



Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Aplicadas
Departamento de Engenharia Elétrica



Trabalho de Conclusão de Curso

Controle Glicêmico a partir da Infusão de Insulina

Marianne Keylla Silva Santos

João Monlevade, MG
2022

Marianne Keylla Silva Santos

Controle Glicêmico a partir da Infusão de Insulina

Trabalho de Conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Ouro Preto como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Elétrica pelo Instituto de Ciências Exatas e Aplicadas da Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Feliciano Braga

Universidade Federal de Ouro Preto
João Monlevade
2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S237c Santos, Marianne Keylla Silva.
Controle glicêmico a partir da infusão de insulina. [manuscrito] /
Marianne Keylla Silva Santos. - 2022.
46 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. Marcio Feliciano Braga.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Instituto de Ciências Exatas e Aplicadas. Graduação em Engenharia
Elétrica .

1. Controladores PID. 2. Controle glicêmico. 3. Diabetes. 4. Pâncreas
artificial. 5. Sistemas de controle inteligente. 6. Sistemas de infusão de
insulina. I. Braga, Marcio Feliciano. II. Universidade Federal de Ouro
Preto. III. Título.

CDU 681.5

Bibliotecário(a) Responsável: Flavia Reis - CRB6-2431



FOLHA DE APROVAÇÃO

Marianne Keylla Silva Santos

Controle glicêmico a partir da infusão de insulina

Monografia apresentada ao Curso de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Engenharia Elétrica

Aprovada em 10 de outubro de 2022

Membros da banca

Dr. Márcio Feliciano Braga - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Sarah Negreiros de Carvalho Leite - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Wendy Yadira Eras Herrera - Universidade Federal de Ouro Preto

Márcio Feliciano Braga, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 18/10/2022



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Feliciano Braga, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/10/2022, às 08:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0413473** e o código CRC **2E6D62C5**.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me iluminado e conduzido durante os anos de graduação.

Aos meus pais, José e Onorica, minhas irmãs, Mayara e Mariele, que sempre me apoiaram tanto nos momentos de vitória e quanto nos difíceis. Sem eles eu não teria chegado até aqui.

Aos amigos que encontrei ao longo da graduação, obrigada pela força, apoio e troca de experiências, vocês fizeram os meus dias mais leves.

A todos os professores e servidores da Universidade Federal de Ouro Preto, que dedicam seus dias para o desenvolvimento acadêmico das pessoas. Em especial ao Prof. Dr. Márcio Feliciano Braga pela orientação, paciência e compreensão.

“Na vida, não existe nada a se temer, apenas a ser compreendido.”

– Marie Curie

Resumo

A Diabetes *Mellitus* é ocasionada pela alta taxa de glicose no sangue. Quando os pacientes são portadores da Diabetes Tipo 1, eles não produzem insulina no pâncreas e necessitam de administração externa de insulina para realizar a regulação glicêmica. A doença pode ocasionar diversas complicações no paciente portador, como desmaios, amputação de membros, problemas renais e cardiovasculares. Por conseguinte, estudos relacionados a técnicas de controle para regulação glicêmica são imprescindíveis, uma vez que o recomendado é a monitoração contínua da glicose para o paciente ter uma melhor qualidade de vida. Com a utilização de sensores de medição contínua de glicemia, há propostas de implementação de sistemas de controle que funcionam como um Pâncreas Artificial, que recolhe as informações obtidas pelo sensor e envia um sinal de controle para a bomba de infusão de insulina. Conseqüentemente, o controlador regula uma secreção exógena do hormônio insulina, a fim de manter a taxa glicêmica do paciente em níveis saudáveis. Para mapear o comportamento fisiológico da glicemia, neste trabalho, utiliza-se o modelo matemático de Hovorka, que prevê as etapas de transporte, utilização e produção nos subsistemas de insulina e glicose. De posse dos resultados obtidos, é possível mapear toda a dinâmica da glicose no corpo e obter funções de transferências, baseadas em resultados de simulação, as quais são utilizadas para projetar controladores Proporcional e Integrativo digitais capazes de realizar a regulação glicêmica de forma que os valores estejam dentro da faixa de referência, 90 mg/dL, e com baixa variação entre os picos de glicemia e o valor de referência. Os resultados encontrados foram satisfatórios, sendo que, na melhor configuração, foi observado erro quadrático médio próximo a zero e uma variação máxima de 0,35 mg/dL. Portanto, o controlador se mostrou apto a regular a variação glicêmica mesmo com a alimentação do paciente em momentos distintos do intervalo monitorado.

Palavras-chave: Controle Glicêmico, Regulação de Glicose, Diabetes *Mellitus*, Modelo de Hovorka, Pâncreas Artificial.

Abstract

Diabetes Mellitus is caused by high blood glucose. When patients are carriers of Type 1 Diabetes, they do not produce insulin in the pancreas and require external insulin administration to carry out glycemic regulation. The disease can cause several complications in the carrier patient, such as fainting, limb amputation, kidney and cardiovascular problems. Therefore, studies related to control techniques for glycemic regulation are essential, since what is recommended is continuous glucose monitoring for the patient to have a better quality of life. With the use of sensors for continuous blood glucose measurement, there are proposals for implementing control systems that work as an Artificial Pancreas, which collects the information obtained by the sensor and sends a control signal to the insulin infusion pump. Consequently, the controller regulates an exogenous secretion of the hormone insulin in order to maintain the patient's glycemic rate at healthy levels. To map the physiological behavior of blood glucose, in this work, the mathematical model of Hovorka is used, which predicts the stages of transport, use and production in the insulin and glucose subsystems. With the obtained results, it is possible to map the entire glucose dynamics in the body and obtain transfer functions, based on simulation results, which are used to design Proportional and Integrative digital controllers capable of performing glycemic regulation in a way that the values are within the reference range, 90 mg/dL, and with low variation between blood glucose peaks and the setpoint value. The results shown to be satisfactory and, in the best configuration, a mean square error close to zero and a maximum variation of 0.35 mg/dL were observed. Therefore, the controller was able to regulate the glycemic variation even with the patient's feeding at different times of the monitored interval.

Keywords: Glycemic Control, Glucose Regulation, Diabetes *Mellitus*, Hovorka Model, Artificial Pancreas.

Lista de ilustrações

Figura 1 – <i>Ranking</i> países com maior número de crianças e adolescentes (0-14 anos) com DM1.	10
Figura 2 – Dinâmica da glicose no corpo.	11
Figura 3 – Fluxograma de funcionamento do pâncreas artificial.	12
Figura 4 – Descrição dos tipos de Diabetes <i>Mellitus</i>	16
Figura 5 – Diagrama esquemático do subsistema de glicose pelo modelo de Bergman.	18
Figura 6 – Diagrama esquemático do subsistema de insulina pelo modelo de Bergman.	18
Figura 7 – Diagrama esquemático do modelo de Sorensen.	19
Figura 8 – Diagrama esquemático do modelo de Hovorka.	20
Figura 9 – Consumo de carboidrato em relação ao tempo obtido a partir do modelo de Hovorka et al. (2004).	23
Figura 10 – Gráfico referente a taxa de variação de insulina do paciente em relação ao tempo obtido a partir do modelo de Hovorka et al. (2004).	24
Figura 11 – Dados de concentração de glicose plasmática seguindo os dados dos modelos de Hovorka et al. (2004).	24
Figura 12 – Gráfico referente a absorção de glicose do paciente baseado na taxa de carboidrato consumida nas refeições como também na taxa de variação de insulina.	25
Figura 13 – Comparativo entre as curvas de comportamento da glicose no paciente com a curva obtida pelas funções de transferência nos Casos 1, 4, 7 e 10.	34
Figura 14 – Alimentação do paciente relacionando taxa de carboidrato consumido com o período de monitoração.	37
Figura 15 – Concentração de glicose sanguínea no paciente quando utilizado o Controlador 1 em vermelho e em azul a representação da referência que o sinal precisa atingir para desempenhar o controle.	39
Figura 16 – Concentração de glicose sanguínea no paciente quando utilizado o Controlador 5 em vermelho e em azul a representação da referência, 90 mg/dL, que o sinal precisa atingir para desempenhar o controle.	39
Figura 17 – Sinal de infusão de insulina paciente quando utilizado o Controlador 5.	40
Figura 18 – Concentração de glicose sanguínea no paciente quando utilizado o Controlador 7 em vermelho e em azul a representação da referência, 90 mg/dL, que o sinal precisa atingir para desempenhar o controle.	41
Figura 19 – Sinal de infusão de insulina paciente quando utilizado o Controlador 7.	42

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Motivação e Justificativa	10
1.2	Objetivos	13
1.3	Estrutura do Trabalho	14
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
2.1	Conceitos Fisiológicos da Regulação de Glicose	15
2.2	Diabetes <i>Mellitus</i>	16
2.3	Modelos Matemáticos para a Descrição do Comportamento Glicêmico	17
2.3.1	Modelo de Bergman	17
2.3.2	Modelo de Sorensen	18
2.3.3	Modelo de Hovorka	19
2.4	Função de Transferência	23
2.5	Controlador Proporcional - Integrativo - Derivativo	26
2.5.1	Método de Sintonia <i>Ziegler-Nichols</i>	28
2.6	Controlador PID Digital	29
3	MODELAGEM MATEMÁTICA VIA FUNÇÃO DE TRANSFERÊNCIA PARA O COMPORTAMENTO GLICÊMICO	31
3.1	Funções de Transferência	31
4	CONTROLE DINÂMICO DA GLICOSE SANGUÍNEA	36
4.1	Controle	36
4.1.1	Considerações Finais	41
5	CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	43
5.1	Considerações Finais	43
5.2	Trabalhos Futuros	43
	REFERÊNCIAS	45

1 Introdução

1.1 Motivação e Justificativa

A Diabetes *Mellitus* é um distúrbio metabólico que está relacionado à capacidade do pâncreas secretar insulina ou à forma com a qual os tecidos-alvo recebem este hormônio, a fim de manter os níveis glicêmicos na faixa ideal. O resultado é a elevação da taxa de glicose no sangue, a qual é ocasionada pela insuficiência ou falta de produção de insulina no organismo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a alta glicemia é o terceiro motivo que ocasiona morte prematura no mundo, sendo os primeiros: pressão alta e uso de tabaco, respectivamente (ORGANIZATION et al., 2009). Uma pesquisa realizada em Negreiros et al. (2021) mostra que o Brasil é o terceiro país com maior número de crianças e adolescentes portadoras da diabetes Tipo 1, como pode ser observado pela imagem expostas na Figura 1.

Figura 1 – *Ranking* países com maior número de crianças e adolescentes (0-14 anos) com DM1.

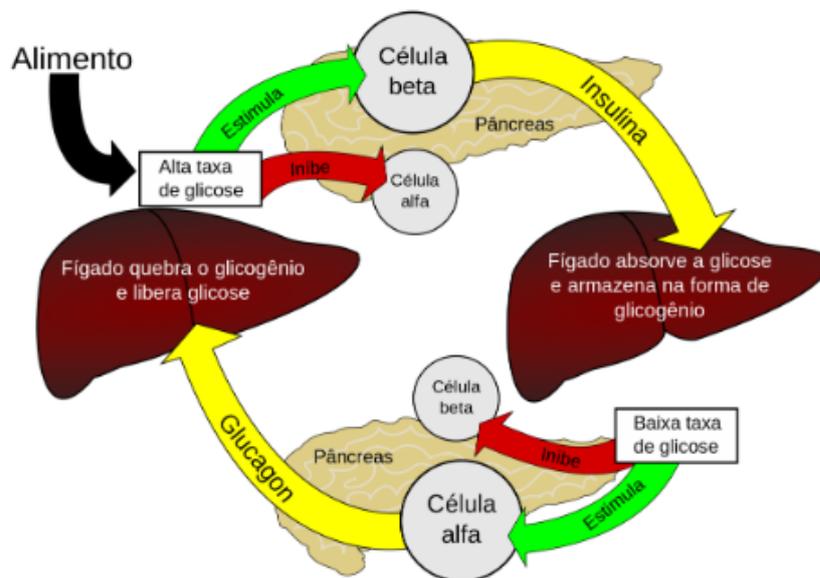


Fonte: Negreiros et al. (2021).

De modo geral, o controle glicêmico no pâncreas é realizado a partir de dois hormônios produzidos pelo órgão e tem funções inversas entre si, como demonstrado ilustrativamente na Figura 2. A partir da necessidade glicêmica é liberado insulina ou glucagon, sendo o primeiro quando ocorre uma alta taxa glicêmica e o segundo com uma baixa taxa (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

A insuficiência de insulina ocasiona o acúmulo de glicose no sangue, chamado de hiperglicemia, que pode ser associada a incidências de problemas renais, cardiovasculares, amputação de membros inferiores e cegueira. Em casos de hipoglicemia, nos quais as taxas

Figura 2 – Dinâmica da glicose no corpo.



Fonte: Oliveira, Junior e Vencio (2017).

de glicose estão abaixo do recomendado, pode ocorrer perda de consciência e convulsão no paciente. O fato da diabetes ocasionar outras complicações no organismo resulta na maior utilização dos serviços de saúde. O *Global Burden of Disease (GBD)* sugere que a diabetes causará maiores impactos em países emergentes, levando em consideração tanto os custos diretos do sistema de saúde como custos indiretos, relacionados à mortalidade prematura e também à perda de produtividade para tratar as complicações crônicas (LIPTON et al., 2016).

