

Estimação e controlo em anestesia: modelos e métodos adequados à prática clínica

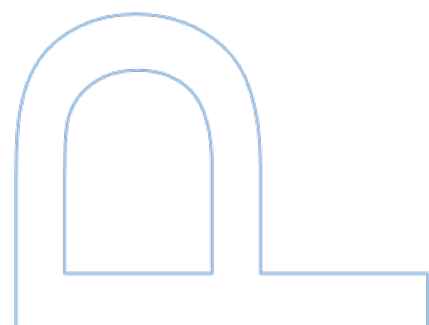
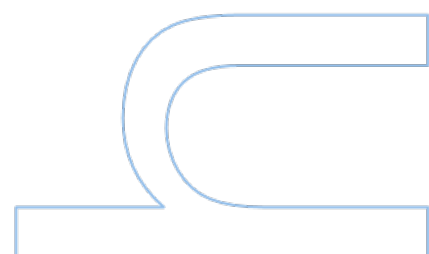
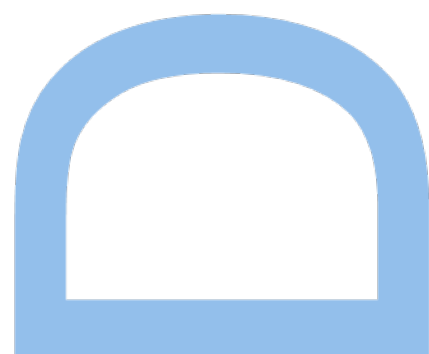
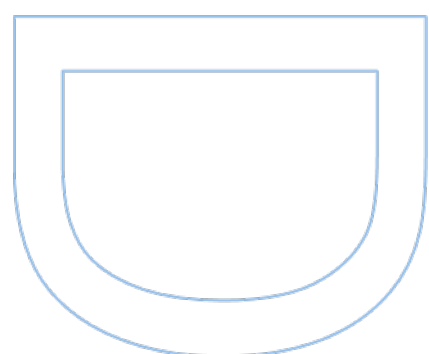
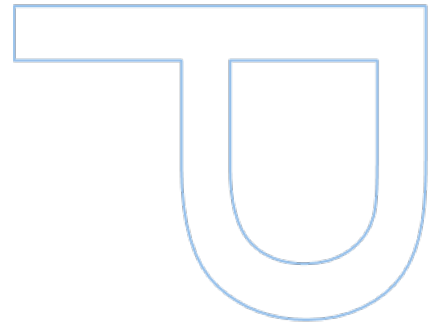
Jorge Miguel P. P. Silva
Programa Doutoral em Matemática Aplicada
Departamento de Matemática
2023

Orientação

Paula Rocha Malonek, Professora Catedrática,
Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Co-orientação

Teresa Feio Mendonça, Professora Auxiliar,
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto





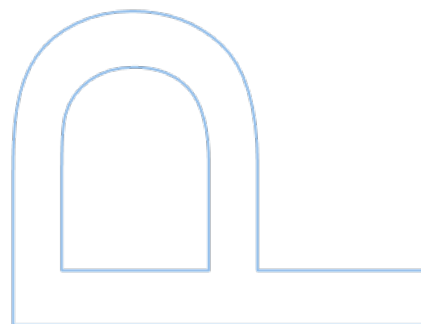
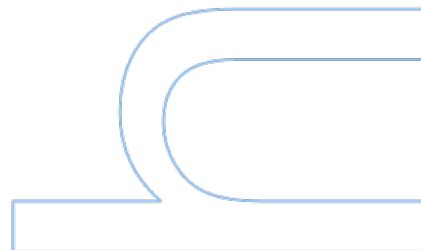
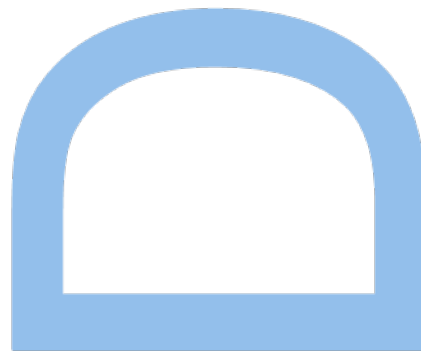
Universidade do Minho



universidade
de aveiro

U.PORTO

FC FACULDADE DE CIÊNCIAS
UNIVERSIDADE DO PORTO



Declaração de Honra

Eu, Jorge Miguel P. P. Silva, inscrito no Programa Doutoral em Matemática Aplicada da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, declaro, nos termos do disposto na alínea a) do artigo 14º do Código Ético de Conduta Académica da U.Porto, que o conteúdo da presente tese reflete as perspetivas, o trabalho de investigação e as minhas interpretações no momento da sua entrega.

Ao entregar esta tese, declaro ainda, que a mesma é resultado do meu próprio trabalho de investigação e contém contributos que não foram utilizados previamente noutros trabalhos apresentados a esta ou outra instituição.

Mais declaro que todas as referências a outros autores respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, encontrando-se devidamente citadas no corpo do texto e identificadas na secção de referências bibliográficas. Não são divulgados na presente tese quaisquer conteúdos cuja reprodução esteja vedada por direitos de autor.

Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Jorge Miguel P. P. Silva

17 de Julho de 2023

“ What we know is not much. What we do not know is immense. ”

Pierre-Simon Laplace

Agradecimentos

Deixo aqui o meus melhores e maiores agradecimentos às pessoas que me ajudaram e acompanharam neste projeto, bem como na escrita deste documento:

Às minhas orientadoras, Professora Paula Rocha e Professora Teresa Mendonça, por todo o seu apoio e disponibilidade. Agradeço também toda a paciência, bem como a confiança depositada.

Ao Professor Fernando Lobo Pereira pela simpatia, pela atenção e ajuda.

Gostaria também de agradecer à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) no apoio financeiro a este projeto pelo Centro de Investigação de Sistemas e Tecnologias (SYSTEC – UID/EEA00147/2019) no âmbito da bolsa de doutoramento PDMA-NORTE2020-CCDRN-NORTE-08-5369-FSE-000061.

Por último, mas não menos importante, o meu muito obrigado a todos aqueles que de certa forma contribuíram com as suas sugestões, opiniões, entrega e uma palavra amiga, ao longo deste processo. Ao amor e carinho dos meus mais próximos. E à música, sem a qual não conseguia viver.

UNIVERSIDADE DO PORTO

Resumo

Faculdade de Ciências da Universidade do Porto,
Universidade de Aveiro e
Universidade do Minho

Programa Doutoral em Matemática Aplicada

Estimação e controlo em anestesia: modelos e métodos adequados à prática clínica

por [Jorge Miguel SILVA](#)

A anestesia geral é um fator chave para a prática cirúrgica e tem sido alvo de diversos estudos nas áreas da Matemática e da Engenharia, em particular dos Sistemas de Controlo, tendo em vista o desenvolvimento de novos modelos e métodos para a administração automática de fármacos. Estas estratégias permitem ajudar a comunidade médica a responder de uma forma mais eficaz aos desafios que se colocam nesta área.

Esta tese de doutoramento visa contribuir, na medida do possível, para a expansão do conhecimento no campo do controlo automático da anestesia geral. Neste contexto, são destacadas duas importantes componentes da anestesia: o bloqueio neuromuscular (NMB) e a profundidade da anestesia (DoA), diretamente relacionada com o índice bispectral (BIS).

Geralmente, na prática clínica, são utilizados modelos essencialmente populacionais como base para o cálculo das doses de anestésicos a administrar aos pacientes, seguindo-se um ajuste manual da dosagem por parte dos anestesistas. Para automatizar este processo, de modo individualizado, propõem-se nesta tese modelos paramétricos e métodos de estimação dos respetivos parâmetros que tiram partido dos procedimentos usuais em anestesia. Estes métodos de estimação de parâmetros servem de base a algoritmos de controlo automáticos simples, de fácil implementação, que se aproximam dos métodos de controlo manual atualmente utilizados. Por esta razão, espera-se que o seu acolhimento por parte da comunidade clínica seja mais positivo que os métodos até agora propostos.

UNIVERSIDADE DO PORTO

Abstract

Faculdade de Ciências da Universidade do Porto,
Universidade de Aveiro e
Universidade do Minho

Programa Doutoral em Matemática Aplicada

**Estimation and control in anesthesia: models and methods suitable for clinical
practice**

by [Jorge Miguel SILVA](#)

General anesthesia is a key factor for surgical practice and has been the subject of several studies in Mathematics and Engineering, in particular in the area of Systems and Control, in order to develop new models and methods for the automatic administration of drugs. These strategies allow helping the medical community to respond more effectively to challenges that arise in this field.

This doctoral thesis aims to contribute, as far as possible, to the expansion of knowledge in the field of automatic control in general anesthesia. In this context, two important components of anesthesia are highlighted: the neuromuscular blockade (NMB) and the depth of anesthesia (DoA), directly related to the bispectral index (BIS).

Usually, in clinical practice, the doses of anesthetic drugs to be administered to the patients are essentially based on populational models, requiring subsequent manual adjustments by the anesthesiologists. In order to automate this process in an individualized manner, in this thesis we propose new parametric models as well as methods for estimating the corresponding parameters that take advantage of the usual procedures in anesthesia. These estimation methods constitute the basis for simple automatic control algorithms, that are easy to implement and are close to the currently used manual control procedures. Therefore, we expect that our estimation and control strategies will deserve a good reception among the medical community.

Conteúdo

Lista de Figuras	xi
------------------	----

Lista de Tabelas	xvii
------------------	------

1	Introdução	1
1.1	Anestesia – visão geral	2
1.1.1	Monitorização do NMB	3
1.1.2	Monitorização do BIS	4
1.1.3	Administração automática de fármacos	6
1.1.4	Estado da arte	7
1.2	Estrutura da tese	9
1.3	Contribuições	9
2	Modelos para o efeito de fármacos	13
2.1	Modelos fisiológicos	13
2.2	Modelos reduzidos	14
2.2.1	Modelo reduzido para o efeito do <i>rocuronium</i> no NMB	14
2.2.2	Modelo reduzido para o efeito do <i>propofol</i> e do <i>remifentanil</i> no BIS	16
3	Métodos de estimação de parâmetros	21
3.1	Estimação dos parâmetros do modelo do NMB	21
3.2	Estimação dos parâmetros do modelo do BIS	26
4	Controlo do NMB	35
4.1	Controlo baseado num modelo populacional	35
4.1.1	Caso 1 – Medição total do estado	36
4.1.2	Caso 2 – Estimação do estado por um observador	46
4.2	Controlo individualizado	49
4.2.1	Controlo por inversão do modelo após estimação dos parâmetros	50
4.2.2	Controlo por inversão do modelo com reposicionamento de polos após estimação dos parâmetros	54
4.3	Controlo por reajuste automático da dose de fármaco	62
5	Controlo do BIS	73
5.1	Controlo automático em malha aberta com estimação de parâmetros	73
5.2	Controlo por reajuste automático da dose de fármaco	79

6 Conclusões	91
Bibliografia	93
A Parâmetros para o modelo reduzido do NMB	101
B Parâmetros para o modelo reduzido do BIS	103
C Análise da propagação dos erros de estimação dos parâmetros do modelo do NMB	105

Lista de Figuras

1.1	Esquema representativo das componentes da anestesia geral.	2
1.2	Sensor de bloqueio neuromuscular (NMB): Esta fotografia ilustra o equipamento de monitorização do NMB, Datex-Ohmeda, com eléctodos de estimulação aplicados sobre o nervo ulnar e o sensor de NMB aplicado para medir os movimentos do polegar (sensor de força que mede a contração do polegar induzida pela estimulação eléctrica).	4
1.3	Ilustração dos índices de bloqueio neuromuscular com base na estimulação “TOF” e a resposta muscular sob o efeito de relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes.	5
1.4	Dispositivo para monitorização da resposta muscular evocada [14].	5
1.5	Sensor para medição do BIS [17].	6
1.6	Representação geral de um sistema para administração de fármacos.	6
2.1	Estrutura geral de um modelo PK/PD.	13
2.2	Modelo para o efeito do <i>rocuronium</i> no NMB: $u(t)$ representa a dose de fármaco no instante de tempo t ; $\mathcal{L}$ é a transformada de Laplace, e $\mathcal{L}^{-1}$ a sua inversa, $G(s)$ é a função de transferência da parte linear do modelo, $c_e(t)$ é a concentração de efeito do fármaco, e $r(t)$ é o nível de NMB.	15
2.3	Modelo geral para o efeito do <i>propofol</i> e do <i>remifentanil</i> no BIS.	17
3.1	Caso 1 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 625\mu g/Kg$) foi rápido e o sinal do NMB pré-filtrado apresenta um aspeto ruidoso.	24

3.2	Caso 2 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 572\mu\text{g}/\text{Kg}$) foi mais lento.	24
3.3	Caso 3 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 625\mu\text{g}/\text{Kg}$) foi rápido e o sinal do NMB pré-filtrado apresenta algum ruído.	25
3.4	Caso 4 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 482\mu\text{g}/\text{Kg}$) foi mais lento.	25
3.5	Caso 1 – Comparação entre a resposta "real" de um paciente e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 8.5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 8.5 \times 10^{-4}\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$).	32
3.6	Caso 2 – Comparação entre a resposta de um paciente "real" e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 7.6\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 7.6 \times 10^{-4}\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$).	33
3.7	Caso 3 – Comparação entre a resposta "real" de um paciente e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 8.1\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 8.1 \times 10^{-4}\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$).	33
3.8	Caso 4 – Comparação entre a resposta "real" de um paciente e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 8.3\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 8.3 \times 10^{-4}\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$).	34
4.1	Modelo simplificado para o efeito do <i>rocuronium</i> no NMB. $G^*(s)$ é a função de transferência da parte linear do modelo para $\alpha = \alpha^*$	36
4.2	Dose de infusão e respetiva resposta do NMB para o modelo populacional.	37

4.3	Esquema do controlador TCI com colocação de polos para seguimento de referência do NMB.	38
4.4	Resposta do NMB do modelo populacional à estratégia de controlo TCI com colocação de polos.	40
4.5	Resposta do NMB para vários valores de p . As curvas NC correspondem ao caso em que não há colocação de polos, enquanto que as curvas C correspondem à colocação de um polo triplo no valor de p indicado. A linha <i>Ref</i> indica o valor de referência para o NMB.	41
4.6	Dose de infusão para vários valores de p correspondente às respostas da Figura 4.5.	41
4.7	Dose total, tempo de assentamento e erro de seguimento em função de p	43
4.8	Função de custo F para os diferentes valores de ω	44
4.9	Seguimento do nível de NMB de referência para os valores ótimos de p correspondentes aos diferentes valores de ω considerados. As curvas contínuas representam as respostas do NMB quando não há colocação de polos, enquanto que as curvas ponteadas representam as respostas do NMB com colocação de polos. A curva a tracejado corresponde ao nível de referência para o NMB.	45
4.10	Doses de <i>rocuronium</i> para os valores ótimos de p correspondentes aos diferentes valores de ω considerados na Figura 4.9.	45
4.11	Esquema para colocação de polos com base na estimação do estado por um observador.	46
4.12	Resposta do modelo populacional para o NMB sem colocação de polos (linha vermelha), com colocação de polos e medição exata do estado (linha azul) e com colocação de polos e medição do estado (linha magenta).	48
4.13	Caso real recolhido no Hospital Santo António (Porto, Portugal) com administração manual de uma sequência de bólus de <i>rocuronium</i> (nesta cirurgia, a manutenção de um nível constante de NMB não era um problema crítico e o bólus inicial administrado foi de $b = 500\mu\text{g/Kg}$ de <i>rocuronium</i>).	49
4.14	Em cima: resposta do NMB a um bólus inicial de $600\mu\text{g/Kg}$ seguido de uma infusão constante de fármaco baseado na média dos parâmetros. Em baixo: Resposta do NMB a um bólus inicial de $600\mu\text{g/Kg}$ seguido de uma infusão constante de fármaco baseado no esquema proposto de estimação.	51

4.15	Comparação entre o método de estimação <i>on-line</i> proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 1 (ver Figura 3.1).	52
4.16	Comparação entre o método de estimação <i>on-line</i> proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 2 (ver Figura 3.2).	53
4.17	Comparação entre o método de estimação <i>on-line</i> proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 3 (ver Figura 3.3).	53
4.18	Comparação entre o método de estimação <i>on-line</i> proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 4 (ver Figura 3.4).	54
4.19	Respostas do NMB sem colocação de polos (acima) e com colocação de polos (abaixo), para o modelo populacional e para os 10 pacientes da Tabela 4.5, usando o "controlador populacional".	56
4.20	P_2 – infusão contínua (acima) e resposta (abaixo) para a nova estratégia de controlo com estimação de parâmetros $(\hat{\alpha}_2, \hat{\gamma}_2)$ comparada com a estratégia de controlo baseado no modelo populacional.	58
4.21	P_9 – infusão contínua (acima) e resposta (abaixo) para a nova estratégia de controlo com estimação de parâmetros $(\hat{\alpha}_9, \hat{\gamma}_9)$ comparada com a estratégia de controlo baseado no modelo populacional.	59
4.22	P_2 – nova estratégia de controlo para diferentes valores de λ	60
4.23	P_9 – nova estratégia de controlo para diferentes valores de λ	61
4.24	Resposta do nível de NMB dos 50 pacientes para a dose do "paciente médio" calculada a partir de (4.54) com $\gamma = \bar{\gamma}$	63
4.25	Resposta ajustada para um paciente com $\gamma_p = 1.0663$ (paciente 47 da Tabela A.1 do Apêndice A). Aqui, a dose inicial de <i>rocuronium</i> é $u^* = 3.3\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, o instante de reajuste $t^* = 160 \text{ min.}$, e a dose de <i>rocuronium</i> ajustada $\hat{u}_p^* = 7.9\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Isto corresponde a um valor de $\hat{\gamma}_p = 1.0656$ (que coincide com o real valor de γ_p até 2 casas decimais).	65
4.26	Dose de infusão (acima) e resposta do NMB (abaixo) obtido pelo reajuste sucessivo $\Delta t = 5 \text{ min}$ para o mesmo caso da Figura 4.25.	68

4.27	Dose de infusão (acima) e resposta do NMB (abaixo) obtido pelo reajuste sucessivo $\Delta t = 5 \text{ min}$ para o mesmo caso da Figura 4.26 na presença de ruído, com o sinal filtrado (linha azul).	69
4.28	Resposta do NMB de 20 pacientes da Tabela A.1 (ver Apêndice A) a um bólus de $600\mu\text{g/Kg}$ de <i>rocuronium</i> seguido de infusão contínua de doses de <i>rocuronium</i> sucessivamente reajustadas.	70
4.29	Resposta do NMB de 20 pacientes da Tabela A.1 (ver Apêndice A) a um bólus de $600\mu\text{g/Kg}$ de <i>rocuronium</i> , seguido do processo de estimação <i>on-line</i> , seguido de infusão contínua de doses de <i>rocuronium</i> calculadas pelo método de estimação.	70
5.1	Caso real recolhido no Hospital Pedro Hispano (Matosinhos, Portugal) com ajuste manual das doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> (nesta cirurgia, a manutenção de um nível constante de BIS foi um problema crítico e o valores máximos das doses de <i>propofol</i> não estão representadas no gráfico por uma questão de escala).	73
5.2	Novo esquema de administração para o <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i>	74
5.3	Caso 1 – Doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.	77
5.4	Caso 2 – Doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.	77
5.5	Caso 3 – Doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.	78
5.6	Caso 4 – Doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.	78
5.7	Resposta do BIS do paciente 6 da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g/Kg}$ de <i>popofol</i> seguido de infusão contínua de doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> calculadas em (5.23) e (5.24) com $\tilde{m} = 1.8$, e reajuste único. . .	85

5.8	Resposta do BIS do paciente 6 da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g}/\text{Kg}$ de <i>propofol</i> seguido de infusão contínua de doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> calculadas em (5.23) e (5.24) com $\tilde{m} = 1.8$, e reajuste sucessivo das doses.	87
5.9	Detalhe do gráfico das doses dos fármacos <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> da Figura 5.8 a partir do instante inicial dos reajustes sucessivos.	87
5.10	Doses de infusão (acima) e resposta do BIS (abaixo) obtido pelo reajuste sucessivo para o mesmo caso da Figura 5.8 na presença de ruído, com o sinal filtrado (linha azul).	88
5.11	Resposta do BIS dos 18 pacientes da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g}/\text{Kg}$ de <i>propofol</i> seguido de infusão contínua de doses de <i>propofol</i> e <i>remifentanil</i> calculadas em (5.23) e (5.24) com $\tilde{m} = 1.8$, e reajuste sucessivo das doses.	89
5.12	Resposta do BIS dos 18 pacientes da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g}/\text{Kg}$ de <i>propofol</i> , seguido do processo de estimação <i>on-line</i> , seguido de infusão contínua de doses de <i>propofol</i> e de <i>remifentanil</i> calculadas pelo método de estimação.	89
C.1	Propagação dos erros de estimação dos parâmetros do modelo do NMB. . .	105

Lista de Tabelas

1.1	Fármacos, e respectivas doses iniciais típicas, normalmente usados em pacientes submetidos a anestesia geral [10].	3
4.1	Valores dos parâmetros do modelo (2.1) e (2.4) com α e γ médios.	35
4.2	Valores considerados para os pesos ω_i	43
4.3	Valores de p que minimizam $F(p)$ para diferentes valores do peso ω	44
4.4	Parâmetros da base de dados GALENO <i>vs</i> parâmetros identificados para cinco casos de teste.	51
4.5	Parâmetros α e γ para 10 pacientes da base de dados GALENO.	55
4.6	P_2 – dose média e tempo de assentamento para a nova estratégia de controlo.	61
4.7	P_9 – dose média e tempo de assentamento para a nova estratégia de controlo.	61
4.8	Comparação dos tempos de assentamento do NMB dos pacientes das Figuras 4.28 e 4.29.	71
5.1	Parâmetros do modelo proposto em [15], retirados de [63], e parâmetros estimados para o modelo aqui proposto.	76
5.2	Valores dos tempos de estimação T^* e t^*	79
5.3	Comparação dos tempos de assentamento do BIS dos pacientes das Figuras 5.11 e 5.12.	90
A.1	Valores dos parâmetros para o modelo reduzido do NMB que foram identificados em [51] para 50 pacientes, no âmbito do projeto GALENO.	102
B.1	Valores dos parâmetros para o modelo reduzido do BIS que foram identificados em [64] para 18 pacientes, no âmbito do projeto GALENO.	103

Capítulo 1

Introdução

O controlo de sistemas desempenha um papel essencial nas contribuições da Matemática e da Engenharia para a Tecnologia Médica, dentro do paradigma da Medicina Personalizada e Participada, com alto impacto na qualidade e eficácia na prestação de cuidados de saúde.

O desenvolvimento de sistemas assistidos por computador para apoio à saúde tem merecido a atenção de uma vasta comunidade de investigadores durante as últimas décadas. Exemplos bem conhecidos são os dispositivos automáticos de administração de insulina para diabéticos (“artificial pancreas”), mecanismos artificiais para substituição da função cardíaca e pulmonar (“total artificial heart” – TAH, e “total artificial lung” – TAL, respetivamente), [1], [2], bem como sistemas automáticos para administração de fármacos em procedimentos médicos que requerem anestesia geral (como, por exemplo, cirurgias), sedação (como, por exemplo, cirurgia ambulatória) ou relaxamento (bloqueio neuromuscular), [3], [4], [5].

Os sistemas automáticos de administração de fármacos baseiam-se em métodos matemáticos e técnicas de controlo e têm como finalidade atingir e manter o valor de certos parâmetros fisiológicos. A complexidade dos sistemas fisiológicos e a grande diversidade das características dos pacientes, refletida na variabilidade dos parâmetros individuais necessários à sua modelação, constitui um contínuo incentivo científico à procura de novas metodologias, que, de preferência, se aproximem da prática clínica, sendo transparentes e fáceis de implementar.

Esta tese é uma contribuição para o desenvolvimento de mecanismos de fácil utilização, mais intuitivos e mais adequados à implementação em ambiente clínico. É dada especial relevância ao controlo automático da administração de fármacos no contexto da

anestesia geral, em particular ao controlo do bloqueio neuromuscular (NMB) e ao controlo da profundidade da anestesia (DoA).

Sem a pretensão de fazer uma revisão da vasta literatura existente sobre o controlo automático da anestesia, apresentam-se, no que se segue, alguns pontos fundamentais para o enquadramento do trabalho realizado.

1.1 Anestesia – visão geral

O termo *anestesia* refere-se a um estado farmacológico reversível induzido por fármacos, onde três variáveis principais devem ser mantidas em equilíbrio: hipnose, analgesia e relaxamento ou bloqueio neuromuscular (Figura 1.1). Para atingir estes objetivos, os anestesiológistas administram vários fármacos e, simultaneamente, monitorizam todas as funções vitais relevantes, permitindo que o paciente seja submetido a procedimentos cirúrgicos.

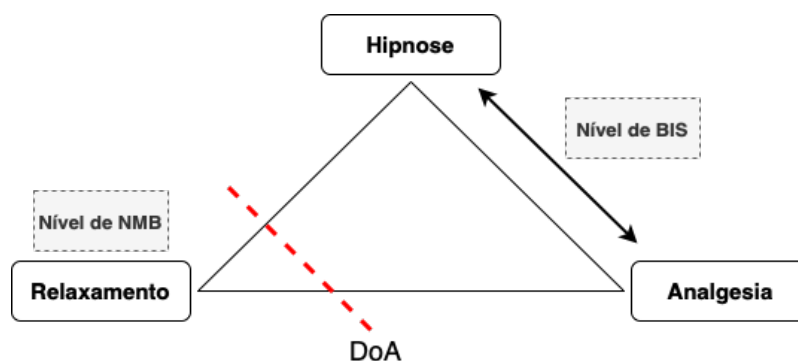


FIGURA 1.1: Esquema representativo das componentes da anestesia geral.

A hipnose é definida como o nível de inconsciência associado, entre outros, à ausência de memória após a cirurgia em relação aos eventos intraoperatórios. Vários parâmetros, calculados usando os dados brutos de um eletroencefalograma, são usados para monitorizar o nível de hipnose. Entre estes estão a frequência de borda espectral (“spectral edge frequency”), [6], os potenciais evocados auditivos (“the auditory evoked potentials”), [7], a entropia aproximada, [8] e, mais recentemente, o índice bi-espectral (BIS), [9], que se tornou o índice mais amplamente utilizado por anestesistas e investigadores da área para avaliar a profundidade da anestesia (DoA).

A analgesia é definida como ausência de dor. No entanto, ainda não foi amplamente aceite e validado um índice quantitativo e confiável para a medição da dor. Deste modo,

os clínicos usam sinais como a presença de lágrimas (lacrimejação), alterações na frequência cardíaca e alterações na tensão arterial para avaliar o nível de analgesia dos pacientes.

O relaxamento é definido como a incapacidade de realizar movimento. Uma vez induzido, permite levar a cabo procedimentos clínicos como a intubação, facilitar o acesso aos órgãos internos, evitando também impulsos nervosos como resultado de um estímulo cirúrgico.

Na Tabela 1.1 estão representados alguns dos hipnóticos, analgésicos e relaxantes musculares mais utilizados na prática clínica, bem como as doses de referência utilizadas para que sejam induzidos os níveis de hipnose, analgesia e bloqueio neuromuscular necessários para iniciar uma cirurgia.

TABELA 1.1: Fármacos, e respectivas doses iniciais típicas, normalmente usados em pacientes submetidos a anestesia geral [10].

Hipnose	Analgesia	Relaxamento
<i>Propofol</i> : 2.2µg/Kg	<i>Remifentanil</i> : 1µg/Kg <i>Fentanil</i> : 3 – 10µg/Kg <i>Sufentanil</i> : 0.5 – 1µg/Kg	<i>Atracurium</i> : 500µg/Kg <i>Cis – atracurium</i> : 150µg/Kg <i>Rocuronium</i> : 400 – 1200µg/Kg

1.1.1 Monitorização do NMB

A monitorização do NMB em ambiente de anestesia geral tem três objetivos principais. O primeiro é garantir o relaxamento adequado das cordas vocais e músculos do pescoço para permitir a intubação traqueal e a ventilação mecânica. A segunda é avaliar o tônus muscular durante a cirurgia, permitindo o ajuste de requisitos de imobilidade. A terceira é avaliar o nível de NMB residual e a força muscular, no final da cirurgia, para decidir o momento da extubação traqueal e a hipótese de ventilação autónoma espontânea.

O relaxamento neuromuscular é induzido pela administração de relaxantes musculares que bloqueiam a atividade neuromuscular. Um dos relaxantes musculares mais usados hoje em dia na prática clínica é o *rocuronium*. O nível de NMB pode ser medido em termos da resposta muscular a um estímulo elétrico dado ao músculo adutor do polegar pela estimulação do nervo ulnar através de eletrodos colocados na superfície do pulso e da palma da mão (Figura 1.2).

Inicialmente, é realizado um processo de calibração para encontrar a intensidade da corrente elétrica que corresponde à estimulação supra-máxima, que normalmente varia



FIGURA 1.2: Sensor de bloqueio neuromuscular (NMB): Esta fotografia ilustra o equipamento de monitorização do NMB, Datex-Ohmeda, com elétrodos de estimulação aplicados sobre o nervo ulnar e o sensor de NMB aplicado para medir os movimentos do polegar (sensor de força que mede a contração do polegar induzida pela estimulação elétrica).

entre 20 e 70mA. A estimulação elétrica pode ser gerada apenas por uma onda retangular com duração de 0.2ms (contração única) e frequência de 0.1 - 1Hz, [11]. Alternativamente pode ser dada uma sequência de quatro estímulos elétricos (TOF, do inglês “train-of-four”), que é atualmente o método mais utilizado, [12], [13]. Conforme se mostra na Figura 1.3, o TOF é caracterizado por uma sequência de quatro estímulos elétricos em intervalos de 0.5s. A sequência de estímulos é normalmente repetida com um período de 20s, valor que garante a recuperação do músculo. A intensidade da resposta muscular à estimulação do pulso elétrico (Figura 1.2) pode ser registada por eletromiografia (EMG) (Figura 1.4), mecanomiografia (MMG) ou aceleromiografia (AMG), no entanto na prática clínica é utilizada a EMG. No diagnóstico por EMG, são usados elétrodos para medir a atividade elétrica muscular. O nível do NMB corresponde à primeira resposta (T1) (Figura 1.3) calibrada por uma contração de referência, variando entre 100% (atividade muscular total) e 0% (bloqueio ou paralisia total). O valor de referência usual para o NMB durante uma cirurgia é de 10%.

1.1.2 Monitorização do BIS

Em geral, a DoA é medida através do índice bi-espectral (BIS), um parâmetro calculado a partir dos dados de um eletroencefalograma (EEG) utilizado como indicador da profundidade da hipnose, que mede o grau de pressão no sistema nervoso central [15], [16]. O índice bi-espectral varia entre 0 (hipnose total) e 97.7 (estado de alerta máximo). A Figura 1.5 seguinte mostra um sensor para EEG adequado à medição do BIS.

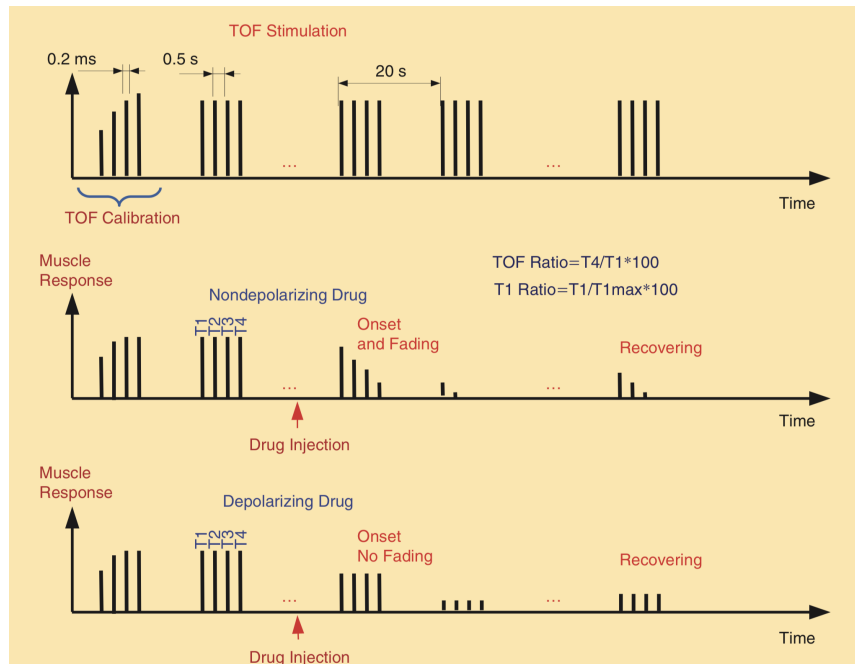


FIGURA 1.3: Ilustração dos índices de bloqueio neuromuscular com base na estimulação "TOF" e a resposta muscular sob o efeito de relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes.



FIGURA 1.4: Dispositivo para monitorização da resposta muscular evocada [14].

Embora diga apenas respeito ao estado de hipnose, a DoA é também influenciada por fármacos analgésicos. Neste trabalho, considera-se a administração do hipnótico *propofol* e do analgésico *remifentanil* de modo a obter um nível desejado de DoA, que se traduz num valor de referência para o BIS entre 40 a 60.

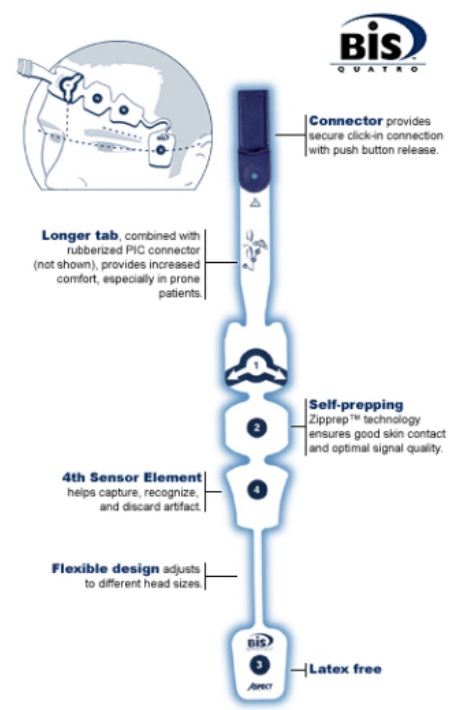


FIGURA 1.5: Sensor para medição do BIS [17].

1.1.3 Administração automática de fármacos

O desenvolvimento de técnicas de automação para a anestesia tem aumentado nos últimos 50 anos. A utilização de um sistema automático de controlo e monitorização da administração de fármacos tem por objetivo apoiar o trabalho dos anestesistas sem comprometer a segurança e o conforto dos pacientes, reduzindo, sempre que possível, os custos associados a este processo.

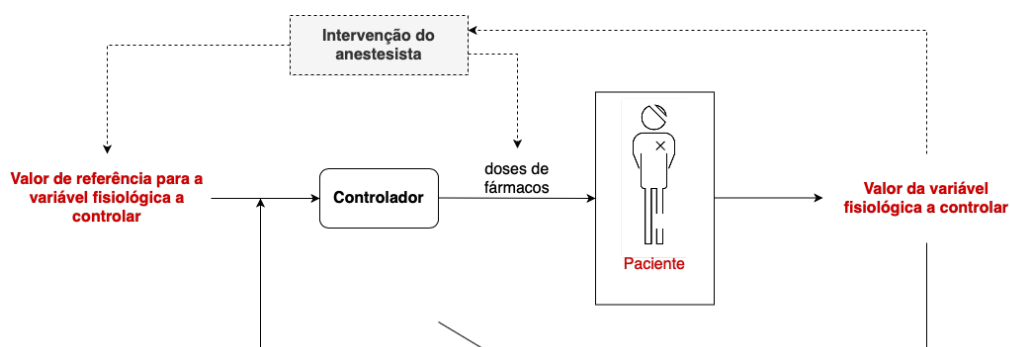


FIGURA 1.6: Representação geral de um sistema para administração de fármacos.

