

PEDRO ANDRÉ BRAGA DE OLIVEIRA

Teoria do controle ótimo aplicado ao controle do nível de
glicose no sangue de um paciente possuidor da doença
Diabetes Mellitus Juvenil – Tipo I

São Paulo
2010

PEDRO ANDRÉ BRAGA DE OLIVEIRA

Teoria do controle ótimo aplicado ao controle do nível de
glicose no sangue de um paciente possuidor da doença

Diabetes Mellitus Juvenil – Tipo I

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Matemática Aplicada e Computacional da
Universidade de São Paulo, como requisito para
obtenção do grau de BACHAREL em Matemática
Aplicada e Computacional com Habilitação em
Sistemas e Controle.

Orientador: Pedro Aladar Tonelli
Matemática Aplicada – IME - USP

São Paulo
2010

Dedicatória

Texto da Dedicatória.

Agradecimentos

Texto do Agradecimento

Resumo

Este trabalho busca apresentar uma aplicação da teoria de controle ótimo no tratamento de uma pessoa portadora da doença Diabetes Mellitus Juvenil – Tipo I através do controle do nível de glicose no sangue de tal pessoa. Tal doença se caracteriza por um total não funcionamento do pâncreas na sua função de produzir o hormônio insulina, principal responsável pela regulação do nível de glicose dentro de uma faixa normal, à qual é chamada de euglicêmica. Tradicionalmente, adota-se como tratamento para essas pessoas a infusão manual de insulina por via oral ou diretamente na corrente sanguínea pela veia, esta última se denomina subcutânea. No entanto, tais procedimentos apresentam inconvenientes, porque provocam ocasionais descontroles no nível da glicose abaixo da faixa euglicêmica, colocando a saúde do diabético em risco de graves doenças, podendo chegar até mesmo à morte.

A proposta e desafio atual da medicina para solucionar este problema, é a utilização de um equipamento automático que possua tecnologia e inteligência suficientes para controlar o nível de glicose no paciente através do monitoramento constante dos valores de glicose no sangue e a injeção automática de insulina via subcutânea, a qual deve possuir sua dose calculada de tal maneira que o nível de glicose no paciente fique o máximo de tempo possível dentro da faixa euglicêmica, como se a pessoa possuísse o pâncreas funcionando normalmente.

O objetivo deste trabalho é apresentar o fundamento matemático do cálculo utilizado por um dos possíveis algoritmos que este equipamento pode utilizar, que se denomina Teoria do Controle Ótimo.

Abstract

Tradução do resumo em inglês.

Sumário

1. Introdução	1
2. A doença Diabettes Mellitus	3
3. Teoria do controle ótimo.....	5
3.1 Princípio do mínimo de Pontryagin com tempo inicial e final fixos sem inequações limitadoras do controle.	7
3.2 Problema do regulador Linear Quadrático	13
3.3 O regulador linear quadrático como minimizador do erro.	21
4 Modelagem matemática do metabolismo da glicose.....	23
4.1 Modelo simplificado do metabolismo da glicose	23
4.2 Controle ótimo do nível da glicose.....	27
5 Simulação do Modelo desenvolvido.	36
6 Apresentação de outros modelos.....	42
6.1 Modelo envolvendo Glucagon, Insulina e Glicose.....	42
6.2 Modelo com observador de estado.	44
6.3 Observador de estado utilizando-se de filtro de Kalman.....	45
7 O Pâncreas Artificial.....	48
7.1 Sistema em malha fechada comparado com sistema em malha aberta	49
7.2 Problemas no Controlador	49
8 Conclusões.....	51
9 Referências Bibliográficas	52

1. Introdução

Neste trabalho foram abordados:

- O desenvolvimento do fundamento matemático da teoria do controle ótimo de maneira genérica, a qual poder ser aplicada em diversas áreas da ciência e tecnologia.

- A modelagem do metabolismo da glicose no sangue de um individuo, de tal maneira que através do modelo analisado possa ser utilizado a teoria de controle ótimo para o controle do nível da glicose em pacientes com Diabetes. Foram encontrados vários modelos em literaturas, de simples à complexos, sendo que foi um deles foi escolhido para se fazer a aplicação da teoria de controle ótimo e os outros foram apresentados de maneira resumida com suas principais características. A escolha do modelo utilizado se deu por causa de sua simplicidade, pois o mesmo considera o corpo humano como um único compartimento, os vários hormônios que influenciam na dinâmica do nível da glicose como sendo um todo chamado de rede hormonal, as constantes do metabolismo hormonal da pessoa como sendo constantes e conhecidas e a execução de controle como sendo de forma contínua. Estas simplificações proporcionaram uma integração mais gradativa da teoria com a modelagem do problema. Os outros modelos que foram apresentados de maneira resumida possuem características importantes que são adicionadas à este modelo simples, de tal maneira que a mesma teoria pode ser utilizada nestes modelos mais complexos também.

- Foi feita uma simulação da aplicação da teoria do controle ótimo no modelo analisado utilizando-se do programa MatLab Simulink e nesta simulação o algoritmo de controle se mostrou eficiente. No entanto, ficou evidente pela análise desta simulação a necessidade da utilização de modelos mais completos para uma aplicação real.

- Dentre as necessidades de incrementos importantes no modelo simplificado, e isto verificado inclusive na simulação feita, foi a consideração de uma substância que possua efeito contrário à insulina no nível de glicose no sangue, que é o glucagon, proporcionando então que o controle seja feito utilizando-se da injeção dessas duas substâncias (insulina e glucagon) através de um controle efetuado mediante a dinâmica das três substâncias : glicose, insulina e glucagon. Encontramos em literatura a descrição de um ensaio real que se utilizou da injeção dessas duas substâncias em porcos para o controle da diabetes.

- Uma segunda necessidade de aprimoramento na modelagem do metabolismo da glicose é a consideração de que os níveis de todas as substâncias envolvidas no controle não são disponíveis para uma leitura real pelo sistema, o que torna então necessário o desenvolvimento de um observador de estado, cuja função é estimar com o menor erro possível, o valor das variáveis que compõem o estado interno do sistema. Em outras palavras, com a medição do nível de glicose no sangue infere-se matematicamente quais são os níveis das demais substâncias, como por exemplo, a insulina e o glucagon. Foi encontrado em literatura um modelo que utiliza-se da técnica LQG (Linear Quadrático Gaussiana) a qual é composta por duas partes básicas: o regulador linear quadrático, cujo desenvolvimento e aplicação no modelo simplificado foi descrito detalhadamente neste trabalho e como observador de estado um filtro de Kalman. Nesta literatura, encontramos a comparação deste modelo acima citado o algoritmo de controle PID (Proporcional, Integral e Derivativo).

- Por fim foi apresentado um resumo do que vem a ser a aplicação final desse estudo para o bem do paciente que sofre de diabetes, que é a construção de um equipamento que controle de maneira automática o nível de glicose do sangue, o qual recebe o nome de pâncreas artificial e várias entidades espalhadas por diversos lugares no mundo estão desenvolvendo este tipo de equipamento, que possa ser utilizado de maneira livre (sem precisar estar internado) pelos portadores de diabetes. Até o momento em que a literatura consultada por esse trabalho tinha sido escrita, o pâncreas artificial ainda não tinha sido lançado comercialmente.

2. A doença Diabetes Mellitus

A doença diabetes Mellitus é muito antiga, havendo registros com descrição de doenças com o mesmo sintomas da diabetes em papiros datados do ano 1500 A.C. A organização mundial da Saúde estima que existam 185 milhões de pessoas em todo o mundo que são afetadas pela diabetes, e a perspectiva é que esse número aumente bastante.

O que caracteriza a diabete é uma deficiência no pâncreas, órgão responsável pela produção do hormônio insulina, sendo então a mesma não produzida ou produzida de maneira deficiente pelo pâncreas de um diabético.

A insulina possui várias funções no corpo humano, dentre ela promover a síntese de proteína e influenciar a absorção da glicose pelas células. Na falta de insulina, a glicose não absorvida pelas células é acumulada no sangue elevando o nível de glicose no sangue (BG) à valores altos, o que caracteriza a hiperglicemia, a qual pode produzir complicações agudas ao doente e a longo prazo provocar doenças cardiovasculares, complicações renais, distúrbios da visão, degeneração nervosa e infecções de pele.

Uma das alternativas de tratamento para se evitar a hiperglicemia e a ingestão adicional de insulina ao corpo por via oral ou por injeção subcutânea. Sendo uma tarefa difícil dosar a quantidade de insulina necessária para o organismo, é comum haver excesso da ingestão da insulina, provocando uma absorção alta de açúcar pelas células fazendo com que a concentração de açúcar no sangue diminua muito, o que caracteriza a hipoglicemia, que é pior para o corpo humano do que a hiperglicemia, podendo resultar em complicações agudas, incluindo convulsões e coma, que podem levar a danos cerebrais, paralisia, déficit cognitivo e outras doenças crônicas podendo chegar inclusive à morte.

O objetivo final de qualquer tratamento de diabetes é manter o nível de glicose no sangue, no intervalo euglicêmico(80 à 100 mg/dl) para evitar a hiperglicemia prolongada e ao mesmo tempo minimizar a hipoglicemia episódica.

Existem dois tipos de ocorrência da doença diabetes mellitus, que são:

Diabete Mellitus Tipo I - Ocorrida na infância, esta é a mais séria das duas. Neste tipo de doença as células do pâncreas que produzem a insulina são destruídas, não havendo produção alguma, sendo então o único tratamento para tais pessoas a infusão externa de insulina. A OMS estima que 20 milhões de pessoas em todo mundo possuem este tipo de diabete e que a mesma aflija 1 em cada 600 crianças.

Diabete Mellitus Tipo II: Esta forma geralmente aparece em adultos e geralmente relaciona-se com a obesidade do individuo. Neste tipo de doença a produção de insulina ou a própria insula produzida são deficientes fazendo com que o açúcar não seja absorvido pelas células na proporção em que se necessita.

3. Teoria do controle ótimo.

Tipicamente um sistema de controle é composto por 4 partes básicas: equação de estados, conjunto de controle admissíveis, pontos extremos requeridos e um funcional de custo.

Equação de Estado: É uma relação matemática entre as variáveis do sistema que se pretende controlar e as variáveis de controle que atuará sobre o mesmo.

Ex.:

$$\dot{\underline{x}}(t) = f(\underline{x}, \underline{u}), \underline{x}(t_0) = \underline{x}_0$$

onde:

\underline{x} : Vetor de estado interno

\underline{u} : Vetor de Controle

Conjunto de Controles Admissíveis: Através de uma análise sobre o sistema que se irá controlar e de como esse controle será feito, pode-se detectar restrições por razões físicas ou econômicas nos valores que a variável de controle pode assumir. Utilizando-se como exemplo a aplicação deste trabalho, a taxa de insulina que se consegue injetar num paciente possui uma limitação física, o reservatório de insulina armazena somente uma certa quantidade da mesma, o custo da insulina também pode levar a restrições econômicas sobre o seu uso. A seguir é dados um exemplo de limitação, que corresponde à medida de energia gasta pela operação de controle:

$$\int \|u\|^2 dt < 1$$

O conjunto de controle é denotado por Ω e é constante para todo o espaço \underline{x} e tempo t .

Pontos extremos requeridos: São os pontos inicial e final da variável de estado que o controle atuando sobre o sistema deverá proporcionar. Geralmente se deseja que um controle transforme um sistema do estado inicial x_0 para o estado final x_f .

Funcional de Custo. É um objeto matemático cuja finalidade é avaliar a eficiência do controle efetuado. O objetivo do controle é então otimizar um funcional como o seguinte:

$$J(\underline{u}) = \int_{t_0}^{t_f} g(\underline{x}, \underline{u}).dt$$

onde g é uma função escalar que fornece uma medida de eficiência do controle levando em consideração o estado interno e o controle em si.

Para alguns sistemas de controle, o valor da variável de estado no tempo final do controle é que define a eficiência do mesmo. Esse é o caso do tratamento de câncer por quimioterapia, onde a eficiência do tratamento esta mais relacionada com a quantidade de células cancerígenas presentes no paciente ao final do tratamento. O funcional de custo mais adequado nestas situações é definido da seguinte forma:

$$J(u) = \theta[x(t_f)]$$

θ é uma função do vetor de estados no momento final t_f do tratamento.

Um funcional geral pode ser definido como a soma dos dois últimos apresentados, onde o objetivo é otimizar tanto uma função que leve em conta o estado interno e o controle ao longo de todo o tempo somada com uma função θ que estabelece um peso especial sobre o estado interno no momento final :

$$J(\underline{u}) = \theta[x(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} g(\underline{x}, \underline{u}).dt$$

Na aplicação deste trabalho foi utilizado o método do Regulador Linear Quadrático (RLQ), o qual utiliza um funcional em que os vetores de controle e de estado aparecem de forma quadrática e na equação de estados eles aparecem de forma linear, o que acabou sugerindo o nome deste método. O RLQ é baseado em um problema mais geral, que não define a forma como o controle e o estado interno aparecem no funcional de custo. Este problema é analisado a seguir, o qual utiliza o princípio do mínimo de Pontryagin.