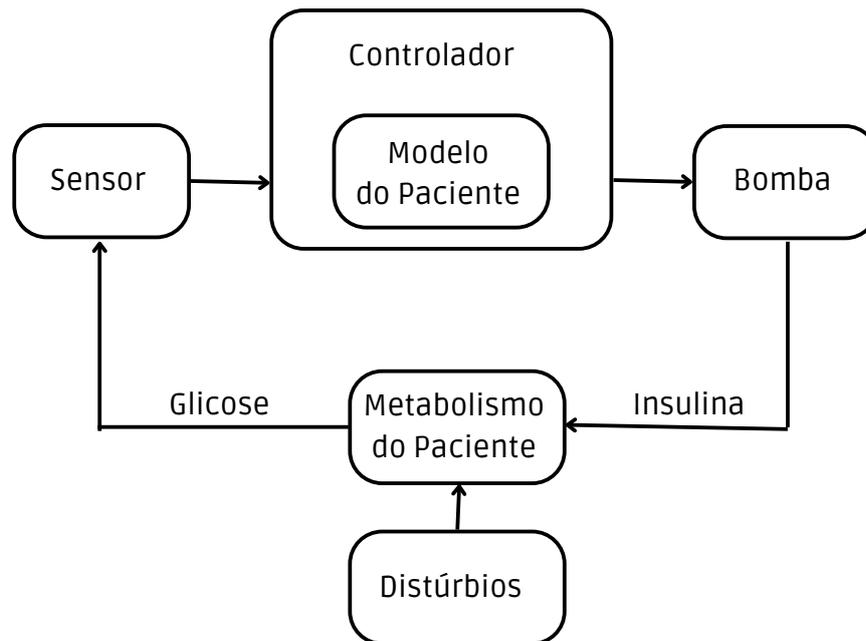
Levando em consideração o cenário citado anteriormente, diversas pesquisas foram realizadas a fim de propor melhor qualidade de vida para os pacientes diagnosticados com a doença. O tratamento do paciente com diabetes *mellitus* envolve a aquisição de um estilo de vida mais saudável, ou seja, regular hábitos alimentares e praticar atividades físicas, além da monitoração da glicemia durante o dia. Estudos realizados levantaram a hipótese de que complicações relacionadas à diabetes que surgem a longo prazo poderiam ser reduzidas caso ocorresse um controle que deixasse os níveis glicêmicos próximos ao que é considerado saudável, por meio de uma terapia intensiva de insulina (QUIROZ, 2019).

Recentemente, tem-se usado o método de monitoração contínua de glicose, no qual um sensor é colocado no interstício que realizará medições de glicose de 5 em 5 minutos. Com a existência desses dispositivos, passaram-se a realizar estudos que tratam de um sistema denominado — Pâncreas Artificial — em que se utilizam as informações recolhidas pelo sensor nas leituras de glicemia em tempo real, com o auxílio de um sistema de controle para ajustar e enviar de modo automático para a bomba de infusão a taxa de insulina necessária para o controle glicêmico (LIBERATORE JR; DAMIANI, 2006).

O funcionamento do Pâncreas Artificial pode ser demonstrado a partir da Figura

3 que descreve a dinâmica de controle glicêmico no paciente. O sensor realiza a medição da glicose sanguínea, baseado nos valores de concentração medida, algoritmo de controle realiza o cálculo de quantidade de insulina que a bomba de infusão deve administrar para corrigir os níveis glicêmicos com o objetivo de atingir a faixa ideal.

Figura 3 – Fluxograma de funcionamento do pâncreas artificial.



Fonte: Da Autora.

Dentre as funções do pâncreas está a secreção de dois hormônios: a insulina e o glucagon, os quais são essenciais para a regulação da glicose no sangue. A secreção dos hormônios é realizada da seguinte forma, quando a glicemia cresce, a insulina é secretada, fazendo com que ela retorne à faixa considerada normal. Em compensação, quando há uma queda da glicemia ocorre a secreção do glucagon o que garantirá a sua regulação (DANSA; RODRIGUES; OLIVEIRA, 2019). Dansa, Rodrigues e Oliveira (2018), propõem um pâncreas artificial em que o controle realizado é bi-hormonal, ou seja, utiliza a ação glicose-insulina-glucagon a partir de um controlador de Modos Deslizantes. Os resultados do trabalho mostraram-se eficientes para a regulação da glicemia em pacientes diabéticos tipo 1. Entretanto, alguns estudos observaram que a aplicação da dinâmica do processo de produção do glucagon por meio de controle é passível a incertezas nos níveis inter e intra individuais (COBELLI et al., 2009).

Um dos problemas da regulação da glicemia é a constante presença de variações do sinal, uma vez que a alimentação do paciente e exercícios físicos são vistos como perturbações. A alimentação causa a elevação de glicose na corrente sanguínea e o jejum promove o consumo lento da glicose presente no sangue. Considerando as dificuldades das

constantes perturbações do sistema em alguns estudos utilizam-se de modelos em que o paciente informa o período que irá alimentar e as informações nutricionais do alimento. Portanto, é realizada a correção antes da queda da glicemia (ABU-RMILEH; GARCIA-GABIN; ZAMBRANO, 2010).

Existem modelos que utilizam equações para exemplificar o comportamento da glicose no corpo humano, considerando as diversas etapas da insulina nos órgãos e a alimentação. Para isso, consideram-se diferentes processos fisiológicos baseados em análise compartimental. Dos modelos disponíveis na literatura, um exemplo é o de Hovorka (HOVORKA et al., 2004), o qual é formado por um subsistema de glicose e um subsistema de insulina. Nesse modelo, considera-se a absorção de carboidratos e da insulina aplicada. Ao modelar o sistema para realizar a inserção de hormônio no corpo humano, é necessário que o alcance seja em tempo finito e tenha robustez em relação as incertezas paramétricas (KAVEH; SHTESSEL, 2008). Há outros dois modelos muito citados na literatura, em Bergman et al. (1981), utiliza-se o teste de tolerância à glicose para verificar o instante em que o retorno da glicemia atinge o valor basal. O modelo de Sorensen (1985) considera todo o processo fisiológico da insulina, glucagon e glicose. Entretanto, os dois modelos apresentam falhas em relação aos parâmetros do modelo, no primeiro, os parâmetros não apresentam equilíbrio e, no segundo, alguns são obtidos apenas através de ensaios invasivos.

Na literatura, existe uma questão que causa divergência entre os pesquisadores em relação a injetar apenas insulina ou acrescentar a injeção de glucagon. Pelo glucagon se tratar de um hormônio contra regulatório a insulina, há uma preocupação com a estabilização dos sistema, entretanto em Dansa, Rodrigues e Oliveira (2019) é apresentado um controle bi-hormonal.

A metodologia proposta no presente trabalho é a regulação da glicose a partir da injeção de insulina realizada por um controlador PI. Utiliza-se como método de modelagem matemática o de Hovorka.

1.2 Objetivos

O objetivo do presente trabalho é avaliar a possibilidade de regular a glicose a partir da infusão de insulina. Para abordar o tema é utilizado um modelo matemático que prevê os processos fisiológicos da glicose, assim como conceitos de função de transferência e técnicas de controle.

Dentre os objetivos específicos estão:

- Levantamento bibliográfico, estudo de abordagens e ferramentas existentes;
- Estudo de modelos dinâmicos da infusão de insulina no corpo humano;
- Estudo de técnicas de controle aplicáveis ao problema.

1.3 Estrutura do Trabalho

A estruturação do presente trabalho foi realizada de forma a expor os conceitos que permeiam a dinâmica da concentração de glicose sanguínea. De forma, clara e objetiva, serão expostos a problemática da Diabetes *Mellitus* e propor uma solução para o seu controle.

No Capítulo 1, tratam-se os conceitos preliminares de assuntos convenientes ao trabalho, tal como os objetivos e motivações para a sua elaboração. Também aborda alguns trabalhos que propõem controladores glicêmicos e suas relevâncias.

No Capítulo 2, são abordados os conceitos fisiológicos de regulação de glicose, a definição da Diabetes *Mellitus* e suas complicações. Expõem-se os modelos matemáticos disponíveis na literatura no que referem ao processo fisiológico da glicose, como também é apresentada uma revisão bibliográfica da literatura acerca de funções de transferência e Controlador PID.

No Capítulo 3, são apresentadas as modelagens via função de transferência encontradas nas simulações, dados para a elaboração de um controlador e a análise dos resultados encontrados.

No Capítulo 4, são abordadas as estratégias de controle implementadas e os resultados obtidos para cada controlador.

Por fim, no Capítulo 5, resume-se o que foi realizado no trabalho, abordam-se as considerações finais e propõem-se trabalhos futuros em relação ao tema.

2 Fundamentos Teóricos

O presente capítulo tem por objetivo descrever a dinâmica da glicose no sangue, tendo em vista todo o processo fisiológico. Para o completo entendimento, são apresentados os modelos matemáticos que descrevem a dinâmica da glicose e o comportamento da insulina nos pacientes e a justificativa para a escolha do modelo que será utilizado no presente trabalho. Ademais, pretende-se descrever informações referentes à técnica de controle PID (Proporcional - Integrativo - Derivativo).

2.1 Conceitos Fisiológicos da Regulação de Glicose

O metabolismo aeróbico da glicose é uma reação que origina uma grande quantidade de energia, portanto, a utilização dele é indispensável para o equilíbrio energético do corpo. Após a digestão dos carboidratos ingeridos durante a alimentação, a glicose corresponde a oitenta por cento do resultado do processo. Na circulação do sangue, ela representa noventa e cinco por cento dos monossacarídeos. Logo, pode-se concluir que pelos carboidratos ingeridos a glicose é a maior fonte de energia (FERRAZ, 2012).

Para a utilização da glicose em processos celulares, é preciso que ocorra o transporte a partir da membrana celular, porém esse processo não é fácil em virtude do peso celular. O processo de difusão é facilitado quando são secretadas grandes quantidades de insulina. Portanto, a insulina tem o papel de controlar tanto o metabolismo celular quanto a concentração de glicose na circulação.

Os valores de concentração de glicose devem ser mantidos em determinada faixa para que estejam disponíveis sempre que necessários, cuja regulação é realizada pela insulina e pelo glucagon. Tendo em vista que a concentração de cada hormônio está atrelada a outros, é possível concluir que a insulina inibe a secreção de glucagon (GUYTON; HALL, 2006).

A comunicação entre as células que secretam o hormônio é importante e ocorre em um complexo encadeado de ações em retroalimentação. Assim, a concentração de cada hormônio é afetada pelos demais a fim de manter um processo glicorregulador. Um exemplo é que, em condição de jejum, a secreção é mínima, ou seja, não apresenta efeito regulatório expressivo. Portanto, o glucagon é secretado a fim de promover a glicogenólise. Durante o processo citado anteriormente, o glicogênio, um polissacarídeo localizado no fígado passa por demasiadas quebras sucessivas, resultando na liberação de glicose.

Os dois hormônios citados anteriormente, insulina e glucagon, são eliminados da circulação em aproximadamente 20 minutos após a secreção. Portanto, o controle glicêmico na corrente sanguínea é adequado, uma vez que tem rápida interrupção nos efeitos de cada hormônio.

2.2 Diabetes Mellitus

Conforme citado anteriormente, a Diabetes *Mellitus* é um distúrbio caracterizado pela insuficiência de secreção de insulina ou devido à resistência dos tecidos ao hormônio. Existem diversos tipos de diabetes, sendo o primeiro a Diabetes *Mellitus* Tipo 1 caracterizada pela destruição das células beta do pâncreas o que ocasiona a deficiência completa de insulina. Ela pode ocorrer de duas maneiras: autoimune ou idiopático. Autoimune é quando o pâncreas é incapaz de produzir insulina, em virtude do próprio sistema imune contra as células que produzem esse hormônio. No caso idiopático ocorre a destruição das células beta. Pode ser desenvolvida em qualquer idade, entretanto é mais comum ser percebida antes de se tornar adulto. O segundo caso é o mais comum, Diabetes *Mellitus* Tipo 2, é caracterizado pelo distúrbio da ação e secreção da insulina, neste caso ocorre um avanço gradual da doença na fase adulta, o qual leva ao paciente ter grandes concentrações de glicose no plasma (GROSS et al., 2002).

Figura 4 – Descrição dos tipos de Diabetes *Mellitus*.



Fonte: Da Autora.

Tabela 1 – Valores de referência de taxa glicêmica.

