



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Engenharia

Análise da resposta de um sistema de terapêutica assistida para Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Joana Filipa Lopes Rodrigues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Bioengenharia

(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Pedro Dinis Gaspar

Covilhã, junho de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Dinis, por me apoiar no desenvolvimento das ideias e por estar sempre disponível para me auxiliar a qualquer altura, incentivando e motivando o desenvolvimento deste trabalho;

À minha mãe, por sempre me apoiar nas minhas escolhas, mesmo que não sejam as mais corretas. Por me mostrar que posso ser melhor a cada dia e por ser o melhor exemplo que tenho na vida. Por ter feito dos quilómetros que nos separam um mar de amor e compreensão. Por me ter permitido crescer à minha maneira, nunca impondo limites nem barreiras;

Ao Mesquita, que muitas vezes abdicou do seu tempo para me ajudar a levar este trabalho avante;

Ao Duarte, ao Inácio, ao Pedro, ao Vasco e à Ana, por terem sido, desde o início, os grandes companheiros desta jornada;

À Raquel, à Mila e à Nina, por serem sempre o meu porto de abrigo nas horas menos boas e as melhores companheiras para a vida que a universidade me deu.

Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, adiante designada DPOC, é uma das principais causas de morbilidade crónica, de perda de qualidade de vida e de mortalidade em todo o mundo, sendo atualmente considerada a sexta maior causa de morte a nível mundial.

A intervenção médica atual visa melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos doentes, além de tentar travar a progressão da doença. Nas situações mais graves, quando há insuficiência respiratória crónica, pode ser necessária a utilização de oxigénio de forma contínua. Os dispositivos de terapêutica atualmente existentes não conseguem fazer uma monitorização contínua e personalizada para as necessidades de cada paciente. A falta de conhecimento da dosagem de oxigénio que deve ser administrado não conduz à obtenção de resultados clínicos ideais nem ao controlo sustentado dos sintomas, pelo que é de enorme relevância a adoção e o desenvolvimento de metodologias que permitam a dosagem exata de oxigénio a cada instante, de modo a prevenir o agravamento das sequelas da DPOC.

Nesta dissertação é realizada uma análise da resposta de um sistema de terapêutica assistida para DPOC. O objetivo deste sistema reside no ajuste da pressão alveolar, P_A , em diferentes estádios da DPOC face à pressão de entrada, P_{ao} . Pretende-se assim obter os valores que possam ser impostos no sistema de controlo de um dispositivo de terapêutica assistida da DPOC para adequar a pressão ambiente às necessidades de ventilação do paciente.

Chegou-se à conclusão que a forma mais eficaz de conseguir esse ajuste é através da utilização de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação, para valores de $K_d=0.83$ e para valores de K_p muito próximos de zero, conseguindo assim verificar-se uma estabilização dentro dos parâmetros adequados da pressão alveolar.

Palavras-chave

DPOC; oxigenoterapia; modelação do sistema respiratório

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, hereinafter referred to as COPD, is one of the leading causes of chronic morbidity, loss of quality of life and mortality worldwide, and has been the leading cause of death worldwide.

The current medical intervention aims to improve the symptoms and the quality of life of the patients, in addition to trying to stop the progression of the disease. In more severe situations, when there is chronic respiratory failure, the use of oxygen may be required continuously. Existing therapy devices are unable to provide continuous and personalized monitoring of each patient's needs. The lack of knowledge of the oxygen dosage that should be administered does not lead to optimal clinical results nor to the sustained control of symptoms, so it is extremely important to adopt and develop methodologies that allow accurate dosing of oxygen at any moment, in order to prevent the worsening of the sequelae of COPD.

In this dissertation an analysis of the response of a system of assisted therapy for COPD is performed. The purpose of this system is to adjust the alveolar pressure, P_A , at different stages of COPD against the inlet pressure, P_{ao} . The aim is to obtain the values that can be imposed in the control system of an assisted therapy device of COPD in order to adjust the ambient pressure to the ventilation needs of the patient.

It was concluded that the most effective way to achieve this adjustment is to use a proportional derivative controller in the feedback loop, for values of $K_d = 0.83$ and for values of K_p very close to zero, thus achieving a stabilization within the appropriate alveolar pressure parameters.

Keywords

COPD; oxygen therapy, modeling of the respiratory system

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas	xi
Nomenclatura.....	xiii
1. Introdução	1
1.1. Enquadramento	1
1.2. O problema em estudo e a sua relevância	2
1.3. Objetivos e contribuição da dissertação	3
1.4. Visão geral e organização da dissertação	3
2. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e avaliação da função pulmonar	5
2.1. Definição de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.....	5
2.2. Patogénese, patologia e patofisiologia da DPOC.....	5
2.2.1. Patogénese	6
2.2.2. Patologia.....	7
2.2.3. Patofisiologia	9
2.3. Diagnóstico e avaliação da DPOC	11
2.4. Epidemiologia da DPOC	13
2.4.1. Prevalência.....	13
2.4.2. Morbidade	13
2.4.3. Mortalidade	14
2.4.4. Fatores de risco	15
2.5. Exacerbações	18
2.6. Terapêutica da DPOC	18
3. Modelação do Sistema Respiratório - Revisão	23
3.1. Introdução	23
3.2. Modelação do Sistema Respiratório por analogia a um circuito elétrico	25
4. Modelação do Sistema Respiratório para Terapêutica de DPOC.....	43

5. Análise e Discussão de Resultados	53
6. Conclusões.....	59
6.1. Conclusões gerais.....	59
6.2. Sugestões de trabalhos futuros.....	60
7. Referências Bibliográficas.....	61
Anexos - Códigos Matlab.....	67

Lista de Figuras

Figura 1 - Mecanismos subjacentes à limitação de fluco nas vias aéreas na DPOC (Raviglione & O'Brien, 2010)	6
Figura 2 - Patogénese do Enfisema (Raviglione & O'Brien, 2010).....	6
Figura 3 - Corte histológico das vias respiratórias periféricas. (a) Secção de um fumador com função pulmonar normal, onde se verifica uma via respiratória quase normal com um pequeno número de células inflamatórias. (b) Secção de um paciente com deficiência nas vias respiratórias pequenas, onde se verifica exsudato inflamatório na parede e lúmen. (c) Secção onde se verifica uma deficiência mais avançada das vias respiratórias pequenas, com lúmen reduzido causando uma reorganização estrutural da parede das vias respiratórias; aumento do músculo liso e deposição do tecido conjuntivo peribronquial (Raviglione & O'Brien, 2010).....	8
Figura 4 - Curvas de fluxo de volume em diferentes condições: A expiração forçada é traçada em todas as condições; a inspiração forçada é apresentada apenas para a curva normal. Por convenção, o volume pulmonar aumenta para a esquerda no eixo da abcissa. A seta ao lado da curva normal indica a direção da expiração desde a TLC (capacidade pulmonar total) até RV (volume residual). O, doença obstrutiva; R(E), doença extraparenquimal restritiva com limitação na inspiração e expiração; R(P), doença parenquimal restritiva.	9
Figura 5 - Espirogramas normal e típico de pacientes com DPOC (Gerald & Bailey, 2018).....	11
Figura 6 - Tendências em taxas de mortalidade padronizadas por idade para as 6 principais causas de morte nos Estados Unidos, 1970-2002 (Dellaca & Parvis, 2013).	14
Figura 7 - Distribuições de volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) numa amostra de população em geral, estratificados por pack-years. Embora tenha sido encontrada uma relação dose-resposta entre a intensidade do tabagismo e o FEV1, observou-se a variação marcada na função pulmonar em indivíduos com histórias de tabagismo similares (Burrows <i>et al.</i> , 1977).	15
Figura 8 - Curvas de rastreio hipotético do volume expiratório forçado em um segundo (FEV1) ao longo dos períodos de vida dos indivíduos. (Rijcken, 1991).....	17
Figura 9 - Sistemas de entrega de O ₂ : (a) concentrador de O ₂ ; (b) reservatório de O ₂ líquido; (c) cilindros de O ₂ (https://www.inogen.com/resources/).....	19
Figura 10 - Circuito elétrico equivalente do sistema respiratório (Bagchi & Chattopadhyay, 2012)...	25
Figura 11 - Resposta de um bom estado alveolar com $C = 0,01 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da (a) resposta a uma entrada em rampa (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).....	27
Figura 12 - Resposta de um bom estado alveolar com $C = 0,01 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da resposta a uma entrada em degrau (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).	27
Figura 13 - Representação da má condição alveolar com $C = 0,0001 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da resposta em rampa.	28
Figura 14 - Representação da má condição alveolar com $C = 0,0001 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da resposta a degrau (Ochs <i>et al.</i> , 2004).....	28
Figura 15 - Lugar Geométrico das Raízes com os valores médios de C_{bo} (Ochs <i>et al.</i> , 2004).....	29
Figura 16 - Lugar Geométrico das Raízes com $C_{bo} = 0,0001 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ (equivalente ao mau estado alveolar) (Ochs <i>et al.</i> , 2004).	30

Figura 17 - Lugar Geométrico das Raízes com $C_{bo} = 0,01 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ (equivalente ao bom estado alveolar) (Ochs et al., 2004).....	30
Figura 18 - Modelo do sistema de controlo do sistema respiratório (Poon et al., 1992).....	31
Figura 19 - Diagrama de blocos da interação ventilador-paciente (Serna et al., 2010).....	33
Figura 20 - Gráficos de pressão, volume e fluxo de um paciente com DPOC a diferentes níveis de ET (Serna et al., 2010).....	34
Figura 21 - Estrutura do sistema pneumático equivalente (Shi et al., 2014).	35
Figura 22 - Resultados da simulação do sistema de ventilação VCV (Shi et al., 2014).....	36
Figura 23 - Influências da área efetiva da válvula de exalação (Shi et al., 2014).....	37
Figura 24 - Influências do volume corrente (VT) do ventilador (Shi et al., 2014).	38
Figura 25 - Influências do tempo de exaustão (T_{vo}) do ventilador (Shi et al., 2014).	39
Figura 26 - Diagrama de blocos do controlo respiratório químico-mecânico ideal (Lin et al., 2012)..	40
Figura 27 - Modelo linear da mecânica respiratória (Khoo, 2000).....	43
Figura 28 - Analogia elétrica do modelo da mecânica pulmonar (Khoo, 2000).....	45
Figura 29 - Configuração de malha aberta do modelo de mecânica pulmonar (Khoo, 2000).	46
Figura 30 - Configuração de malha fechada do modelo de mecânica pulmonar (Khoo, 2000).....	46
Figura 31 - Resposta da pressão alveolar (P_A): Paciente saudável (azul); Paciente GOLD3 (vermelho).	47
Figura 32 - Resposta do sistema com um controlador proporcional colocado na malha de realimentação, para $k=1$ (azul) e $k=3$ (vermelho).	49
Figura 33 - Comportamento do sistema com um controlador derivativo na malha de realimentação.	51
Figura 34 - Comportamento do sistema em diferentes estádios de DPOC.	54
Figura 35 - Configuração de malha fechada do modelo de mecânica pulmonar com aplicação de um controlador diferencial.	54
Figura 36 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença, com $k=5,20$	55
Figura 37 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença, com $k=3,29$	56
Figura 38 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença, com $k=1,38$	56
Figura 39 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença.....	57
Figura 40 - Código Matlab para a resposta à pressão alveolar num paciente saudável e num paciente com DPOC GOLD 3.....	67
Figura 41 - Resposta do sistema com um controlador proporcional colocado na malha de realimentação.....	68
Figura 42 - Código Matlab - Comportamento do sistema com um controlador derivativo na malha de realimentação.....	69
Figura 43 - Comportamento do sistema em diferentes estádios de DPOC.	70
Figura 44 - Código Matlab - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença.....	71
Figura 45 - Código Matlab - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença.	72
Figura 46 - Código Matlab - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de ação em diferentes estádios da doença.	73

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Percentagem dos valores de FEV ₁ previstos segundo a GOLD (Vos <i>et al.</i> , 2016).....	10
Tabela 2 - Critérios GOLD para a gravidade da DPOC (Raviglione & O'Brien, 2010).....	12
Tabela 3 - Resumo da resposta do enfisema (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).....	29
Tabela 4 - Resumo do estado alveolar através da análise dos root-locus (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).....	31
Tabela 5 - Dados experimentais para variáveis de espirometria e pressão de fluxo sob respiração resistiva e elástica (Lin <i>et al.</i> , 2012).....	40
Tabela 6 - Resultados da simulação sob respiração resistiva e elástica (Lin <i>et al.</i> , 2012).....	41
Tabela 7 - Valores de resistência (<i>R</i>), complacência (<i>C</i>) e indutância (<i>L</i>) para um paciente saudável e para um paciente num estágio de doença GOLD3.....	47
Tabela 8 - Valores de resistência (<i>R</i>), complacência (<i>C</i>) e indutância (<i>L</i>) para diferentes estádios da doença pulmonar obstrutiva crónica.....	53
Tabela 9 - Valores de FVC para os diferentes estádios da doença.....	55
Tabela 10 - Pólos das respostas dos diferentes estádios de DPOC com a aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação.....	57

Nomenclatura

Geral:

C	Complacência [$L \cdot (\text{cm H}_2\text{O})^{-1}$];
C_{bo}	Capacitância [$\text{cm H}_2\text{O}$];
E	Elastância;
K	Feedback;
L	Indutância [$(\text{cm H}_2\text{O}) \text{s}^2 \text{L}^{-1}$];
n	Número médio alveolar;
p	Pressão, [Pa];
Q	Caudal, [$\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$];
R	Resistência, [$(\text{cm H}_2\text{O}) \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$];
t	Tempo, [s];
V	Volume, [m^3];
Z	Impedância;

Índices inferiores:

l	Pulmão;
w	Vias aéreas;
pl	Espaço pleural;
in	Entrada;
out	Saída;
a	Alvéolo;
c	Vias aéreas centrais;
ao	<i>Entrada das vias aéreas;</i>

Simbologia grega:

Δ	Variação;
ξ	Coeficiente de amortecimento;
a	Sensibilidade;
B	Limiar da resposta do quimiorreceptor;

Acrónimos:

a1AT	Alfa-1-antitripsina;
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease - Fardo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;
PD	Controlador Derivativo;
PI	Controlador Integral;
CO ₂	Dióxido de Carbono;
P	Controlador Proporcional;
PID	Controlador Proporcional Integral Derivativo;
DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide - Capacidade de difusão de Monóxido de Carbono dos Pulmões;
DODS	Demand Oxygen Delivery Systems - Sistemas de Entrega de Oxigénio sob Demanda;
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;
ET	Expiratory Trigger - Ativação expiratória;
FAA	Federal Aviation Administration;
FDA	U.S. Food and Drug Administration;
FEV ₁	Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo;
FVC	Forced Vital Capacity - Capacidade Vital Forçada;
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;
LTOT	Long-term oxygen therapy - Oxigenoterapia de longa duração;
O ₂	Oxigénio;
PaCO ₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono;
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigénio;
PEE	Pico do Fluxo Expiratório;

PEEPi	intrinsic Positive End-Expiratory Pressure - Pressão Expiratória Final Positiva intrínseca;
POC	Portable oxygen concentrator - Concentrador de Oxigênio Portátil;
RV	Residual Volume - Volume Residual;
TLC	Total Lung Capacity - Capacidade Pulmonar Total;
VCV	Volume Controlled Mechanical Ventilation - Ventilação Mecânica Controlada por Volume;
YLD	Years Lost Due - Anos de Vida com deficiência;

1. Introdução

As doenças pulmonares são atualmente consideradas um dos principais contribuintes para a morbidade e mortalidade da população em geral. Embora os avanços no diagnóstico e na terapêutica de muitas doenças pulmonares mais comuns tenham melhorado a qualidade de vida dos pacientes, as mais complexas, como é o caso da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), continuam a afetar um grande segmento da população global. A crescente prevalência do tabagismo no mundo em desenvolvimento, bem como as alterações climáticas e o aumento da poluição, são fatores impactantes que não podem ser subestimados (Raviglione & O'Brien, 2010). A base científica da medicina pulmonar está a expandir-se muito rapidamente. Novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, bem como todos os avanços tecnológicos nesta área são, portanto, de fundamental importância. A intervenção médica atual visa melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes, além de tentar travar a progressão da doença. O tratamento depende do estágio da doença, sendo que nas situações mais graves, quando há insuficiência respiratória crónica, pode ser necessária a utilização de oxigénio de forma contínua. Na maioria dos casos é necessário a realização de oxigenoterapia durante, pelo menos, 16 horas diárias (Malcolm *et al.*, 2017).

A oxigenoterapia, ou seja, a utilização de oxigénio como terapêutica, pode ser realizada em contexto domiciliar ou ambulatorio, recorrendo a garrafas de oxigénio, reservatórios de oxigénio líquido ou concentradores, sendo estes últimos os mais usualmente utilizados. Atualmente já existem inúmeros dispositivos portáteis aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* - FDA e pela *Federal Aviation Administration* - FAA, no entanto, muito se pode fazer para a sua otimização, principalmente no que diz respeito à entrega de oxigénio personalizada e precisa, consoante as necessidades de cada paciente individual (Raviglione & O'Brien, 2010).

O trabalho de dissertação tem como objetivo a análise da resposta de um sistema de terapêutica assistida de forma a conseguir prever o comportamento do mesmo sob diferentes estágios da doença e assumindo diferentes ajustes no controlador para que, posteriormente, seja possível aplicar essa modelação num sistema de terapêutica, nomeadamente num concentrador de oxigénio, sendo capaz de determinar a cada ciclo respiratório a insuficiência respiratória de cada paciente de modo a ajustar automaticamente o fluxo de oxigénio a ser entregue.

1.1. Enquadramento

Tal como foi referido anteriormente, existe uma necessidade crescente no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no âmbito da medicina pulmonar, nomeadamente no que diz respeito à terapêutica de DPOC (Raviglione & O'Brien, 2010). Sendo uma doença cada vez mais comum e cuja prevalência na população mundial tende a aumentar, estimando-se ser a terceira causa principal de mortalidade em 2020, é imperativo que novos esforços e novos avanços tecnológicos sejam feitos, de modo a tornar mais eficiente as terapias utilizadas, nomeadamente

no que diz respeito à oxigenoterapia, uma vez que é a única que está cientificamente comprovada como sendo fulcral na diminuição das taxas de mortalidade associada à DPOC (Wang *et al.*, 2016).

Tendo em conta que hoje em dia a prescrição de oxigénio para pacientes com DPOC é feita de forma meramente estimativa através da análise de alterações espirométricas, é importante apostar na monitorização contínua dos diferentes parâmetros do sistema respiratório de forma a conseguirmos perceber as necessidades de cada paciente individual a cada ciclo respiratório, e assim conseguirmos ter uma entrega de oxigénio personalizada às necessidades de cada indivíduo, o que permitiria melhorar de forma significativa a terapêutica e o controlo da doença (Dunne, 2012).

1.2. O problema em estudo e a sua relevância

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, introduzindo uma elevada estrutura de custos para os serviços de saúde. A prevalência, morbidade e mortalidade da DPOC variam entre países e, na grande maioria dos casos, entre diferentes grupos dentro dos países.

A DPOC é o resultado de uma interação complexa da exposição cumulativa a longo prazo a partículas e gases nocivos, combinada com uma variedade de fatores do hospedeiro, incluindo genética, hiperresponsividade das vias aéreas e reduzido crescimento dos pulmões durante a infância. Muitas vezes, a prevalência da DPOC está diretamente relacionada à prevalência do tabagismo, embora em muitos países a poluição também seja um fator de risco significativo. Estudos realizados com o intuito de avaliar a prevalência e os fatores de risco da DPOC indicam que a doença é mais frequente em fumadores e ex-fumadores, em indivíduos com idade superior a quarenta anos e em indivíduos do sexo masculino (Halbert *et al.*, 2006).

A iniciativa na qual foram desenvolvidos métodos normalizados para estimar a prevalência da DPOC, *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), relatou uma prevalência de DPOC de grau II ou superior de 10,1% em todo o mundo, sendo que em indivíduos do sexo masculino se verificou uma prevalência de 11,8% e no sexo feminino 8,5% (Gerald & Bailey, 2018; Lamprecht *et al.*, 2011; Schirnhofner *et al.*, 2007). A BOLD verificou também uma prevalência substancial de 3 a 11% entre indivíduos que nunca foram fumadores (Lamprecht *et al.*, 2011).

Com base na BOLD e em outros estudos epidemiológicos, estima-se que, em 2010, o número de casos reportados de DPOC foi de 384 milhões, com uma prevalência global de 11,7% (intervalo de confiança de 95% (IC) 8,4%-15,0%) (Adeloye *et al.*, 2015). Devido à exposição continuada aos fatores de risco e ao envelhecimento da população mundial, estima-se que a prevalência e o fardo da DPOC aumentem nas próximas décadas e, até 2030, pode haver mais de 4,5 milhões de mortes anualmente por DPOC e condições relacionadas (Lopez *et al.*, 2006).

Relativamente à elevada estrutura de custos para os serviços de saúde, na União Europeia, os custos diretos totais de doenças respiratórias são estimados em cerca de 6% do orçamento total para a saúde, sendo a DPOC responsável por 56% (38,6 mil milhões de euros). Nos países em desenvolvimento, como o setor de saúde pode não ter a capacidade desejada para fornecer serviços de assistência a longo prazo para indivíduos incapacitados com DPOC, e uma vez que o

capital humano é, muitas vezes, o ativo nacional com maior importância, os custos indiretos da DPOC podem representar uma séria ameaça à economia (Sin *et al.*, 2002).