3.1 Princípio do mínimo de Pontryagin com tempo inicial e final fixos sem inequações limitadoras do controle.

Assumindo que t_0 e t_f são fixos, determine um controle ótimo $\underline{u}^*(t)$ que minimize o seguinte funcional de custo :

$$J(\underline{u}) = \theta[\underline{x}(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} g(\underline{x}, \underline{u}).dt \quad (3.1)$$

sujeito a seguinte equação de estado:

$$\dot{\underline{x}}(t) = f(\underline{x}, \underline{u}), \quad \underline{x}(t_0) = \underline{x}_0 \quad (3.2)$$

Assumindo que θ e g são deriváveis por parte em \underline{x} e \underline{u} , introduziremos um vetor $\underline{\lambda}(t)$ na forma :

$$J(\underline{u}) = \theta[\underline{x}(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} (g(\underline{x}, \underline{u}) + \underline{\lambda}(t)[f(\underline{x}, \underline{u}) - \dot{\underline{x}}(t)])dt$$

obs.: De (3.2) $f(\underline{x}, \underline{u}) - \dot{\underline{x}}(t) = 0$

Sobre o vetor $\underline{\lambda}(t)$ o qual é chamado de vetor de co-estado, o mesmo pode ser interpretado como uma espécie de Multiplicador de Lagrange.

Citamos Lawrence Evans [2] “Devemos pensar que $\underline{\lambda}(t)$ funciona como uma espécie de multiplicador de Lagrange, que aparece devido à restrição imposta à curva ideal pela equação de restrição e assim como os convencionais multiplicadores de Lagrange são úteis para a execução de cálculos de otimizações, o mesmo acontece com o vetor de co-estado”.

Tal maneira de encarar o vetor $\underline{\lambda}(t)$ também é reforçado por Francis Clarke citado em Lawrence Evans [2] “O princípio de Pontryagin foi de fato, o culminar de uma longa busca no cálculo variacional por uma regra de multiplicação global, que é a maneira correta de visualizar o vetor $\underline{\lambda}(t)$, como um “Multiplicador de Lagrange”, o que torna a teoria de controle ótimo uma ferramenta de projetos de curvas ótimas, enquanto que o cálculo variacional foi uma maneira de estudar as curvas ótimas já presentes na natureza”.

Com T simbolizando transposição definimos uma função escalar $H(t)$:

$$H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda}) = g(\underline{x}, \underline{u}) + \underline{\lambda}^T(t)[f(\underline{x}, \underline{u})] \quad (3.3)$$

O funcional de custo pode então ser reescrito em função de $H(t)$:

$$J(\underline{u}) = \theta[x(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} (H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda}) - \underline{\lambda}^T(t)\dot{\underline{x}}(t))dt$$

Resolvendo a 2ª parte da integral por partes:

$$\int \underline{\lambda}^T(t)\dot{\underline{x}}(t) = \underline{\lambda}^T(t)\underline{x}(t)\Big|_{t_0}^{t_f} - \int \dot{\underline{\lambda}}^T(t)\underline{x}(t)$$

Resulta em:

$$J(\underline{u}) = \theta[\underline{x}(t_f)] + \underline{\lambda}^T(t_0)\underline{x}(t_0) - \underline{\lambda}^T(t_f)\underline{x}(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} \left(H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda}) + \dot{\underline{\lambda}}^T(t)\underline{x}(t) \right) dt$$

Assumindo que existe um controle ótimo $\underline{u}^*(t)$ em $[t_0, t_f]$ e correspondente ao controle ótimo existe uma trajetória $\underline{x}^*(t)$ obtida de (3.2).

Considerando $\underline{u}(t)$ próximo ao controle ótimo na forma:

$$\underline{u}(t) = \underline{u}^*(t) + \xi \underline{v}(t) \quad (3.4)$$

sendo ξ um número positivo pequeno e $\underline{v}(t)$ um vetor arbitrário

$$\text{Chamando de } \underline{x}(t) = \underline{x}^*(t) + \xi \underline{y}(t) \quad (3.5)$$

a trajetória correspondente à $\underline{u}(t)$.

Tomando as derivadas de (3.4) e (3.5) em relação à \underline{x}^* e \underline{u}^*

$$\dot{\underline{u}}(t) = \xi \dot{\underline{v}}(t) \quad (3.6)$$

$$\dot{\underline{x}}(t) = \xi \dot{\underline{y}}(t) \quad (3.7)$$

Substituindo (3.7), (3.4) e (3.5) em (3.2):

$$\xi \dot{\underline{y}}(t) = f\left(\underline{x}^*(t) + \xi \underline{y}(t), \underline{u}^*(t) + \xi \underline{v}(t)\right), \quad \underline{x}^*(t_0) + \xi \underline{y}(t_0) = \underline{x}_0$$

Derivando em relação à \underline{x}^* e \underline{u}^*

$$\dot{\underline{y}}(t) = \underline{y}^T \underline{p} + \underline{v}^T \underline{q}, \quad \underline{y}(t_0) = 0$$

$$\text{onde } \underline{p} = \frac{\partial f}{\partial \underline{x}}, \quad \underline{q} = \frac{\partial f}{\partial \underline{u}},$$

O funcional de custo fica então da seguinte maneira:

$$J(u) = J(\underline{u}^* + \xi \underline{v}) = J(\underline{u}^*) + \frac{\partial J(\underline{u}^*)}{\partial t}$$

$$J(u) = \theta[\underline{x}^*(t_f)] - \underline{\lambda}^T(t_f) \underline{x}^*(t_f) + \underline{\lambda}^T(t_0) \underline{x}^*(t_0) + \int_{t_0}^{t_f} (H(\underline{x}^*, \underline{u}^*, \underline{\lambda}) + \underline{\dot{\lambda}}(t) \underline{x}^*(t)) dt +$$

$$\frac{\partial \theta[\underline{x}(t_f)]}{\partial \underline{x}(t_f)} \xi \underline{y}(t_f) - \underline{\lambda}^T(t_f) \xi \underline{y}(t_f) + \underline{\lambda}^T(t_0) \xi \underline{y}(t_0)$$

$$+ \int_{t_0}^{t_f} \left(\frac{\partial H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda})}{\partial \underline{x}} \xi \underline{y}(t) + \frac{\partial H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda})}{\partial \underline{u}} \xi \underline{v}(t) + \frac{\partial H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda})}{\partial \underline{\lambda}} \underline{\dot{\lambda}} \right) dt$$

De (3.3) e (3.2):

$$\frac{\partial H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda})}{\partial \underline{\lambda}} = f(\underline{x}, \underline{u}) = \dot{\underline{x}} \quad (3.8)$$

Inserindo (3.8) e agrupando alguns termos:

$$J(u) = \theta[\underline{x}^*(t_f)] - \underline{\lambda}^T(t_f) \underline{x}^*(t_f) + \underline{\lambda}^T(t_0) \underline{x}^*(t_0) + \int_{t_0}^{t_f} (H(\underline{x}^*, \underline{u}^*, \underline{\lambda})) dt +$$

$$\xi \left(\underline{y}^T(t_f) \left(\frac{\partial \theta}{\partial \underline{x}(t_f)} - \underline{\lambda}^T(t_f) \right) + \underline{\lambda}^T(t_0) \underline{y}(t_0) \right)$$

$$\left(+ \int_{t_0}^{t_f} \left(\underline{y}^T(t) \left(\frac{\partial H}{\partial \underline{x}} + \underline{\dot{\lambda}} \right) + \underline{v}^T(t) \frac{\partial H}{\partial \underline{u}} \right) dt \right)$$

O valor de $\delta J(\underline{u}^*, \underline{v}) = \left[\frac{d}{d\xi} J(\underline{u}^* + \xi \underline{v}) \right]_{\xi=0}$

é chamado de 1ª derivada, ou derivada de J em \underline{u}^* na direção \underline{v}

Ordens mais altas das derivadas são dadas por:

$$\delta^K J(\underline{u}^*, \underline{v}) = \left[\frac{d^K}{d\xi^K} J(\underline{u}^* + \xi \underline{v}) \right]_{\xi=0}$$

A equação (3.4) indica que o controle ótimo é produzido quando $\xi = 0$. Isto implica em uma condição necessária para que $J(u)$ seja mínimo:

$$\left[\frac{d}{d\xi} J(u) \right]_{\xi=0} = 0 \quad (3.9)$$

Independente de $\underline{v}(t)$ e $\underline{y}(t)$ temos :

$$\left[\frac{d}{d\xi} J(u) \right]_{\xi=0} = \left(\begin{array}{l} \underline{y}^T(t_0) \underline{\lambda}(t_0) + \underline{y}^T(t_f) \left[\frac{\partial \theta}{\partial \underline{x}(t_f)} - \underline{\lambda}(t_f) \right] \\ + \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \underline{y}^T(t) \left[\frac{\partial H}{\partial \underline{x}} + \underline{\dot{\lambda}}(t) \right] + \underline{v}^T(t) \frac{\partial H}{\partial \underline{u}} \right\} dt \end{array} \right)$$

Esta expressão pode ser produzida para satisfazer (3.9) fazendo-se com que cada termo da soma seja igual a 0, que é conseguido da seguinte maneira :

Como $\underline{v}(t)$ é arbitrário em $[t_0, t_f]$ é necessário e possível que:

$$\frac{\partial H}{\partial \underline{u}} = 0 \quad (3.10)$$

É necessário também definir $\underline{\lambda}(t)$ em $[t_0, t_f]$ para satisfazer a equação de co-estado :

$$\dot{\underline{\lambda}}(t) = -\frac{\partial H}{\partial \underline{x}} \quad (3.11)$$

Denomina-se (3.11) de equação adjunta

Finalmente devemos selecionar:

$$\underline{y}^T(t_0)\underline{\lambda}(t_0) = 0 \quad (3.12)$$

$$\underline{y}^T(t_f) \left[\frac{\partial \theta[\underline{x}(t_f)]}{\partial \underline{x}(t_f)} - \underline{\lambda}(t_f) \right] = 0 \quad (3.13)$$

Que são chamadas de condições transversais.

Em termos de H a equação de estados (3.2) pode ser expressa como sendo:

$$\dot{\underline{x}}(t) = \frac{\partial H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda})}{\partial \underline{\lambda}}, \quad \underline{x}(t_0) = \underline{x}_0 \quad (3.14)$$

Para um número considerável de problemas de controle ótimo o conjunto de controles admissíveis é restrito, o que implica que $\underline{v}(t)$ não é completamente arbitrário, o que

significa que não é possível achar $\frac{\partial H}{\partial \underline{u}} = 0$ neste caso demonstra-se e é utilizado por

Lawrence Evans [2] que a minimização do Funcional de Custo é equivalente a minimização da função H

3.2 Problema do regulador Linear Quadrático

Um tipo de funcional muito utilizado em engenharia de controle, o que o torna muito utilizado também em engenharia biomédica, sendo que o problema básico deste trabalho também utilizou-se dele. O nome regulador linear quadrático se deve ao fato do vetor de controle aparecer linearmente na equação de estados e quadrático no critério de performance. A maneira como é desenvolvida a teoria é semelhante à feita no problema básico da seção (3.1)

Determinar $\underline{u}(t)$ que minimize:

$$J(\underline{u}) = \frac{1}{2} \underline{x}^T(t_f) \underline{S} \underline{x}(t_f) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} [\underline{x}^T(t) \underline{Q}(t) \underline{x}(t) + \underline{u}^T(t) \underline{R}(t) \underline{u}(t)] dt \quad (3.15)$$

Sujeito à:

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{A}(t)\underline{x}(t) + \underline{B}(t)\underline{u}(t), \quad \underline{x}(t_0) = \underline{x}_0, \quad t_0 \leq t \leq t_f \quad (3.16)$$

Onde:

$\underline{x}_0, \underline{S}$ São constantes, $\underline{A}(t), \underline{B}(t), \underline{Q}(t), \underline{R}(t)$ São variáveis.

$\underline{Q}(t), \underline{R}(t)$ e \underline{S} São assumidas como simétricas, sendo que a correspondente teoria pode ser usada para os casos não simétricos com uma abordagem diferente.

A forma quadrática no funcional de custo é muito útil, pois permite estabelecer um peso de custo individual para cada inter-relação entre duas componentes da variável de estado e de maneira semelhante com o vetor de controle.

Assumindo que \underline{x}_0 , t_0 e t_f são fixos e que $\underline{x}(t_f)$ é livre e que um ótimo controle $\underline{u}^*(t)$ existe para o controle.