Um sistema como o da Figura 1.6 deve ter a capacidade de administrar uma quantidade adequada de fármacos, que deverá ser ajustada sempre que as variáveis fisiológicas

a controlar não correspondam aos valores pretendidos. Este sistema engloba a possibilidade de controlo manual, controlo misto e controlo automático (em malha aberta ou em malha fechada), com supervisão de um anestesista.

1.1.4 Estado da arte

Nos últimos anos têm sido desenvolvidos e melhorados algoritmos de controlo automático a integrar em plataformas como a da Figura 1.6.

Em relação ao controlo do bloqueio neuromuscular, os estudos iniciais foram descritos em 1941 por Harvey e Masland, [18]. Um pouco mais tarde, em 1958, Christie e Churchill-Davidson apresentam o primeiro equipamento para medir o NMB na prática clínica, [19]. Desde então, os princípios básicos para a medição do NMB pouco se alteraram, tendo sempre como base o estímulo de um nervo com um impulso elétrico resultando numa contração muscular.

Mais recentemente, desde a década de 1980, várias técnicas de controlo têm vindo a ser desenvolvidas para a administração de fármacos para o controlo automático do NMB, como um simples controlador de *on-off* baseado num interruptor eletromecânico, como um relé, e numa bomba de infusão, [20], e controladores PID simples como em [21] e [22].

Em [23] e [24] também foram propostos controladores PID mais complexos, com métodos de afinação automática que ajustam os ganhos do controlador à dinâmica do paciente para controlar o NMB.

A grande variabilidade na dinâmica da anestesia, tanto intra- como inter-paciente, pode causar degradação do desempenho dos controladores. Para enfrentar esta dificuldade, foram seguidas várias abordagens. Técnicas de controlo adaptativo, baseadas em modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD*), como em [25] e [26], apresentam um melhor desempenho do que controladores PID para manter o nível de NMB desejado. Foram também desenvolvidos algoritmos de controlo adaptativo em malha fechada mais elaborados, baseados no modelo PK/PD, como, por exemplo, os controladores adaptativos multi-modelo com mecanismos de supervisão, [27], [28]. Estudos preliminares de controlo em malha fechada podem ser consultados em [29], [25] e [30].

Em [31], foram estudados métodos que exploram as características compartimentais dos modelos fisiológicos usados em anestesia para desenvolver controladores tanto de parâmetros fixos como adaptativos.

*Os modelos PK/PD são modelos fisiológicos e serão apresentados no Capítulo 2.

Relativamente ao controlo da profundidade da anestesia, os primeiros desenvolvimentos deram-se por volta do ano de 1950, quando foi apresentado um esquema de um controlador com base num eletroencefalograma (EEG) para o estudo da intensidade da depressão central dos anestésicos, [32]. No entanto, o conceito de profundidade de anestesia é mais antigo, baseando-se originalmente nos efeitos depressores sobre o sistema nervoso autónomo em resposta a concentrações progressivamente maiores de éter anestésico, [33].

Na década de 1990, o índice bi-espectral (também usado noutras vertentes) começou a ser muito utilizado para analisar o sinal do EEG. A tecnologia do índice bi-espectral foi desenvolvida a partir de um algoritmo fechado e proposta para monitorizar a atividade cerebral em respostas a diversas combinações de fármacos (c.f., por exemplo, [34], onde foi desenvolvido um dos primeiros estudos sobre o índice bi-espectral usando dados de EEG).

O primeiro sistema que permitiu obter automaticamente um efeito fisiológico desejado, baseou-se no método de *target controlled infusion* (TCI), [35], onde o nível de efeito pretendido é definido manualmente e o controlador calcula a taxa de infusão de fármaco a ser administrada, por inversão em estado estacionário de modelos populacionais PK/PD para a ação dos fármacos.

Os já referidos controladores TCI para a DoA têm por base um de dois modelos para o hipnótico *propofol*: o modelo de Marsh, [36], e o modelo de Schnider, [37]; e um modelo para o analgésico *remifentanyl*: o modelo de Minto, [38]. Estes modelos utilizam informações como idade, altura, peso e sexo do paciente. No entanto, devido a alguma imprecisão na relação dose-efeito, que não é inteiramente abrangida por esses modelos, os anestesiológicos têm um papel ativo para ajustar a taxa de infusão adequada para cada paciente, com base na observação dos sinais fisiológicos durante a anestesia. Para superar essa lacuna, estratégias de controlo adaptativo e preditivo foram implementadas de modo a garantir a regulação do sistema em malha fechada sujeito a restrições de doses não negativas de fármaco, [39], [40].

Para obter e manter um nível de BIS desejado, foi desenvolvido, em [41], um controlador PID (controlador proporcional integral derivativo) para calcular uma dose individualizada de *propofol*, cujos parâmetros são reajustados com base na resposta do paciente. Porém, como foi citado em [42] e [43], o analgésico *remifentanyl* também influencia o controlo da profundidade da anestesia, pelo que se apresentam, em [44] e [45], controladores

em malha fechada para a administração conjunta dos dois fármacos, de forma a obter um nível de BIS desejado.

São também descritos na literatura outros controladores do tipo PID, [46], juntamente com outras técnicas de controlo baseadas em modelos PK/PD, [47], [48], [49], [50].

1.2 Estrutura da tese

Este documento possui 6 capítulos. O Capítulo 1 consiste na Introdução, descrevendo os aspetos relevantes da anestesia geral, o enquadramento e os objetivos do trabalho, a organização da tese e as suas principais contribuições. Além disso, embora de forma não exaustiva, este capítulo situa o leitor no panorama global da investigação levada a cabo sobre o controlo automático no âmbito da anestesia geral.

O Capítulo 2 aborda alguns conceitos fundamentais dos modelos PK/PD, focando-se sobretudo num modelo alternativo conhecido por modelo de parâmetros reduzidos para descrever a relação dose-efeito dos fármacos (relaxantes, hipnóticos e analgésicos).

No Capítulo 3 são deduzidos novos métodos de estimação para os modelos de parâmetros reduzidos.

Os controladores propostos para o controlo do NMB e do BIS são apresentados nos Capítulos 4 e 5, respetivamente.

O Capítulo 6, contém as principais conclusões do trabalho e ainda sugestões de melhoria, bem como possíveis trabalhos futuros.

Finalmente, nos diferentes anexos estão apresentadas duas tabelas com dados obtidos em ambiente clínico através da plataforma GALENO (base de dados representativa da população, que será introduzida mais à frente).

1.3 Contribuições

Esta tese de doutoramento visa contribuir para o alargamento do atual estado de conhecimento no campo do controlo automático da anestesia geral.

Neste contexto, são destacadas duas importantes componentes da anestesia: o bloqueio neuromuscular (NMB) e a profundidade da anestesia (DoA), diretamente relacionada com o índice bi-espectral (BIS).

As principais contribuições desta tese são as seguintes:

- (a) Desenvolvimento de um novo método de estimação dos parâmetros, em tempo real, do modelo apresentado em [51] para a ação do fármaco *rocuronium* no bloqueio neuromuscular. Este método é baseado na estrutura do modelo assim como nos procedimentos usuais na prática clínica.
- (b) Implementação de um controlador automático de malha aberta baseado no modelo introduzido em [51] e no método de identificação dos seus parâmetros referido em (a). Como é usual, este controlador consiste na inversão do modelo em estado estacionário de modo a obter uma dose de infusão constante de *rocuronium* a administrar depois do processo de identificação de parâmetros. A comparação deste procedimento com a administração manual de bólus intermitentes num caso clínico real evidencia claras vantagens da identificação e controlo automático.
- (c) Apresentação de um método baseado em realimentação do estado para melhorar a performance de um esquema de controlo do NMB em malha aberta (TCI). Este procedimento permite uma escolha adequada de polos de modo a melhorar o desempenho do seguimento do nível de NMB desejado. O critério da aceleração da convergência é baseado numa análise empírica de *trade-off* (usando uma função de custo ponderada) que tem em consideração a qualidade do seguimento da referência desejada (tempo de assentamento e erro de seguimento) e a dose de fármaco administrada.
- (d) Criação de estratégias de reajuste automático sucessivo (*retuning* sucessivo) da dose de fármaco a administrar para obter o seguimento da referência desejada para o bloqueio neuromuscular. Estas estratégias constituem uma alternativa ao controlo baseado numa prévia identificação de parâmetros e replicam, em certo sentido, os procedimentos clínicos habituais de anestesia geral.
- (e) Desenvolvimento de um novo modelo de ação conjunta do hipnótico *propofol* e do analgésico *remifentanil* no BIS, alternativo ao apresentado em [15] mais adequado para identificação de parâmetros de acordo com a prática clínica usual. Ao contrário do modelo de [15] e [52], o modelo proposto permite tirar partido da administração de um bólus inicial de *propofol* para a identificação dos seus parâmetros.
- (f) Desenvolvimento de um método de estimação, em tempo real, dos parâmetros do modelo mencionado em (e).

- (g) Implementação de técnicas de controlo em malha aberta “combinadas” com o processo de estimação dos parâmetros atrás referido para seguimento de um valor de referência desejado para o BIS.
- (h) Elaboração de técnicas automáticas de *retuning* pontual e de *retuning* combinado com identificação parcial de parâmetros para o controlo do BIS em malha aberta, replicando, em parte, os métodos usados na prática clínica.

Este trabalho de investigação deu origem à produção das seguintes publicações científicas:

1. *Automatic control of drug dosage for continuous infusion in anaesthesia using state space methods*. IEEE International Conference on Control, Decision and Information Technologies – CoDIT 2019, Paris, França, Abril de 2019. (Artigo em atas de conferência).
2. *Pole placement based on model identification for automatic delivery of rocuronium*. IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics – SMC 2019, Bari, Itália, Outubro de 2019. (Artigo em atas de conferência).
3. *Modeling and control of neuromuscular blockade level in general anesthesia: The neuromuscular blockade case*. Automated Drug Delivery in Anesthesia – Editado por Dana Copot, Academic Press/Elsevier, Londres, Reino Unido, 2020. (Capítulo de livro).
4. *Modelling and identification for the action of propofol and remifentanyl on the BIS level*. IFAC World Congress 2020, Berlim, Alemanha, Julho de 2020. (Artigo em atas de conferência).
5. *Control of the depth of anesthesia using a new model for the action of propofol and remifentanyl on the BIS level*. International Conference on Automatic Control and Soft Computing – Controlo 2020, Bragança, Portugal, Julho de 2020. (Artigo em atas de conferência, “Best Application Paper Award”).
6. *Improving TCI control for the automatic delivery of rocuronium*. Mediterranean Conference on Control and Automation – MED 2020, São Rafael, França, Setembro de 2020. (Artigo em atas de conferência).
7. *An intelligent drug delivery system for neuromuscular blockade in healthcare*. IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems – CBMS 2021, Aveiro, Portugal, Junho de 2021. (Artigo em atas de conferência).

8. *Individualized control of the depth of anesthesia based on online identification and retuning.*
IFAC Symposium on Biological and Medical Systems – BMS 2021, Ghent, Bélgica,
Setembro de 2021. (Artigo em atas de conferência).
9. *An individualized automatically tuned TCI strategy for neuromuscular blockade control.*
Cybernetics and Systems – Volume 53, Nº1, 2021. (Artigo em revista).

Capítulo 2

Modelos para o efeito de fármacos

2.1 Modelos fisiológicos

Os mecanismos de absorção, distribuição pelo corpo do paciente, metabolismo e eliminação de um fármaco são processos bastante complexos. No entanto, é possível utilizar modelos fisiológicos que relacionam variáveis como as doses de fármaco administradas, a concentração do fármaco no plasma (concentração plasmática) e no local onde o fármaco produz efeito (concentração de efeito) com o valor de referência desejado para um determinado índice fisiológico, como, por exemplo, o NMB ou o BIS.

Os modelos fisiológicos para a ação dos fármacos são elaborados por farmacologistas com base nas leis da farmacocinética (PK) e da farmacodinâmica (PD), sendo por isso conhecidos por modelos PK/PD. Enquanto a farmacocinética relaciona as doses de fármacos administradas (u) com a sua concentração plasmática (c_p), a farmacodinâmica explica a relação entre as concentrações plasmáticas e as concentrações de efeito (c_e), assim como a relação entre as concentrações de efeito e o efeito dos fármacos no índice fisiológico (y) em causa, de acordo com o esquema representado na Figura 2.1.

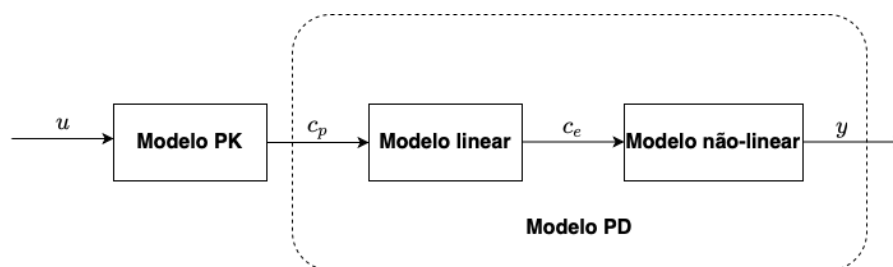


FIGURA 2.1: Estrutura geral de um modelo PK/PD.

O modelo farmacocinético (PK) é linear, enquanto que o modelo farmacodinâmico (PD) é constituído por uma parte linear, que relaciona a concentração plasmática com a concentração de efeito, seguida de uma não linearidade estática (equação de Hill) que relaciona a concentração de efeito com os valores do índice fisiológico que se pretende controlar [53]. Por consistirem na ligação em série de uma parte linear dinâmica com uma não linearidade estática, estes modelos integram a classe dos modelos de Wiener.

Para uma descrição mais detalhada deste tipo de modelos, no caso dos fármacos utilizados para a indução de níveis desejados de NMB e de BIS, remete-se o leitor para [53] e [54].

2.2 Modelos reduzidos

Os modelos fisiológicos anteriormente referidos envolvem um elevado número de parâmetros que dependem das características individuais de cada paciente, o que dificulta o processo de estimação necessário para o desenho eficiente de controladores automáticos. Mais concretamente, o modelo PK/PD para o efeito do *rocuronium* no NMB é semelhante ao proposto em [55] e possui 7 parâmetros; por sua vez, o modelo PK/PD para o efeito conjunto dos fármacos *propofol* e *remifentanil* no BIS proposto em [56] possui 9 parâmetros.

Seguidamente, apresentam-se os modelos alternativos simplificados para os casos do NMB e do BIS publicados em [51] e [52], respetivamente. Estes modelos envolvem um número reduzido de parâmetros dependentes do paciente: 2 para o caso do NMB e 4 para o caso do BIS. Por este motivo, serão aqui designados por modelos reduzidos. É com base neste tipo de modelos que irá ser levado a cabo o trabalho desta tese.

2.2.1 Modelo reduzido para o efeito do *rocuronium* no NMB

O modelo para o efeito do *rocuronium* no bloqueio neuromuscular usado nesta tese é o proposto em [51]. Este consiste numa conexão em série de dois subsistemas: o primeiro é uma relação dinâmica linear entre a dose, u , de *rocuronium* e uma variável, c_e , sem significado fisiológico, que desempenha um papel análogo ao da concentração de efeito do fármaco, sendo por isso aqui designada (com algum abuso de linguagem) por concentração de efeito; o segundo consiste numa não linearidade estática que relaciona c_e com o efeito medido do nível de NMB, r , (Figura 2.2).

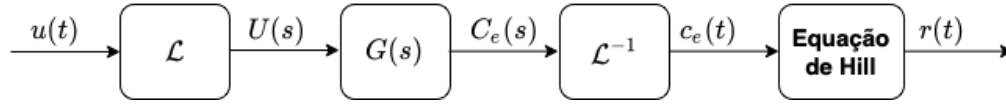


FIGURA 2.2: Modelo para o efeito do *rocuronium* no NMB: $u(t)$ representa a dose de fármaco no instante de tempo t ; $\mathcal{L}$ é a transformada de Laplace, e $\mathcal{L}^{-1}$ a sua inversa, $G(s)$ é a função de transferência da parte linear do modelo, $c_e(t)$ é a concentração de efeito do fármaco, e $r(t)$ é o nível de NMB.

A parte linear do modelo reduzido é modelada pela função de transferência $G(s) = \frac{C_e(s)}{U(s)}$, dada por:

$$G(s) = \frac{k_1 k_2 k_3 \alpha^3}{(s + k_1 \alpha)(s + k_2 \alpha)(s + k_3 \alpha)}. \quad (2.1)$$

Esta função de transferência, com ganho estático unitário (pois $\lim_{s \rightarrow 0} G(s) = G(0) = 1$) tem os polos $-k_1 \alpha$, $-k_2 \alpha$ e $-k_3 \alpha$, onde $\alpha > 0$ é um parâmetro dependente do paciente, k_1, k_2 e k_3 são constantes positivas fixas com valores 1, 4 e 10, respetivamente, escolhidos de forma ótima como indicado em [15] e [51]. Deste modo,

$$G(s) = \frac{C_e(s)}{U(s)} = \frac{40\alpha^3}{(s + \alpha)(s + 4\alpha)(s + 10\alpha)}, \quad (2.2)$$

que, por sua vez, pode ser alternativamente escrita por:

$$G(s) = \frac{40\alpha^3}{s^3 + 15\alpha s^2 + 54\alpha^2 s + 40\alpha^3}. \quad (2.3)$$

A parte não linear é modelada pela equação que se segue, conhecida por equação de Hill:

$$r(t) = \frac{100C_{50}^\gamma}{C_{50}^\gamma + (c_e(t))^\gamma}. \quad (2.4)$$

Note-se que, uma vez que a parte linear contribui com um ganho estático unitário, o ganho estático do sistema é obtido à custa da parte não linear, que depende do parâmetro γ assim como do parâmetro C_{50} , [57]. Segundo os modelos fisiológicos, C_{50} pode tomar um valor entre 0.59 e 0.72 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, [58]. No entanto, de acordo com [59], em estudos de simulação com uma base de dados representativa* da variabilidade entre pacientes, o

*Esta base de dados, que contém informação sobre casos reais obtidos em ambiente clínico (cirurgias), foi elaborada no âmbito do projeto GALENO (Modelling and Control for Personalized Administration of Drugs) que consistiu na colaboração entre a FCUP, o Hospital Santo António e o Hospital Pedro Hispano, e teve como principal objetivo a formulação de sistemas automáticos de controlo e administração de fármacos por meio de métodos matemáticos. Para mais informações, consultar <http://www.fc.up.pt/galeno/>.

valor de C_{50} pode ser tomado constante e igual a 1, pelo que a equação de Hill simplificada toma a seguinte forma:

$$r(t) = \frac{100}{1 + (c_e(t))^\gamma}. \quad (2.5)$$

A função de transferência $G(s)$ dada em (2.3) pode ser representada por um modelo de espaço de estados:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + Bu \\ c_e = Cx \end{cases}. \quad (2.6)$$

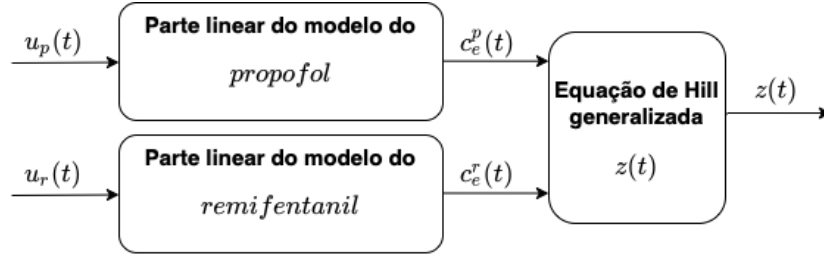
Sem perda de generalidade, esta representação de espaços de estados será tomada na forma canónica controlável:

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{bmatrix}}_{\dot{x}(t)} = \underbrace{\begin{bmatrix} -15\alpha & -54\alpha^2 & -40\alpha^3 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}}_A \underbrace{\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix}}_{x(t)} + \underbrace{\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}}_B u \quad (2.7)$$

$$\underbrace{c_e}_{y(t)} = \underbrace{\begin{bmatrix} 0 & 0 & 40\alpha^3 \end{bmatrix}}_C \underbrace{\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix}}_{x(t)}. \quad (2.8)$$

2.2.2 Modelo reduzido para o efeito do *propofol* e do *remifentanil* no BIS

De acordo com [52], na modelação do efeito combinado de *propofol* e de *remifentanil*, a relação linear estática que produz um nível de BIS em função da concentração de efeito de cada fármaco é ilustrada no esquema da Figura 2.3:

FIGURA 2.3: Modelo geral para o efeito do *propofol* e do *remifentanil* no BIS.

Neste esquema, $u_p(t)$, $u_r(t)$, $c_e^p(t)$ e $c_e^r(t)$ são as doses e concentrações de efeito de *propofol* e de *remifentanil*, respetivamente, e as partes lineares dos modelos para ação do *propofol* e do *remifentanil* possuem funções de transferência $G_p(s)$ e $G_r(s)$ dadas por:

$$\frac{C_e^p(s)}{U_p(s)} = G_p(s) = \frac{90\alpha^3}{(s + \alpha)(s + 9\alpha)(s + 10\alpha)} \quad (2.9)$$

e

$$\frac{C_e^r(s)}{U_r(s)} = G_r(s) = \frac{6\eta^3}{(s + \eta)(s + 2\eta)(s + 3\eta)}, \quad (2.10)$$

onde $C_e^p(s)$ e $C_e^r(s)$ são as transformadas de Laplace das concentrações de efeito de *propofol* e de *remifentanil*, $U_p(s)$ e $U_r(s)$ são as transformadas de Laplace das doses dos respetivos fármacos e α e η são parâmetros dependentes do paciente. Os coeficientes que afetam os parâmetros 1, 9 e 10 para o *propofol*, e 1, 2 e 3 para o *remifentanil* foram determinados por ajuste otimizado usando a informação contida na já mencionada base de dados do projeto GALENO.

Por sua vez, (2.9) e (2.10) podem ser reescritas do seguinte modo:

$$G_p(s) = \frac{90\alpha^3}{s^3 + 20\alpha s^2 + 109\alpha^2 s + 90\alpha^3} \quad (2.11)$$

e

$$G_r(s) = \frac{6\eta^3}{s^3 + 6\eta s^2 + 11\eta^2 s + 6\eta^3}, \quad (2.12)$$

mais conveniente para a sua realização na forma canónica controlável.

Assim como no caso do NMB, a dinâmica linear é seguida por uma não linearidade estática, a equação de Hill generalizada, envolvendo, desta vez, 2 parâmetros dependentes do paciente. De acordo com [56], aquando da administração de dois fármacos A e B

este modelo é dado por:

$$E(t) = \frac{E_0}{1 + (\mathcal{U}_A(t) + m\mathcal{U}_B(t))^\gamma} \quad (2.13)$$

onde E é o efeito combinado dos dois fármacos; E_0 (normalmente igual a 97.7), corresponde ao valor do BIS na ausência da administração de fármacos; $\mathcal{U}_A$ e $\mathcal{U}_B$ representam as potências dos fármacos A e B , respetivamente, e são dadas por:

$$\mathcal{U}_A(t) = \frac{c_e^A(t)}{EC_{50}^A} \quad \mathcal{U}_B(t) = \frac{c_e^B(t)}{EC_{50}^B}, \quad (2.14)$$

onde EC_{50}^A e EC_{50}^B são as concentrações de efeito de A e B , respetivamente, associadas com 50% do efeito do fármaco quando administrado isoladamente. Finalmente, m e γ são parâmetros dependentes do paciente. Ou seja, no total o modelo contém 4 parâmetros dependentes do paciente que precisam de ser identificados: α , γ , η e m .

Em [52], o modelo em (2.13) apresenta-se na seguinte forma:

$$z(t) = \frac{97.7}{1 + (\mathcal{U}_r(t) + m\mathcal{U}_p(t))^\gamma} \quad (2.15)$$

onde, segundo (2.13) o *remifentanyl* foi tomado como o fármaco A e, por sua vez, o fármaco B é o *propofol*, produzindo a expressão para o efeito combinado dos dois fármacos no nível do BIS, aqui representado por $z(t)$, dado pela equação de Hill generalizada (2.15). Este modelo permite a identificação *on-line* dos parâmetros γ e m , baseada na resposta do paciente à administração de uma dose constante de *remifentanyl* seguida de uma dose constante de *propofol* [60].

No entanto, este padrão de administração não está de acordo com a prática clínica, dado que o hipnótico *propofol* tem de ser sempre administrado antes do *remifentanyl*. Assim o método de identificação proposto em [60] não pode ser implementado em casos reais.

De modo a superar este obstáculo, aqui troca-se os papéis do *propofol* e do *remifentanyl* na equação (2.13), isto é, considera-se o *propofol* como sendo o fármaco A e o *remifentanyl* como o fármaco B . Isto, resulta no novo modelo proposto:

$$z(t) = \frac{97.7}{1 + (\mathcal{U}_p(t) + m\mathcal{U}_r(t))^\gamma} . \quad (2.16)$$

O novo modelo completo (2.11), (2.12) e (2.16) também possui quatro parâmetros dependentes do paciente. Por simplicidade, estes parâmetros ainda são designados por α , γ , η e m , mas, obviamente que, para um determinado paciente, os seus valores não coincidirão com os do modelo proposto em [52]. A estimação *on-line* dos parâmetros do novo modelo é realizada de acordo com o procedimento proposto na próxima secção.

A função de transferência $G_p(s)$ em (2.11) pode ser representada através de uma realização de espaço de estados na forma canónica controlável:

$$\begin{cases} \dot{x}_p = A_p x_p + B_p u_p \\ c_e^p = C_p x_p \end{cases} , \quad (2.17)$$

com

$$A_p = \begin{bmatrix} -20\alpha & -109\alpha^2 & -90\alpha^3 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

$$B_p = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

e

$$C_p = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 90\alpha^3 \end{bmatrix} . \quad (2.19)$$

Por sua vez, a função de transferência $G_r(s)$ em (2.12) pode também ser representada numa realização de espaço de estados na forma canónica controlável:

$$\begin{cases} \dot{x}_r = A_r x_r + B_r u_r \\ c_e^r = C_r x_r \end{cases} \quad (2.20)$$

com

$$A_r = \begin{bmatrix} -6\eta & -11\eta^2 & -6\eta^3 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (2.21)$$

$$B_r = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

e

$$C_r = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 6\eta^3 \end{bmatrix}. \quad (2.22)$$

As representações da parte linear dos modelos serão usadas mais tarde em alguns dos esquemas de controlo propostos.

Capítulo 3

Métodos de estimação de parâmetros

Neste capítulo apresentam-se novos métodos de estimação em tempo real dos parâmetros dos modelos apresentados no capítulo anterior para a ação do fármaco *rocuronium* no bloqueio neuromuscular e dos fármacos *propofol* e *remifentanil* no índice bi-espectral. A estimação destes parâmetros é crucial para a implementação de estratégias individualizadas de controlo automático para a infusão contínua de fármacos. Em trabalhos anteriores, tal foi conseguido através de métodos recursivos como o filtro de Kalman generalizado – “Extended Kalman Filter”(EKF) – e métodos preditivos para o erro de estimação – “Prediction Error Methods”(PEM). Mais detalhes sobre estes métodos podem ser consultados em [51] e [61].

Os métodos aqui apresentados são baseados na estrutura do modelo, assim como nos procedimentos usuais da prática clínica, permitindo, ao contrário dos anteriores, a estimação dos parâmetros dependentes do paciente de uma forma automática logo na fase inicial do processo da anestesia.

3.1 Estimação dos parâmetros do modelo do NMB

Apresenta-se aqui um novo método de identificação *on-line* de parâmetros que tira proveito do procedimento clínico usual. Tal procedimento consiste em administrar um bólus inicial de b^* $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *rocuronium*, e só posteriormente iniciar o controlo da administração deste fármaco por infusão contínua. Tendo em conta a estrutura especial do modelo considerado, é possível tirar partido deste procedimento clínico para estimar os parâmetros do paciente na fase inicial do processo, a partir da resposta ao bólus.

*Na prática clínica, b normalmente varia entre 400 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e 1200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, dependendo das características do paciente.

Mais concretamente, note-se que da equação de Hill (2.5), do Capítulo 2, se pode concluir que, no instante $t = T_{50}$ para o qual o nível de NMB, $r(t)$, é igual a 50%, o valor da concentração de efeito, $c_e(t)$, é:

$$c_e(T_{50}) = 1. \quad (3.1)$$

Já que a função de transferência da dose de *rocuronium* para a concentração de efeito c_e é dada por

$$\begin{aligned} G(s) &= \frac{40\alpha^3}{(s + \alpha)(s + 4\alpha)(s + 10\alpha)} = \\ &= \frac{40}{54} \left(\frac{2\alpha}{s + \alpha} - \frac{3\alpha}{s + 4\alpha} + \frac{\alpha}{s + 10\alpha} \right), \end{aligned} \quad (3.2)$$

a resposta de c_e a um bólus de $b \mu\text{g}/\text{Kg}$ é igual à transformada de Laplace inversa de $bG(s)$, ou seja:

$$c_e(t) = \frac{40b}{54} \alpha (2e^{-\alpha t} - 3e^{-4\alpha t} + e^{-10\alpha t}). \quad (3.3)$$

Substituindo $t = T_{50}$ (cujo valor pode ser obtido automaticamente a partir da resposta do NMB ao bólus), obtém-se a equação

$$1 = \frac{40b}{54} \alpha (2e^{-\alpha T_{50}} - 3e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}}), \quad (3.4)$$

que pode ser resolvida numericamente em ordem a α , resultando numa estimativa, $\hat{\alpha}$, para este parâmetro do paciente. Deste modo, a correspondente estimativa $\hat{c}_e(t)$ da resposta da concentração de efeito ao bólus inicial, é obtida substituindo $\alpha = \hat{\alpha}$ em (3.4).

Agora, para estimar o valor de γ , regista-se o instante de tempo $t = T_{10}$ onde a resposta do NMB ao bólus é (pela primeira vez) igual a 10%. Analogamente ao que acontece com T_{50} , T_{10} pode ser determinado automaticamente. Pela equação de Hill:

$$10 = \frac{100}{1 + (\hat{c}_e(T_{10}))^\gamma} \quad (3.5)$$

e, resolvendo esta equação em ordem a γ , obtém-se uma estimativa $\hat{\gamma}$ para este parâmetro, ou seja:

$$\hat{\gamma} = \frac{\log(9)}{\log(\hat{c}_e(T_{10}))} . \quad (3.6)$$

Desta forma, no instante $t = T_{10}$, obtêm-se as estimativas $(\hat{\alpha}, \hat{\gamma})$ para os parâmetros do modelo que dependem do paciente. No Apêndice C apresenta-se uma majoração dos erros destas estimativas com base na análise da propagação do erro, assim como nos valores dos parâmetros disponíveis no Apêndice A. Isto permite igualmente obter o erro do NMB final relativamente ao nível de NMB desejado.

Este processo de estimação é totalmente automático e requer apenas a medição do nível da variável fisiológica NMB, $r(t)$, durante a fase em que o paciente está sob o efeito do bólus inicial, sem necessidade de nova administração manual de fármaco, já que estão criadas as condições para que as doses a administrar subsequentemente possam ser calculadas através de algoritmos personalizados de controlo automático.

A fim de ilustrar o desempenho do procedimento de estimação proposto, é feita uma comparação entre as respostas dos pacientes reais e as respostas dos respetivos modelos identificados correspondentes às doses reais de *rocuronium* administradas durante a cirurgia. As doses reais e correspondentes respostas dos pacientes foram retiradas da base de dados referida no Capítulo 2. A estimação dos parâmetros foi feita com base na resposta filtrada, dos pacientes do caso real, ao bólus inicial. Mais concretamente, foram escolhidos quatro casos reais com características diferentes. Estes casos diferem no que diz respeito ao nível de ruído da resposta e ao efeito do bólus inicial, mas todos têm um valor de referência de NMB de 10%.

Os resultados obtidos, ilustrados nas Figuras 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4, sugerem um bom desempenho deste procedimento de estimação proposto.

Devido aos bons resultados atingidos, os parâmetros do modelo do paciente necessários para estratégias de controlo serão estimados usando este novo método.

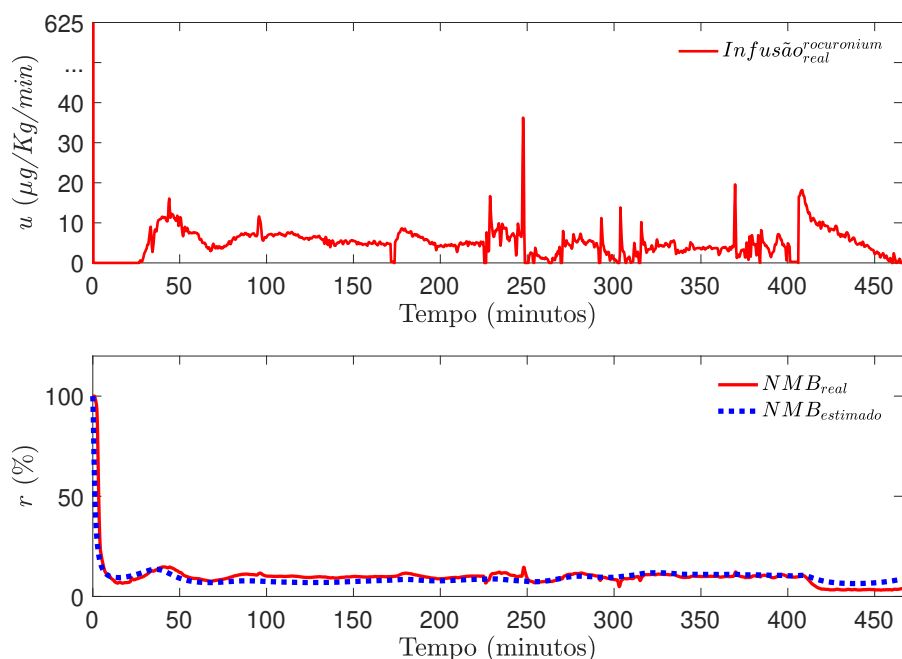


FIGURA 3.1: Caso 1 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 625\mu\text{g/Kg}$) foi rápido e o sinal do NMB pré-filtrado apresenta um aspeto ruidoso.

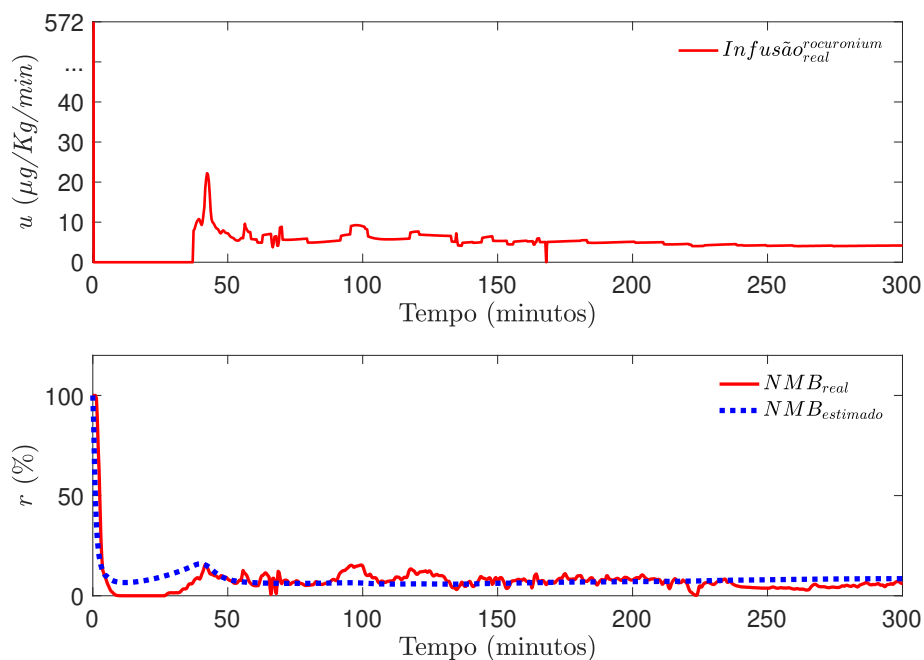


FIGURA 3.2: Caso 2 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 572\mu\text{g/Kg}$) foi mais lento.

