



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecatrônica

Controle Inteligente para um Pâncreas Artificial utilizando Redes Neurais Artificiais

João Lucas Correia Barbosa de Farias

Natal, RN

23 de julho de 2021



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecatrônica

Controle Inteligente para um Pâncreas Artificial utilizando Redes Neurais Artificiais

João Lucas Correia Barbosa de Farias

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecatrônica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecatrônica.

Natal, RN

23 de julho de 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Central Zila Mamede

Farias, João Lucas Correia Barbosa de.

Controle inteligente para um pâncreas artificial utilizando redes neurais artificiais / João Lucas Correia Barbosa de Farias. - 2021.

86f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecatrônica, Natal, 2021.

Orientador: Dr. Wallace Moreira Bessa.

1. Pâncreas Artificial - Dissertação. 2. Diabetes Mellitus Tipo 1 - Dissertação. 3. Controle Inteligente Não Linear - Dissertação. 4. Redes Neurais Artificiais - Dissertação. 5. Linearização por Realimentação - Dissertação. I. Bessa, Wallace Moreira. II. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 004.032.26

*Este trabalho é dedicado à vida e memória de
João Batista de Farias Filho e a todas as outras
vítimas evitáveis da pandemia da COVID-19.*

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à minha mãe, Katia, e ao meu pai, João Gutemberg, por serem minhas principais fontes de inspiração, os exemplos de vida nos quais eu procuro me espelhar. Agradeço, também, ao meu irmão, Guto, pelas incontáveis e inestimáveis ajudas e pela paciência por diariamente parar de realizar suas tarefas para me auxiliar em meus estudos. Agradeço aos demais familiares pela constante afirmação e demonstração de amor e carinho, pela capacidade de união nos momentos mais difíceis e por me ensinarem que, juntos, superamos até mesmo as maiores das dores. Agradeço à minha namorada, Kathleen, pelo companheirismo, amor e paciência durante essa jornada. Agradeço à Maria de Santana por possibilitar que minha família vivesse em um ambiente pacífico e harmonioso durante todo o tempo em que me dediquei a escrever este trabalho. Agradeço aos meus amigos e amigas que, mesmo com as dificuldades impostas pela pandemia que atualmente assola o mundo, se fizeram presentes na minha vida mesmo que não fisicamente. Agradeço ao meu orientador, Professor Wallace Moreira Bessa, por reconhecer em mim o desejo de escrever um trabalho que transcendesse as barreiras e portões da Universidade e que pudesse trazer um retorno concreto para a comunidade e, assim, me incentivar a fazer ciência para e pelo bem comum. Agradeço, por fim, a todos aqueles e aquelas que seguem, incessantemente, em luta por dias melhores e por um mundo onde sejamos socialmente iguais, humanamente diferentes e totalmente livres.

*“Estudar não é gasto, é investimento.
Aliás, é o melhor, o mais barato e o
mais duradouro investimento. Quando
você forma alguém, é para sempre. O
Brasil vai poder deixar de ser apenas
exportador de minério de ferro, de soja
e vai virar exportador de conhecimento.”*
(Luiz Inácio Lula da Silva)

Resumo

O Diabetes *Mellitus* Tipo 1 é uma doença de acomete milhões de pessoas no mundo. Recentemente, graças ao incrível avanço no campo dos dispositivos embarcados, têm surgido propostas de dispositivos que injetam insulina por via subcutânea, no intuito de regular automaticamente a concentração de glicose no sangue do paciente diabético. Deste modo, este Pâncreas Artificial poderia proporcionar aos pacientes uma vida com mais qualidade, autonomia e conforto. Este trabalho visa projetar um controlador não linear inteligente com compensador por redes neurais artificiais do tipo função de base radial (RBF, *Radial Basis Function*) para um pâncreas artificial. O modelo IVP (*Identifiable Virtual Patient*) de regulação glicêmica é utilizado para simular a dinâmica do paciente virtual. Os pacientes virtuais e as refeições são geradas de forma aleatória de acordo com distribuições normais e os parâmetros dos pacientes são variados de forma senoidal ao longo da simulação. A abordagem de controle proposta não tem conhecimento da dinâmica do sistema e não é avisada quando o paciente realiza uma refeição. O primeiro controlador analisado foi baseado na técnica de linearização por realimentação com compensador por rede neural RBF e algoritmo de projeção e o segundo foi baseado no controle por modos deslizantes com compensador por rede neural RBF. Na primeira parte dos testes, foram simulados 200 pacientes virtuais com duração de 7 dias e com 3 refeições por dia. Os controladores obtiveram desempenhos equivalentes com o pior cenário registrando média glicêmica de 115,97 mg/dL e 97,14% de tempo em regime normoglicêmico. Na segunda parte, foi simulado 1 paciente virtual por um período de 63 dias com 3 refeições diárias, visando analisar o comportamento dos controladores a longo prazo. No pior cenário, as simulações registraram glicemia média de 119,20 mg/dL e 93,67% de tempo em normoglicemia. Nesse caso, a técnica de linearização por realimentação apresentou um melhor desempenho, sugerindo que – a longo prazo – o algoritmo de projeção proporciona maior estabilidade à atualização do vetor de pesos da rede neural. Os resultados indicam que, devido a capacidade de aprendizagem contínua e adaptação às mudanças do sistema, o controle inteligente proposto se mostrou apto para lidar com o problema de regulação glicêmica em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 de forma eficaz.

Palavras-chave: pâncreas artificial. controle não linear. linearização por realimentação. modos deslizantes. controle inteligente. redes neurais. função de base radial.

Abstract

Type 1 Diabetes *Mellitus* is a disease that affects millions of people around the world. Recently, the incredible progress of embedded devices has given rise to proposals of devices that pump insulin subcutaneously, with the purpose of automatically regulating blood glucose level in diabetic patients. This way, the Artificial Pancreas could provide a better quality of life with more autonomy and comfort to the patients. The goal of this work is to design a nonlinear intelligent controller with a radial basis function (RBF) artificial neural network as an uncertainty estimator for an artificial pancreas. The IVP (Identifiable Virtual Patient) model for blood glucose regulation is used to simulate the dynamics of the virtual patient. The virtual patients and meals are randomly generated following normal distributions and the parameters of the patients vary in a sinusoidal way over the course of the simulation. The proposed control approach neither has knowledge of the system dynamics nor is alerted when a patient has a meal. The first controller analyzed was based on the feedback linearization (FBL) technique with a RBF estimator and a projection algorithm, and the second one was based on sliding modes control with a RBF estimator. On the first part of the tests, 200 virtual patients underwent a 7-day, 3-meal per day simulation. The controllers had equivalent performances with worst case scenario resulting in 115,97 mg/dL mean blood glucose and 97,14% of the time in normoglycemic regime. On the second part, 1 patient underwent a 63-day, 3-meal per day simulation with the goal of analyzing the long-term behavior of the controllers. In the worst case scenario, the simulations resulted in 119,20 mg/dL mean blood glucose and 93,67% of the time in normoglycemia. On this part, FBL technique showed better performance, suggesting that, in the long run, the projection algorithm provides greater stability in the update of the neural network weight vector. The results indicate that, due to its continuous learning and adaptation abilities, the proposed intelligent controller has proven to be fit for the problem of efficient blood glucose regulation in patients with type 1 diabetes *mellitus*.

Keywords: artificial pancreas. nonlinear control. feedback linearization. sliding modes. intelligent control. neural networks. radial basis functions.

Lista de ilustrações

Figura 1.1 – Desenho esquemático da regulação da concentração de glicose no sangue.	4
Figura 1.2 – Interfaces de exibição de dados de CGM.	9
Figura 1.3 – Atraso entre glicemia capilar e intersticial.	9
Figura 1.4 – Bombas de insulina OmniPod® e Accu-Check Solo®	10
Figura 1.5 – Sistema de pâncreas artificial MiniMed™ 670G.	11
Figura 1.6 – Imagem ilustrativa do design de um pâncreas artificial atual.	12
Figura 3.1 – Retrato de fase do erro de rastreamento para sistema de segunda ordem.	36
Figura 4.1 – Desenho esquemático da estrutura RBF.	39
Figura 4.2 – Diagrama de blocos simplificado do sistema em malha fechada com linearização por realimentação.	42
Figura 4.3 – Diagrama de blocos simplificado do sistema em malha fechada com modos deslizantes.	43
Figura 5.1 – Exemplo de variação dos parâmetros do modelo IVP ao longo da simulação.	45
Figura 5.2 – Disposição das funções de base radial em relação ao erro de rastreamento.	48
Figura 5.3 – Variação da glicemia em função do tempo para o paciente 141 (FBL).	54
Figura 5.4 – Quantidade de carboidrato ingerido em cada refeição para o paciente 141 (FBL).	54
Figura 5.5 – Sinal de controle em função do tempo para o paciente 141 (FBL).	55
Figura 5.6 – Variação da glicemia em função do tempo para o paciente 132 (SMC).	55
Figura 5.7 – Quantidade de carboidrato ingerido em cada refeição para o paciente 132 (SMC).	56
Figura 5.8 – Sinal de controle em função do tempo para o paciente 132 (SMC).	57
Figura 5.9 – Perfil glicêmico para o controlador FBL+RBF	58
Figura 5.10 – Perfil de infusão de insulina para o controlador FBL+RBF	60
Figura 5.11 – Perfil glicêmico para o controlador SMC+RBF	62
Figura 5.12 – Perfil de infusão de insulina para o controlador SMC+RBF	63

Lista de tabelas

Tabela 1.1 – Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.	5
Tabela 1.2 – Metas glicêmicas para pacientes com e sem DM1 em diferentes momentos do dia.	8
Tabela 1.3 – Metas de avaliação de tempo no alvo para adultos com diabetes tipos 1 e 2.	8
Tabela 5.1 – Médias e desvios padrão das distribuições normais utilizadas para gerar os parâmetros dos pacientes virtuais do modelo IVP.	44
Tabela 5.2 – Amplitudes e períodos utilizados para variar os parâmetros dos pacientes virtuais do modelo IVP.	46
Tabela 5.3 – Médias e desvios padrão para as quantidades de carboidrato e horários das refeições.	47
Tabela 5.4 – Centros e larguras das funções de base radial.	48
Tabela 5.5 – Médias de glicemia, desvio padrão, coeficiente de variação e insulina injetada por dia para os 200 pacientes (FBL).	49
Tabela 5.6 – Tempo no alvo (com valores de referência) e quantidade de pacientes por regime (FBL).	50
Tabela 5.7 – Maiores e menores valores de glicemia média, desvio padrão, coeficiente de variação e picos glicêmicos entre os 200 pacientes (FBL).	50
Tabela 5.8 – Médias de glicemia, desvio padrão, coeficiente de variação e insulina injetada por dia para os 200 pacientes (SMC).	51
Tabela 5.9 – Tempo no alvo (com valores de referência) e quantidade de pacientes por regime (SMC).	52
Tabela 5.10–Maiores e menores valores de glicemia média, desvio padrão, coeficiente de variação e picos glicêmicos entre os 200 pacientes (SMC).	53

Lista de abreviaturas e siglas

ADA	American Diabetes Association
ANN	Artificial Neural Network
CGM	Continuous Glucose Monitoring
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DMG	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
EGP	Endogenous Glucose Production
FBL	Feedback Linearization
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Generalized Predictive Control
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IVGTT	Intravenous Glucose-Tolerance Test
IVP	Identifiable Virtual Patient
MAAP	Multivariable Adaptive Artificial Pancreas
MPC	Model Predictive Control
PID	Proportional-Integral-Derivative
RBF	Radius Basis Function
RMS	Root Mean Squared
RNN	Recurrent Neural Network
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SMC	Sliding Modes Control
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
T1DMS	Type 1 Diabetes Metabolic Simulator

Lista de símbolos

A_G	Biodisponibilidade de carboidrato [1]
D_G	Quantidade de carboidrato digerido [$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$]
EGP_0	Produção endógena de glicose (EGP) extrapolada à concentração zero de insulina [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]
F_{01}^c	Fluxo total de glicose não dependente de insulina [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]
F_R	Liberação renal de insulina [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]
G	Concentração de glicose plasmática [mmol/L]
G_s	Concentração de glicose intersticial medida pelo CGM [mmol/L]
I	Concentração de insulina plasmática [mU/L]
I_b	Concentração de insulina basal [mU/L]
Q_1	Massa de glicose plasmática [mmol/kg]
Q_2	Massa de glicose intersticial [mmol/kg]
S_1	Massa de insulina no primeiro compartimento subcutâneo [U/kg]
S_2	Massa de insulina no segundo compartimento subcutâneo [U/kg]
t_{max_G}	Tempo para o pico da taxa de aparecimento de glicose no compartimento de glicose acessível [min]
t_{max_I}	Tempo para o pico da absorção da insulina injetada subcutaneamente [min]
U_G	Taxa de absorção de glicose pelo intestino [mmol/min]
u_{SC}	Taxa de injeção de insulina subcutânea [U/min]
x	Concentração de insulina no compartimento remoto [min^{-1}]
x_1	Efeito remoto de insulina na distribuição/transporte de glicose [min^{-1}]
x_2	Efeito remoto de insulina na disposição de glicose [min^{-1}]
x_3	Efeito remoto de insulina na produção endógena de glicose [min^{-1}]

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Estrutura do Trabalho	1
1.2	Diabetes <i>Mellitus</i>	2
1.2.1	Definição	2
1.2.2	Fisiologia do Pâncreas	3
1.2.3	Diagnóstico	5
1.2.4	Complicações e Impacto Global	5
1.2.5	Terapia	6
1.3	Pâncreas Artificial	12
1.3.1	Modelos da Dinâmica do Sistema Regulatório	13
1.3.2	Tipos de Controlador	16
1.4	Estratégias de Estimação e Compensação	21
1.4.1	Observadores de Estados Não-Lineares	21
1.4.2	Estimação de Parâmetros e Compensação de Incertezas	22
2	MODELOS DE SISTEMA REGULATÓRIO DE GLICOSE	25
2.1	Modelo de Bergman (Mínimo)	25
2.2	Modelo Hovorka	25
2.3	Modelo IVP	28
3	CONTROLADORES NÃO-LINEARES	31
3.1	Linearização por Realimentação	31
3.2	Modos Deslizantes	34
4	ESTRATÉGIAS DE COMPENSAÇÃO INTELIGENTE	38
4.1	Redes Neurais Artificiais	38
4.1.1	Função de Base Radial (RBF)	39
5	RESULTADOS	44
5.1	Geração de Pacientes Virtuais	44
5.2	Geração de Refeições	46
5.3	Controlador	47
5.4	Simulações	48
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64

REFERÊNCIAS 67

1 Introdução

1.1 Estrutura do Trabalho

Esse trabalho foi estruturado de forma a apresentar, de maneira clara, tanto a problemática a qual se refere (diabetes, controle glicêmico e pâncreas artificial) quanto a solução proposta para resolver a problemática, isto é, o controle não linear e inteligente de sistemas dinâmicos.

O primeiro capítulo apresenta a definição do diabetes *mellitus*, suas classificações, os diferentes diagnósticos, suas complicações e impacto global para os sistemas de saúde e, por fim, as terapias existentes para tratar os pacientes. Apresenta, também, a fisiologia do pâncreas e como cada hormônio atua na regulação da concentração de glicose no sangue. Além disso, aborda todo o contexto e história por trás das técnicas de controle glicêmico, desde de sua motivação até sua aplicabilidade e suas variações, introduzindo a base teórica que possibilita as discussões subsequentes. Ele apresenta, também, o objetivo ao qual o trabalho visa.

O segundo capítulo trata da descrição matemática dos principais modelos da dinâmica do sistema regulatório de glicose utilizados nos projetos de controladores para pâncreas artificiais e apresentados no primeiro capítulo.

O terceiro capítulo mostra duas técnicas de controle não linear já difundidas na literatura e que são utilizadas no trabalho, o Método de Linearização por Realimentação e o Controle por Modos Deslizantes, mostrando em que caso elas conseguem garantir a estabilidade do sistema em malha fechada.

O quarto capítulo apresenta a estratégia de compensação inteligente que é usada no trabalho: Redes Neurais Artificiais do tipo Função de Base Radial.

O quinto capítulo mostra os resultados obtidos no trabalho separados em duas partes, apresentando a maneira com que são realizadas as simulações e discutindo seus pontos positivos e negativos através das métricas de desempenho analisadas.

Por fim, o sexto capítulo resume o que foi feito no trabalho e os resultados obtidos e traz as considerações finais, apresentando as possibilidades de melhoria para eventuais trabalhos futuros.

1.2 Diabetes *Mellitus*

1.2.1 Definição

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019, p. 19), “O diabetes *mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos.”. A hiperglicemia persistente, concentração de glicose sanguínea acima do normal, está associada a complicações crônicas macro e microvasculares, redução de qualidade de vida, aumento de morbidade e crescimento da taxa de mortalidade (WHO, 2016). Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 442 milhões de adultos eram diabéticos em 2014. A doença causou, diretamente, 1,5 milhões de mortes em 2012 e, além disso, 2,2 milhões de pessoas morreram por apresentarem concentração de glicose acima do ideal, devido ao risco de complicações cardiovasculares (WHO, 2016). Em 2019, foi estimado que 463 milhões de pessoas tinham diabetes e a projeção é que alcance 578 milhões até 2030, e 700 milhões até 2045 (IDF, 2019).

A classificação do tipo de DM é baseada em sua etiologia, sendo separada em DM Tipo 1 (A e B), DM Tipo 2, DM Gestacional e outros tipos de DM, como descrito nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, “O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina.” (SBD, 2019, p. 19). O diagnóstico é mais comum em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, afetando homens e mulheres na mesma proporção. É estimado que mais de 88 mil brasileiros tenham DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência (frequência de casos existentes) no mundo (IDF, 2017). Apesar de a prevalência de DM1 estar aumentando, corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM. O tipo 1A da doença é categorizado como a deficiência de insulina por destruição autoimune das células β das ilhotas pancreáticas comprovada por exames laboratoriais que confirmam a existência de um ou mais anticorpos. Já o tipo 1B é categorizado como a deficiência de insulina de natureza idiopática, isto é, é atribuída aos casos de DM1 nos quais os autoanticorpos não são detectáveis na circulação. As recomendações terapêuticas são as mesmas do DM tipo 1A e não há evidências de riscos distintos para as complicações crônicas entre os subtipos.

O DM tipo 2 (DM2) abrange cerca de 90 a 95% de todos os casos de diabetes. É caracterizado pela deficiência relativa e progressiva da produção de insulina e resistência à insulina, sem haver destruição autoimune das células β pancreáticas (ADA, 2020). Geralmente, acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora tenha havido aumento na sua incidência em crianças e jovens em alguns países. Excesso de peso provoca, em determinado grau, resistência à insulina, sendo associado com pacientes com DM2 em

pelo menos 80 a 90% dos casos (SBD, 2019). O DM gestacional, ou DMG, é definido como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável que se inicia durante a gestação sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM. A própria gestação consiste em condição diabetogênica, já que a placenta produz hormônios e enzimas que degradam a insulina com conseqüente aumento compensatório em sua produção e na resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células β (NEGRATO et al., 2016). O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e neonato, podendo ser transitório ou persistir após o parto, caracterizando-se como importante fator de risco independente para desenvolvimento futuro de DM2 (SBD, 2019).

Por fim, existem outras formas menos comuns de diabetes *mellitus*, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico. Nessa categoria estão incluídos os defeitos genéticos que resultam na disfunção das células β pancreáticas, as doenças do pâncreas exócrino, os defeitos genéticos na ação da insulina, entre outros. É estimado que essas outras formas menos comuns representem de 1 a 2% de todos os casos de DM, sendo inicialmente diagnosticados como DM1 ou DM2, na maioria das vezes (SBD, 2019).

1.2.2 Fisiologia do Pâncreas

A concentração de glicose no sangue (glicemia), em indivíduos saudáveis, é mantida dentro de um intervalo relativamente estreito, sendo regulada por hormônios que modulam o movimento da glicose para dentro e fora da circulação: a insulina, que diminui a glicemia, e o glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento, que agem como hormônios contrarreguladores, aumentando a concentração de glicose no sangue (BURTIS; BRUNS, 2016). A insulina é um hormônio produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas, tendo como principais órgãos-alvo para diminuição da glicemia o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. Assim, a diminuição da glicemia sanguínea depende da capacidade do pâncreas em secretar insulina e da capacidade da insulina de suprimir a produção endógena de glicose pelo fígado, de estimular a captação de glicose no músculo e no tecido adiposo, e de promover a conversão da glicose em gordura ou glicogênio para armazenamento.

O mecanismo de ação da insulina é realizado, em parte, por transportadores facilitadores de glicose, localizados na superfícies de todas as células. Após uma refeição, por exemplo, o pâncreas libera insulina, estimulando a movimentação desses transportadores para a membrana plasmática e promovendo a absorção de glicose no tecido adiposo e no músculo esquelético. O transporte de glicose no músculo esquelético é um dos mecanismos prejudicados em indivíduos com DM2, mas seu defeito ainda não é estabelecido (BURTIS; BRUNS, 2016). Já em uma situação de baixa concentração de glicose no sangue, a resposta inicial (em poucos minutos), é o aumento da produção de glicose hepática

estimulado pelo glucagon e pela epinefrina. Após cerca de 3 a 4 horas, os outros hormônios contrarreguladores (cortisol e hormônio do crescimento) diminuem a utilização de glicose e aumentam sua mobilização.

O glucagon é um hormônio secretado pelas células α do pâncreas e o mais importante na ação de aumentar a glicemia sanguínea, seguido da epinefrina que se torna crítica quando a concentração de glucagon é deficiente. O principal órgão-alvo para o glucagon é o fígado, onde ele estimula a produção de glicose por glicogenólise e gliconeogênese. O glucagon também age no tecido adiposo, aumentando a lipólise. Sua secreção é regulada principalmente pela concentração de glicose no sangue, isto é, quanto maior a glicemia, menor a secreção, e quanto menor a glicemia, maior a secreção. A insulina também é responsável por alterar a liberação de glucagon, inibindo sua secreção no pâncreas. Para pacientes com DM, com o tempo, a resposta do glucagon à hipoglicemia é prejudicada, aumentando o número de eventos hipoglicêmicos. Além disso, acredita-se que o aumento da concentração de glucagon, devido a deficiência de insulina, pode contribuir para a cetose do diabetes e a hiperglicemia (BURTIS; BRUNS, 2016).

Por fim, o hormônio chamado somatostatina (também conhecido como hormônio inibidor do hormônio do crescimento), que é encontrado nas células δ das ilhotas pancreáticas, inibe a secreção de insulina e glucagon no pâncreas, ou seja, modulando a relação entre os hormônios (BURTIS; BRUNS, 2016). A ação desses hormônios na homeostase, ou seja, no equilíbrio da concentração de glicose sanguínea é melhor visualizada na Figura 1.1, na qual é indicado como cada hormônio influencia a atuação dos demais e também a regulação da glicemia.

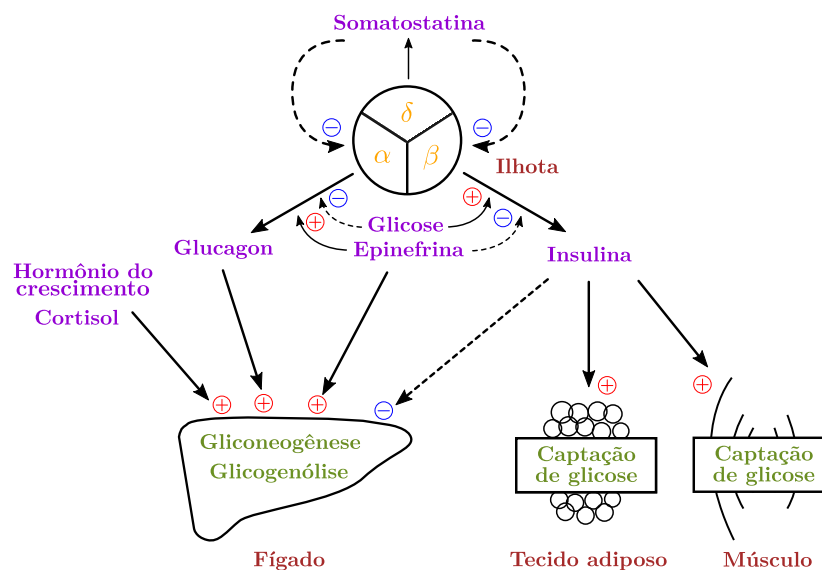


Figura 1.1 – Desenho esquemático da regulação da concentração de glicose no sangue.

O símbolo “+” representa estimulação e o “-” inibição.

Fonte: Adaptado de Burtis e Bruns (2016).

1.2.3 Diagnóstico

Existem alguns exames que auxiliam e definem as categorias de tolerância à glicose: a glicemia em jejum, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c) (SBD, 2019). A glicemia em jejum é coletada em sangue periférico após jejum calórico de, no mínimo, 8 horas. No TOTG, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia previamente à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água. Passadas 2 horas da sobrecarga oral, coleta-se outra amostra de sangue, permitindo avaliação da glicemia após a sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do diabetes. Por fim, a HbA1c é obtida através de exame laboratorial e reflete níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses. É uma medida indireta da glicemia, que sofre interferência de situações como anemias, hemoglobinopatias e uremia. A Tabela 1.1 resume os critérios para diagnóstico de DM baseado nos exames mencionados.

Tabela 1.1 – Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia após 2h TOTG 75 g (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Fonte – SBD (2019).

A pré-diabetes é caracterizada como a condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM. Essa condição, além de conferir risco aumentado para desenvolvimento de DM, também está associada a maiores riscos de doença cardiovascular e complicações crônicas (ADA, 2020). Em relação ao DMG, para gestantes com diagnóstico de DM no primeiro trimestre de gestação, devem ser consideradas tendo DM preexistente, apresentando, assim, maior risco de malformações fetais e outras complicações gestacionais e neonatais. Mulheres sem diagnóstico de DM, mas com glicemia de jejum igual ou superior a 92 mg/dL durante a gestação devem receber diagnóstico de DMG (SBD, 2019).

1.2.4 Complicações e Impacto Global

As complicações causadas pelo diabetes são normalmente categorizadas em distúrbios microvasculares e macrovasculares. Esses distúrbios resultam em retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença cerebrovascular, doença coronariana e doença arterial periférica (SBD, 2019). Além disso, existe ainda relação entre o diabetes e doenças endêmicas, como tuberculose, melioidose e infecção pelo vírus da dengue, aumentando a gravidade dessas doenças. Também, diversos medicamentos utilizados para tratar HIV podem desen-

cadear o estabelecimento de diabetes. Nesse sentido, as complicações advindas do grande número de pacientes diabéticos no mundo têm impacto global e gera uma grande carga para a saúde pública.