Escrevendo $\underline{u}(t)$ e $\underline{x}(t)$ conforme (3.4) e (3.5) e substituindo em (3.15) e (3.16):

$$\begin{aligned}
 J(\underline{u}) &= J(\underline{u}^* + \xi \underline{v}) = \frac{1}{2} \underline{x}^{*T}(t_f) \underline{S} \underline{x}^*(t_f) \\
 &+ \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} \left[\underline{x}^{*T}(t) \underline{Q}(t) \underline{x}^*(t) + \underline{u}^{*T}(t) \underline{R}(t) \underline{u}^*(t) \right] dt \\
 &+ \xi \left\{ \underline{y}^T(t_f) \underline{S} \underline{x}^*(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} \left[\underline{y}^T(t) \underline{Q}(t) \underline{x}^*(t) + \underline{v}^T(t) \underline{R}(t) \underline{u}^*(t) \right] dt \right\} + \mathcal{O}(\xi^2)
 \end{aligned} \tag{3.17}$$

Aplicando (3.9)

$$\underline{y}^T(t_f) \underline{S} \underline{x}^*(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} \left[\underline{y}^T(t) \underline{Q}(t) \underline{x}^*(t) + \underline{v}^T(t) \underline{R}(t) \underline{u}^*(t) \right] dt = 0 \tag{3.18}$$

De (3.16), (3.4) e (3.5), (3.6) e (3.7):

$$\xi \underline{y}(t) = \underline{A}(t) (\underline{x}^*(t) + \xi \underline{y}(t)) + \underline{B}(t) (\underline{u}^*(t) + \xi \underline{v}(t)), \quad \underline{x}^*(t_0) + \xi \underline{y}(t_0) = \underline{x}_0, \quad t_0 \leq t \leq t_f$$

derivando em \underline{u}^* , \underline{x}^* em relação à t e dividindo por ξ

$$\underline{\dot{y}}(t) = \underline{A}(t) \underline{y}(t) + \underline{B}(t) \underline{v}(t), \quad \underline{y}(t_0) = \underline{0} \tag{3.19}$$

$$\text{O qual possui a seguinte solução: } \underline{y}(t) = \int_{t_0}^t \underline{\Phi}(t, \xi) \underline{B}(\xi) \underline{v}(\xi) d\xi \tag{3.20}$$

à qual é conseguida através da técnica de variação de parâmetros.

Em (3.20) é usada a notação de matriz fundamental $\underline{\Phi}$, a qual é solução da equação homogênea: $\underline{\dot{\Phi}}(t, t_0) = \underline{A}(t)\underline{\Phi}(t, t_0)$, $\underline{\Phi}(t_0, t_0) = I$ (3.21)

substituindo $\underline{y}(t)$ em (3.18) e invertendo a ordem das integrações:

$$\int_{t_0}^{t_f} \underline{v}^T(\xi) \left[\underline{B}^T(\xi)\underline{\Phi}^T(t_f, \xi)\underline{S}\underline{x}^*(t_f) + \underline{B}^T(\xi) \int_{\xi}^{t_f} \underline{\Phi}^T(t, \xi)\underline{Q}(t)\underline{x}^*(t)dt + \underline{R}(\xi)\underline{u}^*(\xi) \right] d\xi = 0 \quad (3.22)$$

Introduzindo o vetor $\underline{\lambda}(t)$ por meio da seguinte equação:

$$\underline{\lambda}(t) = \underline{\Phi}^T(t_f, t)\underline{S}\underline{x}^*(t_f) + \int_t^{t_f} \underline{\Phi}^T(\xi, t)\underline{Q}(\xi)\underline{x}^*(\xi) d\xi \quad (3.23)$$

Então:

$$\int_{t_0}^{t_f} \underline{v}^T(t) \left[\underline{B}^T(t)\underline{\lambda}(t) + \underline{R}(t)\underline{u}^*(t) \right] dt = 0 \quad (3.24)$$

No entanto como $\underline{v}^T(t)$ é arbitrário então

$$\underline{B}^T(t)\underline{\lambda}(t) + \underline{R}(t)\underline{u}^*(t) = 0 \quad (3.25)$$

Se a matriz $\underline{R}(t)$ possui inversa, $\underline{u}^*(t)$ é dado por :

$$\underline{u}^*(t) = -\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{\lambda}(t) \quad (3.26)$$

Calculando a derivada de (3.23) utilizando-se dos seguintes resultados:

De (3.21) trocando-se a ordem das variáveis:

$$\dot{\underline{\Phi}}^T(t_f, t) = -\underline{A}^T(t)\underline{\Phi}^T(t_f, t), \quad \underline{\Phi}(t, t) = I \quad (3.27)$$

Lembrando-se do fato que se

$$f(t) = \int_t^{t_f} g(t, x) dx$$

Então:

$$\dot{f}(t) = \int_t^{t_f} \dot{g}(t, x) dx - g(t, t) \quad (3.28)$$

Derivando então (3.23):

$$\dot{\underline{\lambda}}(t) = \dot{\underline{\Phi}}^T(t_f, t)\underline{S}\underline{x}^*(t_f) - \underline{\Phi}(t, t)\underline{Q}(t)\underline{x}^*(t) + \int_t^{t_f} \dot{\underline{\Phi}}^T(\xi, t)\underline{Q}(\xi)\underline{x}^*(\xi) d\xi \quad (3.29)$$

Utilizando-se (3.27) e (3.28) para simplificar (3.29):

$$\dot{\underline{\lambda}}(t) = -\underline{Q}(t)\underline{x}^*(t) - \underline{A}^T(t)\underline{\lambda} \quad (3.30)$$

De (3.23) temos a condição final para a equação (3.29):

$$\underline{\lambda}(t_f) = \underline{S}\underline{x}^*(t_f) \quad (3.31)$$

O que permite integrar (3.29) no sentido decrescente do tempo.

Substituindo $\underline{u}^*(t)$ de (3.26) em (3.16) :

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{A}(t)\underline{x} - \underline{B}(t)\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{\lambda}(t) \quad (3.32)$$

Soluções de problemas simples com uma única variável de estado indicam que a variável de co-estado ($\underline{\lambda}$) pode ser expressa em termos da variável de estado (\underline{x}).

Para o presente problema será considerado o vetor de co-estado como sendo expresso por uma função linear do vetor de estado:

$$\underline{\lambda}(t) = \underline{P}(t)\underline{x}(t) \quad (3.33)$$

onde $\underline{P}(t)$ é uma matriz $n \times n$.

Derivando (3.33) e utilizando-se de (3.30) e (3.33):

$$\dot{\underline{P}}(t)\underline{x}(t) + \underline{P}(t)\dot{\underline{x}}(t) = -\underline{Q}(t)\underline{x}^*(t) - \underline{A}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t) \quad (3.34)$$

Substituindo (3.32) em (3.34) para eliminar $\dot{\underline{x}}(t)$:

$$\dot{\underline{P}}(t)\underline{x}(t) + \underline{P}(t)\{\underline{A}(t)\underline{x} - \underline{B}(t)\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{\lambda}(t)\} = -\underline{Q}(t)\underline{x}^*(t) - \underline{A}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t)$$

Utilizando-se de (3.33) para eliminar $\underline{\lambda}$:

$$\dot{\underline{P}}(t)\underline{x}(t) + \underline{P}(t)\{\underline{A}(t)\underline{x} - \underline{B}(t)\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t)\} = -\underline{Q}(t)\underline{x}^*(t) - \underline{A}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t)$$

Considerando que \underline{x} está muito próximo de \underline{x}^*

$$\dot{\underline{P}}(t)\underline{x}(t) + \underline{P}(t)\underline{A}(t)\underline{x}(t) - \underline{P}(t)\underline{B}(t)\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t) = -\underline{Q}(t)\underline{x}(t) - \underline{A}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t)$$

$$\dot{\underline{P}}(t)\underline{x}(t) + \underline{P}(t)\underline{A}(t)\underline{x}(t) - \underline{P}(t)\underline{B}(t)\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t) + \underline{Q}(t)\underline{x}(t) + \underline{A}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t) = 0$$

$$\left(\dot{\underline{P}} + \underline{P}\underline{A} + \underline{A}^T \underline{P} - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1} \underline{B}^T \underline{P} + \underline{Q} \right) \underline{x} = 0 \quad (3.35)$$

Para os pontos em que \underline{x} é não nulo:

$$\dot{\underline{P}}(t) = -\underline{P}(t)\underline{A}(t) - \underline{A}^T(t)\underline{P}(t) + \underline{P}(t)\underline{B}(t)\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{P}(t) - \underline{Q}(t) \quad (3.36)$$

Esta equação é chamada de equação de Ricatti.

A expressão (3.33) em t_f juntamente com a condição terminal (3.31):

$$\underline{\lambda}(t_f) = \underline{P}(t_f)\underline{x}(t_f) = \underline{S}\underline{x}^*(t_f)$$

O que implica em:

$$\underline{P}(t_f) = \underline{S} \quad (3.37)$$

Que dá a condição final da equação de Ricatti (3.36) que pode então ser resolvida no sentido decrescente do tempo, o que deve ser feito juntamente com a transposição de cada parte de (3.36), o que é possível devido a simetria de \underline{P} .

$$\underline{u}^*(t) = -\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{\lambda}(t) \quad (3.26)$$

$$\underline{\lambda}(t) = \underline{P}(t)\underline{x}(t) \quad (3.33)$$

Pela substituição de (3.33) em (3.26):

$$\underline{u}^*(t) = -\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{P}(t)\underline{x}(t) \quad (3.34)$$

Pode-se definir:

$$\underline{K}(t) = -\underline{R}^{-1}(t)\underline{B}^T(t)\underline{P}(t) \quad (3.35)$$

Que produz o controle de malha fechada:

$$\underline{u}(t) = \underline{K}(t)\underline{x}(t) \quad (3.36)$$

A solução deste regulador pode ser representada pelo seguinte diagrama de blocos:

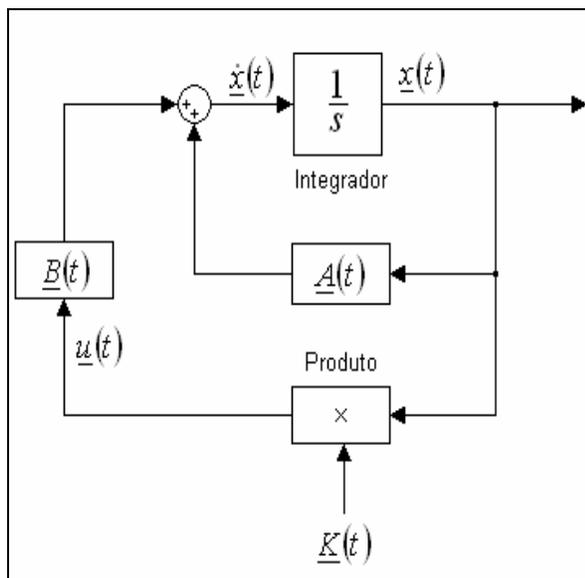


Fig. 01

O valor da segunda derivada de $J(\xi)$ nos fornece as condições necessárias de $\underline{Q}(t)$, $\underline{R}(t)$ e \underline{S} para que $J(\xi)$ possua um mínimo local :

$$\left[\frac{d^2}{d\xi^2} J(\xi) \right]_{\xi=0} = \frac{1}{2} \underline{y}^T(t_f) \underline{S} \underline{y}(t_f) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} [\underline{y}^T(t) \underline{Q}(t) \underline{y}(t) + \underline{v}^T(t) \underline{R}(t) \underline{v}(t)] dt \quad (3.37)$$

As condições necessárias para que $J(\xi)$ possua um mínimo local é que $\underline{Q}(t)$, $\underline{R}(t)$ e \underline{S} sejam positivas semi-definidas. Mas para produzir (3.26) $\underline{R}(t)$ deve possuir uma inversa e para isso, deve ser positiva definida.

3.3 O regulador linear quadrático como minimizador do erro.

O regulador linear quadrático desenvolvido nesta última seção é genérico quanto a função que define o custo do funcional, mas existe uma função de custo funcional específica cujo objetivo é fazer com que o vetor de estado vá para um determinado ponto desejado, e para fazer isto a função procura minimizar a diferença (erro) entre duas variáveis, da seguinte maneira :

$$\underline{e}(t) = \underline{x}(t) - \underline{x}_d \quad (3.38)$$

O funcional de custo fica então da seguinte maneira:

$$J(\underline{u}) = \frac{1}{2} \underline{e}^T(t_f) \underline{S} \underline{e}(t_f) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} [\underline{e}^T(t) \underline{Q}(t) \underline{e}(t) + \underline{u}^T(t) \underline{R}(t) \underline{u}(t)] dt \quad (3.39)$$

As adequações no desenvolvimento da última seção para utilizar este funcional de custo são as seguintes:

A expressão (3.30) fica da seguinte maneira:

$$\dot{\underline{\lambda}}(t) = -\underline{Q}(t)(\underline{x}(t) - \underline{x}_d) - \underline{A}^T(t) \underline{\lambda} \quad (3.40)$$

Por causa da não homogeneidade de (3.40) a relação entre a variável de co-estado e a variável de estado não é linear como em (3.33), mas da seguinte maneira:

$$\underline{\lambda}(t) = \underline{P}(t) \underline{x}(t) + \underline{\mu}(t) \quad (3.41)$$

Derivando ambos os lados:

$$\dot{\underline{\lambda}}(t) = \dot{\underline{P}}(t) \underline{x}(t) + \underline{P}(t) \dot{\underline{x}}(t) + \dot{\underline{\mu}}(t) \quad (3.42)$$

Substituindo (3.40) e (3.32) em (3.42):

$$-\underline{Q}(\underline{x} - \underline{x}_d) - \underline{A}^T \underline{\lambda} = \dot{\underline{P}} \underline{x} + \underline{P}(\underline{A}\underline{x} - \underline{B}\underline{R}^{-1} \underline{B}^T \underline{\lambda}) + \dot{\underline{\mu}}(t) \quad (3.43)$$

Substituindo (3.41) e (3.43):

$$-\underline{Q}(\underline{x} - \underline{x}_d) - \underline{A}^T(\underline{P}\underline{x} + \underline{\mu}) = \dot{\underline{P}}\underline{x} + \underline{P}(\underline{A}\underline{x} - \underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T(\underline{P}\underline{x} + \underline{\mu})) + \dot{\underline{\mu}}(t) \quad (3.44)$$

$$-\underline{Q}\underline{x} + \underline{Q}\underline{x}_d - \underline{A}^T\underline{P}\underline{x} - \underline{A}^T\underline{\mu} = \dot{\underline{P}}\underline{x} + \underline{P}\underline{A}\underline{x} - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{P}\underline{x} + \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{\mu} + \dot{\underline{\mu}}(t) \quad (3.45)$$