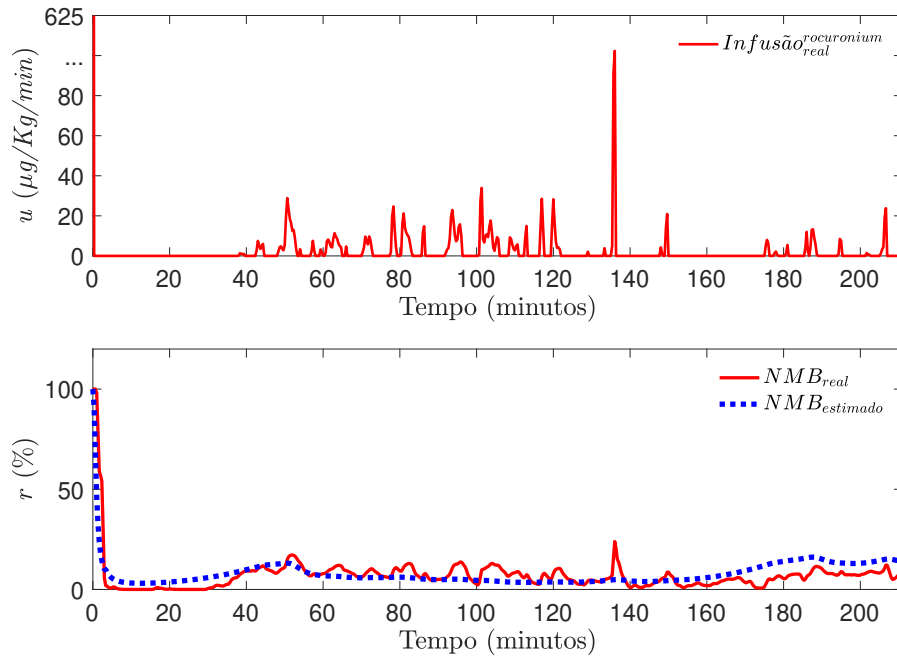


FIGURA 3.3: Caso 3 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 625\mu\text{g/Kg}$) foi rápido e o sinal do NMB pré-filtrado apresenta algum ruído.

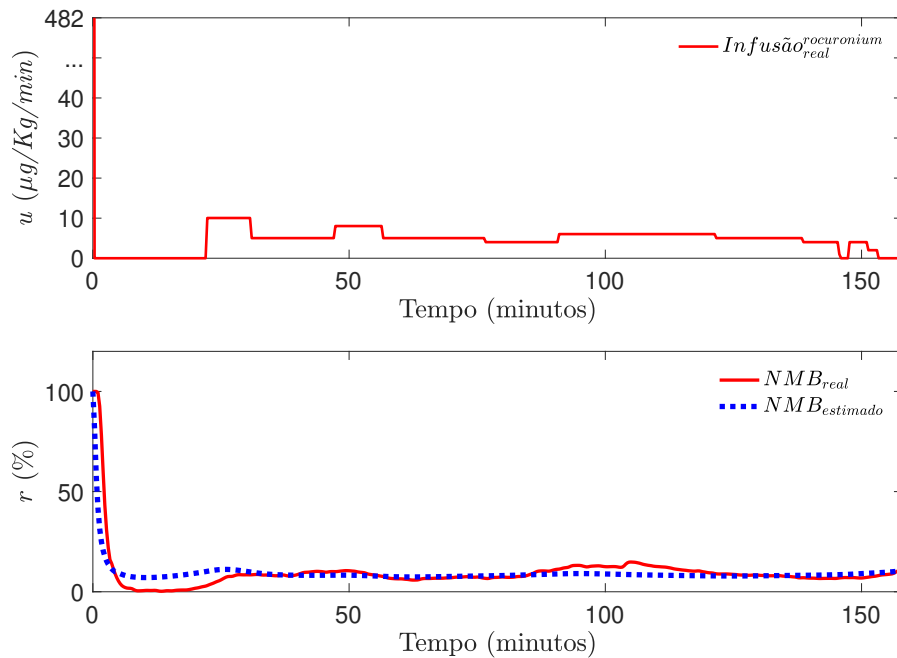


FIGURA 3.4: Caso 4 – Comparação entre a resposta real de um paciente (sinal da infusão da cirurgia) e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão do fármaco. Neste caso, o efeito do bólus administrado ($b = 482\mu\text{g/Kg}$) foi mais lento.

3.2 Estimação dos parâmetros do modelo do BIS

Nesta secção apresenta-se um procedimento *on-line* para a estimação dos 4 parâmetros do novo modelo para a ação do *propofol* e do *remifentanil* no BIS proposto nesta tese. Este tira partido de uma administração de fármacos que é compatível com a prática clínica e permite uma rápida identificação dos parâmetros.

Aqui, usa-se esta técnica como uma etapa inicial para obter estimativas dos parâmetros individuais do modelo de um paciente. Estes parâmetros são usados para ajustar um controlador (a ser iniciado logo após a fase de estimação) para obter e manter um nível de BIS desejado.

O procedimento de estimação proposto consiste em duas etapas principais. Primeiro, os parâmetros α e γ são estimados com base na resposta do paciente a um bólus de $600\mu\text{g/Kg}$ de *propofol*. Após esses parâmetros serem estimados, é administrada uma dose constante de $3\mu\text{g/Kg/min}$ de *propofol* juntamente com uma dose constante de $0.002\mu\text{g/Kg/min}$ de *remifentanil*. Isto permite estimar os parâmetros η e m como a seguir se explica.

A. Estimação dos parâmetros α e γ

De acordo com (2.9), a administração de um bólus de $600\mu\text{g/Kg}$ de *propofol* produz a resposta no domínio da frequência:

$$C_e^p(s) = \frac{90\alpha^3}{(s + \alpha)(s + 9\alpha)(s + 10\alpha)} 600, \quad (3.7)$$

que corresponde à seguinte resposta no domínio do tempo:

$$\begin{aligned} c_e^p(t) = & 750\alpha e^{-\alpha t} - 6750\alpha e^{-9\alpha t} + \\ & + 6000\alpha e^{-10\alpha t}, \quad t \geq 0. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Segundo a equação (2.16) do Capítulo 2, e tendo em conta que não existe administração de *remifentanil*, a esta resposta corresponde o seguinte nível de BIS:

$$z^p(t) = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{c_e^p(t)}{10}\right)^\gamma} . \quad (3.9)$$

Portanto, quando $z^p(t)$ é igual a metade do seu valor máximo, ou seja, no instante de tempo $t = T_{50}^p$ quando

$$z^p(t) = \frac{97.7}{2} = 48.85 := z_{50}^p , \quad (3.10)$$

o valor de $c_e^p(T_{50}^p)$ satisfaz:

$$c_e^p(T_{50}^p) = 10 . \quad (3.11)$$

Agora, uma vez que o valor de T_{50}^p pode ser obtido automaticamente a partir da resposta do BIS (lembrando que $z_{50}^p = 48.85$), basta resolver (3.11) em ordem a α (com $c_e^p(T_{50}^p)$ dada por (3.8)), ou seja:

$$\begin{aligned} c_e^p(T_{50}^p) &= 750\alpha e^{-\alpha T_{50}^p} - 6750\alpha e^{-9\alpha T_{50}^p} + \\ &+ 6000\alpha e^{-10\alpha T_{50}^p} = 10 , \end{aligned} \quad (3.12)$$

com o propósito de obter uma estimativa $\hat{\alpha}$ para este parâmetro.

Seguidamente, a estimação para o parâmetro γ pode ser realizada pela análise da resposta do nível do BIS, $z^p(T^*)$, num instante de tempo $T^* \geq T_{50}^p$. Neste instante, uma estimativa

$$\begin{aligned} \hat{c}_e^{p*} = \hat{c}_e^p(T^*) &= 750\hat{\alpha} e^{-\hat{\alpha} T^*} - 6750\hat{\alpha} e^{-9\hat{\alpha} T^*} + \\ &+ 6000\hat{\alpha} e^{-10\hat{\alpha} T^*} \end{aligned} \quad (3.13)$$

de $c_e^p(T^*)$ está disponível e a estimativa $\hat{\gamma}$ para γ pode ser calculada resolvendo, em ordem a γ , a seguinte equação:

$$z^p(T^*) = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{\tilde{c}_e^p(T^*)}{10} \right)^\gamma} \quad (3.14)$$

o que resulta em:

$$\hat{\gamma} = \frac{\log\left(\frac{97.7}{z^p(T^*)} - 1\right)}{\log\left(\frac{\tilde{c}_e^{p*}}{10}\right)}. \quad (3.15)$$

B. Estimação dos parâmetros η e m

Para obter estimativas para os parâmetros η and m , administra-se uma dose constante de $0.002\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ de *remifentanil*, a partir do instante tempo T^* . A resposta no domínio das frequências para a concentração de efeito do fármaco *remifentanil* é, de acordo com a equação (2.10) do Capítulo 2, dada por:

$$C_e^r(s) = \frac{6\eta^3}{(s + \eta)(s + 2\eta)(s + 3\eta)} \frac{0.002}{s} e^{-sT^*}, \quad (3.16)$$

que corresponde à resposta no domínio do tempo

$$c_e^r(t) = \begin{cases} 0, & t < T^* \\ \frac{(-3e^{-\eta(\Delta t)} + 3e^{-2\eta(\Delta t)} - e^{-3\eta(\Delta t)} + 1)}{500}, & t \geq T^* \end{cases} \quad (3.17)$$

onde $\Delta t = t - T^*$.

De acordo com a prática clínica, juntamente com a dose constante de *remifentanil*, é administrada uma dose constante de $3\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ de *propofol*. A correspondente resposta no domínio das frequências para a concentração de efeito do *propofol* é dada por:

$$\tilde{C}_e^p(s) = \frac{90\alpha^3}{(s + \alpha)(s + 9\alpha)(s + 10\alpha)} \frac{3}{s} e^{-sT^*}. \quad (3.18)$$

Isto deve ser adicionado à concentração de efeito do *propofol* induzida pelo bólus, a fim de obter a resposta conjunta:

$$C_e^p(s) = \frac{90\alpha^3}{(s+\alpha)(s+9\alpha)(s+10\alpha)} \left(600 + \frac{3}{s}e^{-sT^*}\right) \quad (3.19)$$

ou, no domínio do tempo:

$$c_e^p(t) = \mathcal{L}^{-1}[C_e^p(s)]. \quad (3.20)$$

Assim, da equação (2.16) do Capítulo 2 pode-se concluir que o valor do nível de BIS é dado por:

$$z(t) = \begin{cases} z^p(t), & t < T^* \\ \frac{97.7}{1 + \left(\frac{c_e^p(t)}{10} + m \frac{c_e^r(t)}{0.01}\right)^{\hat{\gamma}}}, & t \geq T^* \end{cases}.$$

Agora, lendo os valores $z(t')$ e $z(t'')$ da resposta do BIS para dois instantes de tempo próximos t' e $t'' \geq T^*$ obtém-se:

$$z(t') \approx \frac{97.7}{1 + \left(\frac{\hat{c}_e^p(t')}{10} + m \frac{c_e^r(t')}{0.01}\right)^{\hat{\gamma}}} \quad (3.21)$$

e

$$z(t'') \approx \frac{97.7}{1 + \left(\frac{\hat{c}_e^p(t'')}{10} + m \frac{c_e^r(t'')}{0.01}\right)^{\hat{\gamma}}} \quad (3.22)$$

onde $\hat{c}_e^p(t')$ e $\hat{c}_e^p(t'')$ são os valores estimados para a concentração de efeito do *propofol* obtidos por substituição do parâmetro α pela sua estimativa, $\hat{\alpha}$, em (3.8).

As equações (3.21) e (3.22) permitem calcular valores aproximados para $mc_e^r(t')$ e $mc_e^r(t'')$, com base nos quais podem ser obtidas estimativas $\hat{m}$ para m e $\hat{\eta}$ para η . De facto, depois de alguns cálculos, obtém-se:

$$mc_e^r(t') \approx 0.01 \left[\left(\frac{97.7}{z(t')} - 1 \right)^{\frac{1}{\hat{\gamma}}} - \frac{\hat{c}_e^p(t')}{10} \right] =: a \quad (3.23)$$

e

$$mc_e^r(t'') \approx 0.01 \left[\left(\frac{97.7}{z(t'')} - 1 \right)^{\frac{1}{\gamma}} - \frac{\hat{c}_e^p(t'')}{10} \right] =: b \quad (3.24)$$

(onde, para maior simplificação, os valores do membro direito das equações (3.23) e (3.24) foram designados por a e b , respetivamente).

Agora, decorre de (3.23) e (3.24) que

$$\frac{c_e^r(t')}{c_e^r(t'')} \approx \frac{a}{b}, \quad (3.25)$$

onde as expressões para $c_e^r(t')$ e $c_e^r(t'')$ podem ser obtidas a partir de (3.17). Portanto, resolvendo a equação (3.25) em ordem a η , obtém-se uma estimativa $\hat{\eta}$ para este parâmetro. Mais concretamente, decorre de (3.17) e (3.25) que:

$$\frac{-3e^{-\eta(t'-T^*)} + 3e^{-2\eta(t'-T^*)} - e^{-3\eta(t'-T^*)} + 1}{-3e^{-\eta(t''-T^*)} + 3e^{-2\eta(t''-T^*)} - e^{-3\eta(t''-T^*)} + 1} = \frac{a}{b}. \quad (3.26)$$

Com o propósito de simplificar a solução de (3.26), pode tomar-se t'' de forma que $t'' - T^* = 2\theta$, onde $\theta := t' - T^*$.

Definindo $r = e^{-\eta\theta}$, (3.26) pode ser reformulada como:

$$-3r + 3r^2 - r^3 + 1 = \frac{a}{b}(-3r^2 + 3r^4 - r^6 + 1), \quad (3.27)$$

ou, equivalentemente:

$$\frac{a}{b}r^6 - 3\frac{a}{b}r^4 - r^3 + (3\frac{a}{b} + 3)r^2 - 3r - (\frac{a}{b} - 1) = 0. \quad (3.28)$$

A equação (3.28) pode ser simplificada para

$$(r - 1)^3 \left(\frac{a}{b}(r + 1)^3 - 1 \right) = 0$$

resultando as raízes cúbicas

$$r = 1 \quad \vee \quad r = \sqrt[3]{\frac{b}{a}} - 1.$$

Escolhendo "convenientemente" θ (pois $t'' = t' + \theta$) de forma a ter-se $a < b < 8a$, garante que

$$0 < r^* = \sqrt[3]{\frac{b}{a}} - 1 < 1$$

podendo escrever-se a estimativa para η , $\hat{\eta}$, através da fórmula:

$$\hat{\eta} = -\frac{1}{\theta} \ln \left(\sqrt[3]{\frac{b}{a}} - 1 \right) = \ln \left(\frac{\sqrt[3]{a}}{\sqrt[3]{b} - \sqrt[3]{a}} \right). \quad (3.29)$$

Finalmente, usando (3.24), obtém-se a estimativa:

$$\hat{m} = \frac{b}{\hat{c}_e^r(t'')} , \quad (3.30)$$

onde $\hat{c}_e^r(t'')$ é dado por (3.17) com $\eta = \hat{\eta}$ e $t = t''$.

Assim, esta técnica de estimação dos 4 parâmetros está finalizada no instante de tempo t'' .

Em termos de automatização e medição da variável fisiológica, este processo é análogo ao do NMB, criando-se todas as condições favoráveis à aplicação de estratégias de controlo.

Ao contrário do que se verificou na Secção 3.1, aqui não houve a possibilidade da recolha de dados clínicos para ilustração da eficácia do modelo de estimação desenvolvido. Isto deve-se ao facto de, atualmente, na tabela disponível de casos reais não haver uma correspondência entre os parâmetros identificados para o modelo proposto em [51] e os dados dos casos reais que serviram de base a tal identificação (feita *off-line*). Assim, para validar o modelo e o procedimento de estimação dos parâmetros propostos, considera-se a já referida tabela de parâmetros para a criação de pacientes simulados, vistos como os pacientes "reais", aos quais se aplicam os procedimentos de modelação e estimação propostos *.

O desempenho deste procedimento é avaliado por comparação entre as respostas do paciente "real" e as respostas do paciente "estimado", quando administradas as mesmas

*Por esta mesma razão de ausência de uma base de dados para os valores dos parâmetros do novo modelo para o BIS, obtidos em ambiente clínico, não foi possível efetuar a majoração dos respetivos erros de estimação. No entanto, a estratégia a seguir seria a mesma que no caso do NMB.

doses de *propofol* e *remifentanil* a ambos os pacientes. Foram escolhidos aleatoriamente 4 casos da referida base de dados.

De modo a tornar esta situação o mais real possível, o sinal da resposta do paciente simulado contém ruído, que é filtrado em tempo real.

Assim como no caso do NMB, os resultados obtidos, ilustrados nas Figuras 3.5, 3.6, 3.7 e 3.8 sugerem também um bom desempenho da técnica de estimação de parâmetros proposta.

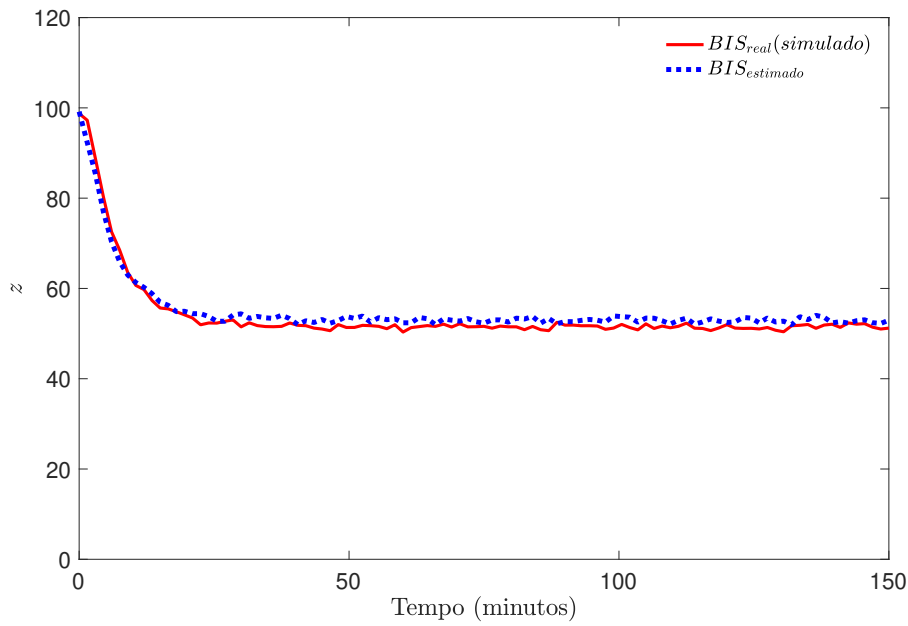


FIGURA 3.5: Caso 1 – Comparação entre a resposta “real” de um paciente e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 8.5 \mu g / Kg / min$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 8.5 \times 10^{-4} \mu g / Kg / min$).

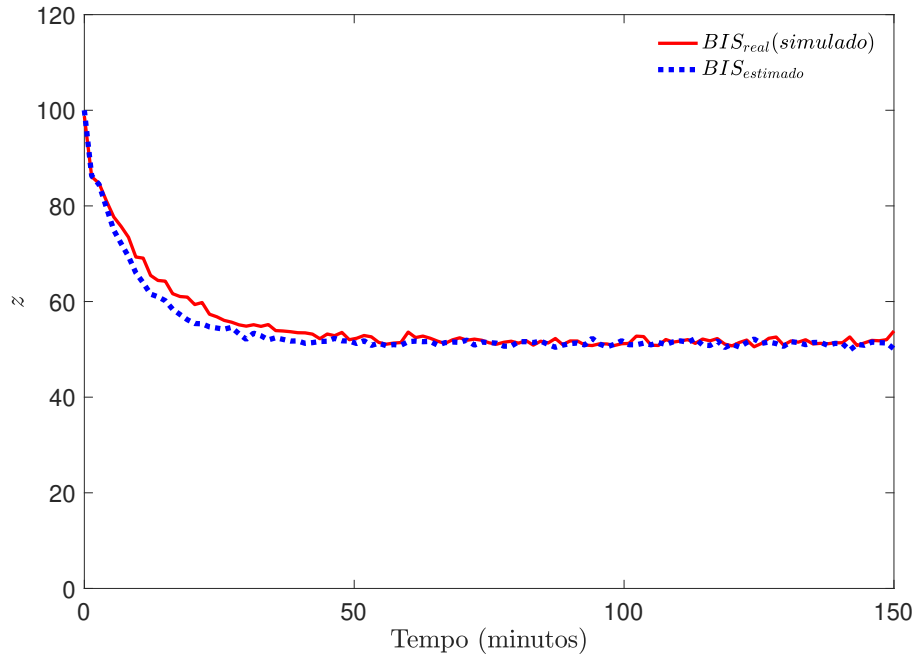


FIGURA 3.6: Caso 2 – Comparação entre a resposta de um paciente "real" e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 7.6 \mu g / Kg / min$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 7.6 \times 10^{-4} \mu g / Kg / min$).

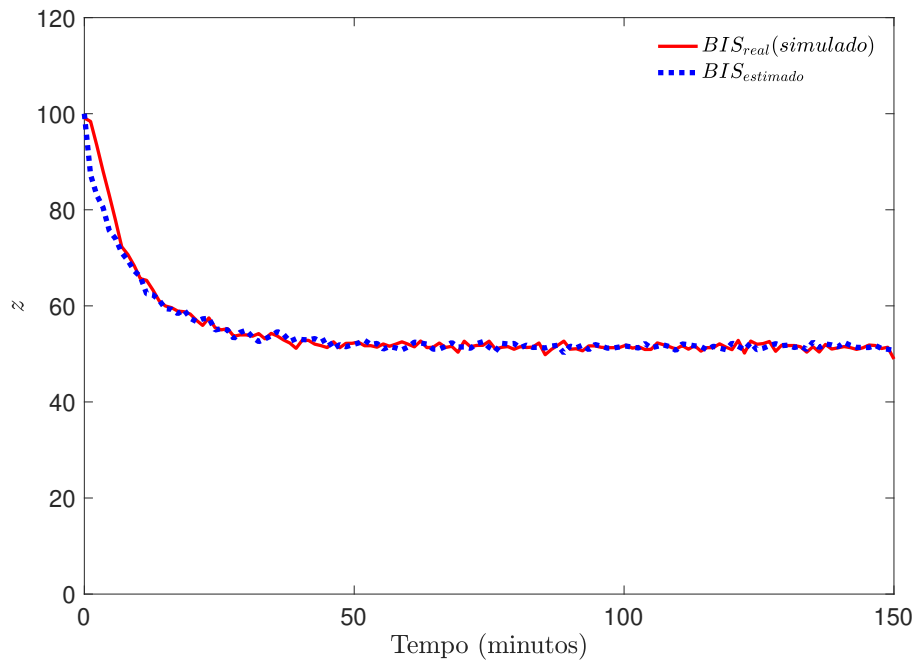


FIGURA 3.7: Caso 3 – Comparação entre a resposta "real" de um paciente e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 8.1 \mu g / Kg / min$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 8.1 \times 10^{-4} \mu g / Kg / min$).

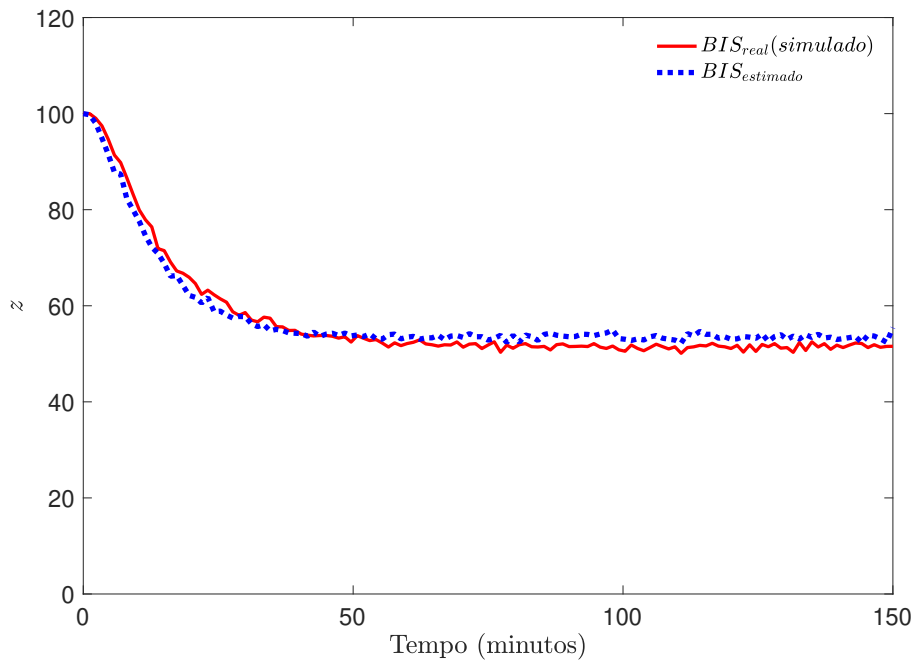


FIGURA 3.8: Caso 4 – Comparação entre a resposta “real” de um paciente e a resposta do modelo estimado correspondente para o mesmo perfil de infusão de fármacos ($u_p^{real} = u_p^{estimado} = 8.3 \mu g/Kg/min$; $u_r^{real} = u_r^{estimado} = 8.3 \times 10^{-4} \mu g/Kg/min$).

Como era esperado, a filtragem não elimina o ruído na sua totalidade, daí que a resposta do paciente “real” apresenta componentes de ruído, embora de baixa intensidade. Ainda assim, como se pode ver, o método é satisfatório e será à frente usado como base para implementar estratégias de controlo automático.

Capítulo 4

Controlo do NMB

4.1 Controlo baseado num modelo populacional

Embora o objetivo desta tese seja o desenvolvimento de estratégias de controlo personalizadas, nesta secção começa-se por analisar um esquema de controlo para um modelo populacional. Este modelo é dado por (2.1) e (2.4), tomando para valores de α e γ os correspondentes valores médios, $\alpha^* = 0.0307$ e $\gamma^* = 1.8499$, calculados a partir dos valores disponíveis na já mencionada base de dados do projeto GALENO. Uma vez que os casos recolhidos nesta base de dados são representativos da variabilidade existente entre diferentes pacientes, o modelo aqui utilizado pode ser considerado como um modelo populacional.

TABELA 4.1: Valores dos parâmetros do modelo (2.1) e (2.4) com α e γ médios.

Parâmetro	Valor	Unidade
k_1	1	min^{-1}
k_2	4	min^{-1}
k_3	10	min^{-1}
α	0.0307	-
r_0	100	%
C_{50}	1	$\mu\text{g.mL}^{-1}$
γ	1.8499	-

Para obter e manter constante o nível de NMB desejado será aqui utilizado um método baseado no *Target Controlled Infusion* (TCI), por inversão do modelo em estado estacionário, combinado com um procedimento de colocação de polos através da realimentação estática do estado para acelerar a convergência. Este método assume que todas as variáveis do estado podem ser medidas (ou calculadas), o que corresponde a uma hipótese não realista.

Esta desvantagem pode ser superada com a incorporação de um observador de estado para estimar as variáveis que são usadas no esquema de controlo.

4.1.1 Caso 1 – Medição total do estado

Como mencionado, começa-se por considerar um esquema de controlo TCI combinado com realimentação do estado, assumindo que o estado do sistema é conhecido.

A ideia do controlador TCI é encontrar um valor da dose de infusão constantemente igual a um valor de referência:

$$u(t) \equiv u_{ref} \quad (4.1)$$

de modo a conseguir o seguimento assintótico do nível desejado para o NMB (r_{ref}), isto é:.

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} r(t) = r_{ref} \quad (4.2)$$

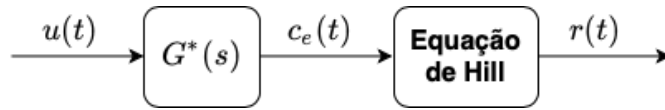


FIGURA 4.1: Modelo simplificado para o efeito do *rocuronium* no NMB. $G^*(s)$ é a função de transferência da parte linear do modelo para $\alpha = \alpha^*$.

Para encontrar o valor constante adequado para a dose, o primeiro passo é inverter a equação de Hill. O valor de referência de concentração de efeito desejado, $c_{e ref}$, pode ser calculado igualando o nível de NMB a r_{ref} e resolvendo a equação de Hill (2.4) em ordem a $c_e(t)$. Mais concretamente, de:

$$r_{ref} = \frac{100}{1 + (c_e(t))^{\gamma^*}} \quad (4.3)$$

obtém-se

$$c_e = c_{e ref} = \left(\frac{100 - r_{ref}}{r_{ref}} \right)^{1/\gamma^*}. \quad (4.4)$$

O valor escolhido para r_{ref} ao longo desta tese é do 10%, uma vez que é um valor típico para uma vasta gama de cirurgias. Assim:

$$c_{e ref} = 9^{1/\gamma^*} = 9^{1/1.8499} \approx 3.3 \mu g/mL. \quad (4.5)$$

De seguida, procede-se à inversão da parte linear do sistema ($G^*(s)$) em estado estacionário de modo a que se verifique:

$$u^{ss} = u_{ref} \Rightarrow c_e^{ss} = c_{e ref} . \quad (4.6)$$

Uma vez que a função de transferência $G^*(s)$ é estável e tem ganho estático $G^*(0) = 1$, um método simples para alcançar o valor desejado de $c_{e ref}$ é administrar a seguinte dose constante de *rocuronium*:

$$u(t) \equiv u^{ss} = \frac{1}{G(0)} c_e^{ss} = c_{e ref} / \text{min} \approx 3.3 \mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min} . \quad (4.7)$$

Os resultados obtidos com a estratégia de TCI estão ilustrados nos seguintes gráficos:

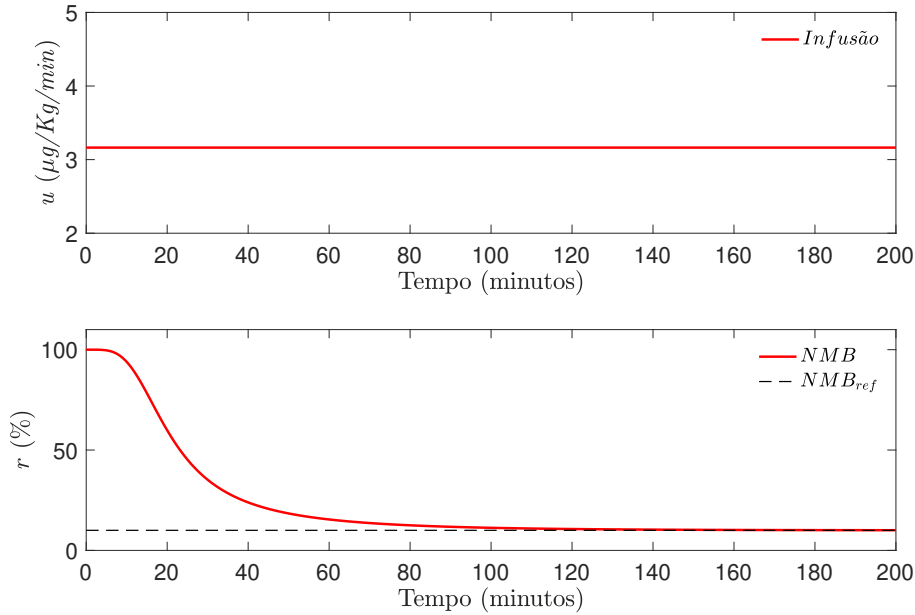


FIGURA 4.2: Dose de infusão e respetiva resposta do NMB para o modelo populacional.

Como se pode ver, o nível de NMB converge para o nível de referência desejado de 10%, mas com um tempo de assentamento* elevado. Ou seja, com uma convergência lenta.

Substituindo em (2.1) os parâmetros pelos valores da Tabela 4.1, verifica-se que a função de transferência $G^*(s)$ tem a seguinte forma:

*O tempo de assentamento é o tempo necessário para a resposta do NMB (ou do BIS) atingir e permanecer no seu valor de referência.

$$G^*(s) = \frac{0.0012}{(s + 0.0307)(s + 0.1228)(s + 0.3070)} . \quad (4.8)$$

Esta função de transferência não tem zeros e tem 3 polos, nomeadamente: $s_1 = -k_1\alpha = -0.0307$, $s_2 = -k_2\alpha = -0.1228$ e $s_3 = -k_3\alpha = -0.3070$. A convergência lenta é explicada pelo facto de o polo dominante $s_1 = -0.0307$ ser lento.

Assim, uma possível estratégia para contornar este problema será controlar o sistema combinando o esquema TCI *standard* com colocação de polos usando uma realização de espaço de estados de $G^*(s)$. Numa primeira abordagem, optou-se por colocar um polo triplo mais rápido num valor real $p < 0$.

Para tal, é considerada a realização de espaço de estados (2.6) com o esquema de realimentação de estado, ilustrado na Figura 4.3.

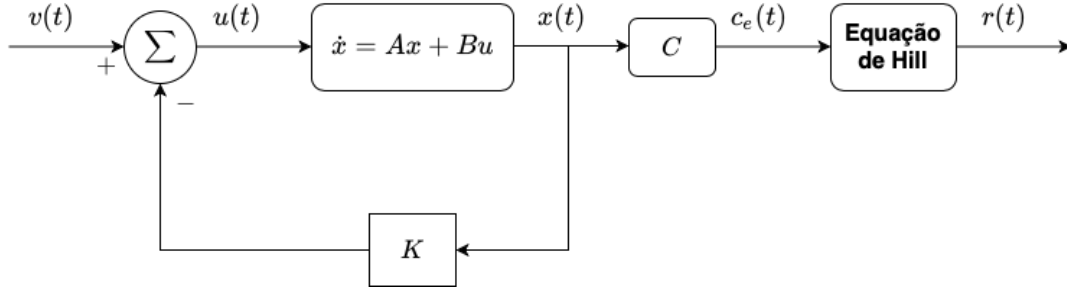


FIGURA 4.3: Esquema do controlador TCI com colocação de polos para seguimento de referência do NMB.

Considerando este esquema, obtém-se uma nova lei de controlo e uma nova variável de controlo, v . Mais concretamente, toma-se

$$u = -Kx + v \quad (4.9)$$

onde K é tal que a matriz de malha fechada $A_{mf} = A - BK$ tem 3 valores próprios iguais a p . Isto origina um sistema de espaço de estados em malha fechada com a forma:

$$\begin{cases} \dot{x} = (A - BK)x + Bv \\ c_e = Cx, \end{cases} \quad (4.10)$$

cujas função de transferência é:

$$G_{mf}(s) = C(sI - (A - BK))^{-1}B . \quad (4.11)$$

Neste esquema a variável de controlo v tem um valor que precisa de ser ajustado de modo a atingir o valor desejado para o NMB, $r_{ref} = 10\%$, mas com convergência mais rápida.