Em 2019, a Federação Internacional de Diabetes (IDF, *International Diabetes Federation*) estimou que 9,3% da população mundial entre 20 e 79 anos de idade vivia com diabetes (IDF, 2019). Devido a essa grande quantidade de pacientes diabéticos, o DM e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países, sendo doenças cardiovasculares a principal causa de óbito (aproximadamente metade dos óbitos por DM). O diabetes é responsável por 10,7% da mortalidade mundial por todas as causas, sendo maior do que a soma dos óbitos por todas as doenças infecciosas, como HIV, tuberculose e malária (IDF, 2017).

Segundo a IDF (2019), os gastos mundiais com DM em 2019 foram estimados em 760 bilhões de dólares com projeção da ordem de 825 bilhões em 2030 e 845 bilhões em 2045. Para o Brasil, que atualmente tem cerca de 16,8 milhões de diabéticos, foi estimado que o gasto total devido ao diabetes em 2019 foi de 52,3 bilhões de dólares. As estimativas brasileiras sobre despesas com o tratamento ambulatorial de indivíduos com diabetes no Sistema Único de Saúde (SUS) foram da ordem de 2.108 dólares por indivíduo, dos quais 63,3% (1.335 dólares) são custos diretos (BAHIA et al., 2011). Além disso, existem os custos intangíveis, como perda de qualidade de vida, ansiedade e dor que são difíceis de quantificar e apresentam grande impacto na vida de indivíduos com diabetes e de suas famílias.

Nessa perspectiva, pode-se prever a carga que o diabetes representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independente de seu desenvolvimento econômico. Apesar disso, a carga tende a ser maior nos países em desenvolvimento, devido aos desafios no controle de doenças infecciosas que ainda enfrentam (SBD, 2019). Também, como importante parcela dos óbitos é prematura, elas ocorrem quando os indivíduos com diabetes ainda contribuem economicamente para a sociedade, aumentando a carga do DM na economia dos países. No que diz respeito a prevenção primária, na atualidade, para DM1, não existe base racional que se possa aplicar à população geral. Já para o DM2, intervenções no estilo de vida, com ênfase à prática regular de atividades físicas e alimentação saudável, reduzem sua incidência e são importantes formas de prevenção.

1.2.5 Terapia

Para pacientes com DM2, além da orientação para mudanças no estilo de vida, como educação em saúde, alimentação e prática de atividades físicas regulares, é comum a utilização de agentes antidiabéticos orais (LERARIO et al., 2010). A escolha desses medicamentos é baseada na falência progressiva das células β , nos mecanismos de resistência à insulina e nas repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do

DM2. Para pacientes com DM1, historicamente, o tratamento consistia de insulino-terapia, alimentação e atividade física. Com os avanços tecnológicos e terapêuticos, a tendência é que o tratamento consista em insulino-terapia, monitorização e educação (incluindo alimentação e atividade física) e a orientação para os pacientes e suas famílias (DCCT/EDIC, 2014).

O objetivo deste trabalho é desenvolver um controlador para regulação da concentração de glicose sanguínea em pacientes com DM1, portanto, é dado foco nos tratamentos através de insulino-terapia e monitorização de glicemia. Primeiramente, é necessário determinar os parâmetros de avaliação do controle glicêmico e as metas glicêmicas para os diferentes momentos do dia para esses pacientes. No arsenal disponível à avaliação do controle glicêmico, estão a hemoglobina glicada (HbA1c), as glicemias capilares diárias (que permitem o cálculo da glicemia média estimada), o desvio-padrão da média da glicemia (que representa a variabilidade glicêmica) e o tempo no alvo, ou seja, o tempo que o paciente passou no intervalo recomendado de glicemia (SBD, 2019).

De acordo com a SBD, a HbA1c é considerada o exame padrão-ouro para avaliar o controle metabólico do indivíduo com DM1, já que a relação entre níveis aumentados e o risco de complicação microvascular foi consistentemente demonstrada. A determinação da hemoglobina glicada permite estimar as concentrações glicêmicas dos últimos 3 a 4 meses, já que a glicose sanguínea liga-se à hemoglobina durante o período de vida da hemácia, que tem essa duração. A meta de controle de HbA1c para adultos com DM é que o valor seja inferior a 7% (SBD, 2019).

A glicemia capilar é uma medida da concentração de glicose sanguínea do indivíduo, sendo realizada por um aparelho denominado glicosímetro. Para isso, é inserido uma gota de sangue capilar na fita biossensora do dispositivo que, através de uma reação eletroquímica, mede e informa a glicemia do paciente. Em indivíduos com DM1, a monitorização capilar diária traz grandes benefícios pois ajuda o paciente a correlacionar as amostras glicêmicas em tempo real com a ingestão de alimentos ou práticas de exercícios físicos, diminuindo o risco de complicações agudas (SBD, 2019). A Tabela 1.2 mostra as metas glicêmicas para cada faixa etária para pacientes com e sem DM1.

A HbA1c, apesar de ser considerada o exame padrão-ouro, não considera a variabilidade glicêmica (VG) do paciente. Assim, os pacientes podem apresentar diferentes valores de VG, com maiores frequências de hipo e hiperglicemia, e ter a mesma média glicêmica medida pela HbA1c. Variabilidade glicêmica aumentada é um preditor de hipoglicemia e está associada à mortalidade na unidade de terapia intensiva (SBD, 2019). A VG é avaliada por dois parâmetros: o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV). O DP é calculado através das amostras de glicemia e seu valor deve ser, idealmente, inferior a 50 mg/dL ou de, no máximo, um terço da média das glicemias. O CV é obtido através da divisão do desvio-padrão pela média glicêmica. Valores acima de 36% estão associados a maiores riscos de hipoglicemia e maior variabilidade glicêmica (MONNIER et al., 2017).

Tabela 1.2 – Metas glicêmicas para pacientes com e sem DM1 em diferentes momentos do dia.

Momento	Sem diabetes (mg/dL)	Crianças e adolescentes com DM1 (mg/dL)#	Adultos com DM1 (mg/dL)*
Jejum ou pré-prandial	65 a 100	70 a 145	70 a 130
Pós-prandial	80 a 126	90 a 180	< 180
Ao deitar	80 a 100	120 a 180	
Na madrugada	65 a 100	80 a 162	

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1.

#Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (ISPAD).

* Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA).

Fonte – SBD (2019).

Por fim, o tempo no alvo (TIR, *time in range*) representa a porcentagem de tempo em que as leituras de glicemia permaneceram dentro de um intervalo alvo, sendo o intervalo entre 70 e 180 mg/dL o recomendado (SBD, 2019). O estudo realizado por Beck et al. (2019) demonstrou a associação entre o TIR acima de 70 a 180 mg/dL e o desenvolvimento de microalbuminúria e desenvolvimento ou progressão de retinopatia, validando o uso do TIR como uma ferramenta importante na avaliação do controle glicêmico. A Tabela 1.3 mostra os alvos e a porcentagem de tempo recomendado a ser passado em cada intervalo para adultos com DM1 e DM2.

Tabela 1.3 – Metas de avaliação de tempo no alvo para adultos com diabetes tipos 1 e 2.

Tempo no alvo (TIR)		Tempo abaixo do alvo (TBR)		Tempo acima do alvo (TAR)	
Intervalo	Tempo	Intervalo	Tempo	Intervalo	Tempo
70 – 180 mg/dL (3,9 – 10,0 mmol/L)	> 70%	< 70 mg/dL (< 3,9 mmol/L)	< 4%	> 180 mg/dL (> 10,0 mmol/L)	< 25%
		< 54 mg/dL (< 3,0 mmol/L)	< 1%	> 250 mg/dL (> 13,9 mmol/L)	< 5%

TIR: time in range; TBR: time below range; TAR: time above range.

Fonte – Adaptado de Battelino et al. (2019).

Atualmente, a tecnologia que possibilita a análise das medidas glicêmicas de forma a determinar a variabilidade glicêmica (desvio-padrão e coeficiente de variação) e o tempo no alvo de um paciente em um período de tempo é o dispositivo de Monitoramento Contínuo de Glicose (CGM, *Continuous Glucose Monitoring*). Um sensor localizado na via subcutânea do indivíduo realiza a medição da glicemia intersticial, informando ao paciente o valor atualizado de glicemia a cada 5 minutos. Diz-se monitoramento contínuo pois, apesar de ser feito a cada 5 minutos, como a dinâmica do sistema é lenta, o dispositivo consegue acompanhar naturalmente o aumento ou diminuição dos valores glicêmicos. Por manter os pacientes sempre atualizados de suas concentrações de glicose, esse dispositivo é

muito útil, principalmente naqueles indivíduos que apresentam hipoglicemia assintomática (SBD, 2019). O CGM, normalmente, é composto de três partes: i) um sensor de glicose inserido na via subcutânea; ii) um transmissor conectado ao sensor (com ou sem fio) e; iii) um receptor que exibe os valores glicêmicos para o paciente. Dispositivos comerciais de CGM de diferentes marcas podem ser visualizados na Figura 1.2.



Figura 1.2 – Interfaces de exibição de dados de CGM. Fonte: SBD (2019).

A utilização do CGM traz conforto, praticidade e segurança ao paciente com DM1, evitando ter que medir a glicemia capilar várias vezes ao dia. Apesar disso, é necessária a troca do sensor subcutâneo e do local de colocação frequentemente. Também, alguns deles requerem calibração frequente através da comparação com a medida de glicemia capilar (SBD, 2019). Essa calibração é necessária devido ao atraso e diferença entre as medidas de glicemia capilar e de glicemia intersticial, representado na Figura 1.3. Mesmo com esse atraso nas medidas, o estudo realizado por Aleppo et al. (2017) confirmou que os dispositivos CGM podem substituir de forma eficaz e segura as glicemias capilares de rotina em adultos com DM1 e bom controle metabólico, sem riscos de hipoglicemia grave.

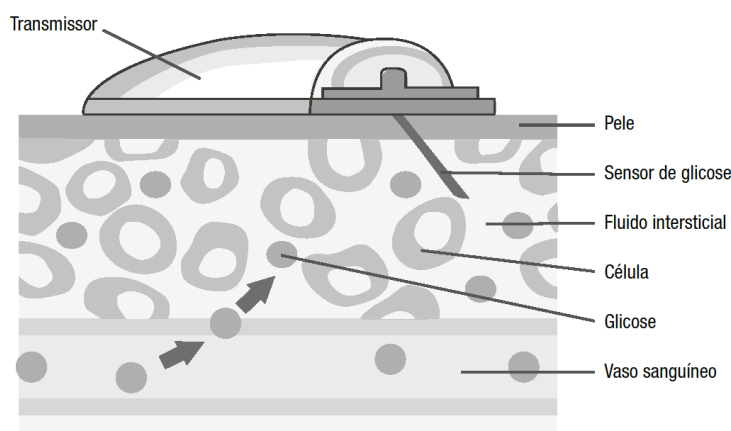


Figura 1.3 – Atraso entre glicemia capilar e intersticial. Fonte: SBD (2019).

Presentemente, a maneira mais eficiente de realizar o controle glicêmico em pacientes com DM1 através da insulino terapia é utilizando bombas de infusão de insulina. Essas

bombas são sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina desenvolvidos na década de 1970 nos Estados Unidos. A bomba de insulina é a ferramenta que melhor simula o padrão de secreção de insulina pela ilhota pancreática, simulando o que ocorre no organismo de uma pessoa sem diabetes. Ela injeta insulina continuamente com o objetivo de manter concentrações normais de glicose durante a noite e entre as refeições (através da injeção basal) e compensando o aumento da glicemia devido a alimentação (através da injeção bolus). Assim, flexibilizando a administração de insulina e, quando utilizada de forma correta, reduzindo a variabilidade glicêmica. Com esse sistema, ao invés de receberem múltiplas doses de insulina de curta a longa duração, os pacientes são injetados com análogos ultrarrápidos de insulina: lispro, asparte ou glulisina (SBD, 2019). Esses análogos ultrarrápidos levam entre 9 e 21 minutos para iniciar a ação, 1 a 3 horas para o pico da ação e têm entre 3 e 5 horas de duração (SBD, 2014). As bombas de infusão de insulina atuais são compostas de um dispositivo para configuração das injeções e de um cateter pelo qual ocorre a injeção no tecido subcutâneo do paciente, que tem um reservatório de insulina e comunicação sem fio com o dispositivo, ou que tem conexão direta a um reservatório de insulina externo ao cateter. A Figura 1.4 mostra duas bombas de insulina comerciais, a OmniPod® e a Accu-Check Solo®.



Figura 1.4 – Bombas de insulina OmniPod® e Accu-Check Solo®, respectivamente.
Fonte: Adaptado das páginas virtuais das empresas¹.

Os primeiros trabalhos focando no controle glicêmico em pacientes diabéticos utilizavam injeção de insulina intravenosa e medição da concentração de glicose plasmática (de forma intravenosa) e foram realizados por Albisser et al. (1974) e Pfeiffer et al. (1974). A vantagem de utilizar a via intravenosa é a resposta rápida. A insulina que é injetada age de forma rápida no organismo, quase sem atraso, e a medição da glicose de forma intravenosa gera um resultado direto da concentração de glicose no sangue, ao invés da medição subcutânea que é uma medição indireta e com atraso. As desvantagens são a falta de praticidade e de conforto em injetar insulina e retirar sangue para medir a concentração

¹ Disponíveis em: <<https://www.omnipod.com/Omnipod-system>>. Acesso em: 2 fev. 2021.

<<https://www.rochediabetescareme.com/me/solo/micropump-ar-en.html>>. Acesso em: 2 fev. 2021.

da glicose sanguínea. Além disso, as injeções e medições eram feitas de forma discreta, em um certo intervalo de tempo, e não de forma contínua.

No fim da década de 1970 começaram os primeiros trabalhos utilizando a injeção de insulina através da via subcutânea (PICKUP et al., 1978), sendo bem menos invasiva e mais prática e confortável do que a intravenosa. Porém, a medição subcutânea tem um atraso em relação a intravenosa proveniente do tempo que o corpo leva para absorver a insulina, o que gera dificuldade em controlar a concentração de glicose de forma eficaz. Somente nos anos 2000 (MASTROTOTARO, 2000) foi introduzido o monitoramento contínuo de glicose, através do CGM. Por ser de forma subcutânea, ele possibilita a medição da glicemia de forma contínua e menos invasiva apesar de medir um valor não tão preciso quando comparado com o método intravenoso.

A utilização das bombas de insulinas requer que o paciente cheque sua glicemia capilar e utilize essa informação para tomar decisões sobre como a bomba deve agir para regular sua concentração de glicose. O uso do CGM em conjunto com a bomba de insulina vem ganhando cada vez mais destaque, sendo chamado de Pâncreas Artificial. A Figura 1.5 mostra um exemplo de um dispositivo comercial desse tipo, fabricado pela *Medtronic*. Esse novo sistema utiliza as leituras do CGM para ajustar e liberar automaticamente a quantidade ideal de insulina a ser injetada sem a necessidade de intervenção do paciente (a não ser para o cálculo da injeção bolus), ou seja, funcionando como um pâncreas de forma artificial. O dispositivo realiza essa tarefa através de um algoritmo de controle que calcula, em tempo real, quanto de insulina deve ser injetado no paciente. Dessa forma, o pâncreas artificial tem como objetivo melhorar o controle glicêmico e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes através da praticidade de seu uso e da redução dos riscos de hipoglicemia (SBD, 2019).



Figura 1.5 – Sistema de pâncreas artificial MiniMed™ 670G.

Fonte: Página virtual da empresa².

² Disponível em: <<https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/diabetes/insulin-pump-systems/minimed-670g.html>>. Acesso em: 2 fev. 2021.

1.3 Pâncreas Artificial

Atualmente, os pâncreas artificiais são compostos de 3 unidades: o dispositivo de CGM, a bomba de insulina e a unidade de processamento. Todos têm conexão subcutânea com o corpo humano, como pode ser observado na Figura 1.6. O sensor de CGM acoplado à pele envia a medição via *Bluetooth* para a unidade de processamento que fica junto à bomba de insulina, ambos fixados na roupa do paciente. Após o processamento, um sinal de controle é enviado à bomba que injeta insulina na via subcutânea. Esse é o sistema em malha fechada responsável por manter a concentração de glicose do sangue no intervalo desejado.

Os pâncreas artificiais têm grande dificuldade em lidar com as variações inter e intrapacientes, seja nos parâmetros de modelo, na absorção de carboidratos ou na prática de exercícios físicos (HAIDAR, 2016; BONDIA et al., 2018). Cada pessoa tem uma resposta fisiológica um pouco diferente em relação a ação da insulina. Essa diferença existe entre os pacientes e se apresenta também no mesmo paciente ao longo do tempo. Assim, para que as simulações numéricas possam representar a realidade de maneira eficiente é necessário levar em conta essas variações na dinâmica do sistema. Além disso, no intuito de oferecer maior robustez e confiança, alguns pâncreas artificiais utilizam injeção tanto de insulina quanto de glucagon para regular a concentração de glicose no sangue. Esses são chamados de Pâncreas Artificiais de Duplo Hormônio ou Bi-Hormonais e simulam de maneira mais similar a forma como o controle glicêmico é feito pelo organismo, visto que as ações dos dois hormônios são complementares (TREVITT et al., 2016). Haidar (2016) apresenta resultados de experimentos utilizando duplo hormônio em testes com atividade física e ingestão de carboidratos, apresentando resultado melhor do que na terapia com único hormônio.

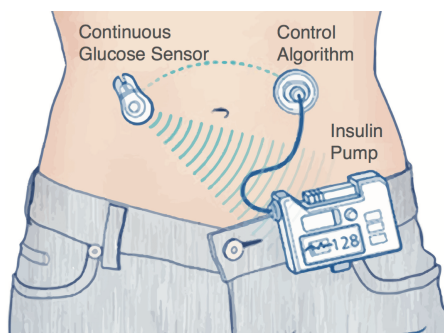


Figura 1.6 – Imagem ilustrativa do design de um pâncreas artificial atual.

Fonte: Página virtual da GGM MED³.

Como o sistema não consegue prever a ingestão de carboidratos por si só (devido ao atraso em absorção inerente da fisiologia humana), a bomba de insulina age de duas

³ Disponível em: <<https://www.ggmmed.co.uk/2018/10/01/artificial-pancreas/>>. Acesso em: 22 abr. 2020.

formas: injeção bolus e injeção basal. A basal é uma injeção contínua, fornecendo a insulina necessária entre refeições e durante a noite. A bolus é um “impulso” de insulina injetado antes de refeições para possibilitar que o corpo processe a glicose absorvida (HAIDAR, 2016), sendo necessário que o paciente informe, previamente, ao dispositivo que vai se alimentar. Objetivamente, o pâncreas artificial deve regular a concentração de glicose no sangue a fim de manter a normoglicemia, isto é, manter a glicemia nos intervalos definidos nas Tabelas 1.2 e 1.3 e os valores de DP e CV abaixo dos limites definidos previamente. Na prática, o objetivo dos sistemas atuais é de aumentar o tempo em regime normoglicêmico sem aumentar o risco de eventos hipoglicêmicos, que oferecem maior risco à curto prazo.

1.3.1 Modelos da Dinâmica do Sistema Regulatório

Os primeiros modelos do sistema regulatório da concentração de glicose no sangue começaram a partir do Teste Intravenoso de Tolerância à Glicose (IVGTT, *Intravenous Glucose-Tolerance Test*). Em Bergman et al. (1979) foram realizados IVGTT em cachorros saudáveis para estimar o parâmetro da sensibilidade à insulina. Para isso, foram comparados sete modelos matemáticos para identificar o que melhor simula a dinâmica da glicose e insulina e que apresenta coerência fisiológica. O modelo não linear teve melhor desempenho e os parâmetros estimados com maior precisão. O modelo mínimo da dinâmica da glicose e insulina, conhecido como modelo de Bergman, foi, então, apresentado. O trabalho também investigou a importância de interpretar os parâmetros para que fizessem sentido fisiológico e, assim, pudessem definir a sensibilidade à insulina matematicamente, e estimá-la utilizando o modelo desenvolvido e o IVGTT.

Em seguida, Bergman et al. (1981) realizaram testes clínicos (IVGTT) em 18 pacientes (entre magros e obesos) para medir a sensibilidade à insulina relacionada a tolerância à glicose. O trabalho conseguiu determinar os valores médios dos parâmetros para cada paciente de acordo com o modelo mínimo. Foram utilizados dois submodelos matemáticos para avaliar a dinâmica da glicose e da insulina (modelo mínimo), respectivamente. O estudo mostrou a capacidade do modelo de Bergman em determinar a etiologia (causa) da Tolerância Diminuída à Glicose (IGT, do inglês *Impaired Glucose Tolerance*). A causa da baixa tolerância a glicose foi inteiramente diferente em pacientes magros e obesos. Para magros, estava relacionado com insuficiência pancreática (com sensibilidade à insulina normal). Para obesos, estava relacionado com a resistência à insulina.

O primeiro modelo a incluir a dinâmica do glucagon em suas equações foi apresentado em Sorensen (1985). O modelo de Sorensen tem fisiologia complexa dividindo o corpo em seis compartimentos fisiológicos: 1) o cérebro representando o sistema nervoso central; 2) o coração e o pulmão; 3) a periferia, que inclui os tecidos esquelético, musculoso e adiposo; 4) o intestino; 5) o fígado; e 6) os rins. Ele conta com um grande número de parâmetros (44) e leva em conta o subsistema de secreção de insulina pelo corpo, ou seja,

engloba pacientes com DM2 e com DM1 (sendo preciso desconsiderar o subsistema de secreção).

O modelo mínimo, por apresentar somente a dinâmica da ação da insulina e o metabolismo da glicose, é limitado em sua utilização para projeto de controladores convencionais de concentração de glicose no sangue. Nesse sentido, Hovorka et al. (2002) realizaram testes clínicos (IVGTT) em seis homens magros e saudáveis para particionar o efeito da insulina na distribuição/transporte, disposição e Produção Endógena de Glicose (EGP, *Endogenous Glucose Production*) utilizando a metodologia de diluição de marcador duplo. Assim, foi desenvolvido um novo modelo (Hovorka) mais completo, contando com os diferentes efeitos da insulina na diminuição da glicose sendo a influência na EGP responsável por cerca de 50% enquanto as outras duas contabilizaram cerca de 25% cada.

O modelo de Hovorka conta com 3 submodelos: farmacocinética subcutânea da insulina, contando com o atraso devido ao tempo que o corpo leva para absover a insulina; a dinâmica da ação da insulina particionada em distribuição/transporte, disposição e EGP, como dito anteriormente; e a dinâmica do metabolismo da glicose no plasma. Em Hovorka et al. (2004) o modelo foi utilizado no projeto do controlador da concentração de glicose sanguínea em 10 pacientes com DM1 apresentando resultado satisfatório em manter a normoglicemia nos pacientes.

Alguns modelos derivados do modelo mínimo foram desenvolvidos com intuito de testar efetividade para projetos de controladores como em Fabietti et al. (2006) no qual os parâmetros do modelo foram estimados utilizando dados experimentais e o erro de raiz do valor quadrático médio (RMS, *Root Mean Squared*) entre glicose simulada e experimental foi usado para avaliar a eficácia do sistema, apresentando representação adequada de pacientes diabéticos. Ademais, Kanderian et al. (2012) apresentaram o modelo de Paciente Virtual Identificável (IVP, *Identifiable Virtual Patient*) como possibilidade de conseguir reproduzir resultados de análise clínica em pacientes que não aqueles utilizados para desenvolver o modelo. Uma vez que uma população de pacientes virtuais é identificada, ela pode ser usada para realizar análises em malha fechada com resultado estatisticamente similar aqueles obtidos em estudos clínicos. O modelo de IVP utiliza as equações do modelo Bergman em combinação com um submodelo de absorção de carboidratos (similar ao Hovorka) e com submodelo da farmacocinética subcutânea da insulina.

O momento mais crítico da regulação da concentração de glicose no sangue é período pós-prandial (logo após uma refeição). Isso ocorre por que o corpo começa a absover os carboidratos e a glicemia aumenta podendo causar hiperglicemia caso não haja injeção de insulina suficiente ou hipoglicemia caso seja administrado insulina além do necessário. Nesse sentido, Dalla Man et al. (2007) desenvolveram um modelo para descrever melhor a fisiologia humana pós-prandial com submodelos da dinâmica da insulina e da glicose. Foram utilizados dados de 204 pacientes saudáveis para simular um dia típico com

3 refeições. Posteriormente, o modelo Dalla Man se desenvolveu para tornar-se o modelo UVA/Padova. Comparações entre os modelos de Sorensen, Hovorka e Dalla Man foram realizadas mostrando a quantidade de parâmetros (variáveis e não-variáveis no tempo) de cada modelo e mostrando o foco em criar um modelo de paciente virtual para auxiliar o desenvolvimento de pâncreas artificiais (WILINSKA; HOVORKA, 2008).

Uma comparação mais profunda em termos do uso dos três modelos na análise e projeto de controladores foi realizada em Colmegna e Peña (2014). Foram analisadas as incertezas dos modelos, a variância no tempo, as não linearidades, o ruído na medição da glicose, os atrasos entre nível subcutâneo e plasmático, saturação da bomba de insulina e implementação do controlador em tempo real. Eles foram testados com diferentes tipos de controladores em relação a suas dificuldades de projeto e implementação considerando as incertezas de não linearidades e variações intra e interpacientes. Essas variações só foram adequadamente representadas no modelo de Hovorka. Já o modelo de Sorensen é o único que contava com a dinâmica do glucagon. Os autores concluíram que, em um caso real, todas as três fontes de incertezas devem ser levadas em consideração e que, dessa forma, em relação à técnica de controle utilizada, controladores lineares não são suficientes. Desse modo, a investigação de controladores não lineares para esses sistemas é imprescindível.

Além disso, outras abordagens para criar os modelos matemáticos do sistema regulatório da glicose foram investigadas. Partindo do fato que a estabilidade da concentração de glicose no cérebro é mais importante do que no sistema circulatório, Gaohua e Kimura (2009) sugerem que o objetivo do sistema regulatório do corpo seja a homeostase da concentração de glicose no cérebro em detrimento do sistema circulatório. Foi desenvolvido um modelo matemático considerando o cérebro como o objeto a ser controlado e o resto do corpo como o atuador. Os dados obtidos foram qualitativamente e parcialmente quantitativamente consistentes com os dados clínicos e a simulação mostrou que o controle da glicemia no cérebro resulta em elevação da glicemia no sangue, sugerindo que a hiperglicemia em pacientes diabéticos seja consequência normal da homeostase da glicemia no cérebro. Chuedoung et al. (2009) investigaram um modelo matemático que leva em consideração o papel das células- β e os atrasos utilizando algoritmo genético para encontrar o conjunto de parâmetros que melhor se ajusta aos dados experimentais. Por fim, Shiang e Kandeel (2010) desenvolveram um modelo computacional de secreção de insulina e metabolismo da glicose com estimação dos parâmetros através do método dos mínimos quadrados utilizando resultados experimentais de IVGTT.