1.3. Objetivos e contribuição da dissertação

Esta dissertação tem como objetivo, tal como foi referido anteriormente, a análise da resposta de um sistema de terapêutica assistida de forma a conseguir prever o comportamento do mesmo sob diferentes estádios da doença e assumindo diferentes ajustes no controlador. Este modelo deve ser capaz de prever as alterações na pressão alveolar, P_A , e fazer o ajuste na pressão de entrada das vias aéreas, P_{ao} . Este ajuste de pressões será útil para posteriormente ser incorporado num aparelho de terapêutica (preferencialmente um concentrador portátil), de modo a ajustar automaticamente o fluxo de oxigénio a ser entregue ao paciente.

Para além das vantagens relativas ao controlo mais eficaz da progressão da doença, o facto de o aparelho de terapêutica ter a capacidade de apenas entregar o volume de O_2 necessário a cada ciclo respiratório em vez de fazer uma entrega contínua que pode, em muitos casos, ser excessiva, vai também permitir uma maior eficiência energética do dispositivo, aumentando consequentemente a sua autonomia.

1.4. Visão geral e organização da dissertação

O primeiro capítulo da presente dissertação é introdutório e permite fazer um devido enquadramento do trabalho a ser desenvolvido, salientando a sua importância com base em valores estatísticos que alertam à preocupação do leitor perante o tema apresentado.

O segundo capítulo, intitulado como “Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e avaliação da função pulmonar”, foca-se nas características patofisiológicas e epidemiológicas da DPOC, bem como no seu diagnóstico, avaliação e diferentes possibilidades de terapêutica. Este capítulo vai permitir uma compreensão clara da patologia e da sua progressão, assim como das técnicas atualmente utilizadas na tentativa de paragem de progressão da mesma.

No terceiro capítulo são apresentados modelos do sistema respiratório atualmente existentes, permitindo uma perceção mais eficaz dos indicadores chave da função respiratória e da maneira como se comportam em diferentes situações de doença.

No quarto capítulo é analisada a resposta de um sistema de terapêutica assistida para doença pulmonar obstrutiva crónica. São testadas diferentes abordagens de forma a compreender qual o tipo de controlo que melhor se adequa ao sistema de forma a que a resposta seja a indicada.

O quinto capítulo contempla a análise e discussão dos resultados obtidos perante o sistema que melhor se adequou no capítulo quatro, para diferentes estádios da doença e assumindo diferentes ajustes no controlador.

Por último, são apresentadas as conclusões gerais do trabalho de dissertação, bem como um conjunto de sugestões de trabalho futuro decorrentes dos resultados desta dissertação.

2. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e avaliação da função pulmonar

2.1. Definição de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

A doença pulmonar obstrutiva crónica foi definida pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), um esforço colaborativo internacional que visa melhorar a conscientização, diagnóstico e tratamento da DPOC, como um estado de doença caracterizado pela limitação do fluxo de ar, não sendo totalmente reversível (Rabe & Watz, 2017). A limitação do fluxo de ar é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas e gases nocivos (Raviglione & O'Brien, 2010).

Embora a DPOC afete os pulmões, também produz consequências sistémicas significativas. A patologia consiste na inflamação crónica do trato respiratório mediada por um aumento da expressão de múltiplas proteínas inflamatórias e representa, atualmente, um grande problema de saúde pública, sendo considerada a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos, afetando mais de 10 milhões de pessoas. Estimativas da GOLD sugerem que, até 2020, a DPOC subirá de sexta para terceira causa de morte mais comum em todo o mundo e prevê-se que ocupe o quinto lugar no que diz respeito ao fardo económico (Wang *et al.*, 2016).

2.2. Patogénese, patologia e patofisiologia da DPOC

A limitação crónica do fluxo do ar, principal alteração fisiológica na DPOC, pode resultar de duas ocorrências principais:

- bronquite crónica, uma condição clinicamente definida caracterizada pela inflamação dos brônquios, tosse crónica e fleuma;
- enfisema, uma condição anatómica definida, caracterizada por destruição e ampliação dos alvéolos pulmonares (Raviglione & O'Brien, 2010).

A inflamação crónica causa mudanças estruturais e constrição das vias aéreas pequenas e a destruição do parênquima pulmonar, também por processos inflamatórios, leva à perda de ligações alveolares nas vias aéreas pequenas e diminui a complacência pulmonar. Estas mudanças diminuem a capacidade das vias aéreas permanecerem abertas durante a expiração (O'Donnell, 2006). Na Figura 1 encontra-se uma ilustração dos mecanismos subjacentes à limitação de fluxo nas vias aéreas na DPOC.

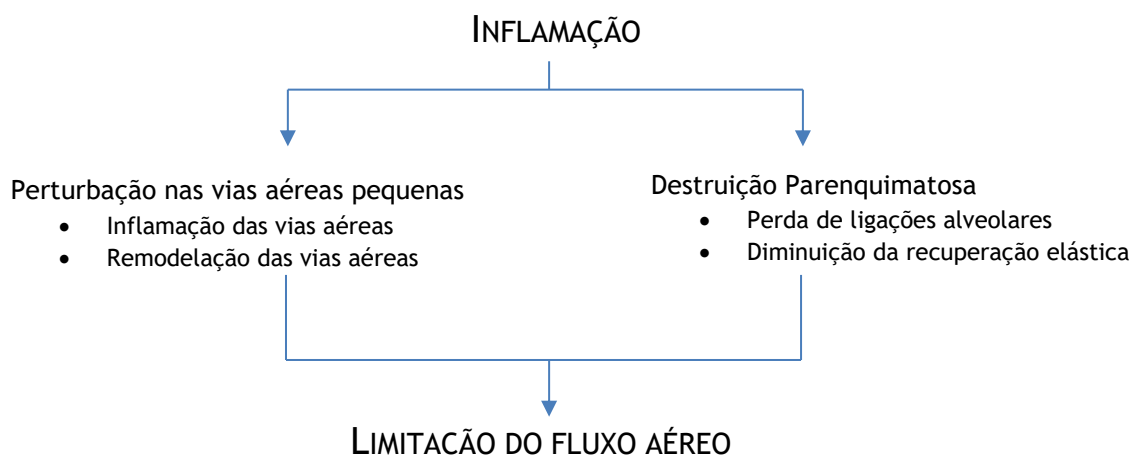


Figura 1 - Mecanismos subjacentes à limitação de fluco nas vias aéreas na DPOC (Raviglione & O'Brien, 2010).

2.2.1. Patogénese

A patogénese do enfisema pode ser dissecada em quatro eventos inter-relacionados (ver Figura 2): (1) A exposição crónica a agentes nocivos, como é exemplo o fumo do cigarro, que pode levar ao recrutamento de células inflamatórias dentro dos espaços aéreos terminais do pulmão; (2) Estas células inflamatórias libertam proteinases elastolíticas que danificam a matriz extracelular do pulmão; (3) A perda da ligação da célula da matriz leva à apoptose das células estruturais do pulmão; (4) A reparação ineficaz da elastina, bem como de outros componentes da matriz extracelular, resultam na ampliação do espaço aéreo que define enfisema pulmonar (Raviglione & O'Brien, 2010).

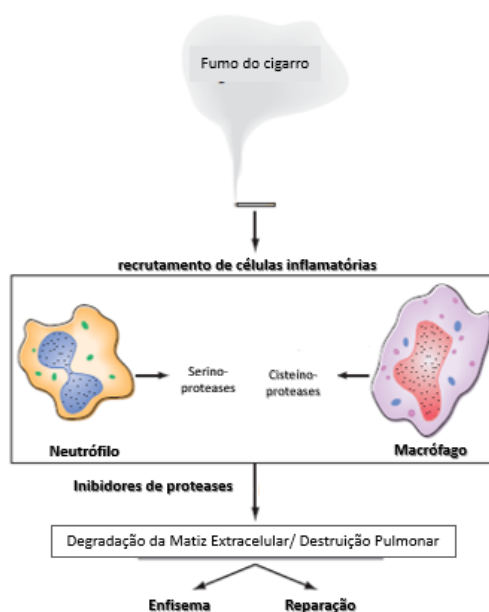


Figura 2 - Patogénese do Enfisema (Raviglione & O'Brien, 2010).

Inflamação

A DPOC é ainda caracterizada por um padrão específico de inflamação envolvendo neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Estas células liberam mediadores inflamatórios e interagem com células estruturais nas vias aéreas e no parênquima pulmonar. A grande variedade de mediadores inflamatórios que se mostram aumentados em pacientes com DPOC atraem células inflamatórias da vizinhança, amplificam o processo inflamatório e induzem mudanças estruturais (Sze *et al.*, 2015).

Morte celular

O aumento do espaço aéreo com a perda de unidades alveolares impõe o desaparecimento da matriz extracelular e das células. Teorias tradicionais sugerem que as proteinases de células inflamatórias degradam a matriz extracelular do pulmão, com subsequente perda de ancoragem celular, conduzindo à apoptose. Experiências com modelos animais comprovam que a morte das células endoteliais e epiteliais levou ao aumento do espaço aéreo. No entanto, continua ainda por determinar se a apoptose é um evento primário ou secundário na DPOC (MacNee, 2003).

Stress oxidativo

O *stress* oxidativo pode ser um importante mecanismo de amplificação na DPOC. Os biomarcadores de *stress* oxidativo (por exemplo, peróxido de hidrogênio) são aumentados no ar exalado, na expetoração e na circulação sistêmica de pacientes com DPOC, sendo que são ainda mais presentes nas exacerbações (Barnes, 2016).

Os oxidantes são gerados pelo fumo do cigarro e por outras partículas inaladas e liberadas a partir de células inflamatórias ativas. Em pacientes com DPOC, pode também verificar-se uma redução nos antioxidantes endógenos. O *stress* oxidativo tem várias consequências adversas nos pulmões, incluindo ativação de genes inflamatórios, inativação de antiproteases, estimulação da secreção de muco e estimulação do aumento da exsudação plasmática (Sze *et al.*, 2015).

Desequilíbrio protease-antiprotease

Existem evidências de um desequilíbrio nos pulmões de pacientes com DPOC entre protéases que quebram componentes de tecido conjuntivo e antiproteases que protegem contra isso. Várias protéases, derivadas de células inflamatórias e células epiteliais, são aumentadas em pacientes com DPOC. A destruição mediada pela protease da elastina, um componente importante do tecido conjuntivo no parênquima pulmonar, é uma característica importante e irreversível do enfisema (Johnson, 2016).

2.2.2. Patologia

As alterações patológicas características da DPOC são encontradas nas vias aéreas centrais, vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e vasculatura pulmonar. Considerando que as alterações nas grandes vias aéreas causam tosse e expetoração, as alterações nas pequenas vias aéreas e nos alvéolos são responsáveis pelas demais alterações fisiológicas (MacNee, 2003).

O tabagismo resulta, frequentemente, num aumento da glândula mucosa e na hiperplasia das células calciformes, que não só aumentam em número, mas também em extensão através da árvore brônquica. Essas alterações são proporcionais à produção de tosse e muco que definem a

bronquite crônica, no entanto, essas anormalidades não estão relacionadas à limitação do fluxo aéreo. Os brônquios também sofrem de metaplasia escamosa, que não se predispõe apenas à carcinogênese, mas também perturba a depuração mucociliar. Embora não sejam tão proeminentes quanto na asma, os pacientes podem ter hipertrofia do músculo liso e hiperreatividade brônquica, levando à limitação do fluxo aéreo (Barnes, 2016).

A Figura 3 mostra como o declínio precoce da função pulmonar na DPOC está correlacionado com alterações inflamatórias nas vias respiratórias periféricas semelhantes às que ocorrem nas vias respiratórias centrais: exsudado de líquido e células na parede das vias respiratórias e no lúmen, metaplasia de células caliciformes e escamosas do epitélio, edema da mucosa das vias respiratórias devido a inflamação e excesso de muco nas vias respiratórias devido à metaplasia de células caliciformes. No entanto, a mudança mais característica nas vias respiratórias periféricas é o estreitamento das mesmas (Dellaca & Parvis, 2013).

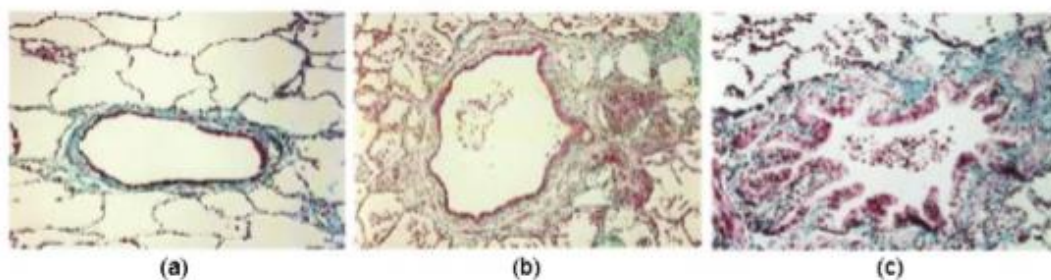


Figura 3 - Corte histológico das vias respiratórias periféricas. (a) Secção de um fumador com função pulmonar normal, onde se verifica uma via respiratória quase normal com um pequeno número de células inflamatórias. (b) Secção de um paciente com deficiência nas vias respiratórias pequenas, onde se verifica exsudato inflamatório na parede e lúmen. (c) Secção onde se verifica uma deficiência mais avançada das vias respiratórias pequenas, com lúmen reduzido causando uma reorganização estrutural da parede das vias respiratórias; aumento do músculo liso e deposição do tecido conjuntivo peribronquial (Raviglione & O'Brien, 2010).

A inflamação leva a ciclos repetidos de lesão e reparação das paredes das vias respiratórias periféricas. Estes ciclos resultam numa remodelação estrutural das paredes das vias respiratórias, com aumento do conteúdo de colagénio e formação de tecido cicatricial que estreita o lúmen e produz obstrução fixa das vias respiratórias. As vias respiratórias periféricas tornam-se assim o principal local de obstrução na DPOC. Essas mudanças estruturais estão correlacionadas com um aumento na pressão vascular pulmonar. À medida que a DPOC piora, maiores quantidades de músculo liso, proteoglicanos e colagénio engrossam ainda mais a parede do vaso. Num estado mais avançado da doença, as alterações nas artérias musculares podem estar associadas à destruição enfisematosa do leito capilar pulmonar (Dellaca & Parvis, 2013).

A bronquiolite respiratória com células inflamatórias mononucleares que se acumulam nos tecidos distais das vias respiratórias pode causar destruição proteolítica das fibras elásticas nos bronquíolos respiratórios e nos ductos alveolares. Como a pequena permeabilidade das vias respiratórias é mantida pelo parênquima pulmonar circundante, a perda de conexões

bronquiolares como resultado da destruição da matriz extracelular pode causar distorção e estreitamento das vias respiratórias na DPOC. Embora a importância das conexões alveolares não esteja assente, o conceito de diminuição dessas conexões levando à obstrução das vias respiratórias pequenas é apelativo uma vez que enfatiza a relação mecanicista entre a perda do recuo elástico e o aumento da resistência ao fluxo de ar nas pequenas vias respiratórias (Raviglione & O'Brien, 2010).

2.2.3. Patofisiologia

A redução persistente das taxas de fluxo expiratório forçado é a descoberta mais usual na DPOC, sendo que também se verificam eventos como o aumento do volume residual (*residual volume*, RV) e da relação RV/TLC, em que TLC é a capacidade pulmonar total (*total lung capacity*, TLC), bem como a distribuição não uniforme da ventilação (Raviglione & O'Brien, 2010).

Existe agora uma boa compreensão de como o processo de doença subjacente na DPOC leva a anormalidades e sintomas fisiológicos característicos. Por exemplo, a diminuição do volume expiratório forçado no 1º Segundo (FEV₁) resulta principalmente da inflamação e do estreitamento das vias respiratórias periféricas, enquanto que a diminuição da transferência de gás decorre da destruição parenquimatosa do enfisema.

Obstrução do fluxo aéreo

A obstrução ou limitação do fluxo aéreo é tipicamente determinada por espirometria, a qual envolve manobras de expiração forçada após o paciente ter inalado até à sua capacidade pulmonar total (TLC), conforme exposto na Figura 4.

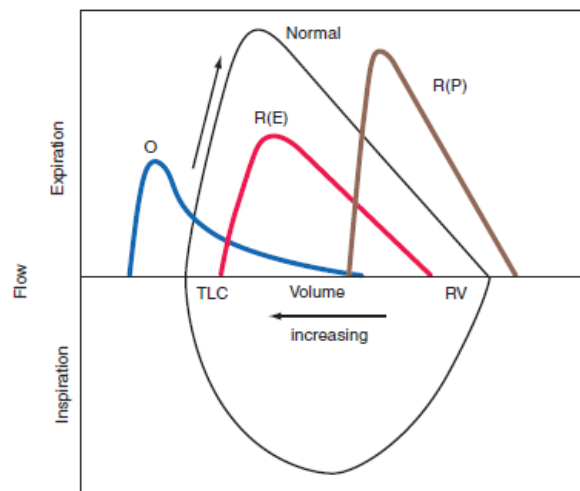


Figura 4 - Curvas de fluxo de volume em diferentes condições: A expiração forçada é traçada em todas as condições; a inspiração forçada é apresentada apenas para a curva normal. Por convenção, o volume pulmonar aumenta para a esquerda no eixo da abcissa. A seta ao lado da curva normal indica a direção da expiração desde a TLC (capacidade pulmonar total) até RV (volume residual). O, doença obstrutiva; R(E), doença extraparenquimal restritiva com limitação na inspiração e expiração; R(P), doença parenquimal restritiva.

Os fenótipos-chave obtidos por espirometria incluem o FEV₁ e o volume total de ar expirado durante a manobra espirométrica, denominada por capacidade vital forçada (*Forced vital capacity*, FVC). Pacientes com obstrução do fluxo aéreo relacionado com a DPOC apresentam uma redução crónica na relação FEV₁/FVC. Em contraste com a asma, a redução do FEV₁ na DPOC raramente mostra respostas significativas a broncodilatadores inalatórios, embora seja comum verificarem-se melhorias de até 15% (Elbehairy *et al.*, 2015).

O fluxo de ar durante a exalação forçada é o resultado do equilíbrio entre o recuo elástico dos pulmões, promovendo o fluxo e a resistência do fluxo limitante das vias respiratórias. Em pulmões normais, assim como nos pulmões afetados pela DPOC, o fluxo expiratório máximo diminui à medida que os pulmões se esvaziam. Isto verifica-se uma vez que o parênquima pulmonar proporciona um recuo progressivamente menos elástico e porque a área transversal das vias respiratórias diminui, aumentando assim a resistência ao fluxo aéreo (Casaburi *et al.*, 2014).

Anomalias nas trocas gasosas

Embora se verifique uma considerável variabilidade na relação entre o FEV₁ e outras anormalidades fisiológicas na DPOC, certas generalizações podem ser feitas. A pressão parcial de Oxigénio, PaO₂, por norma, permanece próxima do normal (80-100 mmHg) até que o FEV₁ diminua para cerca de 50% do previsto, sendo que não é esperado o seu aumento até que o FEV₁ seja menos que 25% do previsto. A hipertensão pulmonar suficientemente grave para causar *cor pulmonale* e insuficiência ventricular direita, sendo que esta apenas ocorre em indivíduos que apresentem uma diminuição do FEV₁ acentuada (<25% do previsto), juntamente com hipoxemia crónica (PaO₂ < 55 mmHg), embora, numa fase inicial, possam ocorrer elevações da pressão da artéria pulmonar, particularmente aquando de esforços maiores (Rodríguez-Roisin *et al.*, 2009).

A ventilação não uniforme e a incompatibilidade entre ventilação e perfusão são características da DPOC que conduzem à retenção de dióxido de carbono. A purificação do azoto durante a respiração é atrasada devido a regiões mal ventiladas e o perfil da curva de purificação é consistente com múltiplos compartimentos parenquimais, verificando-se diferentes taxas de purificação devido às diferenças regionais de resistência das vias respiratórias (Elbehairy *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Percentagem dos valores de FEV₁ previstos segundo a GOLD (Vos *et al.*, 2016).

<i>Estádios da DPOC</i>	<i>Percentagem dos valores previstos de FEV₁</i>
Suave	80%
Moderada	50% - 80%
Severa	30% - 49%
Muito grave	< 30%

Hipersecreção de muco

A hipersecreção de muco, que resulta em tosse crónica, é uma característica da bronquite crónica. Quando presente, é devido a metaplasia mucosa com aumento do número de células

caliciformes e glândulas submucosas aumentadas em resposta à irritação crónica das vias respiratórias pelo fumo do cigarro e outros agentes nocivos (Burgel & Nadel, 2008).

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar pode desenvolver-se numa fase mais avançada da doença devido à vasoconstrição hipóxica de pequenas artérias pulmonares, resultando, eventualmente, em alterações estruturais que incluem hiperplasia intimal e, posteriormente, hipertrofia ou hiperplasia do músculo liso. A hipertensão pulmonar progressiva pode também levar à hipertrofia ventricular direita e, eventualmente, à insuficiência cardíaca direita, comumente conhecida como *cor pulmonale* (Sakao *et al.*, 2014).

2.3. Diagnóstico e avaliação da DPOC

A DPOC é uma patologia típica da idade média, especialmente observada em fumadores ou ex-fumadores. A tosse crónica pode preceder o desenvolvimento da limitação das vias respiratórias ao longo de muitos anos, no entanto, a maioria dos pacientes apenas procura atendimento médico após o desenvolvimento da dispneia, que é geralmente persistente e torna-se progressivamente mais grave durante as atividades quotidianas (Dellaca & Parvis, 2013).

A limitação do fluxo de ar é medida através de espirometria, sendo atualmente o teste de função pulmonar mais amplamente disponível e reproduzível. Os principais índices espirométricos incluem o volume de ar forçado a ser exalado do ponto de inspiração máxima (capacidade vital forçada, FVC), o volume de ar exalado durante o primeiro segundo desta manobra (volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEV₁), o pico do fluxo expiratório (PEE) e a relação FEV₁/FVC. As medidas de espirometria são avaliadas através de comparação com valores de referência baseados na idade, altura, sexo e raça do paciente (Pauwels *et al.*, 2001; Raviglione & O'Brien, 2010).

