)^(1/gamma);
41 %cálculo da concentração de efeito de referência
42 G=-C*((A)^-1)*B;
43 %Cálculo do ganho em malha fechada
44 Uestrela=(1/G)*y_estr
45 %cálculo da dose de referência
46 end
```