Atualmente, o modelo mais completo da dinâmica do pâncreas artificial é o UVA/Padova T1DMS (Simulador Metabólico do Diabetes Tipo 1, *Type 1 Diabetes Metabolic Simulator*). Aprovado pela FDA⁴ para substituir testes em animais, o T1DMS

⁴ Food and Drug Administration (FDA) é o órgão do governo dos Estados Unidos responsável pelo controle dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

leva em consideração a dinâmica do glucagon, da insulina e da glicose – com dinâmica específica que melhora a simulação de eventos hipoglicêmicos (DALLA MAN et al., 2014). A inclusão da dinâmica do glucagon torna a simulação mais próxima da realidade de um teste clínico, fazendo com que o simulador apresente uma estrutura mais confiável para testes *in silico* (através de simulações computacionais) e para projeto, teste e validação de controladores, inclusive de hormônio duplo. Além disso, oferece a possibilidade de gerar pacientes virtuais, produzindo de forma randômica – e coerente – os parâmetros do modelo, sendo utilizado em testes pré-clínicos *in silico* mais aprofundados (KOVATCHEV et al., 2009; SALA-MIRA et al., 2017). A geração de pacientes virtuais também é encontrada em Haidar (2012), no qual os parâmetros de cada paciente foram gerados de maneira estocástica.

No entanto, apesar de o T1DMS ser o modelo mais completo do sistema regulatório da concentração de glicose no sangue, ele não é o mais utilizado. Isso se deve ao fato de que ele é bastante complexo em sua implementação já que tem muitas equações e parâmetros. Assim, o modelo de Hovorka é mais usado para simular a dinâmica do sistema, principalmente em estudos iniciais (ABU-RMILEH et al., 2010; ABU-RMILEH; GARCIA-GABIN, 2012), e no projeto de controladores, visto que ele tem um bom desempenho em replicar dados clínicos e sua implementação é bem mais simples do que a do UVA/Padova T1DMS. O modelo IVP também se apresenta como uma possibilidade para estudos preliminares de controladores visto que sua implementação é simples e seu desempenho é estatisticamente similar aos obtidos em estudos clínicos, como mencionado anteriormente. Além disso, outros modelos que combinam diferentes abordagens (como Bergman com subsistemas do Hovorka) também são bastante utilizados para simular a dinâmica do sistema devido a fácil implementação (PATRA; ROUT, 2017; PATRA; ROUT, 2018; BOIROUX et al., 2018).

1.3.2 Tipos de Controlador

Várias técnicas de controle já foram utilizadas para regular a glicemia através do pâncreas artificial. Entre elas, foram implementados controladores lineares e não lineares, em sua maioria, em pâncreas artificiais de único hormônio, sendo a implementação para duplo hormônio menos comum. Além disso, os testes foram feitos para lidar com ingestão de carboidratos (refeição) e/ou prática de exercícios físicos, havendo trabalhos que controlam pacientes virtuais através de simulações numéricas e trabalhos que controlam pacientes reais através de experimentos randomizados.

O controlador do tipo Controle Preditivo por Modelo (MPC, *Model Predictive Control*) é um dos mais amplamente utilizados para o controle do pâncreas artificial, sendo classificado como um controlador linear devido à necessidade de uma planta linearizada. Em Bruttomesso et al. (2009) foram realizados testes clínicos em 6 pacientes com DM1

utilizando MPC como controlador. Os pacientes, localizados em dois centros (Padova e Montpellier), foram comparados em relação a concentração de glicose plasmática média durante a noite, porcentagem de tempo em regime hiperglicêmico e glicemia pós-prandial. Sendo monitorados continuamente durante 22h incluindo ingestão de alimentos e o período de sono, o controlador proposto apresentou melhor desempenho em relação ao período de jejum e o pós-prandial do que controladores puramente reativos a variações de glicemia, como o PID (*Proportional-Integral-Derivative*), que injeta a insulina necessária para processar a refeição depois que ela já foi realizada, aumentando risco de hipoglicemia pós-prandial.

Os controladores MPC e PID – ambos lineares – também são comparados em Bally et al. (2018) e em Kovatchev et al. (2009) no qual testes pré-clínicos (simulações computacionais) de controladores para uma população de 100 adultos, 100 adolescentes e 100 crianças foram realizados. Baseados em dados reais (com distribuição de parâmetros variados) de pessoas com DM1, o controlador ainda conta com simulação de erros de sensor (ruído no CGM) e de injeção de insulina para testar sua robustez. Os desempenhos dos controladores PID e MPC são comparados com a reação de pacientes virtuais saudáveis, evidenciando a superioridade do MPC em relação ao PID na regulação da concentração de glicose no sangue. O MPC também já foi utilizado combinado com outras técnicas como a lógica *fuzzy* supervisionado em um pâncreas artificial de duplo hormônio (HAIDAR, 2012). O sistema foi comparado com uma bomba de insulina convencional em 15 pacientes por um período de 15 horas, apresentando melhoras significativas no controle e redução do risco de hipoglicemia, o que sugere vantagens na utilização de estratégias ditas inteligentes, como *fuzzy*.

Além disso, o controlador MPC também já foi utilizado de forma adaptativa particionado em uma parte determinística – para representar as informações específicas do paciente – e uma estocástica, para descrever as incertezas não incluídas na parte determinística, como estimação de parâmetros (BOIROUX et al., 2018). Simulações foram realizadas para três pacientes com refeições e variações diárias nos parâmetros. O controlador proposto, utilizando sistema linearizado de baixa ordem e simulando erros na medição do CGM através de um ruído não-Gaussiano na leitura, se mostrou viável para implementação em um pâncreas artificial de duplo hormônio.

Até 2016, somente PID, MPC e *fuzzy* haviam sido testados experimentalmente, sendo o MPC o mais popular provavelmente devido a maior facilidade em lidar com os atrasos e as restrições de entrada (HAIDAR, 2016). Para enfrentar os desafios de regular a glicemia, Bondia et al. (2018) e Haidar (2016) mostram trabalhos que utilizaram PID com compensador para a absorção lenta de insulina e MPC com penalizações da glicose calculada em relação a desejada, do sinal de controle e da glicose terminal em relação a desejada. O MPC apesar de levar em conta a dinâmica lenta da absorção de insulina ainda pode causar superdosagem se os parâmetros do modelo não estiverem adequados.

Por fim, Haidar (2016) mostrou resultados de experimentos com MPC usando somente insulina e insulina com glucagon com pacientes submetidos à atividades físicas e ingestão de carboidratos, sendo a terapia de duplo hormônio a que apresentou melhores resultados.

A lógica *fuzzy* permite o desenvolvimento de um controlador sem modelo de paciente, o que pode ser vantajoso já que o sistema biológico a ser controlado é não linear, complexo e sujeito a atrasos, o que torna difícil capturar o comportamento fisiológico de um paciente no controlador (BONDIA et al., 2018). Pâncreas artificiais com controladores PID estão associados a um menor tempo em glicemia desejada quando comparado com controladores MPC e *fuzzy*, e tem substancialmente menor participação na redução de hipoglicemia associada a regulação da glicemia. Os pâncreas artificiais de duplo hormônio, além de estarem associados a um maior progresso em relação ao tempo em normoglicemia do que sistemas de único hormônio, previnem melhor a hipoglicemia e alcançam a concentração de glicose desejada durante e após refeições e atividades físicas melhor do que terapias somente com insulina (WEISMAN et al., 2017).

A dificuldade no controle da concentração de glicose durante atividades físicas é algo a ser considerado no projeto de controladores para pâncreas artificiais (HAIDAR, 2016; BONDIA et al., 2018). Em Breton et al. (2017) um experimento randomizado e controlado em 32 adolescentes com DM1 durante 5 dias com 5 horas diárias de prática de ski foi realizado. O controlador utilizado foi capaz de melhorar o controle glicêmico e reduzir a incidência de hipoglicemia durante atividades de inverno (ski) intensas e prolongadas, mesmo com as dificuldades causadas pelo frio e altitude. Além disso, em Turksoy et al. (2018), 18 experimentos de 60 horas com 96 sessões de atividades físicas foram realizados utilizando o Pâncreas Artificial Multivariável Adaptável (MAAP, *Multivariable Adaptive Artificial Pancreas*). O controlador foi capaz de diminuir os eventos hiper e hipoglicêmicos nos pacientes durante as atividades e no período de recuperação (após a atividade).

O MAAP tenta manter normoglicemia sem que os pacientes precisem avisar ao pâncreas artificial que vão se alimentar ou praticar atividades físicas. Além disso, estima parâmetros desconhecidos do modelo através de seu caráter adaptativo. Módulos especializados são responsáveis pela detecção de alimentação, predição de hipoglicemia e recomendação de ingestão de carboidrato (durante quedas de glicemia causadas pela prática de atividades físicas). O MAAP é baseado em um algoritmo de controle preditivo generalizado (GPC, *Generalized Predictive Control*). Nele, a concentração de glicose é modelado por um modelo de média autoregressiva móvel com entradas exógenas (ARMAX, *Autoregressive Moving Average Model with Exogenous Inputs*).

Os pâncreas artificiais atuais ainda necessitam de uma quantidade significativa de informações por parte do usuário como conteúdo de refeição para injeção bolus e aviso prévio à prática de atividade física. Manter normoglicemia durante exercícios físicos é um desafio visto que o tipo, duração, intensidade e nível de estresse são fatores que

influenciam na resposta do sistema regulatório de concentração de glicose. É comum que a glicemia aumente durante atividades anaeróbicas e diminua durante atividades aeróbicas (GALASSETTI; RIDDELL, 2013). Ainda, exercícios podem ter impacto na concentração de glicose mesmo horas após o término das atividades (MCMAHON et al., 2007).

Outras técnicas para realizar o controle glicêmico utilizando modelos linearizados para os controladores são encontradas na literatura. Em Abu-Rmoleh et al. (2010), um Controlador por Modos Deslizantes (SMC, *Sliding Modes Control*) é utilizado em um modelo linearizado, responsável por lidar com o atraso do sistema, enquanto um controlador antecipatório (*feedforward*) lida com a perturbação (ingestão de alimento) e melhora o desempenho no período pós-prandial através da injeção bolus. Nesse caso, a injeção bolus foi calculada através do subsistema linear que relaciona a ingestão de carboidrato com o aumento da concentração de glicose no sangue. Assim, foi possível calcular o quanto de insulina é necessário para neutralizar o aumento da glicemia devido a ingestão de carboidrato. Testado em um paciente virtual com alimentação levando em consideração erros de medição do CGM, sensibilidade à insulina variável, incompatibilidade modelo-paciente e erro na estimativa do conteúdo da refeição, o controlador apresentou robustez aceitável para lidar com as dificuldades.

Em Sala-Mira et al. (2017), um controlador PID combinado com condicionamento de referência por Modos Deslizantes foi proposto para limitar a insulina residual (*insulin on board*), isto é, a insulina restante no corpo que ainda vai agir na diminuição da glicemia, resultando em cenários melhores do que aqueles com o condicionamento de referência puro. Ainda, Patra e Rout (2017) utilizaram um controlador Gaussiano por Modos Deslizantes com estimador de estados e ganho dinâmico para controlar a concentração de glicose em um modelo de paciente linearizado. Os resultados mostraram a robustez e precisão do controlador proposto em manter o regime normoglicêmico em detrimento de outros controladores comumente usados na literatura (PID, MPC entre outros). Em seguida, a técnica foi combinada com controlador *backstepping* gerando um controlador híbrido com maior robustez em compensar incertezas do sistema (PATRA; ROUT, 2018).

As fontes de não linearidades no modelo da dinâmica do sistema regulatório de concentração de glicose vêm primariamente da ação da insulina na distribuição/transporte, disposição e EGP da glicose. Em condições basais ou em jejum, a captação de glicose não-dependente de insulina domina, ou seja, a insulina tem pouco controle sobre a disposição de glicose. Isso resulta em não linearidades na ação da insulina em outros regimes de glicemia. Outra fonte de não linearidade resulta da ativação/desativação das três ações da insulina. Ativação/desativação da disposição periférica e EGP são rápidas enquanto as de distribuição/transporte são mais lentas (HOVORKA et al., 2004). Nessa perspectiva, Hovorka et al. (2004) realizaram 15 testes clínicos com 10 pacientes com DM1 utilizando MPC não linear com objetivo de melhorar o controle da concentração de glicose

durante o período de jejum. Foram utilizadas trajetórias desejadas variáveis para fornecer normoglicemia de forma suave, variando de forma linear (quando acima do valor desejado) para evitar hipoglicemia e de forma exponencial (quando abaixo do valor desejado) para expressar a necessidade de sair rapidamente de estados com baixa concentração de glicose. O MPC não linear apresentou bons resultados em manter o regime de normoglicemia e evitar hipoglicemia no período de jejum.

Além disso, a utilização de controladores não lineares também é bastante útil quando se quer ter um melhor controle glicêmico próximo a valores dos regimes hipo e hiperglicêmicos, ou seja, no período pós-prandial. Por dependerem da validade do modelo linearizado em torno de um ponto de operação, o uso de controladores lineares, nesse caso, é indesejado, visto que é necessário lidar com uma faixa de operação. Nesse sentido, Abu-Rmileh e Garcia-Gabin (2012) propuseram um controlador que combina SMC, modelo Wiener não linear e um estimador de Smith para reduzir os efeitos de atraso do sistema. A não linearidade estática do modelo Wiener – que separa a relação entrada/saída em um sistema linear e uma função não linear – forneceu uma boa aproximação do comportamento não linear da fisiologia de pacientes diabéticos. A função não linear foi responsável por representar a natureza da saturação fisiológica (ativação/desativação) de alguns parâmetros do modelo em certos níveis de concentração de glicose. Um controlador *feedforward* foi responsável pela injeção bolus de insulina. Os resultados obtidos mostraram que o controlador não linear tem melhor desempenho em relação ao linear e regula a glicemia dentro de intervalos mais seguros na presença de erros de medição e modelagem, incerteza no anúncio de refeição e variações interpacientes. O SMC obteve resposta mais rápida do que o MPC, resultando em compensação mais rápida para refeição. Além disso, a linearização feita para utilizar o MPC gera dificuldade em sintonizar os parâmetros do controlador para cada paciente. Uma característica interessante do SMC é a relação direta entre os parâmetros do modelo e do controlador, o que facilita a sintonização do controlador para cada paciente.

Por fim, Ahmad et al. (2017) utilizaram o controlador *super twisting* SMC, isto é, modos deslizantes de segunda ordem, com intuito de diminuir o efeito de *chattering* (oscilação de alta frequência) comumente observado nessa técnica de controle. Os resultados da simulação numérica evidenciaram a superioridade do controlador proposto, principalmente na suavidade do sinal de controle. Em suma, os controladores não lineares apresentam algumas vantagens em relação aos lineares no que diz respeito a manutenção do regime normoglicêmico e a diminuição de episódios hipoglicêmicos tanto em jejum quanto em períodos pós-prandiais. Além disso, não necessitam que seja realizada a linearização do modelo em torno de um ponto de operação, fazendo com que sua estrutura tenha melhor conhecimento da dinâmica do sistema em vários regimes e níveis glicêmicos, e não só naqueles próximos ao ponto de operação.

1.4 Estratégias de Estimação e Compensação

O controle da concentração de glicose plasmática em pessoas com DM1 é um grande desafio do ponto de vista do projeto do controlador. A planta é um sistema complexo, variante no tempo e não linear devido a sua natureza fisiológica e elevado grau de incertezas. A utilização da via subcutânea para a administração da insulina introduz, ainda, atrasos significativos na dinâmica do sistema. Além disso, o efeito unidirecional da insulina na dinâmica da glicemia deixa mais complicada sua regulação de forma eficaz e segura, principalmente por que o controlador não consegue neutralizar facilmente os efeitos de injeção exagerada de insulina (BONDIA et al., 2018). Desse modo, para que se alcance um bom desempenho na regulação da concentração de glicose, pâncreas artificiais utilizam técnicas de estimação de estados e parâmetros do sistema e de compensação de incertezas, seja como perturbação externa ou dinâmica não modelada. Essas técnicas permitem que os controladores tenham melhor conhecimento da planta em tempo real, otimizando, então, as ações dos algoritmos de controle.

1.4.1 Observadores de Estados Não-Lineares

Por se tratar de um sistema com atraso, a estimação de estados é relativamente complicada. Da perspectiva do projeto de controlador, a estimação das concentrações de glicose e insulina em tempo real é de grande importância para pâncreas artificiais, já que podem ser necessárias para o algoritmo em malha fechada sempre que a lei de controle precisa ter conhecimento completo dos estados do sistema (PALUMBO et al., 2015). Ao contrário da glicemia plasmática, que pode ser calculada de forma simples através de dispositivos e algoritmos de estimação relativamente simples, a concentração de insulina plasmática é mais demorado e trabalhoso de calcular, mais caro e menos preciso. Como muitos controladores são baseados no modelo do sistema, utilizando a estrutura das equações do modelo para calcular o sinal de controle, algoritmos de estimação de estados são muito importantes, principalmente para obter a concentração de insulina no sangue (BORRI et al., 2017).

A utilização de observadores similares ao de Luenberg foi realizada em Borri et al. (2017), no qual o desempenho do observador em obter a concentração de insulina no sangue em tempo real foi analisado através de testes IVGTT em 20 pacientes saudáveis demonstrando robustez e eficácia em estimar a concentração de insulina plasmática. Em Patra e Rout (2017) e Turksoy et al. (2018), a estimação de estados, realizada a partir de um filtro de Kalman, foi usada para melhorar o desempenho do controlador. Já em Patra e Rout (2018) a estimação foi baseada na técnica de controle *backstepping*. Além disso, Bondia et al. (2018) mostram como controladores MPC, PID e *fuzzy* utilizam o valor da concentração de insulina no sangue (calculado a partir da estimação de estados) para melhorar o desempenho de controladores, evidenciando a importância do uso de

observadores de estados como um subsistema em pâncreas artificiais.

1.4.2 Estimação de Parâmetros e Compensação de Incertezas

Devido a grande variabilidade de parâmetros inter e intrapacientes inerente da natureza fisiológica do modelo, outro componente importante para assegurar desempenho seguro de pâncreas artificiais é a capacidade de estimação e adaptação, em tempo real, dos parâmetros do modelo. A leitura proveniente do CGM possibilita essa estimação em tempo real de parâmetros farmacocinéticos incertos através de observadores de estados, construindo novos modelos nos quais esses parâmetros são considerados como novos estados, porém, sem dinâmica. Diferentes técnicas para observadores já foram utilizadas, entretanto, a validação clínica experimental é escassa (BONDIA et al., 2018). Em Hovorka et al. (2004) foi utilizado um método baseado no estimador de Bayes para determinar os parâmetros variantes no tempo do modelo. Já em Pereda et al. (2016) foram mostrados resultados com desempenho satisfatório da estimação, em tempo real, de parâmetros através de um filtro de Kalman não linear. Em Boiroux et al. (2018) foi utilizado um MPC adaptativo estocástico para descrever as incertezas não incluídas na parte determinística do controlador, incluindo estimação de parâmetros. Ainda, Turksoy et al. (2018) utilizaram um controlador baseado em um algoritmo de controle preditivo generalizado (GPC) para estimar parâmetros desconhecidos do modelo através de seu caráter adaptativo.

Outra grande tendência que vem surgindo nos projetos de pâncreas artificiais é a de criar um algoritmo que seja capaz de manter o regime normoglicêmico pós-prandial sem que seja necessário que o paciente avise ao dispositivo que vai se alimentar. Para alcançar esse objetivo é desenvolvido um módulo que opera junto ao controlador e que é responsável pela detecção de ingestão de alimentos. Assim, se torna possível que o controlador compense o aumento da glicemia causado pela alimentação injetando insulina assim que o módulo detectar que o paciente se alimentou. Através da leitura do CGM, Turksoy et al. (2015) e Turksoy et al. (2017) desenvolveram um algoritmo de detecção de alimentação. A taxa de absorção de glicose pelo intestino, estimada com um filtro de Kalman, foi utilizada para determinar se o paciente se alimentou ou não. Os resultados indicaram sucesso do método proposto com alta precisão. Assim, o módulo de detecção de ingestão de alimentos administra bolus de insulina e previne hiperglicemia pós-prandial sem que seja necessário anúncio por parte do usuário. O módulo foi testado no UVA/Padova T1DMS e em testes clínicos e demonstrou redução significativa do tempo em regime de hiperglicemia.

Em Sala-Mira et al. (2019) um detector de ingestão de alimentos foi construído através de um observador por modos deslizantes para estimar a taxa de absorção de glicose pelo intestino e um gerador residual *super-twisting* para detectar a ingestão. A injeção bolus foi feita em série com uma estratégia PD (Proporcional-Derivativa). O controle realizado sem o anúncio de alimentação e utilizando o simulador T1DMS, alcançou resultados

positivos sem aumento significativo de hipoglicemia e com pequeno aumento do tempo em regime hiperglicêmico pós-prandial devido a forma conservativa de realizar a injeção bolus. Em Sanz et al. (2020) um observador de perturbação (DOB, *Disturbance Observer*) foi utilizado para estimar a taxa de absorção de glicose (como uma perturbação no sistema) e agir tanto para neutralizar os efeitos da ingestão de alimentos quanto para neutralizar quedas súbitas na concentração de glicose que poderiam causar hipoglicemia. Utilizando o UVA/Padova T1DMS, a técnica resultou em 80% do tempo em regime normoglicêmico para refeições não-anunciadas e 88% para refeições anunciadas porém com alto valor de erro no cálculo da quantidade de carboidrato.

Outra abordagem que vem sendo adotada de maneira crescente é a utilização de técnicas de Inteligência Artificial (AI, *Artificial Intelligence*) para auxiliar o controle glicêmico em projetos de pâncreas artificiais. Vettoretti et al. (2020) argumentam que, devido à grande quantidade de dados coletados por pacientes com DM1 através do CGM, técnicas envolvendo AI estão sendo utilizadas para dar suporte ao cálculo de insulina bolus e à predição de concentração de glicose, isto é, prever o perfil glicêmico futuro de acordo com os valores presentes e passados de glicemia. O autor afirma que essas técnicas lidam bem com grandes quantidades de dados sem a necessidade de um modelo fisiológico que os relacione e que, por isso, têm o potencial de reduzir a dificuldade e fardo na gestão do diabetes. Porém, essas técnicas ainda não possuem validação experimental, havendo sido testadas somente *in silico*, assim, necessitando de validação clínica para provar sua segurança e eficácia e poderem ser utilizadas em pacientes reais para auxiliar a regulação glicêmica.

Cappon et al. (2018) mostraram o potencial de redes neurais para personalização e otimização do cálculo da insulina bolus utilizando dados de 100 pacientes virtuais simulados pelo T1DMS. Redes Neurais Recorrentes (RNN, *Recurrent Neural Networks*) foram utilizadas com êxito em Li et al. (2019) para desenvolver um horizonte de previsão de glicemia. A abordagem foi testada em dados de 10 pacientes virtuais simulados pelo T1DMS e de 10 pacientes reais, evidenciando o potencial da técnica em prever perfis glicêmicos futuros. Por fim, RNN's também foram utilizadas em Allam et al. (2012) como uma ferramenta de predição glicêmica em conjunto com um controlador *fuzzy* para determinar a dosagem de insulina necessária para a regulação da glicemia. Os resultados sugeriram que a técnica proposta pode reduzir a glicemia pós-prandial e evitar hipo e hiperglicemia em jejum.

Os avanços dos controladores no que diz respeito a compensação da ingestão de alimentos sem que haja anúncio ao dispositivo se mostram uma característica imprescindível para pâncreas artificiais atuais. Isso se deve, principalmente, à comodidade que ele gera aos usuários do dispositivo. Não somente alivia a obrigação de sempre ter que avisar ao controlador quando for se alimentar como também dispensa o paciente de calcular a

quantidade de carboidratos que vai ingerir para informar ao controlador. Esse cálculo, que nem sempre é exato, é fonte de grande preocupação por parte dos usuários por que dificulta que se alimentem de forma mais livre. Assim, a detecção e compensação da alimentação gera uma experiência mais cômoda e prática para aqueles que fazem uso de pâncreas artificiais.

Nessa perspectiva, esse trabalho tem como objetivo desenvolver um controlador para pâncreas artificial que consiga manter o regime normoglicêmico tanto em jejum quanto em período pós-prandial sem que o controlador tenha conhecimento de qualquer perturbação do sistema (como a ingestão de alimentos), tendo acesso somente ao valor da concentração de glicose no sangue. Para isso, é utilizado uma técnica de controle não linear em conjunto com uma rede neural artificial para compor a lei de controle e demonstrar a estabilidade do controlador proposto.

2 Modelos de Sistema Regulatório de Glicose

2.1 Modelo de Bergman (Mínimo)

O Modelo de Bergman, também conhecido como modelo mínimo, é um sistema de EDO's de ordem 1 e dimensão 2 cujos estados descrevem a ação da insulina e o metabolismo da glicose no corpo, representados nas Equações 2.1 e 2.2, respectivamente.

1. Ação da Insulina

$$\dot{X}(t) = p_2 X(t) + p_3 I(t) , \quad (2.1)$$

2. Metabolismo da Glicose

$$\dot{G}(t) = [p_1 - X(t)]G(t) - p_1 G_b , \quad (2.2)$$

onde a variável $I(t)$ representa a concentração de insulina no sangue, o parâmetro G_b representa a glicose basal, p_1 representa a eficácia da glicose quando a insulina está em nível basal e a razão $-p_3/p_2$ representa o índice de sensibilidade à insulina, como definido em Bergman et al. (1981).

Esse modelo foi desenvolvido com a intenção de mensurar a sensibilidade à insulina, portanto, não se preocupa em se debruçar sobre os diferentes tipos de ação da insulina no corpo, nem em ingestão de carboidrato por meio de alimentação. Também, não tem a relação entre a injeção de insulina e sua concentração no sangue, ou seja, não tem sinal de entrada que possibilite o controle do nível de glicose. Por essa razão e, por ser um modelo muito simplificado do sistema regulatório da concentração de glicose, ele não é utilizado para simulações. O modelo serve de base para entender outros modelos mais complexos como o IVP e o Hovorka, por exemplo.

2.2 Modelo Hovorka

O Modelo Hovorka, como apresentado em Hovorka et al. (2004), consiste em um sistema de EDO's de ordem 1 e dimensão 8, dividido em três subsistemas: farmacocinética da insulina subcutânea, ação da insulina e metabolismo da glicose.

1. Farmacocinética da Insulina Subcutânea

A farmacocinética da insulina subcutânea é um subsistema de dimensão 3 cujos estados descrevem a concentração de insulina no compartimento 1, a concentração de insulina no compartimento 2 e a concentração de insulina no sangue, representados nas Equações 2.3, 2.4 e 2.5, respectivamente. Esses compartimentos são variáveis que tem o intuito de introduzir, na dinâmica do sistema, o atraso da insulina injetada de forma subcutânea até que ela chegue de fato na corrente sanguínea e possa agir.

$$\dot{S}_1(t) = -\frac{S_1(t)}{t_{max_I}} + u(t) , \quad (2.3)$$

$$\dot{S}_2(t) = \frac{S_1(t)}{t_{max_I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max_I}} , \quad (2.4)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max_I}V_I} - k_e I(t) , \quad (2.5)$$

onde t_{max_I} é tempo de pico da absorção da insulina [min], V_I é o volume de distribuição [$L \cdot kg^{-1}$], k_e é a taxa de eliminação fracional [min^{-1}] e $u(t)$ é a injeção de insulina [$mU \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$]. Os estados $S_1(t)$ e $S_2(t)$ tem unidade [$mU \cdot kg^{-1}$] e $I(t)$ tem unidade [$mU \cdot L^{-1}$].