Glicemia de jejum normal	inferior a 99 mg/dL
Glicemia de jejum alterada	entre 100 mg/dL e 125 mg/dL
Diabetes	igual ou superior a 126 mg/dL
Glicemia de jejum baixa ou hipoglicemia	igual ou inferior a 70 mg/dL

Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

A Figura 4 demonstra a diferença dos dois tipos de diabetes, tem-se que na Tipo 1 quando os pacientes estão com ausência de insulina, a concentração de glicose se eleva,

podendo atingir picos de glicemia de 300 até 1200 mg/dl. Quando ocorre essa elevação de forma crônica, o paciente pode ter danos como desidratação, uma vez que a glicose não absorvida será descartada na urina. O tratamento para Diabetes varia. Na Tipo 1, o tratamento é realizado a partir da infusão exógena de insulina que tem como objetivo restabelecer o nível saudável de glicose na corrente sanguínea. A insulina pode ser aplicada via oral, intramuscular, intravenosa e outras. Além disso, a administração pode ser realizada de maneira contínua ou pontual, de acordo com a recomendação médica, os valores de taxa glicêmica podem ser observados na Tabela 1. Em casos de Diabetes Tipo 2, é recomendado tratamento nutricional e prática de atividades com o objetivo de reestruturar a sensibilidade à insulina. Pode ocorrer a administração de medicamento que fomenta a produção do hormônio. Nesses casos, só ocorre a administração de insulina de maneira exógena em pacientes em estados complexos (FERRAZ, 2012).

2.3 Modelos Matemáticos para a Descrição do Comportamento Glicêmico

Um modelo matemático é uma descrição simplificada, por meio de fórmulas matemáticas que relacionam variáveis e parâmetros, utilizados para descrever fenômenos. A aplicação de modelagem matemática costuma ocorrer em sistemas complexos em que o comportamento não é de fácil observação na realidade.

Com a descrição matemática é possível prever o processo metabólico da glicose e assim realizar ensaios para descobrir as curvas de comportamento em cada órgão do corpo. Analisam-se principalmente os seguintes processos: produção, secreção, transporte, absorção e eliminação, tanto da glicemia como da insulina. Entretanto, os processos são variados de acordo com cada modelo. Dentre os modelos existentes, é possível encontrar modelos lineares e modelos não lineares.

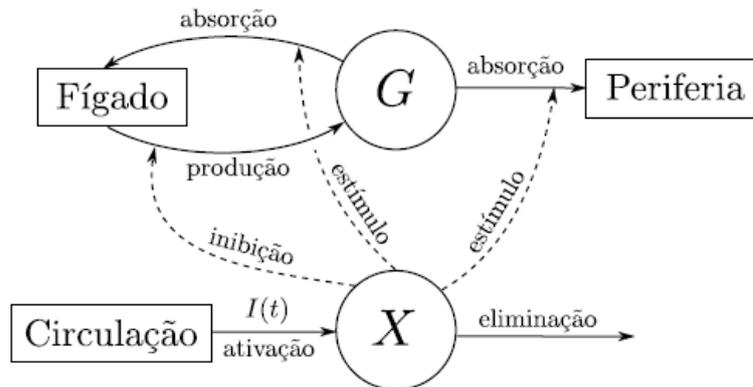
Os modelos que melhor representam o processo fisiológico são os modelos não lineares, uma vez que neles é possível descrever os diversos órgãos do corpo e sua capacidade de absorver glicose e/ou insulina. Tais modelos, de forma geral, utilizam análise compartimental. Além disso, utilizam a lei de conservação uma vez que no processo fisiológico há produção e secreção que configura como adição, como também remoção que configura como eliminação além do transporte de substâncias. A seguir, são apresentados os três modelos estudados, assim como os pontos positivos e negativos, conforme detalhado na literatura. Finalmente, aponta-se o modelo a ser empregado neste trabalho.

2.3.1 Modelo de Bergman

O modelo foi obtido levando em conta o teste de tolerância à glicose, no qual administra-se uma alta taxa de glicose e realizam-se medições contínuas tanto de da glicose

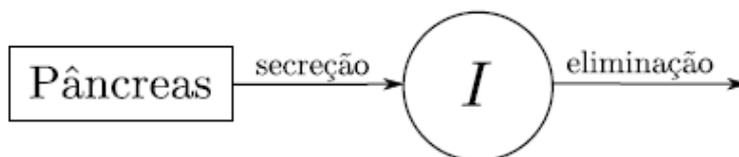
quanto da insulina com o objetivo de verificar o instante em que a glicemia retorna ao valor basal.

Figura 5 – Diagrama esquemático do subsistema de glicose pelo modelo de Bergman.



Fonte: Ferraz (2012).

Figura 6 – Diagrama esquemático do subsistema de insulina pelo modelo de Bergman.



Fonte: Ferraz (2012).

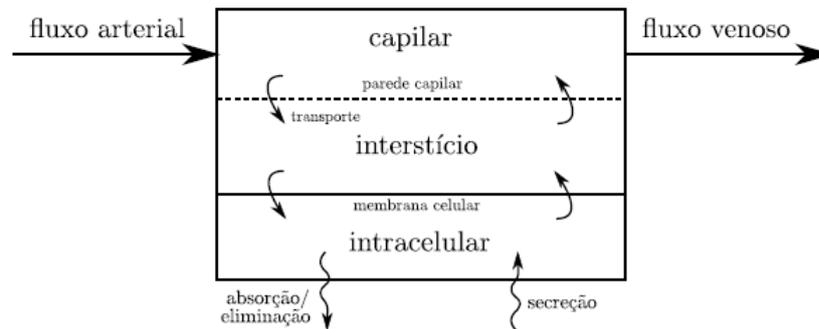
O modelo é formado por dois subsistemas, sendo um para a representação dinâmica da glicose e o outro para a representação da insulina. A Figura 5 representa o diagrama esquemático do subsistema de glicose do modelo, sendo G representa o compartimento de glicose e X o efeito da insulina ativa na glicemia. A Figura 6 mostra o subsistema de insulina no qual as setas representam os fluxos de insulina e I o compartimento de insulina.

Pela literatura é possível observar que o modelo é insuficiente para realizar as simulações, uma vez que elas ficam restritas ao tempo em que a glicose é administrada, o que limita a simulação em um único cenário. Outro ponto abordado é que o modelo apresenta incerteza das combinações matemáticas, pois alguns parâmetros não apresentam equilíbrios e em determinados casos podem crescer de maneira infinita (BERGMAN et al., 1981).

2.3.2 Modelo de Sorensen

O modelo leva em consideração a análise compartimental, o transporte e todo o processo fisiológico da insulina, glicose e glucagon. É composto de três partes: o subsistema

Figura 7 – Diagrama esquemático do modelo de Sorensen.



Fonte: Ferraz (2012).

de insulina, o de glicose e o de glucagon. É formado por um conjunto de 22 equações e é considerado uma das representações mais complexas da dinâmica da glicose.

De forma geral, ele considera que o compartimento fisiológico é dividido em três subcompartimentos, sendo eles demonstrados na Figura 7. Os subcompartimentos são estruturados hierarquicamente, portanto, respectivamente são capilar, interstício e intracelular. Muitos parâmetros do modelo são inconcebíveis de serem encontrados senão por meio de ensaios invasivos. Destaca-se que esse modelo falha ao descrever as quedas de glicose quando não ocorre administração de insulina (SORENSEN, 1985).

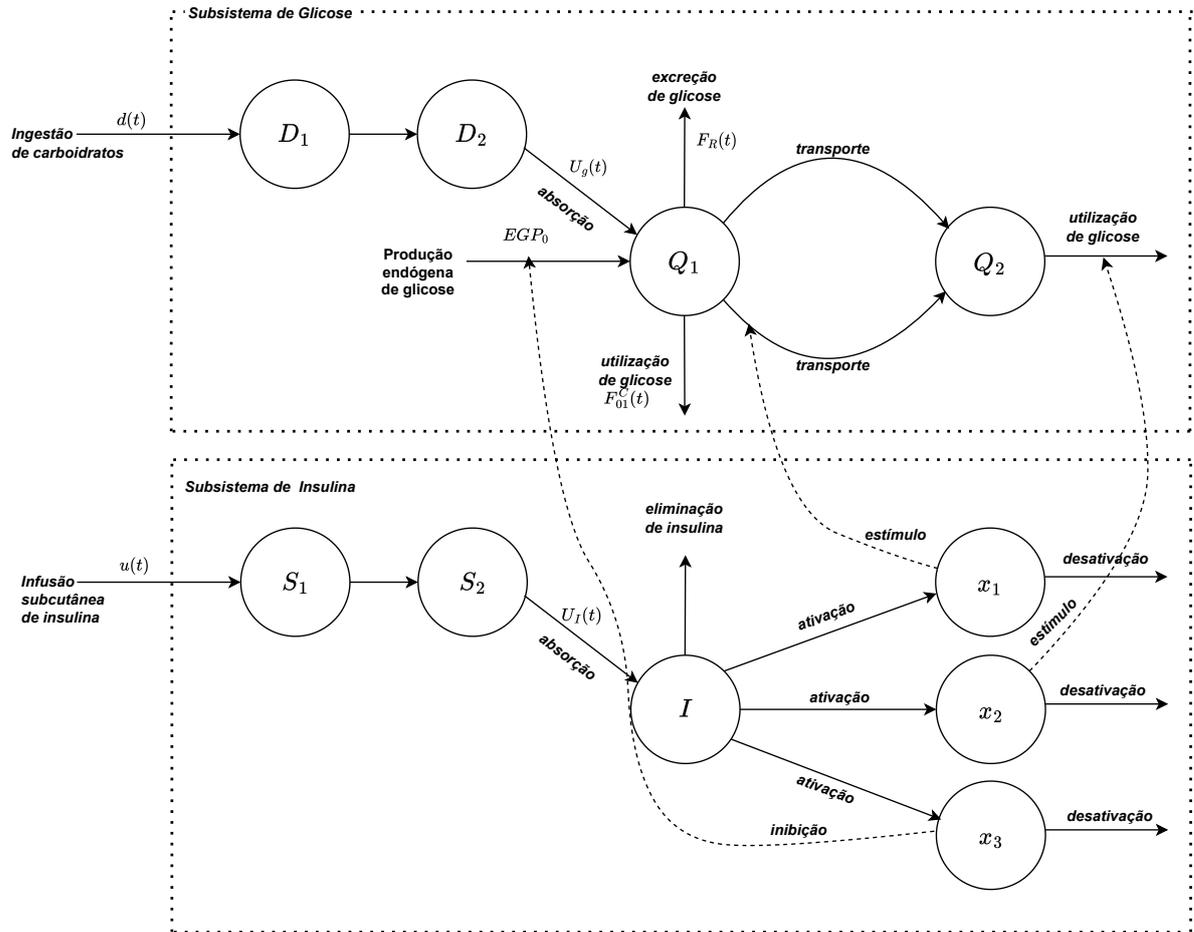
2.3.3 Modelo de Hovorka

É composto por dois subsistemas, sendo eles: subsistema de glicose e subsistema de insulina, como indicado na Figura 8.

A absorção de insulina subcutânea administrada, $u(t)$, é realizada a partir dos dois primeiros compartimentos que estão em cascatas, S_1 e S_2 , com uma mesma taxa de absorção. O compartimento I representa a concentração de insulina no volume de distribuição, e a ativação ocorre a partir de três compartimentos remotos x_1 , x_2 e x_3 . Os três últimos compartimentos citados correspondem aos efeitos da insulina no transporte, na utilização e na produção de glicose, respectivamente.

O subsistema de glicose é dividido em quatro compartimentos, sendo D_1 e D_2 responsáveis pela transformação do carboidrato em glicose e na absorção dela no aparelho digestivo. A variável $d(t)$ representa a entrada de carboidrato. Além disso, considera-se que os compartimentos apresentam a mesma taxa de absorção. O fim do processo consiste na transformação do carboidrato no fluxo $U_g(t)$ que abastece o compartimento, Q_1 , que representa a concentração de glicose tanto no plasma quanto nos tecidos que se equilibram rapidamente com a concentração plasmática. O compartimento Q_2 é o responsável por representar a glicose intracelular e no interstício, em que ocorrerá o equilíbrio plasmático de forma mais lenta. É digno de nota que não é possível acessar esse compartimento

Figura 8 – Diagrama esquemático do modelo de Hovorka.



Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

(FERRAZ, 2012).

Entre os compartimentos Q_1 e Q_2 ocorre o transporte de insulina, o caminho em direção a Q_1 é determinado pela taxa K_{12} e o caminho contrário pela ação de insulina. Em Q_1 ocorre a produção endógena de glicose, a utilização de glicose pelo sistema nervoso e demais órgãos e a excreção renal de glicose (FERRAZ, 2012). As variáveis e parâmetros do subsistema de glicose e do subsistema de insulina estão descritas na Tabela 2.

O subsistema de insulina representado, inicialmente, por

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (2.1)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.2)$$

$$U_I(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.3)$$

Tabela 2 – Descrição das variáveis e parâmetros do subsistemas de insulina e glicose do modelo de Hovorka.

