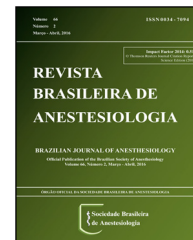




REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Controle da hipnose na administração de propofol com base na estratégia de controle não linear



Muhammad Ilyas^a, Ali Khaqan^a, Jamshed Iqbal^{b,*} e Raja Ali Riaz^a

^a COMSATS Institute of Information Technology, Department of Electrical Engineering, Chak Shahzad, Paquistão

^b National University of Computer and Emerging Sciences (FAST-NU), Department of Electrical Engineering, Islamabad, Paquistão

Recebido em 28 de maio de 2015; aceito em 17 de agosto de 2015

Disponível na Internet em 28 de dezembro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Anestesia de circuito fechado;
Controle moderno;
Biocontrole;
Farmacodinâmica;
Farmacocinética

Resumo O ajuste contínuo de propofol na administração manual de anestesia para um procedimento cirúrgico onera a carga de trabalho de anestesistas que trabalham em ambiente multitarefa. Indo além da administração manual e da infusão alvo-controlada (IAC), o controle de circuito fechado da infusão de propofol tem o potencial de oferecer vários benefícios em termos de manejo das perturbações e reduzir o efeito da variabilidade interpaciente. Este artigo propõe uma abordagem para a administração automatizada de drogas em circuito fechado para controlar a profundidade da hipnose (PDH) em anestesia. Em contraste com a maioria das pesquisas existentes sobre o controle da anestesia que usam estratégias de controle linear ou de suas variantes melhoradas, a novidade da presente pesquisa reside na aplicação de uma estratégia de controle consistente; isto é, o Controle por Modos Deslizantes (CMD) para controlar com precisão a infusão da droga. Com base no modelo derivado do paciente, o controlador projetado usa as medições do EEG para regular a PDH no *Bispectral Index* (BIS), controla a taxa de infusão de propofol. O desempenho do controlador é investigado e caracterizado com um conjunto de dados reais de oito pacientes submetidos à cirurgia. Os resultados deste estudo *in silico* indicam que, para todos os pacientes, com 0% de excesso observado, o erro de estado estacionário fica entre ± 5 . Clinicamente, isso implica que em todos os casos, sem qualquer sobredosagem, o controlador mantém o nível desejado de PDH para a condução tranquila dos procedimentos cirúrgicos.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: jamshed.iqbal@nu.edu.pk (J. Iqbal).

KEYWORDS

Closed-loop
anesthesia;
Modern control;
Biocontrol;
Pharmacodynamics;
Pharmacokinetics

Regulation of hypnosis in Propofol anesthesia administration based on non-linear control strategy

Abstract Continuous adjustment of Propofol in manual delivery of anesthesia for conducting a surgical procedure overburdens the workload of an anesthetist who is working in a multi-tasking scenario. Going beyond manual administration and Target Controlled Infusion, closed-loop control of Propofol infusion has the potential to offer several benefits in terms of handling perturbations and reducing the effect of inter-patient variability. This paper proposes a closed-loop automated drug administration approach to control Depth Of Hypnosis in anesthesia. In contrast with most of the existing research on anesthesia control which makes use of linear control strategies or their improved variants, the novelty of the present research lies in applying robust control strategy i.e. Sliding Mode Control to accurately control drug infusion. Based on the derived patient's model, the designed controller uses measurements from EEG to regulate DOH on Bispectral Index by controlling infusion rate of Propofol. The performance of the controller is investigated and characterized with real dataset of 8 patients undergoing surgery. Results of this *in silico* study indicate that for all the patients, with 0% overshoot observed, the steady state error lies in between ± 5 . Clinically, this implies that in all the cases, without any overdose, the controller maintains the desired DOH level for smooth conduction of surgical procedures. © 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Graças aos avanços tecnológicos, os benefícios oferecidos pela medicina moderna transformaram totalmente o conceito de cirurgia clínica. Atualmente, os procedimentos cirúrgicos podem ser feitos com muito mais facilidade e conforto. Esse marco incrível foi alcançado apenas através dos resultados de pesquisas em anestesia moderna. Antes da descoberta da anestesia, as cirurgias precisavam ser feitas com extrema rapidez. Historicamente, técnicas triviais como aplicação de frio, compressão do nervo ou redução da perfusão cerebral foram usadas para manter o paciente inconsciente.¹ Sem dúvida, a invenção de gases inalatórios em 1840 por Hickman foi um passo fundamental rumo à descoberta da anestesia para finalmente permitir cirurgias invasivas. O primeiro procedimento de anestesia com base em éter dietílico foi feito em 1842 por C.W. Long. Esse novo conceito revolucionário foi posteriormente denominado "anestesia", que significa ausência de estesia, isto é, de consciência.

A anestesia é amplamente usada em muitas aplicações, especialmente na esfera médica para procedimentos cirúrgicos com incisão, cirurgia dentária e tratamentos intensivos.² O principal objetivo da anestesia é oferecer dessensibilização aos pacientes cirúrgicos ao conduzi-los a um estado de inconsciência sem memória. O cenário funcional global da anestesia pode ser categorizado em três fases temporais sequenciais: indução, manutenção e despertar. Durante a primeira fase, o objetivo é levar o paciente a uma determinada profundidade de hipnose (PDH). Para tanto, é necessário administrar o anestésico para manter uma PDH adequada. Para a indução e manutenção da anestesia, o agente anestésico comumente administrado por via intravenosa é o propofol.³ Durante a fase de emergência em procedimentos pós-cirurgia, os vaporizadores e outros dispositivos de infusão são desligados para permitir o rápido despertar dos pacientes.

Durante a anestesia geral, propofol é geralmente usado em conjunto com opioides de ação rápida (p. ex., remifentanil), que têm efeito sinérgico.⁴ A subdosagem de medicamentos anestésicos pode levar à insuficiência de analgesia ou à consciência. Por outro lado, o excesso de medicamento é perigoso para os pacientes. Logo, o manejo cuidadoso dos medicamentos intravenosos é o fator-chave para o sucesso da prática anestésica. O desejável é acessar a profundidade da anestesia em conjunto com a administração automática e interativa do medicamento, com pouca intervenção humana, para o ajuste adequado da dosagem do medicamento para equilibrar o estado anestésico, a função autonômica e a resposta aos estímulos nocivos.