A Figura 5 mostra um espirograma normal e um espirograma típico de pacientes com DPOC moderada que, tipicamente, apresentam uma diminuição tanto no FEV₁ como no FVC. O grau de anormalidade espirométrica reflete a gravidade da DPOC. A presença de um FEV₁ pós-broncodilatador menor que 80% do valor previsto, em combinação com um FEV₁/FVC menor que 70%, confirma a presença de limitação do fluxo de ar (Pauwels *et al.*, 2001).

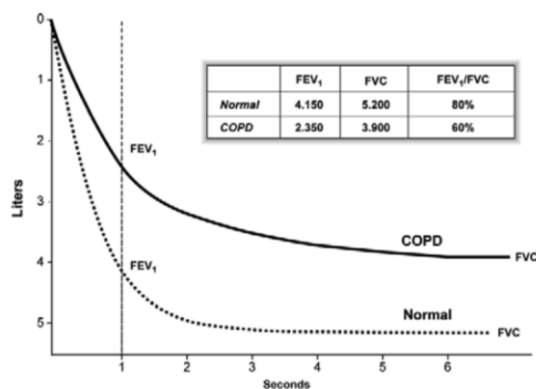


Figura 5 - Espiogramas normal e típico de pacientes com DPOC (Gerald & Bailey, 2018).

A avaliação da gravidade da DPOC baseia-se no nível de sintomas do paciente, na gravidade da anormalidade espirométrica e na presença de complicações como insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca direita, perda de peso e hipoxemia arterial. A DPOC tem uma história natural variável e nem todos os indivíduos seguem o mesmo curso, no entanto, é geralmente uma doença progressiva, especialmente se a exposição do paciente a agentes nocivos continuar.

O grau de obstrução do fluxo de ar é um fator prognóstico importante na DPOC e é a base para a classificação GOLD da doença, conforme exposto na Tabela 2 (Raviglione & O'Brien, 2010).

Tabela 2 - Critérios GOLD para a gravidade da DPOC (Raviglione & O'Brien, 2010).

<i>Estádio</i>	<i>Gravidade</i>	<i>Espirometria</i>
0	Potencial risco	Normal
I	Suave	$FEV_1/FVC < 0.7$ e $FEV_1 \geq 80\%$
IIA	Moderado	$FEV_1/FVC < 0.7$ e $50\% \leq FEV_1 < 80\%$
III	Grave	$FEV_1/FVC < 0.7$ e $30\% \leq FEV_1 < 50\%$
IV	Muito grave	$FEV_1/FVC < 0.7$ e $FEV_1 < 30\%$
		Ou
		$FEV_1 < 50\%$ com falhas respiratórias ou sinais de insuficiência cardíaca direita

Nota: FVC, capacidade vital forçada; FEV_1 , volume expiratório forçado em um segundo; GOLD, Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

O diagnóstico da doença respiratória crónica através de espirometria apresenta algumas limitações, uma vez que os índices espirométricos são obtidos usando manobras dependentes do esforço do paciente, não se conseguindo, por vezes, completar a espirometria com os padrões de qualidade necessários e desejados. Outro aspeto limitante é o facto de a DPOC ser caracterizada pela variabilidade temporal anormal dos sintomas e por flutuações no estado inflamatório das vias respiratórias, fazendo com que a avaliação pontual da função pulmonar não forneça uma avaliação abrangente da gravidade e progressão da doença (Fowler, 2003; Brouwer *et al.*, 2006).

2.4. Epidemiologia da DPOC

No passado, devido à falta de informação e a imprecisas e variáveis definições da DPOC, tornou-se difícil quantificar a prevalência, a morbidade e a mortalidade. Além disso, o sub-reconhecimento e o subdiagnóstico da DPOC levaram a uma taxa de diagnóstico da mesma significativamente reduzida, especialmente nos países subdesenvolvidos (Gerald & Bailey, 2018).

O défice do diagnóstico varia entre países e depende do nível de conscientização e compreensão da DPOC entre os profissionais de saúde, da organização dos serviços de saúde para lidar com doenças crónicas e da disponibilidade de meios e materiais para o tratamento da DPOC. Também se verifica um défice no diagnóstico em pacientes mais jovens e em pacientes que nunca fumaram (Lamprecht *et al.*, 2015).

2.4.1. Prevalência

Os dados de prevalência da DPOC existentes mostram variações significativas devido a diferenças nos métodos de pesquisa, critérios de diagnóstico e abordagens analíticas. Apesar dessas complexidades, já é possível encontrar dados que permitem tirar algumas conclusões acerca da prevalência da DPOC (Dellaca & Parvis, 2013).

Em 2015, o estudo global do fardo de doenças crónicas estimou a prevalência global da DPOC em cerca de 174 milhões de ocorrências, tendo como base critérios espirométricos aplicados num vasto leque de indivíduos com características epidemiológicas semelhantes (Adeloye *et al.*, 2015; Vos *et al.*, 2016). No Canadá, de acordo com dados administrativos de saúde baseados na população, a probabilidade de desenvolvimento da patologia até aos 80 anos de idade foi calculada em 28% (Gershon *et al.*, 2011).

Nos últimos 20 anos tem-se verificado um aumento percentual significativo da DPOC, sendo que o maior aumento ocorreu entre 1990 e 2010 nas regiões do Mediterrâneo Oriental (119%) e no continente africano (102%) (Adeloye *et al.*, 2015).

Embora a DPOC seja mais comum em homens do que em mulheres, o aumento do tabagismo no sexo feminino pode levar a uma prevalência semelhante em ambos os géneros num futuro próximo (Adeloye *et al.*, 2015; Luoto *et al.*, 2016).

2.4.2. Morbidade

As medidas de morbidades incluem, tradicionalmente, consultas médicas, visitas ao departamento de emergência e hospitalizações. Embora os bancos de dados da DPOC para esses parâmetros estejam menos disponíveis e, geralmente, menos confiáveis do que os bancos de dados de mortalidade, os dados limitados indicam que a morbidade devido à DPOC aumenta com a idade e é maior em homens do que em mulheres, o que se justifica pelo facto de a prevalência ser maior no sexo masculino (Halbert *et al.*, 2006).

No entanto, nesses conjuntos de dados, a DPOC nas fases iniciais (fase I e II) não é, por norma, reconhecida, diagnosticada ou tratada e, portanto, pode não ser assumida para as conversões da taxa de morbidade (Dellaca & Parvis, 2013; Halbert *et al.*, 2006).

A morbidade da DPOC pode também ser afetada por outras condições crônicas que não estão diretamente relacionadas à DPOC, mas que podem, no entanto, afetar o estado de saúde do paciente ou interferir negativamente na manipulação da DPOC. Em indivíduos num estado mais avançado da doença (fase III e IV), a morbidade pode ser atribuída incorretamente a outra comorbidade (Dellaca & Parvis, 2013).

Outra forma de estimar a morbidade é calcular os anos de vida com deficiência (*years lost due*, YLD). O Estudo Global do Fardo de Doenças estima que a DPOC resulte em 1,68 YLD por 1000 habitantes, representando 1,8% de todos os YLDs (Menezes *et al.*, 2005).

2.4.3. Mortalidade

Embora a DPOC seja, frequentemente, uma causa primária de morte, é provável que em grande parte dos casos seja listada como uma causa contributiva, e a morte atribuída a outra condição como, por exemplo, doença cardiovascular (Buist *et al.*, 2007).

A alta prevalência da DPOC faz com que seja uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Em 2015, a DPOC ocupava o terceiro lugar entre as taxas de mortalidade globalmente padronizadas para ambos os sexos, com cerca de 3 milhões de pacientes a morrer devido à patologia (Wang *et al.*, 2016). Por muitas décadas verificou-se que a tendência de mortalidade por DPOC estava intimamente relacionada com a expansão da epidemia do tabagismo. Atualmente, outro fator de destaque são as mudanças demográficas verificadas em muitos países nos quais se verifica um aumento da esperança média de vida e, conseqüentemente, maior envelhecimento populacional, sendo este o maior impulsionador da tendência (Duong *et al.*, 2013).

Tal como se pode verificar na Figura 6, a tendência na taxa de mortalidade padronizada por idade para as seis principais causas de morte nos Estados Unidos, entre 1970 e 2002, indica que, enquanto a mortalidade por várias condições crônicas sofreu um declínio, a mortalidade por DPOC aumentou. Na Europa, no entanto, a tendência é diferente, tendo-se verificado uma diminuição da mortalidade por DPOC em muitos países. Não existe uma razão óbvia para esta diferença de tendências embora, presumivelmente, fatores como a conscientização, terminologia e diagnóstico sejam fatores influenciadores (Dellaca & Parvis, 2013).

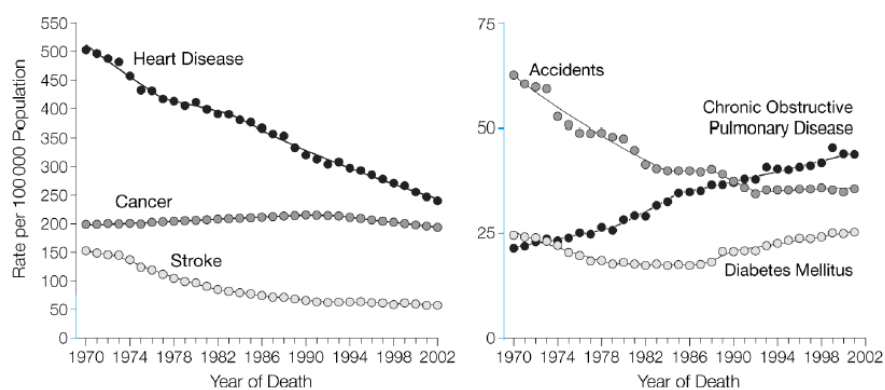


Figura 6 - Tendências em taxas de mortalidade padronizadas por idade para as 6 principais causas de morte nos Estados Unidos, 1970-2002 (Dellaca & Parvis, 2013).

Em suma, conclui-se que é provável que se continuem a verificar aumentos nas mortes por DPOC, tendo em conta diversos fatores como a maior exposição a gases nocivos, como são exemplo as partículas do combustível de biomassa, o envelhecimento populacional e a alteração das condições atmosféricas.

2.4.4. Fatores de risco

A identificação de fatores de risco é um processo importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento de qualquer doença. Existem dois tipos de fatores que nos permitem perceber o conhecimento atual da DPOC: as exposições, das quais são exemplo a poluição ambiental, a exposição a partículas e gases nocivos, o tabagismo e as infeções; e as características do hospedeiro, como a hiperresponsividade das vias aéreas, o crescimento pulmonar e fatores genéticos (Dellaca & Parvis, 2013). Em 1964, o Comité Consultivo do Cirurgião Geral dos Estados Unidos concluiu que o tabagismo era considerado um importante fator de risco para a mortalidade por bronquite crónica e enfisema. Estudos subsequentes mostraram um declínio acelerado no volume de ar exalado no primeiro segundo do volume expiratório forçado (FEV₁) numa relação dose-resposta com a intensidade do tabagismo, que é normalmente expressa em pack-years (número médio de maços de cigarros fumados por dia, multiplicados pelo número total de anos de tabagismo). Esta relação dose-resposta entre a função pulmonar reduzida e a intensidade do tabagismo representa a maior taxa de prevalência de DPOC com o aumento da idade (Raviglione & O'Brien, 2010). Embora a relação casual entre o tabagismo e o desenvolvimento da DPOC tenha sido absolutamente comprovada, há uma variabilidade considerável na resposta ao tabagismo. Embora os pack-years sejam o preditor mais significativo do FEV₁ (ver Figura 7), apenas 15% da variabilidade é explicada pelos pack-years. Esta descoberta sugere que fatores ambientais ou genéticos adicionais possam contribuir para o impacto do tabagismo sobre o desenvolvimento da obstrução do fluxo aéreo (Raviglione & O'Brien, 2010).

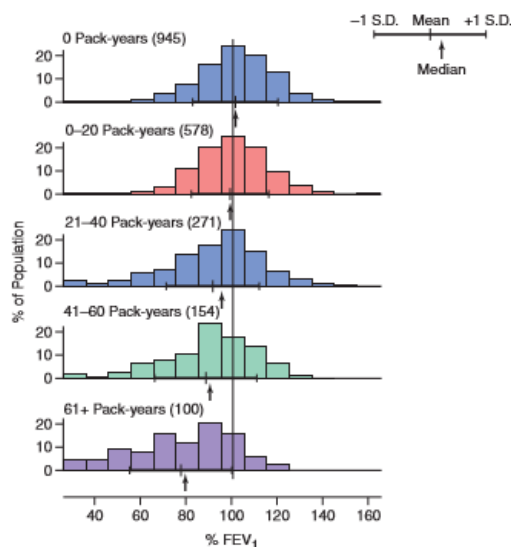


Figura 7 - Distribuições de volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV₁) numa amostra de população em geral, estratificadas por pack-years. Embora tenha sido encontrada uma relação dose-resposta entre a intensidade do tabagismo e o FEV₁, observou-se a variação marcada na função pulmonar em indivíduos com histórias de tabagismo similares (Burrows *et al.*, 1977).

Também a exposição das crianças ao tabagismo materno resulta num crescimento pulmonar significativamente reduzido. A exposição ao fumo do tabaco no útero contribui para reduções significativas na função pulmonar pós-natal, no entanto, a importância desse fator de risco no desenvolvimento de reduções severas da função pulmonar na DPOC continua incerta (Raviglione & O'Brien, 2010).

A tendência para aumentar a broncoconstrição em resposta a uma variedade de estímulos exógenos é um dos aspectos de definição da asma. No entanto, muitos pacientes com DPOC também compartilham essa característica de hiperresponsividade das vias aéreas. A sobreposição considerável entre indivíduos com asma e aqueles com DPOC na capacidade de resposta das vias respiratórias, obstrução do fluxo aéreo e sintomas pulmonares levaram à formulação da hipótese holandesa. Esta hipótese sugere que a asma, a bronquite crônica e o enfisema são variações da mesma doença básica, que é modulada por fatores ambientais e genéticos para produzir essas entidades patologicamente distintas. A hipótese britânica alternativa afirma que a asma e a DPOC são doenças fundamentalmente diferentes, sendo que a asma é vista, sobretudo, como um fenômeno alérgico, enquanto a DPOC resulta da inflamação e danos relacionados, principalmente, com o tabagismo (Raviglione & O'Brien, 2010).

Também as infecções respiratórias têm sido estudadas como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de DPOC. O impacto das infecções respiratórias em adultos em declínio de funções respiratórias é controverso, no entanto, não são tipicamente observadas reduções significantes de longo prazo na função pulmonar após um episódio de bronquite ou pneumonia. Embora as infecções respiratórias sejam causas importantes de exacerbações da DPOC, a associação das doenças respiratórias às infecções, para o desenvolvimento e progressão da DPOC, ainda não estão completamente comprovadas (Raviglione & O'Brien, 2010).

Estudos mostraram que entre os trabalhadores expostos ao cádmio (um fumo químico específico), o FEV₁, a relação FEV₁/FVC e a capacidade de difusão do dióxido de carbono do pulmão (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO) foram significativamente reduzidos, consistente com a obstrução do fluxo aéreo e enfisema. Embora várias poeiras e fumos ocupacionais específicos sejam, provavelmente, fatores de risco para a DPOC, a magnitude desses efeitos parece ser substancialmente menos impactante que o efeito do tabagismo (Raviglione & O'Brien, 2010).

Relativamente ao aumento da poluição, alguns investigadores relataram sintomas respiratórios aumentados em indivíduos que vivem em áreas urbanas, quando comparados àqueles que habitam áreas rurais. Este é um fator que tende a aumentar uma vez que, cada vez mais, a poluição é um fator abundante nas áreas desenvolvidas (Raviglione & O'Brien, 2010).

O fator genético melhor documentado é uma severa deficiência hereditária da enzima alfa-1-antitripsina (α 1AT). Esta deficiência causa o desenvolvimento prematuro e acelerado de enfisema, bem como o declínio da função pulmonar. Embora apenas 1 a 2% dos pacientes tenham uma deficiência grave de α 1AT como causa contributiva da DPOC, esses pacientes demonstram que fatores genéticos podem ter uma influência significativa na suscetibilidade ao desenvolvimento de DPOC. Nos Estados Unidos, aproximadamente um em cada 3000 indivíduos herda a deficiência grave de α 1AT, mas apenas uma pequena minoria desses indivíduos foi reconhecida. Uma percentagem significativa da variabilidade na função pulmonar entre estes indivíduos é uma vez mais explicada pelo tabagismo, sendo que fumadores com deficiência grave de α 1AT são mais propensos a desenvolver DPOC em idades precoces. Entre indivíduos não

fumadores, mas que apresentem deficiência da enzima, também se verificou uma elevada variabilidade no desenvolvimento da obstrução do fluxo aéreo, sugerindo novamente que outros fatores genéticos ou ambientais contribuam para essa variabilidade (Dellaca & Parvis, 2013).

Em suma, pode-se concluir que os efeitos do tabagismo na função pulmonar parecem depender da intensidade e do tempo de exposição ao fumo durante o crescimento. O risco de eventual mortalidade por DPOC está intimamente associado a níveis reduzidos de FEV₁. Na Figura 8, é apresentada uma representação gráfica da história natural da DPOC como função das influências nas curvas de rastreamento do FEV₁. O padrão normal de crescimento e declínio com a idade é mostrado pela curva A. O FEV₁ significativamente reduzido (<65% do valor previsto aos 20 anos de idade) pode desenvolver-se a partir de uma taxa normal de declínio após uma fase de crescimento da função pulmonar reduzida (curva C), a partir da iniciação precoce do declínio da função pulmonar após crescimento normal (curva B) ou a partir de um declínio acelerado após crescimento normal (curva D) (Raviglione & O'Brien, 2010). A taxa de declínio na função pulmonar pode ser modificada através da alteração das exposições ambientais como, por exemplo, a cessação do tabagismo numa idade mais precoce. Como descrito anteriormente, também os fatores genéticos podem contribuir para o nível de função pulmonar alcançado durante o crescimento e para a taxa de declínio em resposta ao tabagismo.

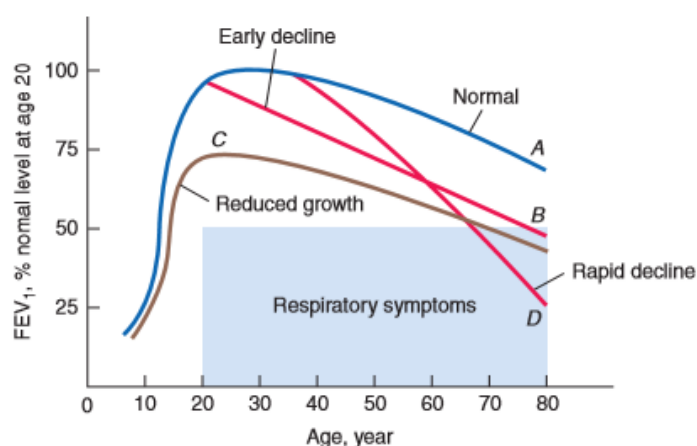


Figura 8 - Curvas de rastreamento hipotético do volume expiratório forçado em um segundo (FEV₁) ao longo dos períodos de vida dos indivíduos. (Rijcken, 1991).

A redução persistente das taxas de fluxo expiratório forçado é a descoberta mais comum na DPOC, no entanto, também pode ocorrer aumento no RV e na relação RV/TLC e distribuição não uniforme de ventilação (Raviglione & O'Brien, 2010).

A limitação do fluxo de ar, também conhecida como obstrução do fluxo de ar, é tipicamente determinada através de espirometria. Os principais fenótipos obtidos incluem FEV₁ e o volume total de ar expirado durante toda a manobra espirométrica (FVC). Pacientes com obstrução do fluxo de ar relacionadas com a DPOC têm uma relação FEV₁/FVC cronicamente reduzida. Em contraste com a asma, o FEV₁ reduzido na DPOC raramente mostra respostas amplas aos broncodilatadores inalatórios, embora sejam comuns melhorias de até 15% (Raviglione & O'Brien, 2010).

O fluxo de ar durante a exalação forçada é resultado do equilíbrio entre o retrocesso elástico dos pulmões e a resistência do fluxo limitante das vias aéreas. Nos pulmões normais, bem como nos pulmões afetados pela DPOC, o fluxo expiratório máximo diminui à medida que os pulmões se esvaziam, uma vez que o parênquima pulmonar proporciona um recuo progressivamente menos elástico e a área da secção transversal das vias aéreas cai, aumentando a resistência ao fluxo do ar (Raviglione & O'Brien, 2010).

2.5. Exacerbações

A DPOC, tal como já foi mencionado, é caracterizada por um declínio progressivo e irreversível da função pulmonar, falta de ar e outros sintomas respiratórios, como são exemplo a produção de tosse e expetoração. Além da doença crônica, os pacientes com DPOC sofrem, frequentemente, de exacerbações agudas regulares (tipicamente, 2 a 3 por ano), cuja frequência aumenta com o aumento da gravidade da doença (Parker *et al.*, 2005).

As exacerbações são uma importante causa de internamento hospitalar e têm um impacto considerável na qualidade de vida e nas atividades diárias dos pacientes. Apesar da sua importância, não existe uma definição padronizada e universalmente aceite para as exacerbações da DPOC permanecendo, na maioria das vezes, maltratadas (Barbera *et al.*, 1997). Uma das definições mais conhecidas é proposta por Anthonisen *et al.* (1987) e baseia-se na presença de três sintomas específicos: dispneia aumentada, volume de expetoração e purulência de expetoração.

Foram definidos três subtipos de exacerbações: tipo 1, ocorrência dos três sintomas; tipo 2, ocorrência de dois dos três sintomas; e tipo 3, ocorrência de um dos três sintomas além de, pelo menos, um dos seguintes: infeção respiratória superior recente, febre, aumento da sibilância, aumento da tosse ou aumento da frequência respiratória ou cardíaca (Dellaca & Parvis, 2013).