Como \underline{P} satisfaz a equação de Ricatti, substitui-se (3.36) em (3.45)

$$-\underline{Q}\underline{x} + \underline{Q}\underline{x}_d - \underline{A}^T\underline{P}\underline{x} - \underline{A}^T\underline{\mu} = \left(-\underline{P}\underline{A} - \underline{A}^T\underline{P} + \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{P} - \underline{Q}\right)\underline{x} \\ + \underline{P}\underline{A}\underline{x} - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{P}\underline{x} + \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{\mu} + \dot{\underline{\mu}}$$

Fazendo as multiplicações necessárias:

$$-\underline{Q}\underline{x} + \underline{Q}\underline{x}_d - \underline{A}^T\underline{P}\underline{x} - \underline{A}^T\underline{\mu} = -\underline{P}\underline{A}\underline{x} - \underline{A}^T\underline{P}\underline{x} + \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{P}\underline{x} - \underline{Q}\underline{x} + \underline{P}\underline{A}\underline{x} \\ - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{P}\underline{x} + \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\underline{\mu} + \dot{\underline{\mu}}$$

Simplificando:

$$\underline{Q}\underline{x}_d = \left(\underline{A}^T - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\right)\underline{\mu} + \dot{\underline{\mu}} \quad (3.46)$$

Se $\underline{Q}(t) = \underline{Q}(t_0)$ como sendo uma matriz constante, então $\underline{\mu}(t)$ pode ser considerado como uma constante $\underline{\mu}(t_0)$, e então :

$$\underline{Q}_0\underline{x}_d = \left(\underline{A}^T - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\right)\underline{\mu}_0 \quad (3.47)$$

Com esta equação é possível encontrar $\underline{\mu}_0$ desde que $\left(\underline{A}^T - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\right)$ possa ser invertido.

O vetor de co-estado deve ser escrito então da seguinte maneira:

$$\underline{\lambda}(t) = \underline{P}(t)\underline{x}(t) + \underline{\mu}_0 \quad (3.48)$$

4 Modelagem matemática do metabolismo da glicose.

O objetivo da modelagem matemática é expressar algum fenômeno físico, econômico ou de outra natureza através de equações matemáticas que permitam entender o fenômeno ou até mesmo alterar o mesmo utilizando-se de recursos matemáticos conhecidos. O modelo nem sempre expressa todos os detalhes do fenômeno, pois nem sempre isso é possível devido à complexidade do mesmo, ou se for possível nem sempre é viável, devido à dificuldade de se trabalhar matematicamente com modelos complexos. Na modelagem do metabolismo da diabete isto também ocorre, a expressão por meios de equações diferenciais do metabolismo completo em todas as partes do corpo humano resultaria em um modelo matemático muito complexo para a aplicação da teoria de controle ótimo. Encontramos em Swan[1] uma modelagem inicial simples visando aplicar a teoria de controle ótimo e verificar a sua eficiência, para depois então incrementar a complexidade do modelo de acordo com a necessidade do mesmo para a sua aplicação prática.

4.1 Modelo simplificado do metabolismo da glicose

Neste modelo foi considerado o corpo humano como sendo um único compartimento, portanto não foi considerado os efeitos do transporte da insulina por meio da corrente sanguínea através das diversas parte do corpo humano, os parâmetros do metabolismo da glicose foram considerados como sendo conhecidos e constantes, o valor de cada uma das variáveis de estado podendo ser lido e o controle como sendo feito de forma contínua. As únicas grandezas que foram consideradas como variáveis de estado, das quais se procurou estabelecer uma relação entre ambas foram:

$G(t)$ - Descreve o nível de glicose no sangue no instante t .

$H(t)$ - Todos os hormônios que interferem no nível da glicose foram agrupados como encarados como uma única substância para o modelo. Podemos encarar então que $H(t)$ descreve o nível da rede hormonal no instante t .

A seguir colocamos um diagrama esquemático desse modelo, conforme Swan[1] :

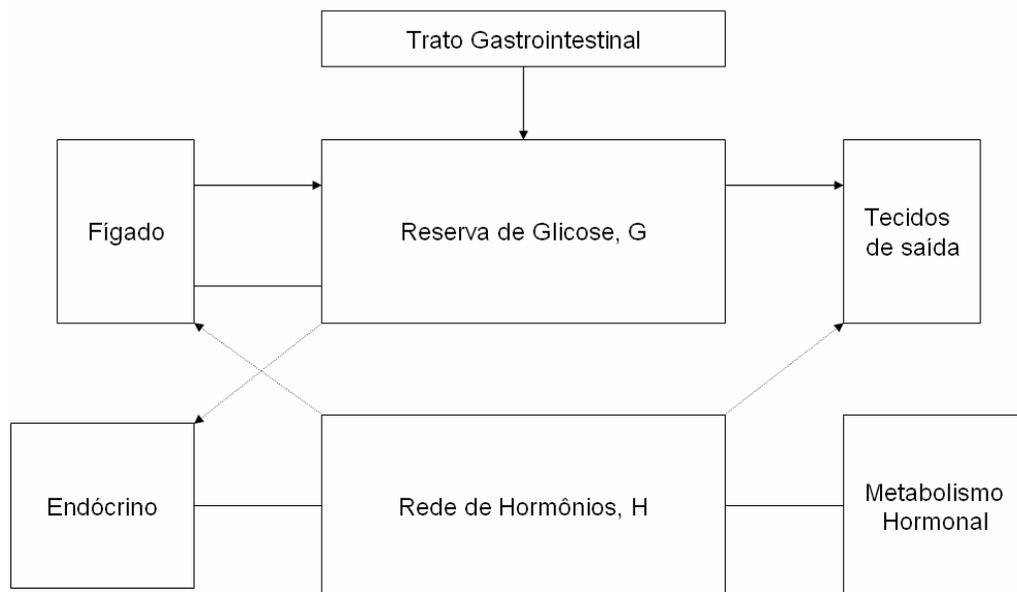


Fig. 6.1

A interpretação deste esquema é a seguinte: A reserva de Glicose(G), que é o nível de glicose presente no sangue, recebe glicose de dois lugares: do trato Gastrointestinal e do fígado. O Intestino retira a glicose dos alimentos ingeridos enquanto que o fígado produz a glicose a partir do glicogênio, que é uma forma do corpo armazenar a glicose quando esta estiver em excesso. A reserva de glicose provê glicose os órgãos do corpo através dos tecidos dos mesmos, que captam a glicose influenciados pela rede hormonal H. O nível de glicose G influencia no metabolismo hormonal do sistema endócrino alterando o nível da rede de hormônios H. A rede de hormônios H influencia o fígado a armazenar glicose e forma de glicogênio quando o nível de glicose está elevado.

Assumindo que a interação entre o nível de glicose e o nível da rede hormonal são descritos pelas equações:

$$\dot{G}(t) = f_1(G, H) + p(t) \quad \dot{H}(t) = f_2(G, H) + u(t) \quad (4.1)$$

Onde $p(t)$ é uma taxa de incremento externo da concentração do nível de glicose e $u(t)$ é uma taxa de infusão externa de hormônios que normalmente é a insulina.

Assumindo que G_0 e H_0 representam um ponto de equilíbrio, então introduzimos as seguintes variáveis:

$$g(t) = G(t) - G_0 \quad h(t) = H(t) - H_0 \quad (4.2)$$

Para trabalharmos com um sistema linear o sistema será linearizado em torno do ponto de equilíbrio G_0 e H_0 , através da série de Taylor:

$$f_1(G, H) = f_1(G_0, H_0) + \frac{\partial f_1(G_0, H_0)}{\partial G}(G - G_0) + \frac{\partial f_1(G_0, H_0)}{\partial H}(H - H_0) \quad (4.3)$$

$$f_2(G, H) = f_2(G_0, H_0) + \frac{\partial f_2(G_0, H_0)}{\partial G}(G - G_0) + \frac{\partial f_2(G_0, H_0)}{\partial H}(H - H_0) \quad (4.4)$$

Como G_0 e H_0 são pontos de equilíbrio, $f_1(G_0, H_0) = f_2(G_0, H_0) = 0$.

Supondo que H encontra-se no ponto de equilíbrio, ou seja, $H(t) = H_0$ e conseqüentemente $h(t) = 0$, e que G encontra-se acima do ponto de equilíbrio, ou seja, $G(t) - G_0 = g(t) > 0$ o que significa que o nível de glicose no sangue subiu, o que provoca uma absorção dessa glicose pelos tecidos do organismo e o armazenamento da

glicose em forma de glicogênio pelo fígado, fazendo com que a taxa de variação da glicose seja negativa $\frac{\partial f_1(G_0, H_0)}{\partial g} = -m_1$, onde m_1 é uma constante positiva.

Quando H encontra-se acima do ponto de equilíbrio, ou seja, $H(t) > H_0$ e conseqüentemente $h > 0$, os hormônios disponíveis contribuem para a absorção de glicose pelos tecido dos órgãos, como também com o armazenamento de glicose como glicogênio, ambos contribuindo para um decremento do nível da glicose no sangue portanto $\frac{\partial f_1(G_0, H_0)}{\partial h} = -m_2$, onde m_2 é uma constante positiva.

Quando $G(t) - G_0 = g(t) > 0$, indica um excesso de glicose acima do ponto de equilíbrio, as glândulas endócrinas segregam hormônio que tendem à incrementar o nível da rede hormonal o que ocasiona em $\frac{\partial f_2(G_0, H_0)}{\partial g} = m_4$, onde m_4 é uma constante positiva. Em indivíduos diabéticos tal constante é zero.

Por causa do metabolismo hormonal, o nível de hormônio decrementa quando $h > 0$, o que ocasiona $\frac{\partial f_2(G_0, H_0)}{\partial h} = -m_3$, onde m_3 é uma constante positiva.

Uma combinação de todas essas considerações produz a seguinte versão linearizada da equação (4.1):

$$\begin{aligned} \dot{g}(t) &= -m_1 g - m_2 h + p \\ \dot{h}(t) &= -m_3 h + m_4 g + u \end{aligned} \quad (4.5)$$

4.2 Controle ótimo do nível da glicose.

Considerando a última equação de estados (4.5) com $p = 0$ (Sem entrada de glicose) e as seguintes mudanças de nomes das variáveis $x_1 \equiv g, x_2 \equiv h$

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -m_1 x_1 - m_2 x_2 & x_1(0) &= x_{10} \\ \dot{x}_2(t) &= -m_3 x_2 + m_4 x_1 + u & x_2(0) &= x_{20} \end{aligned} \quad (4.6)$$

Onde u é interpretado como sendo a variável de controle e $\begin{matrix} x_1(0) = x_{10} \\ x_2(0) = x_{20} \end{matrix}$ como as condições iniciais em tempo $t = 0$.

Chamando de x_d uma constante com o nível desejado de glicose no indivíduo, sendo então $x_1(t) - x_d$ a diferença entre o nível de glicose no sangue e o nível desejado no instante t .

Um apropriado funcional de custo quadrático será construído da seguinte maneira:

$$J(u) = \int_0^{\infty} [(x_1 - x_d)^2 + \rho u^2] dt \quad (4.7)$$

onde $\rho (> 0)$ é incluído como um fator escalar. Esta constante tem como finalidade atribuir um peso ao comportamento da variável de controle ao longo do controle desejado. Se $\rho = 0$ a variável de controle tenderia a alcançar valores altos. Quanto maior for ρ mais valor será dada a variável de controle e o funcional de custo tenderá achar um controle que gaste menos insulina.

Para indivíduos diabéticos, nos quais não há produção de insulina, a constante m_4 pode ser considerada nula, fazendo com que então o sistema (4.6) possua a seguinte forma:

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{A}\underline{x} + \underline{B}u$$

com

$$A = \begin{bmatrix} -m_1 & -m_2 \\ 0 & -m_3 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad \underline{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}$$

O funcional de custo (4.7) é da forma (3.39) com

$$S \equiv 0, \quad R = 2\rho, \quad t_0 = 0, \quad t_f = 0 \quad \text{e} \quad Q = 2 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

A função H é dada por :

$$H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda}) = g(\underline{x}, \underline{u}) + \underline{\lambda}^T(t)[f(\underline{x}, \underline{u})]$$

$$H(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\lambda}) = (x_1 - x_d)^2 + \rho u^2 + \lambda_1(-m_1 x_1 - m_2 x_2) + \lambda_2(-m_3 x_2 + u) \quad (4.8)$$

Onde λ_1, λ_2 são as variáveis de co-estado.