2. Ação da Insulina

A ação da insulina no corpo é um subsistema de dimensão 3 cujos estados descrevem o efeito da insulina na distribuição/transporte, disposição e produção endógena de glicose (EGP), representados nas Equações 2.6, 2.7 e 2.8, respectivamente.

$$\dot{x}_1(t) = -k_{a_1}x_1(t) + k_{b_1}I(t) , \quad (2.6)$$

$$\dot{x}_2(t) = -k_{a_2}x_2(t) + k_{b_2}I(t) , \quad (2.7)$$

$$\dot{x}_3(t) = -k_{a_3}x_3(t) + k_{b_3}I(t) , \quad (2.8)$$

onde k_{a_1} , k_{a_2} e k_{a_3} representam taxas de desativação [min^{-1}] e k_{b_1} , k_{b_2} e k_{b_3} representam taxas de ativação [$min^{-2} \cdot L \cdot mU^{-1}$]. Os estados $x_1(t)$, $x_2(t)$ e $x_3(t)$ têm unidade [min^{-1}].

3. Metabolismo da Glicose

O metabolismo da glicose é um subsistema de dimensão 2 cujos estados descrevem a massa de glicose no compartimento acessível e a massa de glicose no compartimento não-acessível, representados nas Equações 2.9 e 2.10, respectivamente. Assim, a concentração de glicose no sangue pode ser calculada através da Equação 2.11.

$$\dot{Q}_1(t) = -x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - F_{01}^c(t) - F_R(t) + U_G(t) + EGP(t), \quad (2.9)$$

$$\dot{Q}_2(t) = x_1(t)Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)]Q_2(t), \quad (2.10)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G}, \quad (2.11)$$

onde k_{12} representa a taxa de transferência do compartimento não-acessível para o acessível [min^{-1}] e V_G representa o volume de distribuição do compartimento acessível [$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$]. Os estados $Q_1(t)$ e $Q_2(t)$ tem unidade [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$] e $G(t)$ tem unidade [$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$].

O termo $F_{01}^c(t)$ representa o fluxo de glicose não dependente de insulina corrigido para a concentração de glicose ambiente, $F_R(t)$ representa a liberação renal de glicose acima do limite de glicose de $9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ e $EGP(t)$ representa a produção endógena de glicose. Eles são apresentados nas Equações 2.12, 2.13 e 2.14, respectivamente.

$$F_{01}^c(t) = \begin{cases} F_{01}, & \text{se } G \geq 4,5 \text{ mmol/L.} \\ \frac{F_{01} G}{4,5}, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.12)$$

$$F_R(t) = \begin{cases} 0,003(G - 9)V_G, & \text{se } G \geq 9 \text{ mmol/L.} \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.13)$$

$$EGP(t) = \begin{cases} EGP_0[1 - x_3(t)], & \text{se } x_3(t) < 1 \text{ min}^{-1}. \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.14)$$

Onde F_{01} representa o fluxo de glicose não dependente de insulina [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] e EGP_0 representa a produção endógena de glicose (EGP) extrapolada à concentração zero de insulina [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]. Os termos $F_{01}^c(t)$, $F_R(t)$ e $EGP(t)$ têm unidade [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$].

O termo $U_G(t)$ representa o aumento de glicemia devido a alimentação, ou seja, o quanto de carboidrato ingerido na refeição é absorvido pelo intestino em forma de glicose.

A absorção é representada por um sistema linear de ordem 1 e dimensão 2, sendo $U_G(t)$ a saída desse sistema para a entrada impulso. Assim, esse aumento é descrito de acordo com a Equação 2.15.

$$U_G(t) = \frac{D_G A_G t}{t_{max_G}^2} e^{-t/t_{max_G}} , \quad (2.15)$$

onde t_{max_G} é o tempo de pico de aparecimento de glicose no compartimento acessível [min], D_G é a quantidade de carboidrato ingerido dividido pela massa do paciente [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$] e A_G é a biodisponibilidade de carboidrato [1]. O termo $U_G(t)$ tem unidade [$\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$].

Por fim, pode ser adicionado ao modelo Hovorka um quarto subsistema, a dinâmica da glicose intersticial.

4. Dinâmica da Glicose Intersticial

Responsável por levar em conta o atraso e diferença entre a glicemia sanguínea e a glicemia medida pelo dispositivo CGM, a dinâmica da glicose intersticial pode ser considerada caso se queira adicionar na simulação a dinâmica do atraso da leitura do CGM, sendo necessário utilizar a Equação 2.16, como apresentado em Haidar (2016) e Bondia et al. (2018).

$$\dot{G}_s(t) = -k_s G_s(t) + k_s G(t) , \quad (2.16)$$

onde k_s é uma constante de tempo de transporte da glicose entre o plasma e o espaço intersticial [min^{-1}]. A unidade de G_s é [$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$].

2.3 Modelo IVP

O Modelo IVP, como apresentado em Kanderian et al. (2012), pode ser considerado como um modelo intermediário entre o Bergman e o Hovorka, pois ele tem elementos de ambos na sua descrição. Assim como o Hovorka, é formado por três subsistemas: farmacocinética da insulina subcutânea, ação da insulina e metabolismo da glicose.

1. Farmacocinética da Insulina Subcutânea

A farmacocinética da insulina subcutânea é um subsistema de dimensão 2 cujos estados descrevem a concentração da insulina no compartimento subcutâneo e a concentração da insulina no sangue, representados nas Equações 2.17 e 2.18, respectivamente. O

compartimento subcutâneo tem a mesma função dos compartimentos do modelo Hovorka, com a única diferença que no modelo IVP é considerado apenas um compartimento.

$$\dot{I}_{SC}(t) = -\frac{I_{SC}(t)}{\tau_1} + \frac{u(t)}{\tau_1 C_I}, \quad (2.17)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{I_{SC}(t)}{\tau_2} - \frac{I(t)}{\tau_2}, \quad (2.18)$$

onde τ_1 e τ_2 são constantes farmacocinéticas de tempo [min], C_I representa a liberação de insulina [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$] e $u(t)$ representa a infusão subcutânea de insulina [$\mu\text{U} \cdot \text{min}^{-1}$]. Os estados $I_{SC}(t)$ e $I(t)$ tem unidade [$\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$].

A ação da insulina e o metabolismo da glicose são subsistemas de primeira ordem cujos estados descrevem o efeito da insulina na diminuição da glicemia e a concentração da glicose no sangue, representados nas Equações 2.19 e 2.20, respectivamente. Como pode ser observado, esses subsistemas são advindos do modelo Bergman.

2. Ação da Insulina

$$\dot{I}_{EFF}(t) = -p_2 I_{EFF}(t) + p_2 S_I I(t), \quad (2.19)$$

onde p_2 é uma constante de tempo para ação da insulina [min^{-1}] e S_I representa a sensibilidade à insulina [$\text{mL} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]. O estado $I_{EFF}(t)$ tem unidade [min^{-1}].

3. Metabolismo da Glicose

$$\dot{G}(t) = -[\text{GEZI} + I_{EFF}(t)]G(t) + \text{EGP} + R_A(t), \quad (2.20)$$

onde GEZI representa a eficácia de glicose em concentração zero de insulina [min^{-1}] e EGP representa a produção endógena de glicose [$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]. O estado $G(t)$ tem unidade [$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$].

O termo $R_A(t)$ representa o aumento de glicemia devido a alimentação, ou seja, o quanto de carboidrato ingerido na refeição é absorvido pelo intestino em forma de glicose. Similiar ao apresentado no modelo Hovorka, esse aumento é descrito de acordo com a Equação 2.21.

$$R_A(t) = \frac{D_G A_G t}{t_{max_G}^2 V_G} e^{-t/t_{max_G}}, \quad (2.21)$$

onde D_G é a quantidade de carboidrato ingerido [mg], V_G representa o volume de distribuição de glicose [dL] e τ_m representa o tempo de pico de aparecimento da glicose absorvida na refeição [min]. O termo $R_A(t)$ tem unidade [mg·dL⁻¹·min⁻¹].

3 Controladores Não-Lineares

Controladores são ferramentas utilizadas sempre que se deseja que um sistema funcione de uma maneira específica, previamente determinada pelo projetista. Para tal, o projetista deve desenvolver uma lei de controle que garanta que o sistema tenha o comportamento desejado. Um sistema é considerado em *malha aberta* quando sua entrada não tem informação da saída, isto é, não possui *realimentação*. Já a *malha fechada* tem realimentação, ou seja, sua entrada tem conhecimento da saída e usa essa informação para atuar no sistema, realimentando a informação da saída de volta ao sistema.

As equações que regem um sistema, também conhecido como *planta*, podem ser classificadas em duas categorias: lineares e não lineares. As lineares, como o nome já diz, são plantas que seguem as propriedades de aditividade e homogeneidade e as não lineares são as que não seguem essas propriedades. Os controladores lineares são projetados para sistemas lineares ou para sistemas não lineares que foram linearizados em torno de um ponto de operação. Porém, essa linearização faz com que o controlador só garanta estabilidade do sistema quando ele está próximo ao ponto de operação. Assim, técnicas de controle não lineares são ferramentas que garantem a estabilidade de um sistema sem que seja necessária sua linearização. Devido a natureza complexa e de dimensionalidade elevada da planta estudada nesse trabalho, controladores não lineares são mais adequados para projetar a lei de controle.

3.1 Linearização por Realimentação

O método de linearização por realimentação (FBL, *Feedback Linearization*) consiste em, dado um sistema não linear, transformá-lo em um sistema linear da dinâmica do erro em malha fechada. Isto é, fazer com que o sinal de controle compense todas as não linearidades da planta e introduza a dinâmica do erro. Para um sistema não linear de primeira ordem, mostrado na Equação 3.1, a lei de controle é formalizada de acordo com a Equação 3.2.

$$\dot{x} = f(x) + b(x)u, \quad (3.1)$$

$$u = b^{-1}(-f + \dot{x}_d - \lambda\tilde{x}), \quad (3.2)$$

onde x é o estado do sistema, $f(x)$ e $b(x)$ são funções não lineares conhecidas, u é o sinal de controle, $\tilde{x} = x - x_d$ é o erro de rastreamento, ou seja, a diferença entre o estado e o estado desejado (x_d), \dot{x}_d é a derivada do estado desejado e $\lambda \in \mathbb{R}^+$ é uma constante.

Dessa forma, aplicando 3.2 em 3.1, se chega em uma dinâmica de erro linear em malha fechada, mostrada na Equação 3.3, onde $\dot{\tilde{x}}$ é a derivada do erro \tilde{x} .

$$\dot{\tilde{x}} + \lambda\tilde{x} = 0. \quad (3.3)$$

Para provar que esse sistema, em malha fechada, é assintoticamente estável, é utilizada a *Teoria de Estabilidade de Lyapunov*¹ (LYAPUNOV, 1966).

Definição 1. Uma função $V(x)$ é considerada definida positiva em uma região Ω se $V(0) = 0$ e $V(x) > 0 \forall x \neq 0 \in \Omega$.

Definição 2. Uma função $V(x)$ é considerada semi-definida positiva em uma região Ω se $V(x) \geq 0 \forall x \in \Omega$.

Definição 3. Uma função $V(x)$ é considerada definida negativa se $-V(x)$ for definida positiva.

Definição 4. Uma função $V(x)$ é considerada semi-definida negativa se $-V(x)$ for semi-definida positiva.

Teorema 1. *Seja uma função $V(x)$ do sistema continuamente diferenciável, dita função candidata de Lyapunov, o sistema é estável se $V(x)$ for definida positiva e $\dot{V}(x)$ for semi-definida negativa. Caso $\dot{V}(x)$ seja definida negativa, o sistema é assintoticamente estável.*

Dessa forma, considerando a função candidata de Lyapunov mostrada na Equação 3.4, é possível verificar que ela é definida positiva.

$$V(\tilde{x}) = \frac{1}{2}\tilde{x}^2, \quad (3.4)$$

$$\dot{V}(\tilde{x}) = \tilde{x}\dot{\tilde{x}} = \tilde{x}(-\lambda\tilde{x}) = -\lambda\tilde{x}^2, \quad (3.5)$$

$$\dot{V} \leq 0, \quad \lambda \in \mathbb{R}^+. \quad (3.6)$$

Pode-se verificar que sua derivada, calculada na Equação 3.5, é definida negativa e, portanto, o sistema é assintoticamente estável, ou seja, à medida que $t \rightarrow \infty$, $V \rightarrow 0 \therefore \tilde{x} \rightarrow 0, \quad x \rightarrow x_d$.

Na definição da lei de controle da Equação 3.2 foi considerado que os termos $f(x)$ e $b(x)$ são plenamente conhecidos, o que nem sempre pode ser alcançado. No caso de

¹ Aleksandr Mikhailovich Lyapunov (1857–1917) foi um matemático russo que publicou, em 1892, a principal teoria de estabilidade usada em controle de sistemas dinâmicos não lineares.

não se conhecerem totalmente esses termos, o sistema tem um termo de incerteza que o controlador precisa compensar para poder garantir a resposta desejada. Considere, então, o sistema não linear descrito na Equação 3.7, onde $w(t)$ é uma perturbação externa limitada no sistema.

$$\dot{x} = f(x) + b(x)u + w(t) . \quad (3.7)$$

Os termos $f(x)$ e $b(x)$ podem ser decompostos em suas estimativas, \hat{f} e \hat{b} , e suas incertezas, Δf e Δb , como mostrado abaixo:

$$f(x) = \hat{f} + \Delta f , \quad b(x) = \hat{b} + \Delta b . \quad (3.8)$$

Substituindo 3.8 em 3.7 e agrupando todos os termos de incerteza na variável d (Equação 3.10), chega-se à Equação 3.11 do sistema similar à 3.1, porém, com um termo a mais, a soma das incertezas.

$$\dot{x} = \hat{f} + \hat{b}u + \Delta f + \Delta b u + w , \quad (3.9)$$

$$d = \Delta f + \Delta b u + w , \quad (3.10)$$

$$\dot{x} = \hat{f} + \hat{b}u + d . \quad (3.11)$$

Utilizando uma lei de controle similar à da Equação 3.2 mas com as estimativas de f e b , obtem-se a dinâmica do erro em malha fechada, mostrada na Equação 3.13.

$$u = \hat{b}^{-1} \left(-\hat{f} + \dot{x}_d - \lambda \tilde{x} \right) , \quad (3.12)$$

$$\dot{\tilde{x}} + \lambda \tilde{x} = d . \quad (3.13)$$

Dessa forma, a dinâmica do erro é continuamente excitada pela incerteza do sistema. Similarmente ao que foi feito para o caso sem incerteza, é construída uma função candidata de Lyapunov para analisar a estabilidade do sistema.

$$V(\tilde{x}) = \frac{1}{2} \tilde{x}^2 , \quad (3.14)$$

$$\dot{V}(\tilde{x}) = \tilde{x} \dot{\tilde{x}} = \tilde{x} (-\lambda \tilde{x} + d) = -\tilde{x} (\lambda \tilde{x} - d) . \quad (3.15)$$

Para garantir $\dot{V}(\tilde{x}) < 0$, com $\lambda \in \mathbb{R}^+$, é preciso que $|\lambda\tilde{x}| > |d|$. Sendo ϵ o limite superior do módulo de d , isto é, $|d| \leq \epsilon$, a estabilidade só pode ser garantida se $|\tilde{x}| > \epsilon/\lambda$. Essa é uma condição forte, que implica que – caso o módulo do erro de rastreamento seja menor ou igual a ϵ/λ – não é possível assegurar que $\dot{V}(\tilde{x})$ seja semi-definida negativa, ou seja, que o sistema é estável. Dessa forma, não é possível garantir estabilidade para sistemas não lineares incertos utilizando o método de linearização por realimentação. Para contornar esse problema, é preciso adicionar um compensador ao método de linearização por realimentação.

3.2 Modos Deslizantes

Uma alternativa para controle de sistemas incertos é o método de Controle por Modos Deslizantes (SMC, *Sliding Modes Control*). A técnica se baseia, intuitivamente, na observação de que é mais simples controlar sistemas de primeira ordem (sejam eles não lineares ou incertos) do que controlar sistemas de n -ésima ordem, isto é, sistemas descritos por equações diferenciais de ordem n (SLOTINE; LI, 1991). Fundamentada nesse aspecto, a técnica introduz o conceito de *superfície de deslizamento*. Essa superfície é o que possibilita a conversão de um sistema de n -ésima ordem para um sistema de primeira ordem, como pode ser observado a seguir. Primeiramente, considere um sistema não linear como mostrado na Equação 3.16.

$$x^{(n)}(t) = f(\mathbf{x}) + b(\mathbf{x})u(t), \quad (3.16)$$

onde $x^{(n)}(t)$ representa a n -ésima derivada do estado $x(t)$ e $\mathbf{x} = [x \ \dot{x} \ \dots \ x^{(n-1)}]^\top$ representa o vetor de estados cuja dependência temporal explícita foi removida para simplificar a notação. Os termos $f, b : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ são funções não lineares e $u(t)$ é o sinal de controle.

Em seguida, considere a superfície variante no tempo descrita na Equação 3.17, na qual $\lambda \in \mathbb{R}^+$ é uma constante, n é a ordem do sistema e \tilde{x} é o erro de rastreamento.

$$s(\mathbf{x}, t) = \left(\frac{d}{dt} + \lambda \right)^{n-1} \tilde{x}. \quad (3.17)$$

Dessa forma, é possível definir a *superfície de deslizamento* pela equação $s(\mathbf{x}, t) = 0$, com $s : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$. Assim, para sistemas de primeira ordem e segunda ordem, as superfícies de deslizamento são dadas das seguintes formas, respectivamente.

$$s(\mathbf{x}, t) = \tilde{x} = 0, \quad (3.18)$$

$$s(\mathbf{x}, t) = \dot{\tilde{x}} + \lambda \tilde{x} = 0. \quad (3.19)$$

Note que, em ambos os casos, para $s = 0$, obtém-se uma EDO cuja solução converge assintoticamente para zero, como discutido anteriormente. Sendo $\mathbf{x}_d = [x_d \ \dot{x}_d \ \cdots \ x_d^{(n-1)}]^\top$ o vetor de estados desejados, é possível estabelecer uma equivalência entre levar o vetor de estados para os estados desejados ($\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_d$) e fazer com que o sistema permaneça na superfície de deslizamento $s = 0$, visto que a última condição representa uma EDO cuja solução garante que $\tilde{\mathbf{x}} \rightarrow \mathbf{0}$ à medida que $t \rightarrow \infty$, ou seja, garante a convergência assintótica para zero.

Nesse sentido, como a superfície de deslizamento contém o termo $\tilde{x}^{(n-1)}$, é preciso diferenciá-la somente uma vez para obter o termo $\tilde{x}^{(n)}$ e, conseqüentemente, fazer com que se possa representar a equação do sistema como um todo (Equação 3.16). Dessa forma, é possível converter o problema de rastreamento de trajetória n-dimensional do vetor de estados \mathbf{x} (o problema de rastreamento original) em um problema de estabilização de primeira ordem em s (SLOTINE; LI, 1991).

Se o sistema começa no estado desejado inicial, isto é, $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_d(0)$, basta garantir que ele permaneça na superfície de deslizamento, ou seja, que $\dot{s} = 0$ para que os estados converjam para a trajetória desejada. Isso ocorre por que, nessa condição, $s(0) = 0$. Esse processo é denominado de *modo de deslizamento*, pois os estados deslizam pela superfície definida por $s = 0$ até que o erro de rastreamento seja nulo. Caso o sistema não comece no estado desejado, isto é, $\mathbf{x}(0) \neq \mathbf{x}_d(0)$, é preciso que o controlador leve os estados para a superfície de deslizamento para, em seguida, alcançar o estado desejado. Esse processo é chamado de *modo de aproximação*, visto que é necessário aproximar os estados para a superfície $s = 0$. A Figura 3.1 ilustra os modos citados para um sistema de segunda ordem.

Para o sistema de primeira ordem ($n = 1$) incerto mostrado na Equação 3.11, a técnica de Modos Deslizantes tem a lei de controle definida na Equação 3.20.

$$u = \hat{b}^{-1} [-\hat{f} + \dot{x}_d - \kappa \operatorname{sgn}(s)], \quad (3.20)$$

onde o termo $\kappa \operatorname{sgn}(s)$ é responsável pela realização do modo de aproximação, sendo $\kappa \in \mathbb{R}^+$ uma constante e $\operatorname{sgn}(s)$ a função *signal*, definida na Equação 3.21. Para o caso em que $n = 1$, a superfície de deslizamento é simplesmente o próprio erro de rastreamento, como mostrado na Equação 3.18.

$$\operatorname{sgn}(x) = \begin{cases} -1, & x < 0. \\ 0, & x = 0. \\ 1, & x > 0. \end{cases} \quad (3.21)$$

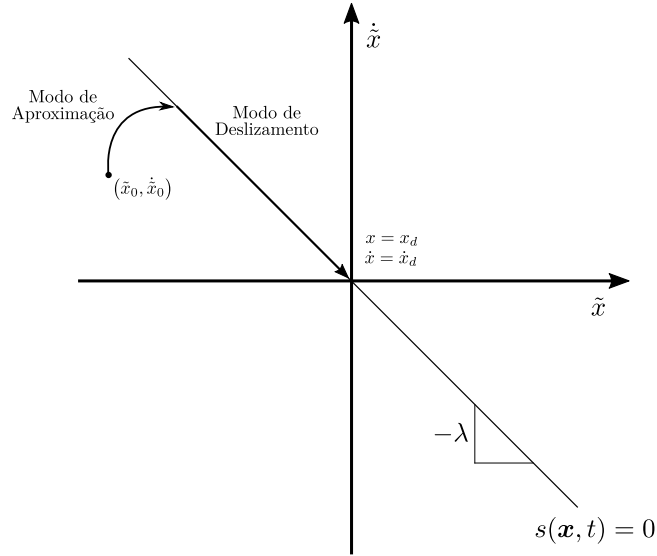


Figura 3.1 – Retrato de fase do erro de rastreamento para sistema de segunda ordem. Fonte: elaborado pelo autor.

Substituindo Equação 3.20 em Equação 3.11:

$$\dot{\tilde{x}} = d - \kappa \operatorname{sgn}(\tilde{x}) . \quad (3.22)$$

Assim, a dinâmica do erro de rastreamento vai depender da diferença entre d e $\kappa \operatorname{sgn}(\tilde{x})$, ou seja, o termo de ganho precisa compensar a incerteza do sistema para garantir que o erro de rastreamento convirja a zero. Utilizando a *Teoria de Estabilidade de Lyapunov*, é possível provar a estabilidade do controlador por Modos Deslizantes para sistemas de primeira ordem incertos.

$$V = \frac{1}{2}s^2 = \frac{1}{2}\tilde{x}^2 , \quad (3.23)$$

$$\dot{V} = s \dot{s} = s [d - \kappa \operatorname{sgn}(s)] = -s [\kappa \operatorname{sgn}(s) - d] . \quad (3.24)$$

Dessa forma, para que $\dot{V} < 0$, é preciso garantir que $\kappa > |d|$. Sendo $\epsilon \geq |d|$ o limite superior da incerteza d e $\kappa \geq \gamma + \epsilon$ com $\gamma \in \mathbb{R}^+$ constante, tem-se:

$$\dot{V} \leq -s[\gamma \operatorname{sgn}(s)] \Rightarrow \dot{V} \leq -\gamma|s| . \quad (3.25)$$

Com isso, está garantida a estabilidade do sistema. Além disso, pode-se demonstrar que o controlador leva os estados à superfície de deslizamento em tempo finito, ou seja, que o modo de aproximação acontece em um tempo finito.

$$\dot{V} = s \dot{s} \leq \gamma|s| \Rightarrow \operatorname{sgn}(s) \dot{s} \leq -\gamma , \quad (3.26)$$

$$\operatorname{sgn}(s) \dot{s} = \frac{d|s|}{ds} \frac{ds}{dt} = \frac{d|s|}{dt} \Rightarrow \int_0^t \frac{d|s|}{d\tau} d\tau \leq - \int_0^t \gamma d\tau, \quad (3.27)$$

$$|s(\tau)| \Big|_0^t \leq -\gamma(t-0) \Rightarrow \gamma t \leq |s(0)| - |s(t)|. \quad (3.28)$$

Definindo t_{alc} como o tempo necessário para realizar o modo de aproximação, então $s(t_{alc}) = 0$. Assim, o controlador consegue levar os estados para a superfície de deslizamento em tempo finito de acordo com o valor de γ .

$$t_{alc} \leq \frac{|s(0)|}{\gamma}. \quad (3.29)$$

4 Estratégias de Compensação Inteligente

4.1 Redes Neurais Artificiais

Como definido por Haykin (2009), uma rede neural artificial (ANN, *Artificial Neural Network*) é um processador em paralelo composto de unidades de processamento simples que é próprio para armanezar conhecimento experimental e fazê-lo disponível para uso. Ela tenta emular o cérebro humano de duas maneiras: i) o conhecimento do ambiente é obtido pela rede através de um processo de aprendizagem; ii) conexões entre neurônios, chamadas pesos sinápticos, são utilizadas para armazenar o conhecimento adquirido.

Esse trabalho consiste no projeto de um controlador para a regulação glicêmica e, por isso, existem diversos aspectos que apontam para redes neurais artificiais como uma solução adequada para esse problema. Primeiramente, é preciso destacar que a planta se trata de um modelo empírico com parâmetros obtidos de maneira experimental que, em alguns casos, não apresentam correspondências físicas e biológicas diretas. Isso se deve ao fato de que a fisiologia humana está sujeita a muitas fontes de variabilidade, como já discutido anteriormente, tornando muito difícil uma modelagem matemática com alto grau de acurácia.

Em segundo lugar, o alto grau de incerteza e não linearidade associado ao modelo sugerem que, para utilização em pessoais reais, uma técnica de controle baseada no modelo (*Model-Based Control*) pode – em alguns cenários – não apresentar um resultado satisfatório ou necessitar de sintonização de parâmetros muito específica para cada paciente, perdendo a capacidade de adaptação para uma população maior de indivíduos. Nessa perspectiva, devido ao seu caráter adaptativo e de aprendizagem contínua, as redes neurais artificiais se mostram bastante compatíveis e apropriadas para a resolução do problema proposto.