A recuperação fisiológica incompleta após uma exacerbação pode contribuir para o declínio da função pulmonar com o tempo. Estudos revelaram que pacientes com exacerbações frequentes tendem a apresentar um declínio mais acentuado do FEV₁ comparativamente a pacientes com historial de exacerbações pouco frequentes (Parker *et al.*, 2005).

Como já foi referido anteriormente, o desempenho mecânico dos músculos respiratórios é bastante reduzido em pacientes com DPOC. A obstrução do fluxo de ar leva à hiperinsuflação, fazendo com que os músculos respiratórios trabalhem muito aquém da extensão ideal e gerando pressão inspiratória reduzida. Com as exacerbações características da DPOC, a obstrução do fluxo de ar vai piorar e aumentar ainda mais a carga nos músculos respiratórios aumentando, consequentemente, o trabalho respiratório (Dellaca & Parvis, 2013).

2.6. Terapêutica da DPOC

Em pacientes em fases menos avançadas da doença (GOLD I/IIA), a cessação do tabagismo é um passo fundamental (Calverley, 2003). Nestes casos, os sintomas podem ser controlados através da utilização de broncodilatadores, tendo-se já verificado taxas de sucesso a longo prazo de até 25% (Bai *et al.*, 2017).

À medida que a DPOC progride, a oxigenação arterial torna-se prejudicada devido a trocas gasosas anormais. A hipoxemia induz várias respostas fisiológicas, como o aumento do débito cardíaco ou a vasoconstrição pulmonar. Estas respostas são projetadas para tentar manter a entrega de oxigênio adequada aos tecidos, no entanto, a longo prazo, podem ter efeitos prejudiciais causando hipertensão pulmonar, insuficiência ventricular direita ou até a morte. Estes problemas podem ser melhorados ou mesmo abolidos se a PO_2 arterial for restaurada para a faixa fisiológica normal (Stevenson & Calverley, 2005).

Em fases mais avançadas, quando os pacientes se encontram gravemente incapacitados, pode ser necessária a utilização de oxigênio suplementar a longo prazo (>15 horas por dia) como terapêutica de modo a aliviar a falta de ar e corrigir a hipoxemia (Calverley, 2003).

O oxigênio pode ser prescrito em reservatórios de oxigênio líquido, em cilindros ou em concentradores de oxigênio (ver Figura 9), sendo que estes são os mais comumente recomendados e utilizados como forma de terapia contínua (Calverley, 2003). Atualmente, os cilindros de oxigênio estacionários são maioritariamente utilizados como forma de alívio intermitente dos sintomas e como apoio aos concentradores em caso de falha de energia. No entanto, ainda se verifica uma utilização em grande escala de cilindros de oxigênio de menor porte para uso ambulatorial, apesar de a sua capacidade permanecer pequena. De modo a aumentar a sua capacidade, pode ser fornecido oxigênio através de um sistema de demanda (*demand oxygen delivery systems*, DODS), no entanto o desempenho clínico desses dispositivos é altamente variável e pode contribuir para limitações na tolerância ao exercício (Kampelmacher, 2012).



Figura 9 - Sistemas de entrega de O_2 : (a) concentrador de O_2 ; (b) reservatório de O_2 líquido; (c) cilindros de O_2 (<https://www.inogen.com/resources/>).

Para pacientes que ainda se encontrem ativos, os reservatórios de oxigénio líquido podem ser uma alternativa melhor, uma vez que este sistema é bastante autónomo e oferece uma elevada pureza de oxigénio independentemente do fluxo utilizado. No entanto, tal como acontece nos cilindros, o peso dos recipientes é ainda bastante elevado face ao idealmente desejado para que o paciente consiga desenvolver as atividades do dia-a-dia de uma forma dita normal (Kampelmacher, 2012). Outra grande desvantagem é o requisito para ventilação de alívio de pressão, tendo como consequência o consumo do oxigénio mesmo que o paciente não o use. Finalmente, o custo elevado dos sistemas de oxigénio líquido em comparação com um concentrador de oxigénio explica o porquê de cada vez menos se recorrer a este sistema (Su *et al.*, 2014).

A oxigenoterapia domiciliar prolongada (*Long-term oxygen therapy*, LTOT) é um dos poucos procedimentos médicos que prolongam a vida dos pacientes com insuficiência respiratória. Estudos estatísticos sugerem que mais de 2 milhões de pessoas beneficiam deste método de tratamento em todo o mundo, sendo que a maioria usa concentradores estacionários como fonte de oxigénio, principalmente pelo facto de ser a forma mais económica de fornecimento de oxigénio domiciliar (Nasilowski *et al.*, 2008).

Com o desenvolvimento da tecnologia LTOT e com a necessidade de adoção de estratégias que permitissem ao paciente uma vida ativa, foram criados dois tipos de concentradores portáteis (*Portable oxygen concentrator*, POC) com diferentes formas de entrega de oxigénio, um com fluxo por pulso e outro com a capacidade de fornecer oxigénio tanto em modo de fluxo por pulso como em modo de fluxo contínuo (entre 0,5 a 3,0 L/min) (Kampelmacher, 2012). O oxigénio administrado com um dispositivo que opere em fluxo por pulso é quantificado em milímetros por respiração, enquanto que o padrão para o fluxo contínuo é de litros por minuto (L/min).

Apesar de todos os desenvolvimentos na indústria dos concentradores portáteis, existem algumas questões que ainda não foram suficientemente estudadas, nomeadamente no que diz respeito à dosagem sub-recomendada. Isto pode acontecer devido à incapacidade de os concentradores não conseguirem fazer uma análise contínua e personalizada para as necessidades de cada paciente. A falta de conhecimento da dosagem de oxigénio que deve ser administrado não conduz à obtenção de resultados clínicos ideais nem ao controlo sustentado dos sintomas, pelo que é de enorme relevância a adoção e o desenvolvimento de metodologias que permitam a dosagem exata de oxigénio a cada ciclo respiratório de modo a prevenir o agravamento das sequelas da DPOC.

É também essencial conhecer a pureza do oxigénio fornecido em ambientes específicos, bem como o efeito que teria um aumento na taxa de respiração nessa mesma pureza. Por exemplo, alguns modelos de POCs que operam apenas em fluxo por pulso, quando definidos na configuração máxima do dispositivo, podem fornecer uma pureza de oxigénio superior a 90% a uma taxa de respiração de 12 respirações por minuto. Quando a frequência respiratória aumenta para 20 respirações por minuto ou mais, verifica-se uma diminuição na faixa média de 80% de pureza. Neste exemplo que é bastante comum nos doentes pulmonares obstrutivos crónicos, os requisitos e necessidades do paciente excedem a capacidade de desempenho do concentrador (Dunne, 2012). Uma diminuição na pureza do oxigénio resulta, por norma, em períodos de dessaturação arterial não intencional e pode levar à perceção incorreta de que o estado de doença está a agravar quando, na verdade, é o equipamento de LTOT que não está a funcionar consoante as necessidades do paciente.

Conclui-se assim, mais uma vez, que é necessária uma avaliação contínua da função respiratória do paciente de modo a manter a oxigenação adequada sob todas as condições através da dosagem de oxigénio automaticamente ajustada.

3. Modelação do Sistema Respiratório - Revisão

3.1. Introdução

O sistema de controlo respiratório é reconhecido por ser altamente não-linear, dinâmico e constantemente perturbado por distúrbios fisiológicos e patológicos (Lin *et al.*, 2012).

Têm vindo a ser desenvolvidas simulações de controlo do sistema respiratório de forma a tentar compreender as suas variações e a facilitar a sua monitorização em caso de doença crónica. Neste capítulo, são apresentados diferentes tipos de modelação do sistema respiratório com base em diferentes conceitos.

O processo que consiste na condução de ar através do trato respiratório em direção à zona de troca (alvéolos), contraíndo o diafragma, é puramente mecânico. A contração do músculo induz pressão negativa dentro da pleura, o que induz uma variação negativa de pressão dentro dos alvéolos, e essa queda de pressão negativa leva uma parte do ar da entrada do sistema respiratório (boca e nariz) para a zona onde a pressão é menor (alvéolos) (Maury, 2013). De forma a descrever este processo numa estrutura mecânica, é necessária a compreensão de dois aspetos com diferentes funcionalidades do ponto de vista energético:

1. Comportamento Elástico: este termo é usado para descrever tudo o que faça o sistema voltar, espontaneamente, a uma posição de equilíbrio. As fontes de comportamento elástico são múltiplas. No contexto da modelação pulmonar, onde a quantidade espacial natural é o volume, essas fontes são geralmente quantificadas sob os termos recíprocos de complacência e elastância. Essas quantidades dependem de uma “representação em balão” de um sistema mecânico, que delimita um volume V . Considerando, de forma a simplificar, que a pressão exterior é zero, o volume do balão é considerado uma função de pressão interna. Consideremos um balão em equilíbrio, com volume V e pressão interna P . Quando a pressão interna é incrementada em δP , o volume aumenta. Por definição, a complacência é a alteração no volume provocada pela alteração de 1 cm H₂O na pressão de distensão pulmonar, podendo ser descrita pela razão entre a variação de volume e a variação de pressão (Maury, 2013):

$$C = \frac{\delta V}{\delta P} \tag{1}$$

Pode ainda ser expressa como uma expansão de primeira ordem do volume (equação 2), ou considerando variações infinitesimais (Equação 3).

$$V(P + \delta P) \approx V(P) + C\delta P \quad (2)$$

$$C = V'(P) \quad (3)$$

A complacência de um pulmão humano normal é de, aproximadamente, $0.2 \text{ L} \cdot (\text{cm H}_2\text{O})^{-1}$ (Delawari *et al.*, 2010).

A elastância E é o recíproco de C , ou, equivalentemente, $E = P'(V)$. Uma maior elastância (menor complacência) corresponde a um sistema rígido, que resiste de uma forma mais eficaz a deformações. Sempre que E não depender do volume envolvente estimado, pode assumir-se simplesmente o modelo linear $EV = P$ (Maury, 2013).

Os tecidos pulmonares consistem em fibras de vários tipos, em particular elastina e colágeno, ambas proteínas estruturais que têm a sua própria maneira de reagir à deformação. As fibras de elastina atuam como molas. São permanentemente alongadas no pulmão, em repouso ou durante a inspiração, e tendem a ficar mais curtas, ou seja, a diminuir o volume do pulmão. É comumente considerado que, até atingirem um certo grau de extensão, o seu comportamento é linear. As fibras de colagénio não desempenham qualquer papel no comportamento mecânico do pulmão desde que não apresentem um volume consideravelmente distante ao volume em repouso. Quando é atingido um volume que não é alcançado durante a inspiração em repouso, algumas fibras de colagénio são alongadas, aumentando assim a tendência de recuo do pulmão e, conseqüentemente, induzindo um aumento rígido da elastância pulmonar (Maury, 2013).

2. Resistência: como termo geral, resistência significa oposição ao movimento. Sendo o pulmão visto como um sistema mecânico global, é importante restringir essa definição de resistência à queda de pressão necessária para superar as forças de atrito ou viscosidade, as quais estão intimamente relacionadas ao movimento (enquanto as forças elásticas estão presentes em situações tanto dinâmicas como estáticas). Se a taxa de fluxo ou caudal, Q (expressa em $\text{m}^3 \text{ s}^{-1}$ ou L s^{-1}) estiver relacionada com a queda de pressão por uma relação do tipo Poiseuille, tem-se que:

$$P_{in} - P_{out} = RQ \quad (4)$$

Sendo que o parâmetro R é considerado a resistência (hidráulica) do sistema.

Quanto ao processo respiratório, a resistência é essencialmente responsável por dois fenómenos: as forças de atrito nos tecidos e as forças viscosas no fluido (neste caso, no ar). Este último tem um papel crucial, uma vez que a sua influência sobre a resistência global é altamente sensível a diferentes fatores, como o diâmetro das vias respiratórias que, por sua vez, são dependentes da condição de saúde dos pacientes (Maury, 2013).

3.2. Modelação do Sistema Respiratório por analogia a um circuito elétrico

Uma base importante para facilitar a compreensão dos diferentes modelos atualmente existentes reside na modelação do sistema respiratório por analogia a um circuito elétrico. Os problemas respiratórios ocorrem ou quando os alvéolos perdem a sua elasticidade e têm dificuldade em expulsar o dióxido de carbono, ou quando os tubos brônquicos se contraem (Raviglione & O'Brien, 2010). Dependendo da finalidade das investigações, existem diversos modelos equivalentes do circuito elétrico do sistema respiratório que podem ser utilizados. Para uma análise inicial, temos como base o circuito elétrico da Figura 10.

Como verificado no capítulo anterior, as mudanças nas estruturas fisiológicas das pequenas vias aéreas (<2 mm de diâmetro) são um dos principais fatores responsáveis pela DPOC. A espessura aumentada das pequenas vias aéreas, que pode ser ocluída por muco ou exsudatos de células inflamatórias, leva ao aumento da resistência periférica. Investigadores propuseram um modelo de forma a simular a fase de exalação no sistema respiratório humano. O modelo mimetiza a resistência brônquica do pulmão numa expiração, sendo que os valores de entrada (*inputs*) foram baseados em valores espirométricos (Sbrana *et al.*, 2011).

Em caso de enfisema, ou seja, quando é perdida uma quantidade substancial de elasticidade alveolar, a mesma pode ser descrita através da sua complacência, isto é, no circuito elétrico, a capacitância (C_{bo}) diminui a impedância geral do circuito $[Z(s)]$ (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

Por sua vez, em caso de bronquite, ou seja, quando existe estreitamento dos brônquios, a impedância (R_b e L_b) do circuito elétrico, equivalente às vias aéreas brônquicas, aumenta anormalmente. O aumento da impedância provoca uma redução no fluxo de corrente através do circuito (Nucci *et al.*, 2002).

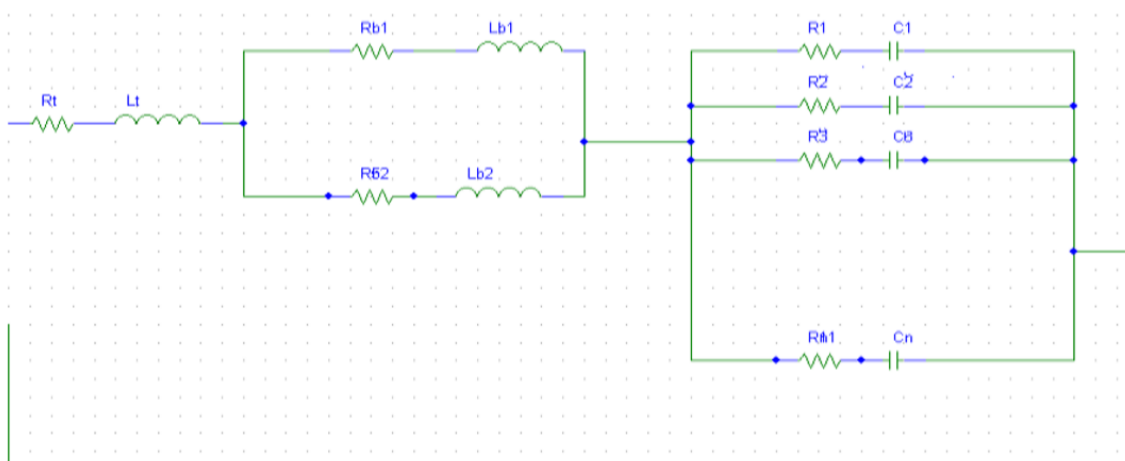


Figura 10 - Circuito elétrico equivalente do sistema respiratório (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

Sabe-se que o número de alvéolos existentes está intimamente relacionado ao volume pulmonar total, ou seja, quanto maior for o volume do pulmão, maior será o número de alvéolos. Estudos assumem o número médio alveolar (n) como 480 milhões (faixa 274-790 milhões, coeficiente de variação de 37%). Sabe-se também que o volume médio de um alvéolo é contante independentemente da dimensão do pulmão (Ochs *et al.*, 2004).

A partir do circuito elétrico da Figura 10 é avaliada a impedância global $Z(s)$ e assume-se a função transferência $y(s)$ com sendo a admitância, que equivale ao inverso da impedância.

$$Z(s) = R_t + L_t s + \frac{L_{b1}L_{b2}s^2 + (L_{b1} + L_{b2})s + R_{b1} + R_{b2}}{[(L_{b1} + L_{b2})s + R_{b1}R_{b2}]} + \frac{(RC_{bo}s + 1)}{nC_{bo}s} \quad (4)$$

$$y(s) = \frac{1}{Z(s)} \quad (5)$$

Para a condição de enfisema, foram observadas as respostas do sistema respiratório em três estágios diferentes: i) médio, ii) bom e iii) mau estado dos alvéolos (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

O desempenho do sistema respiratório foi avaliado através de análise de estabilidade, assumindo valores médios de $R_t = 4,5 \text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$; $R_{b1} = R_{b2} = 9,0 \text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$; $R = 0,5 \text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$; $L_t = 0,043 \text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{s}^2\cdot\text{L}^{-1}$; $L_{b1} = L_{b2} = 0,17 \text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{s}^2\cdot\text{L}^{-1}$ e $C_{bo} = 0,001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$; o que permitiu calcular a seguinte função de transferência:

$$\frac{0,00034 s^2 + 0,018s}{0,00004552 s^3 + 0,002814 s^2 + 0,511 s + 18} \quad (6)$$

Para a análise quando os alvéolos dos pacientes se encontram em bom estado, manteve-se a impedância do trato aéreo e foi alterada a complacência alveolar para $0,01 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}$ de H_2O . As respostas a entradas em rampa e degrau são mostradas nas Figuras 11 e 12, respetivamente. Foi novamente derivada a função de transferência:

$$\frac{0,0034 s^2 + 0,18s}{0,00004552 s^3 + 0,02814 s^2 + 2,05 s + 18} \quad (7)$$

As respostas transitórias estão a morrer muito rapidamente, o que indica um estado alveolar mais estável.

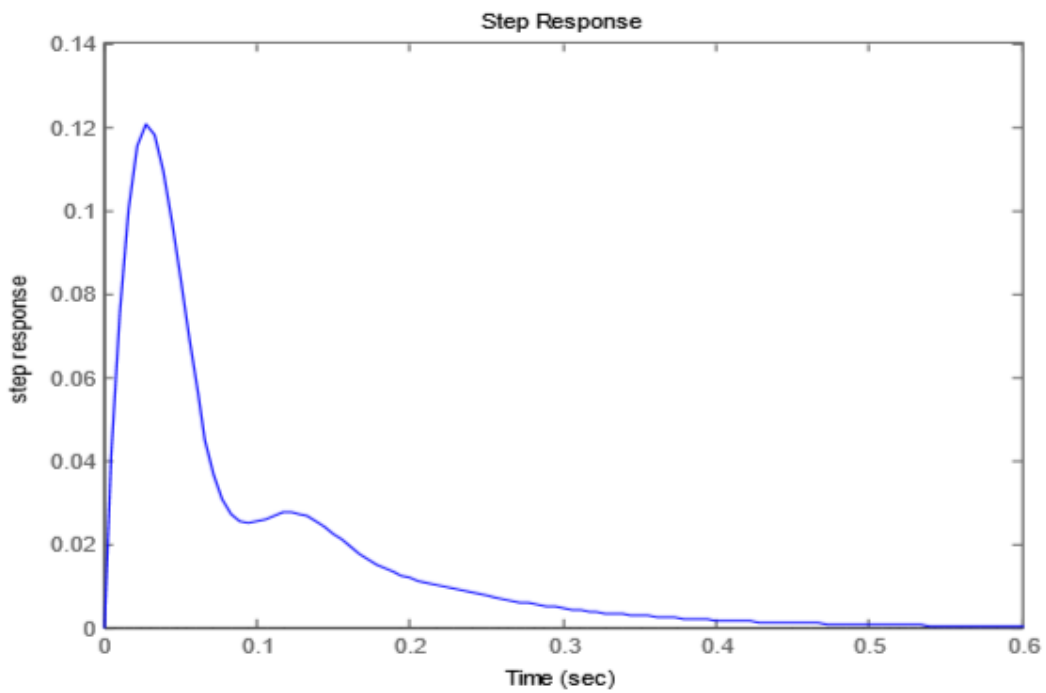


Figura 11 - Resposta de um bom estado alveolar com $C = 0,01 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da (a) resposta a uma entrada em rampa (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

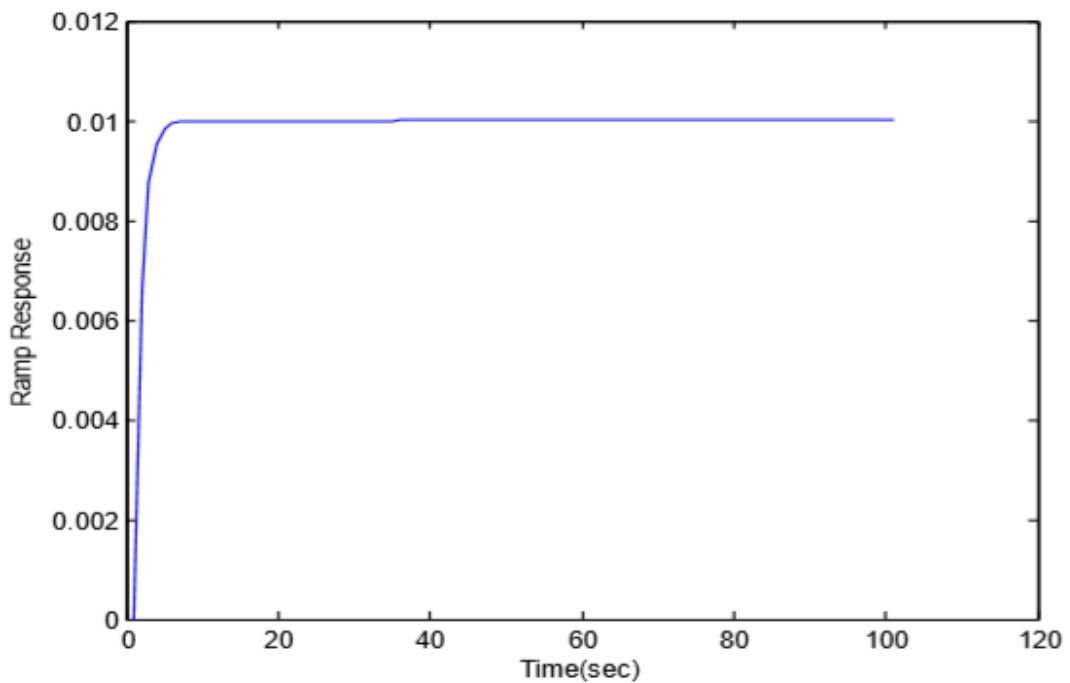


Figura 12 - Resposta de um bom estado alveolar com $C = 0,01 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da resposta a uma entrada em degrau (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

Como foi verificado no capítulo anterior, a condição dos alvéolos deteriora-se devido a diversos fatores de risco. Como resultado, a complacência alveolar diminui. Tal consegue-se comprovar através da análise com entradas de rampa e degrau, assumindo um valor de $C_{bo} = 0,0001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$ na função de transferência da Equação 1. Consegue-se também comprovar um aumento da impedância $Z(s)$, o que valida o aumento da resistência ao fluxo de ar por parte das vias aéreas.

$$\frac{0,000034 s^2 + 0,0018s}{0,00004352 s^3 + 0,0002814 s^2 + 0,3571 s + 18} \quad (8)$$

As respostas a entrada em rampa e degrau (ver Figuras 13 e 14) mostram que, à medida que o enfisema progride, o desempenho dos pulmões diminui e a complacência alveolar cai. No que diz respeito à impedância elétrica efetiva, $Z(s)$, verifica-se um aumento da mesma.