Introduzindo a matriz simétrica de constantes:

$$\underline{P} = \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix}, \quad \text{onde } \underline{P} \text{ satisfaz a equação algébrica de Riccati (3.36) e resolvendo a}$$

própria equação:

$$\begin{aligned}
& - \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -m_1 & -m_2 \\ 0 & -m_3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -m_1 & 0 \\ -m_2 & -m_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} + \\
& \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \frac{1}{2\rho} [0 \quad 1] \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} - 2 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\
& - \begin{bmatrix} -\delta m_1 & -\delta m_2 - y m_3 \\ -y m_1 & -y m_2 - z m_3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -m_1 \delta & -m_1 y \\ -m_2 \delta - m_3 y & -m_2 y - m_3 z \end{bmatrix} + \\
& \frac{1}{2\rho} \begin{bmatrix} y^2 & yz \\ zy & z^2 \end{bmatrix} - 2 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

$$\left[\begin{array}{cc}
2\delta m_1 + \frac{y^2}{2\rho} - 2 = 0 & \delta m_2 + y m_3 + m_1 y + \frac{yz}{2\rho} = 0 \\
y m_1 + m_2 \delta + m_3 y + \frac{zy}{2\rho} = 0 & y m_2 + z m_3 + m_2 y + m_3 z + \frac{z^2}{2\rho} = 0
\end{array} \right]$$

Eliminando as equações semelhantes e dividindo ambas por 2ρ :

$$\left[\begin{array}{cc}
\frac{2\delta m_1 + \frac{y^2}{2\rho} - 2}{2\rho} = 0 & \\
\frac{y m_1 + m_2 \delta + m_3 y + \frac{zy}{2\rho}}{2\rho} = 0 & \frac{y m_2 + z m_3 + m_2 y + m_3 z + \frac{z^2}{2\rho}}{2\rho} = 0
\end{array} \right]$$

Desenvolvendo algebricamente as equações:

$$\left[\begin{array}{l} \frac{2\delta m_1}{2\rho} + \left(\frac{y}{2\rho}\right)^2 - \frac{2}{2\rho} = 0 \\ \frac{ym_1}{2\rho} + \frac{m_2\delta}{2\rho} + \frac{m_3y}{2\rho} + \frac{z}{2\rho} \cdot \frac{y}{2\rho} = 0 \quad \frac{ym_2}{2\rho} + \frac{zm_3}{2\rho} + \frac{m_2y}{2\rho} + \frac{m_3z}{2\rho} + \left(\frac{z}{2\rho}\right)^2 = 0 \end{array} \right]$$

$$\text{Chamando } \Delta = \frac{\delta}{2\rho}, \quad K_1 = \frac{y}{2\rho}, \quad K_2 = \frac{z}{2\rho}$$

$$\left[\begin{array}{l} 2\Delta m_1 + K_1^2 - \rho^{-1} = 0 \\ K_1 m_1 + m_2 \Delta + m_3 K_1 + K_1 K_2 = 0 \quad 2K_2 m_3 + 2m_2 K_1 + K_2^2 = 0 \end{array} \right]$$

Que são as três equações não lineares organizadas da seguinte forma:

$$2m_1\Delta + K_1^2 - \rho^{-1} = 0 \quad (4.9)$$

$$m_2\Delta + K_1(K_2 + m_1 + m_3) = 0 \quad (4.10)$$

$$K_2^2 + 2m_3K_2 + 2m_2K_1 = 0 \quad (4.11)$$

Substituindo (4.10) em (4.9) através do Δ :

$$2m_1 \left(\frac{-K_1(K_2 + m_1 + m_3)}{m_2} \right) + K_1^2 - \rho^{-1} = 0$$

(multiplicando por m_2)

$$2m_1(-K_1(K_2 + m_1 + m_3)) + m_2K_1^2 - \frac{m_2}{\rho} = 0$$

$$m_2 K_1^2 - 2m_1(m_1 + m_3)K_1 - 2m_1 K_1 K_2 - \frac{m_2}{\rho} = 0 \quad (4.12)$$

Substituindo 6.11 em 6.12 por meio de K_1 é obtida uma quarta equação para K_2

$$\begin{aligned} m_2 \left(\frac{-K_2^2 - 2m_3 K_2}{2m_2} \right)^2 - 2m_1(m_1 + m_3) \left(\frac{-K_2^2 - 2m_3 K_2}{2m_2} \right) \\ - 2m_1 \left(\frac{-K_2^2 - 2m_3 K_2}{2m_2} \right) K_2 - \frac{m_2}{\rho} = 0 \end{aligned}$$

Multiplicando por $4m_2$:

$$\begin{aligned} 4m_2 m_2 \left(\frac{-K_2^2 - 2m_3 K_2}{2m_2} \right)^2 - 4m_2 2m_1(m_1 + m_3) \left(\frac{-K_2^2 - 2m_3 K_2}{2m_2} \right) \\ - 4m_2 2m_1 \left(\frac{-K_2^2 - 2m_3 K_2}{2m_2} \right) K_2 - \frac{4m_2^2}{\rho} = 0 \end{aligned}$$

$$\left[K_2^2 + 2(m_1 + m_3)K_2 \right]^2 + 4m_1 m_3 \left[K_2^2 + 2(m_1 + m_3)K_2 \right] - \frac{4m_2^2}{\rho} = 0$$

Chamando $K_2^2 + 2(m_1 + m_3)K_2 = x$

$$x^2 + 4m_1 m_3 x - \frac{4m_2^2}{\rho} = 0$$

$$x = \frac{-4m_1 m_3 \pm \sqrt{(4m_1 m_3)^2 - 4 \left(-\frac{4m_2^2}{\rho} \right)}}{2}$$

E resolvendo em x

$$x = \frac{-4m_1m_3 \pm 4\sqrt{\left(m_1^2m_3^2 + \frac{m_2^2}{\rho}\right)}}{2}$$

$$x = -2m_1m_3 \pm 2\sqrt{\left(m_1^2m_3^2 + \frac{m_2^2}{\rho}\right)}$$

$$K_2^2 + 2(m_1 + m_3)K_2 - x = 0$$

Resolvendo em K_2 :

$$K_2 = \frac{-2(m_1 + m_3) \pm \sqrt{(2(m_1 + m_3))^2 + 4x}}{2}$$

$$K_2 = -(m_1 + m_3) \pm \sqrt{(m_1 + m_3)^2 + x}$$

$$K_2 = -(m_1 + m_3) \pm \sqrt{m_1^2 + m_3^2 + 2m_1m_3 + x}$$

$$K_2 = -(m_1 + m_3) \pm \sqrt{m_1^2 + m_3^2 \pm 2\sqrt{\left(m_1^2m_3^2 + \frac{m_2^2}{\rho}\right)}} \quad (4.13)$$

A matriz \underline{P} é positiva definida o que requer que:

$$\delta > 0, \quad \delta z - y^2 > 0$$

Estas inequações implicam que $z > 0$ e que K_2 deve ser positivo, o que pode ser obtido de (4.13) da seguinte maneira:

$$K_2 = \sqrt{m_1^2 + m_3^2 + 2\sqrt{\left(m_1^2 m_3^2 + \frac{m_2^2}{\rho}\right)}} - (m_1 + m_3) \quad (4.14)$$

De (4.11) obtemos:

$$K_1 = \frac{-(K_2^2 + 2m_3 K_2)}{2m_2} \quad (4.15)$$

Como $K_2 > 0$, isto implica que $K_1 < 0$

$$\text{Defina: } \xi = m_2 k_1 - m_1 k_2 - m_1 m_3 \quad (4.16)$$

Isto mostra que $\xi < 0$ e que :

$$\xi = -\sqrt{\left(m_1^2 m_3^2 + \frac{m_2^2}{\rho}\right)} \quad (4.17)$$

O vetor de co-estado é dado da forma (3.41):

$$\underline{\lambda} = \underline{P}\underline{x} + \underline{\mu}$$

onde o vetor de constante $\underline{\mu}$ é obtido conforme (3.47) :

$$\left(\underline{A}^T - \underline{P}\underline{B}\underline{R}^{-1}\underline{B}^T\right)\underline{\mu} = \underline{Q}[x_d \quad 0]^T$$

Substituindo os valores:

$$\left(\begin{bmatrix} -m_1 & 0 \\ -m_2 & -m_3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \frac{1}{2\rho} \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \right) \underline{\mu} = 2 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_d \\ 0 \end{bmatrix}$$

Desenvolvendo algebricamente:

$$\left(\begin{bmatrix} -m_1 & 0 \\ -m_2 & -m_3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2\rho} \end{bmatrix} \right) \underline{\mu} = \begin{bmatrix} 2x_d \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$\left(\begin{bmatrix} -m_1 & 0 \\ -m_2 & -m_3 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & \frac{y}{2\rho} \\ 0 & \frac{z}{2\rho} \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2x_d \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$\begin{bmatrix} -m_1 & -\frac{y}{2\rho} \\ -m_2 & -m_3 - \frac{z}{2\rho} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2x_d \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$\begin{bmatrix} -m_1 & -K_1 \\ -m_2 & -m_3 - K_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2x_d \\ 0 \end{bmatrix},$$

Que resulta em:

$$\underline{\mu} = \frac{2x_d}{\xi} \begin{bmatrix} K_2 + m_3 \\ m_2 \end{bmatrix}$$

De (3.26) e (3.40)

$$\underline{u}(t) = -\underline{R}^{-1} \underline{B}^T [\underline{P}\underline{x} + \underline{\mu}]$$

Substituindo os valores e desenvolvendo algebricamente:

$$\underline{u}(t) = -\frac{1}{2\rho} [0 \quad 1] \left[\begin{bmatrix} \delta & y \\ y & z \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \frac{2x_d}{\xi} \begin{bmatrix} K_2 + m_3 \\ m_2 \end{bmatrix} \right],$$

$$\underline{u}(t) = -\frac{1}{2\rho} [0 \quad 1] \left[\begin{bmatrix} \delta x_1 + yx_2 \\ yx_1 + zx_2 \end{bmatrix} + \frac{2x_d}{\xi} \begin{bmatrix} K_2 + m_3 \\ m_2 \end{bmatrix} \right],$$

$$\underline{u}(t) = -\frac{yx_1 + zx_2 + \frac{2x_d m_2}{\xi}}{2\rho},$$

Relembrando que $K_1 = \frac{y}{2\rho}$, $K_2 = \frac{z}{2\rho}$

E chamando $K = \frac{x_d m_2}{\xi \rho}$ (4.18)

Formando então o controle para a malha fechada:

$$\underline{u}(t) = -K_1 x_1 - K_2 x_2 + K \quad (4.19)$$

5 Simulação do Modelo desenvolvido.

Utilizando-se do programa MatLab Simulink foi feita uma simulação do sistema (4.6) utilizando-se do controle (4.19). Os parâmetros da dinâmica do diabetes utilizados para a simulação foram os encontrados no livro de Swan[1]:

$$m_1 = 0.0009, \quad m_2 = 0.0031, \quad m_3 = 0.0415$$

Os parâmetros flexíveis ρ (peso da variável de controle no funcional de custo), x_d (nível desejado da concentração da glicose em mg/dl) e x_{10} (Concentração inicial da glicose em mg/dl) foram alterados para a visualização do comportamento do controle.

Segue o diagrama em simulink do modelo de controle da diabetes :

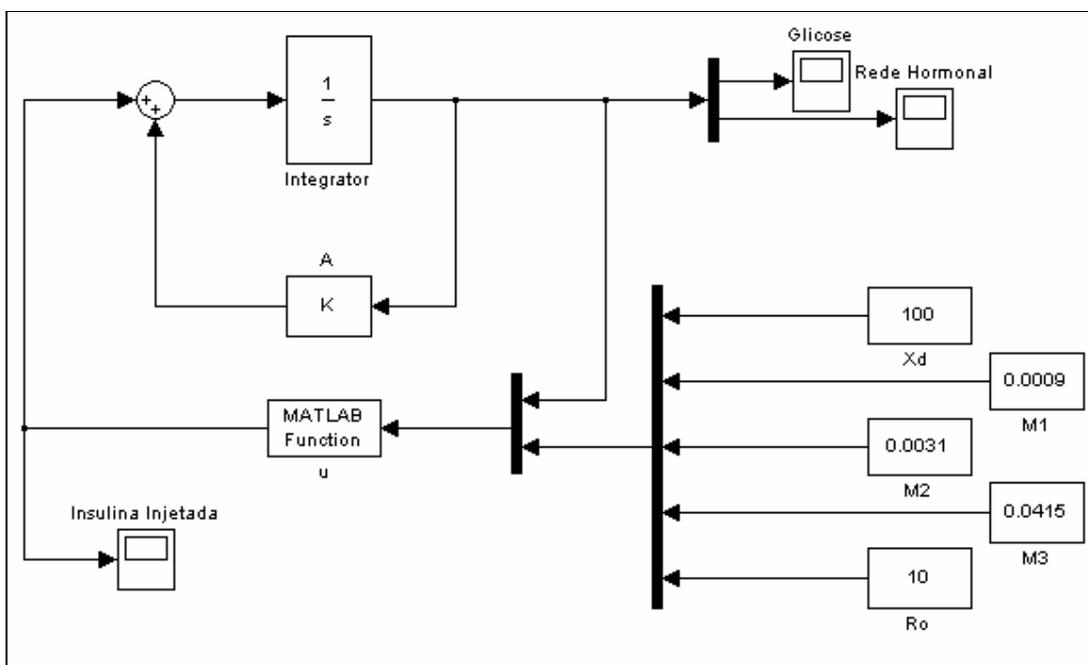


Fig 7.1

Obs.: Embora se meça o nível da rede hormonal, o hormônio injetado como controle u é a insulina.