Existem várias classificações e tipos de redes neurais, cada um com sua aplicabilidade em contextos específicos. Um deles, em especial, é a rede neural do tipo Função de Base Radial (RBF, *Radial Basis Function*). Em Park e Sandberg (1991) e Park e Sandberg (1993) foi provado matematicamente que a RBF é um aproximador universal, necessitando somente de uma camada oculta para aproximar, com precisão arbitrária, uma função contínua e limitada. Ademais, Scarselli e Tsoi (1998) sugerem que as RBF's são mais adequadas para problemas com quantidade pequena de entradas na rede neural que – como será mostrado adiante – é o caso deste trabalho.

Ela já foi utilizada em Bessa et al. (2018) e Santos e Bessa (2019) para compensar incertezas, seja de dinâmica não modelada ou de perturbações externas, mostrando resultados satisfatórios para as tarefas que foram propostas. Por esse motivo, esse tipo de

rede é utilizado no projeto do controlador para o pâncreas artificial desse trabalho. Seu formato e descrição matemática são apresentados a seguir.

4.1.1 Função de Base Radial (RBF)

As redes neurais do tipo RBF são caracterizadas por terem três camadas: a camada de entrada, a camada oculta e a camada de saída da rede. A Figura 4.1 apresenta um desenho esquemático do seu formato. Cada entrada é propagada para cada neurônio da camada oculta. Os neurônios recebem os sinais vindos de cada entrada e aplicam a função de base radial $\varphi_i(\mathbf{x}) = \varphi(\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_i\|)$, onde \mathbf{x} é o vetor de entradas e \mathbf{x}_i é o vetor de centros da função de base radial do i -ésimo neurônio (HAYKIN, 2009). Da camada oculta, a saída de cada função de base radial é multiplicada por um peso w_i . Por fim, a saída da rede neural é formada pela soma das saídas de cada função multiplicada pelos respectivos pesos, como mostrado na Equação 4.1, onde \hat{d} é a saída da rede neural, \mathbf{w} é o vetor de pesos e $\varphi(\mathbf{x})$ é definido na Equação 4.2, sendo n a quantidade de neurônios da rede.

$$\hat{d} = \mathbf{w}^\top \varphi(\mathbf{x}), \quad (4.1)$$

$$\varphi(\mathbf{x}) = [\varphi_1(\mathbf{x}) \quad \varphi_2(\mathbf{x}) \quad \cdots \quad \varphi_n(\mathbf{x})]^\top. \quad (4.2)$$

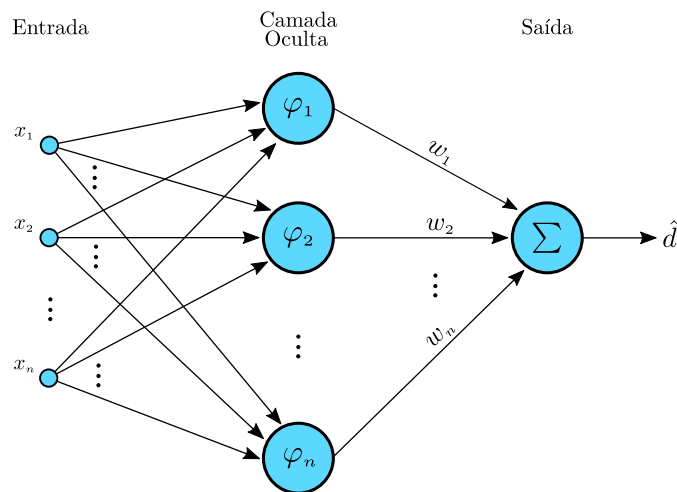


Figura 4.1 – Desenho esquemático da estrutura RBF. Fonte: elaborado pelo autor.

A seguir, a RBF é introduzida no método de Linearização por Realimentação como um compensador de incertezas, isto é, como um aproximador de uma função.

Linearização por Realimentação + RBF

Considere um sistema não linear de primeira ordem com incerteza como descrito na Equação 3.11 e uma lei de controle com compensador \hat{d} como representado na Equação 4.3.

$$u = \hat{b}^{-1} \left(-\hat{f} + \dot{x}_d - \lambda \tilde{x} - \hat{d} \right), \quad (4.3)$$

onde \hat{d} é a saída de uma rede neural do tipo RBF com entrada \tilde{x} , mostrada na Equação 4.4. Substituindo 4.3 em 3.11, obtém-se:

$$\hat{d} = \mathbf{w}^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}), \quad (4.4)$$

$$\dot{\tilde{x}} + \lambda \tilde{x} = d - \hat{d}. \quad (4.5)$$

Assim, a dinâmica do erro de rastreamento é regida pela diferença entre a incerteza e a saída da rede, sendo continuamente excitada por essa diferença. Nesse caso, a saída da rede age como um estimador do termo da incerteza. Como a RBF é um aproximador universal, é possível descrever a incerteza como:

$$d = \hat{d}^* + \varepsilon, \quad (4.6)$$

onde ε é o erro de aproximação mínimo e \hat{d}^* é a estimativa ideal descrita na Equação 4.7, sendo \mathbf{w}^* o vetor de pesos ideal constante, isto é, o conjunto de pesos que proporciona a aproximação ideal (com erro ε) de uma dada função.

$$\hat{d}^* = \mathbf{w}^{*\top} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}), \quad \dot{\mathbf{w}}^* = \mathbf{0}. \quad (4.7)$$

Através de uma manipulação algébrica simples, se chega na Equação 4.9 para a diferença $d - \hat{d}$.

$$\begin{aligned} d - \hat{d} &= \hat{d}^* + \varepsilon - \mathbf{w}^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) = \mathbf{w}^{*\top} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) - \mathbf{w}^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) + \varepsilon \\ &= \left(\mathbf{w}^{*\top} - \mathbf{w}^\top \right) \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) + \varepsilon = \left(\mathbf{w}^* - \mathbf{w} \right)^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) + \varepsilon, \end{aligned} \quad (4.8)$$

$$d - \hat{d} = -\boldsymbol{\delta}^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) + \varepsilon, \quad \boldsymbol{\delta} = \mathbf{w} - \mathbf{w}^*, \quad \dot{\boldsymbol{\delta}} = \dot{\mathbf{w}} - \dot{\mathbf{w}}^* = \dot{\mathbf{w}}. \quad (4.9)$$

Considere a seguinte função candidata de Lyapunov, definida positiva, na qual $\eta \in \mathbb{R}^+$ é uma constante.

$$V = \frac{1}{2} \tilde{x}^2 + \frac{1}{2\eta} \boldsymbol{\delta}^\top \boldsymbol{\delta}. \quad (4.10)$$

Derivando a função candidata, tem-se:

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= \tilde{x} \dot{\tilde{x}} + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top \dot{\boldsymbol{\delta}} = \tilde{x} \left(-\lambda \tilde{x} + d - \hat{d} \right) + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top \dot{\boldsymbol{w}} \\
&= \tilde{x} \left[-\lambda \tilde{x} - \boldsymbol{\delta}^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) + \varepsilon \right] + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top \dot{\boldsymbol{w}} \\
&= -\tilde{x} (\lambda \tilde{x} - \varepsilon) + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top [\dot{\boldsymbol{w}} - \eta \tilde{x} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x})] .
\end{aligned} \tag{4.11}$$

Definindo a derivada do vetor de pesos, ou seja, a lei de atualização dos pesos, como na Equação 4.12, na qual a constante η representa a taxa de aprendizagem, \dot{V} só é garantidamente semi-definida negativa para $|\tilde{x}| > \epsilon/\lambda$ com $\epsilon \geq |\varepsilon|$ sendo o limite superior do erro de aproximação, como descrito na Equação 4.13.

$$\dot{\boldsymbol{w}} = \eta \tilde{x} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) , \tag{4.12}$$

$$|\lambda \tilde{x}| > |\varepsilon| \implies \dot{V} \leq 0, \quad \lambda \in \mathbb{R}^+, \quad |\varepsilon| \leq \epsilon, \quad \lambda |\tilde{x}| > \epsilon \implies |\tilde{x}| > \epsilon/\lambda . \tag{4.13}$$

Porém, a limitação de \boldsymbol{w} não pode ser garantida quando $|\tilde{x}| \leq \epsilon/\lambda$. Para contornar esse problema, assim como feito em Santos e Bessa (2019) e Bessa et al. (2017), é utilizado o algoritmo de projeção (IOANNOU; FIDAN, 2006) para garantir que \boldsymbol{w} sempre permaneça em uma região convexa $\mathcal{W} = \{\boldsymbol{w} \in \mathbb{R}^n \mid \boldsymbol{w}^\top \boldsymbol{w} \leq \mu^2\}$:

$$\dot{\boldsymbol{w}} = \begin{cases} \eta \tilde{x} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}), & \text{se } \|\boldsymbol{w}\|_2 \leq \mu \text{ ou se } \|\boldsymbol{w}\|_2 = \mu \text{ e } \eta \tilde{x} \boldsymbol{w}^\top \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}) \leq 0 . \\ \left(I - \frac{\boldsymbol{w} \boldsymbol{w}^\top}{\boldsymbol{w}^\top \boldsymbol{w}} \right) \eta \tilde{x} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x}), & \text{caso contrário.} \end{cases} \tag{4.14}$$

Onde μ representa o limite superior desejado para $\|\boldsymbol{w}\|_2$, com $\|\cdot\|_2$ denotando a norma euclidiana de um vetor. Ao adotar 4.14 e $\|\boldsymbol{w}(0)\|_2 \leq \mu$, segue que $|\tilde{x}| \leq \epsilon/\lambda$ e $\|\boldsymbol{w}(t)\|_2 \leq \mu$ à medida que $t \rightarrow \infty$. Ou seja, ao passo que o erro de rastreamento entra na região $|\tilde{x}| \leq \epsilon/\lambda$, o vetor de pesos (que sem o algoritmo de projeção tenderia a crescer indefinidamente em módulo) fica limitado, assegurando que o erro permaneça nessa região. Assim, o controlador proposto definido nas Equações 4.3, 4.4 e 4.14 garante a convergência do erro de rastreamento para a região fechada $\mathcal{X} = \{\tilde{x} \in \mathbb{R} \mid |\tilde{x}| \leq \epsilon/\lambda\}$.

A Figura 4.2 mostra um diagrama de blocos simplificado do sistema em malha fechada, no qual é possível visualizar como a técnica de linearização por realimentação, a rede neural e o algoritmo de projeção agem de forma conjunta para gerar o sinal de controle.

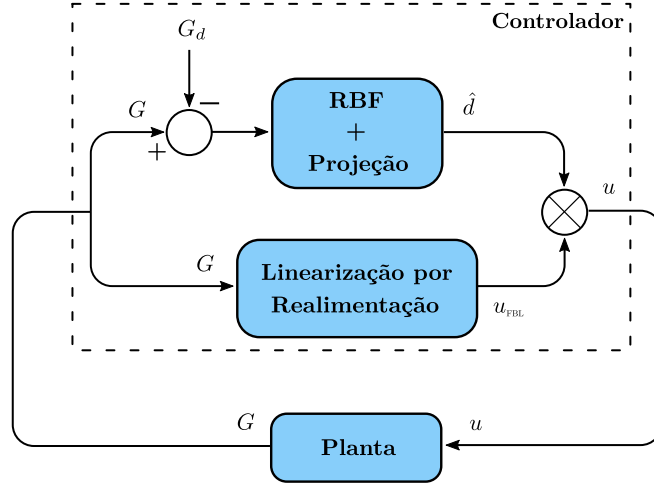


Figura 4.2 – Diagrama de blocos simplificado do sistema em malha fechada com linearização por realimentação. Fonte: elaborado pelo autor.

Modos Deslizantes + RBF

Considere o sistema não linear incerto de primeira ordem descrito na Equação 3.11 e a lei de controle com compensador \hat{d} como apresentada na Equação 4.15.

$$u = \hat{b}^{-1} \left[-\hat{f} + \dot{x}_d - \kappa \operatorname{sgn}(\tilde{x}) - \hat{d} \right], \quad (4.15)$$

onde \hat{d} é a saída de uma rede neural do tipo RBF com entrada \tilde{x} como mostrado na Equação 4.4. Seguindo os mesmos passos realizados para o caso do controlador por linearização por realimentação obtém-se a seguinte equação para a dinâmica do erro em malha fechada.

$$\dot{\tilde{x}} = -\kappa \operatorname{sgn}(\tilde{x}) + d - \hat{d}. \quad (4.16)$$

Considerando a mesma função candidata de Lyapunov e realizando manipulações algébricas similares, é possível chegar em uma condição para garantir a estabilidade do sistema.

$$V = \frac{1}{2} \tilde{x}^2 + \frac{1}{2\eta} \boldsymbol{\delta}^\top \boldsymbol{\delta}, \quad (4.17)$$

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \tilde{x} \dot{\tilde{x}} + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top \dot{\boldsymbol{\delta}} = \tilde{x} \left[-\kappa \operatorname{sgn}(\tilde{x}) + d - \hat{d} \right] + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top \dot{\boldsymbol{\delta}} \\ &= -\tilde{x} [\kappa \operatorname{sgn}(\tilde{x}) - \varepsilon] + \eta^{-1} \boldsymbol{\delta}^\top [\dot{\boldsymbol{\delta}} - \eta \tilde{x} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{x})]. \end{aligned} \quad (4.18)$$

Definindo a derivada do vetor de pesos como na Equação 4.19, na qual η representa a taxa de aprendizagem, \dot{V} só é garantidamente semi-definida negativa para $\kappa > |\varepsilon|$. Sendo

$\epsilon \geq |\epsilon|$ o limite superior do erro de aproximação e $\gamma \in \mathbb{R}^+$ uma constante, é possível determinar o ganho $\kappa \geq \gamma + \epsilon$ que garante \dot{V} semi-definida negativa e, conseqüentemente, a estabilidade do sistema em malha fechada, como mostrado na Equação 4.20.

$$\dot{\mathbf{w}} = \eta \tilde{\mathbf{x}} \boldsymbol{\varphi}(\tilde{\mathbf{x}}), \quad (4.19)$$

$$\kappa \geq \gamma + \epsilon \Rightarrow \dot{V} \leq -\tilde{x} [\gamma \operatorname{sgn}(\tilde{x})] \Rightarrow \dot{V} \leq -\gamma |\tilde{x}|. \quad (4.20)$$

Dessa forma, à medida que $t \rightarrow \infty$, $\tilde{x} \rightarrow 0$ e $\boldsymbol{\delta} \rightarrow \mathbf{0}$. Conseqüentemente, $x \rightarrow x_d$ e $\mathbf{w} \rightarrow \mathbf{w}^*$, certificando que a rede neural alcança o vetor de pesos ideal, ou seja, consegue aproximar a incerteza, e que o estado converge para o estado desejado. Em contraste com a técnica de linearização por realimentação, o controle por modos deslizantes não necessita do algoritmo de projeção para garantir a estabilidade do sistema.

A Figura 4.3 mostra um diagrama de blocos simplificado do sistema em malha fechada, no qual é possível visualizar como a técnica de modos deslizantes e a rede neural agem de forma conjunta para gerar o sinal de controle.

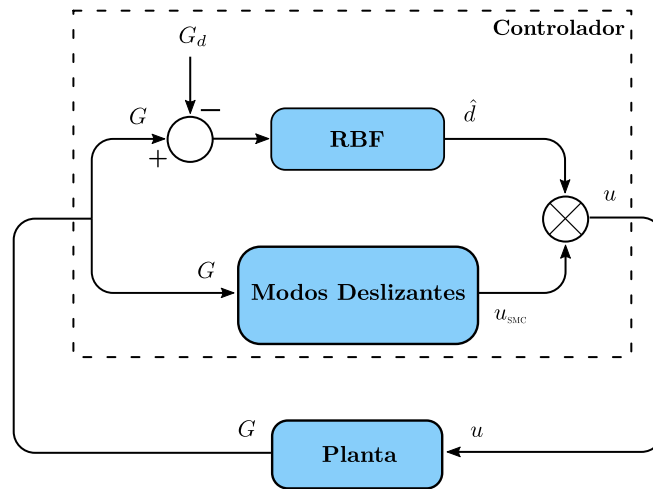


Figura 4.3 – Diagrama de blocos simplificado do sistema em malha fechada com modos deslizantes. Fonte: elaborado pelo autor.

As estratégias de aprendizagem da rede neural, ou seja, de atualização de vetor de pesos para ambos os casos (Equações 4.12 e 4.19) não se configuram como aprendizagem supervisionada visto que não se tratam de um treinamento *offline* onde a rede neural tem acesso a dados pré-existentes rotulados para realizar o treinamento. Nesse caso, trata-se de um treinamento *online* realizado por meio de uma técnica de gradiente descendente obtida através da análise de estabilidade de acordo com a Teoria de Estabilidade de *Lyapunov*. Devido a característica de aprendizagem através da interação da rede com o ambiente (paciente virtual), a abordagem deste trabalho apresenta aspectos mais semelhantes com a estratégia de aprendizagem por reforço.

5 Resultados

Com o objetivo de testar a eficácia dos controladores propostos foi realizada uma série de simulações para avaliar seus comportamentos médios. Os testes computacionais foram divididos em duas partes. Na primeira, foram simulados 200 pacientes virtuais por um período de 7 dias. Na segunda, foi realizada a simulação de 1 paciente virtual por um período de 63 dias, visando testar o desempenho do controlador a longo prazo. Ambos os testes foram realizados com refeições de café da manhã, almoço e jantar. A dinâmica do sistema regulatório de concentração de glicose foi simulada com o modelo IVP, com o intuito de analisar o potencial do controlador inteligente proposto em aproximar esse tipo de sistema. Para os controladores foram utilizados os métodos de linearização por realimentação com compensador por rede neural do tipo RBF e algoritmo de projeção, e modos deslizantes com compensador por rede neural do tipo RBF. Por fim, os dois tipos de controladores foram comparados em relação aos seus respectivos desempenhos. O código da simulação foi implementado utilizando a linguagem *C++*.

5.1 Geração de Pacientes Virtuais

Inicialmente, o paciente virtual é criado pelo programa, ou seja, são escolhidos os seus parâmetros que, para o caso do modelo IVP, são definidos nas Equações 2.17 à 2.21, sendo eles τ_1 , τ_2 , C_I , p_2 , S_I , GEZI, EGP , τ_m e V_G . A escolha é feita através de uma amostra aleatória de uma distribuição normal, isto é, cada paciente é gerado com parâmetros diferentes, evidenciando o caráter de variabilidade interpaciente dos parâmetros e tornando a simulação mais próxima da realidade. O valor da média da distribuição para cada parâmetro foi escolhida através dos valores mostrados em Kanderian et al. (2012). Esses valores e os respectivos desvios padrão são apresentados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Médias e desvios padrão das distribuições normais utilizadas para gerar os parâmetros dos pacientes virtuais do modelo IVP.

	τ_1	τ_2	C_I	p_2	S_I	GEZI	EGP	τ_m	V_G
μ	49,0	47,0	2010,0	$1,06 \cdot 10^{-6}$	$8,11 \cdot 10^{-4}$	$2,20 \cdot 10^{-3}$	1,33	40,5	253,0
σ	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$	$\frac{0,15\mu}{3}$

Fonte – Adaptado de Kanderian et al. (2012).

Para uma distribuição normal qualquer, a chance de um valor se encontrar no intervalo entre $\mu - 3\sigma$ e $\mu + 3\sigma$ é de, aproximadamente, 99,73%. Assim, escolher $\sigma = \frac{0,15\mu}{3}$

possibilita que os parâmetros sejam distribuídos em torno de suas respectivas médias a uma distância de, no máximo, 15% do valor da própria média.

Além de levar em consideração a variabilidade interpaciente, o algoritmo desenvolvido também conta com variabilidade intrapaciente. Como exposto em Sala-Mira et al. (2017), as fontes de variabilidade fisiológica não são bem compreendidas. Existe variabilidade na absorção subcutânea de insulina (HAIDAR et al., 2013), na sensibilidade a insulina devido a ritmos circadianos (SCHEINER; BOYER, 2005) e até alterações fisiológicas relacionadas a ciclos menstruais em mulheres (JOLLY et al., 2003). As variações realizadas pelo algoritmo proposto são feitas da seguinte forma: cada parâmetro é atualizado a cada iteração do código seguindo uma amplitude e período de variação, de acordo com a Equação 5.1.

$$p_i(t) = p_i(0) \left[1 + A_i \operatorname{sen} \left(\frac{2\pi t}{\tau_i} \right) \right], \quad (5.1)$$

onde $p_i(t)$ representa o parâmetro i no instante t , $p_i(0)$ representa o parâmetro i no instante $t = 0$, ou seja, o valor inicial do parâmetro. A_i e τ_i representam a amplitude e período de variação do parâmetro i , respectivamente, e t representa o instante de tempo. Dessa forma, cada parâmetro varia de forma senoidal em torno do seu valor inicial com amplitude A_i e período τ_i . Um exemplo de como essa variação ocorre ao longo da simulação é mostrado na Figura 5.1.

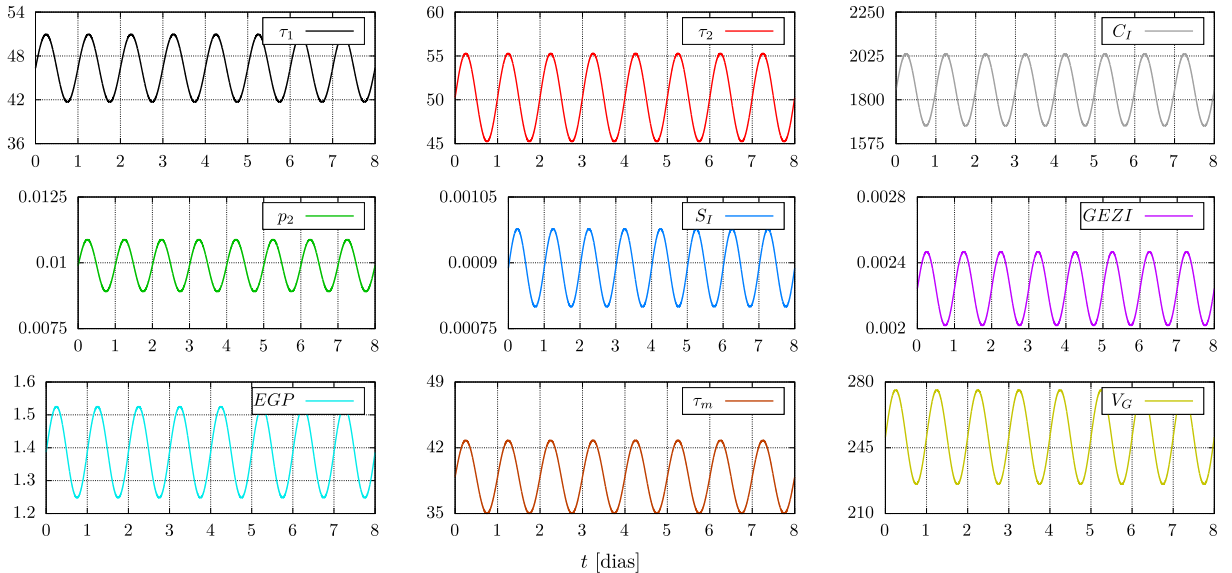


Figura 5.1 – Exemplo de variação dos parâmetros do modelo IVP ao longo da simulação.

A escolha tanto dos desvios padrão da geração dos parâmetros quanto das amplitudes e períodos da variação dos parâmetros foi realizada de forma heurística com o intuito único de introduzir na simulação a variabilidade inter e intrapaciente e testar a

robustez do controlador, sem necessariamente haver relação ou justificativa fisiológica para os valores utilizados. A Tabela 5.2 resume os dados.

Tabela 5.2 – Amplitudes e períodos utilizados para variar os parâmetros dos pacientes virtuais do modelo IVP.

	τ_1	τ_2	C_I	p_2	S_I	GEZI	EGP	τ_m	V_G
A	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
τ	24h	24h	24h	24h	24h	24h	24h	24h	24h

Fonte – Elaborado pelo autor.

5.2 Geração de Refeições

As refeições são geradas de maneira semelhante aos parâmetros do paciente, utilizando amostras aleatórias de distribuições normais. Nesse caso, a quantidade de carboidrato por refeição foi baseada no Manual de Contagem de Carboidratos para Pessoas com Diabetes da SBD (SBD, 2016). Foram consideradas as seguintes refeições como base para realizar a simulação:

- Café da manhã
 - 1 café com leite sem açúcar: 7g
 - 1 pão francês com manteiga, queijo e presunto: 28g
 - 1 fatia grande de melão: 7g
 - Total: 42g
- Almoço
 - Feijão preto cozido: 12g
 - Arroz branco cozido: 13g
 - Farofa: 24g
 - Carne assada: 0g
 - Suco de maracujá com açúcar: 17g
 - Total: 66g
- Jantar
 - Sopa de legumes com carne: 16g
 - 1 pão francês com manteiga: 28g
 - 1 café com leite sem açúcar: 7g
 - Total: 51g

As refeições foram determinadas de maneira a servirem como referência para a contagem de quantidade de carboidrato por refeição e, por isso, não fazem necessariamente parte de uma dieta voltada para pessoas diabéticas. Seguindo a mesma lógica aplicada para determinação dos desvios padrão da geração dos pacientes virtuais, para a quantidade de carboidratos por refeição foi considerado que a variação é de, no máximo, 25% em torno do valor da média. Esses valores e aqueles referentes aos horários de café da manhã, almoço e jantar são apresentados na Tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Médias e desvios padrão para as quantidades de carboidrato e horários das refeições.

	Café da Manhã	Almoço	Jantar
Quantidade de	$\mu = 42g$	$\mu = 66g$	$\mu = 51g$
Carboidrato	$\sigma = 3,5g$	$\sigma = 5,5g$	$\sigma = 4,25g$
Horário da	$\mu = 7h30$	$\mu = 12h30$	$\mu = 19h30$
Refeição	$\sigma = 30min$	$\sigma = 30min$	$\sigma = 30min$

Fonte – Elaborado pelo autor.

5.3 Controlador

Os controladores a serem utilizados nas simulações seguem as leis de controle mostradas nas Equações 4.3 e 4.15 para linearização por realimentação e modos deslizantes, respectivamente. Em concordância com o que já foi exposto, é considerado que os controladores não têm conhecimento sobre a dinâmica do sistema, ou seja, que se trata de um controle não-baseado no modelo (*non-model-based control*) que – como descrito anteriormente – tem aspectos compatíveis com o problema em questão. Com isso, para ambos os controladores, tem-se os termos $\hat{f} = 0$ e $\hat{b} = 1$. A variável x representa o estado G (a concentração de glicose no sangue) e x_d representa a glicemia desejada. Por fim, a frequência de aquisição de glicemia e de atuação do sinal de controle, em todos os testes, foi de 1 vez a cada 5 minutos, compatível com os CGM's comerciais.