Os procedimentos de administração de medicamentos intravenosos evoluíram da simples administração manual para a automatizada via "infusão alvo-controlada" (*Target Controlled Infusion* – TCI) e para a administração mais sofisticada de anestesia com circuito fechado (*Closed-Loop ANesthesia* – CLAN). Tradicionalmente, as taxas de administração de agentes hipnóticos em anestesia venosa são controladas manualmente por um anestesiológista. As doses são decididas principalmente com base nos dados demográficos do paciente e nos sinais medidos qualitativamente (p. ex., presença de certos reflexos, movimento) e quantitativamente (p. ex., saturação de oxigênio, pressão arterial, frequência cardíaca). O regime de dosagem é então equilibrado por tentativa e êxito para aprimorar a anestesia e evitar a toxicidade. A TCI, também conhecida por "infusão contínua assistida por computador" (*Computer Assisted Continuous Infusion* – CACI),⁵ depende de modelos farmacodinâmicos e farmacocinéticos com base populacional⁶ para calcular um perfil de infusão adequado para atingir a concentração do medicamento estabelecida pelo anestesiológista. De acordo com as taxas de infusão passadas e presentes, esses modelos podem prever a evolução temporal da concentração plasmática. Essa previsão é então usada para controlar a concentração de

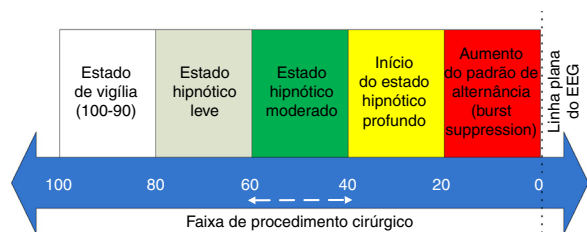


Figura 1 Faixa da escala do BIS para indicar o nível de PDH.

referência, fornece assim um paradigma de controle de circuito aberto. Em vez de ajustar a taxa de infusão, o anestesiológista manipula a concentração de referência, de forma tanto reativa quanto proativa, usa bombas de infusão comercialmente disponíveis. Os sistemas de TCI têm as desvantagens de sensibilidade para modelar as não linearidades e perturbações porque não há *feedback* sobre a mensuração do efeito do fármaco. Essas desvantagens podem ser tratadas por meio do fechamento do circuito de controle através da mensuração da PDH, que é fornecida por monitores de EEG; por exemplo, o índice bispectral (BIS).⁷ O valor do BIS é mapeado para o nível da PDH do paciente com base na faixa escalonada mostrada (fig. 1). O valor de 100-90 corresponde ao estado de total vigília enquanto os valores de 90-60 e 60-40 indicam níveis de hipnose leve e moderada, respectivamente.⁸ O nível moderado representa a faixa de procedimento cirúrgico na qual a cirurgia geral é feita por profissionais clínicos. Um nível acima do estado hipnótico profundo (40-20) é muito perigoso.⁹

Em um sistema CLAN, o efeito do fármaco é medido em tempo real e comparado com a PDH de referência para obter um sinal de erro. Embasado nesse, o sistema posteriormente ajusta a taxa de infusão do medicamento. Um sistema CLAN oferece vários benefícios em comparação com um sistema TCI, inclusive o controle automático de perturbações e o controle preciso da taxa de infusão, minimiza o efeito da variabilidade do paciente e reduz a necessidade de intervenção pelo anestesiológista.

A tendência para conceber um sistema CLAN foi baseada em abordagens de controle trivial ou linear.¹⁰ Dong² propôs um sistema CLAN para anestesia venosa total com base em um "controlador proporcional, integral, derivativo" (*Proportional, Integral, Derivative* – PID). Com BIS como *feedback* sensorial e um sistema de supervisão com base em "processamento de sinal digital" (*Digital Signal Processing* – DSP), o sistema concebido foi testado em 21 voluntários saudáveis e 15 pacientes submetidos à cirurgia. Exceto por dois pacientes, resultados clínicos satisfatórios foram obtidos. Outro estudo¹¹ com base no controlador PID investigou o desempenho do controle em 10 pacientes submetidos à cirurgia eletiva de quadril e joelho. A mediana do absoluto de desempenho foi de 8%. A estratégia de controle foi capaz de fornecer anestesia adequada em nove pacientes, com resposta oscilatória registrada em valores BIS para três pacientes. Outros estudos importantes relataram o controle PID da anestesia.^{12,13} A comparação do PID convencional com o "modelo linear de controle preditivo" (*Linear Model Predictive Control* – LMPC) foi feita¹⁴ e relatou-se que o LMPC foi superior em termos de robustez para a dinâmica intra e interpaciente e no controle dos distúrbios, limitações e mensuração de ruído. Estudos recentes¹⁵⁻¹⁸ objetivam

melhorar as abordagens lineares e ajustar corretamente os controladores para obter margens de consistência suficientes para as incertezas identificáveis. Contudo, para as leis de controle baseadas em abordagens lineares, o modelo de um paciente que apresenta um comportamento não linear é linearizado. Tal aproximação obtém um bom desempenho do controle somente se a diferença prevista e real entre os sistemas de circuito fechado for pequena para o controlador projetado.¹⁹ O controlador PID tradicional não pode controlar perturbações como alterações da pressão arterial, bloqueio neuromuscular e variabilidade da frequência cardíaca¹⁰ e pode resultar em comportamento oscilatório durante ensaios clínicos. Além disso, para a ampla aceitação de um sistema CLAN por profissionais clínicos e órgãos reguladores, garantias consistentes de estabilidade e desempenho são requisitos. A adoção de uma estratégia de controle não linear e consistente é, portanto, o requisito do momento em anestesia clínica.