Para obter o valor de estado estacionário de c_{eref} considera-se

$$v(t) \equiv \frac{1}{G_{mf}(0)} c_{eref}. \quad (4.12)$$

A dose de infusão u é dada por $u = v - Kx$.

A matriz de ganho de realimentação, K , pode ser determinada tendo em consideração o polinómio característico desejado em malha fechada. No caso de se pretender um polo triplo em $s = +p$, este polinómio característico é dado por:

$$p(s) = (s - p)^3 = s^3 - 3ps^2 + 3p^2s - p^3, \quad (4.13)$$

sendo a correspondente matriz em malha fechada:

$$A_{mf} = \begin{bmatrix} 3p & -3p^2 & p^3 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.14)$$

A partir da matriz do sistema (2.7), vem

$$A_{mf} = \begin{bmatrix} -0.4605 & -0.0509 & -0.0012 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \underbrace{\begin{bmatrix} k_1 & k_2 & k_3 \end{bmatrix}}_K \quad (4.15)$$

de onde resulta:

$$K = \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & k_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -15\alpha - 3p & -54\alpha^2 + 3p^2 & -40\alpha^3 - p^3 \end{bmatrix}, \quad (4.16)$$

com $\alpha = \alpha^*$.

Aplicando agora o mesmo procedimento TCI, que anteriormente, mas para o sistema com realimentação do estado ((4.10) e (4.16)), com a entrada v , obtém-se o valor constante de v que corresponde ao valor referência de c_{eref} :

$$v(t) \equiv v_{ref} = \frac{1}{G_{mf}(0)} c_{eref} = \frac{c_{eref}}{-40\alpha^3/p^3} = \frac{p^3}{-40\alpha^3} c_{eref},^* \quad (4.17)$$

*Note-se que $\frac{p^3}{-40\alpha^3}$ corresponde à razão entre os produtos dos novos polos e dos polos antigos.

com $\alpha = \alpha^*$.

Por sua vez, a dose a ser administrada ao paciente é calculada a partir da lei de realimentação:

$$\tilde{u}(t) = v(t) - Kx(t) = \frac{p^3}{-40\alpha^3} c_{e ref} - Kx(t) \quad (4.18)$$

juntamente com imposição da não negatividade de u :

$$u(t) = \max(0, \tilde{u}(t)). \quad (4.19)$$

A Figura 4.4 mostra a resposta do modelo populacional para a dose de *rocuronium* calculada usando a estratégia de controlo com aceleração da convergência, por reposicionamento dos três polos em $p = -0.2780$, bem como a resposta daquele modelo à dose calculada em (4.7).

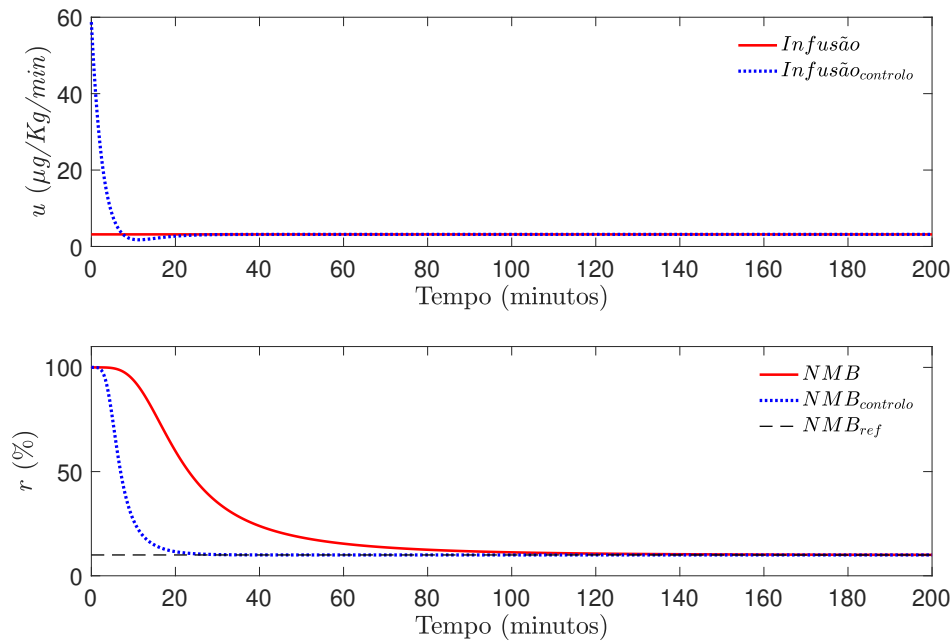


FIGURA 4.4: Resposta do NMB do modelo populacional à estratégia de controlo TCI com colocação de polos.

Como esperado, o tempo de assentamento é muito menor quando o polo triplo p é colocado em -0.2780 . Porém, também como esperado, a correspondente dose inicial de *rocuronium* é maior.

Para verificar a influência dos valores escolhidos para o polo triplo p , apresentam-se a seguir, na Figura 4.5, os resultados obtidos para o NMB para diferentes valores de p . Mostram-se também, na Figura 4.6, as repetivas doses de infusão.

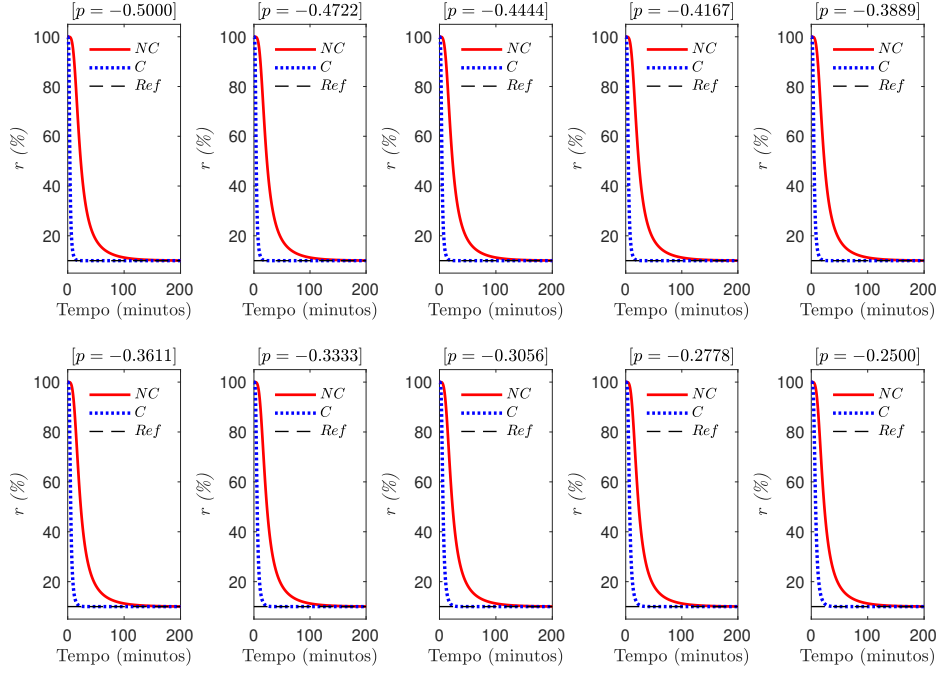


FIGURA 4.5: Resposta do NMB para vários valores de p . As curvas NC correspondem ao caso em que não há colocação de polos, enquanto que as curvas C correspondem à colocação de um polo triplo no valor de p indicado. A linha Ref indica o valor de referência para o NMB.

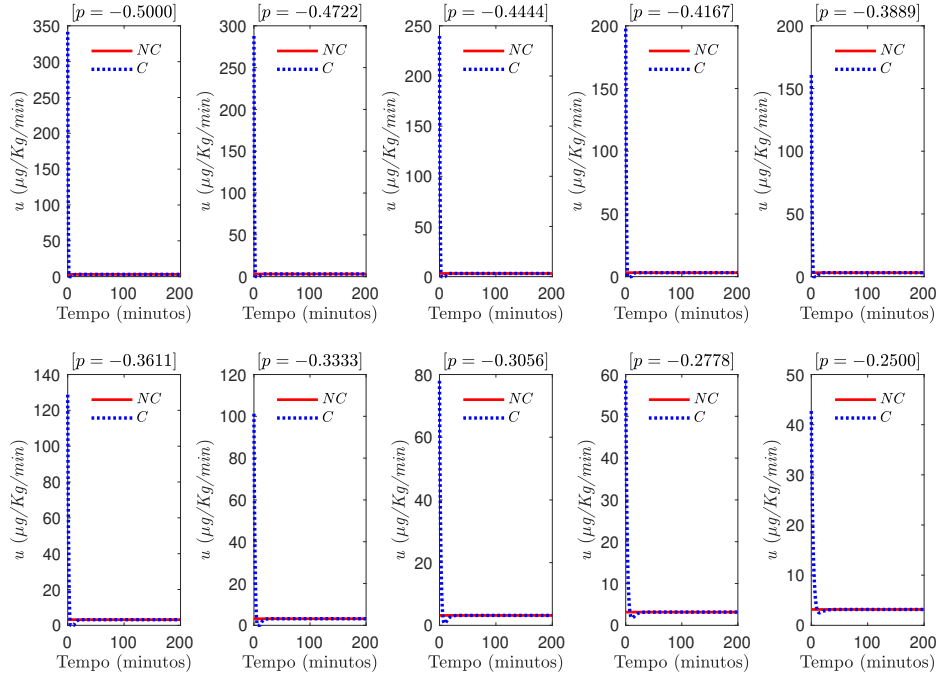


FIGURA 4.6: Dose de infusão para vários valores de p correspondente às respostas da Figura 4.5.

Relativamente à Figura 4.5, verifica-se que, como esperado, quando o polo triplo está mais próximo de zero, maior é o tempo de assentamento.

Na Figura 4.6, embora a escala não seja a mesma em todos os gráficos, pode-se verificar que a dose inicial é maior para os polos mais rápidos. O mesmo se aplica à dose total.

Portanto, deve haver um compromisso entre a velocidade de convergência e a quantidade de fármaco usada, o que motiva um estudo da influência dos polos no comportamento do sistema. Em particular, vai-se verificar a influência que os polos da malha fechada têm sobre a dose total de infusão,

$$D(p) = \sum_i u(t_i),^* \quad (4.20)$$

o erro de seguimento,

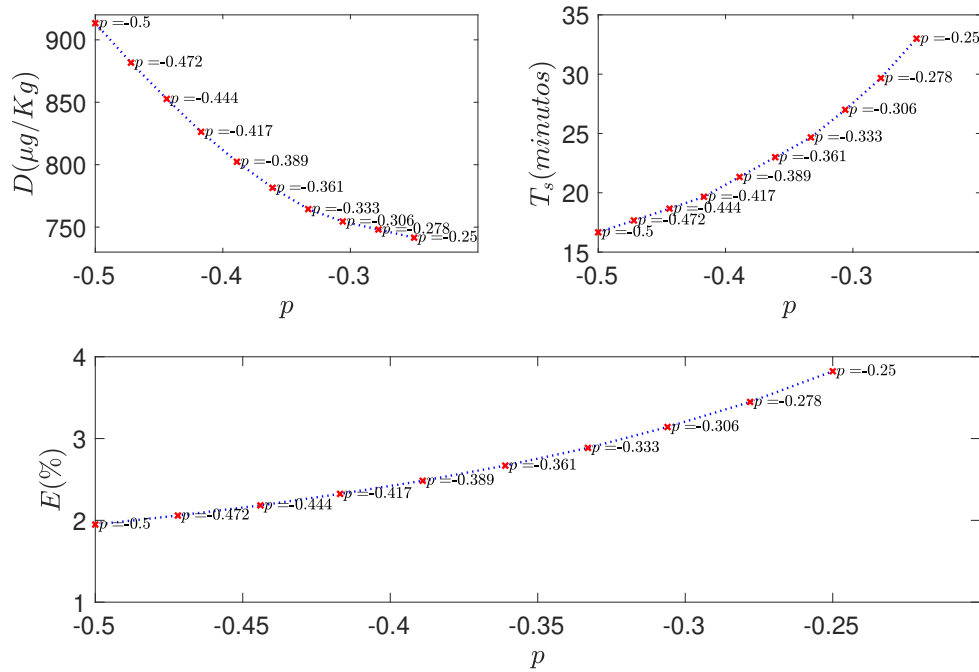
$$E(p) = \sum_i |r(t_i) - r_{ref}| \quad (4.21)$$

e tempo de assentamento,

$$T_s = T_s(p) \quad (4.22)$$

Para os valores de p anteriormente considerados (c.f. Figuras 4.5 e 4.6) obtém-se os gráficos da Figura 4.7.

*Aqui os instantes t_i correspondem aos instantes da discretização do tempo exigida para implementar computacionalmente os procedimentos em causa.

FIGURA 4.7: Dose total, tempo de assentamento e erro de seguimento em função de p .

Como esperado, a dose total aumenta quando p diminui. Por sua vez, o tempo de assentamento e o erro de seguimento diminuem quando p diminui.

Deste modo, para escolher um valor ótimo para p , define-se uma função de custo $F(p)$, a minimizar, dada por:

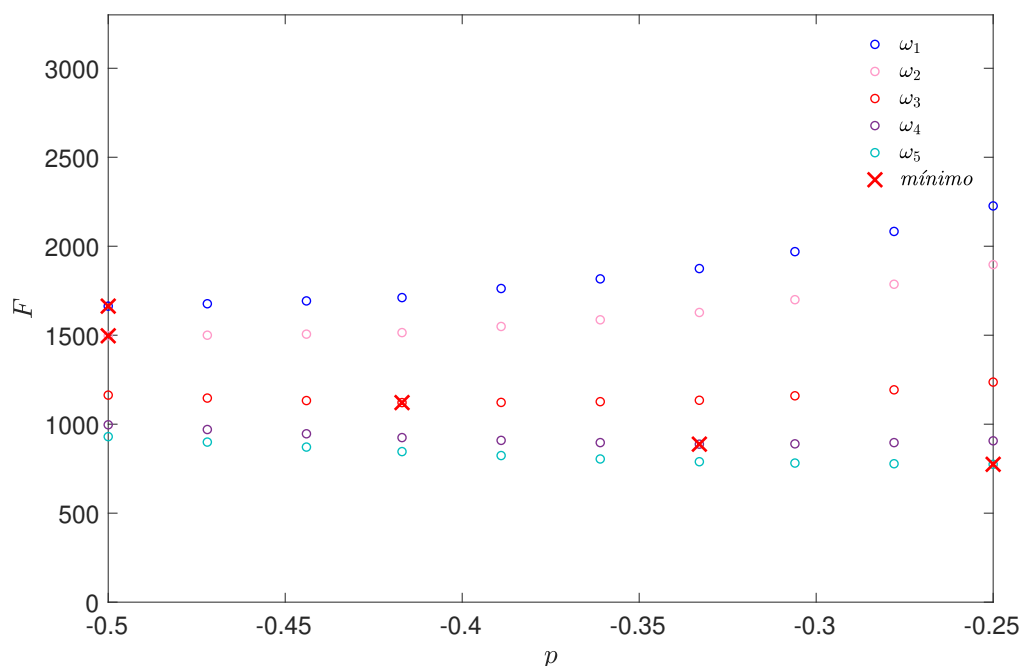
$$F(p) = \omega D(p) + T_s(p), \omega > 0. \quad (4.23)$$

Esta função de custo depende de um parâmetro ω , a ser ajustado conforme a penalização que se pretenda atribuir à utilização de doses elevadas de fármaco ou ao pior desempenho do seguimento do valor de referência do NMB.

Os diferentes valores ω_i de ω considerados encontram-se na Tabela 4.2

TABELA 4.2: Valores considerados para os pesos ω_i .

Peso	Valor
ω_1	45
ω_2	35
ω_3	15
ω_4	5
ω_5	1

FIGURA 4.8: Função de custo F para os diferentes valores de ω .

Analisando a Figura 4.8 onde se consideram os diferentes valores do peso ω , verifica-se que (para cada ω) a função de custo é mínima para os valores de p correspondentes aos pontos do gráfico assinalados com uma cruz a vermelho.

A Tabela 4.3 resume os resultados obtidos:

TABELA 4.3: Valores de p que minimizam $F(p)$ para diferentes valores do peso ω .

ω_i	Polo ótimo
45	-0.5000
35	-0.5000
15	-0.4170
5	-0.3330
1	-0.2500

Como seria de esperar, tendo em conta que um maior valor do peso ω corresponde a atribuir uma maior importância a doses baixas em detrimento do tempo de assentamento, concluiu-se que para valores elevados de ω os polos devem ser colocados num valor de p mais próximo de zero.

As respostas do NMB, bem como as doses correspondentes obtidas usando a lei de controlo dada em (4.18) e (4.19) estão representadas na Figura 4.9 e Figura 4.10.

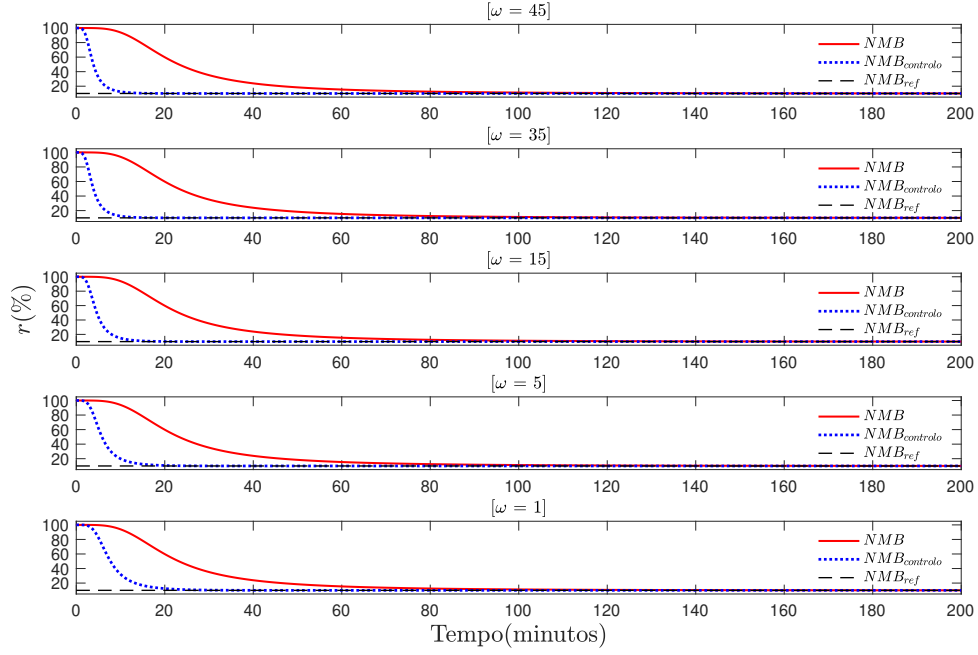


FIGURA 4.9: Seguimento do nível de NMB de referência para os valores ótimos de p correspondentes aos diferentes valores de ω considerados. As curvas contínuas representam as respostas do NMB quando não há colocação de polos, enquanto que as curvas ponteadas representam as respostas do NMB com colocação de polos. A curva a tracejado corresponde ao nível de referência para o NMB.

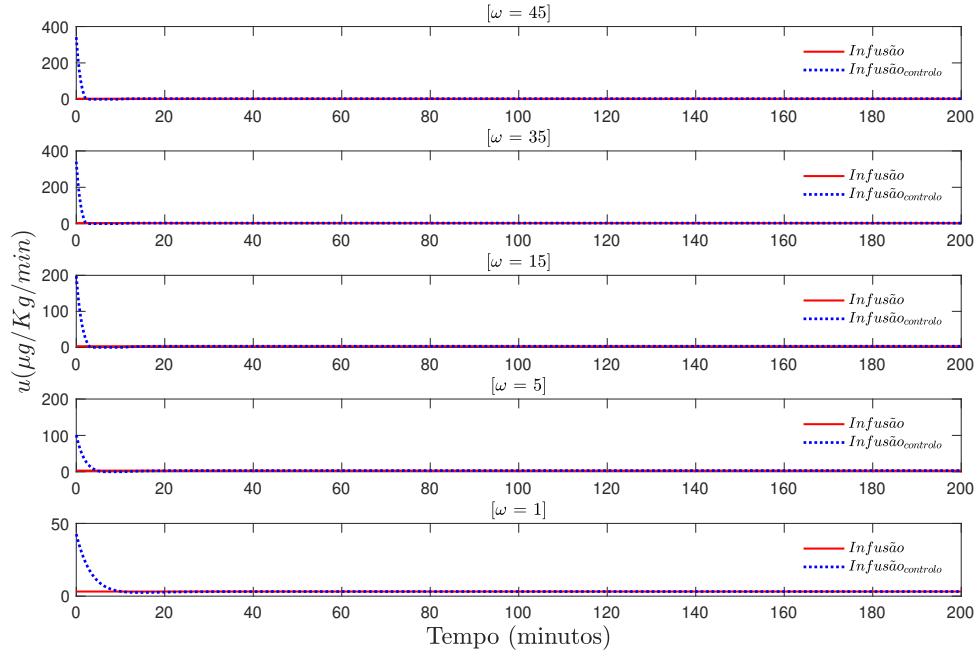


FIGURA 4.10: Doses de rocuronium para os valores ótimos de p correspondentes aos diferentes valores de ω considerados na Figura 4.9.

4.1.2 Caso 2 – Estimação do estado por um observador

Na prática, o procedimento proposto na subsecção anterior não pode ser aplicado, uma vez que pressupõe que todas as componentes do estado estão disponíveis para medição, o que não é o caso.

Uma maneira óbvia de superar esta desvantagem é introduzir um observador do estado no procedimento da aceleração da convergência. O esquema resultante usado para melhorar a resposta para o efeito de *rocuronium* no NMB é apresentado no diagrama de blocos da Figura 4.11. Note-se que, apesar do sinal medido ser o nível de NMB, $r(t)$, a concentração de efeito, $c_e(t)$, pode ser obtida por inversão da equação de Hill.

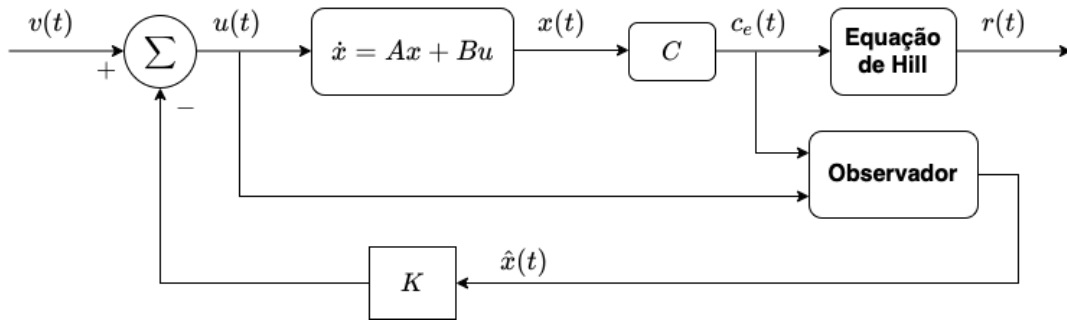


FIGURA 4.11: Esquema para colocação de polos com base na estimação do estado por um observador.

O sistema com observador produz uma estimativa $\hat{x}$ do estado original do sistema x , com a dinâmica:

$$\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + Bu + L(c_e - C\hat{x}) \quad (4.24)$$

onde a matriz de ganhos L é calculada de forma a que os polos do observador sejam mais rápidos do que os polos dominantes do sistema.

Considerando o controlador da subsecção anterior, o conjunto controlador-observador pode ser descrito pelas equações:

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A - BK & BK \\ 0 & A - LC \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ e \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B \\ 0 \end{bmatrix} v \quad (4.25)$$

$$\begin{bmatrix} c_e \\ \hat{x} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C & 0 \\ I & -I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ e \end{bmatrix} \quad (4.26)$$

Portanto, a concentração de efeito c_e correspondente à variável de controlo v pode ser obtida no domínio das frequências como:

$$\begin{aligned} C_e(s) = & C[(sI - (A - BK))^{-1}x(0) + \\ & + (sI - (A - BK))^{-1}BK(sI - (A - LC))^{-1}e(0)] + \\ & + G_{mf}(s)V(s) \end{aligned} \quad (4.27)$$

onde $C_e(s)$ e $V(s)$ são as transformadas de Laplace de $c_e(t)$ e $v(t)$, respetivamente, e

$$G_{mf}(s) = C(sI - (A - BK))^{-1}B. \quad (4.28)$$

Devido à estabilidade das matrizes $(A - BK)$ e $(A - LC)$, juntamente com a estabilidade da função de transferência $G_{mf}(s)$, o valor em estado estacionário, c_e^* , da concentração de efeito $c_e(t)$ correspondente a um degrau de amplitude V^* na entrada $v(t)$ pode ser calculado usando o Teorema do Valor Final (TVF), isto é:

$$\begin{aligned} c_e^* = \lim_{s \rightarrow 0} sC_e(s) &= \lim_{s \rightarrow 0} \{sC[(sI - (A - BK))^{-1}x(0) + \\ & + (sI - (A - BK))^{-1}BK(sI - (A - LC))^{-1}e(0)] + sG_{mf}(s)\frac{V^*}{s}\} = \\ &= G_{mf}(0)V^* \end{aligned} \quad (4.29)$$

Portanto, o valor desejado $c_{e\,ref} = 3.3\mu g/mL$ para a concentração de efeito (correspondente ao nível de NMB de referência de 10%) pode ser obtido e mantido tomando

$$v(t) \equiv V^* = \frac{1}{G_{mf}(0)}c_{e\,ref} \quad (4.30)$$

que coincide com o valor de $v(t)$ obtido em (4.17).

A correspondente dose de infusão é então dada por:

$$u(t) = \max\{0, \tilde{u}(t)\} \quad (4.31)$$

onde

$$u(t) \equiv V^* - K\hat{x}(t) \quad (4.32)$$

de acordo com o esquematizado na Figura 4.11.

De seguida, apresentam-se duas simulações para ilustrar o desempenho do esquema proposto. Na Figura 4.12, são apresentados resultados da simulação para diferentes situações comparando a administração do fármaco segundo as leis de controlo dadas por (4.7), (4.18) e (4.19) com o caso em que o fármaco é administrado usando a lei de controlo (4.32) baseada no estado estimado.

Nestas simulações, a matriz de ganhos L do observador foi calculada usando a fórmula de Ackermann de modo a que os 3 polos do observador fossem todos iguais a -0.3330 , tendo-se obtido:

$$L = \begin{bmatrix} -0.0035 \\ 0.0139 \\ 0.3663 \end{bmatrix} 10^3$$

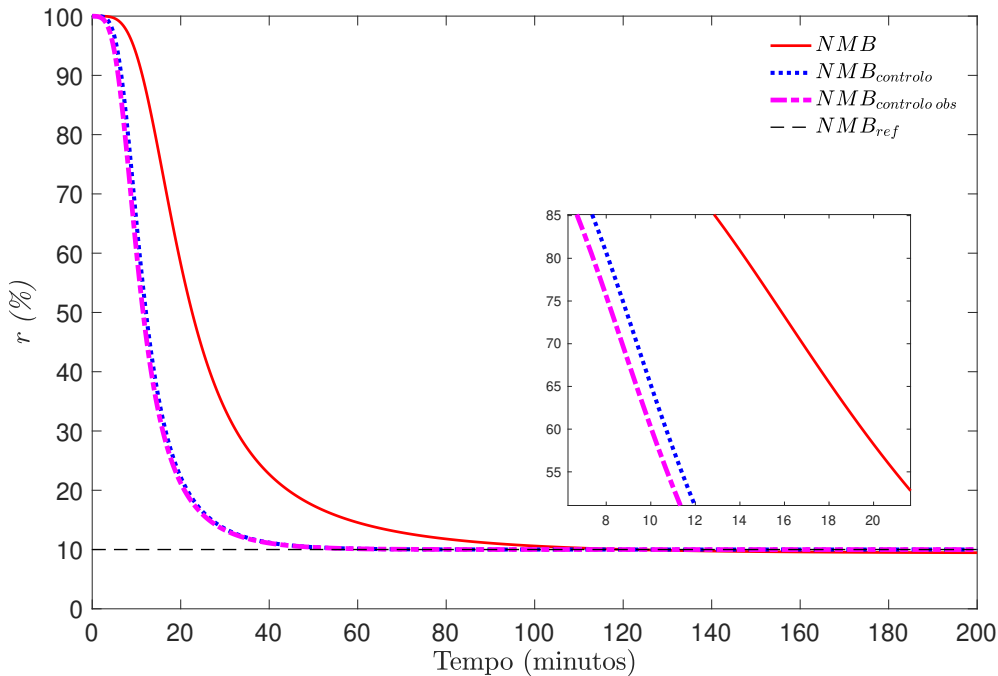


FIGURA 4.12: Resposta do modelo populacional para o NMB sem colocação de polos (linha vermelha), com colocação de polos e medição exata do estado (linha azul) e com colocação de polos e medição do estado (linha magenta).

Estes resultados mostram que o controlo para colocação de polos baseado numa estimativa de estado tem um desempenho muito semelhante ao controlo com total medição do estado.

O estudo levado a cabo nesta secção foi baseado num modelo populacional para ilustrar de forma simplificada as estratégias de controlo consideradas. No que se segue, apresenta-se uma abordagem mais individualizada, que permite obter resultados mais ajustados às características de cada paciente.

4.2 Controlo individualizado

A prática usual de administração intravenosa de fármacos em anestesia geral é por meio de bólus intermitentes e/ou ajuste manual do fluxo dos fármacos por bombas de infusão. Nesses procedimentos, a dosagem do fármaco a ser administrada é principalmente baseada em modelos populacionais, sendo eventualmente ajustada pelos anestesistas considerando as reações do paciente, os protocolos existentes e a sua própria experiência. A Figura 4.13 corresponde a um caso real onde são administrados, por observação, bólus intermitentes de *rocuronium*:

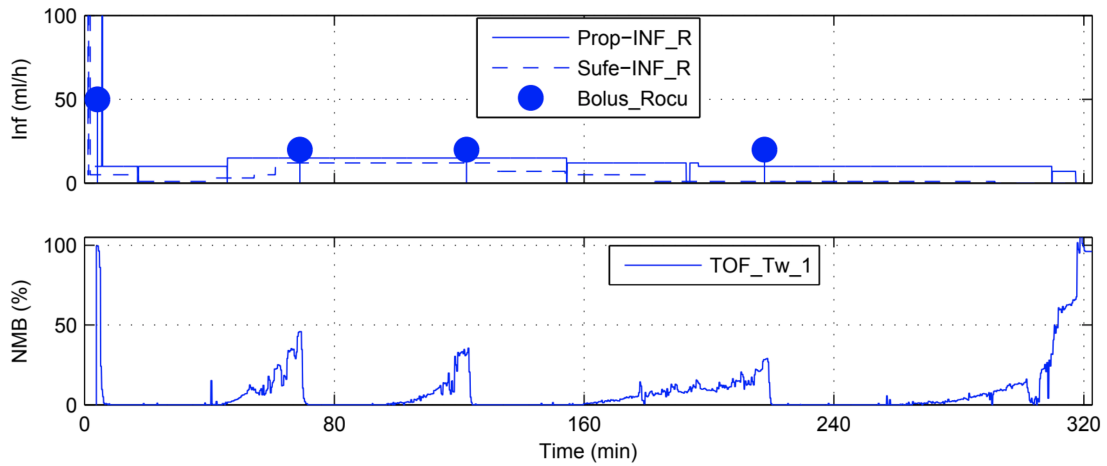


FIGURA 4.13: Caso real recolhido no Hospital Santo António (Porto, Portugal) com administração manual de uma sequência de bólus de *rocuronium* (nesta cirurgia, a manutenção de um nível constante de NMB não era um problema crítico e o bólus inicial administrado foi de $b = 500\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *rocuronium*).

4.2.1 Controlo por inversão do modelo após estimação dos parâmetros

No que se segue, apresenta-se um método de controlo automático em malha aberta para a administração individualizada de *rocuronium* com base no modelo reduzido introduzido na Secção 2.2.1, combinado com o método de estimação dos parâmetros correspondentes, conforme descrito no Capítulo 3. Este método consiste na inversão do modelo em estado estacionário para calcular a dose constante de infusão do fármaco a ser administrada após a conclusão do procedimento de estimação de parâmetros. Como já referido, dado um nível de referência NMB desejado, r^* , e assumindo que os parâmetros do modelo identificados são $(\hat{\alpha}, \hat{\gamma})$, obtém-se o valor de referência c_e^* para a concentração de efeito, resolvendo a equação de Hill,

$$r^* = 10 = \frac{100}{1 + (c_e^*)^{\hat{\gamma}}} \quad (4.33)$$

em ordem a c_e^* . Obtém-se assim uma estimativa $\hat{c}_e^*$ para a concentração de efeito de referência:

$$\hat{c}_e^* = \left(\frac{100 - r^*}{r^*} \right)^{\frac{1}{\hat{\gamma}}}. \quad (4.34)$$

Uma vez que a função de transferência do modelo do *rocuronium* $G(s)$ (ver Secção 2.2) é estável e tem ganho estacionário unitário, a administração de uma dose constante de $u^*(t) \equiv \hat{c}_e^*$, $t \geq t^*$, seguirá o nível de referência do NMB com uma precisão que depende da precisão da estimativa $\hat{\gamma}$ de γ . Aqui t^* corresponde ao tempo da inicialização da infusão constante de *rocuronium* após a administração do bólus, mediante critérios ajustados à prática clínica.

Esta estratégia de combinação de estimação prévia dos parâmetros com o controlo em malha aberta foi testada através de simulações usando alguns casos da base de dados do projeto GALENO (ver Tabela A.1 do Apêndice A). Os parâmetros da base de dados (α , γ), bem como os parâmetros identificados *on-line* ($\hat{\alpha}$, $\hat{\gamma}$) usando o método de estimação proposto na Secção 3.1, são exibidos na Tabela 4.4.

Os parâmetros da base de dados são mostrados apenas para fins de reprodutibilidade dos resultados. Na verdade, como em princípio são considerados desconhecidos, não serão usados para a avaliação do procedimento de estimação proposto. Em vez disso, usa-se esses parâmetros para simular os “pacientes reais” e comparar os resultados da estratégia de controlo com base no procedimento de estimação *on-line* desenvolvido com

TABELA 4.4: Parâmetros da base de dados GALENO *vs* parâmetros identificados para cinco casos de teste.

Paciente	α	$\hat{\alpha}$	γ	$\hat{\gamma}$
P ₁	0.0365	0.0360	2.0734	2.0697
P ₂	0.0223	0.0221	1.2334	1.2327
P ₃	0.0184	0.0180	2.2325	2.2312
P ₄	0.0306	0.0320	1.8290	1.8272
P ₅	0.0455	0.0457	1.0663	1.0657

os resultados obtidos para a mesma estratégia de controlo com base no modelo do paciente médio. Lembre-se que os parâmetros deste modelo populacional são $\alpha^* = 0.0307$ e $\gamma^* = 1.8499$.

Os correspondentes resultados são mostrados na Figura 4.14, onde se pode verificar que o nível de NMB de 10% é obtido com sucesso.