Para os dois controladores testados é utilizada a mesma estrutura de RBF, isto é, a mesma quantidade de neurônios, a mesma função de base radial, os mesmos centros e larguras e o mesmos valores para inicialização dos pesos. No total foram utilizados 11 neurônios. A função de base radial escolhida é a curva gaussiana, apresentada na Equação 5.2. Os centros e larguras das funções são mostrados na Tabela 5.4. Além disso, o gráfico de sua disposição em torno de $\tilde{x} = 0$ é mostrado na Figura 5.2. Em relação ao

valor inicial dos pesos, todos são inicializados como zero, ou seja, $\mathbf{w}(0) = \mathbf{0}$.

$$\varphi(\tilde{x}) = \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\tilde{x} - c}{l} \right)^2 \right]. \quad (5.2)$$

Tabela 5.4 – Centros e larguras das funções de base radial.

	φ_1	φ_2	φ_3	φ_4	φ_5	φ_6	φ_7	φ_8	φ_9	φ_{10}	φ_{11}
Centro (c)	-25,0	-10,0	-8,0	-5,0	-2,0	0,0	5,0	10,0	20,0	40,0	100,0
Largura (l)	20,0	15,0	10,0	8,0	5,0	5,0	5,0	20,0	40,0	100,0	200,0

Fonte – Elaborado pelo autor.

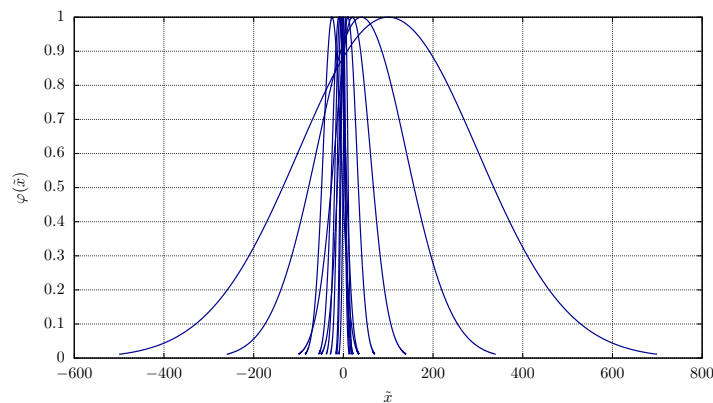


Figura 5.2 – Disposição das funções de base radial em relação ao erro de rastreamento.

5.4 Simulações

Para todos os testes realizados, os valores das métricas utilizadas para avaliar a eficiência dos controladores propostos estão presentes na Tabela 1.2 (para meta glicêmica), na Tabela 1.3 (para tempo no alvo) e os valores citados anteriormente de variabilidade glicêmica. Ao fim de cada simulação é gerado um relatório contendo os dados utilizados para analisar o comportamento do controlador. Foram calculadas a glicemia média geral e para os períodos diurno e noturno separados; o desvio padrão e o coeficiente de variação gerais e para os períodos diurno e noturno separados; a insulina injetada por dia média geral e para os períodos diurno e noturno separados; o tempo médio passado em cada regime glicêmico (tempo no alvo) e a quantidade de pacientes que entrou em cada regime.

Além disso, o relatório apresenta os maiores e menores valores de média glicêmica, desvio padrão e coeficiente de variação registrados, assim como os maiores picos hipo e hiperglicêmicos. Foi considerado que o período diurno começa as 6h e termina as 22h. Por fim, como será explicado adiante, os primeiros 3 dias de cada simulação são destinados ao

treinamento da rede neural, portanto, os dados para análise são coletados a partir do dia 4 da simulação, ou seja, só o regime permanente, com a rede neural já treinada.

Parte I

Na primeira parte dos testes realizados, foram simulados 200 pacientes virtuais por um período de 7 dias com refeições de café da manhã, almoço e jantar. Para os dois controladores, os primeiros 3 dias foram de aprendizagem mais rápida seguido de 4 dias de aprendizagem mais lenta. Isso se deve ao fato de que os controladores não têm conhecimento algum do sistema, então a rede neural precisa treinar mais rapidamente no início para, depois de ter aprendido as nuances da dinâmica, diminuir o treinamento, evitando episódios hipo ou hiperglicêmicos. Assim, o parâmetro de aprendizagem η foi variado de acordo com a Equação 5.3.

$$\eta = \begin{cases} 0,5, & \text{no dia 1.} \\ 0,1, & \text{nos dias 2 e 3.} \\ 0,05, & \text{nos dias 4 a 7.} \end{cases} \quad (5.3)$$

Linearização por Realimentação + RBF

Para a simulação do controlador utilizando a técnica de linearização por realimentação com o compensador de rede neural do tipo RBF e algoritmo de projeção foi escolhido $x_d = 110$ mg/dL para o valor desejado de glicemia, $\dot{x}_d = 0$ para o valor desejado da variação da glicemia, $\lambda = 1$ para o ganho do controlador, e $\mu = 30000$ para o limite superior da norma euclidiana do vetor de pesos, necessário para implementação do algoritmo de projeção como descrito na Equação 4.14. Os resultados da simulação são apresentados nas Tabelas 5.5 e 5.6 e 5.7.

Tabela 5.5 – Médias de glicemia, desvio padrão, coeficiente de variação e insulina injetada por dia para os 200 pacientes (FBL).

	[mg/dL]		[U]
Glicemia média	115,97 (31,27) : 26,96%	Insulina 24h média	47,26 (3,15)
Durante o dia	124,70 (32,79) : 26,29%	Durante o dia	33,59 (1,98)
Durante a noite	98,50 (18,12) : 18,39%	Durante a noite	13,67 (1,35)

Formato – Média (Desvio Padrão) : Coeficiente de Variação %

Fonte – Elaborado pelo autor.

Os dados das Tabelas 5.5 e 5.6 mostram que, de fato, a glicemia média é menor durante a noite já que o paciente passa um longo período sem se alimentar. Conseqüentemente, há uma exigência menor de injeção de insulina. Também, os valores médios de desvio padrão e coeficiente de variação para glicemia foram abaixo dos valores de referência

Tabela 5.6 – Tempo no alvo (com valores de referência) e quantidade de pacientes por regime (FBL).

Regime	[mg/dL]	Tempo no Alvo [%]		Quantidade de Pacientes
Hiperglicemia Severa	> 250	0,00 (0,00)	< 5%	0
Hiperglicemia Moderada	> 180	2,85 (1,79)	< 25%	189
Normoglicemia	70 – 180	97,14 (1,79)	> 70%	11
Hipoglicemia Moderada	< 70	0,01 (0,07)	< 4%	2
Hipoglicemia Severa	< 54	0,00 (0,00)	< 1%	0

Fonte – Elaborado pelo autor.

máximos de 50 mg/dL e 36%, respectivamente. O tempo no alvo para cada regime glicêmico também foi de acordo com os valores de referência. Além disso, nenhum dos 200 pacientes entrou nos regimes de hipo ou hiperglicemia severos e somente 2 pacientes apresentaram hipoglicemia moderada, representando cerca de 0,01% do tempo da simulação. Esse resultado demonstra que o controlador atuou de maneira eficiente no que diz respeito a manter a normoglicemia evitando eventos hipoglicêmicos.

Em comparação com outro trabalho que investigou a utilização de redes neurais no controle glicêmico, Allam et al. (2012) utilizaram uma RNN em conjunto com *fuzzy* para um paciente virtual do modelo Hovorka e obteve uma glicemia média de 123,96 mg/dL. Além disso, registrou 14,2%, 84,31% e 0,65% de tempo médio em hiperglicemia moderada, normoglicemia e hipoglicemia moderada, respectivamente. Em Turksoy et al. (2017), onde 7 pacientes reais foram testados com um controlador que não necessitava de anúncio de refeição, foram registrados 5,8%, 21,5%, 70,6%, 1,9% e 0,3% de tempo médio em hiperglicemia severa, moderada, normoglicemia, hipoglicemia moderada e severa, respectivamente. Com isso, o controlador proposto – apesar de ter sido testado em um modelo simplificado – demonstra capacidade em melhorar a regulação glicêmica em pacientes com DM1.

Tabela 5.7 – Maiores e menores valores de glicemia média, desvio padrão, coeficiente de variação e picos glicêmicos entre os 200 pacientes (FBL).

Glicemia Média [mg/dL]	DP [mg/dL]	CV [%]	Pico [mg/dL]
123,39 (Paciente 150)	36,36 (Paciente 3)	31,03 (Paciente 45)	224,47 (Paciente 76)
107,92 (Paciente 26)	25,94 (Paciente 141)	22,91 (Paciente 141)	69,41 (Paciente 26)

DP: desvio padrão. CV: coeficiente de variação.

Fonte – Elaborado pelo autor.

Na Tabela 5.7, é possível observar que, mesmo para os valores extremos de desvio padrão e coeficiente de variação, ambos permaneceram abaixo dos valores de referência

máximos. O maior pico hipoglicêmico registrado foi de 69,41 mg/dL para o paciente 76, evidenciando que – mesmo entrando no regime de hipoglicemia moderada – o valor foi muito próximo do limiar com a normoglicemia (70 mg/dL). O resultado mostra que o controlador por linearização por realimentação com rede neural do tipo RBF e algoritmo de projeção conseguiu atender, de forma eficiente, todos os critérios para o controle de regulação glicêmica estipulados, isto é, todas as métricas analisadas estiveram de acordo com os valores de referência apresentados anteriormente e estabelecidos nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019).

Modos Deslizantes + RBF

Para a simulação do controlador utilizando a técnica de modos deslizantes com o compensador de rede neural do tipo RBF foi escolhido $x_d = 120$ mg/dL para o valor desejado de glicemia, $\dot{x}_d = 0$ para o valor desejado da variação da glicemia e $\kappa = 1$ para o ganho do controlador. O valor mais elevado de glicemia desejada, em comparação com a técnica de linearização por realimentação, foi escolhido porque o controlador por modos deslizantes (com o valor de referência de 120 mg/dL) apresentou melhor desempenho em relação a evitar hipoglicemia quando comparado com outros valores de referência. Os resultados da simulação são apresentados nas Tabelas 5.8 e 5.9 e 5.10.

Note que, apesar de a técnica de modos deslizantes garantir a estabilidade sem a necessidade de um compensador, o controlador é projetado com a rede neural RBF. Isso se deve pelo fato de que o controlador não tem conhecimento do sistema e, conseqüentemente, a incerteza é muito alta. Assim, o termo de ganho κ não consegue (por si só) guiar o erro de rastreamento de maneira adequada e, portanto, se faz necessária a utilização de um compensador para garantir que o controlador seja adaptativo o suficiente para lidar com as não linearidades, o atraso, a dinâmica não modelada e a incerteza do sistema. A mesma lógica é utilizada na *Parte II* dos testes realizados.

Tabela 5.8 – Médias de glicemia, desvio padrão, coeficiente de variação e insulina injetada por dia para os 200 pacientes (SMC).

	[mg/dL]		[U]
Glicemia média	115,19 (32,43) : 28,15%	Insulina 24h média	47,71 (4,19)
Durante o dia	124,59 (34,03) : 27,31%	Durante o dia	34,36 (2,81)
Durante a noite	96,39 (17,67) : 18,33%	Durante a noite	13,35 (1,60)

Formato – Média (Desvio Padrão) : Coeficiente de Variação %

Fonte – Elaborado pelo autor.

Tabela 5.9 – Tempo no alvo (com valores de referência) e quantidade de pacientes por regime (SMC).

Regime	[mg/dL]	Tempo no Alvo [%]		Quantidade de Pacientes
Hiperglicemia Severa	> 250	0,00 (0,00)	< 5%	0
Hiperglicemia Moderada	> 180	2,69 (1,44)	< 25%	194
Normoglicemia	70 – 180	97,31 (1,44)	> 70%	6
Hipoglicemia Moderada	< 70	0,00 (0,00)	< 4%	0
Hipoglicemia Severa	< 54	0,00 (0,00)	< 1%	0

Fonte – Elaborado pelo autor.

Assim como no caso anterior, os valores médios apresentados nas Tabelas 5.8 e 5.9 de desvio padrão e coeficiente de variação para glicemia ficaram abaixo dos valores de referência máximos. O tempo no alvo para cada regime glicêmico também ficou de acordo com os valores de referência. Além disso, nenhum dos 200 pacientes entrou nos regimes de hipo ou hiperglicemia severos e, diferentemente do caso anterior, nenhum paciente apresentou hipoglicemia moderada, ou seja, não houve qualquer momento da simulação em que um paciente esteve com glicemia abaixo de 70 mg/dL. O resultado mostra que o controlador conseguiu, eficientemente, manter a normoglicemia evitando eventos hipoglicêmicos, melhor até do que a técnica de linearização por realimentação.

Em Sala-Mira et al. (2019) a técnica de modos deslizantes foi utilizada para detectar ingestão de alimentos em conjunto com um controlador PD. Nesse caso, a simulação foi realizada através do T1DMS e resultou – em testes sem anúncio de alimentação – em uma glicemia média de 146,69 mg/dL. Ainda, a simulação registrou 2,73%, 22,51%, 77,46%, 0,03% e 0,01% de tempo médio em hiperglicemia severa, moderada, normoglicemia, hipoglicemia moderada e severa, respectivamente. Em outro trabalho que investigou o controle de glicemia sem anúncio de refeição no simulador T1DMS, Sanz et al. (2020) utilizaram um controlador *feedforward* com observador de perturbação e obtiveram uma glicemia média de 144 mg/dL. Ademais, registrou 1,3% e 80% de tempo médio em hiperglicemia severa e normoglicemia, respectivamente. Apesar de ter sido testado em um modelo simplificado, essas comparações mostram que o controlador analisado (assim como no caso anterior) tem capacidade de melhorar a regulação glicêmica em pacientes com DM1.

Tabela 5.10 – Maiores e menores valores de glicemia média, desvio padrão, coeficiente de variação e picos glicêmicos entre os 200 pacientes (SMC).

Glicemia Média [mg/dL]	DP [mg/dL]	CV [%]	Pico [mg/dL]
118,74 (Paciente 107)	36,67 (Paciente 132)	32,02 (Paciente 132)	222,39 (Paciente 170)
111,02 (Paciente 58)	27,72 (Paciente 39)	23,68 (Paciente 39)	70,04 (Paciente 184)

DP: desvio padrão. CV: coeficiente de variação.

Fonte – Elaborado pelo autor.

Da mesma forma que no caso anterior, o desvio padrão e coeficiente de variação apresentados na Tabela 5.10 permaneceram abaixo dos valores de referência máximos. Além disso, o maior pico hipoglicêmico registrado também foi próximo do limiar com a normoglicemia, porém, neste caso, o valor foi de 70,04 mg/dL. Com isso, o controlador por modos deslizantes com rede neural do tipo RBF também conseguiu atender os critérios de métricas previamente estabelecidos.

No geral, os dois controladores apresentaram desempenhos bastante similares em relação às médias glicêmicas, desvio padrão, coeficiente de variação e insulina injetada por dia, com a técnica de linearização por realimentação sendo um pouco superior. O mesmo pode ser dito quanto ao tempo no alvo, porém, nesse caso, a técnica de modos deslizantes foi um pouco superior. No tocante aos maiores e menores valores de glicemia média, desvio padrão, coeficiente de variação e picos glicêmicos o resultado também foi bastante similar com uma pequena vantagem para a técnica de linearização por realimentação no caso do DP e CV e desvantagem no caso dos valores de pico de glicemia, onde a técnica de modos deslizantes se saiu melhor. Por fim, para melhor visualização dos resultados, são apresentados os gráficos de variação de glicemia e sinal de controle com o tempo e o gráfico da quantidade de carboidrato por refeição para um paciente de cada caso.

Para o controlador por linearização por realimentação são apresentados os gráficos do paciente 141 que teve os menores valores de DP e CV. Já para o controlador por modos deslizantes são apresentados os gráficos do paciente 132 que teve o maiores valores de DP e CV. Esses dois pacientes foram escolhidos por representarem resultados extremos da simulação de cada controlador.

A Figura 5.3 mostra que o controlador (que, nesse caso, é por linearização por realimentação) teve um desempenho ideal, isto é, se manteve no regime de normoglicemia durante todo o tempo analisado (a partir do quarto dia). O oitavo e último dia foi simulado sem refeição, com o objetivo de avaliar se a lei de controle proposta realmente leva o sistema para o estado desejado. Assim, é possível visualizar que a glicemia tende para o valor desejado que, nesse caso, é de 110 mg/dL. Na Figura 5.4 pode-se visualizar uma anormalidade nas refeições administradas. No segundo e quarto dias as refeições de café

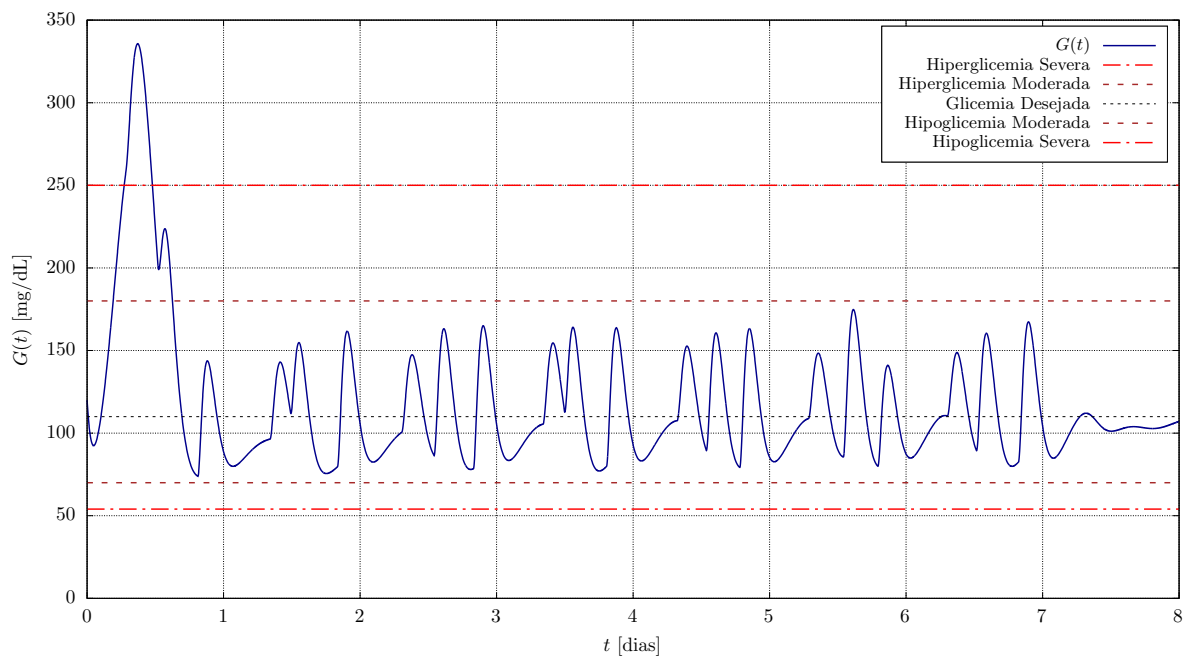


Figura 5.3 – Variação da glicemia em função do tempo para o paciente 141 (FBL).

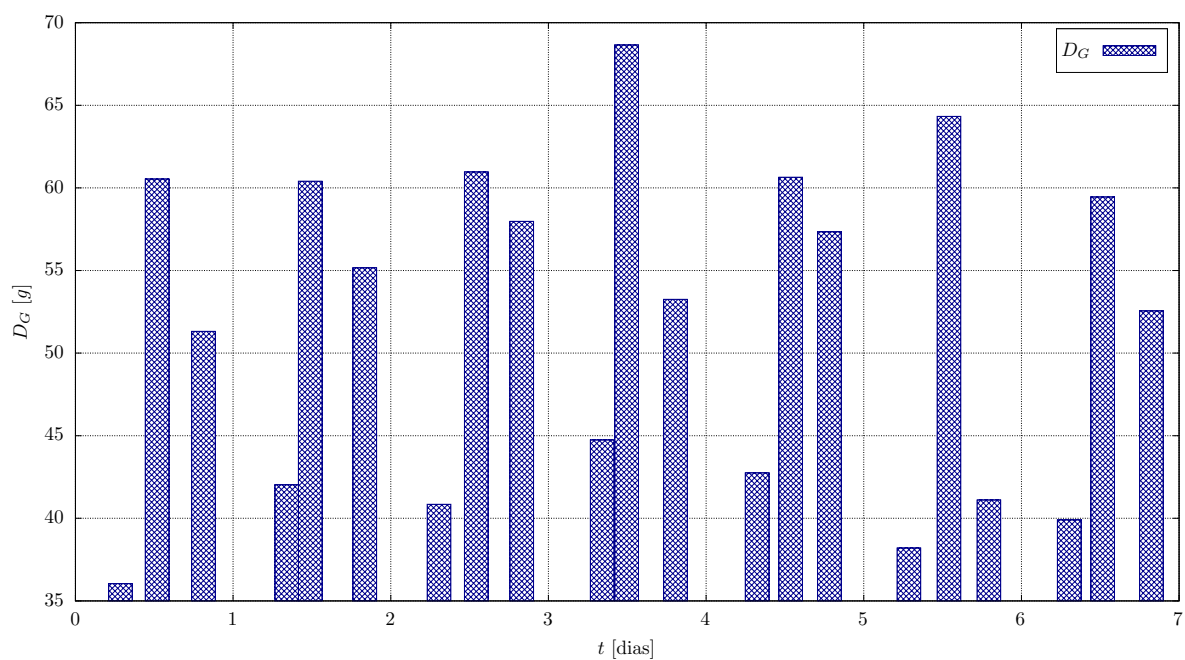


Figura 5.4 – Quantidade de carboidrato ingerido em cada refeição para o paciente 141 (FBL).

da manhã e almoço foram ingeridas praticamente uma seguida da outra. Mesmo com essa ingestão irregular, o controlador conseguiu regular a glicemia do paciente de forma eficiente, evitando eventos hipo ou hiperglicêmicos.

Na Figura 5.5 pode-se notar que o controlador age de forma similar às infusões de insulina tradicionais, ou seja, com injeções basal e bolus. Entre as refeições são administradas doses de insulina quase constantes, análogas a injeção basal. Quando o controlador

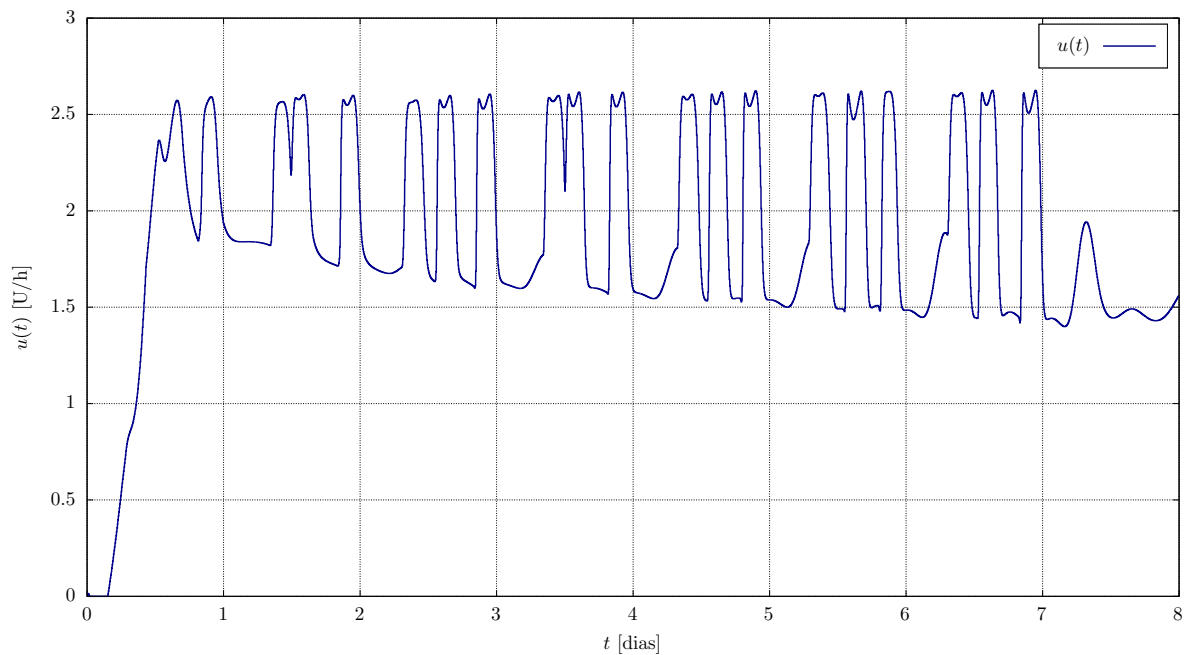


Figura 5.5 – Sinal de controle em função do tempo para o paciente 141 (FBL).

percebe a ingestão de alimentos devido ao crescimento da concentração de glicose no sangue administra altas doses de insulina, análogas a injeção bolus. Além disso, é possível perceber que a injeção entre refeições tende a diminuir com tempo, evidenciando que o controlador aprende, com o tempo, a injetar menos insulina e de forma mais eficiente.

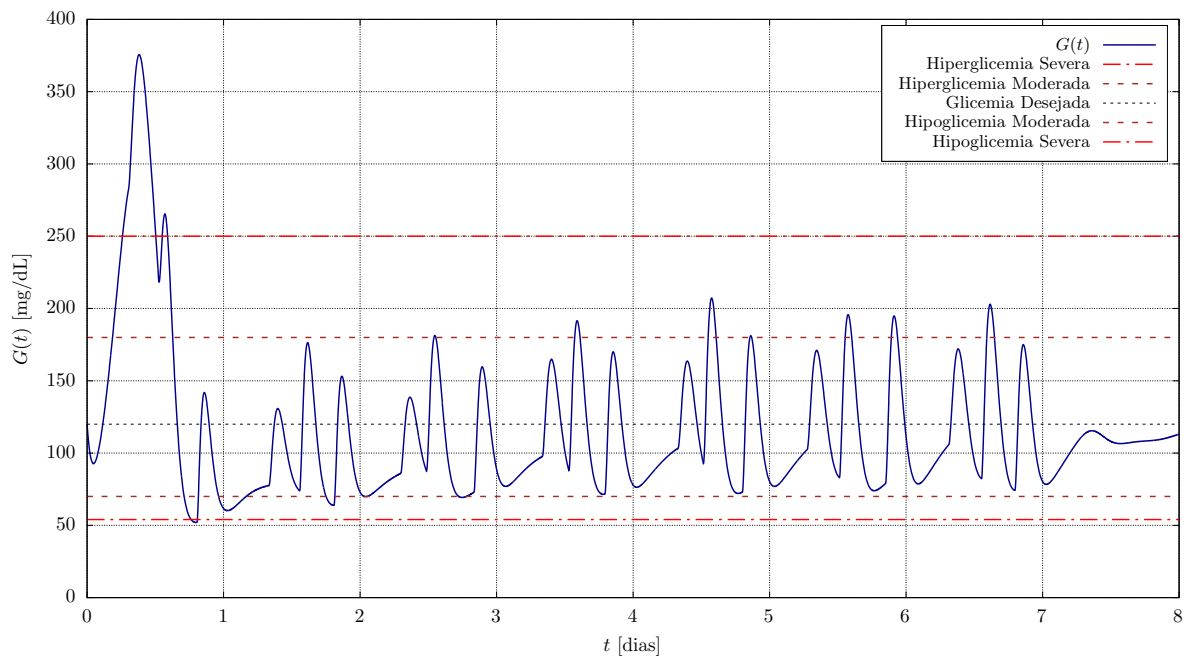


Figura 5.6 – Variação da glicemia em função do tempo para o paciente 132 (SMC).