Variáveis/Parâmetros	Descrição
$u(t)$ [mU/min]	Infusão Subcutânea de Insulina
$S_1(t)$ [mU]	Quantidade de insulina no primeiro compartimento
$S_2(t)$ [mU]	Quantidade de insulina no segundo compartimento
$t_{max,I}$ [min]	Taxa de absorção de insulina
$U_I(t)$ [mU/min]	Fluxo subcutâneo de insulina para o plasma
$I(t)$ [mU/l]	Concentração de insulina plasmática
V_I [l]	Volume de distribuição de insulina
k_e [min^{-1}]	Taxa de eliminação de insulina plasmática
$x_1(t)$ [min^{-1}]	Efeito da insulina no transporte da glicose
$x_2(t)$ [min^{-1}]	Efeito da insulina na utilização de glicose
$x_3(t)$ [min^{-1}]	Efeito da insulina na produção de glicose
k_{a1} [min^{-1}]	Taxa de desativação do efeito da insulina no transporte de glicose
k_{a2} [min^{-1}]	Taxa de desativação do efeito da insulina na utilização de glicose
k_{a3} [min^{-1}]	Taxa de desativação do efeito da insulina na produção de glicose
k_{b1} [$min^{-2}/(mU/I)$]	Taxa de ativação do efeito da insulina no transporte de glicose
k_{b2} [$min^{-2}/(mU/I)$]	Taxa de ativação do efeito da insulina na utilização de glicose
k_{b3} [$min^{-2}/(mU/I)$]	Taxa de ativação do efeito da insulina na produção de glicose
$S_{IT}^f = k_{b1}/k_{a1}$ [$min^{-1}/(mU/I)$]	Sensibilidade à insulina no transporte de glicose
$S_{ID}^f = k_{b1}/k_{a1}$ [$min^{-1}/(mU/I)$]	Sensibilidade à insulina na utilização de glicose
$S_{IE}^f = k_{b1}/k_{a1}$ [$min^{-1}/(mU/I)$]	Sensibilidade à insulina na produção de glicose
$d(t)$ [g]	Carboidratos ingeridos
$D_1(t)$ [$mmol$]	Quantidade de glicose no estômago
$D_2(t)$ [$mmol$]	Quantidade de glicose no intestino
A_G [<i>sem unidade</i>]	Velocidade da quebra de carboidrato em glicose
$U_G(t)$ [$mmol/min$]	Fluxo de glicose digerida para o plasma
$M_{mol,G}$ [g/mol]	Peso molecular da glicose
$t_{max,G}$ [min]	Taxa de absorção de glicose em D_1 e D_2
$Q_1(t)$ [$mmol$]	Massa de glicose no compartimento plasmático
$Q_2(t)$ [$mmol$]	Massa de glicose no compartimento não acessível
$K_{12}(t)$ [min^{-1}]	Taxa de transferência de glicose de (Q_2 para Q_1)
F_{01}^C [$mmol/min$]	Taxa de utilização de glicose independente da insulina
F_{01} [$mmol/min$]	Taxa de utilização de glicose independente da insulina em condições normais
$F_R(t)$ [$mmol/min$]	Taxa de excreção renal da glicose
$EGP_0(t)$ [$mmol$]	Produção endógena de glicose na ausência de glicose
$G(t)$ [$mmol/l$]	Concentração de glicose no sangue
$V_G(t)$ [l]	Volume de distribuição da glicose

Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

que retrata a absorção de insulina subcutânea. A seguir, o compartimento plasmático de insulina é descrito por

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - K_e I(t). \quad (2.4)$$

Finalmente, os efeitos da insulina no metabolismo são descritos por

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -K_{a1}x_1(t) + K_{b1}I(t), \quad (2.5)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -K_{a2}x_2(t) + K_{b2}I(t), \quad (2.6)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = -K_{a3}x_3(t) + K_{b3}I(t). \quad (2.7)$$

O subsistema de glicose é descrito por sete equações, nas quais

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = A_G \frac{100}{M_{mol,G}} - \frac{D_1}{t_{max,G}}, \quad (2.8)$$

$$\frac{dD_2(t)}{dt} = \frac{D_1}{t_{max,G}} - \frac{D_2}{t_{max,G}}, \quad (2.9)$$

$$U_G(t) = \frac{D_2}{t_{max,G}}, \quad (2.10)$$

descreve a absorção de glicose contida nos alimentos ingeridos. Continuamente, a dinâmica da glicose no compartimento plasmático e no compartimento intracelular são contemplados em

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = -x_1Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - F_{01}^C(t) - F_R(t) + U_G(t) + EGP_0[1 - x_3(t)] \quad (2.11)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1Q_1 - [k_{12} + x_2(t)Q_2(t)] \quad (2.12)$$

Por fim, são expostos os processos de utilização e secreção de glicose que, respectivamente, são representados por

$$F_{01}^C(t) = \begin{cases} F_{01}, & G(t) \geq 4,5 \\ \frac{F_{01}G(t)}{4,5}, & G(t) < 4,5 \end{cases} \quad (2.13)$$

$$F_R(t) = \begin{cases} 0.003[G(t) - 9]V_G, & G(t) \geq 9 \\ 0, & G(t) < 9 \end{cases} \quad (2.14)$$

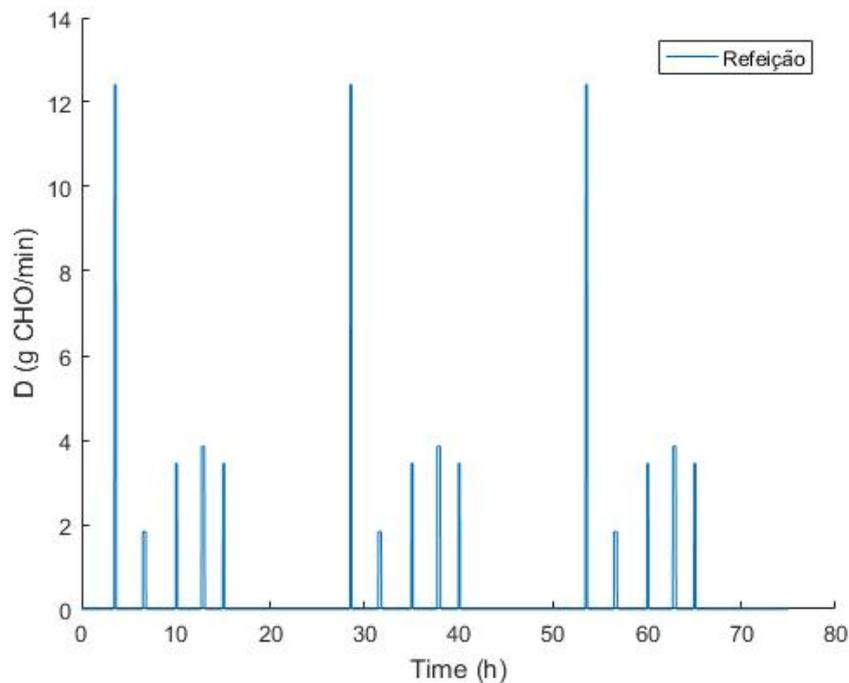
Por fim, a representação da concentração de glicose no sangue

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G}. \quad (2.15)$$

Como o modelo de Hovorka et al. (2004) consegue mapear todas as entradas de distúrbios da alimentação como também a dinâmica da glicemia no paciente é possível plotar gráficos para identificar as influências da glicose. Na Figura 9 mostra os picos de ingestão de carboidrato em todo intervalo monitorado, percebe-se que há três grandes picos de ingestão, nos instantes de tempo de 3, 27 e 52 horas e, comparando com as Figuras 10, 11, 12, notam-se picos no mesmo intervalo de tempo. Portanto, quando ocorre uma alta ingestão de carboidratos é necessário que ocorra uma infusão de insulina no mesmo período, para que os valores da glicose sanguínea mantenha-se dentro das faixas de alta e baixa glicose no sangue.

A partir de (2.1) a (2.15), é possível mapear o comportamento de um paciente de forma a analisar quantitativamente os instantes em que há picos e quedas de insulina conforme mostrado na Figura 10. Também é possível inserir dados da alimentação do paciente, Figura 9, além de gerar dados da absorção de glicose no corpo a fim de mapear picos de hiper e hipoglicemia (Figuras 11 e 12).

Figura 9 – Consumo de carboidrato em relação ao tempo obtido a partir do modelo de Hovorka et al. (2004).

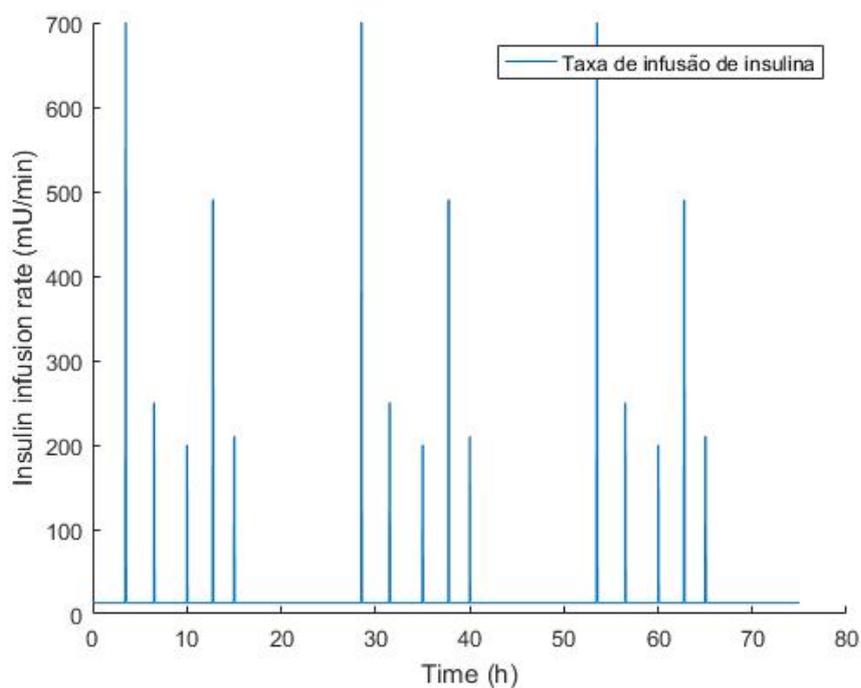


Fonte: Da Autora.

2.4 Função de Transferência

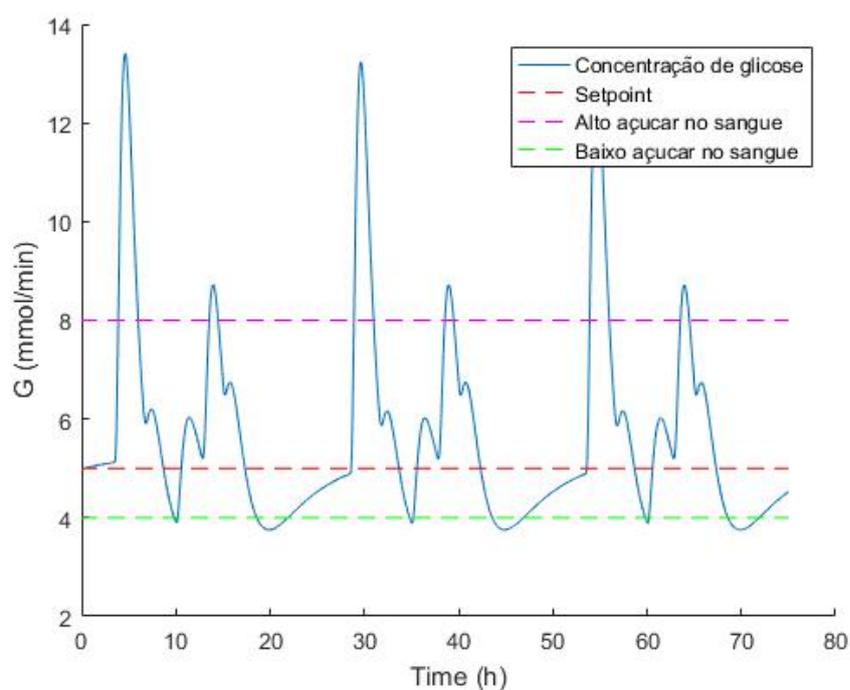
A partir da dinâmica do processo é possível analisar o comportamento da concentração de insulina para variações de entradas. Plantas de diversos processos são represen-

Figura 10 – Gráfico referente a taxa de variação de insulina do paciente em relação ao tempo obtido a partir do modelo de Hovorka et al. (2004).



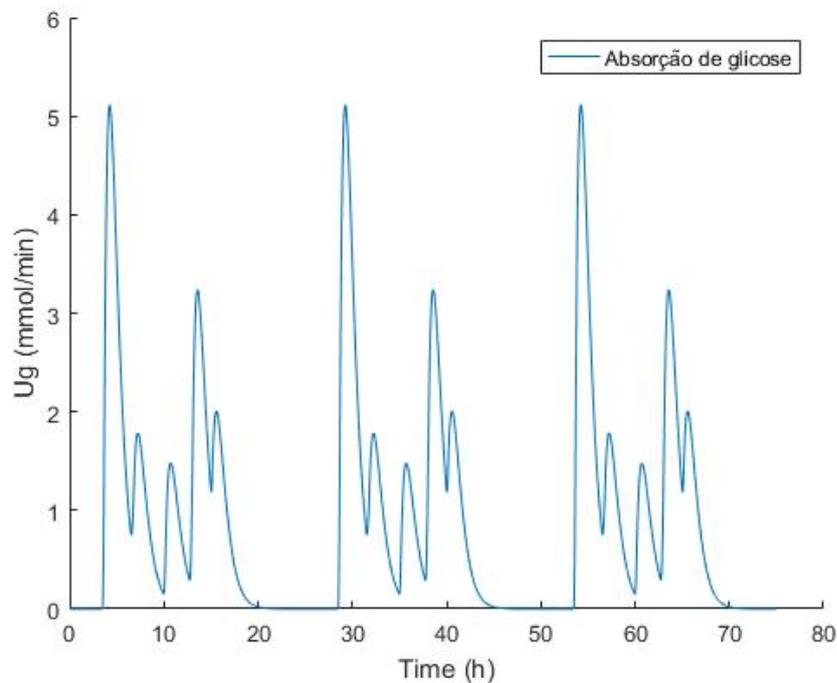
Fonte: Da Autora.