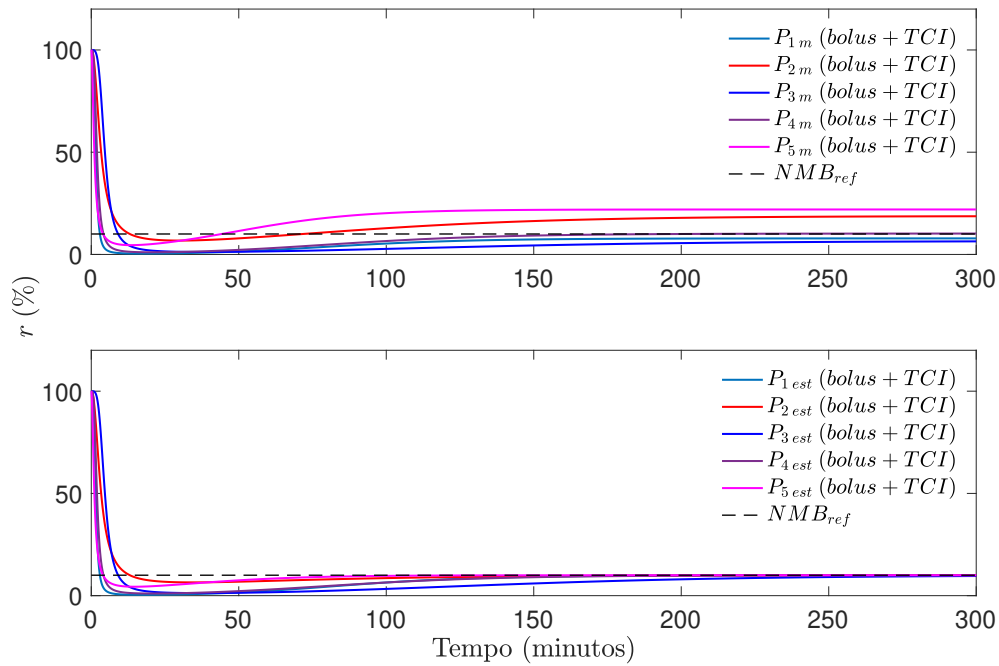


FIGURA 4.14: Em cima: resposta do NMB a um b́olus inicial de $600\mu g/Kg$ seguido de uma infus̃o constante de f́armaco baseado na ḿdia dos parâmetros. Em baixo: Resposta do NMB a um b́olus inicial de $600\mu g/Kg$ seguido de uma infus̃o constante de f́armaco baseado no esquema proposto de estimac̃o.

Além disso, o método de estimac̃o e a estratégia de TCI propostos foram avaliados comparando o seu desempenho com o obtido anteriormente para os casos clínicos reais da Secç̃o 3.1 (Caso 1, Caso 2, Caso 3 e Caso 4). Enquanto que nessa secç̃o as respostas reais do paciente foram comparadas com as respostas do modelo estimado do paciente

para as mesmas doses de infusão fármaco (ou seja, as doses realmente administradas durante a cirurgia), aqui as respostas reais obtidas durante a cirurgia são comparadas com as respostas dos modelos do paciente estimado automaticamente para as correspondentes doses de TCI calculadas pelo procedimento proposto. Como pode ser visto nas Figuras 4.15-4.18, estes resultados são muito satisfatórios. Para evitar problemas de escala e permitir uma melhor leitura dos resultados, o bólus inicial de $600\mu\text{g}/\text{Kg}$ não surge ilustrado nos gráficos.

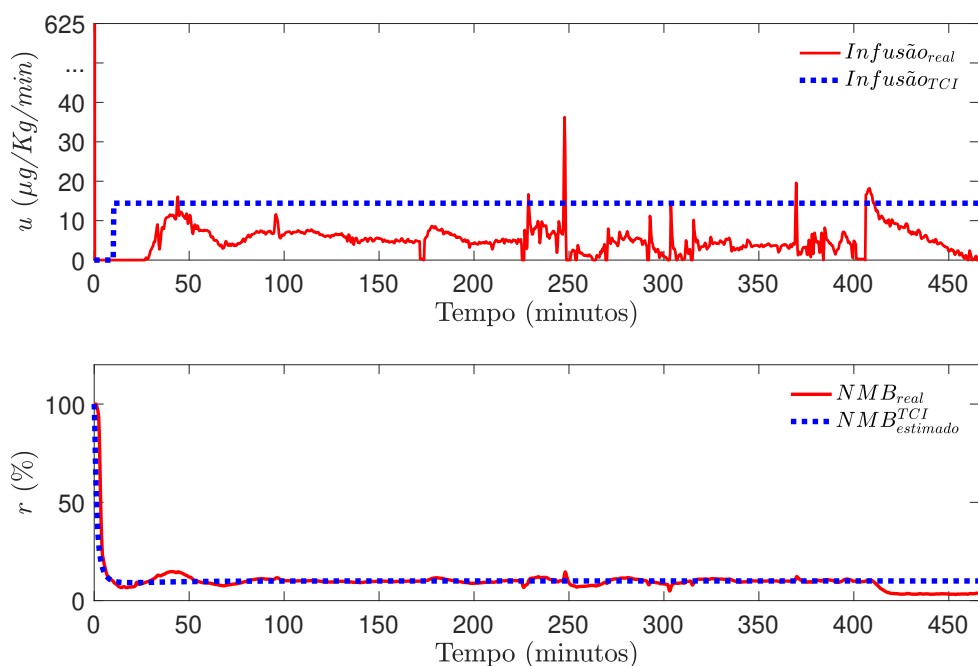


FIGURA 4.15: Comparação entre o método de estimação *on-line* proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 1 (ver Figura 3.1).

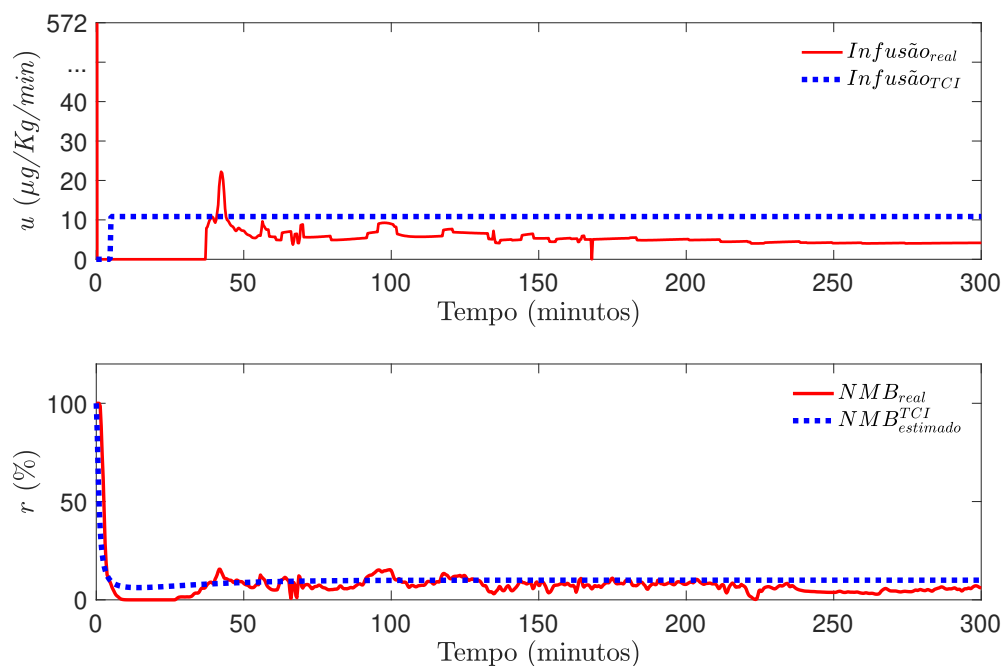


FIGURA 4.16: Comparação entre o método de estimação *on-line* proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 2 (ver Figura 3.2).

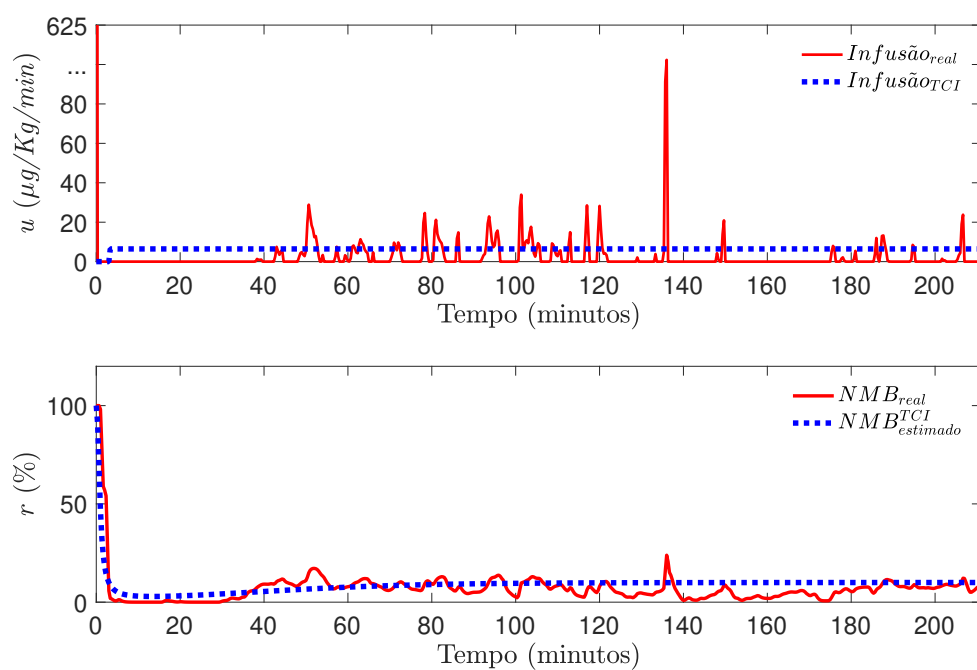


FIGURA 4.17: Comparação entre o método de estimação *on-line* proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 3 (ver Figura 3.3).

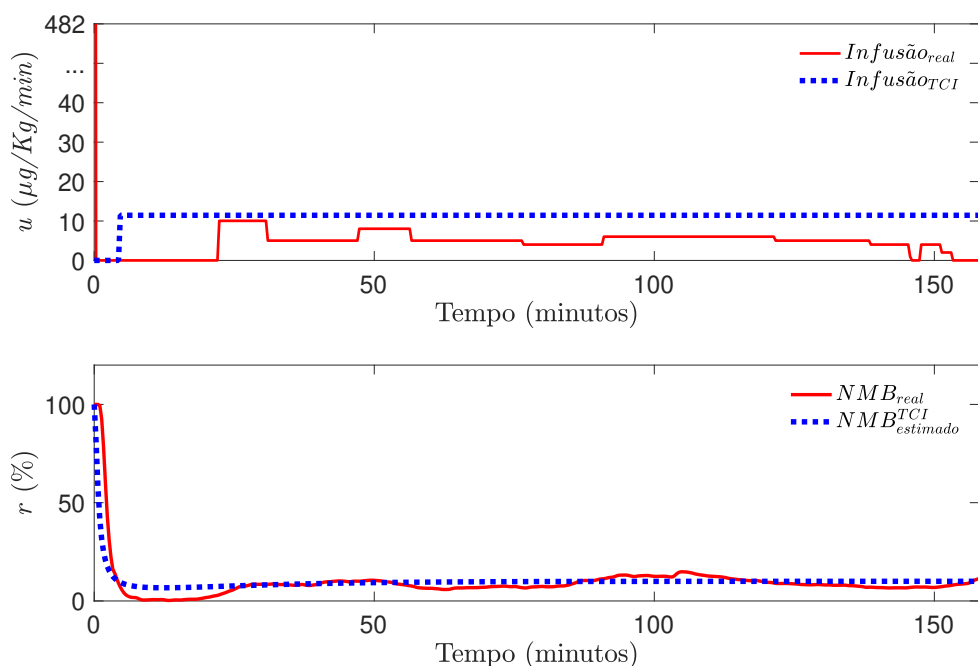


FIGURA 4.18: Comparação entre o método de estimação *on-line* proposto combinado com estratégia de controlo TCI e o controlo manual realizado pelo anestesista no Caso 4 (ver Figura 3.4).

4.2.2 Controlo por inversão do modelo com reposicionamento de polos após estimação dos parâmetros

Nesta secção é abordada mais uma técnica de TCI automaticamente ajustada para o controlo do NMB.

Na Secção 4.1, considerou-se o modelo populacional com parâmetros correspondentes à média dos parâmetros da base de dados GALENO. Concluiu-se que o método de aceleração de convergência por colocação de polos funciona para este modelo. No entanto, o controlador sintonizado para o modelo populacional tem um mau desempenho quando aplicado a alguns dos pacientes da base de dados.

Com o propósito de verificar a robustez do “controlador populacional”, o correspondente esquema de controlo foi aplicado a 10 pacientes aleatoriamente escolhidos da base de dados GALENO. Os parâmetros correspondentes, α e γ estão apresentados na Tabela 4.5.

TABELA 4.5: Parâmetros α e γ para 10 pacientes da base de dados GALENO.

Paciente	α	γ
P ₁	0.0365	2.0733
P ₂	0.0528	2.5362
P ₃	0.0293	1.4728
P ₄	0.0324	2.0471
P ₅	0.0341	2.1193
P ₆	0.0290	1.3420
P ₇	0.0290	1.6105
P ₈	0.0308	1.9499
P ₉	0.0282	1.2615
P ₁₀	0.0357	1.9576

Considerando a lei de controlo $u = -Kx + v$ do esquema da Figura 4.3 (ver Subsecção 4.1.1), a matriz K foi dimensionada de forma a que o polo mais lento ($s_1 = -0.0307$) de $G^*(s) = \frac{0.0012}{(s+0.0307)(s+0.1228)(s+0.3070)}$ coincidisse com o polo intermédio ($s_1 = s_2 = -0.1228$). Desta forma, o denominador da função de transferência em malha fechada é:

$$p(s) = (s - s_2)^2(s - s_3) = s^3 + 0.5526s^2 + 0.0905s + 0.0046 \quad (4.35)$$

e a matriz desejada para o sistema em malha fechada é:

$$A_{mf} = \begin{bmatrix} -0.5526 & -0.0905 & -0.0046 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.36)$$

Sendo

$$A_{mf} = A - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \underbrace{\begin{bmatrix} k_1 & k_2 & k_3 \end{bmatrix}}_K, \quad (4.37)$$

isto implica que

$$K = \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & k_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.0921 & 0.0396 & 0.0035 \end{bmatrix}. \quad (4.38)$$

A correspondente função de transferência em malha fechada é:

$$G_{mf}(s) = \frac{0.0012}{s^3 + 0.5526s^2 + 0.0905s + 0.0046} \quad (4.39)$$

com ganho estático $G_{mf}(0) = 0.2609$.

Portanto, tendo em conta que $c_{eref} = 3.3\mu g/Kg$ (c.f. 4.7), definindo

$$v(t) \equiv \frac{c_{eref}}{0.2609} \approx 12.65 \quad (4.40)$$

obtém-se um valor de estado estacionário de 10% para o nível de NMB conforme desejado.

A Figura 4.19 mostra a resposta a esta estratégia de controlo, bem como a resposta à lei de controlo dada por 4.7 (ver Subsecção 4.1.1), tanto para o modelo populacional como para os 10 pacientes da Tabela 4.5.

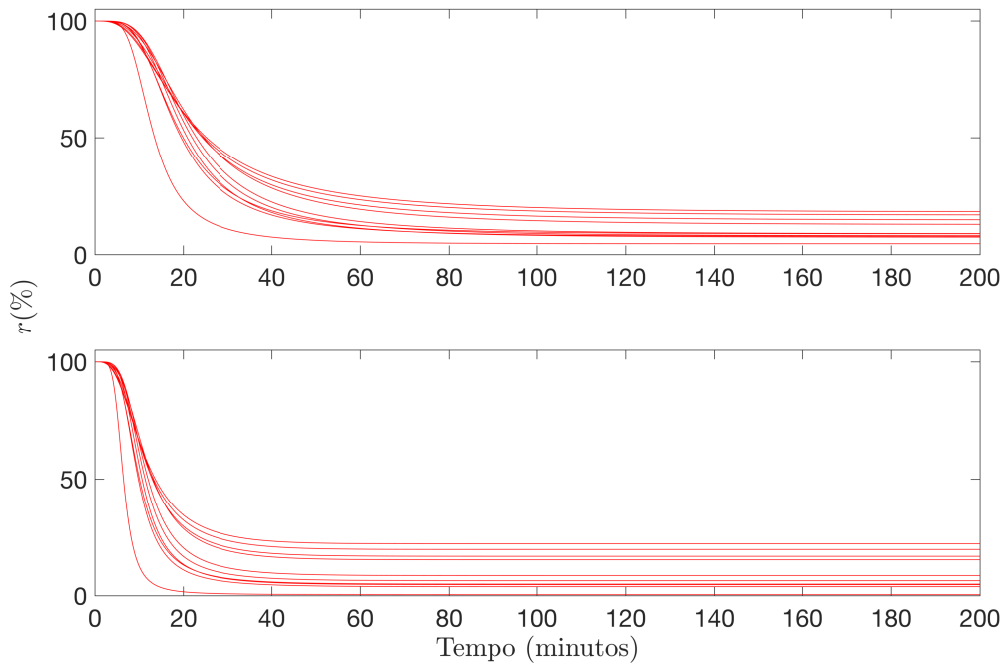


FIGURA 4.19: Respostas do NMB sem colocação de polos (acima) e com colocação de polos (abaixo), para o modelo populacional e para os 10 pacientes da Tabela 4.5, usando o "controlador populacional".

Ambos os gráficos da Figura 4.19 demonstram um pobre resultado relativamente ao desempenho do seguimento de referência. Ao contrário do que acontece na situação da Figura 4.4 da Subsecção 4.1.1, o procedimento de aceleração da convergência não é eficaz para uma maior variabilidade de pacientes. Para alguns casos, o procedimento de aceleração de convergência ajustado para o modelo médio chega a produzir resultados piores do que a administração de uma dose constante. Por exemplo, em particular, o nível de NMB de um dos pacientes converge para zero (gráfico inferior da Figura 4.19), o

que significa que a concentração de efeito correspondente se torna infinita à medida que o tempo tende para infinito. Isso ocorre devido ao facto de que o ganho de realimentação K , que posiciona adequadamente os polos do modelo populacional para c_e , destabiliza o modelo para esse paciente. Assim, neste caso, o controlo baseado no modelo populacional não é uma boa opção, e conseqüentemente é necessária uma abordagem mais individualizada.

De modo a ter em conta os procedimentos clínicos usuais, propõe-se uma estratégia alternativa desenhada como segue. Primeiro, administra-se um bólus de $600\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *rocuronium* ao paciente e estimam-se os parâmetros do modelo correspondentes a partir de sua resposta a esse bólus. Em seguida, usa-se os parâmetros estimados ($\alpha \leftarrow \hat{\alpha}$, $\gamma \leftarrow \hat{\gamma}$) para construir o modelo nominal para o paciente real e projeta-se o controlador com base neste modelo nominal. O controlador em malha fechada para o seguimento de referência só deve ser accionado depois de a resposta ao bólus ter atingido um nível clínico adequado.

De acordo com (3.3) (ver Secção 3.1), a resposta de c_e a um bólus de $600\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *rocuronium* é igual à inversa da transformada de Laplace de $600G(s)$, ou seja:

$$c_e(t) = \frac{24000}{54}\alpha(2e^{-\alpha t} - 3e^{-4\alpha t} + e^{-10\alpha t}) \quad (4.41)$$

Segundo o procedimento já explicado no Capítulo 3, substituindo $t = T_{50}$ (valor obtido automaticamente) e tendo em conta que $c_e(T_{50}) = 1$, obtém-se a equação

$$1 = \frac{4000}{9}\alpha(2e^{-\alpha T_{50}} - 3e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}}) \quad (4.42)$$

que fornece uma estimativa de $\hat{c}_e(t)$ quando resolvida numericamente para obter uma estimativa $\hat{\alpha}$ para α .

Para obter a estimativa $\hat{\gamma}$ volta-se a usar a equação $\hat{\gamma} = \frac{\log(9)}{\log(\hat{c}_e(T_{10}))}$, como no Capítulo 3.

Note-se que o procedimento de estimação descrito é totalmente automático e permite ter disponíveis, no instante T_{10} , as estimativas $(\hat{\alpha}, \hat{\gamma})$ para os parâmetros do paciente, que serão usadas para projetar o controlador de seguimento de referência com aceleração de convergência conforme descrito na subsecção anterior. Tal procedimento, consiste em aplicar a nova lei de controlo:

$$u = -\hat{K}x + \hat{v} \quad (4.43)$$

onde $\hat{K}$ é a matriz de ganho de realimentação que coloca os polos da realização na forma canónica controlável ($\hat{A}, \hat{B}, \hat{C}, \hat{D}$), de

$$\hat{G}(s) = \frac{40\hat{\alpha}^3}{(s + \hat{\alpha})(s + 4\hat{\alpha})(s + 10\hat{\alpha})} \quad (4.44)$$

em $(-10\hat{\alpha}, -4\hat{\alpha}, -4\hat{\alpha})$ e $\hat{\nu} = \frac{\hat{c}_{ref}}{\hat{g}_{ss}}$, onde $\hat{c}_{ref} = 9^{\frac{1}{7}}$ e $\hat{g}_{ss}$ é o ganho estático do modelo de malha fechada, ou seja:

$$\hat{g}_{ss} = -\hat{C}(\hat{A} - \hat{B}\hat{K})^{-1}\hat{B} \quad (4.45)$$

Para testar o seu desempenho, aplicou-se este procedimento ao paciente P_2 e ao paciente P_9 (ver Tabela 4.5), que correspondem aos dois casos mais extremos de mau desempenho, em termos de seguimento do nível de NMB (ver Figura 4.19), tendo-se obtido $(\hat{\alpha}_2, \hat{\gamma}_2) = (0.0525, 2.4920)$ e $(\hat{\alpha}_9, \hat{\gamma}_9) = (0.0286, 1.2359)$, respetivamente (Figura 4.20 e Figura 4.21).

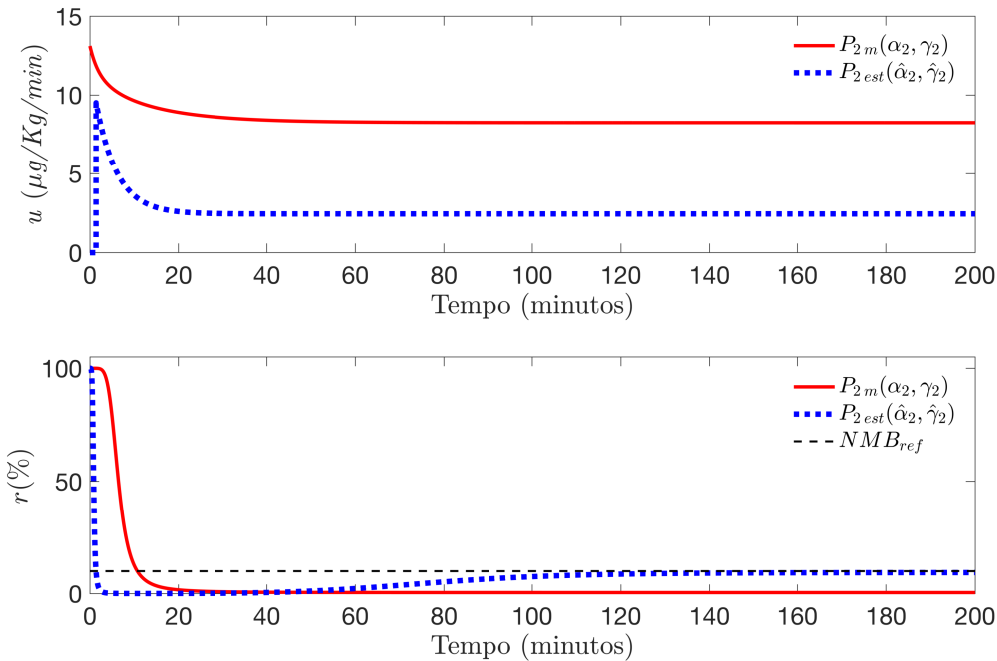


FIGURA 4.20: P_2 – infusão contínua (acima) e resposta (abaixo) para a nova estratégia de controlo com estimação de parâmetros $(\hat{\alpha}_2, \hat{\gamma}_2)$ comparada com a estratégia de controlo baseado no modelo populacional.

A lei de controlo foi aplicada com restrição de dose, não sendo permitido valores abaixo de 0 (pois, como já referido, não se pode dar uma dose negativa) nem acima de $12 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (devido a limitações clínicas).

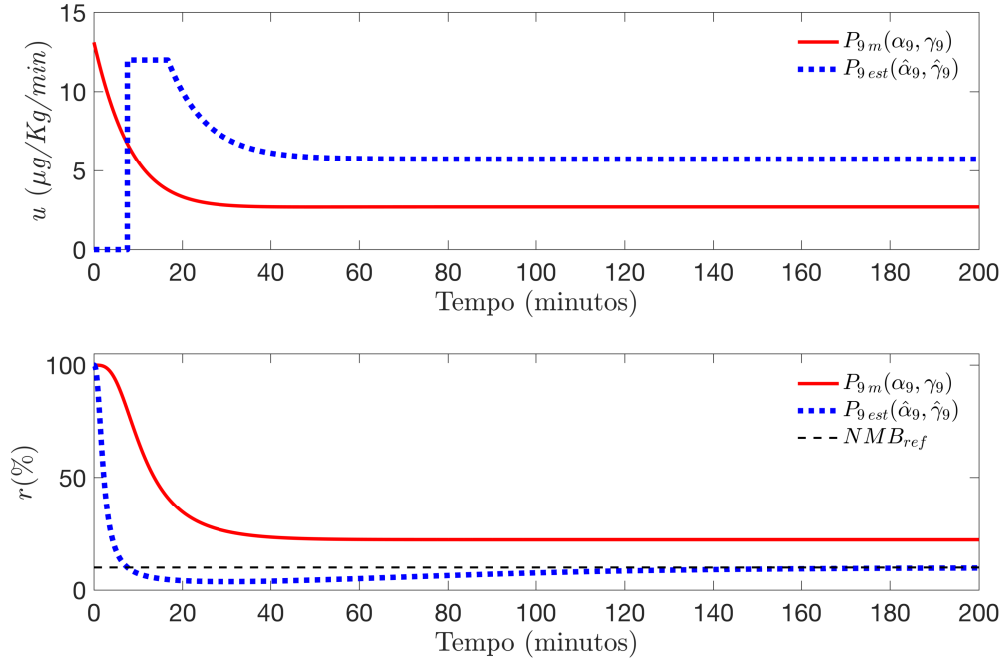


FIGURA 4.21: P_9 – infusão contínua (acima) e resposta (abaixo) para a nova estratégia de controlo com estimação de parâmetros $(\hat{\alpha}_9, \hat{\gamma}_9)$ comparada com a estratégia de controlo baseado no modelo populacional.

Uma alternativa à colocação dos polos em $-4\hat{\alpha}$, $-4\hat{\alpha}$ e $-10\hat{\alpha}$ é colocá-los em $-\lambda\hat{\alpha}$, $-4\hat{\alpha}$ e $-10\hat{\alpha}$, escolhendo o valor de λ de forma que o desempenho do seguimento de referência seja melhorado sem grande aumento de fármaco na fase transitória. A matriz de ganhos K associada à lei controlo $u = -Kx + v$ é calculada de modo a que o polinómio característico da matriz do sistema em malha fechada, $A - BK$, seja igual a $\pi(s) = (s + \lambda\hat{\alpha})(s + 4\hat{\alpha})(s + 10\hat{\alpha})$.

Recordando que o polinómio característico de A é $p(s) = (s + \hat{\alpha})(s + 4\hat{\alpha})(s + 10\hat{\alpha})$, simples cálculos mostram que o ganho de realimentação K é da forma $K = [(\lambda - 1)\hat{\alpha} \ 14(\lambda - 1)\hat{\alpha}^2 \ 40(\lambda - 1)\hat{\alpha}^3]$, dando origem à seguinte matriz do sistema em malha fechada:

$$A_{mf} = A - BK = \begin{bmatrix} -(14 + \lambda)\hat{\alpha} & -(40 + 14\lambda)\hat{\alpha}^2 & -40\lambda\hat{\alpha}^3 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.46)$$

A correspondente função de transferência é:

$$\hat{G}_{mf}(s) = \frac{40\hat{\alpha}^3}{(s + \lambda\hat{\alpha})(s + 4\hat{\alpha})(s + 10\hat{\alpha})}. \quad (4.47)$$

Uma vez que $c_{e\,ref} = 9^{(1/\hat{\gamma})}$, o valor v_{ref} para a nova variável de controlo v (ver esquema da Figura 4.3) que garante o valor $c_{e\,ref}$ para $c_e(t)$, em estado estacionário, é dado por:

$$v_{ref} = \lambda \times 9^{(1/\hat{\gamma})}. \quad (4.48)$$

Isto, por sua vez, permite calcular a dose de infusão u a ser administrada ao paciente como:

$$u(t) = -Kx(t) + \lambda \times 9^{(1/\hat{\gamma})}, \quad (4.49)$$

dose esta que apenas poderá ser administrada depois da fase de estimação de parâmetros.

Os resultados obtidos por esta estratégia para os mesmos pacientes P_2 e P_9 já anteriormente considerados, para $\lambda = 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2$ e 2 são mostrados na Figura 4.22 e Figura 4.23.

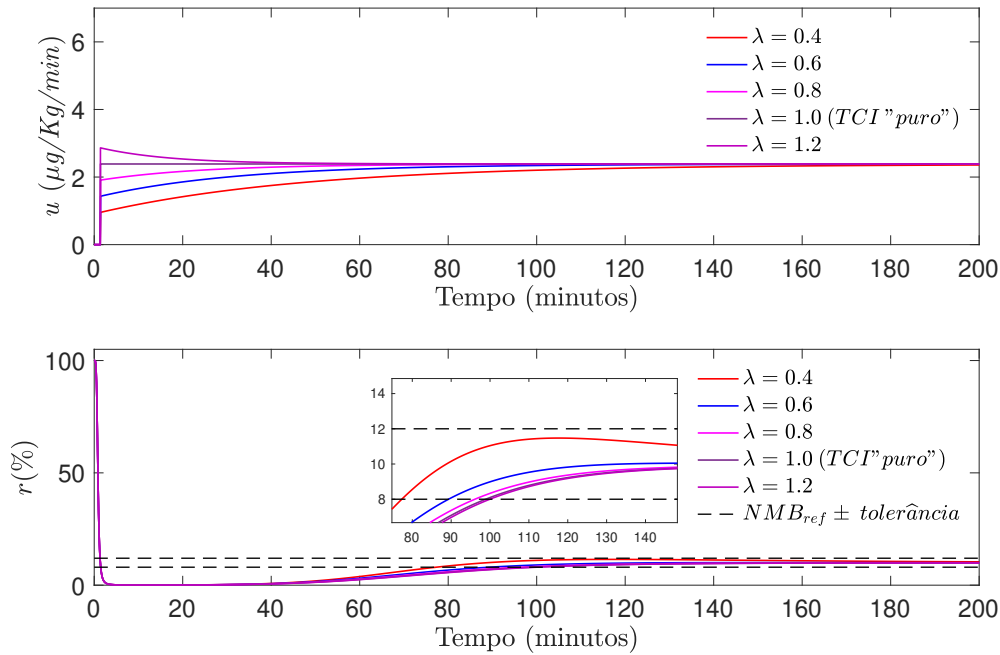
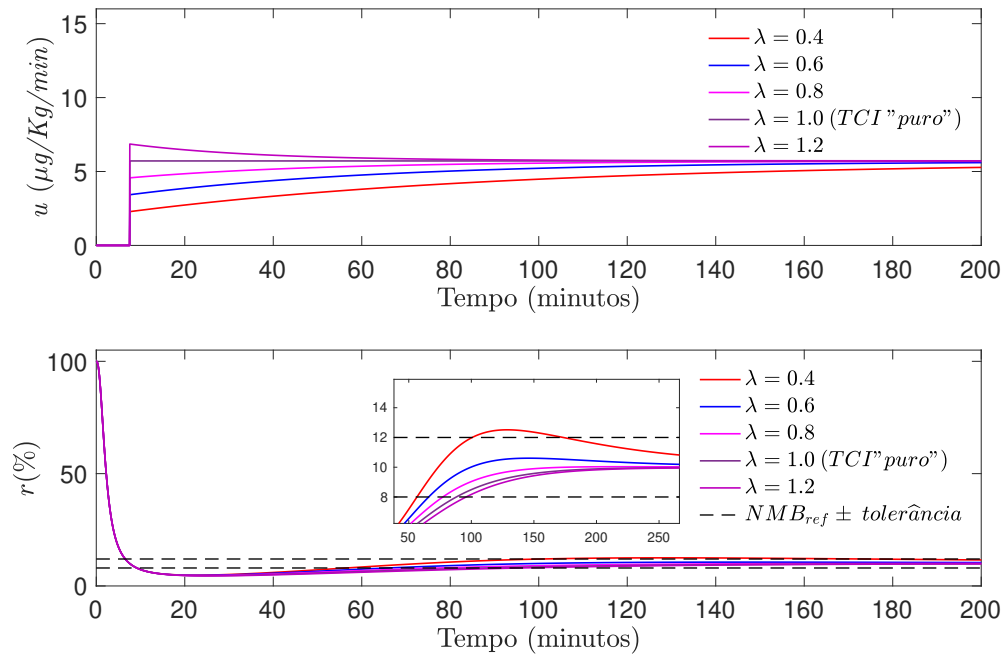


FIGURA 4.22: P_2 – nova estratégia de controlo para diferentes valores de λ .

As doses médias administradas até aos tempos de assentamento T_s , e o próprio tempo de assentamento, para a inversão do modelo sem aceleração de convergência (TCI "puro") e para o novo esquema de controlo encontram-se nas Tabelas 4.6 e 4.7. Aqui, T_s corresponde a uma tolerância de 20% em relação ao valor de referência do NMB (10%), ou seja, a valores de NMB entre 8 e 12%. Essa faixa de valores está de acordo com a prática clínica. Nestas tabelas, o valor $\lambda = 1$ corresponde à estratégia TCI "pura".

FIGURA 4.23: P_9 – nova estratégia de controlo para diferentes valores de λ .TABELA 4.6: P_2 – dose média e tempo de assentamento para a nova estratégia de controlo.

λ	Dose média ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	% de aumento/ redução	Tempo de assentamento (<i>minutos</i>)	% de aumento/ redução
0.4	1.9	-18.5	77.3	-21.8
0.6	2.2	-8.5	89.3	-9.7
0.8	2.3	-3.2	96.1	-2.8
1	2.4	0	98.9	0
1.2	2.4	2.2	99.9	1.1

TABELA 4.7: P_9 – dose média e tempo de assentamento para a nova estratégia de controlo.

λ	Dose média ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	% de aumento/ redução	Tempo de assentamento (<i>minutos</i>)	% de aumento/ redução
0.4	3.8	-30.2	173.4	+97.1
0.6	4.6	-15.3	65.9	-25.1
0.8	5.1	-6.1	77.2	-12.2
1	5.4	0	88.0	0
1.2	5.7	4.2	95.1	8.9

As simulações mostram que a melhor escolha de λ para reduzir tanto a quantidade de fármaco usada como o tempo de assentamento é $\lambda = 0.4$ (o menor valor entre os considerados) para o paciente P_2 . Isto corresponde a manter os polos p_2 e p_3 mais rápidos e a aumentar o polo dominante p_1 . Note-se que, nestes casos, o controlador entra em

acção após a administração de um bólus inicial, quando o nível do NMB está muito abaixo do valor de referência desejado. Nessas circunstâncias, aumentando o polo dominante, reduz-se a quantidade de fármaco a ser administrado e, portanto, permite-se uma melhor recuperação até ao valor de referência desejado de 10%. Para o paciente P_9 , o valor de $\lambda = 0.4$, também é o que mais reduz a quantidade de fármaco, no entanto, o menor valor para o tempo de assentamento ocorre para $\lambda = 0.6$.