A Figura 5.6 mostra que o controlador (que, nesse caso, é por modos deslizantes) não teve um desempenho ideal. Apesar de ter evitado entrar em regime hipoglicêmico, entrou

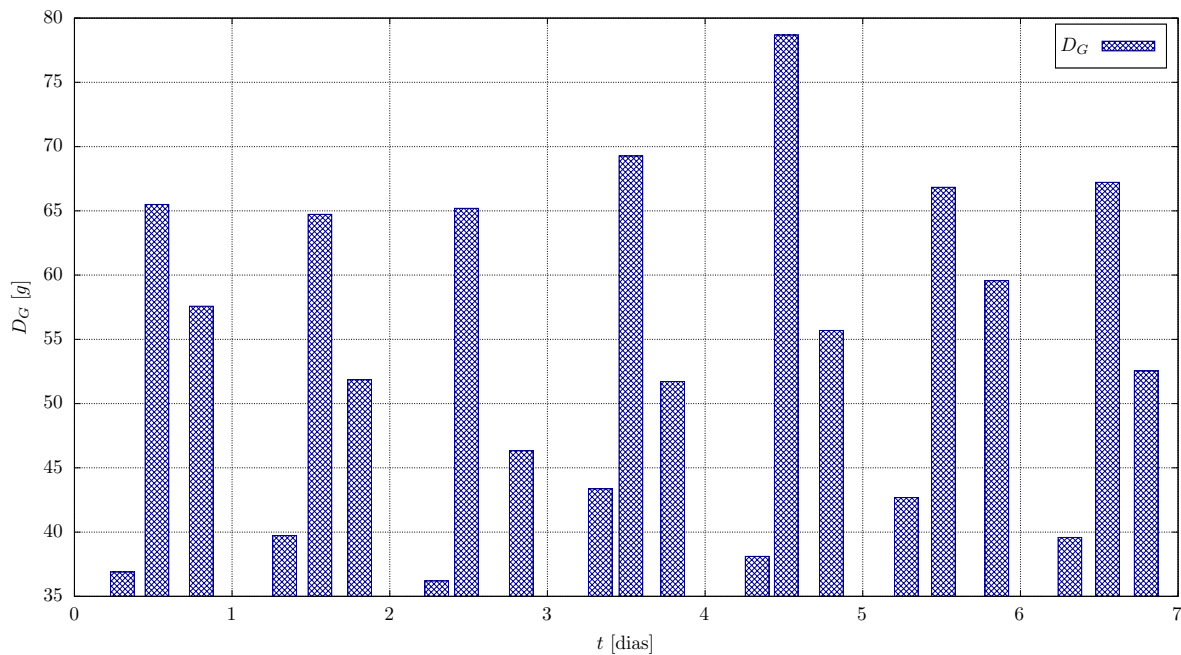


Figura 5.7 – Quantidade de carboidrato ingerido em cada refeição para o paciente 132 (SMC).

diversas vezes no regime de hiperglicemia moderada, evidenciando que a administração de insulina poderia ter ocorrido de forma mais eficaz. Assim como no caso anterior, a lei de controle tende a levar o sistema ao estado desejado (nesse caso 120 mg/dL) no oitavo dia de simulação.

As refeições mostradas na Figura 5.7 sugerem que o comportamento indesejado do controlador pode ter sido devido a grande disparidade na quantidade de carboidrato entre as refeições de café da manhã e almoço nos três primeiros dias, ou seja, justamente no período de aprendizagem mais intensa da rede neural. Essa diferença pode ter levado os pesos da rede neural para valores não ótimos, fazendo com que ela não conseguisse prever a dinâmica do sistema de maneira adequada e, conseqüentemente, não injetando insulina de maneira a evitar os episódios hiperglicêmicos. Mesmo com o comportamento irregular, o controlador conseguiu um bom desempenho, permanecendo no regime de normoglicemia durante quase toda a simulação e evitando a hipoglicemia.

Na Figura 5.8 vale destacar que, apesar de a lei de controle ter agido de forma similar às infusões de insulina tradicionais, ela diferiu em relação àquela apresentada no caso do controlador por linearização por realimentação. É possível perceber que, nesse caso, as injeções entre refeições não são quase constantes como são na Figura 5.5, e sim com aspecto ondulatório. Além disso, as injeções bolus são suaves e com picos arredondados, diferentemente do caso anterior. Essas diferenças evidenciam que as estratégias de controle utilizadas geram perfis de sinais de controle diferentes mas que, mesmo assim, conseguem cumprir o objetivo proposto de regulação glicêmica.

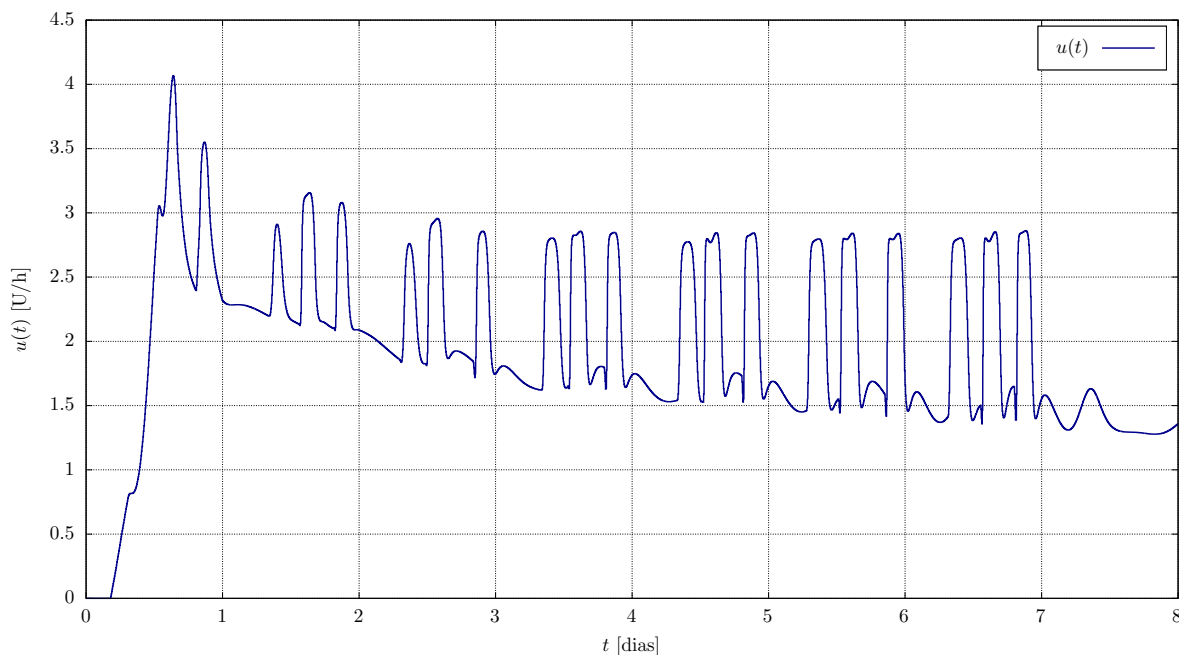


Figura 5.8 – Sinal de controle em função do tempo para o paciente 132 (SMC).

Por fim, para o modelo de regulação da concentração de glicose utilizado (IVP), os resultados dos controladores propostos foram bastante similares, com diferenças pontuais de desempenho que podem ser atribuídas às diferenças de parâmetros entre os pacientes e à geração de refeições de cada simulação. Dessa forma, é considerado que os controladores tiveram desempenhos equivalentes. Em seguida, são realizadas simulações para avaliar o comportamento dos controladores a longo prazo.

Parte II

Na segunda parte dos testes realizados foi simulado 1 paciente virtual por um período de 63 dias com refeições de café da manhã, almoço e jantar. O intuito desse teste é de analisar o desempenho dos controladores propostos a longo prazo, ou seja, como eles se comportam funcionando por vários dias sem que haja intervenção humana. Analogamente, para os dois controladores, os primeiros 3 dias foram de aprendizagem mais rápida seguido de 60 dias de aprendizagem mais lenta.

Para facilitar a visualização dos dados (devido à grande quantidade de dias simulados) foi criado um gráfico de perfil glicêmico similar ao AGP (*Ambulatory Glucose Profile*). O AGP é um gráfico gerado pelo *software*¹ gratuito da empresa *FreeStyle* chamado *LibreView*[®]. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o AGP é o padrão-ouro de gráfico para análise da glicemia média, variabilidade glicêmica (através do intervalo interquartil), dos riscos de hipoglicemia por horário do dia e das glicemias antes e depois

¹ Disponível em: <<https://www.freestyle.abbott/br-pt/plataformas-digitais-e-apps/libreview.html>>. Acesso em 24 abr. 2021.

de refeições (SBD, 2019).

O perfil glicêmico criado neste trabalho tenta emular um AGP para a situação de uma simulação computacional. Além disso, foi criado, também, um gráfico de perfil de infusão de insulina nos mesmos moldes do AGP. Nesse caso, o objetivo é analisar o comportamento de injeção de insulina do controlador ao longo do dia.

Linearização por Realimentação + RBF

Da mesma forma como na *Parte I* dos testes, foi escolhido $x_d = 110$ mg/dL para o valor desejado de glicemia, $\dot{x}_d = 0$ para o valor desejado da variação da glicemia, $\lambda = 1$ para o ganho do controlador, e $\mu = 30000$ para o limite superior da norma euclidiana do vetor de pesos. A taxa de aprendizagem η foi variada da mesma maneira que apresentada na Equação 5.3. Os gráficos de perfil glicêmico e de infusão de insulina gerados podem ser visualizados nas Figuras 5.9 e 5.10, respectivamente. Além disso, a simulação registrou uma média de insulina injetada por dia de $44,02 \pm 0,62$ [U] e picos glicêmicos de 231,99 mg/dL (máximo) e 77,67 mg/dL (mínimo).

Glicemia Média [mg/dL]	Desvio-Padrão [mg/dL]	Coefficiente de Variação	Muito Baixo < 54 mg/dL	Baixo < 70 mg/dL	No Alvo 70 – 180 mg/dL	Alto > 180 mg/dL	Muito Alto > 250 mg/dL
118.92	31.64	26.61%	0.00%	0.00%	94.38%	5.62%	0.00%
	< 50.0*	< 36%*	< 1%*	< 4%*	> 70%*	< 25%*	< 5%*

* Valores de Referência

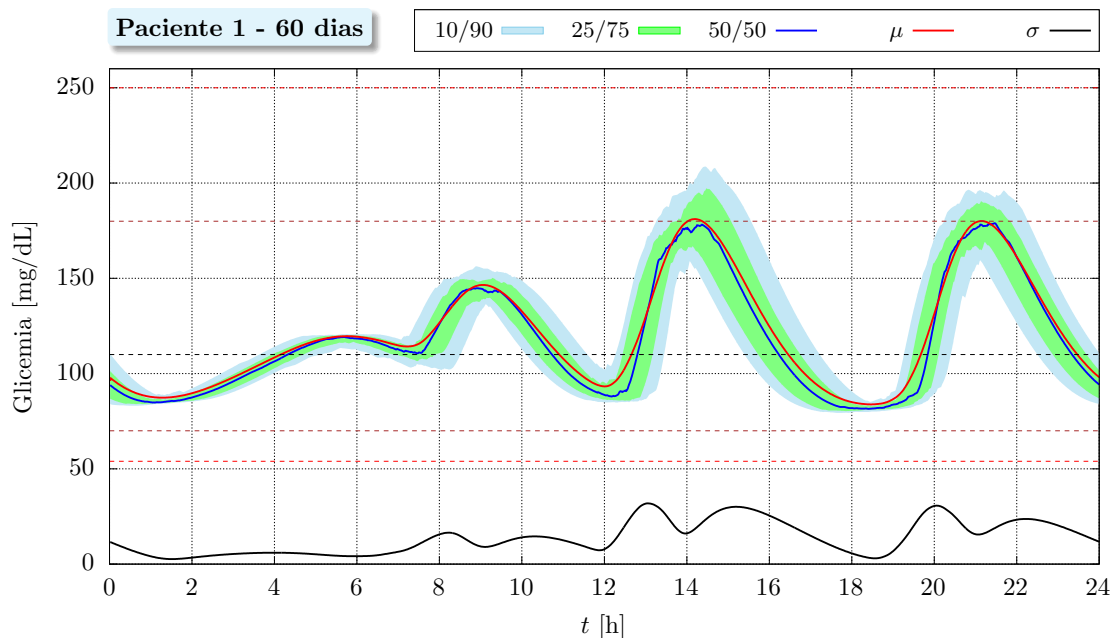


Figura 5.9 – Perfil glicêmico para o controlador FBL+RBF

O perfil glicêmico apresentado na Figura 5.9 mostra uma grande quantidade de dados que resumem muito bem a simulação. Primeiramente, são apresentadas a glicemia

média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Tanto o DP quanto o CV registrados foram abaixo dos valores de referência máximos que, inclusive, são informados no perfil. O perfil também indica o tempo no alvo para cada regime glicêmico, assim como os valores de referência, evidenciando que o resultado cumpriu os critérios de métrica estabelecidos. No gráfico, podem-se visualizar 3 curvas e duas regiões destacadas. A curva em vermelho representa o valor médio de glicemia para um horário específico, levando em consideração os valores de glicemia de todos os dias analisados naquele horário específico. A curva em preto representa o desvio padrão de glicemia para um horário específico, calculado com a mesma lógica que a média.

Já a curva azul e as regiões destacadas representam valores de percentil. Nesse caso, o percentil 50 (mediana) está representado na curva azul. Ou seja, metade dos valores registrados de glicemia para um horário específico está abaixo dessa curva enquanto a outra metade está acima. Os percentis 10/90 são representados pela região destacada em azul-claro, isto é, para um horário específico, 10% dos valores estão abaixo da região, 80% dos valores se encontram dentro da região e 10% dos valores estão acima da região. A mesma lógica vale para os percentis 25/75, também chamado de interquartil. Para melhor visualização dos valores de referência dos regimes são adicionadas linhas tracejadas paralelas ao eixo horizontal. Essas linhas correspondem aos valores de hiperglicemia severa, moderada, glicemia desejada, hipoglicemia moderada e severa (de cima para baixo, respectivamente).

Esses dados são pertinentes pois informam sobre os riscos de hipo e hiperglicemia por horário do dia, assim como apresentam uma melhor forma de visualizar quais horários do dia estão associados a valores altos ou baixos de glicemia. A curva com o desvio padrão auxilia na localização dos horários críticos. Primeiramente, é possível observar 6 valores de pico para o desvio padrão ao longo do dia. Isso ocorre por que a geração de refeição é feita de acordo com uma distribuição normal com uma janela de, aproximadamente, 3 horas. Então, ao longo dos 60 dias, o paciente se alimentou algumas vezes mais cedo e outras mais tarde, de acordo com essa janela de horário, fazendo com que aparecessem dois picos por refeição.

Os picos entre as 12h e 14h e as 20h apontam para informações pertinentes dos intervalos de percentil. Em ambos, pode-se observar que o valor da mediana está muito mais próximo dos valores de percentil 10 e 25 do que dos valores de percentil 75 e 90. Isso sugere que, nesses horários, os valores 50% mais baixos (abaixo da mediana) registrados foram muito próximos, enquanto os 50% mais altos (acima da mediana) foram bastante espaçados, culminando no alto valor de desvio padrão observado. É possível, então, concluir que esses horários estão associados aos picos glicêmicos pós-prandiais. Esse tipo de informação é muito importante e imprescindível para se ter um bom controle glicêmico, visto que os profissionais de saúde podem elaborar planos e metas com seus pacientes para lidarem

com maior segurança com esses horários do dia.

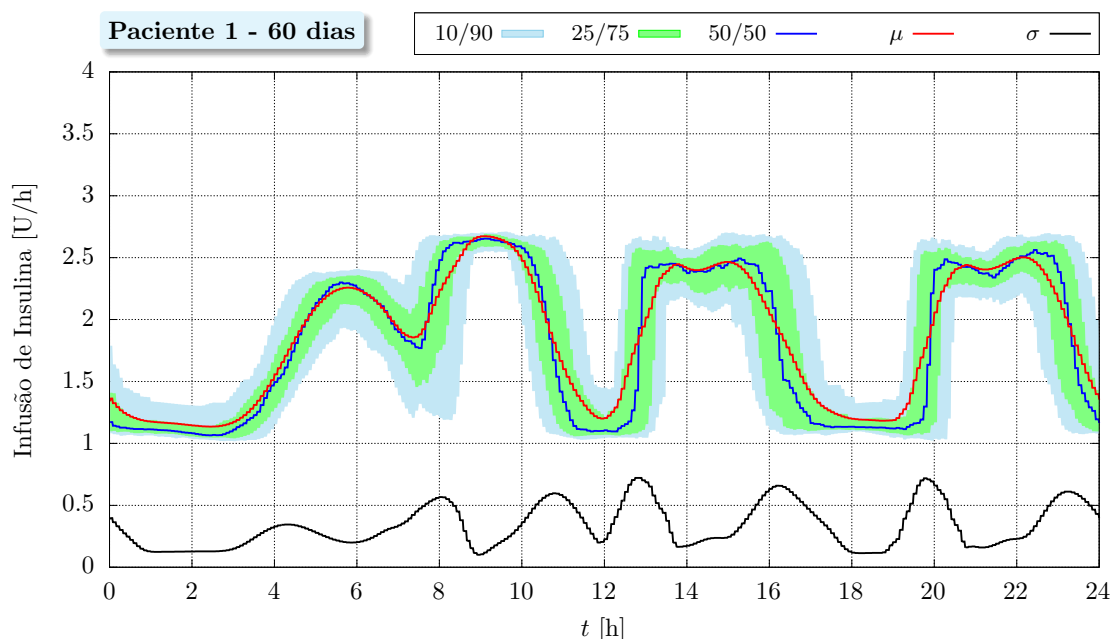


Figura 5.10 – Perfil de infusão de insulina para o controlador FBL+RBF

Em relação ao perfil da Figura 5.10, primeiramente, é preciso notar que o aspecto não contínuo das curvas é devido ao fato de que um valor novo de sinal de controle só é calculado a cada 5 min, ou seja, durante 5 min a injeção de insulina é constante, gerando o aspecto de funções degrau em sequência observado. Analogamente ao perfil anterior, as mesmas curvas e regiões são apresentadas. Nesse caso, o objetivo do perfil é que ele seja analisado em conjunto com o perfil glicêmico para observar quais horários do dia houve tendência em administrar insulina além do necessário, visando evitar episódios de hipoglicemia. Da mesma forma, analisar também em quais horários foi injetada insulina abaixo do suficiente, visando diminuir os picos de hiperglicemia.

Uma observação pertinente é que os valores máximos de desvio padrão para o perfil de infusão de insulina correspondem aos picos mencionados para o perfil glicêmico, mostrando que – nos horários do dia em que houve maior variação glicêmica – houve, também, maior variação de injeção de insulina. Essa informação evidencia que o aumento rápido de glicemia devido à ingestão de alimentos está associado à uma reação rápida e eficiente por parte do controlador, que injeta doses altas de insulina para compensar o futuro aumento de concentração de glicose no sangue. Dessa forma, novamente, é possível observar a capacidade da rede neural em aprender as nuances da dinâmica do sistema mesmo sem ter qualquer conhecimento prévio sobre ele.

Modos Deslizantes + RBF

Da mesma forma como na *Parte I* dos testes, foi escolhido $x_d = 120$ mg/dL para o valor desejado de glicemia, $\dot{x}_d = 0$ para o valor desejado da variação da glicemia e $\kappa = 1$ para o ganho do controlador. Já a taxa de aprendizagem η foi variada de maneira diferente. Até o sétimo dia η variou da mesma forma como apresentado na Equação 5.3. Porém, a partir do dia 8, foi preciso diminuir a taxa de aprendizagem para evitar que os pesos da rede neural variassem além do necessário e, conseqüentemente, prejudicassem o desempenho do controlador. A variação da taxa de aprendizagem ao longo da simulação é realizada de acordo com a Equação 5.4.

Note que, para o caso do controle por linearização por realimentação não foi necessário fazer essa alteração. Isso se deve pelo fato de que o algoritmo de projeção impõe um limite superior para a norma euclidiana do vetor de pesos, evitando o crescimento indesejado dos pesos sem a necessidade de diminuir a taxa de aprendizagem. Os gráficos de perfil glicêmico e de infusão de insulina gerados podem ser visualizados nas Figuras 5.11 e 5.12, respectivamente. Além disso, a simulação registrou uma média de insulina injetada por dia de $47,05 \pm 0,55$ [U] e picos glicêmicos de 218,25 mg/dL (máximo) e 74,78 mg/dL (mínimo).

$$\eta = \begin{cases} 0,5, & \text{no dia 1.} \\ 0,1, & \text{nos dias 2 e 3.} \\ 0,05, & \text{nos dias 4 a 7.} \\ 0,01, & \text{nos dias 8 a 63.} \end{cases} \quad (5.4)$$

Glicemia Média [mg/dL]	Desvio-Padrão [mg/dL]	Coefficiente de Variação	Muito Baixo < 54 mg/dL	Baixo < 70 mg/dL	No Alvo 70 – 180 mg/dL	Alto > 180 mg/dL	Muito Alto > 250 mg/dL
119.20	35.22	29.55%	0.00%	0.00%	93.67%	6.33%	0.00%
	< 50,0*	< 36%*	< 1%*	< 4%*	> 70%*	< 25%*	< 5%*

* Valores de Referência

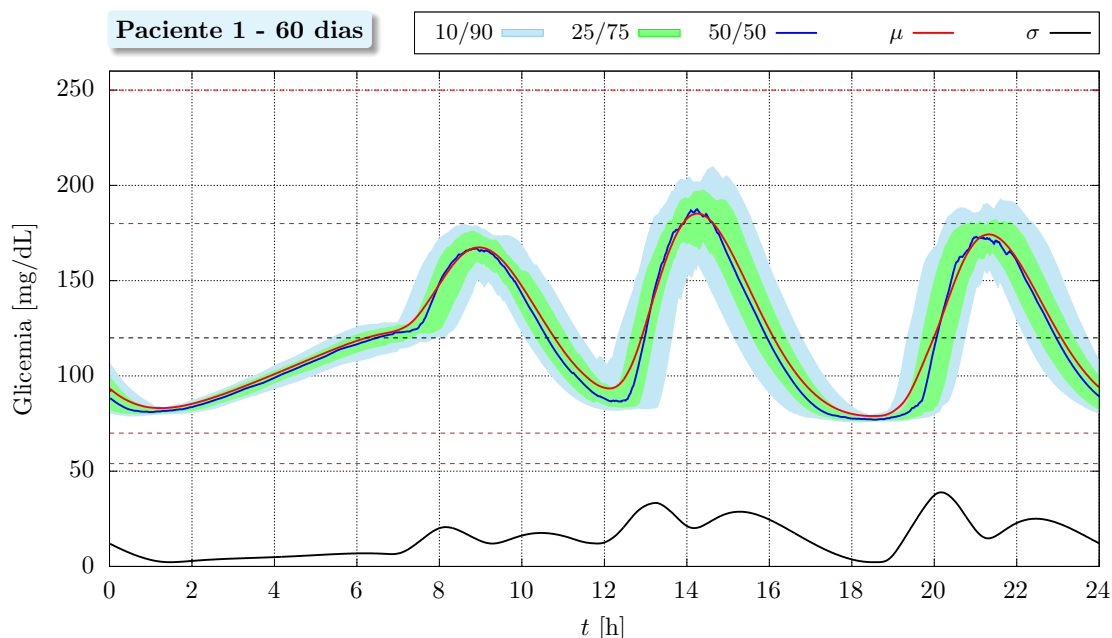


Figura 5.11 – Perfil glicêmico para o controlador SMC+RBF

O perfil glicêmico apresentado na Figura 5.11 mostra que os resultados da simulação atenderam aos critérios de métricas previamente estabelecidos. Analogamente ao caso anterior, pode-se observar os 6 picos na curva do desvio padrão, com os maiores sendo, aproximadamente, nos mesmos horários: entre as 12h e 14h e as 20h. Outra informação importante do perfil glicêmico é a faixa de glicemia por horário do dia. Por exemplo, para os picos correspondentes às refeições de almoço e jantar, os perfis de ambos os controladores apresentaram faixas de glicemia muito similares. Porém, para o café da manhã, é possível notar que a técnica de linearização por realimentação teve um desempenho superior, com 90% dos valores registrados estando abaixo de 160 mg/dL enquanto, para a técnica de modos deslizantes, esse valor foi por volta de 180 mg/dL.

Ademais, apesar de ter registrado um pico hiperglicêmico mais baixo, o controlador SMC apresentou glicemia média, desvio padrão e coeficiente de variação mais altos do que o FBL. O tempo no alvo também foi menor para o caso do controlador SMC. Esses resultados sugerem que, a longo prazo, o controlador por linearização por realimentação com rede neural RBF e algoritmo de projeção tende a apresentar um desempenho melhor. Essa diferença de performance pode ser creditada ao algoritmo de projeção que garantiu estabilidade na atualização do vetor de pesos ao longo de toda simulação sem que fosse necessária a alteração da taxa de aprendizagem.

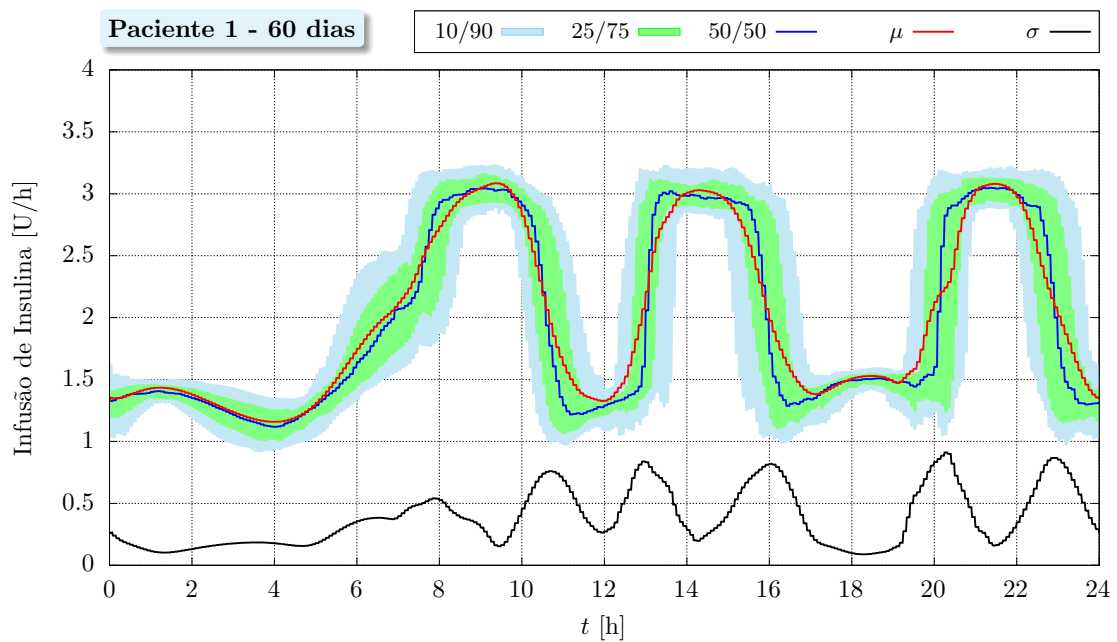


Figura 5.12 – Perfil de infusão de insulina para o controlador SMC+RBF

O perfil de infusão de insulina da Figura 5.12 revela uma diferença em relação ao caso anterior: enquanto para o controlador FBL foram observados 4 picos, para o SMC só foram 3 picos. Essa diferença evidencia, mais uma vez, que as duas técnicas de fato têm estratégias de injeção de insulina diferentes, de acordo com a lei de controle de cada uma.