Figura 11 – Dados de concentração de glicose plasmática seguindo os dados dos modelos de Hovorka et al. (2004).



Fonte: Da Autora.

Figura 12 – Gráfico referente a absorção de glicose do paciente baseado na taxa de carboidrato consumida nas refeições como também na taxa de variação de insulina.



Fonte: Da Autora.

tadas por meio de funções de transferência que nada mais são que modelos matemáticos que relacionam a resposta de um sistema linear com o sinal de entrada. Portanto, se a função de transferência é de conhecimento, pode-se estudar o comportamento do sistema para diversos sinais de entrada diferentes. Pela definição tem-se então que a função de transferência é representada por

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} \quad (2.16)$$

em que $G(s)$ é a função de transferência, $Y(s)$ é a transformada de Laplace da resposta do processo e $U(s)$ é a transformada de Laplace do sinal de entrada do processo (DORF; BISHOP, 2001).

Para obter a função de transferência de um sistema é necessário:

- Obter o ponto de operação;
- Linearizar o sistema em torno do ponto de operação, para casos não lineares;
- Introduzir variáveis de desvio;
- Aplicar a Transformada de Laplace e resolver para a saída do sistema,

Neste trabalho, em particular, para a obtenção das funções de transferência, são utilizados modelos de primeira ordem descritos por

$$G(s) = \frac{K}{\tau s + 1} \quad (2.17)$$

em que K e τ são, respectivamente, o ganho e a constante de tempo do sistema. A constante de tempo pode ser vista como uma especificação da resposta transitória para um sistema de primeira ordem, uma vez que está relacionada à velocidade que o sistema responde a uma entrada em degrau (NISE, 2011).

Note que para descrever completamente (2.17), é preciso determinar os valores de K e τ . O primeiro parâmetro K é descrito como a relação entre as mudanças finais na entrada e saída do processo e pode ser computado por

$$K = \frac{y(\infty) - y(0)}{u(\infty) - u(0)}, \quad (2.18)$$

em que ∞ e 0 são utilizados para representar os valores finais e iniciais dos sinais $y(t)$ e $u(t)$, respectivamente. Finalmente, o valor de τ é obtido por medir o tempo necessário para que o sistema atinja 63,3% do valor final da saída do sistema.

2.5 Controlador Proporcional - Integrativo - Derivativo

Os controladores PID são amplamente utilizados na engenharia devido à simplicidade de implementação como também ao bom desempenho. A estratégia de funcionamento desse controlador é realizada de forma que há o cálculo de desvio entre o valor da variável controlada com o valor definido como referência. A avaliação da eficiência do controle é um tema bastante controverso, pois muitas vezes, as especificações de determinados controladores só podem ser atingidas parcialmente, ou em detrimento de outras especificações. Alguns dos objetivos a serem analisados em um controlador são:

1. Baixo sobressinal;
2. Baixo tempo de acomodação;
3. Erro nulo em regime permanente;
4. Eficiente rejeição a distúrbios.

Para a realização da sintonia de um controlador com parâmetros PID é necessário precaver-se para evitar grandes perturbações e oscilações da variável a ser controlada. A ação de controle é gerada pela soma de três termos: ação proporcional, ação integral e ação derivativa. De modo que a lei que descreve o controlador PID é dada por

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(\tau) d\tau + K_D \frac{de(t)}{dt} \quad (2.19)$$

em que K_p , K_i e K_D são, respectivamente, os ganhos proporcional, integral e derivativo do controlador. Adicionalmente, (2.19) também pode ser escrita na forma

$$u(t) = K \left(e(t) + \frac{1}{T_i} \int_0^t e(\tau) d\tau + T_D \frac{de(t)}{dt} \right) \quad (2.20)$$

sendo $e(t)$ o erro do sistema, K , o ganho do controlador, T_i , o tempo integrativo e T_d , o tempo derivativo. Portanto, pode se configurar os controladores a partir desses parâmetros.

As ações proporcional, integral e derivativa ao serem combinadas podem gerar diversos controladores. Embora todos os controladores PID possuam esses três termos, as implementações do algoritmo PID podem diferir consideravelmente. O efeito individual dos termos proporcional (K_P), integrativo (K_I) e derivativo (K_D) na resposta de um sistema em malha fechada são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Descrição dos ganhos proporcional, integral e derivativo no processo.

Ganho	Sobressinal	Tempo de Acomodação	Erro
Aumentando K_P	Aumenta	Impacto mínimo	Diminui
Aumentando K_I	Aumenta	Aumenta	Elimina
Aumentando K_D	Diminui	Diminui	Impacto mínimo

Fonte: Da Autora.

O fator proporcional é atrelado ao sinal de entrada, resulta do produto entre o ganho e o erro. Portanto, quanto maior o ganho ou o erro, maior será a saída do fator proporcional. Um ganho proporcional elevado levará o controlador a exceder o “*setpoint*” podendo levar o sistema à oscilação. A componente proporcional mostra-se insuficiente quando o erro se torna muito pequeno e a saída do controlador se torna diminuta. Assim, quanto maior o ganho proporcional menor será o erro estacionário que não deixa de existir e mais próximo se está da instabilidade (ASTROM, 1995).

O fator integral pode ser explicado como um acumulador de erro que tanto pode aumentar a componente integral quando o erro for positivo, como diminuir quando for negativo. Quando o controlador está desempenhando bem sua tarefa, o valor da componente integral deve ser praticamente nulo, ou seja, a ação integral influenciará que a saída do sistema seja o valor definido como *setpoint*. Quando utilizada em tempo contínuo, essa ação acrescentará um polo na origem, o que ocasiona uma resposta lenta e instável. Mesmo quando for pequeno comparado com a componente proporcional, o valor da integral será acumulá-lo até que seja suficiente para mudar o desempenho do sistema. Assim, uma das tarefas da componente integral é eliminar o erro em regime estacionário. A desvantagem da componente integral é que ela pode contribuir para o aumento do sobre-sinal, quando o valor do ganho for muito elevado para conseguir aproximar o sistema da referência. Quanto menor o tempo de integral, mais agressivo é o efeito desta componente na supressão de erro (ASTROM, 1995).

A componente derivativa tem por objetivo melhorar a estabilidade do sistema, realizando comparações entre o erro atual com o erro da última verificação. Quanto maior o ganho derivativo ou maior a variação do erro, maior é a componente derivativa. O efeito da ação derivativa é contrapor o possível sobressinal provocado pelas componentes

proporcional e integral. Dessa forma, ao realizar o controle proporcional à derivada do erro é como aplicar uma ação baseada na evolução do erro (ASTROM, 1995).

Em geral, o controlador PID é muito útil para anular o erro de regime permanente e melhorar a resposta transitória. A seleção dos três coeficientes do controlador é basicamente o problema do projeto de um PID. A busca corresponde em encontrar as diferentes possibilidades de escolhas dos termos do PID que satisfaçam as especificações das propriedades de controle e robustez desejadas.

A sintonia de uma malha de controle é utilizada para ajustar os parâmetros de um controlador a fim de alcançar os critérios de desempenho impostos para um projeto. De acordo com Dorf e Bishop (2001), os critérios de desempenho são:

- Tempo de acomodação (T_a): é o tempo necessário para o sistema estabelecer-se dentro de uma dada porcentagem da amplitude de entrada.
- Máxima ultrapassagem (MUP): É a diferença entre o valor máximo de pico da curva de resposta ao degrau e o valor da entrada de referência.
- Tempo de pico (T_p): Tempo para a resposta atingir o primeiro pico de sobressinal.
- Tempo de subida (T_r): Tempo requerido para que a resposta passe de 10% a 90%, ou de 5% a 95%, ou de 0% a 100% do valor final.

Os parâmetros de um controlador PID são definidos como: ganho/banda proporcional (K_P), ganho/reset integral (K_I), ganho/taxa derivativa (K_D). A sintonia dos parâmetros pode ser feita a partir de metodologias distintas. Dentre os métodos de sintonia mais citados na literatura estão: *Ziegler-Nichols*, *Cohen-Coon*, Método IMC.

2.5.1 Método de Sintonia *Ziegler-Nichols*

Ziegler, Nichols et al. (1942) evidencia o efeito na resposta de um controlador para a variação de cada um dos seus parâmetros. A partir dessas observações, os autores sugerem dois métodos para sintonia de controladores, que destinam-se a obter uma resposta ao degrau em malha fechada rápida, sem oscilações excessivas e com excelente rejeição de perturbações. Primeiramente, se baseia em conceitos de malha fechada, que requerem a obtenção do ganho crítico (K_c) e do período crítico (T_c) do processo. Já a segunda abordagem é baseada no conceito de malha aberta e depende das curvas de reações do processo.

Para a abordagem baseada em malha fechada, são utilizados os seguintes passos:

1. Zerar o ganho integral (K_I) e o ganho derivativo (K_D).
2. Aumentar o ganho proporcional (K_P) até que o sistema em malha fechada atinja o limiar de estabilidade.

O valor de K_P obtido no limiar de estabilidade é chamado de ganho crítico e o período das oscilações sustentadas até que o sistema atinja esse limiar é chamado de período crítico. A técnica é bastante utilizada pois não necessita da função de transferência da planta ou do processo em questão. É importante ressaltar que a entrada do sistema para execução desse método é um degrau unitário.

Para o método de sintonia de PID de *Ziegler-Nichols* de malha aberta, utiliza-se a curva de reação obtida ao desligar o controlador e aplicar uma entrada em degrau unitário no sistema. A resposta implica em um processo de primeira ordem com retardo no tempo. Após isso, os valores de K_P , K_I e K_D são calculados utilizando as relações da Tabela 4.

Tabela 4 – Sintonia de PID utilizando o método de Ziegler-Nichols para malha aberta.

Tipo do controlador	KP	KI	KD
Proporcional (P)	$\frac{1}{RT_d}$	-	-
Proporcional e Integral (PI)	$\frac{0,9}{RT_d}$	$\frac{0,9}{RT_d^2}$	-
Proporcional, Integral e Derivativo (PID)	$\frac{1,2}{RT_d}$	$\frac{0,6}{RT_d^2}$	$\frac{0,6}{R}$

Fonte: Da Autora.

2.6 Controlador PID Digital

A substituição de controladores analógicos para controladores digitais em malha de controle apresenta diversas vantagens como (NISE, 2011):

- Menor custo;
- Projeto e alterações facilitadas;
- Imunidade a ruído.

Para a utilização de um controle PID digital é preciso converter na forma discreta, na qual a ação de controle será efetuada após o tempo de amostragem T_s . Para a implementação é necessário aproximar os termos derivativos e integrativos. O controlador PID discreto pode ser obtido de duas formas: posicional e velocidade (ASTROM, 1995).

O algoritmo posicional é definido como

$$u(k) = u_0 + K \left[e(k) + \frac{T_s}{T_i} \sum_{i=0}^k e(i) + T_d \left(\frac{e(k) - e(k-1)}{T_s} \right) \right], \quad (2.21)$$

o qual calcula todas as vezes o valor da saída, tendo em vista que a saída do controlador é a posição do último elemento de controle.

Com o intuito de reduzir o esforço computacional necessário, pode-se empregar uma versão mais eficiente conhecida como forma de velocidade do PID. Para obtê-la,

realiza-se, inicialmente, um atraso de uma amostra em (2.21) e obtém-se

$$u(k-1) = u_0 + K \left[e(k-1) + \frac{T_s}{T_i} \sum_{i=0}^k e(i) + T_d \left(\frac{e(k-1) - e(k-2)}{T_s} \right) \right]. \quad (2.22)$$

A seguir, subtraindo (2.21) de (2.22), tem-se

$$u(k) = u(k-1) + K \left[e(k) - e(k-1) + \frac{T_s}{T_i} e(k) + \frac{T_d}{T_s} (e(k) - 2e(k-1) + e(k-2)) \right]. \quad (2.23)$$

Como discutido, o algoritmo posicional (2.21) tem um elevado custo computacional, portanto, neste trabalho opta-se por utilizar o algoritmo PID de velocidade (2.23). Além disso, destaca-se que a resposta do controlador depende do tempo de amostragem, sendo assim quanto menor o período de amostragem, mais a resposta discreta aproxima-se da resposta contínua. O algoritmo de velocidade apresenta um menor custo computacional por não realizar o somatório dos erros, esse mesmo fato ajuda a reduzir o efeito da saturação no modo integral (PINTO, 2014).

3 Modelagem Matemática via Função de Transferência para o Comportamento Glicêmico

A fim de entender o comportamento do modelo de Hovorka, simulou-se no *software* MATLAB as equações disponíveis do modelo, supondo valores distintos de entrada de insulina e o consumo de carboidrato pelo paciente.

3.1 Funções de Transferência

Com o intuito de identificar o comportamento do sistema, supôs-se 12 casos, nos quais as taxas de insulina foram fixadas, assim como a taxa de carboidrato ingerida pelo paciente. Seguem, na Tabela 5, os valores utilizados na simulação e os resultados encontrados. Tais valores foram utilizados como taxa de carboidratos foram definidos a partir de exemplos que utilizam o modelo de Hovorka et al. (2004).