Esta pesquisa tem como objetivo revelar o potencial de uma estratégia de controle sofisticada, o "controle por modos deslizantes" (*Sliding Mode Control* – SMC), para controlar a taxa de infusão de propofol. O trabalho está organizado da seguinte forma: a Seção II trata do modelo derivado do paciente; a Seção III explica os detalhes do projeto de SMC; a Seção IV apresenta os resultados com base nos parâmetros clínicos de pacientes reais e a Seção V apresenta comentários sobre as conclusões.

Modelo derivado do paciente

A dinâmica do fármaco hipnótico é categorizada de acordo com seus parâmetros farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD). O parâmetro PK é usado para controlar o comportamento do fármaco infundido no corpo ao longo do tempo, inclusive distribuição, metabolismo, absorção e depuração,²⁰ enquanto o parâmetro PD representa a concentração sanguínea do fármaco e o impacto correspondente causado no local de efeito.²¹

Com base no fluxo sanguíneo em diferentes órgãos, a literatura médica divide o corpo humano em compartimentos.²² O modelo compartimental representa uma abordagem cinética básica para descrever a absorção, distribuição e eliminação do fármaco.²³ Por relacionar os níveis plasmáticos do medicamento aos parâmetros PD, esse modelo é intensamente usado em várias aplicações biomédicas e biotecnológicas devido a sua inerente flexibilidade e simplicidade. A estrutura integrada PKPD segue a modelagem compartimental. No presente estudo, um modelo PK de três compartimentos foi adotado com um compartimento de efeito adicional devido a sua precisão adequada e eficiência computacional.²⁴ Centrado em um compartimento primário (sangue intravascular) com volume V_1 , um compartimento periférico rápido (músculo) e um compartimento periférico lento (gordura), com volumes V_2 e V_3 , respectivamente, estão ligados ao compartimento primário. Assim, a distribuição e eliminação da droga entre os compartimentos primário e periférico acontecem com constantes de velocidade ponderadas k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , como ilustrado na figura 2. A qualquer momento, a alteração na concentração do fármaco no compartimento primário está relacionada ao movimento do fármaco de e para os compartimentos

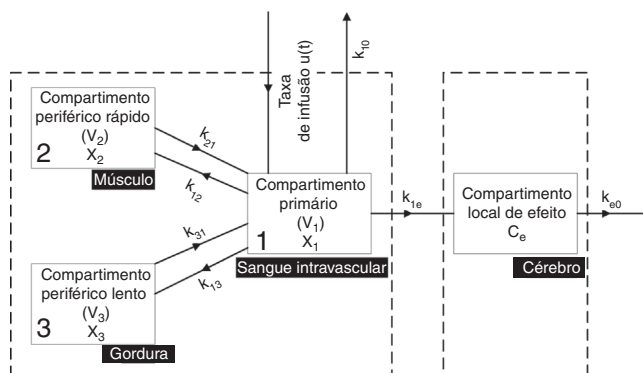


Figura 2 Diagrama de blocos dos modelos PK e PD.

periféricos rápido e lento. A indução e depuração do fármaco acontecem através do compartimento primário. A eliminação do fármaco desse compartimento acontece de forma exponencial.¹⁷ No local de atuação do fármaco (cérebro), a concentração é medida pela atividade cortical no cérebro que é medida através da forma modificada do sinal do EEG.²⁵ A informação extraída pode, então, ser mapeada para a profundidade de hipnose (PDH) para a análise da adequação do paciente para os procedimentos cirúrgicos.

A tabela 1 mostra a nomenclatura para o modelo derivado do paciente.

Para o modelo derivado da PK, as equações do estado que correspondem aos três compartimentos podem ser escritas como (1)–(3)

$$\dot{x}_1(t) = -k_{10}x_1(t) - k_{12}x_1(t) - k_{13}x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t) + u(t) \quad (1)$$

$$\dot{x}_2(t) = -k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t) \quad (2)$$

$$\dot{x}_3(t) = -k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t) \quad (3)$$

As transformadas de Laplace das funções (1)–(3) resultam nas funções (4)–(6)

$$sX_1(s) = -(k_{10} + k_{12} + k_{13})X_1(s) + k_{21}X_2(s) + k_{31}X_3(s) + \mu(t) \quad (4)$$

$$sX_2(s) = k_{12}X_1(s) - k_{21}X_2(s) \quad (5)$$

$$sX_3(s) = k_{13}X_1(s) - k_{31}X_3(s) \quad (6)$$

Resolvendo (4)–(6), a relação entrada-saída pode ser escrita como (7)

$$D_p(s) = \frac{X_1(s)}{U(s)} = \frac{(s^2 + s(k_{21} + k_{31}) + k_{21}k_{31})}{(s^3 + s^2(k_{10} + k_{12} + k_{21} + k_{13} + k_{31}) + s(k_{10}k_{21} + k_{10}k_{31} + k_{13}k_{21} + k_{31}k_{21}) + (k_{10}k_{21}k_{31}))} \quad (7)$$

onde $D_p(s)$ é a taxa de absorção/metabolismo do fármaco dentro do corpo, definida como a taxa de disposição. Reescrevendo (7), a forma geral do modelo PK é obtida como:

$$D_p(s) = \frac{X_1(s)}{U(s)} = \frac{b_2s^2 + b_1s + b_0}{a_3s^3 + a_2s^2 + a_1s + a_0} \quad (8)$$

onde $b_2 = 1$, $b_1 = k_{21} + k_{31}$, $b_0 = k_{21}k_{31}$, $a_3 = 1$, $a_2 = (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{31})$, $a_1 = k_{10}k_{21} + k_{10}k_{31} + k_{12}k_{31} + k_{13}k_{21} + k_{31}k_{21}$, $a_0 = k_{10}k_{21}k_{31}$