Finalmente, pode-se concluir que, na *Parte I* dos testes realizados, os desempenhos dos controladores propostos foram equivalentes. Já na *Parte II*, a técnica de linearização por realimentação em conjunto com o algoritmo de projeção apresentou resultados melhores quando comparada com o controlador por modos deslizantes.

6 Considerações Finais

Neste trabalho foi abordado o problema de controle da concentração de glicose sanguínea em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1. A regulação da concentração de glicose no sangue é realizada por meio de um sistema chamado Pâncreas Artificial, no qual um controlador calcula a quantidade ideal de insulina a ser injetada na via subcutânea de acordo com os valores de glicemia do paciente. Em concordância com o que foi discutido no Capítulo 1 e reafirmado nos capítulos posteriores, o comportamento dinâmico da regulação glicêmica é caracterizado por alta complexidade, não linearidade e atraso inerentes de um processo fisiológico humano. Consequentemente, os modelos matemáticos que tentam reproduzir esse comportamento dinâmico são não lineares, de ordem alta e têm elevado grau de incerteza, impondo, portanto, uma série de desafios para o controle do sistema.

No Capítulo 1, o diabetes foi situado quanto às suas classificações, diagnóstico, complicações e tratamentos, assim como foi apresentada a fisiologia do pâncreas, órgão que desempenha papel fundamental na homeostase da glicemia. Além disso, foi abordado o histórico do controle glicêmico para pacientes com DM1, culminando nos sistemas de pâncreas artificial atuais. Em seguida, foi apresentada, no Capítulo 2, a descrição matemática dos modelos do sistema regulatório de glicemia: Bergman, Hovorka e IVP. O modelo IVP, que é de complexidade intermediária entre o de Bergman e o Hovorka, foi o escolhido para realizar as simulações deste trabalho, visto que ele é de fácil implementação e apresenta boa compatibilidade com dados de estudos clínicos.

O Capítulo 3 mostrou as técnicas de linearização por realimentação e modos deslizantes utilizadas nos controladores propostos, analisando suas condições de estabilidade. Logo após, foi descrito, no Capítulo 4, o compensador usado na lei de controle: a rede neural do tipo função de base radial. Também, foi mostrada a prova de estabilidade para ambas as técnicas de controle com compensação através da rede neural do tipo RBF. Por fim, foram apresentados os resultados obtidos através das simulações computacionais no Capítulo 5. Foi apresentado como a simulação foi realizada (geração de pacientes e refeições e dados dos controladores) e discutido o desempenho para cada controlador proposto.

Foram utilizados dois esquemas de controle para as simulações: linearização por realimentação com rede neural do tipo RBF e algoritmo de projeção, e modos deslizantes com rede neural do tipo RBF. As simulações foram separadas em duas partes. Na primeira foram simulados 200 pacientes virtuais por um período de 7 dias dos quais 3 dias foram de aprendizagem intensa da rede neural e 4 dias foram de análise do controlador com a rede treinada. Apesar de terem apresentado diferenças pontuais nos resultados, por serem muito pequenas, foi considerado que os controladores tiveram desempenhos equivalentes. No pior

cenário, os controladores alcançaram média glicêmica de 115,97 mg/dL e 97,14% do tempo em regime normoglicêmico, indicando que a abordagem proposta é uma alternativa com grande potencial para o controle glicêmico em pessoas com DM1.

Na segunda parte dos testes, foi simulado 1 paciente virtual por um período de 63 dias dos quais 3 dias foram de aprendizagem mais intensa da rede neural e 60 dias foram de análise da performance do controlador com a rede treinada. Através dessa simulação foi possível avaliar o comportamento dos controladores a longo prazo, ou seja, como eles se comportam após um longo tempo atuando sem que haja intervenção humana. Devido à dificuldade de analisar um gráfico com essa grande quantidade de dias, foram gerados perfis de glicemia e de infusão de insulina. Esses perfis foram inspirados no AGP, um perfil glicêmico criado pelo software gratuito *LibreView*[®] da empresa *FreeStyle*. Os intervalos de percentil presentes no perfil gerado possibilitaram a determinação dos horários críticos do dia, isto é, os horários associados a maiores variações glicêmicas.

Os controladores testados apresentaram resultados semelhantes, porém, com uma vantagem para aquele com a técnica de linearização por realimentação. O desempenho melhor do controlador com FBL pode ser creditado ao algoritmo de projeção que garantiu estabilidade à atualização dos pesos da rede ao longo da simulação. No pior cenário, foi registrada uma glicemia média de 119,20 mg/dL e 93,67% do tempo em normoglicemia. Esse resultados sugerem que, mesmo a longo prazo e sem intervenção externa, a abordagem proposta tem grande capacidade de continuamente aprender sobre o sistema e se adaptar às suas mudanças ao passo que mantém a normoglicemia e evita episódios hipoglicêmicos.

Finalmente, o sistema de controle inteligente proposto baseado em uma técnica de controle não linear com um compensador por redes neurais se mostrou apto para lidar com o problema de regulação glicêmica em pacientes com DM1 de forma eficaz. Devido à sua característica de aprendizagem contínua, a abordagem tem condições de aproximar as incertezas do sistema sem o conhecimento prévio de sua dinâmica e sem que seja necessário o anúncio de alimentação por parte do paciente, utilizando somente o valor da concentração de glicose no sangue.

Como sugestão para eventuais trabalhos posteriores, recomenda-se uma melhor geração de pacientes virtuais e de refeições, a avaliação do controlador proposto para modelos de regulação mais complexos como o Hovorka e o UVA/Padova, a análise de outros tipos de redes neurais para o compensador e estudos clínicos com a inclusão de prática de atividades físicas. A geração de pacientes se beneficiaria de dados de estudos clínicos para que os pacientes virtuais tivessem parâmetros mais próximos do que se observa na realidade, dando maior credibilidade e robustez para as simulações. A geração de refeições necessita de uma base nutricional maior que reflita o dia-a-dia da alimentação de um paciente diabético. Além disso, certificar que duas refeições não sejam ingeridas em sequência em um curto período de tempo tornaria a simulação mais realista, visto que

difícilmente uma pessoa real teria esse comportamento.

Também, a utilização de outros tipos de redes neurais, como a RNN, poderia gerar resultados interessantes dignos de investigação, principalmente para simulações com modelos de regulação glicêmica mais complexos. Por fim, para determinar se a abordagem proposta de fato poderia ser aplicada em pacientes reais com DM1, é imprescindível realizar testes com o modelo Hovorka, o simulador T1DMS e, posteriormente, estudos clínicos randomizados com a inclusão de prática de atividades físicas. Somente após essas etapas seria possível garantir a segurança e qualidade do controlador inteligente proposto para utilização em pacientes reais.

Referências

- ABU-RMILEH, A.; GARCIA-GABIN, W. Wiener sliding-mode control for artificial pancreas: A new nonlinear approach to glucose regulation. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 107, n. 2, p. 327–340, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 20.
- ABU-RMILEH, A.; GARCIA-GABIN, W.; ZAMBRANO, D. A robust sliding mode controller with internal model for closed-loop artificial pancreas. *Medical & biological engineering & computing*, Springer, v. 48, n. 12, p. 1191–1201, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 19.
- AHMAD, S.; AHMED, N.; ILYAS, M.; KHAN, W. et al. Super twisting sliding mode control algorithm for developing artificial pancreas in type 1 diabetes patients. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 38, p. 200–211, 2017. Citado na página 20.
- ALBISSER, A.; LEIBEL, B.; EWART, T.; DAVIDOVAC, Z.; BOTZ, C.; ZINGG, W. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*, American Diabetes Association, v. 23, n. 5, p. 389–396, 1974. Citado na página 10.
- ALEPPO, G.; RUEDY, K. J.; RIDDLESWORTH, T. D.; KRUGER, D. F.; PETERS, A. L.; HIRSCH, I.; BERGENSTAL, R. M.; TOSCHI, E.; AHMANN, A. J.; SHAH, V. N. et al. Replace-bg: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, v. 40, n. 4, p. 538–545, 2017. Citado na página 9.
- ALLAM, F.; NOSSAIR, Z.; GOMMA, H.; IBRAHIM, I.; ABDELSALAM, M. Evaluation of using a recurrent neural network (rnn) and a fuzzy logic controller (flc) in closed loop system to regulate blood glucose for type-1 diabetic patients. *International Journal of Intelligent Systems and Applications*, Modern Education and Computer Science PRESS, v. 4, n. 10, p. 58–71, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 50.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, v. 43, n. Supplement 1, p. S14–S31, 2020. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14>. Citado 2 vezes nas páginas 2 e 5.
- BAHIA, L. R.; ARAUJO, D. V.; SCHAAN, B. D.; DIB, S. A.; NEGRATO, C. A.; LEÃO, M. P.; RAMOS, A. J. S.; FORTI, A. C.; GOMES, M. B.; FOSS, M. C. et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the brazilian public health system. *Value in Health*, Elsevier, v. 14, n. 5, p. S137–S140, 2011. Citado na página 6.
- BALLY, L.; THABIT, H.; HOVORKA, R. Glucose-responsive insulin delivery for type 1 diabetes: The artificial pancreas story. *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier, v. 544, n. 2, p. 309–318, 2018. Citado na página 17.

- BATTELINO, T.; DANNE, T.; BERGENSTAL, R. M.; AMIEL, S. A.; BECK, R.; BIESTER, T.; BOSI, E.; BUCKINGHAM, B. A.; CEFALU, W. T.; CLOSE, K. L. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, v. 42, n. 8, p. 1593–1603, 2019. Citado na página 8.
- BECK, R. W.; BERGENSTAL, R. M.; RIDDLESWORTH, T. D.; KOLLMAN, C.; LI, Z.; BROWN, A. S.; CLOSE, K. L. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, v. 42, n. 3, p. 400–405, 2019. Citado na página 8.
- BERGMAN, R. N.; IDER, Y. Z.; BOWDEN, C. R.; COBELLI, C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, © The American Physiological Society, v. 236, n. 6, p. E667, 1979. Citado na página 13.
- BERGMAN, R. N.; PHILLIPS, L. S.; COBELLI, C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. *Journal of Clinical Investigation*, © The American Society for Clinical Investigation, Inc, v. 68, p. 1456–1467, 1981. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 25.
- BESSA, W. M.; BRINKMANN, G.; DUECKER, D. A.; KREUZER, E.; SOLOWJOW, E. A biologically inspired framework for the intelligent control of mechatronic systems and its application to a micro diving agent. *Mathematical Problems in Engineering*, Hindawi, v. 2018, p. 1–16, 2018. Citado na página 38.
- BESSA, W. M.; KREUZER, E.; LANGE, J.; PICK, M.-A.; SOLOWJOW, E. Design and adaptive depth control of a micro diving agent. *IEEE Robotics and Automation Letters*, IEEE, v. 2, n. 4, p. 1871–1877, 2017. Citado na página 41.
- BOIROUX, D.; BÁTORA, V.; HAGDRUP, M.; WENDT, S. L.; POULSEN, N. K.; MADSEN, H.; JØRGENSEN, J. B. Adaptive model predictive control for a dual-hormone artificial pancreas. *Journal of Process Control*, Elsevier, v. 68, p. 105–117, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 16, 17 e 22.
- BONDIA, J.; ROMERO-VIVO, S.; RICARTE, B.; DIEZ, J. L. Insulin estimation and prediction: a review of the estimation and prediction of subcutaneous insulin pharmacokinetics in closed-loop glucose control. *IEEE Control Systems Magazine*, IEEE, v. 38, n. 1, p. 47–66, 2018. Citado 6 vezes nas páginas 12, 17, 18, 21, 22 e 28.
- BORRI, A.; CACACE, F.; GAETANO, A. D.; GERMANI, A.; MANES, C.; PALUMBO, P.; PANUNZI, S.; PEPE, P. Luenberger-like observers for nonlinear time-delay systems with application to the artificial pancreas: The attainment of good performance. *Control Systems Magazine*, IEEE, v. 37, n. 4, p. 33–49, 2017. Citado na página 21.
- BRETON, M. D.; CHERÑAVVSKY, D. R.; FORLENZA, G. P.; DEBOER, M. D.; ROBIC, J.; WADWA, R. P.; MESSER, L. H.; KOVATCHEV, B. P.; MAAHS, D. M. Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: the artificial pancreas ski study. *Diabetes Care*, American Diabetes Association, v. 40, n. 12, p. 1644–1650, 2017. Citado na página 18.
- BRUTTOMESSO, D.; FARRET, A.; COSTA, S.; MARESCOTTI, M. C.; VETTORE, M.; AVOGARO, A.; TIENGO, A.; MAN, C. D.; PLACE, J.; FACCHINETTI, A. et al.

Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in padova and montpellier. *Journal of Diabetes Science and Technology*, SAGE Publications, v. 3, n. 5, p. 1014–1021, 2009. Citado na página 16.

BURTIS, C. A.; BRUNS, D. E. *Tietz Fundamentos da Química Clínica e Diagnóstico Molecular*. Tradução de Francisco Sandro Menezes Rodrigues. 1. ed. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Elsevier, 2016. Título original: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th ed. Citado 2 vezes nas páginas 3 e 4.

CAPPON, G.; VETTORETTI, M.; MARTURANO, F.; FACCHINETTI, A.; SPARACINO, G. A neural-network-based approach to personalize insulin bolus calculation using continuous glucose monitoring. *Journal Of Diabetes Science And Technology*, SAGE, v. 12, n. 2, p. 265–272, 2018. Citado na página 23.

CHUEDOUNG, M.; SARIKA, W.; LENBURY, Y. Dynamical analysis of a nonlinear model for glucose–insulin system incorporating delays and β -cells compartment. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, Elsevier, v. 71, n. 12, p. e1048–e1058, 2009. Citado na página 15.

COLMEGNA, P.; PEÑA, R. S. Analysis of three t1dm simulation models for evaluating robust closed-loop controllers. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 113, n. 1, p. 371–382, 2014. Citado na página 15.

DALLA MAN, C.; MICHELETTO, F.; LV, D.; BRETON, M.; KOVATCHEV, B.; COBELLI, C. The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 8, n. 1, p. 26–34, 2014. Citado na página 16.

DALLA MAN, C.; RIZZA, R. A.; COBELLI, C. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 54, n. 10, p. 1740–1749, 2007. Citado na página 14.

DCCT/EDIC RESEARCH GROUP AND OTHERS. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Elsevier, v. 2, n. 10, p. 793–800, 2014. Citado na página 7.

FABIETTI, P. G.; CANONICO, V.; FEDERICI, M. O.; BENEDETTI, M. M.; SARTI, E. Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, Springer, v. 44, n. 1-2, p. 69–78, 2006. Citado na página 14.

GALASSETTI, P.; RIDDELL, M. C. Exercise and type 1 diabetes (t1dm). *Comprehensive Physiology*, Wiley Online Library, v. 3, n. 3, p. 1309–1336, 2013. Citado na página 19.

GAOHUA, L.; KIMURA, H. A mathematical model of brain glucose homeostasis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, Springer, v. 6, n. 1, p. 26, 2009. Citado na página 15.

Haidar, A. *External Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: Modeling and Control*. Tese (Doutorado) — McGill University, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.

- Haidar, A. The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes. *IEEE Control Systems Magazine*, IEEE, v. 36, n. 5, p. 28–47, 2016. Citado 5 vezes nas páginas 12, 13, 17, 18 e 28.
- Haidar, A.; Elleri, D.; Kumareswaran, K.; Leelarathna, L.; Allen, J. M.; Caldwell, K.; Murphy, H. R.; Wilinska, M. E.; Acerini, C. L.; Evans, M. L. et al. Pharmacokinetics of insulin aspart in pump-treated subjects with type 1 diabetes: reproducibility and effect of age, weight, and duration of diabetes. *Diabetes care*, American Diabetes Association, v. 36, n. 10, p. e173–e174, 2013. Citado na página 45.
- Haykin, S. *Neural Networks and Learning Machines*. 3. ed. Hamilton, Ontario, Canada: Pearson Education, Inc, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.
- Hovorka, R.; Canonico, V.; Chassin, L. J.; Haueter, U.; Massi-Benedetti, M.; Federici, M. O.; Pieber, T. R.; Schaller, H. C.; Schaupp, L.; Vering, T. et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, IOP Publishing, v. 25, n. 4, p. 905–920, 2004. Citado 4 vezes nas páginas 14, 19, 22 e 25.
- Hovorka, R.; Shojaee-Moradie, F.; Carroll, P. V.; Chassin, L. J.; Gowrie, I. J.; Jackson, N. C.; Tudor, R. S.; Umpieby, A. M.; Jones, R. H. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivgtt. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 282, n. 5, p. E992–E1007, 2002. Citado na página 14.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 8. ed. Brussels, Belgium, 2017. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em: 27 nov 2020. Citado 2 vezes nas páginas 2 e 6.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 9. ed. Brussels, Belgium, 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em: 28 abr 2020. Citado 2 vezes nas páginas 2 e 6.
- Ioannou, P.; Fidan, B. *Adaptive control tutorial*. Philadelphia, PA, USA: SIAM, 2006. Citado na página 41.
- Jolly, M. C.; Hovorka, R.; Godsland, I.; Amin, R.; Lawrence, N.; Anyaoku, V.; Johnston, D.; Robinson, S. Relation between insulin kinetics and insulin sensitivity in pregnancy. *European Journal of Clinical Investigation*, Wiley Online Library, v. 33, n. 8, p. 698–703, 2003. Citado na página 45.
- Kanderian, S. S.; Weinzimer, S. A.; Steil, G. M. The identifiable virtual patient model: comparison of simulation and clinical closed-loop study results. *Journal of diabetes science and technology*, SAGE Publications, v. 6, n. 2, p. 371–379, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 14, 28 e 44.
- Kovatchev, B. P.; Breton, M.; Man, C. D.; Cobelli, C. In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 3, n. 1, p. 44–55, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.

- LERARIO, A. C.; CHACRA, A. R.; PIMAZONI-NETTO, A.; MALERBI, D.; GROSS, J. L.; OLIVEIRA, J. E.; GOMES, M. B.; SANTOS, R. D.; FONSECA, R. M.; BETTI, R. et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of brazilian diabetes society. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, Springer, v. 2, n. 1, p. 35, 2010. Citado na página 6.
- LI, K.; DANIELS, J.; LIU, C.; HERRERO, P.; GEORGIOU, P. Convolutional recurrent neural networks for glucose prediction. *Journal Of Biomedical And Health Informatics*, IEEE, v. 24, n. 2, p. 603–613, 2019. Citado na página 23.
- LYAPUNOV, A. M. *Stability of Motion*. New York, New York, USA: Academic Press Inc., 1966. Citado na página 32.
- MASTROTOTARO, J. J. The minimed continuous glucose monitoring system. *Diabetes technology & therapeutics*, Mary Ann Liebert, Inc., v. 2, n. 1, Supplement 1, p. 13–18, 2000. Citado na página 11.
- MCMAHON, S. K.; FERREIRA, L. D.; RATNAM, N.; DAVEY, R. J.; YOUNGS, L. M.; DAVIS, E. A.; FOURNIER, P. A.; JONES, T. W. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford University Press, v. 92, n. 3, p. 963–968, 2007. Citado na página 19.
- MONNIER, L.; COLETTE, C.; WOJTUSCISZYN, A.; DEJAGER, S.; RENARD, E.; MOLINARI, N.; OWENS, D. R. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes care*, American Diabetes Association, v. 40, n. 7, p. 832–838, 2017. Citado na página 7.
- NEGRATO, C.; ZAJDENVERG, L.; JÚNIOR, R. M. Diabetes melito e gestação. *Endocrinologia Clínica*, v. 6, p. 716–729, 2016. Citado na página 3.
- PALUMBO, P.; PEPE, P.; PANUNZI, S.; GAETANO, A. D. Recent results on glucose–insulin predictions by means of a state observer for time delay systems. In: *Prediction Methods for Blood Glucose Concentration*. [S.l.]: Springer, 2015. p. 227–241. Citado na página 21.
- PARK, J.; SANDBERG, I. W. Universal approximation using radial-basis-function networks. *Neural Computation*, MIT Press, v. 3, n. 2, p. 246–257, 1991. Citado na página 38.
- PARK, J.; SANDBERG, I. W. Approximation and radial-basis-function networks. *Neural Computation*, MIT Press, v. 5, n. 2, p. 305–316, 1993. Citado na página 38.
- PATRA, A. K.; ROUT, P. K. Adaptive sliding mode gaussian controller for artificial pancreas in tidm patient. *Journal of Process Control*, Elsevier, v. 59, p. 13–27, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 16, 19 e 21.
- PATRA, A. K.; ROUT, P. K. Backstepping sliding mode gaussian insulin injection control for blood glucose regulation in type i diabetes patient. *Journal of Dynamic Systems, Measurement, and Control*, American Society of Mechanical Engineers Digital Collection, v. 140, n. 9, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 16, 19 e 21.

- PEREDA, D. de; ROMERO-VIVO, S.; RICARTE, B.; ROSSETTI, P.; AMPUDIA-BLASCO, F. J.; BONDIA, J. Real-time estimation of plasma insulin concentration from continuous glucose monitor measurements. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, Taylor & Francis, v. 19, n. 9, p. 934–942, 2016. Citado na página 22.
- PFEIFFER, E.-F.; THUM, C.; CLEMENS, A. The artificial beta cell—a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Hormone and Metabolic Research*, © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, v. 6, n. 05, p. 339–342, 1974. Citado na página 10.
- PICKUP, J.; KEEN, H.; PARSONS, J.; ALBERTI, K. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *British Medical Journal*, British Medical Journal Publishing Group, v. 1, n. 6107, p. 204–207, 1978. Citado na página 11.
- SALA-MIRA, I.; DÍEZ, J.-L.; BONDIA, J. Insulin limitation in the artificial pancreas by sliding mode reference conditioning and insulin feedback: an in silico comparison. *International Federation of Automatic Control*, Elsevier, v. 50, n. 1, p. 7743–7748, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 16, 19 e 45.
- SALA-MIRA, I.; DÍEZ, J.-L.; RICARTE, B.; BONDIA, J. Sliding-mode disturbance observers for an artificial pancreas without meal announcement. *Journal of Process Control*, Elsevier, v. 78, p. 68–77, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 52.
- SANTOS, J. D. B. dos; BESSA, W. M. Intelligent control for accurate position tracking of electrohydraulic actuators. *Electronics Letters*, IET, v. 55, n. 2, p. 78–80, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 41.
- SANZ, R.; GARCÍA, P.; DÍEZ, J.-L.; BONDIA, J. Artificial pancreas system with unannounced meals based on a disturbance observer and feedforward compensation. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, IEEE, p. 1–7, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 52.
- SCARSELLI, F.; TSOI, A. C. Universal approximation using feedforward neural networks: A survey of some existing methods, and some new results. *Neural Networks*, Elsevier, v. 11, n. 1, p. 15–37, 1998. Citado na página 38.
- SCHEINER, G.; BOYER, B. A. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Elsevier, v. 69, n. 1, p. 14–21, 2005. Citado na página 45.
- SHIANG, K.-D.; KANDEEL, F. A computational model of the human glucose-insulin regulatory system. *Journal of biomedical research*, Elsevier, v. 24, n. 5, p. 347–364, 2010. Citado na página 15.
- SLOTINE, J.-J. E.; LI, W. *Applied nonlinear control*. 1. ed. Englewood Cliffs, NJ, USA: Prentice Hall, 1991. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 35.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2024*. São Paulo, SP, Brasil, 2014. Citado na página 10.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo, SP, Brasil, 2019. Citado 11 vezes nas páginas 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 51 e 58.

SOCIEDADE BRASILEIRO DE DIABETES. *Manual de Contagem de Carboidratos Para Pessoas com Diabetes*. [S.l.], 2016. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/materiais-para-download>>. Acesso em: 1 mar 2021. Citado na página 46.

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. Citado na página 13.

TREVITT, S.; SIMPSON, S.; WOOD, A. Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes: what systems are in development? *Journal of Diabetes Science and Technology*, SAGE Publications, v. 10, n. 3, p. 714–723, 2016. Citado na página 12.

TURKSOY, K.; HAJIZADEH, I.; HOBBS, N.; KILKUS, J.; LITTLEJOHN, E.; SAMADI, S.; FENG, J.; SEVIL, M.; LAZARO, C.; RITTHALER, J. et al. Multivariable artificial pancreas for various exercise types and intensities. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Mary Ann Liebert, Inc., v. 20, n. 10, p. 662–671, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 18, 21 e 22.

TURKSOY, K.; HAJIZADEH, I.; SAMADI, S.; FENG, J.; SEVIL, M.; PARK, M.; QUINN, L.; LITTLEJOHN, E.; CINAR, A. Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas. *Control Engineering Practice*, Elsevier, v. 59, p. 159–164, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 50.

TURKSOY, K.; SAMADI, S.; FENG, J.; LITTLEJOHN, E.; QUINN, L.; CINAR, A. Meal detection in patients with type 1 diabetes: a new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, IEEE, v. 20, n. 1, p. 47–54, 2015. Citado na página 22.

VETTORETTI, M.; CAPPON, G.; FACCHINETTI, A.; SPARACINO, G. Advanced diabetes management using artificial intelligence and continuous glucose monitoring sensors. *Sensors*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 20, n. 14, 2020. Citado na página 23.

WEISMAN, A.; BAI, J.-W.; CARDINEZ, M.; KRAMER, C. K.; PERKINS, B. A. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Elsevier, v. 5, n. 7, p. 501–512, 2017. Citado na página 18.

WILINSKA, M. E.; HOVORKA, R. Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, Elsevier, v. 5, n. 4, p. 289–298, 2008. Citado na página 15.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Report on Diabetes*. [S.l.], 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/global-report-on-diabetes>>. Acesso em: 22 abr 2020. Citado na página 2.