O código da função de controle identificada no diagrama como u foi o seguinte:

```
{Função de realimentação ótima para controle da diabetes Mellitus}
function [Out] = RealOtima(In)

x1 = In(1); { Variável de Estado : Nível de glicose no sangue }
x2 = In(2); { Variável de Estado : Nível da rede hormonal }

xd = In(3); { Nível de concentração de glicose desejado }
m1 = In(4); { Parâmetro da dinâmica do Diabetes }
m2 = In(5); { Parâmetro da dinâmica do Diabetes }
m3 = In(6); { Parâmetro da dinâmica do Diabetes }
Ro = In(7); { Peso da variável de controle no funcional de Custo }

k2 = ((m1^2)+(m3^2)+2*((m1^2*m3^2+(m2^2/Ro))^0.5))^0.5-(m1+m3); { 4.14}
k1 = -(k2^2+(2*m3*k2))/(2*m2); { 4.15}
ep = -(m1^2*m3^2+((m2^2)/Ro))^0.5; { 4.17}
k = (m2*xd)/(Ro*ep); { 4.18}

dx1 = 0;
dx2 = - k1*x1 - k2*x2 + k; {4.19}

Out(1) = dx1;
Out(2) = dx2;
```

Situação 01 : $\rho = 10$, $x_d = 100$, $x_{10} = 300$

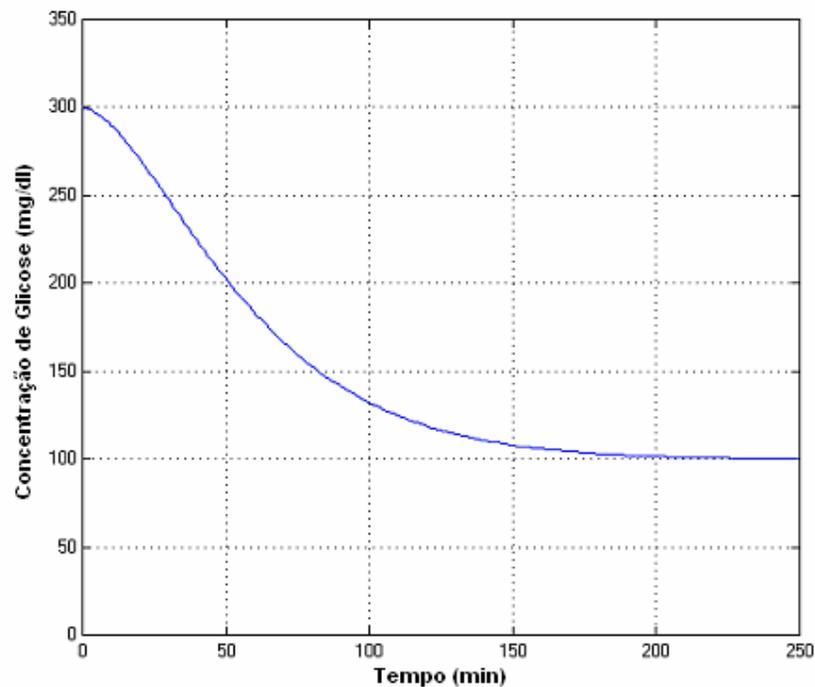


Fig 7.2 (Concentração de glicose no sangue)

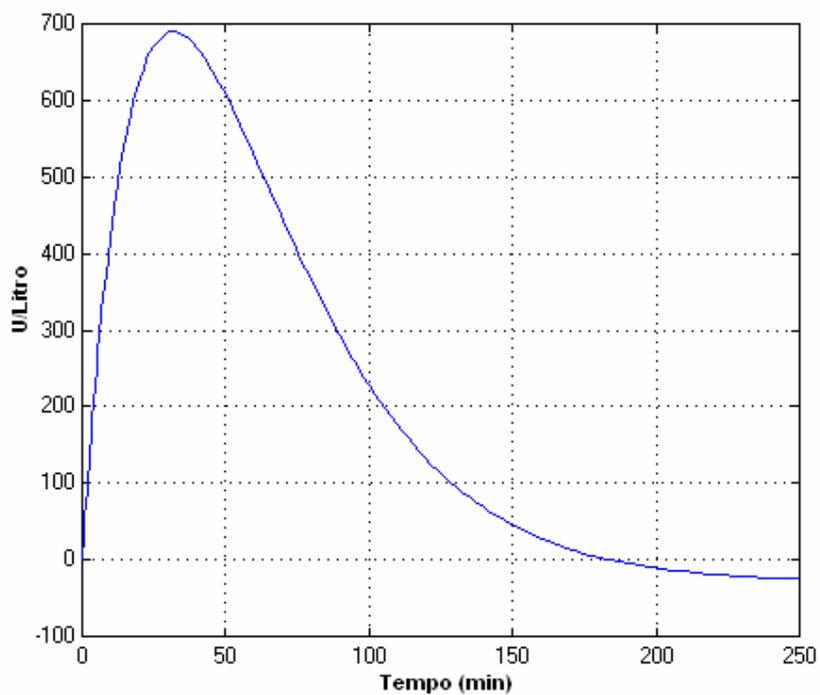


Fig 7.3 (Nível da rede hormonal)

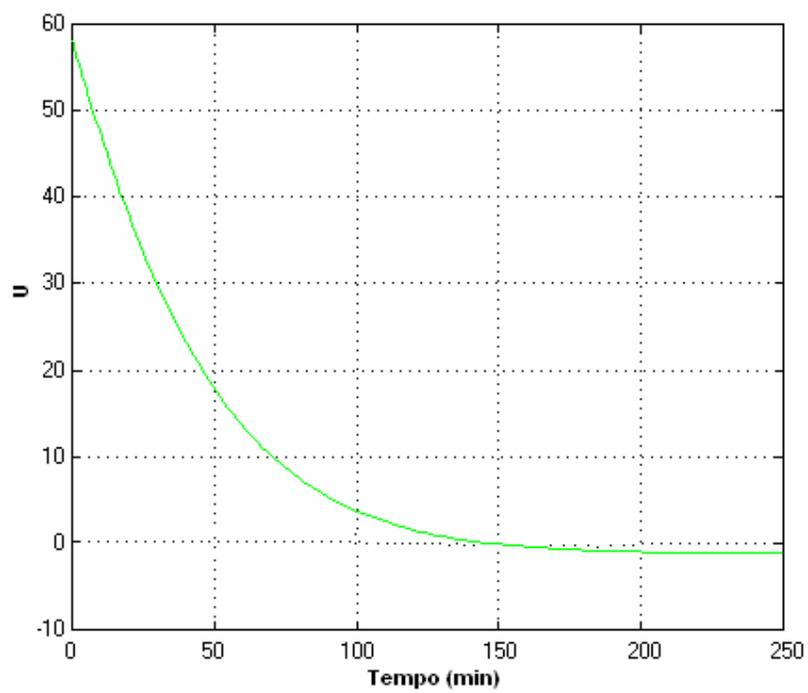


Fig 7.4 (Infusão da Insulina)

Situação 02 : $\rho = 5$, $x_d = 100$, $x_{10} = 300$

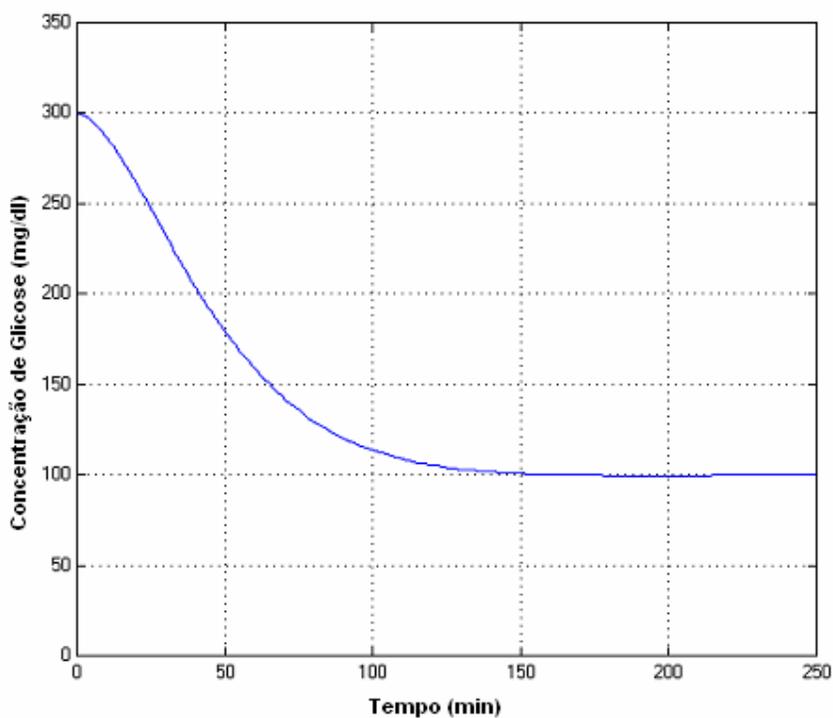


Fig 7.5 (Nível de Glicose no Sangue)

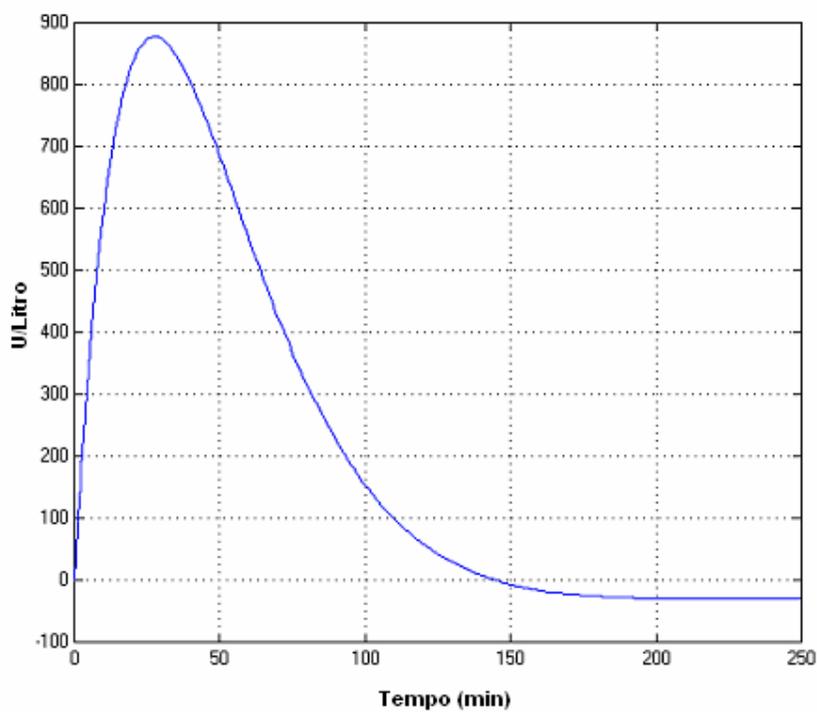


Fig 7.6 (Nível da Rede Hormonal)

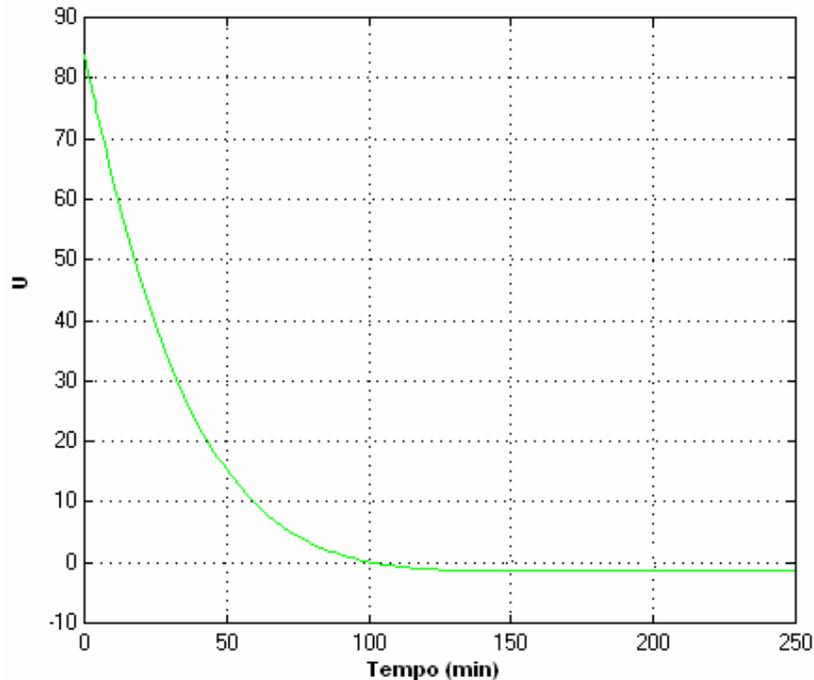


Fig 7.7 (Infusão da Insulina)

Fazendo-se uma análise dos gráficos resultantes da simulação tem-se:

- O controle mostrou-se eficiente efetuando o controle do ponto de concentração de glicose inicial, 300 mg/dl, para o ponto de concentração desejado: 100 mg/dl.

- A influência do fator ρ (peso da variável de controle no funcional de custo) pode ser percebida claramente entre os dois experimentos. Na primeira simulação com $\rho = 10$ o pico do valor da insulina ficou próximo dos 60 U/min enquanto na segunda simulação com $\rho = 5$ o pico do valor da insulina ficou próximo dos 90 U/min. Comprovando então que ρ determina a importância da econômica de energia despendida para se efetuar o controle, quanto maior for ρ , mais econômico será o controle. Em contrapartida na simulação com $\rho = 10$, a mais econômica, o nível da glicose demorou mais para chegar ao nível desejado, 200 min, enquanto que no controle menos econômico, com $\rho = 5$, o tempo de chegada ao nível desejado foi de 150 min.