Tabela 1 Nomenclatura

Símbolo	Unidade	Nome
$u(t)$	mg s^{-1}	Taxa de infusão
k_{10}	s^{-1}	Constante de velocidade de eliminação
x_1	mg	Quantidade de droga no compartimento primário
x_2	mg	Quantidade de droga no compartimento periférico rápido
x_3	mg	Quantidade de droga no compartimento periférico lento
x_e	mg	Fluxo de agente hipnótico no local de efeito
k_{1e}	s^{-1}	Constante de velocidade no local de efeito
k_{e0}	s^{-1}	Constante de velocidade de eliminação no local de efeito
C_e	mg L^{-1}	Concentração no local de efeito
E_0	-	Estágio de vigília (100–90)
$E_{\max}$	-	Efeito máximo obtido pela infusão da droga
C_{50}	mg L^{-1}	Concentração da droga na metade do efeito máximo
γ	-	Parâmetro de declive da curva sigmoide

O modelo PD indica o nível de consciência e relaciona a concentração do fármaco no plasma à concentração no local de efeito e pode ser derivado com base no estado Eq. (9)

$$\dot{x}_e(t) = k_{1e}x_1(t) - k_{e0}x_e(t) \quad (9)$$

Aplicando as transformadas de Laplace (9)

$$sX_e(s) = k_{1e}X_1(s) - k_{e0}X_e(s) \quad (10)$$

Considerando que k_{1e} e k_{e0} são iguais devido ao seu volume desprezível no compartimento do local de efeito, a taxa de disposição no local de efeito é dada por (11)

$$D_e(s) = \frac{X_e(s)}{X_1(s)} = \frac{k_{e0}}{(s + k_{e0})} \quad (11)$$

Com base na natureza em cascata dos modelos PK e PD, o modelo global do paciente pode ser finalmente escrito como:

$$H_p(s) = \frac{k_{e0}}{(s + k_{e0})} * \frac{b_2s^2 + b_1s + b_0}{a_3s^3 + a_2s^2 + a_1s + a_0} \quad (12)$$

O BIS está relacionado com a concentração no local de efeito do anestésico $C_e(t)^\gamma$ através de um modelo sigmoide não linear, ou seja

$$\text{BIS}(t) = E_0 - E_{\max} * \frac{C_e(t)^\gamma}{C_e(t)^\gamma + C_{50}^\gamma} \quad (13)$$

onde $C_e(t)$ pode ser calculado pela integração (14)

$$\dot{C}_e(t) = -0.1068x_1 + 0.456C_e \quad (14)$$

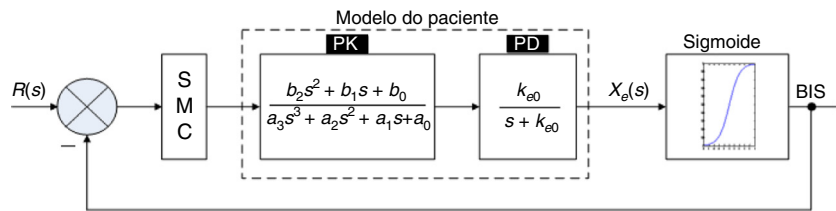


Figura 3 Diagrama de blocos do sistema global de ciclo fechado.

Concepção do controle

O sistema de circuito fechado global no presente estudo consiste principalmente do SMC e do modelo PK-PD em cascata. A saída desse modelo é alimentada para a função sigmoide, também conhecida como função de Hill, que mapeia a saída em escala do BIS. O valor do BIS é usado como um *feedback* para o controlador. A figura 3 apresenta o diagrama de blocos do sistema de controle do *feedback* global usado para atingir a PDH desejada durante os procedimentos cirúrgicos. O objetivo global do projeto de controle é minimizar o erro em estado estacionário para manter o nível da PDH dentro da variação aceitável para a cirurgia.

A lei de controle é baseada no SMC, uma das técnicas de controle mais consistentes e eficazes para os sistemas altamente não lineares que operam em ambientes incertos sujeitos a perturbações. O SMC envolve a definição de uma superfície deslizando, tipicamente uma superfície altamente linear. O conceito fundamental²⁶ do SMC é dirigir a dinâmica do sistema a partir de qualquer estado inicial para a superfície deslizando (i. é, fase de alcance). O sistema é então mantido nessa superfície para todos os valores futuros de tempo (fase de deslizamento). A principal vantagem oferecida pelo SMC é a sua baixa sensibilidade para implantar distúrbios e incertezas.²⁷

Para conceber o SMC, considera-se a superfície deslizando dada por (15)

$$\sigma = a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + a_4 x_e \quad (15)$$

Ou

$$\dot{\sigma} = a_1 \dot{x}_1 + a_2 \dot{x}_2 + a_3 \dot{x}_3 + a_4 \dot{x}_e \quad (16)$$

onde a_1, a_2, a_3, a_4 são parâmetros de ajuste do controlador. Com $a_1 = 1$, os valores de outros parâmetros são escolhidos de maneira que 0 se torne o polinômio mônico de Hurwitz. Essa condição garante a redução na ordem do sistema, que pode ser representada com os estados $n - 1$. Tal sistema demonstra insensibilidade às incertezas correspondentes.

Substituindo as equações de estado, a função (16) pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned} \dot{\sigma} = & a_1 [(-k_{10} - k_{12} - k_{13})x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t) + u(t)] \\ & + a_2 [k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t)] + a_3 [k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t)] \\ & + a_4 [k_{1e}x_1(t) - k_{e0}x_e(t)] \end{aligned} \quad (17)$$

A lei de controle global (u) consiste no controle equivalente (u_{eq}) e controle descontinuo (u_{disc}), ou seja

$$u = u_{eq} + u_{disc} \quad (18)$$

O controle equivalente obriga a dinâmica do sistema a se mover para a superfície deslizando e depende dos estados tanto do sistema quanto dos parâmetros. Torna o derivado dos múltiplos deslizamentos igual a zero e pode ser calculado colocando $\sigma = 0$ junto com a dinâmica do sistema (17). Logo,

$$\begin{aligned} u_{eq} = & -[(-k_{10} - k_{12} - k_{13})x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t)] \\ & - a_2 [k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t)] - a_3 [k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t)] \\ & - a_4 [k_{1e}x_1(t) - k_{e0}x_e(t)] \end{aligned} \quad (19)$$