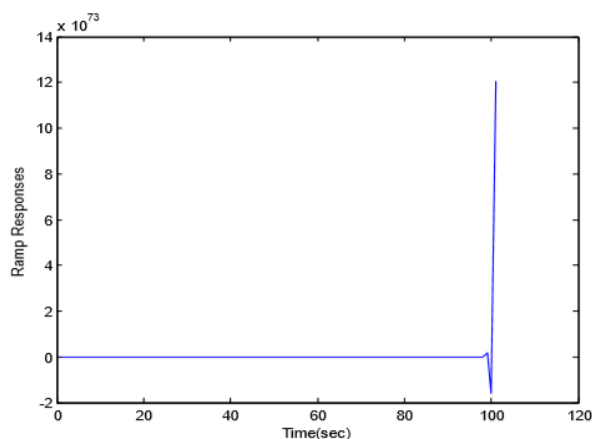


Figura 13 - Representação da má condição alveolar com $C = 0,0001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da resposta em rampa.

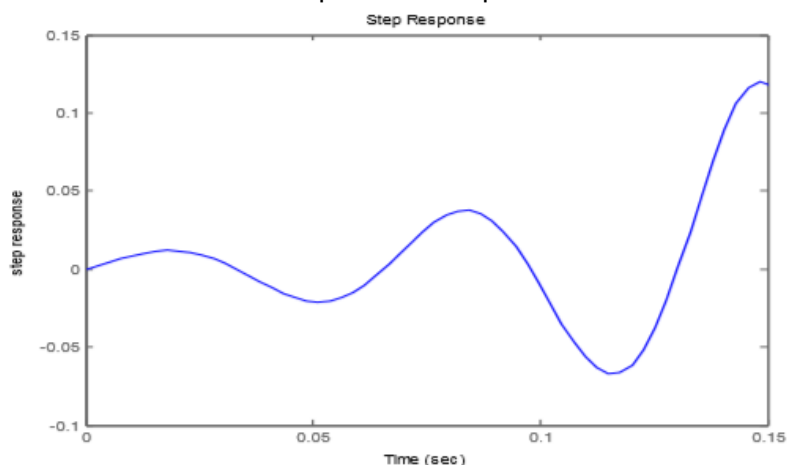


Figura 14 - Representação da má condição alveolar com $C = 0,0001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$ através da resposta a degrau (Ochs et al., 2004).

A Tabela 3 resume as observações efetuadas nos três estádios analisados.

Tabela 3 - Resumo da resposta do enfisema (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

Estado Alveolar	C_{bo}	Comentários
Médio	$0,001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$	São observados <i>overshoots</i> em ambas as respostas. Os transientes morrem rapidamente para atingir valores de estado estacionário.
Mau	$0,0001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$	Ambas as respostas mostram um <i>output</i> ilimitado, o que reforça o estado relativamente fraco dos alvéolos. Pode-se concluir que o sujeito está sob condição de enfisema.
Bom	$0,01 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$	Não são observados <i>overshoots</i> . Os transientes morrem mais rapidamente quando comparados ao estado alveolar médio.

De forma a verificar o desempenho do sistema respiratório, foi ainda efetuada uma análise do Lugar Geométrico das Raízes (*root-locus*), tomando os valores médios dos componentes do circuito elétrico. Assumindo $C_{bo} = 0,0001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$ (para um mau estado alveolar), e $C_{bo} = 0,01 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$ (para um bom estado alveolar), foram obtidos os diagramas das Figuras 15, 16 e 17, respetivamente.

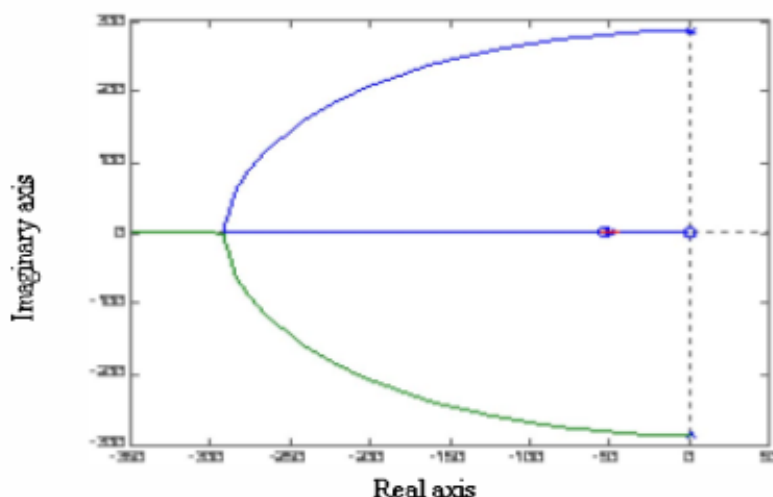


Figura 15 - Lugar Geométrico das Raízes com os valores médios de C_{bo} (Ochs et al., 2004)

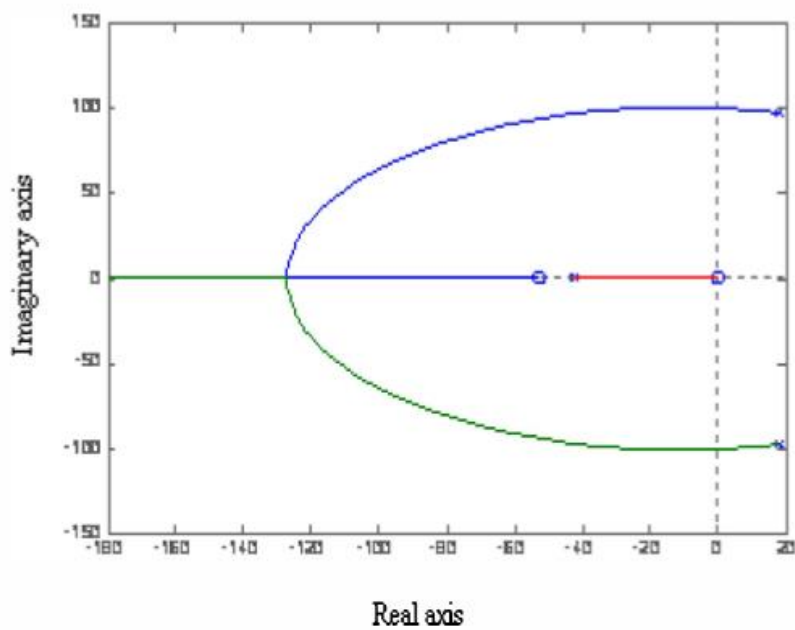


Figura 16 - Lugar Geométrico das Raízes com $C_{bo} = 0,0001 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ (equivalente ao mau estado alveolar) (Ochs et al., 2004).

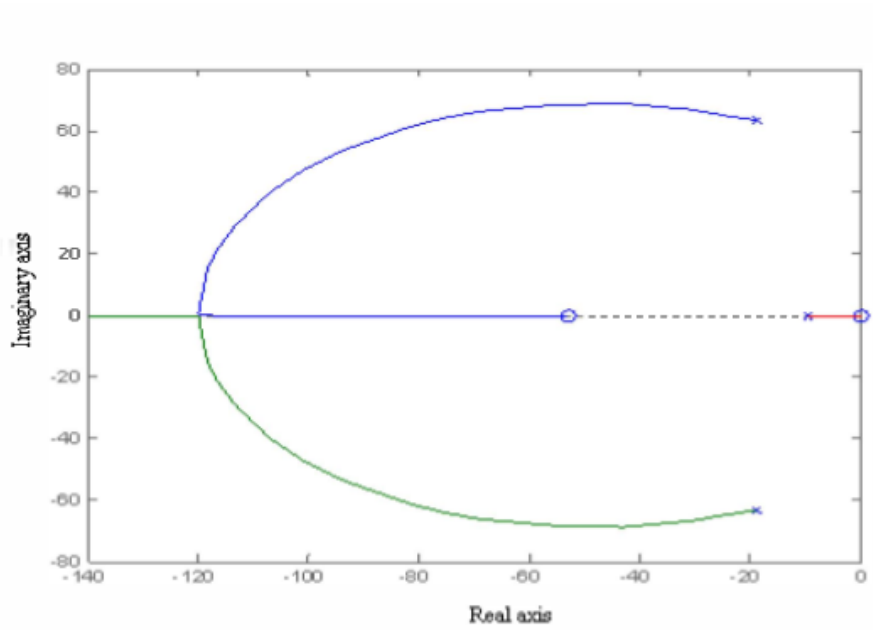


Figura 17 - Lugar Geométrico das Raízes com $C_{bo} = 0,01 \text{ L.cm H}_2\text{O}^{-1}$ (equivalente ao bom estado alveolar) (Ochs et al., 2004).

As observações dos Lugares Geométrico das Raízes são sumarizadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Resumo do estado alveolar através da análise dos root-locus (Bagchi & Chattopadhyay, 2012).

Estado Alveolar	C_{bo}	Comentários
Médio	$0,001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$	Existe um par de pólos no eixo imaginário. O <i>root locus</i> inicia-se a partir do eixo imaginário.
Mau	$0,0001 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$	Um par de pólos reside no lado direito do eixo imaginário, o que significa que o sistema respiratório é menos estável quando comparado ao estágio médio.
Bom	$0,01 \text{ L}\cdot\text{cm H}_2\text{O}^{-1}$	Existe um par de pólos no lado esquerdo do eixo imaginário. O <i>root locus</i> não cruza o eixo imaginário, o que significa que o desempenho dos pulmões pode ser interpretado como estável e melhor que os outros dois estádios.

A ventilação mecânica é uma técnica de suporte de vida usada em circunstâncias clínicas de deterioração da função respiratória e pode até substituir total ou parcialmente a função ventilatória dos pacientes (Serna *et al.*, 2010).

Têm sido desenvolvidos estudos de modelação e simulação de sistemas de ventilação mecânica, como é exemplo o modelo do sistema de controlo do sistema respiratório exposto na Figura 18. Este modelo tem como objetivo o desenvolvimento de uma ferramenta interativa com características similares às encontradas nos ventiladores mecânicos, permitindo a simulação da interação entre o paciente com a doença respiratória e o ventilador (Poon *et al.*, 1992).

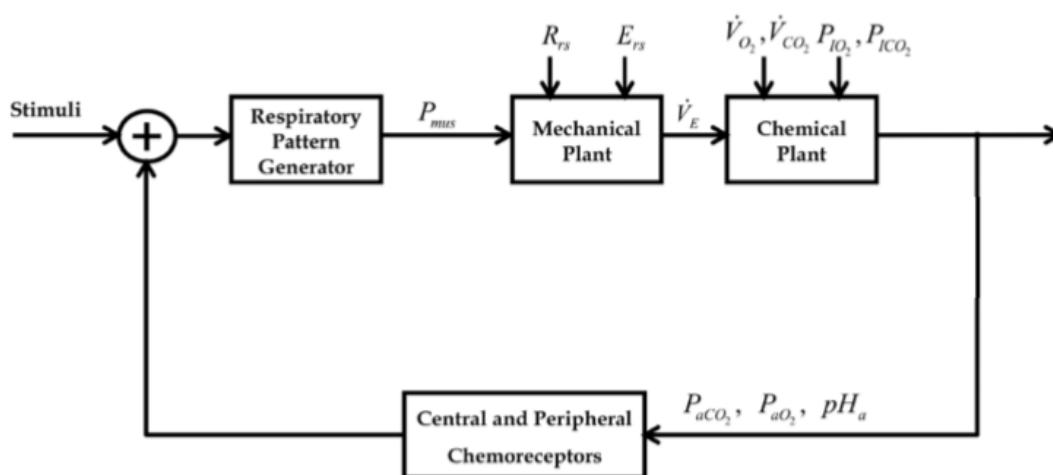


Figura 18 - Modelo do sistema de controlo do sistema respiratório (Poon *et al.*, 1992).

O trabalho respiratório é composto por dois componentes, o químico e o mecânico, descritos pela Equação 9. O primeiro termo do trabalho respiratório, J_c , representa a componente química, onde a é a sensibilidade e β o limiar da resposta do quimiorreceptor de O_2 que, de forma a simplificar, é desprezado (Serna *et al.*, 2010).

$$J = J_c + J_m = \alpha^2 (P_{aCO_2} - \beta)^2 + \ln(W_I + \lambda_2 \cdot W_E) \quad (9)$$

A pressão parcial de CO_2 na pressão arterial é definida por (Poon *et al.*, 1992; Serna *et al.*, 2010):

$$P_{aCO_2} = P_{iCO_2} + \frac{863 \times V_{CO_2}}{V_E (1 - \frac{V_D}{V_T})} \quad (10)$$

Esta equação não-linear é válida enquanto a relação de dissociação de sangue-gás para CO_2 for negligenciada, a fim de assumir pressões parciais alveolares e arteriais idênticas. O segundo termo da equação representa a componente mecânica, onde λ_2 é um fator de ponderação do trabalho inspiratório e expiratório, descrito pelas seguintes expressões (Serna *et al.*, 2018):

$$W_I = \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{T_1} \left[\frac{P_{musc}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_1 \dot{V}(t)^2 \right] dt \quad (11)$$

$$W_E = \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_1}^{T_{TOT}} \dot{V}(t)^2 dt \quad (12)$$

Sendo λ_1 um fator de ponderação, ξ_1 e ξ_2 são fatores de eficiência mecânica e n representa a variação não linear da eficiência (Serna *et al.*, 2010):

$$\xi_1 = 1 - \frac{P_{musc}(t)}{P_{max}} \quad (13)$$

$P_{mus}(t)$ é a pressão muscular definida como uma função quadrática durante a expiração e como um exponencial decrescente com uma constante pós-inspiratória durante a expiração, τ (Serna *et al.*, 2010):

$$P_{musc}(t) = \alpha_1 t + \alpha_2 t^2, \quad 0 \leq t \leq T_I \quad (14)$$

$$P_{mus}(t) = P_{mus}(T_I) \cdot e^{-\frac{t-T_I}{\tau}}, \quad T_I \leq t \leq T_I + T_E \quad (15)$$

Assumindo o modelo mais simples do sistema fluídico, a ventilação pulmonar é definida pela seguinte equação, sendo R_{rs} e E_{rs} a resistência total e a elastância do sistema respiratório, P_{TR} a pressão transrespiratória, P_E a pressão dissipada pelas propriedades elásticas dos pulmões e P_R a pressão dissipada pela resistência durante a passagem de fluxo (Serna *et al.*, 2018):

$$P_{TR} = P_E + P_R = E_{rs} + R_{rs}\dot{V} \quad (16)$$

Com o propósito de simular patologias respiratórias, foi implementado um modelo mecânico ventilatório, com propriedades viscoelásticas não lineares das vias respiratórias e do pulmão. Durante a ventilação mecânica, a P_{TR} é considerada como a adição de P_{muac} e P_{vent} , que corresponde à pressão fornecida pelo ventilador (Barbini *et al.*, 2003; Zhao *et al.*, 2006).

A interação entre o paciente e o ventilador envolve vários subsistemas, tal como está descrito na Figura 19, entre eles os diferentes modos ventilatórios, parâmetros associados à configuração do ventilador (bloco 2, Fig. 19), pacientes com diferentes níveis e tipo de doença (bloco 1, Fig.19) e a interação paciente-ventilador (bloco 3, Fig. 19). Variáveis como a frequência respiratória, f_R e o volume pulmonar, V_l , são incluídos no *feedback* e permitem o cálculo da elasticidade e resistência respiratória continuamente durante a simulação (Serna *et al.*, 2010).

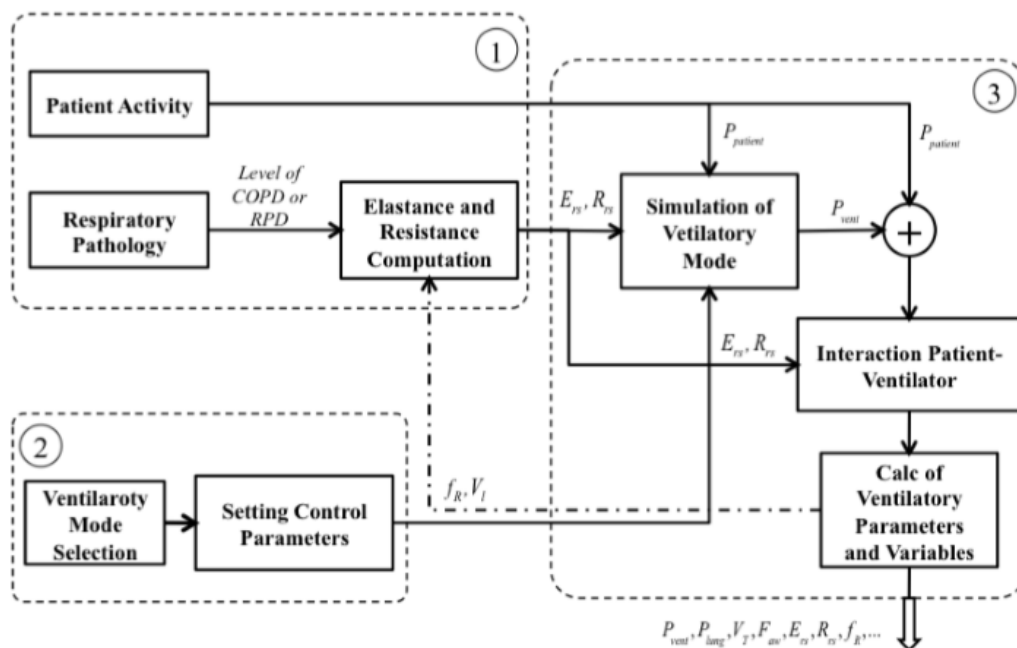


Figura 19 - Diagrama de blocos da interação ventilador-paciente (Serna *et al.*, 2010)

Durante a ventilação por pressão, o ventilador muda de inspiração para expiração quando o fluxo inspiratório diminui abaixo de uma determinada percentagem do pico de fluxo inspiratório, que é um *set-point* conhecido como ativação expiratória (*Expiratory Trigger - ET*) (Yamada & Du, 2000). Alguns autores demonstraram a importância de ajustar o ET em valores elevados nos pacientes com DPOC, de modo a reduzir a magnitude da resistência das vias respiratórias, principal causadora da fixação de gás, que faz com que o tempo expiratório seja menor que o tempo necessário para esvaziar completamente os pulmões (*intrinsic Positive End-Expiratory Pressure - PEEPi*). Em condições de equilíbrio ácido-base normal do sangue (captação de O_2 menor que 0,5 para manter a saturação de O_2 acima de 88%) e com parâmetros ventilatórios de pressão de suporte a 15 cm H_2O , PEEPi a 5 cm H_2O , volume de corrente a 500 ml, sensibilidade de disparo de fluxo a 0,5 $L \cdot min^{-1}$, e o ET testado a 10%, 30% e 70% (Tassaux *et al.*, 2005), comprovou-se que, com o ET mais elevado, existe uma melhor sincronização entre o ventilador e o paciente, bem como uma PEEPi mais reduzida. As variáveis monitorizadas são apresentadas na Figura 20 (Serna *et al.*, 2010).