Como as equações do modelo Hovorka são no domínio contínuo, elas foram discretizadas para a simulação e um período de 0,001 minutos foi utilizado. O paciente simulado tem massa de 75 kg e apresenta os parâmetros conforme os dados disponíveis na literatura nas Tabelas 6-9. As curvas simuladas correspondem ao comportamento do sistema em todo corpo, tendo em vista os processos de transporte, utilização e produção da glicose.

Para obter os valores de τ , disponíveis na Tabela 5, foi realizado o cálculo de 63% do máximo valor médio da sinal de saída do sistema como um todo, isto é, corresponde ao somatório de todo o processo fisiológico da dinâmica da glicose. O valor de τ , graficamente, é encontrado a partir da interseção entre a resposta do sistema e a reta que demarca o valor encontrado, no eixo das abscissas, isto é, na linha do tempo.

Para encontrar o valor do ganho do sistema foi utilizado a subtração entre o valor máximo total menos o primeiro valor obtido pelo sistema e dividido pelo valor da entrada, sendo a entrada desse sistema a primeira injeção de insulina, isto é, empregou-se (2.19). Destaca-se ainda que todas as funções de transferências foram obtidas em malha aberta.

Ao realizar a análise dos resultados encontrados na Tabela 5, percebe-se que é possível separá-los em 4 conjuntos:

- **1° Conjunto:** o paciente ingeriu 12,42 gramas de carboidrato e foram injetados 90, 300 e 1700 *mg/dl* de insulina. Representados pelos casos 1, 2 e 3, respectivamente.
- **2° Conjunto:** o paciente ingeriu 3,85 gramas de carboidrato e foram injetados 90, 300 e 1700 *mg/dl* de insulina. Representados pelos casos 4, 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 – Dados de cada caso simulado e os parâmetros encontrados para a construção da função de transferência (2.17).

Caso	Taxa de Carboidrato	Concentração de Insulina	τ	K
1	12,42	90	1,127	91,460
2	12,42	300	1,386	104,964
3	12,42	1700	1,443	109,779
4	3,85	90	1,325	91,459
5	3,85	300	1,431	104,964
6	3,85	1700	1,448	109,779
7	3,45	90	1,335	91,459
8	3,45	300	1,443	104,964
9	3,45	1700	1,448	109,779
10	1,83	90	1,373	91,459
11	1,83	300	1,441	104,964
12	1,83	1700	1,449	109,779

Fonte: Da Autora.

Tabela 6 – Parâmetros para o subsistema de glicose do modelo de Hovorka - Parte A.

Indivíduo	A_G	$t_{max,G}$	K_{12}	$\frac{F_{01}}{peso}$
nº	[sem unidade]	[min]	[min-1]	[mmol/(kg min)]
1	0,8	40	0,0343	0,0121
2	0,8	40	0,0871	0,0075
3	0,8	40	0,0863	0,0103
4	0,8	40	0,0968	0,0119
5	0,8	40	0,0390	0,0071
6	0,8	40	0,0458	0,0092
Média	0,8	40	0,0660	0,0097

Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

Tabela 7 – Parâmetros para o subsistema de glicose do modelo de Hovorka – Parte B.

Indivíduo	$\frac{EGP_0}{peso}$	$\frac{V_G}{peso}$	Peso
nº	[mmol/(kg min)]	[1/kg]	[kg]
1	0,0148	0,18	75,0
2	0,0103	0,13	85,0
3	0,0156	0,22	75,0
4	0,0213	0,14	85,0
5	0,0200	0,14	90,0
6	0,0105	0,13	80,0
Média	0,0161	0,16	81,7

Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

- **3° Conjunto:** o paciente ingeriu 3,45 gramas de carboidrato e foram injetados 90, 300 e 1700 *mg/dl* de insulina. Representados pelos casos 7, 8 e 9, respectivamente.
- **4° Conjunto:** o paciente ingeriu 1,83 gramas de carboidrato e foram injetados 90, 300 e 1700 *mg/dl* de insulina. Representados pelos casos 10, 11 e 12, respectivamente.

A partir da Figura 13, é possível observar que, em todos os casos apresentados, as funções de transferência se estabilizam no mesmo intervalo de tempo, 5 segundos. As funções de transferências também apresentam comportamentos parecidos com a resposta do sistema, mesmo o modelo trabalhado sendo não linear. Portanto, pode-se concluir que as funções de transferências podem ser utilizadas como ponto de partida para o projeto dos controladores a serem utilizados. Pelos valores de tempo dispostos nas Tabelas 5 e 10, é possível perceber também como os comportamentos apresentavam poucas variações no valor de τ , independentemente da quantidade de carboidrato consumida e da concentração de insulina.

Conforme os resultados expostos, nos casos representados pela Figura 13, é possível concluir que as funções de transferências condizem com as curvas de comportamento

Tabela 8 – Parâmetros para o subsistema de insulina do modelo de Hovorka - Parte A.

Indivíduo	$t_{max,I}$	K_e	K_{a1}	K_{a2}	K_{a3}
nº	[min]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]
1	55	0,138	0,0031	0,0752	0,0472
2	55	0,138	0,0157	0,0231	0,0143
3	55	0,138	0,0029	0,0495	0,0691
4	55	0,138	0,0088	0,0302	0,0118
5	55	0,138	0,0007	0,1631	0,0114
6	55	0,138	0,0017	0,0689	0,0285
Média	55	0,138	0,0060	0,0600	0,0300

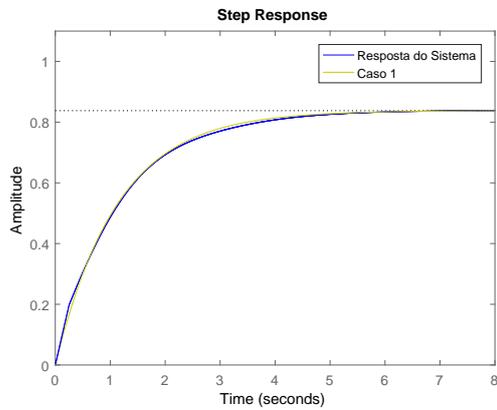
Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

Tabela 9 – Parâmetros para o subsistema de insulina do modelo de Hovorka - Parte B.

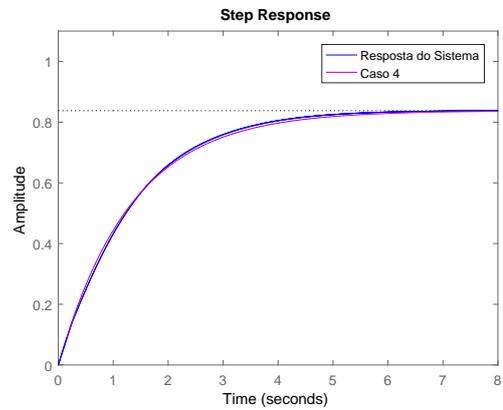
Indivíduo	K_{b1}	K_{b2}	K_{b3}	$\frac{V_I}{peso}$
nº	[min ⁻² /(<i>mU/I</i>)]	[min ⁻² /(<i>mU/I</i>)]	[min ⁻² /(<i>mU/I</i>)]	[1/kg]
1	9,114.10 ⁻⁶	6,768.10 ⁻⁶	0,0019.10 ⁻⁶	0,12
2	2,936.10 ⁻⁵	1,409.10 ⁻⁵	5,4197.10 ⁻⁴	0,12
3	2,354.10 ⁻⁵	9,949.10 ⁻⁵	0,0040	0,12
4	7,576.10 ⁻⁵	1,419.10 ⁻⁵	8,4960.10 ⁻⁴	0,12
5	5,068.10 ⁻⁶	2,495.10 ⁻⁴	0,0011	0,12
6	3,247.10 ⁻⁶	1,515.10 ⁻⁵	2,3085.10 ⁻⁴	0,12
Média	3,072.10 ⁻⁵	4,920.10 ⁻⁵	0,0016	0,12

Fonte: Adaptado de Ferraz (2012).

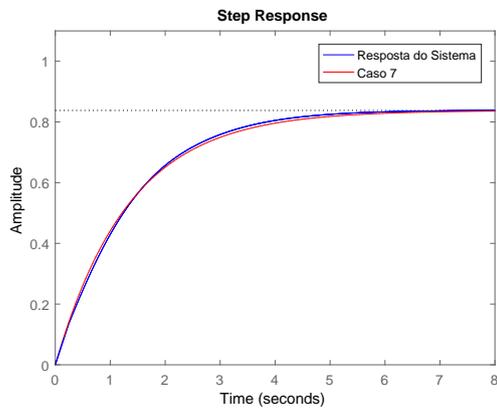
Figura 13 – Comparativo entre as curvas de comportamento da glicose no paciente com a curva obtida pelas funções de transferência nos Casos 1, 4, 7 e 10.



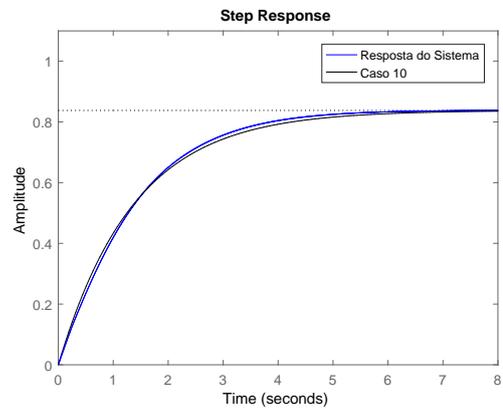
(a) Caso 1.



(b) Caso 4.



(c) Caso 7.



(d) Caso 10.

Fonte: Da Autora.

do sistema, uma vez que o crescimento e a estabilização do sistema em todos os casos apresentados são similares. Ademais, ao comparar a velocidade de resposta do sistema conclui-se que o Caso 1 é o mais rápido.

Da Tabela 10, é possível observar o comportamento das funções de transferência em virtude do tempo de subida e assentamento em cada um dos casos estudados. Como o melhor dos resultados é o que apresenta menor valor para os tempos de subida e descida, 2,476 e 4,409, respectivamente, conclui-se que o Caso 1 apresenta a melhor resposta.

Tabela 10 – Dados de cada caso simulado e os parâmetros encontrados para a construção da função de transferência (2.17).

Caso	Tempo de Subida	Tempo de Assentamento
1	2,476	4,409
2	3,045	5,422
3	3,170	5,645
4	2,911	5,183
5	3,144	5,598
6	3,181	5,664
7	2,933	5,222
8	3,170	5,645
9	3,181	5,664
10	3,016	5,371
11	3,165	5,637
12	3,135	5,668

Fonte: Da Autora.

4 Controle Dinâmico da Glicose Sanguínea

No presente capítulo são abordados os temas relacionados ao controle da glicose na corrente sanguínea. Inicialmente, é abordada uma breve introdução da aplicação de controle em malha fechada apresentadas na literatura para tratar o problema de controle de glicose. O modelo matemático utilizado é o de Hovorka et al. (2004) que engloba o subsistema de insulina e o de subsistema de glicose, e a partir dele, é possível inserir os dados de alimentação. De forma geral, as estratégias disponíveis na literatura mostram a utilização de um processo simplificado, que depende de informações que, em muitos casos, não estão disponíveis a respeito da alimentação do paciente. Neste contexto, propõem-se estratégias de controle proporcional-integrativo-derivativo com alimentações variadas ao longo do dia e, assim, supõem-se diferentes informações sobre a concentração de glicose.

4.1 Controle

As funções de transferência obtidas no Capítulo 3 são utilizadas para realizar o projeto do controlador. Realizou-se, inicialmente, uma sintonia preliminar dos ganhos do PID com o uso de uma aproximação linear do sistema utilizando o método de *Ziegler-Nichols*, no *Sisotool* do MATLAB.

O método de *Ziegler-Nichols* resume-se de forma a determinar o ganho e o período críticos. Os valores do ganho são determinados de forma que, inicialmente, transforma o controlador PID em um controlador proporcional e a partir desse momento aumenta o ganho proporcional até que a variável controlada entre em uma oscilação sustentada. A partir do ganho crítico, o período crítico é obtido e, por fim, ajustam-se os ganhos do controlador (DORF; BISHOP, 2001).