4.3 Controlo por reajuste automático da dose de fármaco

A estratégia de administração do fármaco considerada nesta secção tem também como base o princípio da inversão do modelo em estado estacionário. Uma vez mais, lembre-se que, supondo que o nível de NMB desejado é r^* , o valor de referência correspondente, c_e^* , para a concentração de efeito pode ser calculado a partir da equação de Hill em estado estacionário:

$$r^* = \frac{100}{1 + (c_e^*)^\gamma} \quad (4.50)$$

de onde se obtém

$$c_e^* = \left(\frac{100 - r^*}{r^*} \right)^{1/\gamma}. \quad (4.51)$$

Agora, a inversão em estado estacionário do sistema linear modelado pela função de transferência (estável) $G(s)$ permite calcular a dose constante de fármaco u^* correspondente ao valor de estado estacionário c_e^* para $c_e(t)$ através da equação:

$$u^* = \frac{1}{G(0)} c_e^* \quad (4.52)$$

que é equivalente a:

$$u^* = c_e^* \quad (4.53)$$

uma vez que o ganho $G(0)$ de $G(s)$ é igual a 1. Sendo assim, a administração de uma dose constante

$$u^* = c_e^* = \left(\frac{100 - r^*}{r^*} \right)^{1/\gamma} \quad (4.54)$$

leva a uma resposta do nível NMB $r(t)$ que converge para o valor de referência desejado r^* .

Observe-se que, como era de se esperar, o valor de u^* depende do parâmetro γ , que varia de paciente para paciente e, portanto, é à priori desconhecido.

Uma abordagem básica seria substituir γ , em (4.54) pela média, $\bar{\gamma} = 1.8499$, dos valores de γ disponíveis na base de dados já citada. Uma vez que esta base de dados constitui uma boa representação da população, o valor $\bar{\gamma}$ está próximo do valor populacional médio de γ .

No entanto, a administração da dose correspondente de *rocuronium* aos 50 pacientes da base de dados, para um valor de referência de NMB $r^* = 10\%$, produz resultados muito fracos, como mostrado na Figura 4.24.

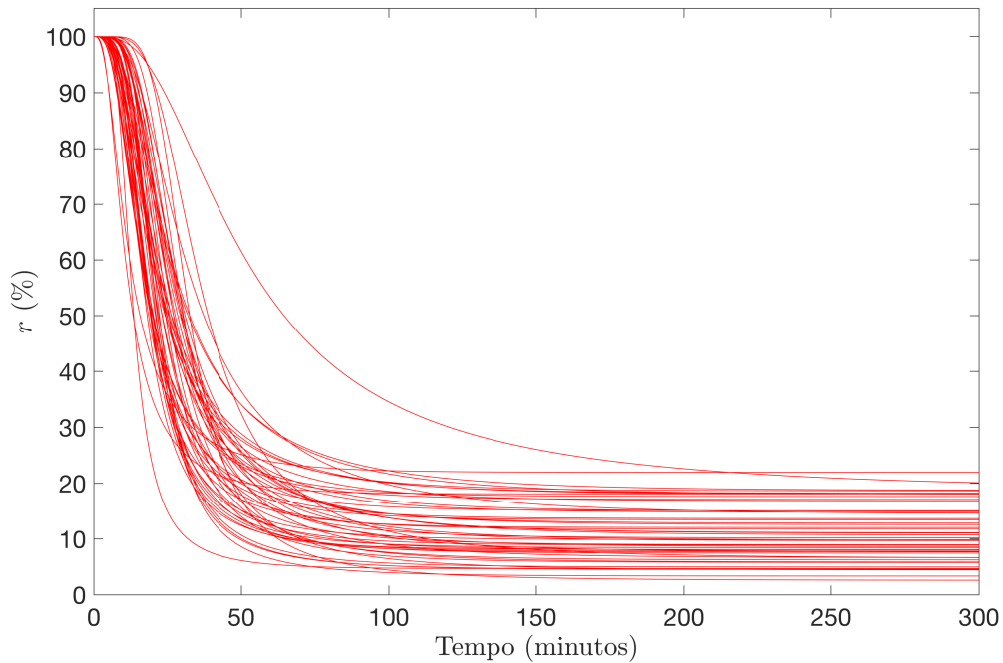


FIGURA 4.24: Resposta do nível de NMB dos 50 pacientes para a dose do "paciente médio" calculada a partir de (4.54) com $\gamma = \bar{\gamma}$.

Uma possível maneira de resolver este problema seria aplicar métodos de identificação *on-line* para estimar γ e então administrar a dose de fármaco correspondente u^* , como é feito na secção anterior.

Aqui segue-se uma estratégia diferente, mais próxima do que se faz na prática clínica.

Como feito anteriormente, usando (4.54), calcula-se a dose de fármaco correspondente ao modelo populacional:

$$\bar{u}^* = \left(\frac{100 - r^*}{r^*} \right)^{1/\bar{\gamma}}, \quad (4.55)$$

administra-se esta dose constante e observa-se a resposta do NMB do paciente. Uma vez que, em geral, o valor do parâmetro γ para o paciente, γ_p , difere de $\bar{\gamma}$, o valor de estado estacionário do nível de NMB do paciente, r_p^* , é diferente do valor desejado r^* . Mais concretamente, denotando por $\bar{c}_e^*$ o valor de c_e em estado estacionário correspondente à administração da dose $\bar{u}^*$ ao paciente:

$$r_p^* = \frac{100}{1 + (\bar{c}_e^*)^{\gamma_p}} = \frac{100}{1 + (\bar{u}^*)^{\gamma_p}}, \quad (4.56)$$

porque $\bar{c}_e^* = \bar{u}^*$, dado que a função de transferência do modelo do paciente tem ganho estático unitário. A equação (4.56) permite calcular o valor de γ_p , já que os valores de r_p^* e $\bar{u}^*$ são conhecidos (o primeiro por inspeção da resposta do paciente e o último pela equação (4.55)). De facto, da equação (4.55), obtém-se:

$$\gamma_p = \log \left(\frac{100 - r_p^*}{r_p^*} \right) / \log(\bar{u}^*). \quad (4.57)$$

Assim, o valor correto da dose constante de fármaco que leva o nível de NMB do paciente ao valor de referência desejado r^* é dado por:

$$u_p^* = \left(\frac{100 - r^*}{r^*} \right)^{1/\gamma_p}. \quad (4.58)$$

Consequentemente, alterando o valor da dose inicial $\bar{u}^*$ para u_p^* obtém-se o valor desejado, r^* , em estado estacionário, para o nível de NMB do paciente.

Esta nova estratégia foi testada para os casos extremos de pior desempenho do "controlador populacional". A Figura 4.25 ilustra o resultado do procedimento de reajustamento descrito para um paciente com $\gamma_p = 1.0663$ (paciente com a resposta mais afastada do valor de referência) e um nível NMB desejado de 10%. Aqui, o valor r_p^* da resposta do paciente em estado estacionário foi calculado como o primeiro valor para o qual a diferença entre duas medições consecutivas do nível de NMB não excedeu o limite de 0.1%.

Note-se que este procedimento não fornece o valor exato de r_p^* , mas apenas uma aproximação $\hat{r}_p^*$, o que leva a um valor aproximado de γ_p^* , $\hat{\gamma}_p^*$, e, portanto, a um valor aproximado da nova dose, $\hat{u}_p^*$.

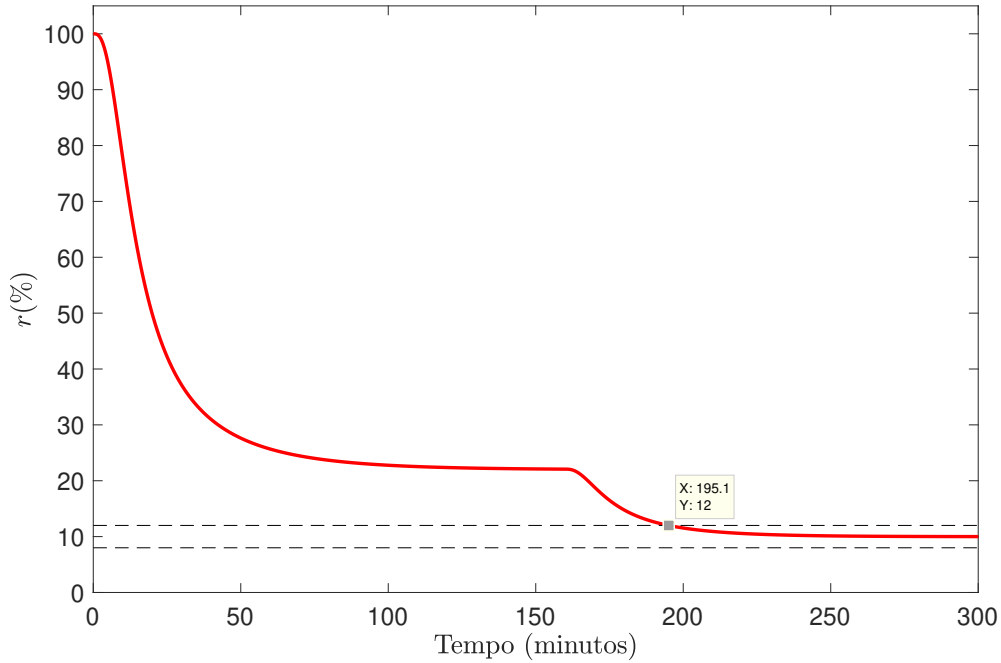


FIGURA 4.25: Resposta ajustada para um paciente com $\gamma_p = 1.0663$ (paciente 47 da Tabela A.1 do Apêndice A). Aqui, a dose inicial de *rocuronium* é $u^* = 3.3\mu\text{g/Kg/min}$, o instante de reajuste $t^* = 160\text{ min.}$, e a dose de *rocuronium* ajustada $\hat{u}_p^* = 7.9\mu\text{g/Kg/min}$. Isto corresponde a um valor de $\hat{\gamma}_p = 1.0656$ (que coincide com o real valor de γ_p até 2 casas decimais).

Como pode ser visto na Figura 4.25, embora o valor de referência desejado para o NMB seja alcançado (a menos de um pequeno erro), isso acontece um pouco tarde durante a cirurgia. A fim de superar essa desvantagem, de seguida, propõe-se um esquema alternativo de administração inteligente de *rocuronium* com base em sucessivas etapas de reajuste que são iniciadas antes de o valor em estado estacionário do NMB do paciente ser realmente atingido.

Tal como anteriormente, considera-se que é administrado ao paciente um bólus inicial de $600\mu\text{g/Kg}$. Em geral, isto diminui rapidamente o nível de NMB abaixo do valor desejado $r^* = 10\%$ para o resto da cirurgia. Aqui, a infusão contínua só é acionada quando o paciente começa a recuperar do efeito do bólus inicial, considerando-se que isso acontece quando o nível do NMB começa a aumentar.

O procedimento de reajuste sucessivo aqui proposto é o seguinte.

Seja t_0 o instante em que começa a recuperação do bólus inicial. Neste momento, é administrada a dose $\bar{u}^*$ de *rocuronium* (calculada para o modelo populacional) por infusão

contínua e verifica-se automaticamente o nível de NMB do paciente após um período de amostragem Δt previamente definido.

Tomando $r_p^* = r_p(t_0 + \Delta t)$, aplica-se o reajuste resultante da aplicação das fórmulas (4.57) e (4.58) para calcular a nova dose de *rocuronium*.

De seguida, atualiza-se a dose para este valor no intervalo de tempo $(t_0 + \Delta t, t_0 + 2\Delta t]$ e repete-se o procedimento de reajuste no instante $t_0 + 2\Delta t$.

O reajuste da dose continua a ser feito nestes moldes até ao final da cirurgia.

Este esquema de reajuste sucessivo pode ser resumido no Algoritmo 1, que é totalmente automático, exceto para o critério de paragem (STOP) que corresponde ao final da cirurgia. O instante em que isso ocorre não pode ser previsto e, portanto, a intervenção humana é necessária para interromper o sistema de infusão.

Algoritmo 1: Esquema inteligente de administração de fármacos**Data:** $\tilde{\gamma}, \Delta t$ **Result:** $r_p(t), u(t)$

- 1 passo 1: administrar um bólus de 600 ug/Kg de *rocuronium*;
- 2 passo 2: registar a resposta do paciente, r_p ;
- 3 passo 3: considerar o tempo de recuperação t_0 como o primeiro instante onde a resposta ao bólus aumenta;
- 4 passo 4: determinar a dose média: $\bar{u}^* \leftarrow 9^{1/\tilde{\gamma}}$;
- 5 passo 5: administrar a dose média $\bar{u}^*$ durante o intervalo de tempo $(t_0, t_0 + \Delta t]$ e registar a resposta do paciente, r_p ;
- 6 passo 6: atualizar $t_1 \leftarrow t_0 + \Delta t$;
- 7 passo 7: definir $y_p^* \leftarrow y_p(t_1)$;
- 8 passo 8: obter a nova dose u_p^* usando (4.57) e (4.58);
- 9 passo 9: administrar a dose u_p^* durante o intervalo de tempo $(t_1, t_1 + \Delta t]$;
- 10 passo 10: registar a resposta do paciente, r_p ;
- 11 **if** a cirurgia chegou ao fim **then**
 - 12 | imprimir $r_p(t)$;
 - 13 | imprimir $u(t)$;
 - 14 | STOP;
- 15 **else**
 - 16 | atualizar $t_1 \leftarrow t_1 + \Delta t$;
 - 17 | ir para passo 7;
- 18 **end**

A aplicação deste algoritmo ao mesmo paciente (simulado), cuja resposta se encontra na Figura 4.25, com $\Delta t = 5 \text{ min}$, produz o resultado mostrado na Figura 4.26. Como pode ser visto nesta figura, o valor desejado para o nível de NMB, $r^* = 10\%$, é alcançado mais cedo do que com a estratégia de um simples reajuste ilustrada na Figura 4.25. Além disso, com a estratégia de reajuste sucessivo, a resposta do NMB do paciente converge muito mais cedo (minuto 127 *versus* minuto 195) para o intervalo de tolerância $[8\%, 12\%]$, marcado pelas linhas tracejadas nas Figuras 4.25 e 4.26. Como já foi mencionado, a faixa de valores do NMB neste intervalo é bastante aceitável na prática clínica.

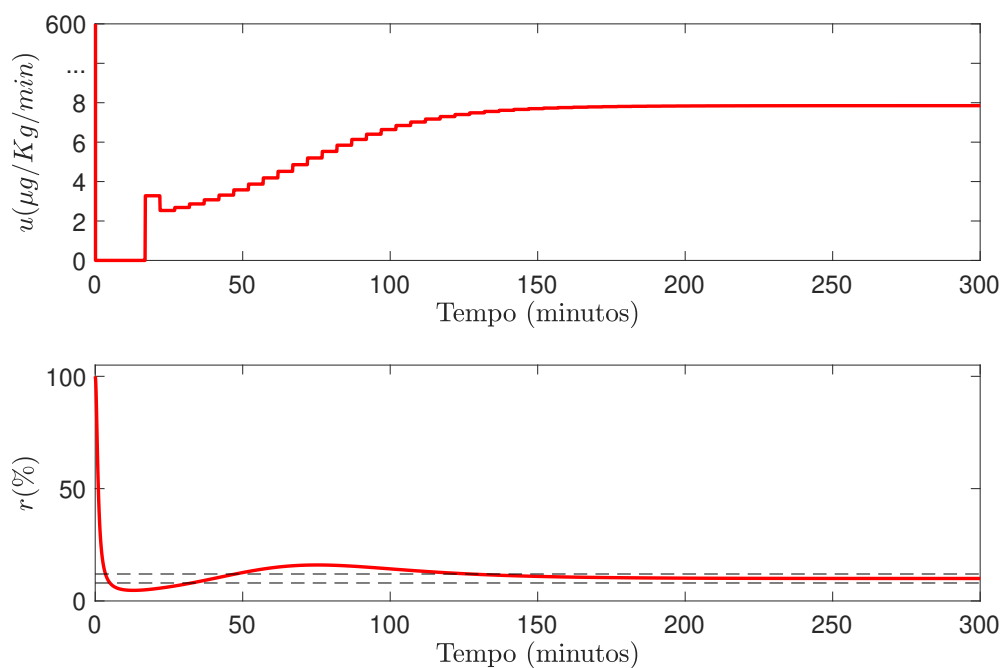


FIGURA 4.26: Dose de infusão (acima) e resposta do NMB (abaixo) obtido pelo reajuste sucessivo $\Delta t = 5 \text{ min}$ para o mesmo caso da Figura 4.25.

A mesma situação se pode verificar para o mesmo caso na presença de condições adversas, como por exemplo, ruído (adicionado e filtrado*), como se pode ver na figura que segue.

*Uma vez que se pretende simular um processo *on-line*, a filtragem do ruído é feita com o uso de um filtro causal. Devido ao efeito do bólus inicial, a descida do NMB é rápida. Logo, nos primeiros instantes a resposta não é muito afetada pelo ruído.

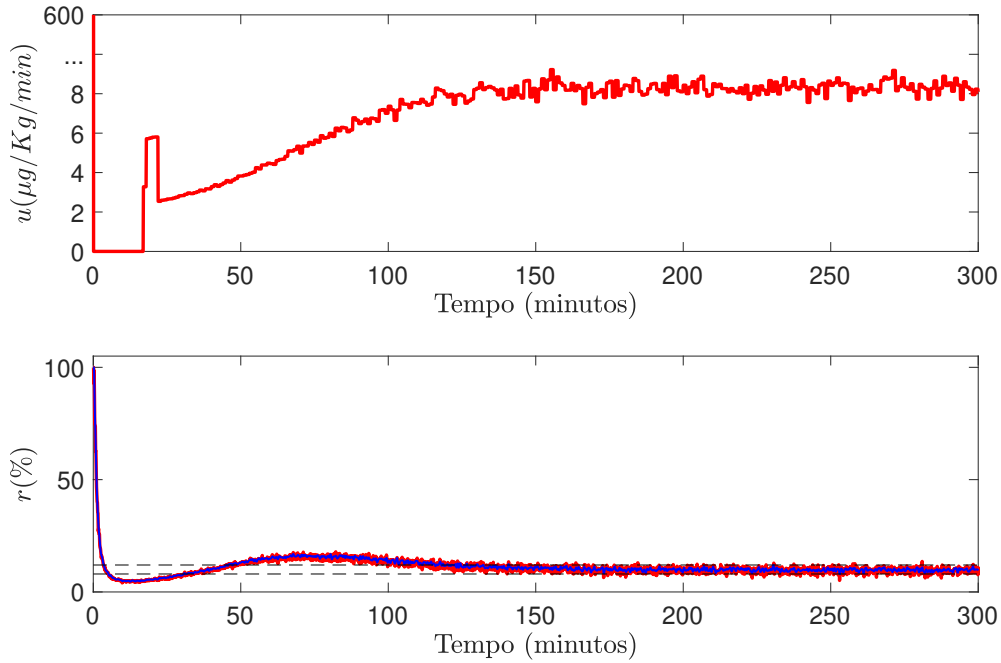


FIGURA 4.27: Dose de infusão (acima) e resposta do NMB (abaixo) obtido pelo reajuste sucessivo $\Delta t = 5 \text{ min}$ para o mesmo caso da Figura 4.26 na presença de ruído, com o sinal filtrado (linha azul).

Obviamente que esta parece ser uma boa solução. Na Figura 4.28 pode-se ver o resultado da mesma estratégia aplicada a outros 20 pacientes da base de dados, escolhidos aleatoriamente.

Para comparar este procedimento, com o procedimento proposto na Secção 4.2.1, efetuaram-se simulações para os mesmos 20 pacientes usando o controlo baseado na estimação de parâmetros, com tempo de inicialização do controlador igual ao de inicialização do reajuste sucessivo. Os correspondentes resultados estão apresentados na Figura 4.29. Além disso, a Tabela 4.8 mostra os tempos de assentamento (a 20%) conseguidos com cada uma das estratégias propostas.

Analisando as duas figuras, pode-se verificar que na grande maioria dos casos (pacientes), o procedimento do reajuste sucessivo das doses apresenta menores tempos de assentamento.

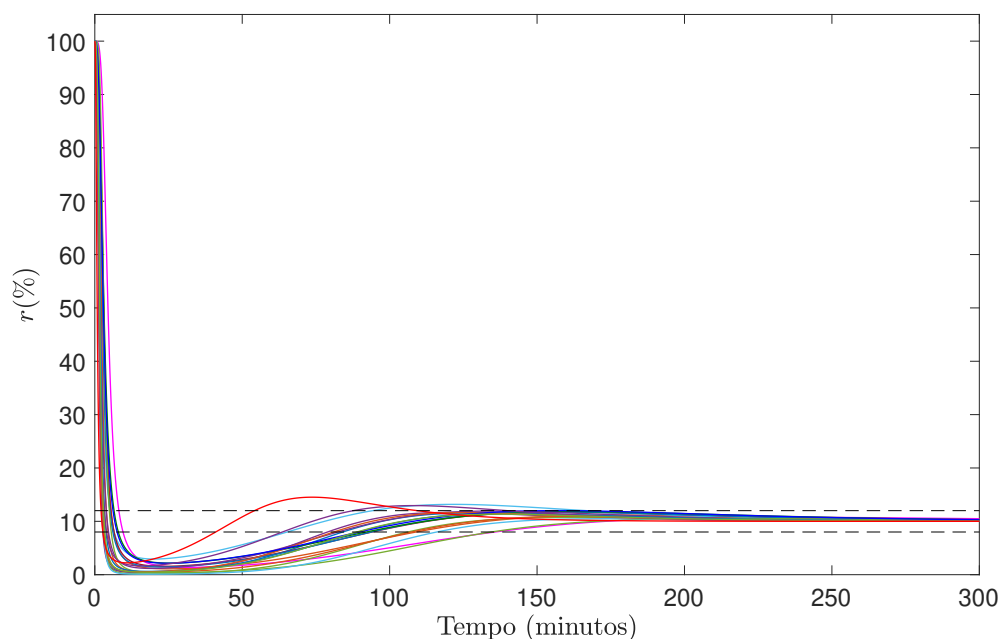


FIGURA 4.28: Resposta do NMB de 20 pacientes da Tabela A.1 (ver Apêndice A) a um bólus de $600\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *rocuronium* seguido de infusão contínua de doses de *rocuronium* sucessivamente reajustadas.

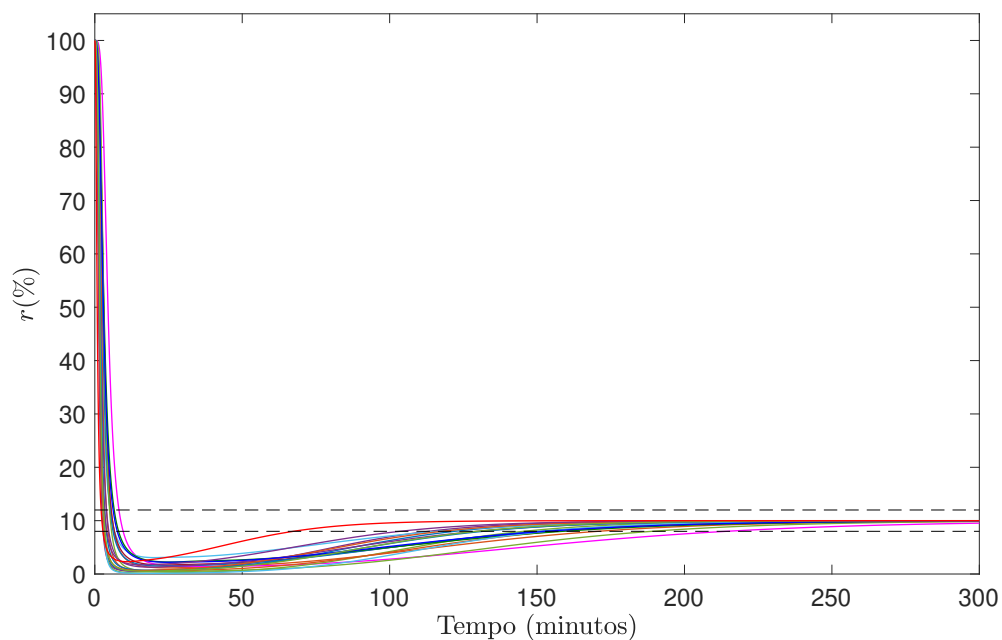


FIGURA 4.29: Resposta do NMB de 20 pacientes da Tabela A.1 (ver Apêndice A) a um bólus de $600\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *rocuronium*, seguido do processo de estimação *on-line*, seguido de infusão contínua de doses de *rocuronium* calculadas pelo método de estimação.

TABELA 4.8: Comparação dos tempos de assentamento do NMB dos pacientes das Figuras 4.28 e 4.29.

Paciente	Reajuste sucessivo $T_{s\ ret}$ (minutos)	Estimação de parâmetros $T_{s\ ID}$ (minutos)
P ₁	84.2	122.1
P ₂	109.0	170.6
P ₃	135.8	214.5
P ₄	79.0	113.7
P ₅	106.2	145.5
P ₆	166.8	116.5
P ₇	94.1	153.0
P ₈	94.0	151.0
P ₉	107.4	156.3
P ₁₀	92.2	159.1
P ₁₁	82.6	130.1
P ₁₂	134.8	189.3
P ₁₃	116.1	153.6
P ₁₄	180.6	107.7
P ₁₅	88.9	131.9
P ₁₆	81.5	117.9
P ₁₇	89.8	153.1
P ₁₈	140.0	103.7
P ₁₉	89.1	129.9
P ₂₀	109.4	67.6

Como se pode ver nesta tabela, em geral, com o reajuste sucessivo obtém-se melhores resultados relativamente aos tempos de assentamento.

Capítulo 5

Controlo do BIS

5.1 Controlo automático em malha aberta com estimação de parâmetros

Tal como o caso do NMB, o processo usual de administração intravenosa de fármacos para o controlo do BIS é manual e principalmente baseado em modelos populacionais. Os anestesistas ajustam as doses dos fármacos considerando as reações do paciente, os protocolos existentes e sua própria experiência. A Figura 5.1 corresponde a um caso real onde são administradas, por ajuste manual, doses de *propofol* e *remifentanil*.

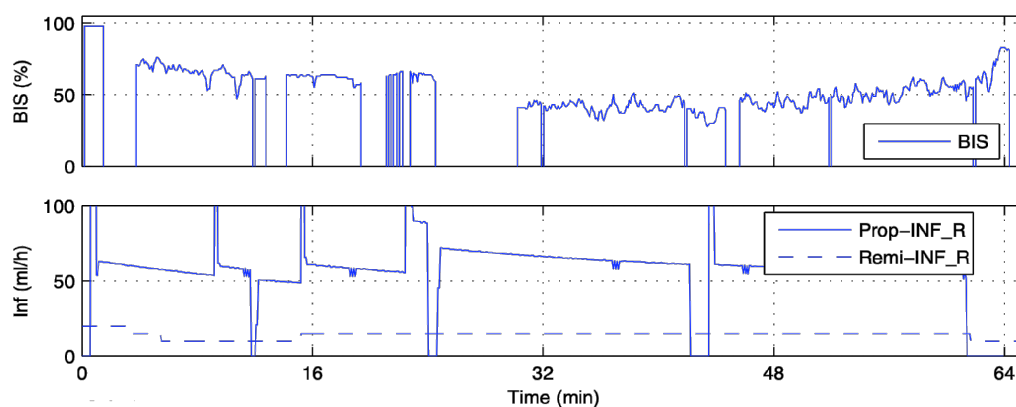


FIGURA 5.1: Caso real recolhido no Hospital Pedro Hispano (Matosinhos, Portugal) com ajuste manual das doses de *propofol* e *remifentanil* (nesta cirurgia, a manutenção de um nível constante de BIS foi um problema crítico e o valores máximos das doses de *propofol* não estão representadas no gráfico por uma questão de escala).

Como se pode ver neste exemplo, nem sempre é vantajoso tentar manter um nível desejado de BIS com uma administração integralmente manual.

Com base no descrito na Secção 3.2, apresenta-se um método para a administração individualizada de *propofol* e *remifentanil*, combinado com a estimação automática dos parâmetros do modelo do paciente.

Tendo em mente o desenho de um sistema simples e individualizado de administração automática de fármacos para o nível de BIS, considera-se o esquema de infusão TCI. Neste caso, isto consiste em administrar doses constantes de *propofol* e *remifentanil* para atingir e manter um nível de BIS desejado, z^* . O controlador só é acionado após a conclusão do procedimento de identificação e as estimativas dos parâmetros do paciente estarem disponíveis para fins de controlo.

Suponha-se que se pretende atingir e manter um determinado nível de BIS de z^* .

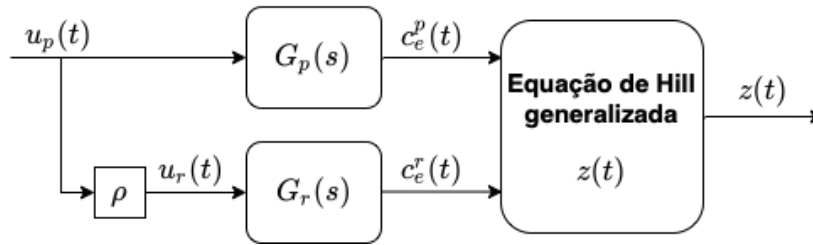


FIGURA 5.2: Novo esquema de administração para o *propofol* e *remifentanil*.

Isto pode ser conseguido com a administração de doses constantes u_p^* e u_r^* de *propofol* e de *remifentanil*, respetivamente, conforme explicado a seguir. De acordo com [62] considera-se que essas doses estão relacionadas por:

$$u_r^* = \rho u_p^* \quad (5.1)$$

onde ρ é uma constante a ser escolhida de acordo com critérios clínicos, e, portanto, apenas a dose de *propofol* u_p^* deve ser determinada. Note-se que essas doses correspondem, respectivamente, aos seguintes valores em estado estacionário das concentrações de efeito c_e^{p*} e $c_e^{r*} = \rho c_e^{p*}$ de *propofol* e *remifentanil* dadas por:

$$c_e^{p*} = u_p^* \quad (5.2)$$

$$c_e^{r*} = u_r^* = \rho u_p^*, \quad (5.3)$$

uma vez que o ganhos estáticos das funções de transferência $G_p(s) = \frac{90\alpha^3}{s^3+20\alpha s^2+109\alpha^2 s+90\alpha^3}$ e $G_r(s) = \frac{6\eta^3}{s^3+6\eta s^2+11\eta^2 s+6\eta^3}$, (2.11) e (2.12), respetivamente, são ambos iguais a 1.

A partir das equações apresentadas na Subsecção 2.2.2, que correspondem, respetivamente, a

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_A(t) &= \frac{c_e^A(t)}{EC_{50}^A}; \\ \mathcal{U}_B(t) &= \frac{c_e^B(t)}{EC_{50}^B} \end{aligned} \quad (5.4)$$

e

$$z(t) = \frac{97.7}{1 + (\mathcal{U}_p(t) + m\mathcal{U}_r(t))^\gamma},$$

de acordo com o modelo do paciente obtido por estimação dos parâmetros, sabe-se que:

$$z^* = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{u_p^*}{10} + \hat{m}\rho \frac{u_p^*}{0.01} \right)^{\hat{\gamma}}} \quad (5.5)$$

de onde se conclui que a dose constante de *propofol* que conduz a um nível de BIS igual a z^* em estado estacionário é:

$$u_p^* = \left(\frac{1}{0.1 + 100\rho\hat{m}} \right) \left(\frac{97.7 - z^*}{z^*} \right)^{1/\hat{\gamma}} \quad (5.6)$$

A correspondente dose constante de *remifentanil*, u_r^* , é dada por (5.1) para o valor de u_p^* calculado em (5.6) e um valor de ρ adequadamente escolhido.

Tendo em conta que, de acordo com o procedimento de estimação proposto em (3.2), são administradas (ainda na fase inicial – fase de estimação de parâmetros) doses constantes u_{pi}^* de *propofol* e u_{ri}^* de *remifentanil*, a dose extra de *propofol* a ser administrada na fase de controlo deve ser igual a:

$$u_{controlo}^{p*}(t) = u_p^* - u_{pi}^* \quad (5.7)$$

enquanto que a dose extra de *remifentanil* nesta mesma fase é:

$$u_{controle}^{r*}(t) = u_r^* - u_{ri}^* = \rho u_p^* - u_{ri}^* \quad (5.8)$$

Para validar o esquema de controlo proposto, combinado com os procedimentos de estimação de parâmetros introduzidos no Capítulo 3, é utilizada a seguinte estratégia. Considera-se o modelo proposto em [15], para o qual está disponível na base de dados GALENO uma tabela de parâmetros identificados a partir de dados de casos reais. Como já mencionado, tais parâmetros servem para a criação de pacientes simulados, considerados como pacientes “reais”, aos quais se aplica o nosso procedimento de modelação, estimação e controlo. Os parâmetros do modelo proposto em [15], retirados de [63], e os parâmetros estimados para o modelo aqui proposto (c.f. Secção 3.2), para dois casos representativos, estão apresentados na Tabela 5.1. Como esperado, os parâmetros dos dois modelos não coincidem, devido à sua diferente estrutura.

TABELA 5.1: Parâmetros do modelo proposto em [15], retirados de [63], e parâmetros estimados para o modelo aqui proposto.

P_{real}	α	γ	η	m	$P_{estimado}$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\eta}$	$\hat{m}$
Caso 1	0.0995	1.3706	0.0377	2.0485	Caso 1	0.1307	1.5015	1.7263	4.1964
Caso 2	0.0774	1.4038	0.0397	1.5460	Caso 2	0.0920	1.5045	1.6110	1.0789
Caso 3	0.0929	4.5194	0.1205	1.5565	Caso 3	0.1104	4.8188	1.6747	1.7661
Caso 4	0.1336	1.0849	0.2307	1.2061	Caso 4	0.1435	1.1142	1.8433	1.4453

Os resultados da posterior aplicação do esquema de controlo atrás descrito, estão ilustrados nas Figuras (5.3 – 5.6). Aqui foi considerado o valor $z^* = 50$ para o nível de referência do BIS, enquanto que para a razão entre as doses constantes de *remifentanyl* e *propofol* foi tomado um valor de $\rho = 10^{-4}$. Para avaliar o desempenho do procedimento, a resposta do nível de BIS correspondente às doses dos fármacos com bases nas estimativas obtidas é comparada com a resposta resultante da administração das mesmas doses ao paciente “real”. Em ambos os casos, o bólus inicial de *propofol* administrado foi de $b = 600\mu g/Kg$.

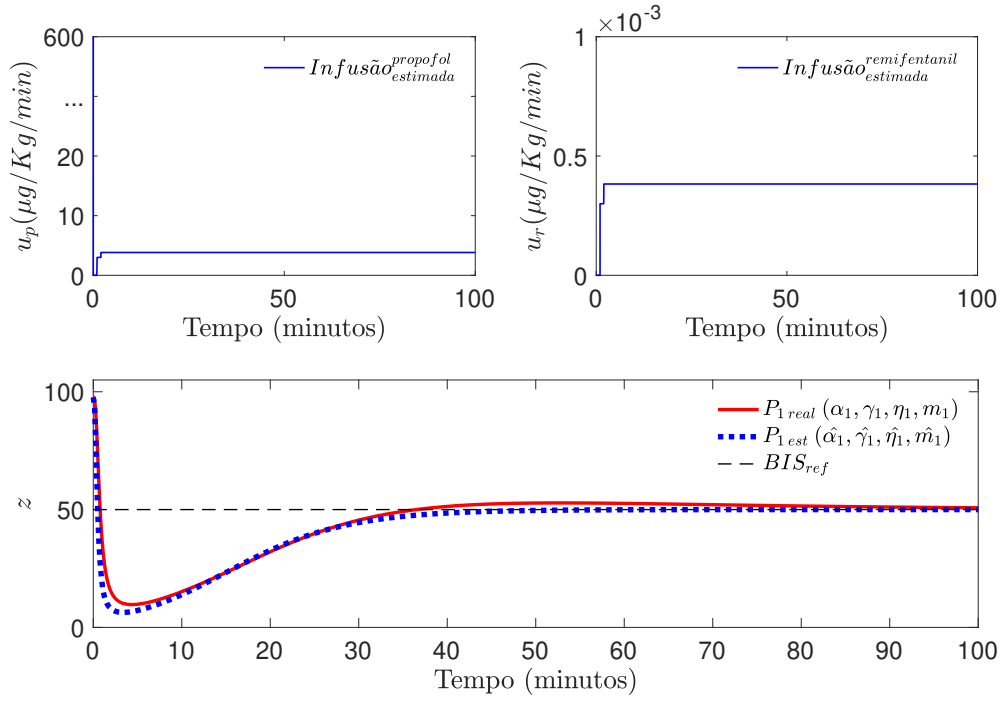


FIGURA 5.3: Caso 1 – Doses de *propofol* e *remifentanyl* obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.