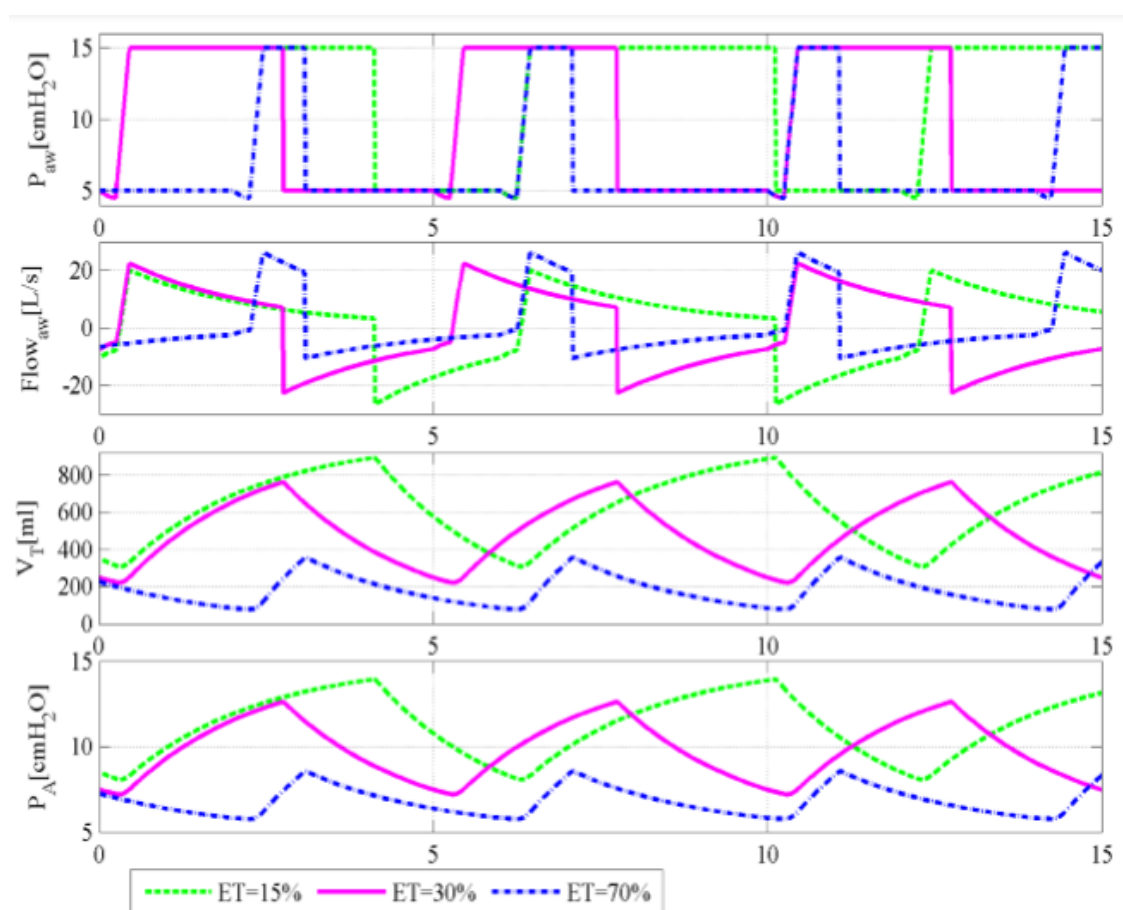


Figura 20 - Gráficos de pressão, volume e fluxo de um paciente com DPOC a diferentes níveis de ET (Serna *et al.*, 2010).

Com a análise da Figura 20, consegue-se comprovar, através da pressão alveolar, P_A , que valores mais altos de *ET* reduzem a *PEEPi*. Além disso, pode observar-se que o volume corrente, V_T , é

tanto menor quanto maior for a ET , uma vez que o tempo de duração das inspirações e expirações são reduzidos, correspondendo a taxas respiratórias mais elevadas (Serna *et al.*, 2010). Este modelo representa apenas o estado estacionário do sistema de controlo respiratório, sendo que o padrão respiratório é calculado para cada ciclo, permitindo obter alterações desse padrão produzidas por mudanças no estímulo ou na patologia (Poon *et al.*, 1992).

Existem ainda abordagens de modelação e simulação de sistemas de ventilação mecânica controlada por volume (VCV). Um sistema de ventilação VCV é composto por um pulmão humano, um trato respiratório, um tubo flexível e um ventilador VCV. (De Baerdemaeker *et al.*, 2008) No processo de inspiração, a ventilação com pressão positiva (gerada pelo ventilador) é utilizada para forçar o fluxo de ar para o pulmão. No processo de expiração, devido à elasticidade do pulmão, o ar é expelido para a atmosfera através de uma válvula de exalação, que é embutida no ventilador. De acordo com as suas funções, o ventilador pode ser considerado como um compressor de ar, a válvula de exalação pode ser considerada um acelerador e o pulmão humano pode ser considerado como um recipiente de volume variável. O diâmetro interno mínimo dos tratos respiratórios é influenciado pela deposição de secreção, de modo que o trato respiratório pode ser considerado como um acelerador (Shi *et al.*, 2014).

O sistema de ventilação VCV pode assim ser considerado como um sistema pneumático, como mostrado na Figura 21. A área efetiva da válvula de exalação e do trato respiratório é representada por A_{ev} e A_{rt} , respetivamente (Shi *et al.*, 2014).

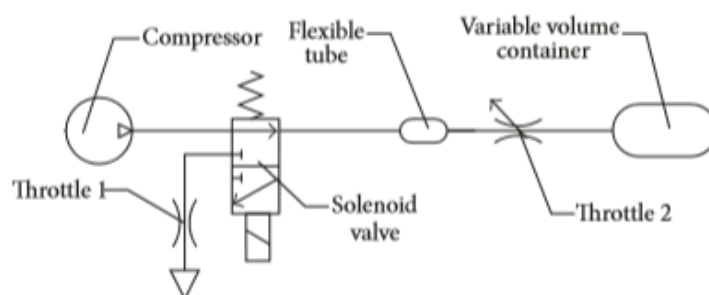


Figura 21 - Estrutura do sistema pneumático equivalente (Shi *et al.*, 2014).

Quando o recipiente de volume variável é ventilado, o tubo flexível e o compressor são conectados com a válvula solenoide. Em seguida, o ar comprimido proveniente do compressor flui para o recipiente variável através da válvula, do tubo flexível e do acelerador 2. Durante a expiração, o tubo flexível e o acelerador 1 são conectados com a válvula solenoide. O ar comprimido, que sai a partir do recipiente de volume variável, flui para a atmosfera através da válvula solenoide, do tubo flexível e dos aceleradores 1 e 2 (Shi *et al.*, 2014).

As curvas de pressão (p_t) no tubo flexível, a pressão (p_l) no pulmão, o volume (V_t) de ar que flui através da entrada do tubo flexível, o volume (V_l) de ar que flui para dentro e para fora do pulmão, o fluxo de ar (Q_t) através da entrada do tubo flexível e o fluxo de ar (Q_l) para dentro e para fora dos pulmões são mostrados na Figura 22.

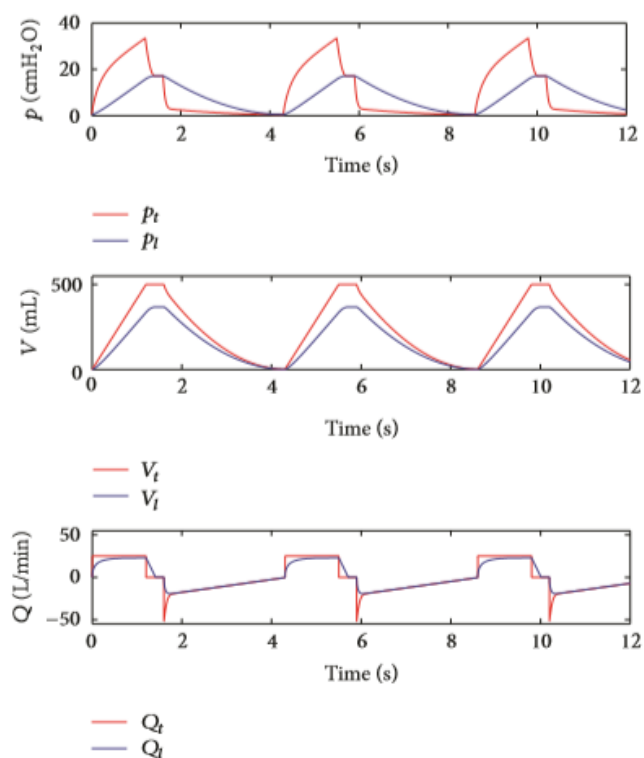


Figura 22 - Resultados da simulação do sistema de ventilação VCV (Shi et al., 2014).

Como é possível observar, a pressão do ar no pulmão fica sempre com um atraso em relação à pressão no tubo flexível, facto pelo qual a pressão no pulmão não consegue ser mantida com precisão. Através desta simulação (Figura 23), conseguiu-se também observar que apenas os fluxos de exaustão do tubo flexível e do pulmão ventilado são influenciados pela área efetiva (A_{ev}) da válvula de exalação. Com um aumento na área efetiva da válvula de exalação, o fluxo de ar de exaustão máximo do tubo flexível aumenta proporcionalmente, no entanto, verifica-se um maior, contudo, mais lento aumento no fluxo de ar de exaustão máximo do pulmão (Shi et al., 2014).

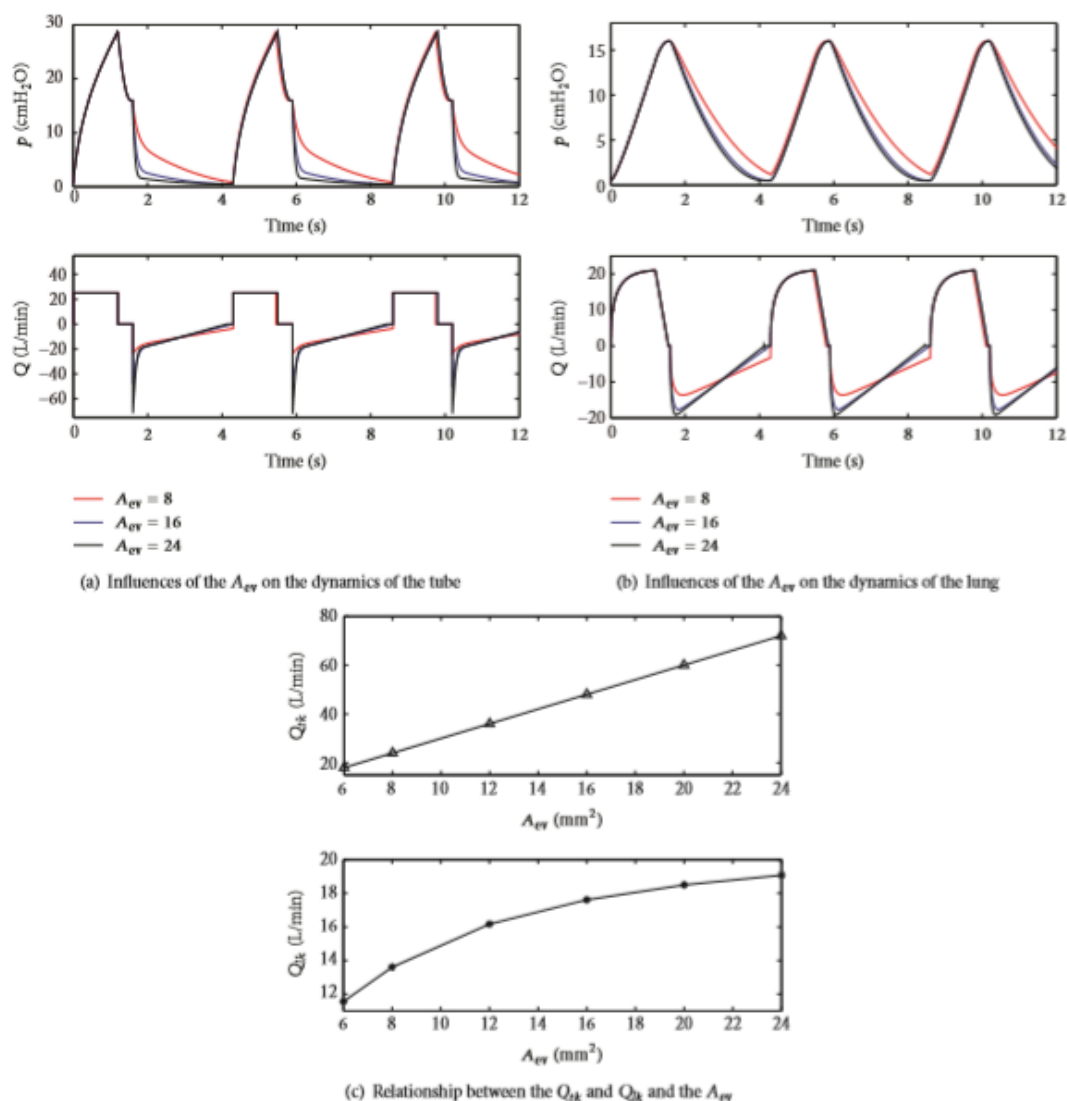


Figura 23 - Influências da área efetiva da válvula de exalação (Shi et al., 2014).

Foi também comprovado que, com um aumento no volume da corrente (V_T) do ventilador, o pico das pressões no tubo flexível e no pulmão aumentam proporcionalmente, no entanto, quando o volume de corrente (V_T) é maior que 600 ml, o pico de pressão aumenta mais lentamente (Figura 24). Quando o volume corrente (V_T) é menor que 600 ml, o fluxo máximo de ar de exaustão do tubo flexível e do pulmão aumenta proporcionalmente com o aumento do volume corrente. Quando o volume corrente (V_T) é maior que 600 ml, o fluxo máximo de exaustão do tubo flexível aumenta mais e mais rapidamente, contudo, o fluxo de exaustão máximo do pulmão aumenta mais e mais lentamente (Shi et al., 2014).

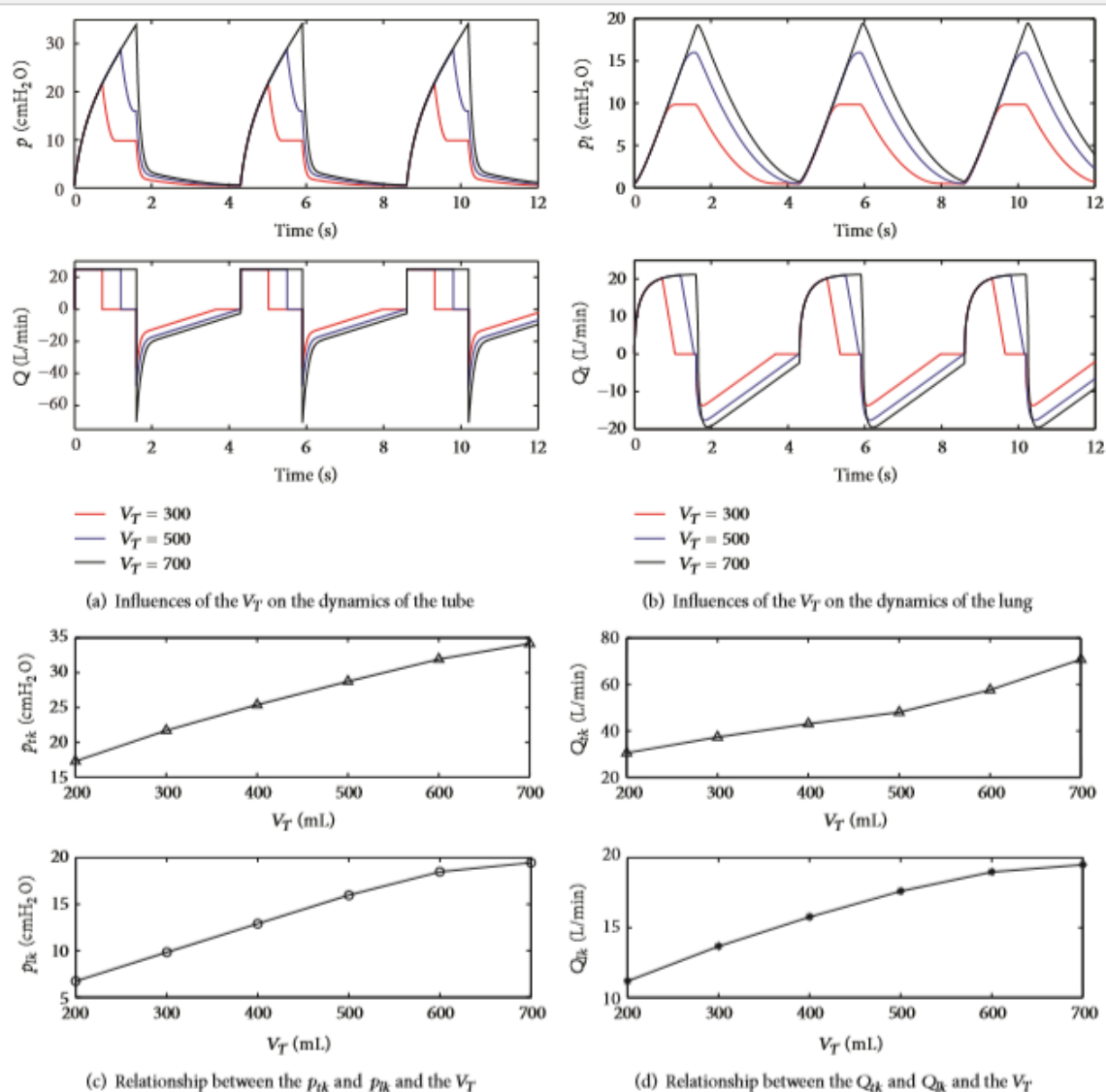


Figura 24 - Influências do volume corrente (V_T) do ventilador (Shi et al., 2014).

Segundo a Figura 25, concluiu-se também que quando o tempo de exaustão do ventilador é menor que 1,6 seg, o fluxo máximo do pulmão aumenta com o aumento no tempo de exaustão. Já quando o tempo de exaustão do ventilador é maior que 1,6 seg, o fluxo máximo mantém-se constante.

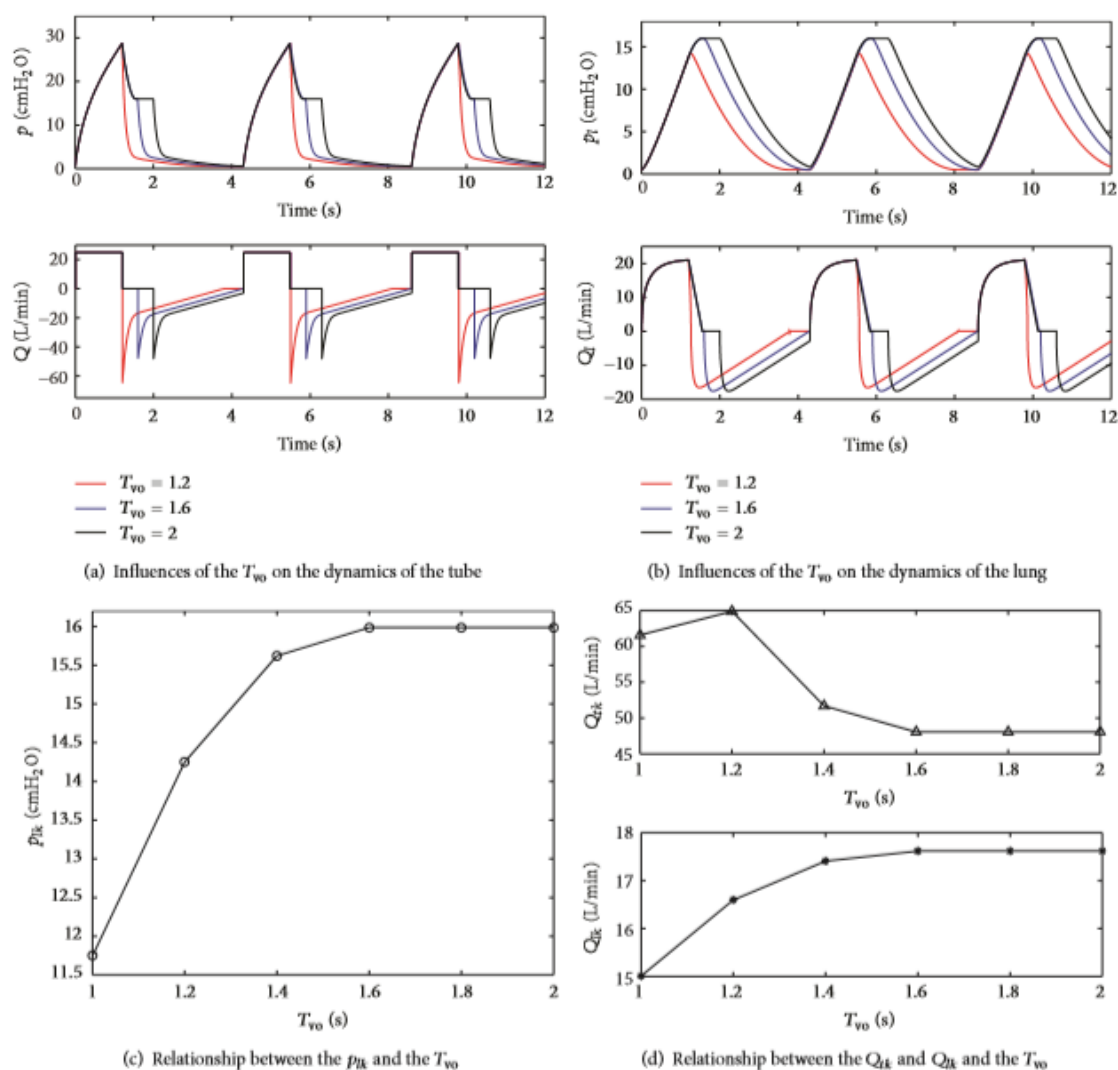


Figura 25 - Influências do tempo de exaustão (T_{vo}) do ventilador (Shi et al., 2014).

Outro exemplo baseado na compilação de diversos modelos descritos na literatura, o RespiLab, foi desenvolvido para a análise e estudo do sistema respiratório humano usando ferramentas como o Matlab e Simulink (Hernandez *et al.*, 2008). Embora o laboratório virtual tenha sido projetado para entender o funcionamento do sistema respiratório em condições normais e patológicas e prever variáveis respiratórias em vários níveis de estímulo e condições de ventilação, não consegue prever as formas de onda instantâneas sob resposta hipercápnica devido ao seu número limitado de parâmetros (Hernandez *et al.*, 2008; Lin *et al.*, 2012).