- Pode-se perceber uma certa anomalia aparente no gráfico da insulina, pois os valores da injeção da insulina atingem valores negativos após a concentração de glicose atingir o nível desejado, e se mantêm num patamar negativo constante. Do ponto de vista real, a anomalia é correta pois não pode haver injeção negativa de insulina no organismo humano, mas dentro da modelagem efetuada é esperada níveis negativos, pois o organismo absorve parte da glicose independente do nível da rede hormonal estar à nível 0 e transforma essa glicose em glicogênio. Essa absorção é descrita pela constante m_1 do modelo (4.5). A infusão negativa de insulina alterando a concentração da rede hormonal para níveis negativos se dá então para compensar essa absorção de glicose. O nível negativo de infusão da insulina deve ser interpretado como uma necessidade de se ter um efeito contrário à mesma e esse efeito é conseguido por meio de um hormônio chamado de glucagon, o qual num organismo saudável é produzido pelo pâncreas quando o nível de glicose atinge o nível de hipoglicemia e permite que a glicose fique no nível euglicêmico. Na seção 6.1 será mostrado um modelo que leva em conta o efeito do glucagon juntamente com a insulina no controle do nível da glicose.

6 Apresentação de outros modelos

Como já apresentado anteriormente, o modelo utilizado na seção (4.1) supôs várias simplificações em relação ao metabolismo da glicose, simplificações essas necessárias para um entendimento gradativo da modelagem e da aplicação do controle ótimo. O objetivo desta seção é apresentar de maneira resumida outros modelos mais completos em relação ao da seção (4.1) e que já foram utilizados em trabalhos importantes sobre controle de diabetes.

6.1 Modelo envolvendo Glucagon, Insulina e Glicose

O hormônio glucagon, produzido pelo pâncreas, tem o efeito contrário ao da insulina no nível de glicose do sangue, ele influencia o fígado a transformar o glicogênio armazenado em glicose fazendo com que o nível de glicose no sangue suba. O pâncreas segrega tal substância quando o nível de glicose atinge níveis mais baixos que a faixa euglicêmica. Por causa desse efeito, tal hormônio possui uma importante contribuição em sistemas de regulação da glicose, sendo que muitos experimentos já foram feitos no sentido de produzir um equipamento que controle o nível da glicose envolvendo a leitura do nível de glicose e a injeção subcutânea das duas substâncias: glucagon e insulina. O próximo esquema, apresentado por *Swan* [1], contém um modelo da relação entre as três substâncias:

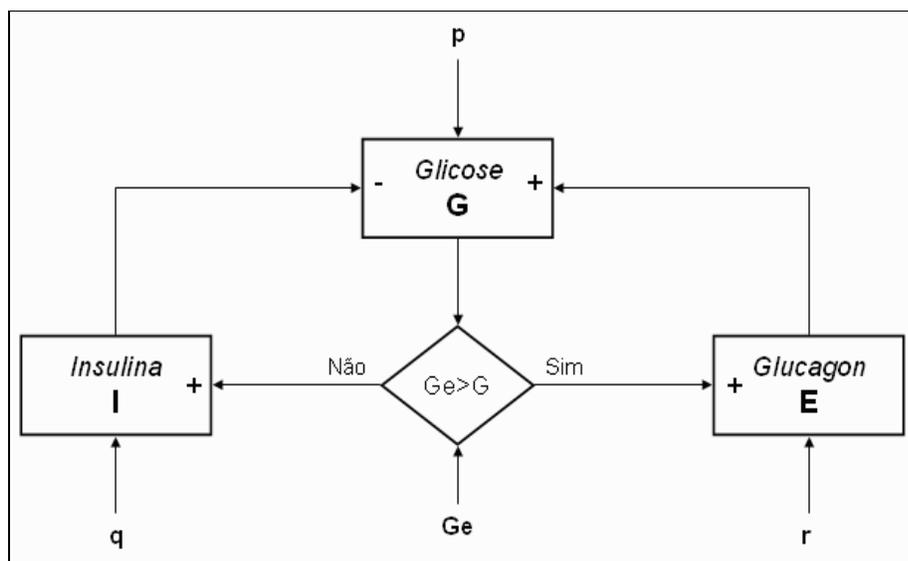


Fig 6.1

Neste modelo G , I e E são os níveis de glicose, insulina e glucagon respectivamente, p, q, r representam a inserção externa destas mesmas substâncias. G_e representa um nível crítico de glicose definido pelo organismo e quando o nível de glicose está abaixo deste nível o pâncreas segrega Glucagon, acima deste nível o Pâncreas segrega insulina, sendo está a razão do Box de decisão no esquema da figura 6.1. O esquema também representa que a presença do hormônio Glucagon contribui para o aumento do nível da glicose, enquanto que a presença de insulina contribui para uma diminuição do nível da glicose.

O sistema básico de equações para este modelo é o seguinte:

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -a_1(G - G_0) - a_2(I - I_0) + a_3(E - E_0) + p \\ \dot{I}(t) &= b_1(G - G_1) - b_2(I - I_0) + q \\ \dot{E}(t) &= -c_1(G - G_E)\sigma - c_2(E - E_0) + r\end{aligned}\quad (6.1)$$

A estrutura básica deste sistema é semelhante à de (4.8) com a adição do Glucagon. As quantidades $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, c_1$ e c_2 são sete constantes do metabolismo hormonal e G_0, I_0 e E_0 é o ponto de equilíbrio das três variáveis de estado interno.

A modelagem da influência do valor da glicose na segregação do glucagon é feita através de σ , da seguinte maneira :

$$\sigma = 1 \text{ se } G < G_E, \quad \sigma = 0 \text{ se } G > G_E$$

No *Jornal of Diabetes Science and Technology* [5] é mostrado uma aplicação em porcos onde foi implementado a infusão de insulina e glucagon, com modelagem semelhante à apresentada nesta seção, porém o algoritmo utilizado foi o de controle adaptativo, onde o sistema se adapta ao metabolismo do individuo, mas é instrutivo observar no gráfico a seguir a dinâmica entre as 3 substâncias e o papel importante do glucagon para manter o nível da glicose próximo ao valor de preset (set point, como mencionado no gráfico).

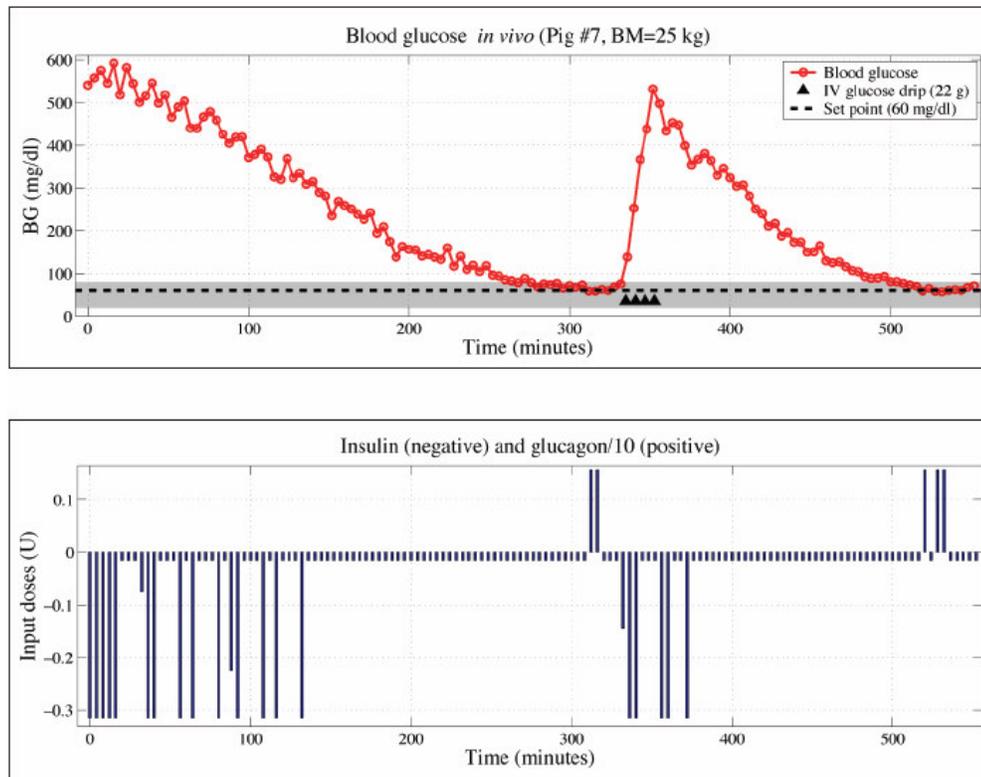


Fig 6.2 – Gráfico de experiência feita no controle de diabetes de porcos retirado do *Journal of Diabetes Science and Technology*, [5].

6.2 Modelo com observador de estado.

Nos modelos apresentados nas seções 4.1 e 6.1 supõe-se conhecidos os níveis de cada uma das substâncias envolvidas no modelo, mas numa aplicação real, não é possível sabermos qual é o nível de todas as substâncias, geralmente o que se mede no paciente é somente o nível da glicose. Existe então, uma ferramenta matemática em controle, chamada observador de estado, cuja função é a partir de informação reduzida no estado interno do sistema, estimar o valor de cada uma das variáveis do estado interno. Em outras palavras, a partir da leitura do nível da glicose estima-se o nível da insulina e do glucagon caso ele seja utilizado também.

Em seu livro, *Kikuchi*, citado por Swan [1], mostra um diagrama em blocos de um sistema de controle com microcontrolador, o qual utiliza-se de uma versão discreta do controle ótimo desenvolvido na seção 4.2 juntamente com um observador de estado, conforme mostrado a seguir:

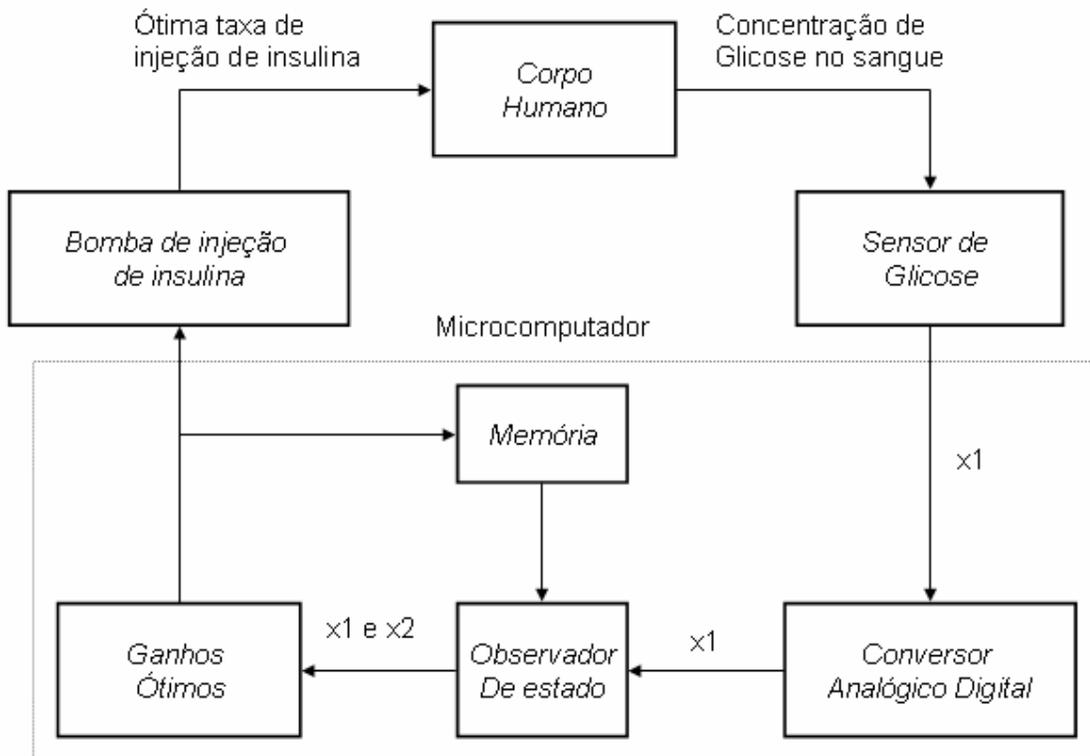


Fig 6.3 – Modelo retirado do livro de Swan[1] para ilustrar a utilização de um observador de estados.

6.3 Observador de estado utilizando-se de filtro de Kalman

No artigo de *Jornal of Diabetes Science and Technology* intitulado “Linear Quadratic Gaussian – Based Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes” foi proposto um sistema de controle em malha fechada chamado LQG o qual se baseia em duas partes principais : um conjunto de regulador quadrático linear(LQR) semelhante ao apresentado na seção (4.2) e um observador de estado utilizando-se de um filtro de Kalman, baseado no tema RMM (modelo de alimentação reduzido).