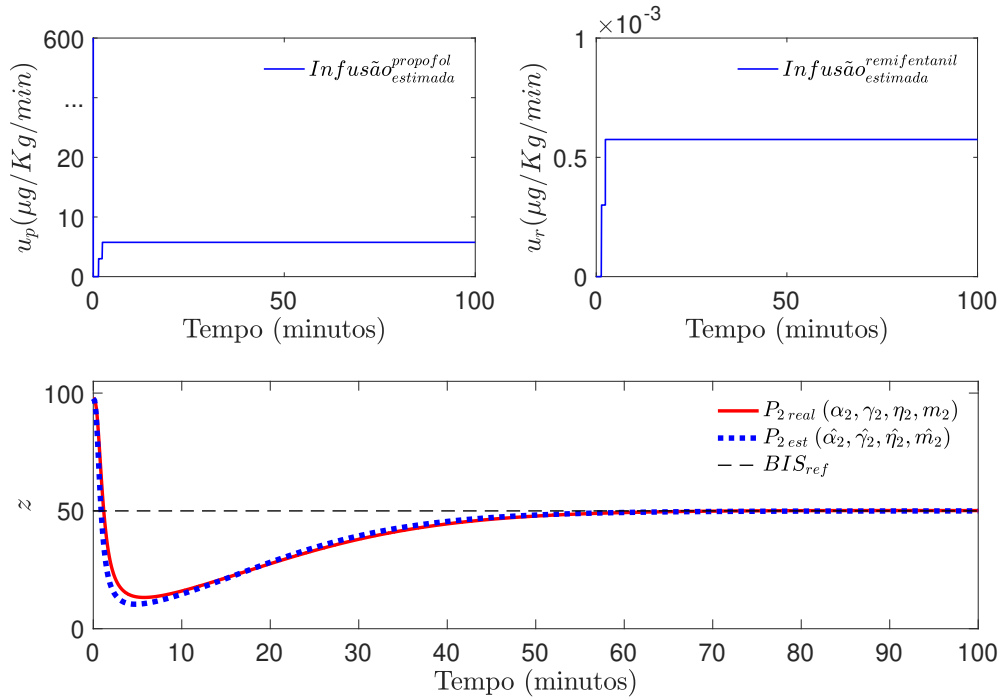


FIGURA 5.4: Caso 2 – Doses de *propofol* e *remifentanyl* obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.

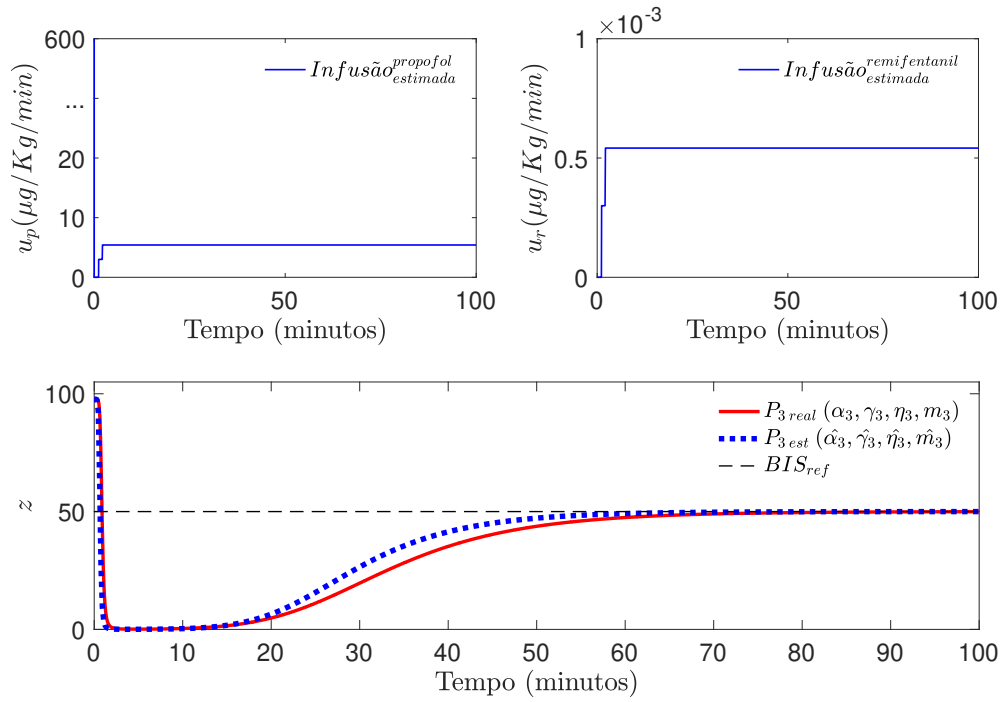


FIGURA 5.5: Caso 3 – Doses de *propofol* e *remifentanyl* obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.

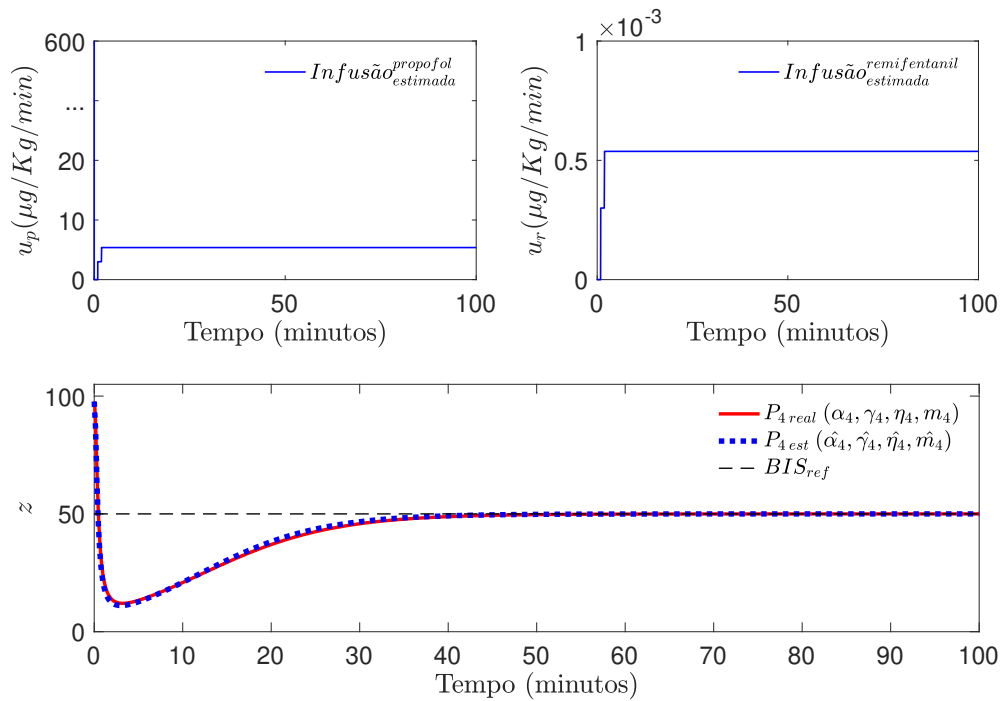


FIGURA 5.6: Caso 4 – Doses de *propofol* e *remifentanyl* obtidas por estimação dos parâmetros e correspondentes respostas do BIS do paciente "real" e do correspondente modelo estimado.

De acordo com a Secção 3.2, o instante de tempo T^* , onde a estimação dos parâmetros α e γ é obtida, e o instante de tempo t^* , onde a fase de estimação dos parâmetros é concluída (isto é, após a estimação dos dois últimos parâmetros, η e m), estão representados na Tabela 5.2:

TABELA 5.2: Valores dos tempos de estimação T^* e t^* .

Paciente	T^* (minutos)	t^* (minutos)
Caso 1	1.01	2.01
Caso 2	1.40	2.40
Caso 3	1.17	2.17
Caso 4	1.21	2.21

Como se pode ver, a estimação dos parâmetros do modelo é bastante rápida, permitindo o início da administração automática individualizada dos fármacos quase no início da anestesia.

5.2 Controlo por reajuste automático da dose de fármaco

Como alternativa à estratégia apresentada na secção anterior, propõe-se um novo procedimento de calibração das doses dos fármacos onde a identificação dos parâmetros (α e γ) é combinada com um processo de reajuste automático.

Este procedimento apresenta a vantagem de não necessitar da administração de doses constantes de *propofol* e de *remifentanil*, baseando-se somente no protocolo clínico usual, que consiste apenas na administração de um bólus de *propofol*.

Para um bólus inicial de *propofol*, de $500\mu\text{g}/\text{Kg}$, a correspondente resposta do BIS é dada por:

$$z(t) = \frac{97.7}{1 + (0.1c_e^p(t))^\gamma}, \quad (5.9)$$

onde

$$\begin{aligned} c_e^p(t) = & 625\alpha e^{-\alpha t} - 5625\alpha e^{-9\alpha t} + \\ & + 5000\alpha e^{-10\alpha t}, \quad t \geq 0. \end{aligned} \quad (5.10)$$

As equações (5.9) e (5.10) permitem recuperar os valores dos parâmetros α e γ como se segue. Seja T o instante de tempo em que o nível de BIS atinge metade do seu valor máximo (97.7), ou seja, onde

$$z(T) = \frac{97.7}{2} = 48.85. \quad (5.11)$$

Da equação (5.9), nesse instante de tempo, o valor de c_e^p deve ser igual a 10, ou seja:

$$c_e^p(T) = 10. \quad (5.12)$$

Note-se que o valor de T pode ser obtido pela simples inspeção da resposta do BIS, $z(t)$. Assim, considerando a equação (5.10), obtém-se:

$$\begin{aligned} c_e^p(T) &= 625\alpha e^{-\alpha T} - 5625\alpha e^{-9\alpha T} + \\ &+ 5000\alpha e^{-10\alpha T} = 10, \end{aligned} \quad (5.13)$$

onde a única incógnita é o parâmetro α . Resolvendo esta equação por métodos numéricos obtém-se um valor aproximado $\hat{\alpha}$, de α .

O valor de γ pode ser estimado considerando, num instante de tempo $T^* > T$, o valor da resposta do BIS, $z(t)$, correspondente à concentração de efeito estimada $\hat{c}_e^p(t)$, cuja expressão em função do tempo é semelhante a (5.13), mas com α substituído por $\hat{\alpha}$. Mais concretamente:

$$\hat{\gamma} = \frac{\log\left(\frac{97.7}{z(T^*)} - 1\right)}{\log\left(0.1\hat{c}_e^p(T^*)\right)}, \quad (5.14)$$

onde

$$\begin{aligned} \hat{c}_e^p(T^*) &= 625\hat{\alpha} e^{-\hat{\alpha} T^*} - 5625\hat{\alpha} e^{-9\hat{\alpha} T^*} + \\ &+ 5000\hat{\alpha} e^{-10\hat{\alpha} T^*}, \end{aligned} \quad (5.15)$$

e $z(T^*)$ é obtido pela inspeção da resposta do BIS ao bólus inicial de *propofol*.

Agora, em vez de estimar os parâmetros restantes η e m (como foi feito anteriormente, c.f. Secção 3.2), consideram-se esses parâmetros como desconhecidos e usa-se um esquema de reajuste da dose.

Assim, o modelo a ser considerado no que se segue é:

$$z(t) = \frac{97.7}{1 + (0.1\hat{c}_e^p(t) + 100mc_e^r(t))\hat{\gamma}}, \quad (5.16)$$

onde a relação entre $\hat{c}_e^p(t)$ e $u_p(t)$ é dada pela função de transferência $\hat{G}_p(s)$:

$$\hat{G}_p(s) = \frac{90\hat{\alpha}^3}{(s + \hat{\alpha})(s + 9\hat{\alpha})(s + 10\hat{\alpha})}, \quad (5.17)$$

e a relação entre $c_e^r(t)$ e $u_r(t)$ é dada pela função de transferência $G_r(s)$ (c.f. equação (2.12)).

Sendo o valor de referência desejado $z^* = 50$, e apesar de na prática clínica ser bastante aceitável manter o valor do nível de BIS entre 40 e 60, aqui considera-se o problema de seguir um nível de referência de BIS dentro da tolerância [48, 52], pela administração, por infusão contínua, de doses constantes (por bocados) de *propofol* e *remifentanil*. Para atingir este objetivo, relembra-se primeiro que, se os parâmetros α , η , γ e m fossem conhecidos com precisão, as doses constantes de *propofol*, u_p^* , e de *remifentanil*, u_r^* , a administrar seriam tais que:

$$z^* = \frac{97.7}{1 + (0.1u_p^* + 100mu_r^*)\gamma}, \quad (5.18)$$

uma vez que os ganhos estáticos de $G_p(s)$ e $G_r(s)$ são iguais a 1.

No entanto, a equação (5.18) não permite determinar exclusivamente as incógnitas u_p^* e u_r^* . Como já feito em anteriormente, este problema pode ser superado impondo uma razão fixa ρ entre os valores de $u_p(t)$ e $u_r(t)$, e consequentemente, entre os valores de u_p^* e u_r^* .

Desta forma, a equação (5.18) fica:

$$z^* = \frac{97.7}{1 + [(0.1 + 100m\rho)u_p^*]\gamma}, \quad (5.19)$$

produzindo

$$u_p^* = k v^{1/\gamma}, \quad (5.20)$$

onde

$$k = \frac{1}{0.1 + 100m\rho}; \quad v = \frac{97.7}{z^*} - 1. \quad (5.21)$$

A correspondente dose de *remifentanil*, u_r^* , é calculada (como já observado em 5.1) como

$$u_r^* = \rho u_p^*. \quad (5.22)$$

Aplicando o mesmo procedimento com o valor estimado, $\hat{\gamma}$, de γ juntamente com uma estimativa inicial, $\tilde{m}$, de m , obtêm-se as doses ajustadas:

$$\tilde{u}_p^* = \tilde{k} v^{1/\hat{\gamma}} \quad (5.23)$$

para o *propofol* e

$$\tilde{u}_r^* = \rho \tilde{k} v^{1/\hat{\gamma}} \quad (5.24)$$

para o *remifentanil*, onde

$$\tilde{k} = \frac{1}{0.1 + 100\tilde{m}\rho}. \quad (5.25)$$

Claramente, a administração das doses de fármaco $\tilde{u}_p^*$ e $\tilde{u}_r^*$ não trará o nível de BIS do paciente para o valor desejado $z^* = 50$, mas sim para um valor em estado estacionário diferente, $\tilde{z}^*$, que pode ser obtido por inspeção da resposta do BIS. Isso permite reajustar a dose u_p^* para um novo valor u_p^{ret} conforme descrito a seguir.

Como acabado de referir, primeiro, é administrado ao paciente um bólus de $500\mu g/Kg$ de *propofol*, e os parâmetros α e γ são estimados *on-line* conforme descrito na Secção 3.2. Deste modo, no instante $t = T^*$ a estimação de α e γ está completa, e as doses $\tilde{u}_p^*$ e $\tilde{u}_r^*$ são calculadas a partir de (5.23) e (5.24).

Quando o paciente começa a recuperar do bólus inicial, ou seja, quando o nível de BIS começa a aumentar após atingir seu valor mínimo, os fármacos *propofol* e *remifentanyl* são administradas por infusão contínua com dosagens constantes $\tilde{u}_p^*$ e $\tilde{u}_r^*$, respetivamente. Isso leva o nível de BIS do paciente a um valor estacionário $\tilde{z}^* \neq z^*$. O instante de tempo, $t = \tilde{T}^*$, quando este estado estacionário é (aproximadamente) alcançado pode ser automaticamente calculado como o primeiro instante t tal que:

$$|z(t + \Delta) - z(t)| < \varepsilon, \quad (5.26)$$

onde $\Delta > 0$ e $\varepsilon > 0$ são, respetivamente, o período de amostragem escolhido e uma tolerância. Neste instante, calcula-se um novo valor u_p^{ret} para a dose de *propofol* como a seguir se indica.

Analogamente a (5.19), a relação entre o valor de estado estacionário $\tilde{z}^*$ e $\tilde{u}_p^*$ é dada por:

$$\tilde{z}^* = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{\tilde{u}_p^*}{k}\right)^\gamma}. \quad (5.27)$$

Supondo que a estimativa, $\hat{\gamma}$, obtida para γ está correta, ou seja, que $\gamma = \hat{\gamma}$, e tendo em conta (5.23), a equação (5.27) é equivalente a:

$$\tilde{z}^* = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{\tilde{k}}{k} v^{1/\hat{\gamma}}\right)^{\hat{\gamma}}}, \quad (5.28)$$

ou seja,

$$\tilde{z}^* = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{\tilde{k}}{k}\right)^\gamma v}. \quad (5.29)$$

Resolvendo (5.29) em ordem a k , obtém-se:

$$k = \tilde{k} \left(\frac{v}{\tilde{v}}\right)^{1/\hat{\gamma}}, \quad (5.30)$$

onde

$$\tilde{v} = \frac{97.7}{\tilde{z}^*} - 1. \quad (5.31)$$

Assim, considerando $\gamma = \hat{\gamma}$ e k como em (5.30), pode-se calcular uma nova dose u_p^{ret} de *propofol* a partir de (5.20), isto é:

$$u_p^{ret} = k v^{1/\hat{\gamma}}. \quad (5.32)$$

A administração de uma dose constante u_p^{ret} de *propofol* e da correspondente dose $u_r^{ret} = \rho u_p^{ret}$ de *remifentanil* a partir do instante $t = \tilde{T}^*$ leva o nível de BIS do paciente ao valor de estado estacionário:

$$z^{ret} = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{u_p^{ret}}{k}\right)^{\hat{\gamma}}} = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{u_p^{ret}}{k}\right)^{\hat{\gamma}}} = \frac{97.7}{1 + v}, \quad (5.33)$$

que, por (5.21), é equivalente a:

$$z^{ret} = \frac{97.7}{1 + \left(\frac{97.7}{z^*} - 1\right)} = z^*. \quad (5.34)$$

Isso significa que o processo de reajuste é realmente eficiente e o valor de referência desejado z^* para o nível de BIS do paciente é seguido com sucesso.

Um exemplo do resultado do procedimento de reajuste, para $\rho = 10^{-4}$, $\Delta = 10min$ e $\varepsilon = 0.1$, é mostrado na Figura 5.7:

Como pode ser visto na Figura 5.7, embora o valor desejado $z^* = 50$ para o nível de BIS seja alcançado, o tempo de assentamento correspondente é consideravelmente grande. Isso deve-se ao facto de que o procedimento de reajuste só ser aplicado quando a resposta do BIS às doses $\tilde{u}_p^*$ e $\tilde{u}_r^*$ estabiliza.

Para superar esta desvantagem, é explicado de seguida um procedimento de reajuste sucessivo que começa antes de se atingir o tempo de assentamento $t = \tilde{T}^*$.

Seja $T_1 < \tilde{T}^*$ o primeiro instante de reajuste, define-se uma sequência de instantes de reajuste:

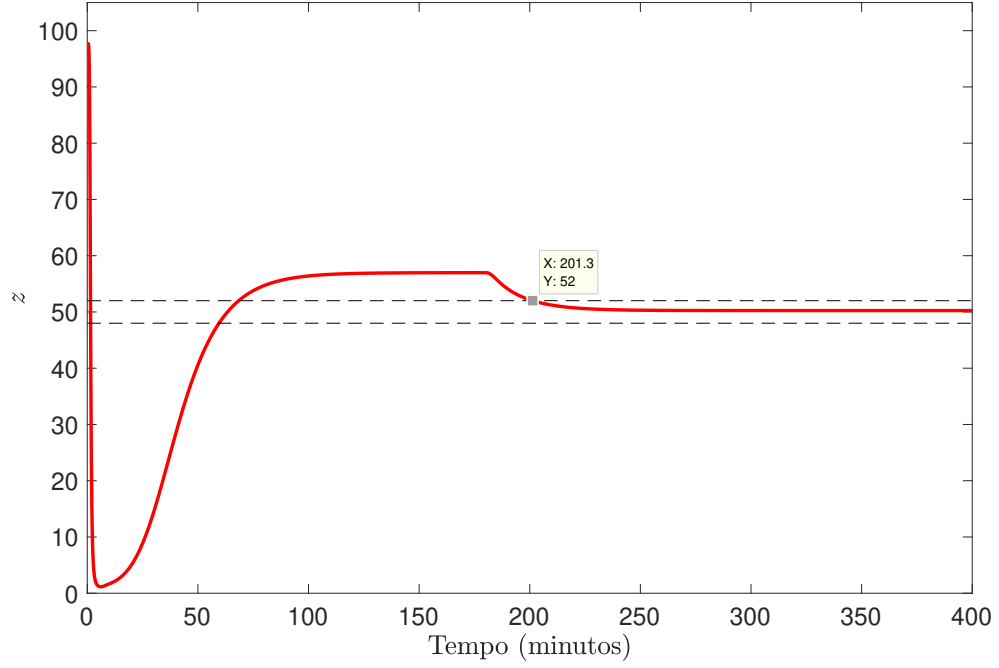


FIGURA 5.7: Resposta do BIS do paciente 6 da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *propofol* seguido de infusão contínua de doses de *propofol* e *remifentanil* calculadas em (5.23) e (5.24) com $\tilde{m} = 1.8$, e reajuste único.

$$T_n = T_1 + (n - 1)\Delta_{ret}, \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (5.35)$$

onde $\Delta_{ret} > 0$ é um valor pré-especificado para o intervalo de tempo entre dois instantes consecutivos de reajuste. As doses de *propofol* e *remifentanil* são ajustadas da seguinte forma.

Para $n = 1, 2, 3, \dots$:

$$u_{p,n} = k_n v^{1/\hat{\gamma}}; \quad u_{r,n} = \rho u_{p,n} \quad (5.36)$$

com

$$k_0 = k; \quad k_n = k_{n-1} \left(\frac{v}{v_n} \right)^{1/\hat{\gamma}}, \quad (5.37)$$

onde k é obtido de (5.30),

$$v_n = \frac{97.7}{z(T_n)} - 1, \quad (5.38)$$

e v é dado em (5.21).

As doses u_p e u_r (de *propofol* e *remifentanyl*) são mantidas constantes e iguais a $u_{p,n}$ e $u_{r,n}$, respetivamente, em cada intervalo $[T_n, T_{n+1})$, ou seja: $u_p(t) = u_{p,n}$, $u_r(t) = u_{r,n}$, para $t \in [T_n, T_{n+1})$, $n = 1, 2, 3, \dots$.

Os resultados de uma simulação que ilustra este procedimento descrito são mostrados na Figura 5.8 para um intervalo de reajuste $\Delta_{ret} = 5min$.

O primeiro instante de reajuste T_1 foi considerado igual ao instante de tempo t em que a resposta do BIS atinge o valor $z^* - 20\%z^* = 40$, após ter atingido seu valor mínimo.

De acordo com a nossa experiência, o reajuste sucessivo não é eficaz se iniciado muito cedo (por exemplo no instante de recuperação) ou iniciado muito tarde (já que, neste caso, não melhora o tempo de assentamento relativamente ao caso em que é feito um único reajuste da dose).

A Figura 5.9 consiste num *zoom-in* dos gráficos das doses para destacar o detalhe do perfil de dose durante o processo de reajuste sucessivo.

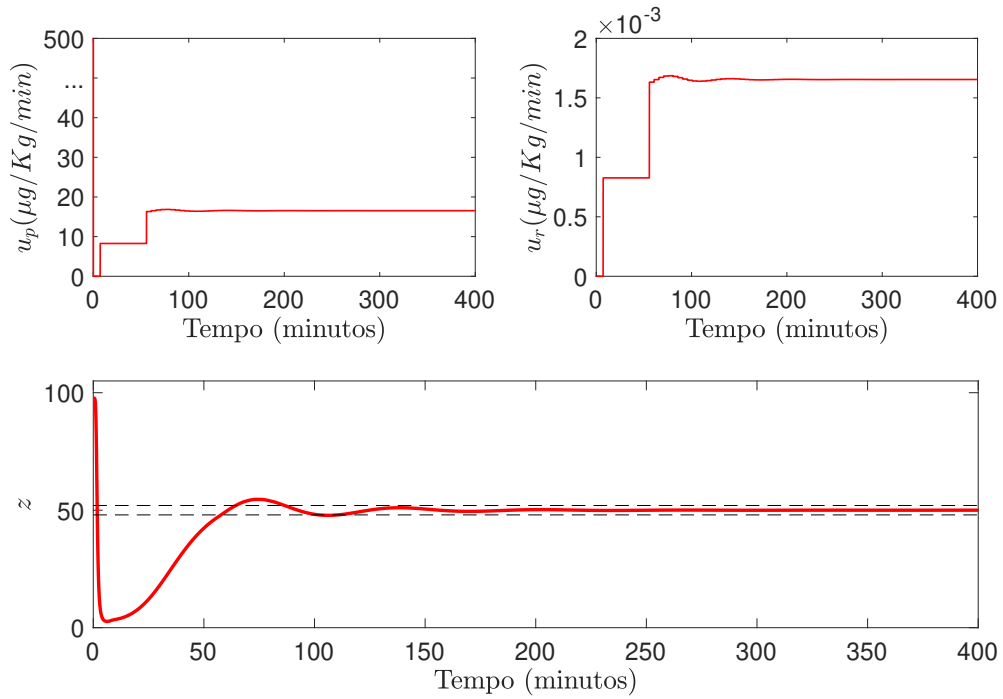


FIGURA 5.8: Resposta do BIS do paciente 6 da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g}/\text{Kg}$ de *propofol* seguido de infusão contínua de doses de *propofol* e *remifentanil* calculadas em (5.23) e (5.24) com $\tilde{m} = 1.8$, e reajuste sucessivo das doses.

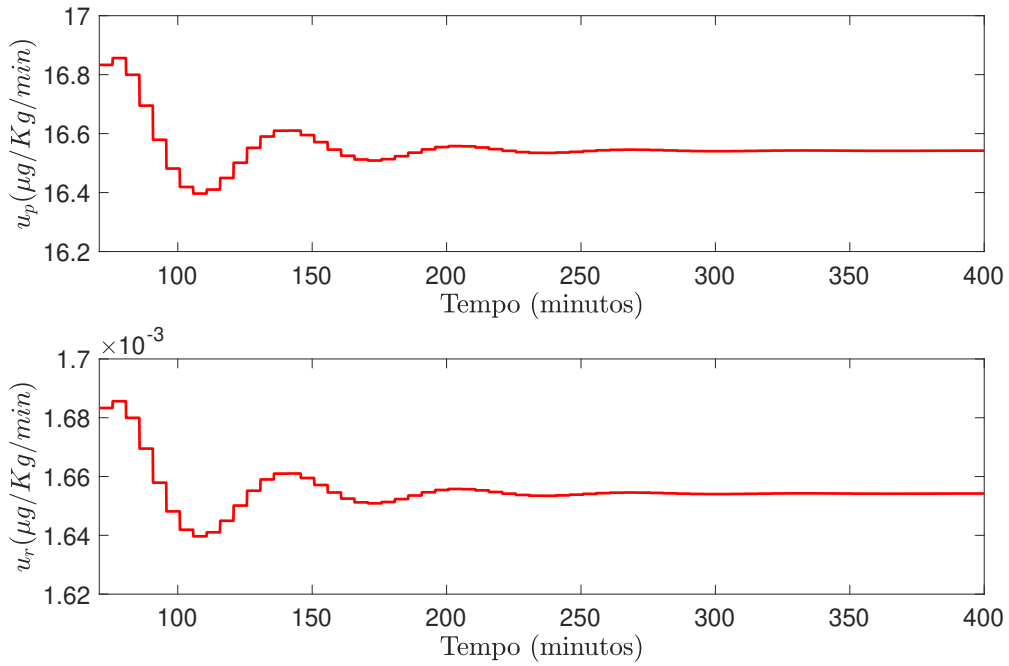


FIGURA 5.9: Detalhe do gráfico das doses dos fármacos *propofol* e *remifentanil* da Figura 5.8 a partir do instante inicial dos reajustes sucessivos.

Como pode ser visto nos gráficos da resposta do BIS, o esquema de reajuste sucessivo proposto melhora consideravelmente o tempo de assentamento da resposta do BIS para o nível de referência desejado $z^* = 50$.

Isto também se pode verificar para o mesmo caso, na presença de ruído (filtrado).

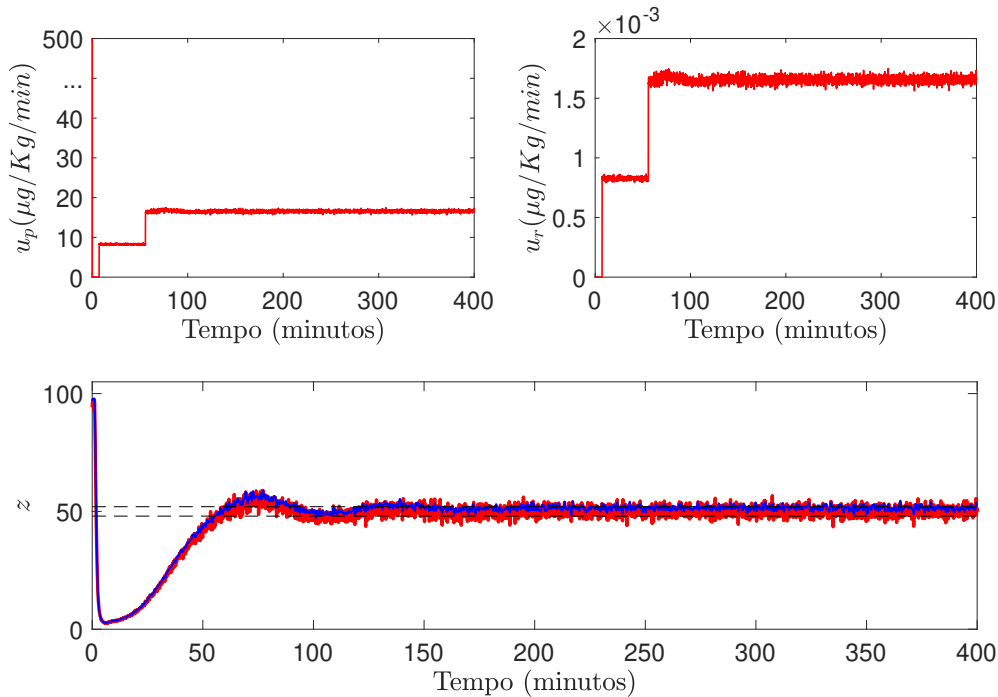


FIGURA 5.10: Doses de infusão (acima) e resposta do BIS (abaixo) obtido pelo reajuste sucessivo para o mesmo caso da Figura 5.8 na presença de ruído, com o sinal filtrado (linha azul).

De forma a verificar se esta estratégia é válida tendo em conta a variabilidade da dinâmica entre os pacientes, na Figura 5.11, pode-se ver o resultado da sua aplicação aos 18 pacientes da base de dados GALENO (ver Apêndice B). A Figura 5.12 serve para comparar este procedimento com o procedimento de controlo baseado na estimação de todos os parâmetros, proposto na Secção 5.1. Esta comparação é feita com base nos tempos de assentamento obtidos com as duas abordagens, apresentados na Tabela 5.3.

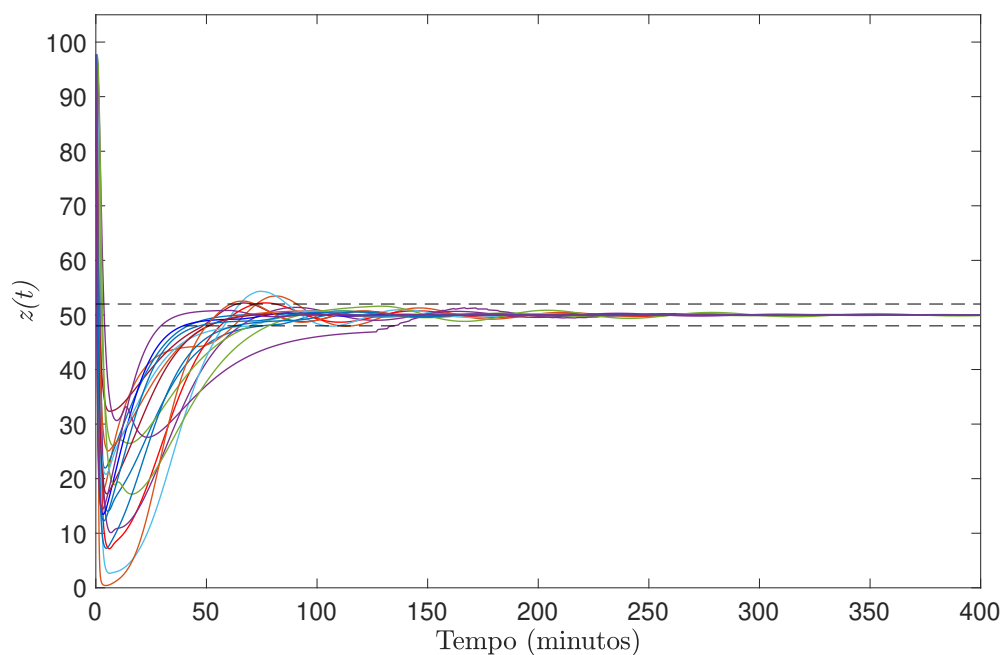


FIGURA 5.11: Resposta do BIS dos 18 pacientes da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g/Kg}$ de *propofol* seguido de infusão contínua de doses de *propofol* e *remifentanil* calculadas em (5.23) e (5.24) com $\tilde{m} = 1.8$, e reajuste sucessivo das doses.

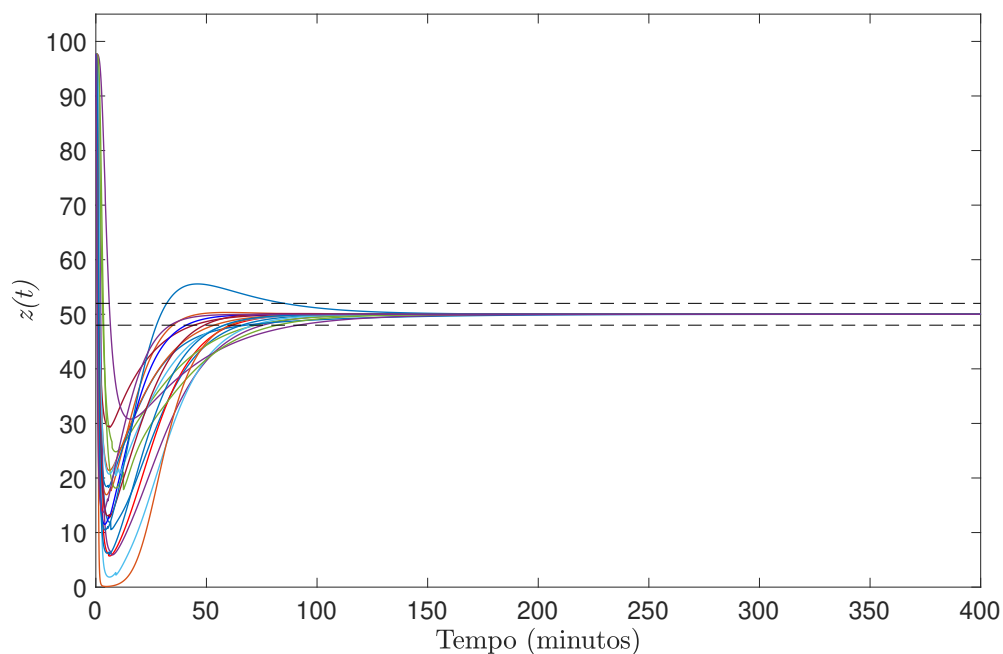


FIGURA 5.12: Resposta do BIS dos 18 pacientes da Tabela B.1 (ver Apêndice B) a um bólus de $500\mu\text{g/Kg}$ de *propofol*, seguido do processo de estimação *on-line*, seguido de infusão contínua de doses de *propofol* e de *remifentanil* calculadas pelo método de estimação.