A modelação matemática do controlo respiratório químico-mecânico ideal é ilustrada no diagrama de blocos da Figura 26, onde o controlador é acionado por sinais de realimentação químicos e neuro-mecânicos. O controlo respiratório é modelado como um sistema de resposta em circuito fechado que compreende quatro blocos funcionais principais: o processo, o caminho de resposta, o controlador e o efetor (Lin *et al.*, 2012).

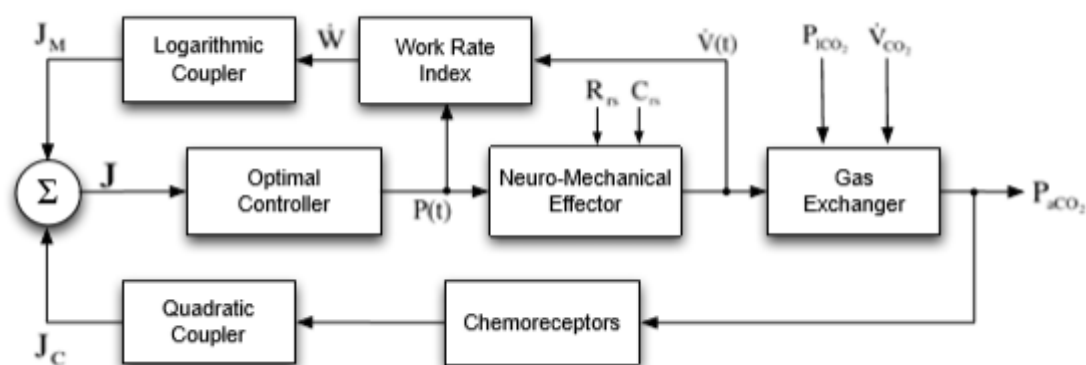


Figura 26 - Diagrama de blocos do controlo respiratório químico-mecânico ideal (Lin et al., 2012).

No simulador proposto, as taxas de trabalho mecânico de inspiração e expiração são avaliadas com o objetivo de prever a forma da onda inspiratória e as respostas ventilatórias aos vários tipos de entrada do sistema (Lin *et al.*, 2012).

Os parâmetros R_{rs} e E_{rs} representam, respetivamente, a resistência e a elastância ativa, e incluem a impedância efetiva dos músculos respiratórios. Sob a condição de repouso, as resistências inspiratórias e expiratórias (R_{in} e R_{ex}) podem ser ajustadas para os valores pretendidos. O efeito da carga elástica contínua pode ser determinado através da alteração da elastância pulmonar (E_{rs}) da mecânica de repouso. Na Tabela 5 encontram-se dados experimentais de variáveis espirométricas e de pressão de fluxo sob respiração resistiva e elástica, de forma a poderem ser comparados com os dados obtidos na simulação, representados na Tabela 6.

Tabela 5 - Dados experimentais para variáveis de espirometria e pressão de fluxo sob respiração resistiva e elástica (Lin *et al.*, 2012).

	V_T l	T_I sec	T_E sec	T_I/T %T	F bpm	\dot{V}_E l/min	A cmH ₂ O	$A_{0.5}$ %A	Ref.
Control	0.66 ± 0.05	1.69 ± 0.12	2.75 ± 0.27	0.38*	14.1 ± 1.3	8.97 ± 0.44	12.28 ± 0.99		
IRA	0.67 ± 0.04	1.48 ± 0.07	2.77 ± 0.26	0.35*	14.6 ± 1.3	9.57 ± 0.42	10.98 ± 0.93		[20]
%change	1.52*	-12.43*	0.73*	-8.51*	3.55*	6.69*	-10.59*		
Control	0.78 ± 0.21	1.7 ± 0.6	3.0 ± 1.1	0.36*	14.5 ± 4.0	10.2 ± 1.8			
L ₆ CRL	0.82 ± 0.25	2.0 ± 0.7	3.0 ± 1.2	0.40*	13.8 ± 3.7	10.2 ± 2.3			[27]
%change	5.13*	17.65*	0.00*	10.59*	-4.83*	0.00*			
Control	0.71 ± 0.19	2.06 ± 1.02	3.35 ± 1.34	0.38*	12.24 ± 3.04	8.10 ± 1.05	12.17 ± 5.31	63.0 ± 12.4	
IRL	0.77 ± 0.18	2.93 ± 0.97	3.55 ± 1.37	0.45*	10.15 ± 2.98	7.31 ± 0.96	15.00 ± 3.12	80.4 ± 14.0	[23]
%change	8.45*	42.23*	5.97*	18.75*	-17.08*	-9.75*	23.25*	27.62*	
Control	0.597 ± 0.09	1.78 ± 0.60	3.26 ± 0.66	0.35*	12.40 ± 2.6	7.26 ± 0.87	11.20 ± 2.0	49.5 ± 6.4	
ERL						6.77 ± 0.87			[22]
%change	12.8 ± 8.2	12.2 ± 6.9	25.0 ± 10.1		-14.0	-6.75 ± 2.88	16.60 ± 10.2		
Control	0.79 ± 0.14				15.00 ± 1.3	11.70 ± 1.6			
CEL	0.70 ± 0.17				17.70 ± 1.6	12.30 ± 1.9			[28]
%change	-11.39*				18.00*	5.13*			

V_T , tidal volume; T_I and T_E , duration of mechanical inspiration and expiration, respectively; T_I/T , duty cycle; F, respiratory frequency; \dot{V}_E , minute ventilation; A, amplitude of driving pressure at end inspiration; $A_{0.5}$, amplitude of driving pressure at 50% T_I .

* Data was not directly available in reference, but mean value can be derived based on related parameters.

Tabela 6 - Resultados da simulação sob respiração resistiva e elástica (Lin *et al.*, 2012).

	V_T	T_I	T_E	T_I/T	F	\dot{V}_E	A	$A_{0.5}$
	l	sec	sec	%T	bpm	l/min	cmH ₂ O	%A
Control	0.60	0.035	0.043	0.46	12.76	7.60	14.38	54.74
IRL	0.66	0.046	0.047	0.51	10.78	7.12	15.91	68.73
%change	10.95	30.79	8.14	11.43	-15.54	-6.30	10.65	25.56
ERL	0.70	0.046	0.058	0.45	9.671	6.81	16.72	58.14
%change	18.16	29.66	33.95	-2.13	-24.23	-10.47	16.27	6.20
CEL	0.58	0.043	0.032	0.58	13.47	7.77	19.67	51.02
%change	-3.19	20.62	-26.74	26.12	5.60	2.23	36.79	-6.80

V_T , tidal volume; T_I and T_E , duration of mechanical inspiration and expiration, respectively; T_I/T , duty cycle; F, respiratory frequency; \dot{V}_E , minute ventilation; A, amplitude of driving pressure at end inspiration; $A_{0.5}$, amplitude of driving pressure at 50% T_I .

Os diferentes modelos e investigações apresentados neste capítulo foram desenvolvidos com o intuito de funcionarem como uma ferramenta de apoio ao diagnóstico e, eventualmente, monitorização da DPOC. Nesta dissertação, o modelo analisado tem como principal objetivo a possibilidade de integração do mesmo num dispositivo de terapêutica. Em última instância visará apoiar o desenvolvimento de um dispositivo de terapêutica capaz de monitorizar, a cada ciclo respiratório, a concentração necessária de oxigénio que cada paciente necessita, como comunicar com o dispositivo de terapêutica de forma a ajustar, automaticamente, as funcionalidades necessárias para que esse acerto na concentração de O_2 seja executado.

4. Modelação do Sistema Respiratório para Terapêutica de DPOC

Como se verificou no capítulo anterior, são várias as abordagens relativas à modelação do sistema respiratório. Neste capítulo, vai ser testada e analisada uma modelação mecânica do sistema respiratório com base na pressão alveolar (P_A) e, por inerência, na resistência e elastância das vias aéreas.

A Figura 27 retrata uma descrição linearizada da mecânica pulmonar conforme descrito por Khoo (2000). Este modelo será descrito em detalhe de seguida. As vias aéreas são divididas em duas categorias: as vias aéreas centrais (grandes vias aéreas) e as vias aéreas periféricas (pequenas vias aéreas), com resistências mecânicas de fluido iguais a R_c e R_p , respetivamente. O ar que entra nos alvéolos produz uma expansão da cavidade da parede torácica pelo mesmo volume, estando representado pela conexão das complacências do pulmão (C_L) e da parede torácica (C_W) em série.

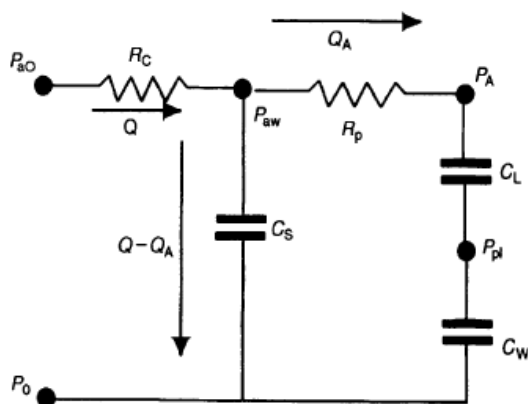


Figura 27 - Modelo linear da mecânica respiratória (Khoo, 2000).

Uma pequena fração do volume de ar que entra no sistema respiratório é desviada dos alvéolos como resultado da complacência das vias aéreas centrais e da compressibilidade do gás. Sob circunstâncias normais e a frequências respiratórias normais, este volume é muito reduzido, mas torna-se progressivamente mais substancial se a doença levar à obstrução das vias aéreas periféricas (aumento do R_p) ou ao enrijamento dos pulmões ou da cavidade torácica (diminuição do C_L ou do C_W). Esse efeito é contabilizado através da colocação de uma complacência de derivação, C_s , em paralelo com C_L e C_W .

As pressões desenvolvidas em diferentes pontos do modelo dizem respeito à pressão na entrada das vias aéreas (P_{ao}), à pressão nas vias aéreas centrais (P_{aw}), à pressão alveolar (P_A) e à pressão no espaço pleural, entre o parênquima pulmonar e a caixa torácica (P_{pl}). Estas pressões são referenciadas à pressão ambiente (P_0), relativa, que é definida a zero.

Assumindo que a taxa de fluxo de volume de ar no sistema respiratório é Q , o objetivo é analisar a relação entre P_{ao} e Q .

Aplicando a segunda lei de *Kirchhoff* ao nó P_{aw} , se o fluxo entregue ao alvéolo for Q_A , o fluxo desviado deve ser $Q - Q_A$. Através da primeira lei de *Kirchhoff* aplicada no circuito fechado que contém C_s , R_p , C_L e C_W , vem que:

$$R_p Q_A + \left(\frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_W} \right) \int Q_A dt = \frac{1}{C_S} \int (Q - Q_A) dt \quad (17)$$

Da mesma forma, no circuito que contém R_C e C_S tem-se:

$$P_{ao} = R_C Q + \frac{1}{C_S} \int (Q - Q_A) dt \quad (18)$$

Diferenciando ambas as equações em relação ao tempo e, subseqüentemente, reduzindo as duas equações a uma eliminando Q_A , obtém-se a equação que relaciona P_{ao} a Q :

$$\frac{d^2 P_{ao}}{dt^2} + \frac{1}{R_p C_T} \frac{dP_{ao}}{dt} = R_C \frac{d^2 Q}{dt^2} + \left(\frac{1}{C_S} + \frac{R_C}{R_p R_T} \right) \frac{dQ}{dt} + \frac{1}{R_p C_S} \left(\frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_W} \right) Q \quad (19)$$

Onde C_T é definida por:

$$C_T = \left(\frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_W} + \frac{1}{C_S} \right)^{-1} \quad (20)$$

Este modelo é considerado um modelo de parâmetros concentrado, uma vez que uma determinada propriedade do modelo é assumida como concentrada num simples elemento. A resistência total das vias aéreas centrais é agrupada numa quantidade única, R_C , embora na realidade as vias aéreas centrais sejam compostas pela traqueia e algumas gerações ramificadas das vias aéreas, cada uma com diferentes resistências. De igual forma, a constante C_L representa a complacência dos pulmões, apesar de a elasticidade do tecido pulmonar variar de região para região. Adicionalmente, introduziu-se uma indutância, L , que representa a inércia nas vias aéreas. A Figura 28 representa a analogia elétrica do modelo.

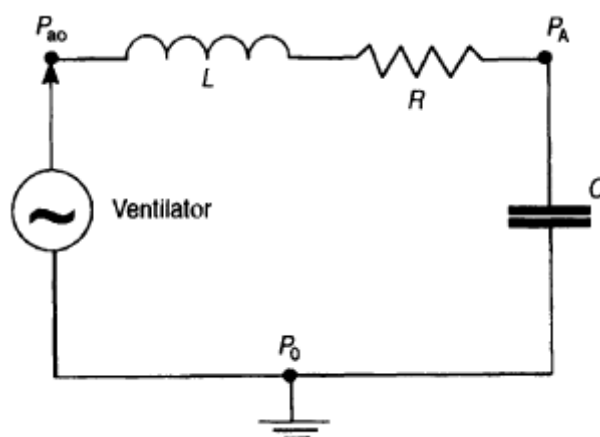


Figura 28 - Analogia elétrica do modelo da mecânica pulmonar (Khoo, 2000).

Assim, consegue-se agora prever como é que a pressão alveolar, P_A , vai responder dinamicamente a diferentes formas de onda de pressão (P_{ao}) aplicadas na entrada das vias aéreas. Mais uma vez, aplicando a primeira lei de *Kirchhoff* ao modelo, tem-se que a queda de pressão ao longo do modelo deve ser igual à soma de todas as quedas de pressão de cada elemento do circuito.

$$P_{ao} - P_0 = L \frac{dQ}{dt} + RQ + \frac{1}{C} \int Q dt \quad (21)$$

De modo ao relacionar P_A a Q , tem-se que:

$$P_A - P_0 = \frac{1}{C} \int Q dt \quad (22)$$

Combinando ambas as equações, e assumindo que $P_0 = 0$, obtém-se a equação que descreve de relação dinâmica entre P_{ao} e P_A .

$$P_{ao} = LC \frac{d^2 P_A}{dt^2} + Rc \frac{dP_A}{dt} + P_A \quad (23)$$

Aplicando a transformada de *Laplace* a esta equação diferencial de segunda ordem, obtém-se a função transferência do modelo:

$$\frac{P_A(s)}{P_{ao}(s)} = \frac{1}{LCs^2 + RCs + 1} \quad (24)$$

Uma vez que P_A é dependente de P_{ao} , representa uma configuração em malha aberta (Figura 29). Considerando uma situação alternativa onde seja possível atenuar as alterações na P_A para um determinado conjunto de parâmetros mecânicos do pulmão e uma determinada mudança imposta na P_{ao} , é necessário medir a pressão alveolar e alimentar a medição de volta ao controlador (Figura 30). Este é caso da utilização de um sistema mecânico automático de apoio à respiração, como seja o caso de um concentrador de oxigénio. No cenário clínico, esse ajuste é desejável, uma vez que largas flutuações na P_A podem levar a danos no tecido pulmonar.

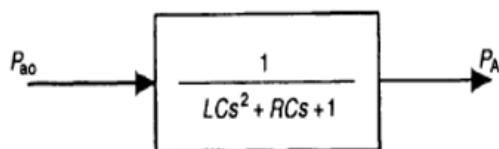


Figura 29 - Configuração de malha aberta do modelo de mecânica pulmonar (Khoo, 2000).

A Figura 30 diz respeito a uma configuração em malha fechada em que a variável de *feedback*, k , é proporcional ao *output* do sistema.

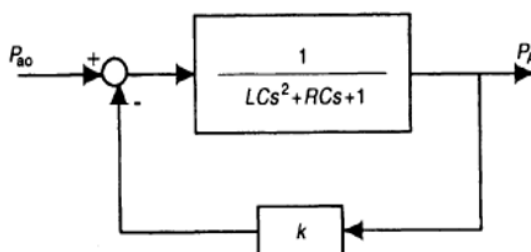


Figura 30 - Configuração de malha fechada do modelo de mecânica pulmonar (Khoo, 2000).

A P_A é medida e uma representação em escala dessa medição é realimentada e subtraída da entrada, P_{ao} . Para a função transferência do sistema de malha fechada tem-se que:

$$\frac{P_A(s)}{P_{ao}(s)} = \frac{1}{LCs^2 + RCs + (1 + k)} \quad (25)$$

Analisando a função transferência do modelo em malha fechada no *Matlab* para diferentes estádios da doença conseguimos prever o comportamento do sistema, assumindo diferentes valores de resistência (R), de complacência (C) e de indutância (L).

Foi avaliado o comportamento em pacientes saudáveis e em pacientes com DPOC GOLD3 através de valores de R , C e L disponibilizados no Harrison's (2010) (Tabela 7).

Tabela 7 - Valores de resistência (R), complacência (C) e indutância (L) para um paciente saudável e para um paciente num estágio de doença GOLD3.

	<i>Controlo</i>	<i>GOLD3</i>
R (cm H ₂ O s·L ⁻¹)	1,2	3,6
C (cm H ₂ O)	0,2	0,001
L (cm H ₂ O)	1,5	3

Pela análise da Figura 31, verifica-se que num paciente com DPOC, a pressão alveolar demora mais a estabilizar do que num paciente saudável, o que está de acordo com as maiores amplitudes verificadas na resposta do paciente com DPOC, comprovando uma maior resistência ao fluxo de ar.

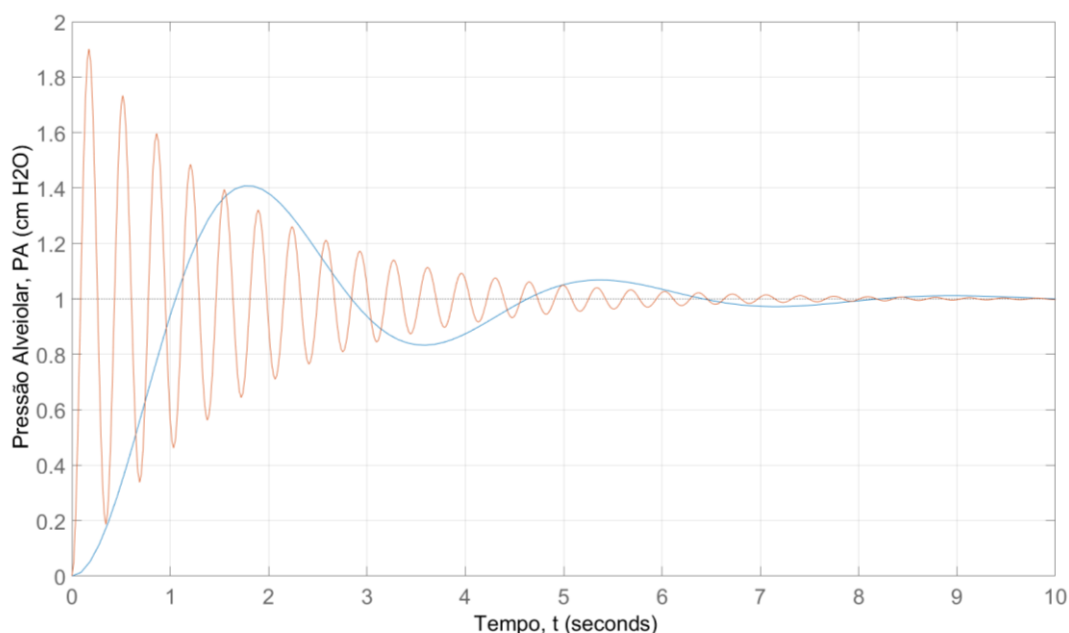


Figura 31 - Resposta da pressão alveolar (P_A): Paciente saudável (azul); Paciente GOLD3 (vermelho).

Pode-se ainda avaliar a resposta oscilatória de ajuste da pressão de entrada ao longo do tempo, desta vez num sistema em malha fechada, através da configuração da Figura 30. Um sistema de controlo realimentado compara, instantaneamente, o valor de saída com o valor de referência ou desejado. O resultado desta comparação é denominado erro atenuante e é levado ao controlador, cuja função se resume em reduzir o desvio entre a saída e o sinal desejado. Neste caso, consoante a diferença entre a pressão alveolar ideal e a pressão alveolar verificada, o controlo ajustar-se-á de forma a que a pressão de entrada seja suficiente para colmatar essa lacuna.

Numa situação ideal, ou seja, quando não se verifica DPOC, assume-se que $k=1$, uma vez que não é necessário qualquer tipo de ajuste na P_{ao} . Como verificámos anteriormente, quando existe um aumento da pressão significa que a doença está a evoluir. Consequentemente, quanto maior for a pressão alveolar, maior é a resistência ao fluxo de ar, menor é a complacência das vias aéreas e maior será o ajuste que o sistema terá de sofrer.

Quando se pretende modificar os parâmetros característicos de um sistema pode-se compensar o sistema com pólos e zeros adicionais, através do projeto de malhas de realimentação, tal que o sistema compensado possua os parâmetros característicos pretendidos. Os compensadores são fundamentalmente projetados para melhorar a robustez, a estabilidade e a resposta transitória de um sistema. Existem vários tipos de controladores que podem ser utilizados, nomeadamente:

- Controlador Proporcional (P)
- Controlador Proporcional Integral (PI)
- Controlador Proporcional Derivativo (PD)
- Controlador Proporcional Integral Derivativo (PID)

Como se pode verificar na Figura 30, o compensador é inserido na malha de realimentação do sistema. Substituindo as variáveis de resistência, complacência e indutância na equação da função transferência com os valores apresentados na Tabela 7, tanto para uma situação de DPOC (GOLD3) como para uma situação de controlo. Numa situação de DPOC, a pressão alveolar demora mais a estabilizar do que numa situação de controlo, o que é justificável por todas as alterações verificadas nas vias aéreas que conduzem ao aumento da resistência ao fluxo.