A presença de perturbações ou incertezas pode resultar em $\sigma \neq 0$. O controle descontinuo lida com tais perturbações e depende do ganho da função sinal, que exibe mudança de comportamento. Logo,

$$u_{disc} = -k \text{sign}(\sigma) \quad (20)$$

onde $k \in \mathbb{R}^{n \times n}$ é a matriz do ganho de descontinuidade. Matematicamente,

$$\text{sign}(\sigma) = \begin{cases} 1 & \text{for } \sigma > 0 \\ -1 & \text{for } \sigma < 0 \end{cases} \quad (21)$$

Para investigar e caracterizar o desempenho do controlador proposto, os dados clínicos, inclusive as variáveis características dos oito pacientes, são apresentados na tabela 2.⁸

Tabela 2 Conjunto de dados clínicos que mostra as características dos pacientes

Paciente	Idade anos	Estatura (H), cm	Peso (W), kg	Sexo	C_{50}	E_0	E_{max}	γ
1	40	163	54	F	6,33	98,80	94,10	2,24
2	36	163	50	F	6,76	98,60	86,00	4,29
3	34	172	58	F	4,95	96,20	90,80	1,84
4	28	164	60	M	4,96	94,70	85,30	2,46
5	37	187	75	M	8,02	92,00	104,00	2,10
6	42	179	78	M	4,82	91,80	77,90	1,85
7	38	174	80	F	6,56	95,50	76,40	4,12
8	43	163	59	F	12,10	90,20	147,00	2,42

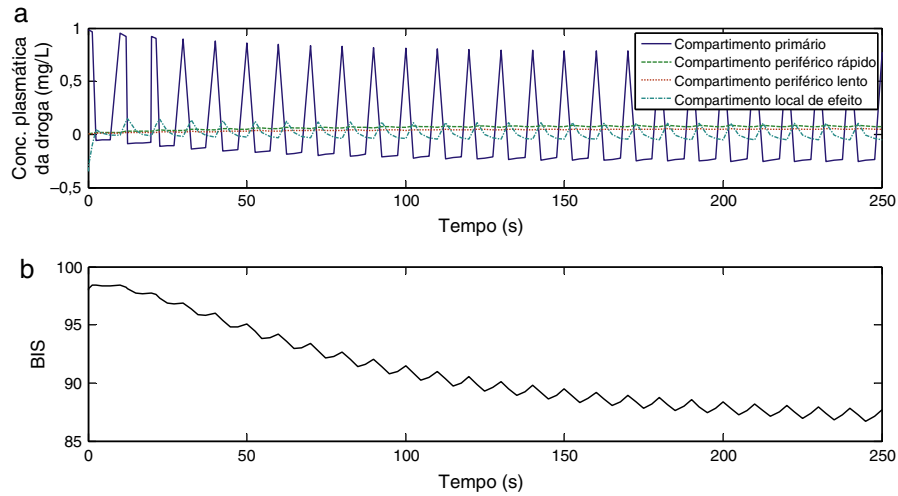


Figura 4 Administração sem controlador de agente anestésico no paciente 6: (a) concentração do fármaco em vários compartimentos e (b) perfil de saída.

Com base nos atributos do paciente, os parâmetros clínicos calculados com o uso do modelo de três compartimentos de Schnider para propofol são apresentados abaixo:

$$V_1 = 4.27[l]$$

$$AV_2 = 18.9 - 0.391(\text{Age} - 53)[l]$$

$$AV_3 = 238[l]$$

$$C_{l1} = 1.89 + 0.0456(W - 77) - 0.0681(\text{LBM} - 59) + 0.0264(H - 177)$$

$$C_{l2} = 1.29 - 0.24(\text{Age} - 53)$$

$$C_{l3} = 0.836$$

onde a massa corporal magra (LBM) é uma função de sexo, peso e estatura do paciente. Para homens e mulheres, a LBM é respectivamente descrita como:

$$\text{LBM} = 1.1 * W - 128 * \frac{W^2}{H^2}$$

$$\text{LBM} = 1.07 * W - 148 * \frac{W^2}{H^2} \pi r^2$$

As constantes de velocidade k_{10} , k_{12} , k_{13} , k_{21} , k_{31} dependem de peso, estatura, idade e gênero do paciente e são descritas como:

$$k_{10} = \frac{C_{l1}}{V_1}$$

$$k_{12} = \frac{C_{l2}}{V_1}$$

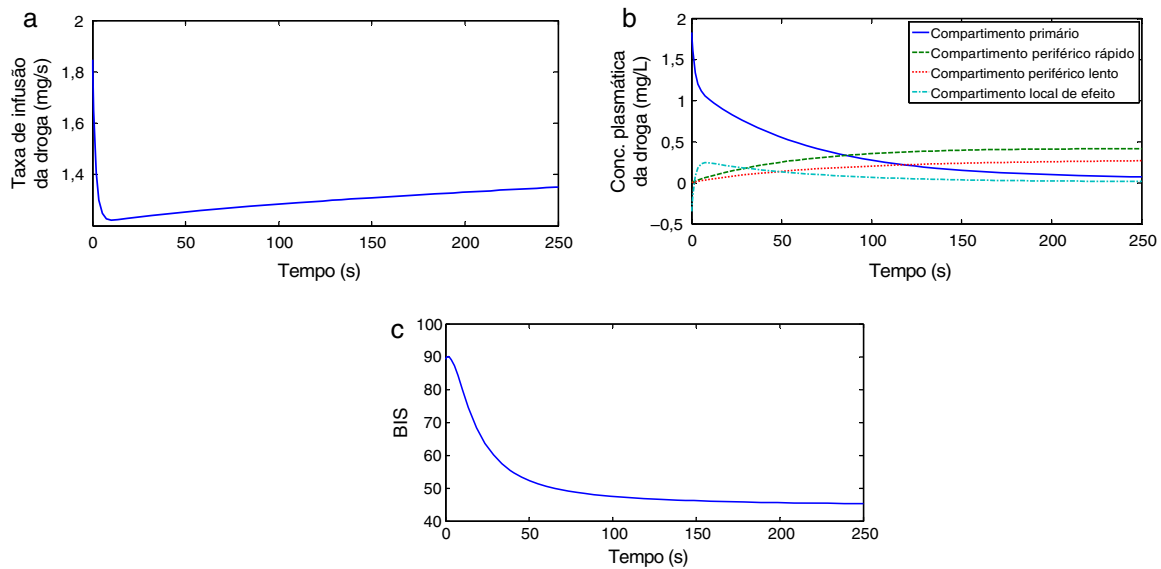


Figura 5 Controle de circuito fechado baseado em SMC do agente anestésico no paciente 6: (a) controle de entrada, (b) concentração plasmática da droga em vários compartimentos, (c) perfil de saída.