A dinâmica de tempo contínuo deste modelo foi a seguinte:

$$\begin{aligned} \dot{X}(t) &= AX(t) + Bu(t) + Gw(t) \\ Y(t) &= CX(t) + Bu(t) + Hv(t) \end{aligned} \quad (6.2)$$

Onde:

X : Vetor de estado do sistema da RMM considerado como desvios em relação à pontos de referência, incluindo valores de glicemia, glicose presentes em tecidos. A dimensão desse espaço de estados deve ser feita levando em consideração dois fatores importantes: quanto maior o espaço de estados, mais fiel será o modelo em relação ao comportamento da glicose no corpo humano, no entanto com o aumento do tamanho do espaço de estado as interferências nas medidas da glicose produzem perturbações maiores no sistema.

u : Representa a injeção de insulina.

w : Distúrbio de glicose.

Y : Representa quantidade mensuráveis de níveis de glicose somado com ruído e a insulina injetada.

A, B, C, D, G e H : são matrizes de coeficientes que representam o espaço RMM linearizado.

A estimativa do vetor de estado X pode ser calculada de forma dinâmica a partir da equação de observação :

$$\dot{\hat{X}}(t) = A\hat{X}(t) + Bu(t) - L[Y(t) - C\hat{X}(t) - Du(t)] \quad (6.3)$$

onde L representa ganhos que causam a estimação de estado para o sistema aberto $A\hat{X}(t) + Bu(t)$ baseado na diferença do que foi medido e no que foi previsto para ser medido $Y(t) - C\hat{X}(t) - Du(t)$. Em outras palavras tem-se uma outra malha de controle cujo objetivo é mensurar com a máxima certeza possível o estado interno e então calcular a injeção de insulina baseado na estimação do espaço de estados e em ganhos ótimos calculador pelo regulador linear quadrático como mostrado a seguir :

$$u(t) = -K_a \hat{X}(t) \quad (6.4)$$

Este modelo apresentado foi comparado com um controlador PID e o resultado apresentado no gráfico e na tabela a seguir, onde foi utilizado quatro índices tradicionais na avaliação do controle da glicose.

PERCH(%) : Percentual de tempo onde o nível da glicose ficou acima de 180 mg/dl.

PERCVL(%): Percentual de tempo onde o nível da glicose ficou abaixo de 70 mg/dl.

LBGI: Índice de baixo nível de glicose. É um valor composto refletindo a frequência e a extensão da baixa glicose no sangue durante um mês de rotina de automonitoração.

Min_BG(mg/dll): Mínima concentração de glicose.

Média do resultado em % do experimento do Método LQG x PID em 1000 indivíduos				
	PERCH(%)	PERCVL(%)	LBGI	Min_BG(mg/dll)
PID	14.2	8.73	2.25	54
LQG	17.8	0.3	0.33	81

Tabela 6.1 (Retirada do *Jornal of Diabetes Science and Technology*[4] para ilustrar a comparação de um regulador que se utiliza da teoria de controle ótimo apresentada neste trabalho em comparação com um método de controle tradicional PID)

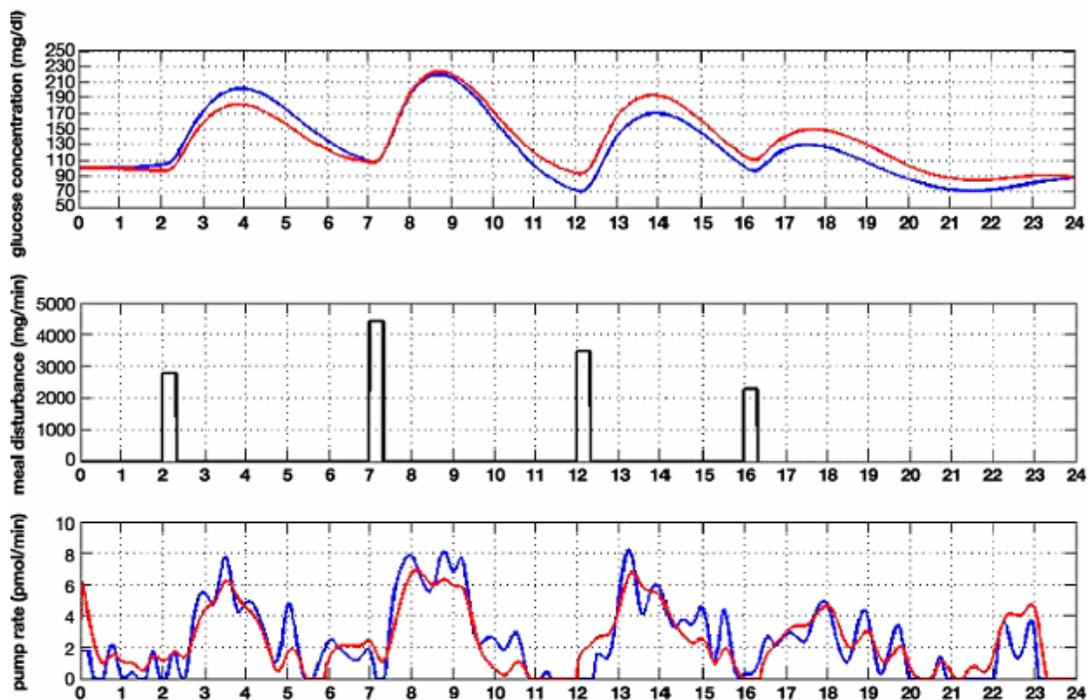


Fig 6.4 – Comparação de performance entre os controle LQG (vermelho) e PID(Azul), retirado da mesma literatura da tabela 6.1

7 O Pâncreas Artificial

Este resumo é baseado em artigo do Journal of Diabetes Science and Technology[3].

Um pâncreas artificial é um sistema em malha fechada que injeta no corpo humano os hormônios que um pâncreas natural produz. Atualmente não existe nenhum pâncreas artificial aprovado, no entanto os dispositivos que podem se tornar componentes deste sistema estão começando a se tornar comercialmente viável. Um pâncreas artificial consiste de um sistema integrado que mede continuamente o nível de glicose no sangue, determina a dose apropriada de insulina e injeta esta insulina do paciente. Qualquer proposta de sistema em malha fechada deverá considerar atentamente para os critérios de segurança, eficácia e impacto econômico. O controle em malha fechada utiliza modelos do comportamento natural da produção equilibrada de insulina pelo organismo e este modelo deve levar em conta a influência da comida, stress, insulina, exercícios e outros fatores que possam vir a influenciar o nível de glicose. Modelos são necessários para entender a relação entre o nível de glicose e a dosagem de insulina e desenvolver algoritmos para controlar o nível de glicose e adequar o sistema para cada usuário baseado numa resposta individual para fatores que influenciam a glicemia. Componentes de um pâncreas artificial estão começando a serem desenvolvidos, incluindo um sensor de medição contínua do nível da glicose, bomba de inserção da insulina do paciente e software de controle, todos interligados através de um sistema de comunicação Wireless.

Apesar de que um sistema em malha fechada baseado na provisão de glucagon não muito comum, o uso do glucagon para prevenir a hipoglicemia é fisiologicamente atrativo e futuros dispositivos devem utilizar deste hormônio. Não há experiências de sistemas em malha fechada funcionando em um longo período de maneira independente em um ser humano com diabetes até esta data, mas muitos centros ao redor do mundo estão trabalhando em sistemas de malha fechada. É esperado que muitos tipos de sistemas de pâncreas artificial sejam avaliados e venham a trazer benefícios para os pacientes com diabetes.

7.1 Sistema em malha fechada comparado com sistema em malha aberta

O pâncreas artificial é um dispositivo em malha fechada de infusão de insulina. Sistemas em malha fechada e em malha aberta se diferem nos seguintes aspectos:

- Na forma contínua das suas entradas.
- Na maneira de se efetuar o controle.
- Na forma contínua de suas saídas.

Um sistema em malha aberta recebe entradas intermitentes e utiliza um controle manual para a injeção da insulina. Terapias intensivas a base de insulina são atualmente administrado por um sistema em malha aberta com intermitentes monitoramento do nível de glicose resultando em uma intermitente administração de doses de insulina que são administradas manualmente aos pacientes utilizando-se de um algoritmo manual. Esta terapia atual pode ser contrastada com uma administração de insulina através de um sistema em macha fechada conhecido com pâncreas artificial. Neste caso, o nível de glicose é monitorado continuamente, o que resulta numa continua infusão de insulina de acordo com um algoritmo computacional que leva em conta a necessidade do paciente constatada nas entradas recebidas. O Pâncreas artificial proporciona os seguintes resultados para os pacientes:

- Menor variação na glicemia.
- Menos hipoglicêmia.
- Menor dor por causa das picadas da agulha para a administração da insulina.
- Menos esforço geral para os pacientes.

7.2 Problemas no Controlador

Um controlador em um pâncreas artificial é um algoritmo de software que determina a quantidade fundamental de insulina necessária para retardar flutuações no nível da glicose no intervalo entre as refeições e aumento rápido no nível da glicose no momento das refeições. Atualmente os controladores estão desenvolvendo três áreas importantes que são:

- Modelos suficientemente robustos da natureza da produção de insulina para prever a dose necessária de insulina em diversas situações.
- Soluções práticas para o problema atual dos controladores em malha fechada que não conseguem tratar a hiperglicemia. Isto deve ser feito para evitar que o paciente chegue a níveis muito baixo de glicemia.
- Soluções eficazes na detecção dos picos nos níveis de glicose que podem ser ocasionados por dois motivos: Uma flutuação aleatória no nível da glicose sem ter havido a ingestão de uma refeição. Essa flutuação é chamada de especificidade. Para esta flutuação o sistema não deve responder com um aumento da insulina. Mas existe o aumento da glicose referente a ingestão de uma refeição propriamente dita e para este aumento o sistema não pode esperar muito tempo para responder com injeção de insulina. Essa resposta rápida é chamada de sensibilidade.

O terceiro problema pode ser resolvido diminuindo a sensibilidade do dispositivo para o rápido aumento da glicose e exigindo que o paciente acione manualmente o aparelho na hora das refeições para ser injetado certa quantidade de insulina. Já se estuda a possibilidade desta injeção ser feita automaticamente por uma detecção das refeições evitando assim uma intervenção do paciente para que o sistema seja um circuito fechado real.

Dos três componentes de um pâncreas artificial, o algoritmo do controlador é que o parece estar mais longe de estar pronto para incorporar um sistema em malha fechada em um paciente de maneira independente.

8 Conclusões

A teoria de controle ótimo se mostrou eficiente para o controle do nível da glicose em pacientes portadores de diabetes do tipo I (Juvenil). Como mostrado na seção 5 onde o modelo do metabolismo da diabetes foi controlado por uma malha em controle fechada. O modelo se mostrou versátil para a escolha entre eficiência do controle em termos de tempo para atingir o nível desejado e o gasto de energia com insulina.

O modelo ampliado, com o acréscimo de um observador de estado utilizando-se de um filtro de Kalman, como mostrado na seção 6.3, se mostrou mais eficiente do que o controle do tipo PID (Proporcional Integral Derivativo), isso através da análise dos principais índices tradicionais na avaliação do controle da glicose, mas principalmente no percentual de tempo onde o nível da glicose ficou abaixo de 70 mg/dl, pois o maior risco em termos de doenças graves para um diabético são os baixos níveis de glicose.

Apesar do modelo no qual foi aplicado a teoria de controle ótimo ter sido um modelo pequeno, apenas duas variáveis de estados, de forma geral a teoria pode ser aplicada para sistemas com espaço de estado maior, como é o caso da aplicação mostrada na seção 6.1 onde o espaço de estados passou a ter 3 variáveis, como também foi o caso do modelo apresentado na seção 6.3 onde o espaço de estados é maior.

O tema deste trabalho se mostrou possuir aplicação bem atual, sendo a sua principal aplicação, o fundamento matemático para a construção de um pâncreas artificial, sendo que para isto, o modelo desenvolvido precisa ser discretizado, incrementado para possuir além do controlador ótimo, um observador de estados e um preditor de parâmetros. A maior dificuldade para se lançar comercialmente o pâncreas artificial reside justamente no controle executado que deve ser capaz de enfrentar situações atípicas que possam ocorrer no nível de glicose dos pacientes, daí está área de pesquisa ser uma área importante para as aplicações de controle nos próximos anos.

9 Referências Bibliográficas

- [1] Swan, George W. - **Applications of Optimal Control Theory in Biomedicine.** New York: M.Dekker - 1984
- [2] Evans, Lawrence C. - **An Introduction to Mathematical Optimal Control Theory.** Berkeley : Department of Mathematics - University of California math.berkeley.edu/~evans/control.course.pdf . Acesso em dez/2009.
- [3] Klonoff , David C. - **The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems** - Journal of Diabetes Science and Technology Volume 1, Janeiro 2007 – www.journalofdst.org. Acesso em out/2009.
- [4] Klonoff Stephen D. Patek, Marc D. Breton, Yuanda Chen, Chad Solomon,e Boris Kovatchev - **Linear Quadratic Gaussian-Based Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes** - Journal of Diabetes Science and Technology Volume 1, Novembro de 2007 – www.journalofdst.org. Acesso em out/2009.
- [5] Klonoff Stephen D. Patek, Marc D. Breton, Yuanda Chen, Chad Solomon,e Boris Kovatchev - **Adaptive Closed-Loop Control Provides Blood-Glucose Regulation Using Dual Subcutaneous Insulin and Glucagon infusion in Diabetic Swine** - Journal of Diabetes Science and Technology - Volume 1, Março de 2007. www.journalofdst.org. Acesso em out/2009.