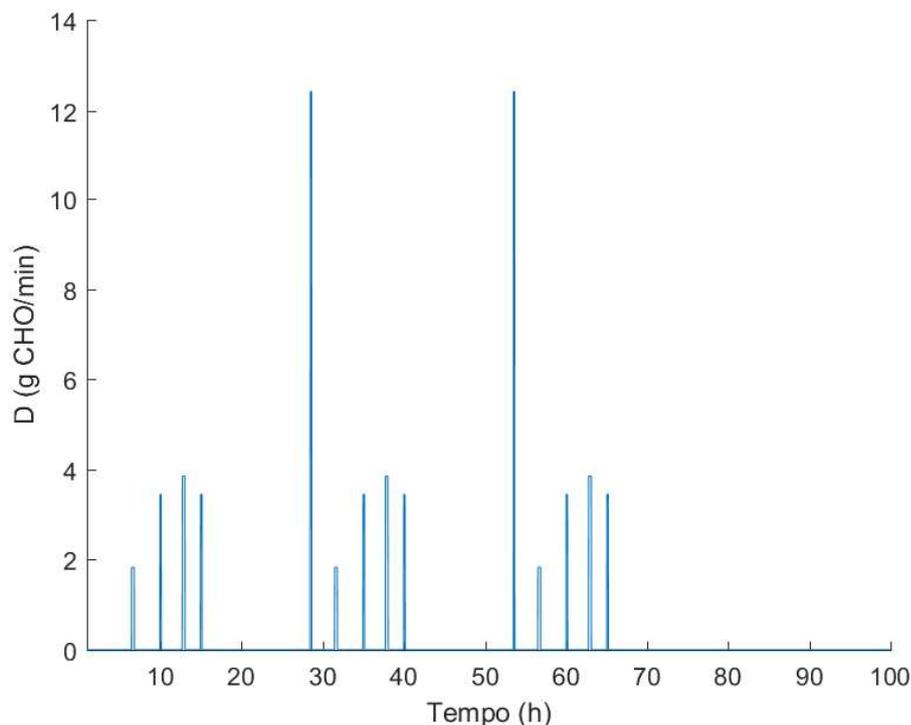
Como os resultados encontrados são para um sistema linear, ao aplicar os ganhos do controlador encontrado ele não oferecia boas respostas às perturbações. Portanto, realizaram-se ajustes nos ganhos, nas vizinhanças, de forma a compensar a não linearidade do modelo. Além disso, destaca-se que devido à necessidade de saturação da lei de controle, os ganhos precisaram ser ajustados para garantir um desempenho adequado.

O objetivo da malha de controle é garantir a regulação glicêmica de pacientes diabéticos Tipo 1. A malha é obtida matematicamente a partir da estabilização do erro de saída do sistema. O erro do sistema é definido pela subtração da referência e a resposta do corpo em relação a administração de insulina. Para comprovar a eficácia dos controladores foi simulado no *software* MATLAB a dinâmica da glicose em um paciente virtual durante um período de cem horas.

Durante o intervalo foram realizadas 14 refeições em diferentes horários. Para o

modelo, o sinal da alimentação pode ser visto como distúrbio. A ingestão de carboidrato por refeição varia entre os valores de 1,83, 3,45, 3,85 e 12,42 gramas de CHO/minuto, tais informações podem ser visualizadas na Figura 14. Conforme descrito no Capítulo 2, quando ocorre um consumo de carboidrato, o paciente necessita de insulina para que não ocorra um pico de hiperglicemia, portanto, as refeições realizadas pelo paciente são como distúrbios no sistema. Para a aplicação de insulina, saturou os valores a fim de evitar que ocorra a injeção de doses mais altas que os valores delimitados pela comunidade médica. Além disso, devido à estrutura do controlador, a ação de controle poderia sugerir a retirada de insulina (valores negativos), que é biologicamente inviável. Portanto, há valores mínimos (0 mU/min) e máximos (700 mU/min) para a insulina administrada.

Figura 14 – Alimentação do paciente relacionando taxa de carboidrato consumido com o período de monitoração.



Fonte: Da Autora.

O funcionamento do controlador segue um modelo de referência de taxa glicêmica. O valor da referência desejado será 90 mg/dL devido ser o considerado ideal pela literatura. A simulação tem como modo inicial no paciente a taxa glicêmica de 90 mg/dL, a partir de então o controlador proposto irá operar a fim de manter a concentração de glicose sanguínea no valor de referência.

Para todos os testes dos controladores foram utilizados os parâmetros de um paciente de 70 kg, conforme descrito no Capítulo 3. Ao finalizar o teste em cada controlador é possível observar na Figura 18 o sinal da variável controlada, na Figura 19, a insulina

administrada e, na Tabela 12, o erro quadrático médio.

Para a implementação dos controladores, utilizou-se o método PID digital de velocidade para propor controladores PI, PD e PID. Durante a implementação, uma vez que foi necessário percorrer a vizinhança dos valores obtidos pelo *Sisotool*, notou-se que os ganhos necessitam ficar em uma faixa específica para que o sistema não leve o erro para infinito. Quando os ganhos ultrapassavam a delimitação dos valores mínimos e máximos dispostos na Tabela 11 ao não atingir o valor de referência uma única vez o paciente tinha um crescimento de glicemia desenfreado. Nota-se que o valor máximo da parte derivativa é quase nulo, uma vez que o aumento do valor de K_D implicava em resultados piores.

Tabela 11 – Definição de faixa de possíveis valores para os ganhos proporcional, integrativo e derivativo.

Ganho	Mínimo	Máximo
K_P	0,0001	0,9
K_I	0,0001	155
K_D	0	0,00001

Fonte: Da Autora.

A Tabela 12 mostra os valores dos ganhos dos sete principais controladores sintonizados a partir da comparação entre os valores dos erros quadráticos mínimos, percebe-se que o controlador que apresenta o pior desempenho é o número 1. O sinal que representa o comportamento da glicose sanguínea do paciente com esse controlador é mostrado na Figura 15, nota-se que a taxa glicêmica tem picos de 600 mg/dl um valor muito distante do desejado, outro ponto a ser observado, é o tempo elevado para atingir o valor de referência e quando atinge não mantém o valor na faixa desejada.

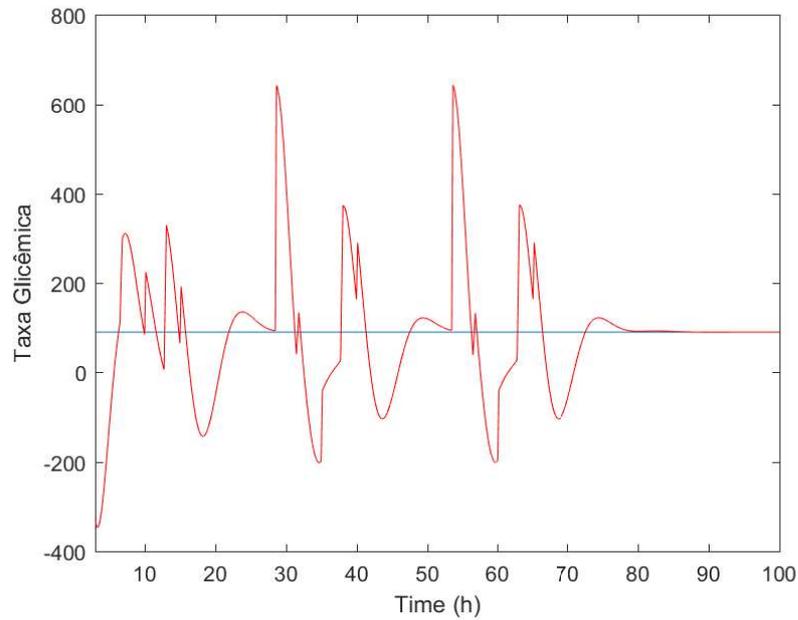
Tabela 12 – Valores dos ganhos na sintonia de cada controlador implementado.

Controlador	K_P	K_I	K_D	EQM
1	0,0001	0,0001	0,00010	$2,190.10^4$
2	0,2230	1,9400	0,00000	0,048
3	0,4400	1,9400	0,00001	0,320
4	0,9000	3,0000	0,00001	0,120
5	0,9000	10,0000	0,00001	0,015
6	0,9000	100,0000	0,00001	$1,460.10^{-4}$
7	0,9000	155,0000	0,00001	$6,109.10^{-5}$

Fonte: Da Autora.

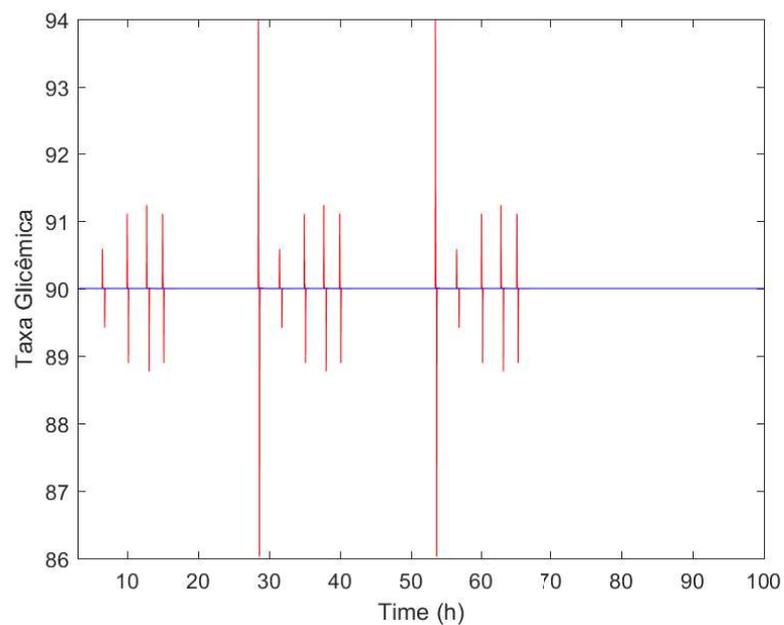
Nota-se que ao comparar as Figuras 14 e 16, obtidas a partir da simulação do controlador 5, é possível identificar que as variações glicêmicas ocorrem no mesmo intervalo de tempo que a alimentação do paciente. Por exemplo, quando faz 27 horas de monitoramento, o paciente ingere a maior taxa de carboidrato possível que é 12,42 gramas de

Figura 15 – Concentração de glicose sanguínea no paciente quando utilizado o Controlador 1 em vermelho e em azul a representação da referência que o sinal precisa atingir para desempenhar o controle.



Fonte: Da Autora.

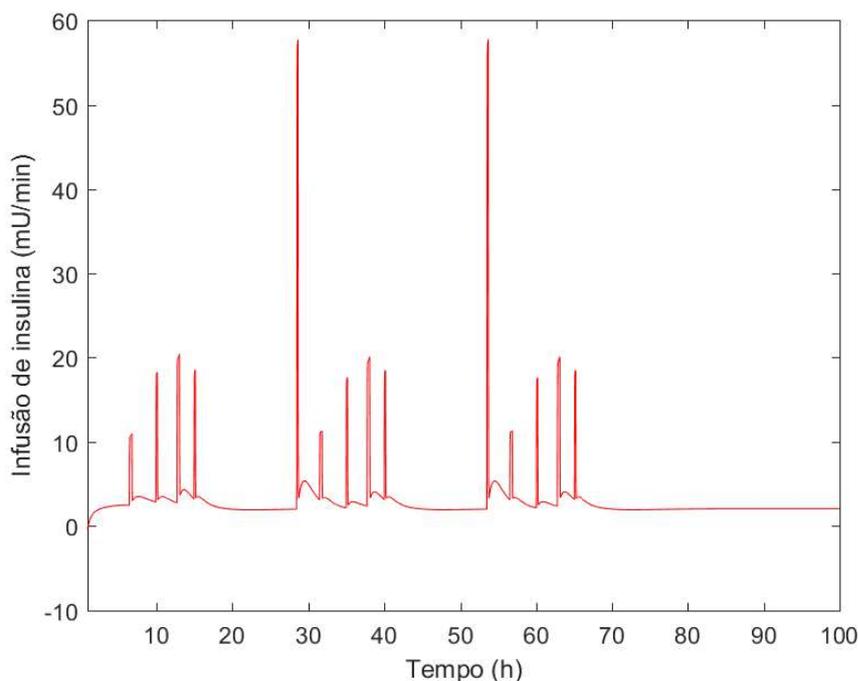
Figura 16 – Concentração de glicose sanguínea no paciente quando utilizado o Controlador 5 em vermelho e em azul a representação da referência, 90 mg/dL, que o sinal precisa atingir para desempenhar o controle.



Fonte: Da Autora.

CHO/minuto e nesse mesmo instante de tempo é visualizada a maior taxa glicêmica. É importante salientar que a cada aumento da glicose ocorre um aumento na administração da insulina, é possível observar analisando às 27 horas da Figura 17.

Figura 17 – Sinal de infusão de insulina paciente quando utilizado o Controlador 5.

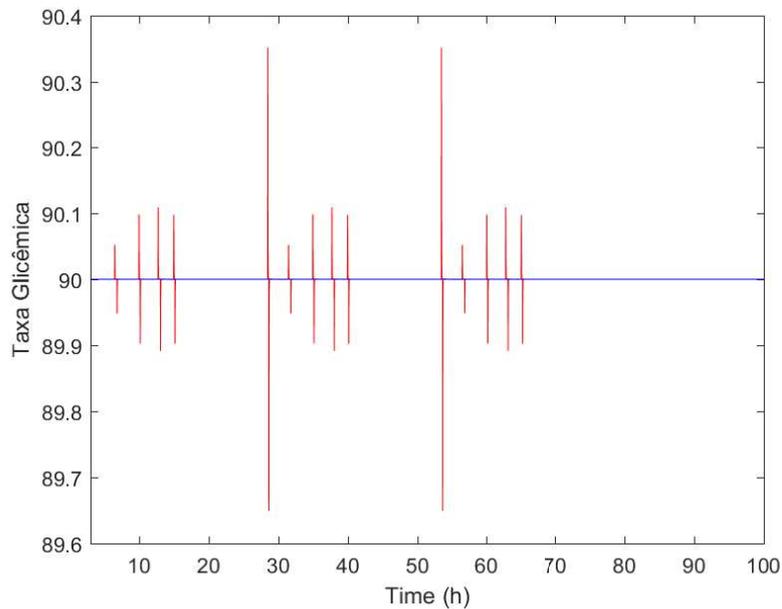


Fonte: Da Autora.