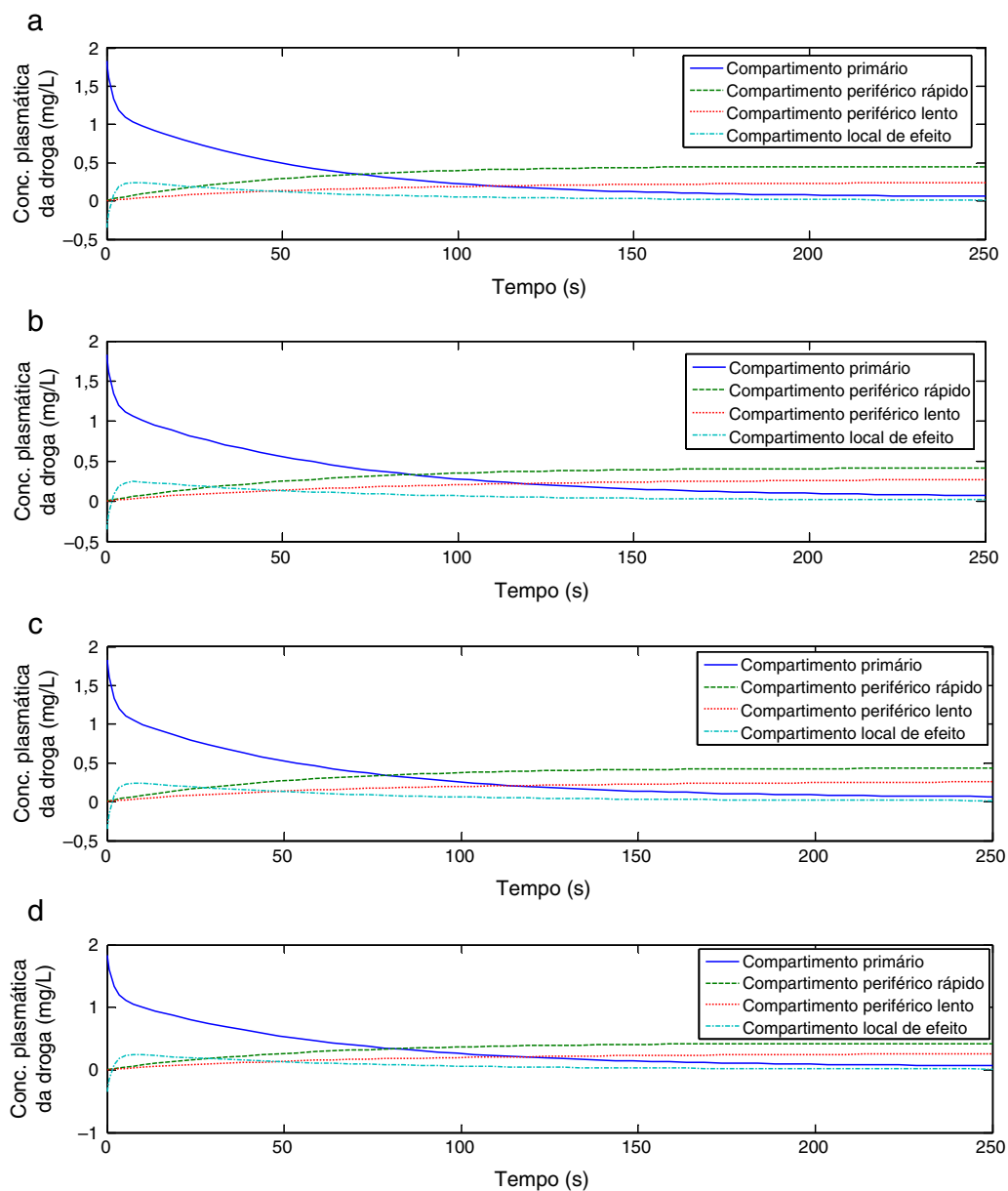


Figura 6 Concentração plasmática da droga no paciente 4 (a), paciente 8 (b), paciente 2 (c), paciente 7 (d).

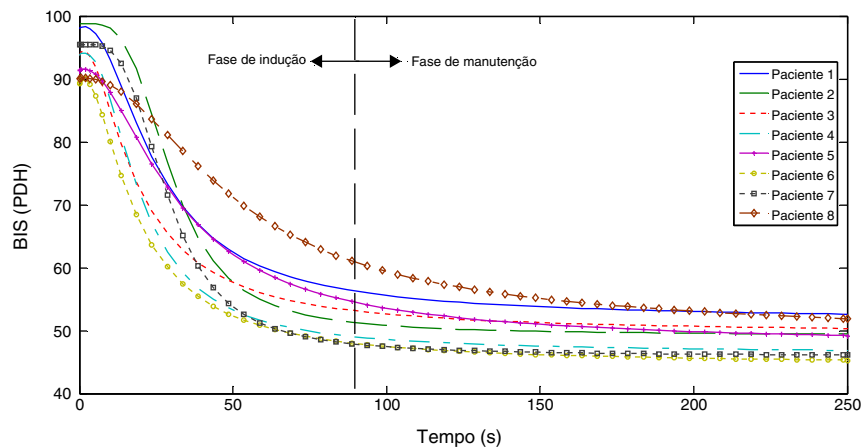


Figura 7 Resultados da simulação para o valor do BIS para vários pacientes, demonstra que não há overdose.