TABELA 5.3: Comparação dos tempos de assentamento do BIS dos pacientes das Figuras 5.11 e 5.12.

Paciente	Reajuste sucessivo $T_{s\ ret}$ (minutos)	Estimação de parâmetros $T_{s\ ID}$ (minutos)
P ₁	74.5	66.8
P ₂	90.8	36.0
P ₃	56.2	62.6
P ₄	65.5	77.2
P ₅	70.2	73.0
P ₆	86.5	72.6
P ₇	48.4	47.0
P ₈	41.7	70.5
P ₉	51.0	53.8
P ₁₀	39.5	43.1
P ₁₁	134.4	99.5
P ₁₂	78.1	84.8
P ₁₃	70.4	60.5
P ₁₄	51.0	55.9
P ₁₅	46.8	81.2
P ₁₆	50.0	60.4
P ₁₇	63.0	59.2
P ₁₈	29.5	34.8

Como se pode ver nesta tabela, em geral, com o reajuste sucessivo obtém-se melhores resultados (o tempo de assentamento foi menor em 11 dos 18 casos disponíveis). No entanto, o tamanho da amostra é reduzido, pelo que seria desejável dispor de mais casos para poder levar a cabo uma comparação mais sólida entre as duas abordagens.

Capítulo 6

Conclusões

Este trabalho focou-se no desenvolvimento de técnicas de controlo automático dedicado à anestesia geral.

Neste âmbito, foram consideradas duas variáveis fisiológicas: o NMB, isto é, o relaxamento neuromuscular, e o BIS, índice bi-espectral, que mede a profundidade da anestesia.

Relativamente à modelação e controlo da ação dos fármacos no NMB e no BIS, foi apresentado um novo modelo (no caso do BIS) e desenvolvidos novos métodos para a estimação dos parâmetros dos modelos considerados. Estes métodos de estimação enquadram-se nos procedimentos usuais da prática clínica e permitem o desenho de controladores individualizados para a infusão contínua de anestésicos, que entram em funcionamento após terminada a estimação dos parâmetros levada a cabo na fase inicial da anestesia.

Foram desenvolvidos esquemas baseados na inversão do modelo (da acção dos fármacos no paciente) em estado estacionário com o objetivo de obter valores das doses de infusão a serem administradas para seguir e manter um nível de referência desejado para o NMB e para o BIS.

Juntamente com estas técnicas de controlo em malha aberta, foram também usados métodos de aceleração da convergência para os valores de referência pretendidos baseados em modelos de espaço de estados e na realimentação do estado para reposicionamento de polos.

Os controladores baseados na inversão dos modelos em estado estacionário contribuem para o desenvolvimento de mecanismos intuitivos e familiares à comunidade médica.

A comparação dos procedimentos apresentados com a administração manual usada em casos clínicos reais evidenciou as claras vantagens da estimação dos parâmetros do modelo na fase inicial da anestesia, em que os anestésicos são usualmente administrados de acordo com protocolos bem estabelecidos, seguida do controlo automático e individualizado.

Alternativamente ao controlo baseado na estimação prévia dos parâmetros, foram também criadas estratégias de controlo baseadas no reajuste automático das doses a administrar para obter o seguimento de referência desejado para o NMB e para o BIS. Tais estratégias replicam, de certa forma, os procedimentos clínicos habituais na anestesia geral. Aqui comprovou-se que o controlador ajusta os diferentes valores das doses de fármacos a serem administradas automaticamente, conseguindo bons resultados no seguimento de níveis de referência para o NMB e para o BIS, constituindo assim uma boa alternativa clínica atrativa pela sua simplicidade. Além disso, estas estratégias permitem ajustar convenientemente as doses de fármacos a administrar durante o processo de anestesia consoante a variação do comportamento fisiológico do paciente.

Bibliografia

- [1] W. E. Cohn, D. L. Timms, and O. H. Frazier, "Total artificial hearts: past, present, and future," *Nature Reviews Cardiology*, vol. 12, no. 10, pp. 609–617, 2015. [Citada na página 1.]
- [2] E. Tatsumi, "Artificial lungs: current state and trends of clinical use and research and development," *Journal of Artificial Organs*, vol. 10, no. 1, pp. 1–5, 2007. [Citada na página 1.]
- [3] C. M. Wait, V. A. Goat, and C. E. Blogg, "Feedback control of neuromuscular blockade – a simple system for infusion of *atracurium*," *Anaesthesia*, vol. 42, no. 11, pp. 1212–1217, 1987. [Citada na página 1.]
- [4] D. A. O'Hara, G. J. Derbyshire, D. K. B. F. J. Overdyk, and B. E. Marshall, "Closed-loop infusion of *atracurium* with four different anesthetic techniques," *Anesthesiology*, vol. 74, pp. 258–263, 1991. [Citada na página 1.]
- [5] P. C. Uys, D. F. Morrell, H. S. Bradlow, and L. B. Rametti, "Self-tuning, microprocessor-based closed-loop control of *atracurium*-induced neuromuscular blockade," *British Journal of Anesthesia*, vol. 61, pp. 685–692, 1988. [Citada na página 1.]
- [6] G. Widman, T. Schreiber, B. Redhberg, A. Hoeft, and C. E. Elger, "Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity," *Physical Review*, vol. 62, no. 4, pp. 4898–4903, 2000. [Citada na página 2.]
- [7] M. M. R. F. Struys, E. W. Jensen, W. Smith, N. T. Smith, I. Rampil, F. J. E. Dumortier, C. Mestach, and E. P. Mortier, "Performance of the arx-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: A comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration," *Anesthesiology*, vol. 96, pp. 803–816, 2002. [Citada na página 2.]

- [8] J. Bruhn, H. Ropcke, and A. Hoeft, "Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia," *Anesthesiology*, vol. 92, pp. 715–726, 2000. [Citada na página 2.]
- [9] P. S. Glass, M. Bloom, L. Kearse, C. Rosow, P. Sebel, and P. Manberg, "Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers," *Anesthesiology*, vol. 86, pp. 836–847, 1997. [Citada na página 2.]
- [10] A. Miranda, *Contribuições para o Controlo da Administração Automática de Fármacos em Anestesia*. Dissertação de Mestrado submetida à Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 2013. [Citada na página xvii and 3.]
- [11] M. D. Fiore, J. L. Atlee, J. G. Webster, and W. J. Tompkins, "A microcomputer-based neuromuscular blockade monitor," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 28, pp. 775–783, 1981. [Citada na página 4.]
- [12] T. M. Hemmerling and N. Le, "Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician," *Canadian Journal of Anaesthesia*, vol. 54, no. 1, pp. 58–72, 2007. [Citada na página 4.]
- [13] T. Fuchs-Buder, J. U. Schreiber, and C. Meistelman, "Monitoring neuromuscular block: An update," *Anaesthesia*, vol. 64, pp. 82–89, 2009. [Citada na página 4.]
- [14] SPECULUM, "Site de equipamentos para monitorização do bloqueio neuromuscular," vol. Disponível em: <https://www.speculum.pt/pt/noticias/11-monitorizacao/8-tof-cuff-novo-equipamento-para-uma-monitorizacao-do-bloqueio-neuromuscular-robusta>, 2018. [Citada na página xi and 5.]
- [15] M. M. Silva, T. Mendonça, and T. Wigren, "Online nonlinear identification of the effect of drugs in anaesthesia using a minimal parameterization and BIS measurements," *Proceedings of the American Control Conference*, vol. 2, pp. 4379–4384, 2010. [Citada na página xvii, 4, 10, 15, and 76.]
- [16] B. Appadu and A. Vaidya, "Monitoring techniques: neuromuscular blockade and depth of anaesthesia," *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 9, no. 6, pp. 247–250, 2008. [Citada na página 4.]

- [17] C. Ruiz, "Emplazamiento occipital del sensor BIS QUATRO en neurocirugía con TIVA," *ANESTESIAR*, 2010. [Citada na página [xi](#) and [6](#).]
- [18] R. L. Masland and A. M. Harvey, "Actions of curarizing preparations in the human," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 73, pp. 304–11, 1941. [Citada na página [7](#).]
- [19] T. H. Christie and Churchill-Davidson, "The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea," *The Lancet*, vol. 271, p. 776, 1958. [Citada na página [7](#).]
- [20] C. M. Wait, V. A. Goat, and C. E. Blogg, "Feedback control of neuromuscular blockade – a simple system for infusion of atracurium," *Anaesthesia*, vol. 42, no. 11, pp. 1212–1217, 1987. [Citada na página [7](#).]
- [21] A. D. Macleod, A. J. Asbury, W. M. Gray, and D. A. Linkens, "Automatic control of neuromuscular block with atracurium," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 63, pp. 31–35, 1989. [Citada na página [7](#).]
- [22] D. A. O'Hara, G. J. Derbyshire, D. K. B. F. J. Overdyk, and B. E. Marshall, "Closed-loop infusion of atracurium with four different anesthetic techniques," *Anesthesiology*, vol. 74, pp. 258–263, 1991. [Citada na página [7](#).]
- [23] T. Mendonça and P. Lago, "PID control strategies for the automatic control of neuromuscular blockade," *Control Engineering Practice*, vol. 6, no. 10, pp. 1225–1231, 1998. [Citada na página [7](#).]
- [24] P. C. Uys, D. F. Morrell, H. S. Bradlow, and L. B. Rametti, "Self-tuning, microprocessor-based closed-loop control of atracurium-induced neuromuscular blockade," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 61, pp. 685–692, 1988. [Citada na página [7](#).]
- [25] R. R. Jaklitsch and D. R. Westenskow, "A model-based self-adjusting two-phase controller for vecuronium-induced muscle relaxation during anesthesia," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-34, pp. 583–594, 1987. [Citada na página [7](#).]
- [26] M. Kansanaho and K. T. Olkkola, "Performance assessment of an adaptive model-based feedback controller: Comparison between atracurium, mivacurium,

- rocuronium and vecuronium*,” *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 13, pp. 217–224, 1996. [Citada na página 7.]
- [27] J. M. Lemos, H. Magalhães, T. Mendonça, and R. Dionísio, “Control of neuromuscular blockade in the presence of sensor faults,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, pp. 1902–1911, 2005. [Citada na página 7.]
- [28] 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, pp. 1237–1244, 2009. [Citada na página 7.]
- [29] B. H. Brown, R. Perks, M. Anthony, J. Asbury, and D. A. Linkens, “Close-loop control of muscle relaxation during surgery,” *Clinical Physics and Physiological Measurement*, vol. 1, pp. 203–210, 1987. [Citada na página 7.]
- [30] G. Ritchie and J. P. Ebert, “A microcomputer based controller for neuromuscular block during surgery,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 13, pp. 3–15, 1985. [Citada na página 7.]
- [31] W. M. Haddad, V. Chellaboina, and Q. Hui, “Non-negative and compartmental dynamical systems,” *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, pp. 359–522, 2010. [Citada na página 7.]
- [32] R. G. Bickford, “Automatic electroencephalographic control of general anesthesia,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 2, pp. 93–96, 1950. [Citada na página 8.]
- [33] A. E. Guedel, “Inalation anaesthesia: a fundamental guide,” *The Macmillian Company*, 1937. [Citada na página 8.]
- [34] I. J. Rampil, “A primer for EEG signal processing in anesthesia,” *Anesthesiology*, vol. 89, pp. 980–1002, 1998. [Citada na página 8.]
- [35] J. B. Glen, “The development of ‘diprifusor’: a TCI system for *propofol*,” *Anesthesia*, vol. 53, pp. 13–21, 1998. [Citada na página 8.]
- [36] B. Marsh, M. White, N. Morton, and G. N. C. Kenny, “Pharmacokinetic model driven infusion of *propofol* in children,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 67, pp. 41–48, 1998. [Citada na página 8.]

- [37] T. W. Schnider, C. F. Minto, and E. J. Young, "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of *propofol* in adult volunteers," *Anesthesiology*, vol. 8, pp. 1170–1182, 1998. [Citada na página 8.]
- [38] C. F. Minto, T. W. Schnider, and P. L. Gambus, "Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of *remifentanyl*," *Anesthesiology*, vol. 86, pp. 10–23, 1997. [Citada na página 8.]
- [39] V. Chellaboina, W. M. Haddad, J. Ramakrishnam, and T. Hayakawa, "Adaptative control of non-negative dynamical systems with arbitrary time delay," *Proceeding of American Control Conference*, pp. 2676–2681, 2006. [Citada na página 8.]
- [40] C. M. Ionescu, R. Keyser, B. Torrico, T. Smet, M. M. Struys, and J. E. Normey-Rico, "Robust predictive control strategy applied for *propofol* dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, pp. 2161–2170, 2008. [Citada na página 8.]
- [41] K. Soltesz, J. O. Hahn, G. A. Dumont, and J. M. Ansermino, "Individualized PID control for depth of anesthesia based on patient model identification during the induction phase anesthesia," *Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control*, pp. 855–860, 2011. [Citada na página 8.]
- [42] T. Mendonça, C. Nunes, H. Mgalhães, J. M. Lemos, and P. Amorim, "Predictive adaptative control of unconsciousness – exploiting *remifentanyl* as an accessible disturbance," *Proceedings of the IEEE International Conference on Control Applications*, pp. 205–210, 2006. [Citada na página 8.]
- [43] H. Labbaf, M. Aliyari, and M. Teshnehlav, "A new approach in drug delivery control in anesthesia," *Proceedings of the IEEE International Conference on Systems Man and Cybernetics*, pp. 2064–2068, 2010. [Citada na página 8.]
- [44] N. Liu, T. Chazot, and D. I. Sessler, "Closed-loop co-administration of *propofol* and *remifentanyl* guided by bispectral index: a randomized multicenter study," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 112, pp. 546–557, 2011. [Citada na página 8.]
- [45] F. Nogueira, T. Mendonça, and P. Rocha, "Controlling the depth of anesthesia by a novel positive control strategy," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 114, pp. 87–97, 2014. [Citada na página 8.]

- [46] A. Absalom, N. Sutcliffe, and G. N. Kenny, "Closed-loop control of anesthesia using bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia," *Anaesthesiology*, vol. 96, pp. 67–73, 2002. [Citada na página 9.]
- [47] H. Iden, J. Schuttler, and G. Stoeckel, "Closed-loop control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans," *Anesthesiology*, vol. 67, pp. 341–347, 1987. [Citada na página 9.]
- [48] Y. Sawaguchi, E. Furutani, G. Shirakami, M. Araki, and K. Fukuda, "A model-predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, pp. 874–887, 2008. [Citada na página 9.]
- [49] M. Struys, T. D. Smet, L. Verschelen, S. van de Vilde, R. van der Brocke, and E. Martier, "Comparison of closed-loop controlled administration of *propofol* using BIS as a controlled variable *versus* standard practice controlled administration," *Anesthesiology*, vol. 95, no. 1, pp. 6–17, 2001. [Citada na página 9.]
- [50] C. S. Nunes, T. Mendonça, J. M. Lemos, and P. Amorim, "Feedforward adaptive control of the bispectral index of the EEG using the intravenous anaesthetic drug *propofol*," *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 23, pp. 485–503, 2009. [Citada na página 9.]
- [51] 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, no. 1, pp. 181–188, 2012. [Citada na página xvii, 10, 14, 15, 21, 31, and 102.]
- [52] M. M. Silva, T. Mendonça, and T. Wigren, "A reduced MIMO Wiener model for recursive identification of the depth of anesthesia," *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 28, no. 12, pp. 1357–1371, 2014. [Citada na página 10, 14, 16, 18, and 19.]
- [53] T. Wigren, "Recursive prediction error identification method using nonlinear Wiener model," *Automatica*, vol. 29, no. 4, pp. 1011–1025, 1993. [Citada na página 14.]
- [54] K. Godfrey, "Compartmental models and their applications," *Academic Press*, 1983. [Citada na página 14.]

- [55] B. Weatherley, S. Williams, and E. Neill, "Pharmacokinetics and dose-response relationships of *atracurium* administered i.v." *British Journal of Anaesthesia*, vol. 55, pp. 39–45, 1983. [Citada na página 14.]
- [56] C. F. Minto, T. W. Schnider, T. G. Short, K. M. Gregg, A. Gentilini, and S. L. Shafer, "Response surface model for anesthetic drug interactions," *Anesthesiology*, vol. 92, pp. 1603–1616, 2000. [Citada na página 14 and 17.]
- [57] J. Bruhn, H. Ropcke, and A. Hoeft, "Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia," *Anesthesiology*, vol. 92, pp. 715–726, 2000. [Citada na página 15.]
- [58] T. Mendonça, J. M. Lemos, H. Magalhães, P. Rocha, and S. ao Esteves, "Drug delivery for neuromuscular blockade with supervised multimodel adaptative control," *IEEE Transactionds on Control Systems Technology*, vol. 17, no. 6, pp. 1237–1244, 2009. [Citada na página 15.]
- [59] H. Alonso, T. Mendonça, and P. Rocha, "A hybrid method for parameter estimation and its application to biomedical systems," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 89, pp. 112–122, 2008. [Citada na página 15.]
- [60] J. Almeida, T. Mendonça, and P. Rocha, "A simplified control scheme for the depth of anesthesia," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 49, no. 5, pp. 230–235, 2016. [Citada na página 18.]
- [61] T. Soderstrom and P. Stoica, "System Identification," *Prentice-Hall*, 2001. [Citada na página 21.]
- [62] F. Nogueira, T. Mendonça, and P. Rocha, "Output reference tracking for MISO positive systems in general anesthesia," *IFAC – PapersOnLine*, vol. 45, pp. 119–124, 2012. [Citada na página 74.]
- [63] J. Almeida, T. Mendonça, and P. Rocha, "A simplified control scheme for the depth of anesthesia," *IFAC – PapersOnLine*, vol. 49, pp. 230–235, 2016. [Citada na página xvii and 76.]

- [64] T. Mendonça, H. Alonso, M. M. da Silva, S. Esteves, and M. Seabra, “Comparing different identifications approaches for the depth of anesthesia using BIS measurements,” *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 45, pp. 781–785, 2012. [Citada na página [xvii](#) and [103](#).]

Apêndice A

Parâmetros para o modelo reduzido do NMB

TABELA A.1: Valores dos parâmetros para o modelo reduzido do NMB que foram identificados em [51] para 50 pacientes, no âmbito do projeto GALENO.

Paciente	Idade (anos)	Género	Peso (Kg)	Altura (cm)	α	γ
1	49	Masculino	89	170	0.0365	2.0734
2	70	Feminino	65	155	0.0236	2.0816
3	68	Feminino	70	160	0.0223	1.2334
4	59	Feminino	72	155	0.0184	2.2325
5	45	Feminino	65	160	0.0394	2.0425
6	69	Feminino	55	160	0.0329	2.5669
7	61	Feminino	70	155	0.0293	1.4728
8	69	Feminino	40	160	0.0250	1.8629
9	80	Feminino	72	155	0.0258	1.8795
10	57	Feminino	64	155	0.0281	2.2805
11	56	Masculino	64	172	0.0219	1.2746
12	49	Feminino	72	160	0.0230	1.7833
13	38	Feminino	71	155	0.0307	1.8292
14	65	Feminino	70	160	0.0234	2.5829
15	75	Masculino	70	170	0.0320	2.8290
16	61	Masculino	50	139	0.0271	1.2708
17	67	Masculino	76	168	0.0324	2.0471
18	80	Feminino	80	170	0.0367	2.0054
19	80	Feminino	60	155	0.0191	1.4902
20	76	Masculino	77	177	0.0239	1.7555
21	61	Feminino	50	155	0.0368	1.5657
22	70	Feminino	94	165	0.0295	1.2390
23	65	Feminino	65	162	0.0341	2.1193
24	79	Feminino	64	151	0.0219	3.0520
25	81	Feminino	48	148	0.0288	1.3419
26	62	Masculino	79	170	0.0536	1.2698
27	73	Feminino	83	165	0.0359	1.2972
28	47	Feminino	80	161	0.0371	1.4538
29	67	Feminino	60	160	0.0287	1.6110
30	70	Feminino	60	169	0.0352	1.5503
31	57	Masculino	110	180	0.0263	1.9843
32	59	Masculino	90	180	0.0243	1.7496
33	78	Masculino	65	174	0.0308	1.9499
34	71	Masculino	60	166	0.0277	1.4584
35	72	Masculino	70	170	0.0241	2.2213
36	60	Masculino	65	160	0.0355	1.6932
37	80	Masculino	71	163	0.0264	2.3368
38	56	Feminino	90	150	0.0330	2.4823
39	46	Masculino	72	178	0.0359	1.3275
40	63	Masculino	74	175	0.0372	2.027
41	33	Masculino	60	164	0.0282	1.2615
42	66	Masculino	75	169	0.0384	1.6711
43	71	Masculino	73	165	0.0528	2.5362
44	76	Masculino	60	156	0.0271	1.6310
45	47	Feminino	42	154	0.0293	2.3487
46	65	Masculino	63	178	0.0110	1.2179
47	80	Masculino	65	170	0.0455	1.0663
48	51	Masculino	90	175	0.0372	1.8596
49	59	Feminino	46	152	0.0338	2.5544
50	72	Masculino	89	171	0.0357	1.9576

Apêndice B

Parâmetros para o modelo reduzido do BIS

TABELA B.1: Valores dos parâmetros para o modelo reduzido do BIS que foram identificados em [64] para 18 pacientes, no âmbito do projeto GALENO.

Paciente	α	γ	η	m
1	0.0667	1.7695	0.3989	2.1502
2	0.0874	0.9365	0.0670	4.7014
3	0.0693	2.8186	0.0482	1.1700
4	0.0590	2.7594	0.0425	1.4077
5	0.0489	1.5627	0.1269	1.4171
6	0.0677	4.1247	0.3373	1.1444
7	0.0737	0.7812	0.2793	0.8986
8	0.0860	0.9780	0.0212	1.4203
9	0.0701	1.0956	0.2837	1.2164
10	0.1041	1.2165	0.1038	1.9085
11	0.0343	1.7097	3.5768	2.5451
12	0.0467	2.4877	0.1254	1.4884
13	0.0687	1.0859	4.5413	2.3951
14	0.0774	1.4038	0.0397	1.5460
15	0.0995	1.3706	0.0377	2.0485
16	0.0929	4.5194	0.1205	1.5565
17	0.0811	2.1978	0.1033	2.0338
18	0.1336	1.0846	0.2307	1.2061

Apêndice C

Análise da propagação dos erros de estimação dos parâmetros do modelo do NMB

A propagação dos erros de estimação dos parâmetros do modelo do NMB, de acordo com o processo proposto na Secção 3.1, está esquematizado na Figura C.1.

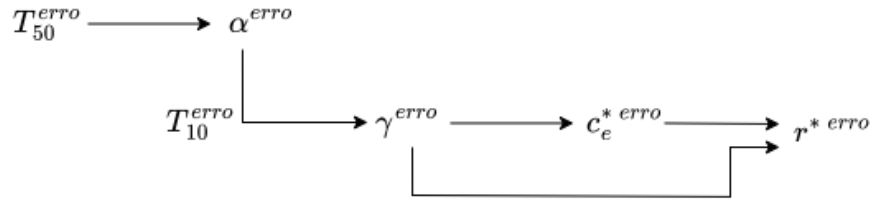


FIGURA C.1: Propagação dos erros de estimação dos parâmetros do modelo do NMB.

C.1

Começemos por analisar a influência do erro de estimação de γ no erro de estimação da concentração de efeito de referência, c_e^* .

Relembre-se que, para um valor de referência do nível de NMB $r^* = 10\%$:

$$c_e^* = 9^{1/\gamma}.$$

Definindo $f(\gamma) = 9^{1/\gamma}$, $\Delta c_e^* = c_e^* - \hat{c}_e^*$ e $\Delta\gamma = \gamma - \hat{\gamma}$, verifica-se que:

$$\Delta c_e^* \simeq f'(\gamma)|_{\hat{\gamma}} \Delta \gamma .$$

Tendo em conta que:

$$\begin{aligned} f'(\gamma) &= f(\gamma) \left(-\frac{1}{\gamma^2} \log(9) \right) \\ &= f(\gamma) \log \left(9^{(-1/\gamma^2)} \right) \\ &= c_e^* \log \left(9^{(-1/\hat{\gamma}^2)} \right) , \end{aligned}$$

$$f'(\gamma)|_{\hat{\gamma}} = c_e^* \log \left(9^{(-1/\hat{\gamma}^2)} \right) ,$$

pelo que:

$$\Delta c_e^* \simeq c_e^* \log \left(9^{(-1/\hat{\gamma}^2)} \right) \Delta \gamma .$$

Analisando os valores de γ da base de dados representativa da população do Apêndice A, assim como os correspondentes valores de c_e^* , verifica-se que

$$|\Delta c_e^*| \leq 15.2 |\Delta \gamma| . \quad (\text{C.1})$$

C.2

O erro de estimação do parâmetro γ depende dos erros de estimação de α e de T_{10} .

De facto,

$$\gamma = \frac{\log(9)}{\log(c_e(T_{10}))} , \quad (\text{C.2})$$

onde $c_e(T_{10}) = \frac{40}{54} \alpha \left(2e^{-\alpha T_{10}} - 3e^{-4\alpha T_{10}} + e^{-10\alpha T_{10}} \right)$.

Substituindo a expressão de $c_e(T_{10})$ em C.2, verifica-se que γ é uma função de α e de T_{10} . Designando-se essa função por $h(\alpha, T_{10})$, tem-se que:

$$\Delta \gamma = \frac{\partial h}{\partial \alpha}|_{(\hat{\alpha}, \hat{T}_{10})} \Delta \alpha + \frac{\partial h}{\partial T_{10}}|_{(\hat{\alpha}, \hat{T}_{10})} \Delta T_{10} ,$$

onde $\Delta \alpha = \alpha - \hat{\alpha}$ e $\Delta T_{10} = T_{10} - \hat{T}_{10}$.

Agora,

$$\begin{aligned} \frac{\partial h}{\partial \alpha} = & - \frac{\log(9)}{(\log(c_e(T_{10})))^2} \times \frac{1}{c_e(T_{10})} \times \frac{40}{54} \alpha \left(2e^{-\alpha T_{10}} - 3e^{-4\alpha T_{10}} + e^{-10\alpha T_{10}} \right) + \\ & + \frac{40}{54} \alpha \left(2T_{10}e^{-\alpha T_{10}} + 12T_{10}e^{-4\alpha T_{10}} - 10T_{10}e^{-10\alpha T_{10}} \right) \end{aligned}$$

e

$$\frac{\partial h}{\partial T_{10}} = - \frac{\log(9)}{(\log(c_e(T_{10})))^2} \times \frac{1}{c_e(T_{10})} \times \frac{40}{54} \alpha \left(2e^{-\alpha T_{10}} + 12e^{-4\alpha T_{10}} - 10e^{-10\alpha T_{10}} \right) .$$

Portanto

$$\begin{aligned} \Delta \gamma = & - \frac{\log(9)}{(\log(c_e(T_{10})))^2} \times \frac{1}{c_e(T_{10})} \times \frac{40}{54} \alpha \left(2e^{-\alpha T_{10}} - 3e^{-4\alpha T_{10}} + e^{-10\alpha T_{10}} \right) \\ & + \frac{40}{54} \alpha \left(2T_{10}e^{-\alpha T_{10}} + 12T_{10}e^{-4\alpha T_{10}} - 10T_{10}e^{-10\alpha T_{10}} \right) \Big|_{(\hat{\alpha}, \hat{T}_{10})} \Delta \alpha \\ & - \frac{\log(9)}{(\log(c_e(T_{10})))^2} \times \frac{1}{c_e(T_{10})} \times \frac{40}{54} \alpha \left(2e^{-\alpha T_{10}} + 12e^{-4\alpha T_{10}} - 10e^{-10\alpha T_{10}} \right) \Big|_{(\hat{\alpha}, \hat{T}_{10})} \Delta T_{10} \end{aligned}$$

Analisando os valores de α da base de dados representativa da população do Apêndice A, obtendo os valores de T_{10} (e, por sua vez, também $c_e(T_{10})$), conclui-se que

$$|\Delta \gamma| \leq 0.9 |\Delta \alpha| + 0.2 |\Delta T_{10}| . \quad (\text{C.4})$$

C.3

Analisemos agora a influência do erro na determinação de T_{50} na estimação de α .

Como foi visto na Secção 3.1, $c_e(T_{50}) = 1$, ou seja (para um bólus b):

$$\frac{40b}{54} \alpha (2e^{-\alpha T_{50}} - 3e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}}) = 1 . \quad (\text{C.5})$$

Esta igualdade define α como função implícita de T_{50} numa vizinhança de $(\hat{\gamma}, \hat{T}_{50})$. De facto, designando por $g(\alpha, T_{50})$ a função de α e T_{50} no primeiro membro de T_{50} , tem-se que o diferencial de $g(\alpha, T_{50})$ é dado por:

$$\frac{d\alpha}{dT_{50}}(\alpha, T_{50}) = \frac{-\frac{\partial g}{\partial T_{50}}(\alpha, T_{50})}{\frac{\partial g}{\partial \alpha}(\alpha, T_{50})} \quad (C.6)$$

numa vizinhança de qualquer ponto (α, T_{50}) para o qual $\frac{\partial g}{\partial \alpha}(\alpha, T_{50})$ seja não nula.

Calculando (α, T_{50}) para o qual $\frac{\partial g}{\partial \alpha}(\alpha, T_{50})$ obtém-se:

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial \alpha}(\alpha, T_{50}) &= \frac{40b}{54} \left(2e^{-\alpha T_{50}} - 3e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}} \right) \\ &+ \frac{40b}{54} \alpha \left(-2T_{50}e^{-\alpha T_{50}} + 12T_{50}e^{-4\alpha T_{50}} - 10T_{50}e^{-10\alpha T_{50}} \right) \end{aligned}$$

(que verificamos não se anular para a gama de valores com que trabalhamos).

Por outro lado,

$$\frac{\partial g}{\partial T_{50}}(\alpha, T_{50}) = \frac{40b}{54} \alpha \left(2e^{-\alpha T_{50}} + 12e^{-4\alpha T_{50}} - 10e^{-10\alpha T_{50}} \right).$$

Assim:

$$\begin{aligned} \frac{d\alpha}{dT_{50}}(\alpha, T_{50}) &= \frac{\frac{40b}{54} \alpha \left(-2\alpha e^{-\alpha T_{50}} + 12\alpha e^{-4\alpha T_{50}} - 10\alpha e^{-10\alpha T_{50}} \right)}{\frac{40b}{54} \left(2e^{-\alpha T_{50}} - 3\alpha e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}} \right) + \frac{40b}{54} \alpha \left(-2T_{50}e^{-\alpha T_{50}} + 12T_{50}e^{-4\alpha T_{50}} - 10T_{50}e^{-10\alpha T_{50}} \right)} \\ &= \frac{\alpha \left(-2\alpha e^{-\alpha T_{50}} + 12\alpha e^{-4\alpha T_{50}} - 10\alpha e^{-10\alpha T_{50}} \right)}{\left(2e^{-\alpha T_{50}} - 3\alpha e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}} \right) + \alpha \left(-2T_{50}e^{-\alpha T_{50}} + 12T_{50}e^{-4\alpha T_{50}} - 10T_{50}e^{-10\alpha T_{50}} \right)}. \end{aligned}$$

Isto implica que:

$$\Delta\alpha \simeq \frac{d\alpha}{dT_{50}}|_{(\hat{\alpha}, \hat{T}_{50})} \Delta T_{50},$$

ou seja

$$\Delta\alpha \simeq \left[\frac{\alpha \left(-2\alpha e^{-\alpha T_{50}} + 12\alpha e^{-4\alpha T_{50}} - 10\alpha e^{-10\alpha T_{50}} \right)}{\left(2e^{-\alpha T_{50}} - 3\alpha e^{-4\alpha T_{50}} + e^{-10\alpha T_{50}} \right) + \alpha \left(-2T_{50}e^{-\alpha T_{50}} + 12T_{50}e^{-4\alpha T_{50}} - 10T_{50}e^{-10\alpha T_{50}} \right)} \right]_{|(\hat{\alpha}, \hat{T}_{50})} \Delta T_{50}$$

onde $\Delta\alpha = \alpha - \hat{\alpha}$ e $\Delta T_{50} = T_{50} - \hat{T}_{50}$.

Analisando uma vez mais os valores contidos na base de dados, verifica-se que

$$|\Delta\alpha| \leq 0.4 |\Delta T_{50}|. \quad (C.7)$$

C.4

Finalmente, o erro de seguimento do valor de referência do NMB, $r^* = 10\%$, verifica-se que este erro depende dos erros de estimação da concentração de efeito de referência, c_e^* , e do parâmetro γ .

De facto, relembrando a equação de Hill, tem-se:

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

Definindo

$$j(c_e^*, \gamma) = \frac{100}{1+(c_e^*)^\gamma},$$

o erro $\Delta r^* = r^* - \hat{r}^*$ é dado por:

$$\Delta r^* = \frac{\partial j}{\partial c_e^*} \big|_{(c_e^*, \hat{\gamma})} \Delta c_e^* + \frac{\partial j}{\partial \gamma} \big|_{(c_e^*, \hat{\gamma})} \Delta \gamma. \quad (\text{C.8})$$

Ora,

$$\frac{\partial j}{\partial c_e^*} = \frac{-100}{[1+(c_e^*)^\gamma]^2} (\gamma (c_e^*)^{\gamma-1})$$

e

$$\frac{\partial j}{\partial \gamma} = \frac{-100}{[1+(c_e^*)^\gamma]^2} (\log(c_e^*) (c_e^*)^\gamma).$$

Substituindo em (C.8) obtém-se finalmente:

$$\Delta r^* = \frac{-100}{[1+(\hat{c}_e^*)^{\hat{\gamma}}]^2} \hat{\gamma} (\hat{c}_e^*)^{\hat{\gamma}-1} \Delta c_e^* - \frac{-100}{[1+(\hat{c}_e^*)^{\hat{\gamma}}]^2} \log(\hat{c}_e^*) (\hat{c}_e^*)^{\hat{\gamma}} \Delta \gamma.$$

Calculando os valores de c_e^* com os valores de γ da base de dados representativa da população do Apêndice A, obtém-se

$$|\Delta r^*| \leq 13.4 |\Delta c_e^*| + 18.5 |\Delta \gamma|. \quad (\text{C.9})$$

Finalmente, usando as equações (C.1), (C.4), (C.7) e (C.9), é possível obter majorações para os erros na estimação dos parâmetros α e γ em função de T_{10} e T_{50} através de cálculos simples:

$$|\Delta\alpha| \leq 0.4|\Delta T_{50}| \quad (\text{C.10})$$

e

$$|\Delta\gamma| \leq 0.36|\Delta T_{50}| + 0.2|\Delta T_{10}|. \quad (\text{C.11})$$

Por sua vez, tendo em conta os valores dos majorantes já obtidos nas equações anteriores, pode-se reescrever (C.9) da seguinte forma:

$$|\Delta r^*| \leq 80|\Delta T_{50}| + 44.4|\Delta T_{10}|. \quad (\text{C.12})$$