Um ponto de suma importância para analisar a eficiência do controlador é realizar a média glicêmica e a análise das amplitudes máximas e mínimas do sinal, a Tabela 13 mostra essas informações. O controlador 1 apresenta amplitudes que ultrapassam os valores saudáveis determinados pela medicina, portanto, esta sintonização não é aplicável uma vez que levaria o paciente a óbito. O sinal obtido pelo segundo controlador também apresenta falhas, por mais que a média do sinal esteja no valor adequado, o problema existe devido aos picos do sinal, mesmo a resposta do sinal se estabilizando rapidamente o paciente apresentaria diversas complicações pelos períodos em que ocorreu a variação.

Observando os valores expostos nas Tabelas 12 e 13, nota-se que o controlador 7 é o que apresenta melhores resultados, uma vez que a variação glicêmica no paciente é quase nula. Nas Figuras 18 e 19, é possível analisar, respectivamente, o sinal do comportamento glicêmico e o sinal da administração de insulina. Na Figura 18, percebe-se que a variação do sinal é mínima, 0,35 mg/dL, ou seja, ao longo do dia, mesmo após alimentações com teores de carboidratos elevados, o paciente não sofre alteração glicêmica, essas informações também é concluir através do desvio padrão de 0,0078 exposto na Tabela 13. Na Figura 19, mostra-se como ocorre aplicações de doses elevadas de insulina no período de alta ingestão de carboidratos.

Figura 18 – Concentração de glicose sanguínea no paciente quando utilizado o Controlador 7 em vermelho e em azul a representação da referência, 90 mg/dL, que o sinal precisa atingir para desempenhar o controle.



Fonte: Da Autora.

4.1.1 Considerações Finais

Ao realizar a análise de 12 casos em que apresentavam tanto taxas de insulina como taxa de ingestão de carboidratos específicas, foi possível encontrar funções de transferências que modelam o comportamento em cada caso citado empregando o modelo de Hovorka. A partir da Figura 13, nota-se que o melhor resultado dentre os 12 casos demonstrados é o Caso 1, uma vez que a constante de tempo do sistema é a menor comparada aos outros.

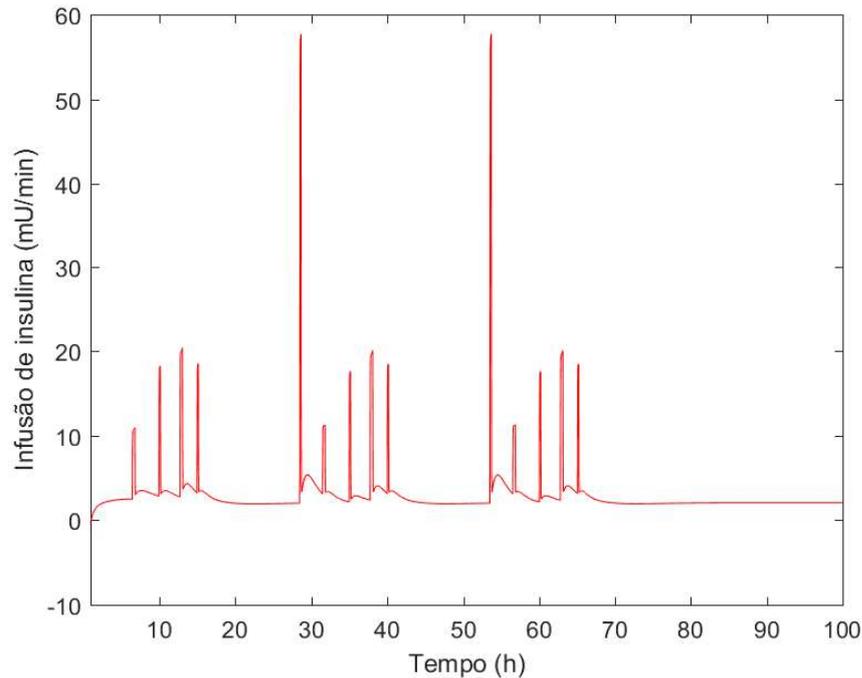
Em virtude das simulações dos controladores, conclui-se, que os Controladores 1 e 2 não são aplicáveis para o problema, uma vez que a amplitude do sinal controlado ultra-

Tabela 13 – Informações a respeito do sinal de glicêmica do paciente para cada controlador sintonizado.

Controlador	Média	Máxima Amplitude	Mínima Amplitude	Desvio Padrão
1	93,4	649,0	-201,0	148,025
2	90,0	156,4	10,7	0,591
3	90,0	105,0	75,0	0,563
4	90,0	99,7	80,4	0,354
5	90,0	94,0	86,0	0,116
6	90,0	90,5	89,5	0,012
7	90,0	90,3	89,6	0,007

Fonte: Da Autora.

Figura 19 – Sinal de infusão de insulina paciente quando utilizado o Controlador 7.



Fonte: Da Autora.

passa os limites máximos e mínimos definidos pela comunidade médica como saudáveis. Um exemplo, é que no Caso 1, ocorre uma queda na amplitude que atinge -201 mg/dL que, na prática, é um valor impossível de atingir, o que mostra dificuldade do controlador em restabelecer a glicemia rapidamente. Portanto, por mais que a média geral da resposta do sistema esteja próxima do valor de referência os dois primeiros controladores demonstrados na Tabela 12 faria o paciente ir a óbito. Outro ponto a ser observado é que o ganho derivativo não contribui para o sistema. Portanto, um controlador PI satisfaz o problema de regulação.

Os demais controladores, demonstrados na Tabela 12, apresentam resultados satisfatórios uma vez que a média geral é o valor de referência. Entretanto, dentre os resultados apresentados o que tem o melhor desempenho é o Controlador 7, cujo erro quadrático médio é praticamente nulo, além da variação de glicemia que, mesmo quando consumida a maior taxa de carboidrato, é de apenas $0,35$ mg/dL. Portanto, o paciente não percebe quando há alteração da concentração de glicose no sangue.

As refeições ocorreram em diferentes períodos de tempo e a distância entre elas é importante para analisar a robustez do controlador proposto. Constata-se que ele não apresenta mudanças significativas nos dados de glicemia. Ao realizar a comparação das Figuras 14 e 19, nota-se que quando há refeições em horários próximos, há um maior esforço do controlador para manter a taxa dentro do valor de referência, como esperado.

5 Conclusão e Trabalhos Futuros

5.1 Considerações Finais

O presente trabalho abordou a possibilidade de regular a glicose a partir de infusão de insulina em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* Tipo 1 por meio do uso de técnicas de controle. Para entender toda a dinâmica fisiológica da glicemia utilizou-se o modelo matemático de Hovorka por ser o que melhor descreve a picos de hiper e hipoglicemia, conforme relatado na literatura. Os resultados obtidos por meio do modelo proposto foram fundamentais para a obtenção das 12 funções de transferência utilizadas, sendo que a função de transferência obtida a partir do primeiro caso é a que apresentou melhor resposta comparando os tempos de subida e assentamento. Os valores dos tempos encontrados nesse caso foram de 2,476 segundos e 4,409 segundos, respectivamente.

Com as funções de transferência obtidas, realizou-se o projeto do controlador para atender os objetivos glicêmicos do paciente. O projeto foi realizado por meio do método de sintonia de *Ziegler-Nichols*. Por tratar de um sistema não linear, os valores dos ganhos foram ajustados de forma a obter uma regulação glicêmica compatível com os valores reais. Portanto, foi realizada a saturação dos valores de administração de insulina, a fim de não haver uma administração maior que os valores definidos pela comunidade médica.

Ao realizar a análise dos sete controladores projetados e, tendo em vista que a recomendação de taxa glicêmica considerada pela Organização Mundial da Saúde é de 90 mg/dL, o Controlador 7 se mantém na faixa recomendável variando no máximo 0,35 mg/dL quando o paciente consome a taxa mais alta de carboidrato considerada na simulação. Destaca-se ainda que o termo derivativo prejudica o desempenho do controlador, portanto um controlador PI é capaz de realizar o controle do sistema glicêmico.

Com os resultados apresentados, é possível afirmar que a implementação de um controle de regulação de glicemia com controlador PI funciona como um pâncreas artificial. Uma vez que o Controlador 7, caso seja inserido junto com a bomba de infusão, faria com que a taxa glicêmica não apresentasse variações significativas, como pode ser constatado pelo desvio padrão associado ao controlador de 0,0078. Conclui-se, portanto, que a estratégia evitaria que o paciente desenvolvesse complicações provenientes da diabetes.

5.2 Trabalhos Futuros

Considerando o presente trabalho, para a modelagem do controlador não considerou sinais de prática de atividades físicas que poderiam influenciar no valor de insulina administrada ao paciente, portanto, poderia ser investigado como os controladores pro-

postos reagiriam com esse distúrbio agindo no sistema.

Como segunda sugestão de trabalho futuro, controladores poderiam ser implementados para os outros dois modelos matemáticos que descrevem o comportamento da glicemia e analisar a saída dos diferentes sistemas, comparando os resultados. Finalmente, sugere-se a aplicação prática a fim de comparar os resultados do sistema real com o modelado.

Referências

- ABU-RMILEH, A.; GARCIA-GABIN, W.; ZAMBRANO, D. Internal model sliding mode control approach for glucose regulation in type 1 diabetes. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 5, n. 2, p. 94–102, 2010. 13
- ASTROM, K. J. PID controllers. *Theory, Design, and Tuning*, Instrument Society of America, 1995. 27, 28, 29
- BERGMAN, R. N. et al. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *The Journal of clinical investigation*, Am Soc Clin Investig, v. 68, n. 6, p. 1456–1467, 1981. 13, 18
- COBELLI, C. et al. Diabetes: models, signals, and control. *IEEE reviews in biomedical engineering*, IEEE, v. 2, p. 54–96, 2009. 12
- DANSA, M. M.; RODRIGUES, V. H. P.; OLIVEIRA, T. R. Regulação de glicemia através de um controlador bi-hormonal por modos deslizantes terminal não-singular. 2018. 12
- DANSA, M. M.; RODRIGUES, V. H. P.; OLIVEIRA, T. R. Controlador bi-hormonal por modos deslizantes aplicado à regulação de glicemia em pacientes diabéticos tipo. In: *Congresso Brasileiro de Automática-CBA*. [S.l.: s.n.], 2019. v. 1, n. 1. 12, 13
- DORF, R. C.; BISHOP, R. H. *Sistemas de Controle modernos*. [S.l.]: Livros Tecnicos e Científicos, 2001. 25, 28, 36
- FERRAZ, H. A. *Controle chaveado por zonas para um modelo matemático do sistema glicose-insulina*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012. 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 32, 33
- GROSS, J. L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, SciELO Brasil, v. 46, p. 16–26, 2002. 16
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Medical physiology. *Gökhan N, Çavuşoğlu H (Çeviren)*, v. 3, 2006. 15
- HOVORKA, R. et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, IOP Publishing, v. 25, n. 4, p. 905, 2004. 8, 13, 23, 24, 31, 36
- KAVEH, P.; SHTESSEL, Y. B. Blood glucose regulation using higher-order sliding mode control. *International Journal of Robust and Nonlinear Control: IFAC-Affiliated Journal*, Wiley Online Library, v. 18, n. 4-5, p. 557–569, 2008. 13
- LIBERATORE JR, R. D. R.; DAMIANI, D. Bomba de infusão de insulina em diabetes melito tipo 1. *Jornal de Pediatria*, SciELO Brasil, v. 82, p. 249–254, 2006. 11

- LIPTON, R. et al. Gbd 2015 disease and injury incidence and prevalence collaborators. global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *lancet*. 2017 jan 5; 388 (10053): 1545–602. doi:. pmid: 27733282.[pubmed: 27733282][cross ref]. 2016. 11
- NEGREIROS, R. V. de et al. Internação por diabetes *mellitus* no Brasil entre 2016 e 2020 — Hospitalization for diabetes mellitus in Brazil between 2016 and 2020. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 77218–77232, 2021. 10
- NISE, N. S. Control systems engineering 6 th edition. *New York*, 2011. 26, 29
- OLIVEIRA, J. E. P.; JUNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2017-2018. *São Paulo: Editora Clannad*, v. 91, 2017. 10, 11
- ORGANIZATION, W. H. et al. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. [S.l.]: World Health Organization, 2009. 10
- PINTO, J. E. M. G. *Aplicação prática do método de sintonia de controladores PID utilizando o método do relé com histerese*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2014. 30
- QUIROZ, G. The evolution of control algorithms in artificial pancreas: A historical perspective. *Annual Reviews in Control*, Elsevier, v. 48, p. 222–232, 2019. 11
- SORENSEN, J. T. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. Tese (Doutorado) — Massachusetts Institute of Technology, 1985. 13, 19
- ZIEGLER, J. G.; NICHOLS, N. B. et al. Optimum settings for automatic controllers. *trans. ASME*, v. 64, n. 11, 1942. 28