$$k_{13} = \frac{C_{l3}}{V_1}$$

$$k_{21} = \frac{C_{l2}}{V_2}$$

$$k_{31} = \frac{C_{l3}}{V_3}$$

Resultados e discussão

O esquema habitual de administração do agente anestésico simplesmente consiste em um paradigma sem controlador. Com tal esquema, a [figura 4A](#) mostra a concentração plasmática do fármaco em vários compartimentos, enquanto a [figura 4B](#) mostra o perfil de saída na forma de sinal do BIS. Os valores do BIS ainda estão longe do nível desejado de PDH necessário para a cirurgia geral. Observa-se a partir desses resultados que o manejo da anestesia sem um controlador dedicado no circuito pode ser bastante arriscado e, em muitas situações cirúrgicas, pode não ser adequado. Com o uso desse esquema, a precisão da administração de medicamentos a um paciente durante a cirurgia depende totalmente da experiência do anestesiológico. A resposta crítica desse controlador torna-se mais problemática e crucial, especialmente nos casos de crianças e pacientes cardíacos.

O uso de um controlador consistente em forma de circuito fechado muda totalmente a resposta. A [figura 5A](#) mostra o nível controlado de infusão de medicamentos com o uso da técnica de SMC para o paciente 6. A concentração plasmática do fármaco nos compartimentos da estrutura PKPD é ilustrada na [figura 5B](#), na qual a taxa de variação da concentração do fármaco em relação ao tempo em todos os quatro compartimentos do corpo após a infusão é apresentada. Inicialmente, a concentração do fármaco é máxima no compartimento primário, mas à medida que o fármaco se move entre os compartimentos primário e periférico, seu nível diminui exponencialmente no compartimento primário e aumenta no periférico. Esse fluxo do fármaco nos compartimentos é representado através do uso de constantes de velocidade. A saída do indicador do BIS está representada na [figura 5C](#). O gráfico mostra claramente que a presença do controlador com um sistema de realimentação de circuito fechado melhora dramaticamente o desempenho do

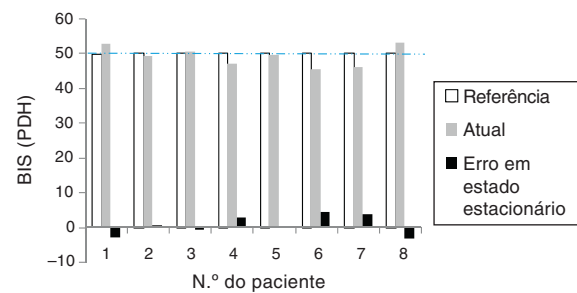


Figura 8 Erro em estado estacionário mostra que a PDH está na variação desejada.

processo de anestesia. Dentro de segundos, a saída converge para o nível do BIS necessário para cirurgia. O controlador então mantém esse nível de PDH, de modo a auxiliar o anestesiológico a garantir uma região mais segura para a operação.

A concentração plasmática do fármaco em vários compartimentos é uma função dos fatores que incluem a idade do paciente. Quanto menor for a idade de um paciente, mais rápido será o metabolismo/eliminação da droga. Como exemplo, compare a concentração do fármaco nos pacientes 4 e 8 ilustrada na [figuras 6A e 6B](#), respectivamente. É evidente que o paciente 4, por ser comparativamente mais jovem, tem um metabolismo mais rápido do medicamento no compartimento primário do que o paciente 8. A comparação de pacientes jovens e velhos revela que a concentração no compartimento periférico rápido aumenta substancialmente devido ao fluxo rápido de propofol a partir do compartimento primário. O mesmo efeito é refletido no compartimento periférico lento e no compartimento do local de efeito.

Em contraste com a idade, o peso de um paciente não interfere de modo significativo no perfil de concentração plasmática do fármaco. Para investigar esse efeito, as concentrações nos pacientes 2 e 7 (Δ peso = 30 kg) foram comparadas ([figs. 6C e 6D](#)). Podemos notar que a concentração de propofol no compartimento primário do paciente 2 diminui a uma taxa relativamente igual àquela do paciente 7. A pequena diferença nas respostas deve-se à diferença entre as idades dos pacientes. O mesmo é observado em relação ao fluxo do medicamento para outros compartimentos.

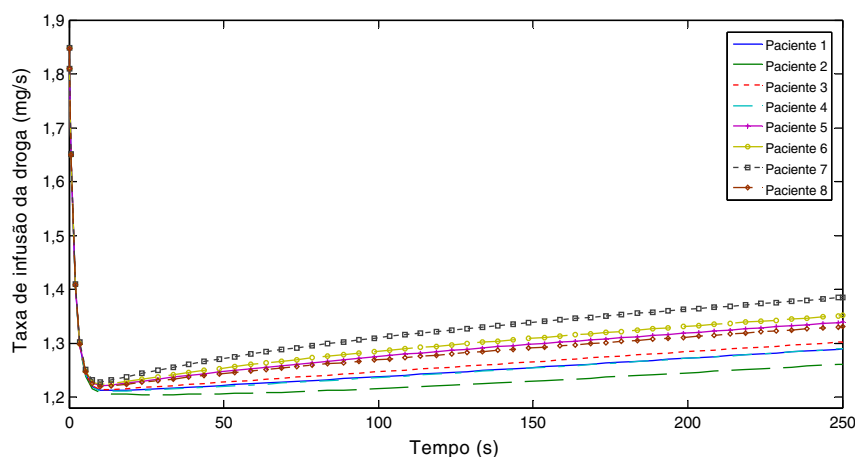


Figura 9 Taxa de infusão de propofol para vários pacientes.

O controlador projetado com o modelo derivado do paciente é então simulado de acordo com o conjunto de dados (tabela 2). Os resultados da simulação apresentados na figura 7 apresentam o nível de hipnose de oito pacientes após a infusão do fármaco para a cirurgia. Essas respostas indicam as fases tanto de indução quanto de manutenção da anestesia. Inicialmente, durante a fase de indução, o paciente está em estado de vigília (nível de PDH próximo a 100) e, em seguida, o paciente entra em estado hipnótico moderado (nível de PDH de 40-60). Esse nível é mantido para a execução segura de procedimentos cirúrgicos. Neste estudo, todos os pacientes atingiram o nível ideal de hipnose. No entanto, por razões de quantificação, a figura 8 mostra o erro em estado estacionário considerando o nível de PDH de 50 como referência. O delimitado entre ± 5 ainda está dentro da variação aceitável para operações cirúrgicas.

O SMC projetado fornece diferentes taxas de infusão de propofol correspondentes a diferentes pacientes (fig. 9) devido às diferenças nos parâmetros dos pacientes, como idade, peso, estatura, sexo e LBM para manter o nível desejado de PDH. O controlador inicialmente permite a injeção de grandes quantidades da droga para levar o paciente ao estado de inconsciência na fase de indução da anestesia. Quando o nível desejado de hipnose é obtido, o controlador então mantém rigorosamente a taxa específica de infusão durante a fase de manutenção da anestesia para cada paciente.

Conclusão

Este artigo propõe uma lei baseada em SMC para a administração adequada e segura da anestesia com propofol para a obtenção de níveis ideais de hipnose. Os resultados da simulação com base no conjunto de dados respectivos a oito pacientes reais, com diferentes parâmetros clínicos, comprovam claramente a eficácia da abordagem apresentada. Com a ajuda dos profissionais médicos do *National Institute of Health* (NIH) do Paquistão, vamos testar o CLAN proposto em cenário cirúrgico real após o cumprimento das normas de segurança médica. É imperativo demonstrar os benefícios práticos do CLAN para convencer os profissionais médicos. A técnica de anestesia com circuito fechado (*Closed-Loop ANesthesia* – CLAN), embora seja potencialmente o objetivo final da infusão de agentes anestésicos, ainda está nos estágios iniciais de pesquisa. A previsão é que tal sistema de CLAN com base em um controle consistente não linear substituirá a administração manual, bem como o sistema de TCI em um futuro muito próximo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Bibian S. Automation in clinical anesthesia. Canada: University of British Columbia; 2006 [PhD Thesis].
2. Dong C. Closed loop controlled total intravenous anaesthesia. UK: University of Plymouth; 2003 [PhD Thesis].
3. Warpechowski P, Santos ATL, Pereira PJI, et al. Effects of propofol on the cardiac conduction system. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:441–4.
4. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GNC. Closed-loop control of anesthesia using bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology*. 2002;96:67–73.
5. Liu N, Chazot T, Genty A, et al. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *Anesthesiology*. 2006;104:686–95.
6. Simoni RF, Miziara LEDPG, Esteves LO, et al. Pharmacodynamic evaluation and physical/chemical analysis of two formulations of propofol used in target-controlled infusion. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013;63:66–72.
7. Nunes RR, Chave IMM, Alencar JCGD, et al. Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:111–7.
8. Ionescu CM, De Keyser R, Torrico BC, et al. Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008;55:2161–70.
9. Struys M, De smet T, Greenwald S, et al. Performance evaluation of two published closed-loop control systems using bispectral index monitoring: a simulation study. *Anesthesiology*. 2004;100:640–7.
10. Lan JY, Abbod MF, Yeh RG, et al. Review: intelligent modeling and control in anesthesia. *J Med Biol Eng*. 2012;32:293–307.
11. Absalom AR, Struys MMRF. An overview of target controlled infusions and total intravenous anaesthesia. San Diego, CA, USA: Academia Press; 2007.
12. Soltesz K, Heusden K, Dumont GA, et al. Closed-loop anesthesia in children using a PID controller: a pilot study. In: *IFAC conference on advances in PID control*. 2012.
13. Sakai T, Matsuki A, White PF, et al. Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:1007–10.
14. Ingole DD, Sonawane DN, Naik VV, et al. Linear model predictive controller for closed-loop control of intravenous anesthesia with time delay. *ACEEE Int J Control Syst Instrum*. 2013;4:8–15.
15. Zhusubaliyev TZ, Medvedev A, Silva MM. Bifurcation analysis of PID-controlled neuromuscular blockade in closed-loop anesthesia. *J Process Control*. 2015;25:152–63.
16. Heusden KV, Dumont GA, Soltesz K, et al. Design and clinical evaluation of robust PID control of propofol anesthesia in children. *IEEE Trans Control Syst Technol*. 2014;22:491–501.
17. Soltesz K, Dumont GA, Ansermino JM. Assessing control performance in closed-loop anesthesia. In: *21st Mediterranean conference on control and automation*. 2013. p. 191–6.
18. West N, Dumont GA, Heusden KV, et al. Robust closed-loop control of induction and maintenance of propofol anesthesia in children. *Pediatr Anesth*. 2013;23:712–9.
19. Ajwad SA, Iqbal J, Ullah MI, et al. A systematic review of current and emergent manipulator control approaches. *Front Mech Eng*. 2015;10:198–210.
20. Shargel L, Wu-Pong S, Yu AB. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. NY, USA: McGraw-Hill; 2007.
21. Heusden KV, Soltesz K, Khosravi S, et al. Quantification of the variability in response to propofol administration in children. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013;60:2521–9.
22. Coppens MJ, Eleveld DJ, Proost JH, et al. An evaluation of using population pharmacokinetic models to estimate pharmacodynamic parameters for propofol and bispectral index in children. *Anesthesiology*. 2011;115:83–93.
23. Bibian S, Ries CR, Huzmezan M, et al. Introduction to automated drug delivery in clinical anesthesia. *Eur J Control*. 2005;11:535–57.
24. Schnider TW, Minto CF, Cambus P, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88:1170–82.
25. Hendrickx JF. The pharmacokinetics of inhaled anesthetics and carrier gases. Belgium: Ghent University; 2004 [PhD Thesis].
26. Islam RU, Iqbal J, Khan Q. Design and comparison of two control strategies for multi-DOF articulated robotic arm manipulator. *Control Eng Appl Inform*. 2014;16:28–39.
27. Ajwad SA, Ullah MI, Khelifa B, et al. A comprehensive state-of-the-art on control of industrial articulated robots. *J Balk Tribol Assoc*. 2014;20:499–521.