Numa fase inicial, de forma a ajustar o sistema de maneira a que a resposta com DPOC se aproxime o mais possível da resposta desejada, foi projetado o sistema de controlo através de um controlador proporcional (Figura 32). Neste caso, a saída do controlador é diretamente proporcional ao erro atenuante, sendo que o sinal do erro vai ser amplificado antes de ser aplicado ao sistema. A função de transferência deste tipo de controlador é uma variável real denominada constante de proporcionalidade, K , que determinará o grau de amplificação do elemento de controlo. Sendo $y(t)$ o sinal à saída do controlador e $e(t)$ o sinal do erro, num sistema de controlo proporcional tem-se que:

$$Y(t) = K \times e(t) \tag{26}$$

Aplicando a lei de Laplace determina-se a função transferência:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{E(s)} = K \quad (27)$$

Onde $Y(s)$ é a saída do controlador, $E(s)$ o sinal de erro e K o ganho do bloco de controlo.

Neste tipo de controlador, teoricamente, se o sinal de erro for igual a zero, o mesmo ocorrerá com a saída do controlador. Na prática, se a variação do sinal de entrada for muito rápida, o controlador não poderá seguir a referida variação. Em geral, os controladores proporcionais apresentam sempre uma resposta com um certo erro remanescente cujo sistema é incapaz de compensar.

Analisando a Figura 32 verifica-se que à medida que K é incrementado, a resposta vai apresentando pior desempenho, ou seja, o erro está a aumentar.

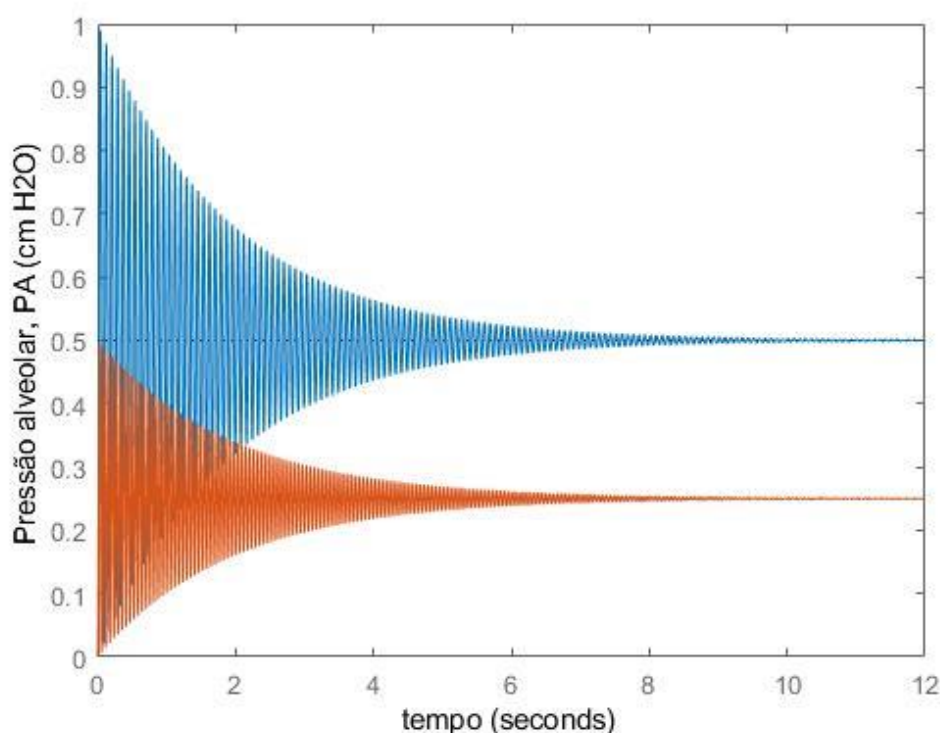


Figura 32 - Resposta do sistema com um controlador proporcional colocado na malha de realimentação, para $k=1$ (azul) e $k=3$ (vermelho).

Este não será o tipo de controlador adequado ao sistema em estudo uma vez que o erro aumenta com o valor de k . Sendo que, com o agravamento da DPOC, se verifica um maior declínio da função respiratória e, por isso, seria necessário um maior ajuste na pressão de entrada. Este resultado não vai de encontro ao objetivo do sistema de controlo.

Posteriormente, foi projetado o sistema de controlo através de um controlador proporcional integral. Neste tipo de controlador, a saída é diretamente proporcional à integral do erro atenuante, ou seja, a ação varia dependendo do desvio da saída e do tempo em que esse desvio é mantido. A maior desvantagem do controlador integral é que a resposta inicial é muito lenta e o controlador não começa a ser efetivo até que um certo tempo tenha decorrido, cancelando o erro restante que o controlador proporcional apresenta. Uma vez que a resposta do sistema demonstrou ser instável, também não é esta a abordagem indicada para aplicar ao sistema.

Por último, foi projetado o sistema de controlo através de um controlador proporcional derivativo (Figura 33). Este tipo de controlo opõe-se a desvios do sinal de entrada, com uma resposta proporcional à velocidade com a qual os mesmos ocorrem. Caso a variável de entrada seja constante, não dá origem a resposta do regulador diferencial. Quando as modificações da entrada são instantâneas, a velocidade de variação vai ser muito elevada e a resposta do controlador muito abrupta, o que tornaria a sua aplicação desaconselhável. A saída do bloco de controlo responde à seguinte equação:

$$y(t) = K \times T_d \times \frac{de(t)}{dt} + K \times e(t) \quad (28)$$

Sendo que K e T_d são parâmetros ajustáveis do sistema. T_d diz respeito ao tempo derivativo e é uma medida da velocidade com que um controlador compensa uma alteração na variável regulada. A função de transferência do bloco de controlo é dada por:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{E(s)} = K \times (T_d s + 1) \quad (29)$$

Os controladores derivativos apenas são práticos nos casos em que o sinal de erro varia continuamente no tempo e são usualmente utilizados em sistemas que devem agir muito rapidamente, oferecendo uma resposta que faça com que a saída altere continuamente o seu valor. O controlador derivativo não é usado isoladamente, já que para sinais mais lentos o erro produzido na saída em regime permanente seria muito grande e se o sinal de controlo parasse de agir por um longo tempo, a saída tenderia a zero e, portanto, não executaria nenhuma ação de controlo. A grande vantagem deste tipo de controlador é que consegue aumentar a velocidade de resposta do sistema de controlo.

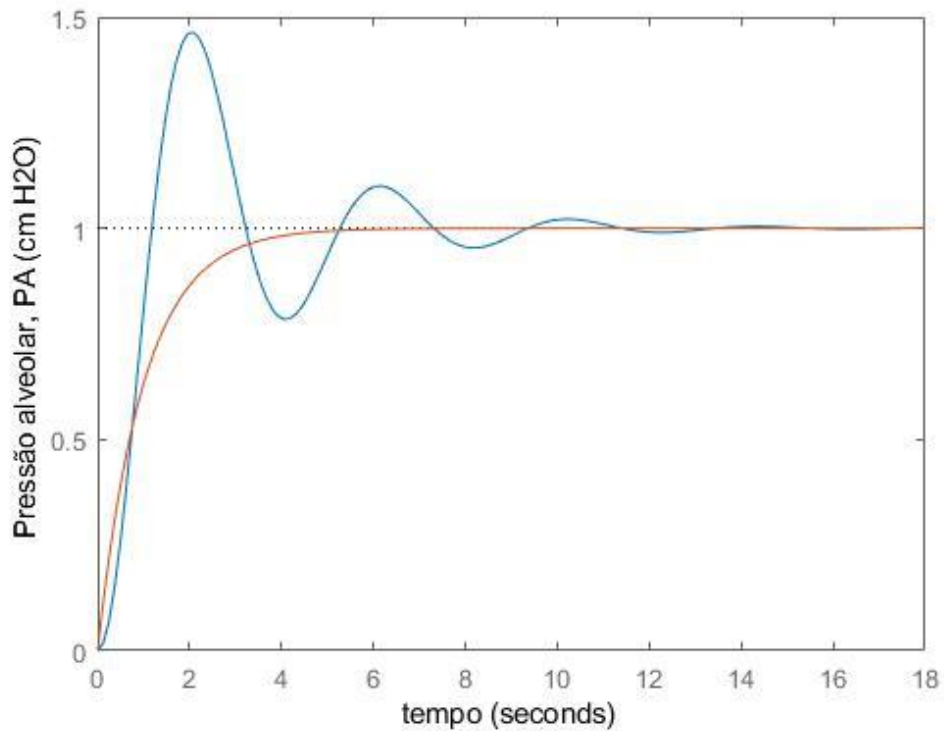


Figura 33 - Comportamento do sistema com um controlador derivativo na malha de realimentação.

Como se pode verificar pela análise da Figura 33, com a aplicação de um controlador derivativo consegue-se atenuar as alterações na saída do sistema, ou seja, na pressão alveolar, de tal forma que esta se iguale o mais possível à pressão de entrada no sistema. No próximo capítulo vai ser analisada pormenorizadamente, para diferentes tipos de DPOC, a resposta do sistema com a aplicação de um controlador proporcional derivativo.

5. Análise e Discussão de Resultados

No capítulo quatro chegou-se à conclusão que, para o sistema em estudo, a opção que obtém a melhor resposta é quando se coloca um controlador derivativo na malha de realimentação. Neste capítulo vai ser analisado o comportamento do sistema para diferentes estádios da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (Tabela 8), com diferentes ajustes no controlador.

Tabela 8 - Valores de resistência (R), complacência (C) e indutância (L) para diferentes estádios da doença pulmonar obstrutiva crónica.

	<i>Controlo</i>	<i>GOLD 2</i>	<i>GOLD 3</i>	<i>GOLD 4</i>
R (cm H ₂ O·s·L ⁻¹)	1,5	3,0	3,6	5,4
C (cm H ₂ O)	0,2	0,01	0,001	0,0001
L (cm H ₂ O)	1,5	2,5	3,0	3,5

Em primeiro lugar, analisa-se o comportamento do sistema sem qualquer tipo de controlo nos diferentes estádios da doença. Como se pode verificar pela Figura 34, à medida que a DPOC progride, a pressão alveolar demora mais a estabilizar. Este comportamento é justificável pelo facto de cada vez mais se verificar uma condição mais agravada das vias respiratórias e dos pulmões, o que faz com que a resistência ao fluxo de ar aumente.

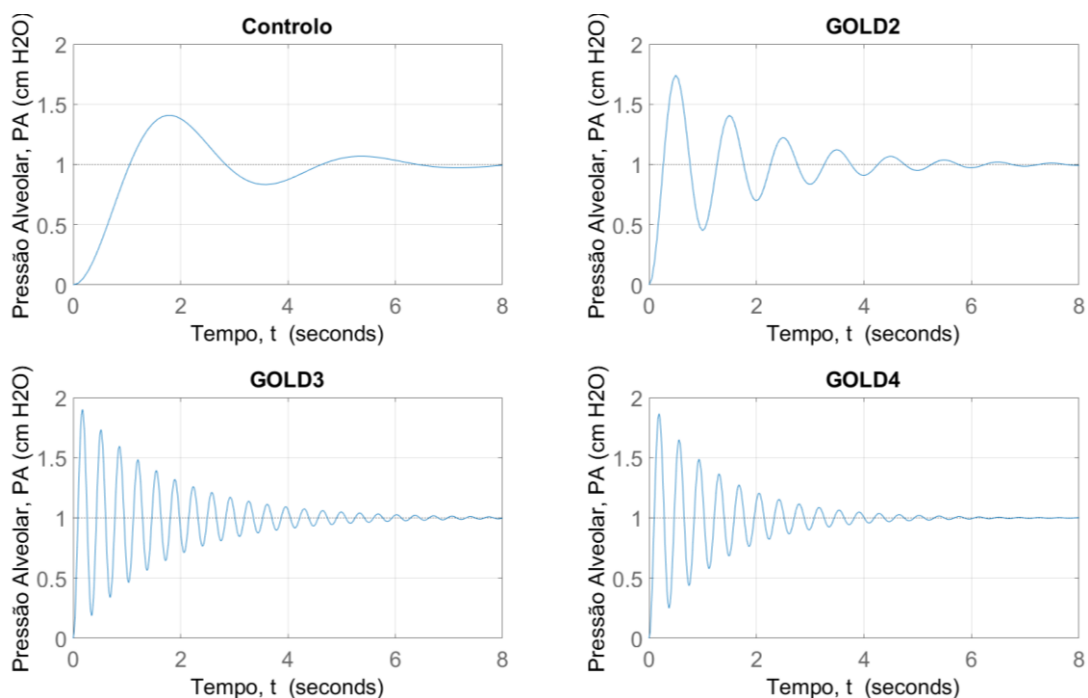


Figura 34 - Comportamento do sistema em diferentes estádios de DPOC.

De forma a se compreender melhor o sistema de controlo, fez-se um pequeno ajuste na denominação da configuração de malha fechada do modelo de mecânica pulmonar (Ver Figura 35). O $C(s)$ diz respeito ao controlador diferencial colocado na malha de realimentação e o $G(s)$ à função transferência do modelo (Equação 24).

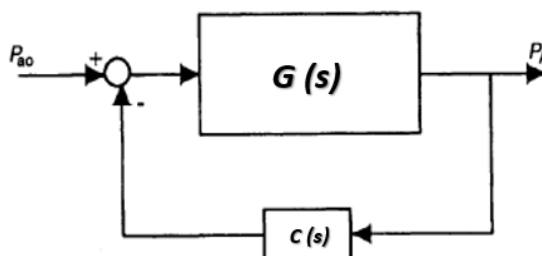


Figura 35 - Configuração de malha fechada do modelo de mecânica pulmonar com aplicação de um controlador diferencial.

Como se está a aplicar um controlador diferencial, assume-se que $C(s) = K_d s$, obtendo-se então a função transferência do modelo:

$$\frac{P_A}{P_{a0}} = \frac{G(s)}{1 + C(s)G(s)} = \frac{1}{LCs^2 + (RC + K_d)s + 1} \quad (30)$$

O objetivo deste sistema é, tal como tem vindo a ser referido ao longo do trabalho, prever o comportamento na pressão alveolar, P_A , à saída do sistema em diferentes estádios da DPOC

e ajustar a pressão de entrada, P_{ao} , de forma a que P_A se aproxime o mais possível de uma situação de controlo. Numa aplicação prática deste modelo num sistema de terapêutica, quanto maior for K , maior tem de ser o volume de ar entregue ao paciente. Sendo a capacidade vital forçada, FVC , o volume de ar forçado a ser exalado no ponto de expiração máxima, o ajuste na entrega de ar vai ser feito neste parâmetro. Pode-se então assumir que a variável do controlador, K , diz respeito ao volume de ar necessário para que o ajuste na pressão de entrada seja realizado.

No segundo capítulo, assume-se que o valor de FVC para um paciente saudável é de 5,2. Através da análise da Tabela 1, onde encontramos as percentagens previstas de FEV_1 e da Tabela 2, onde são apresentados os critérios *GOLD* para avaliação da gravidade da doença, conseguimos prever os valores de FVC para os diferentes estádios da doença, que são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Valores de FVC para os diferentes estádios da doença.

	<i>Controlo</i>	<i>GOLD 2</i>	<i>GOLD 3</i>	<i>GOLD 4</i>
FVC	5,20	4,50	2,77	1,38

Tendo agora uma noção mais evidente dos valores de K que se devem testar, pode-se avaliar o comportamento do sistema consoante diferentes estádios da doença e assumindo diferentes ajustes no controlador.

Vai ser testado o comportamento do sistema para $K=5,20$, para $K=3,29$ e para $K=1,38$. Os resultados podem ser observados nas Figuras 36, 37 e 38, respetivamente.

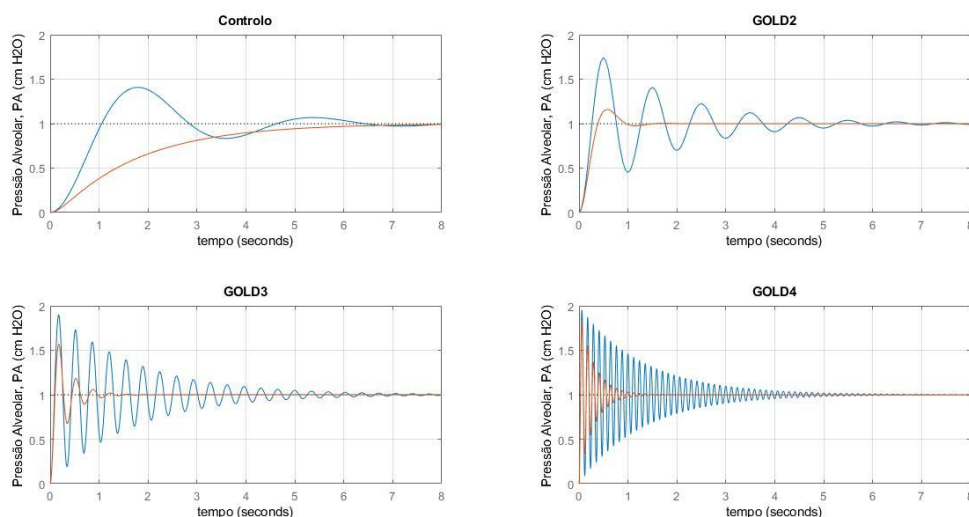


Figura 36 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença, com $k=5,20$.

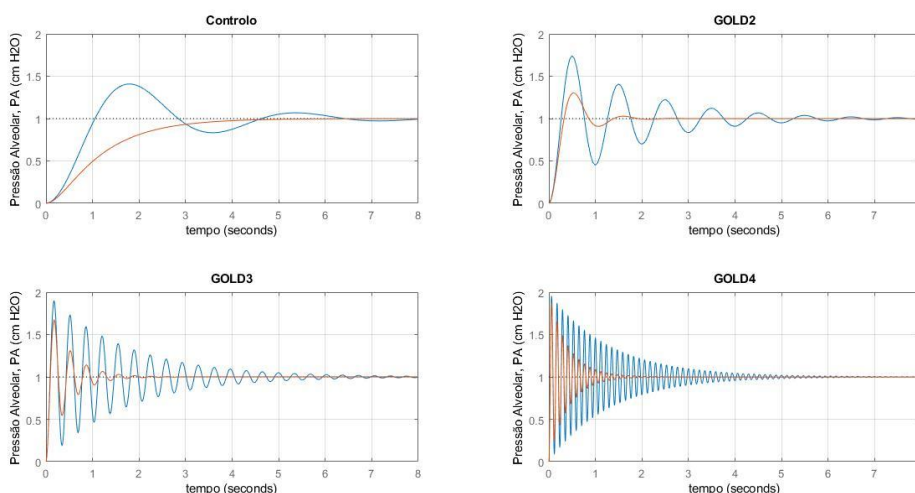


Figura 37 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença, com $k=3,29$.

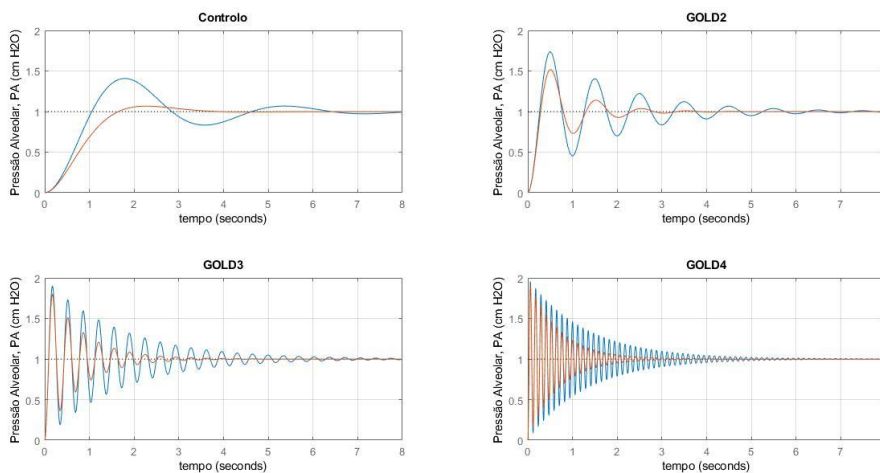


Figura 38 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença, com $k=1,38$.

Apesar de se conseguir verificar uma estabilização da pressão alveolar, a frequência das respostas mantém-se igual, o que significa que a respiração do paciente continua intensa e ofegante. Após a aplicação do controlo, o sistema deveria reagir de maneira a que esse sintoma fosse atenuado. Para isso, foi também testado o comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação.

Neste caso, assume-se que $C(s) = K_d s + K_p$, obtendo-se então a função transferência do modelo:

$$\frac{P_A}{P_{ao}} = \frac{G(s)}{1 + C(s)G(s)} = \frac{\frac{1}{LC}}{s^2 + \frac{(RC + K)}{LC}s + \frac{1}{LC}} \quad (31)$$

A equação que relaciona a frequência natural (W_n) com o coeficiente de amortecimento (ξ) vem na forma canónica de equação de 2ª ordem: $s^2 + 2\xi W_n s + W_n^2$. Se se igualar ao denominador da função transferência da Equação 31, é possível determinar os valores de K , uma vez que $\frac{(RC+K)}{LC} = 2\xi W_n$ e $\frac{1}{LC} = W_n^2$. Para se determinar os valores de W_n , calcula-se a raiz quadrada do termo independente do denominador da função transferência da Equação 31.

Para uma situação de controlo, substituindo os valores das variáveis, tem-se que $W_n = 1,83$ rad/s e $\xi = 0,28$ e a equação que relaciona W_n com ξ é $s^2 + 1,02s + 3,33$.

O objetivo desta análise é que, para os diferentes estádios da DPOC, a frequência natural se aproxime o mais possível da frequência natural de uma situação de controlo.

O comportamento do sistema para diferentes estádios de DPOC é apresentado na Figura 39. Note-se que, em todos os casos, a pressão alveolar é estabilizada próximo do primeiro segundo. No entanto, é necessário analisar o porquê de a resposta do sistema com a aplicação do controlador ser bastante semelhante para todos os estádios de DPOC.

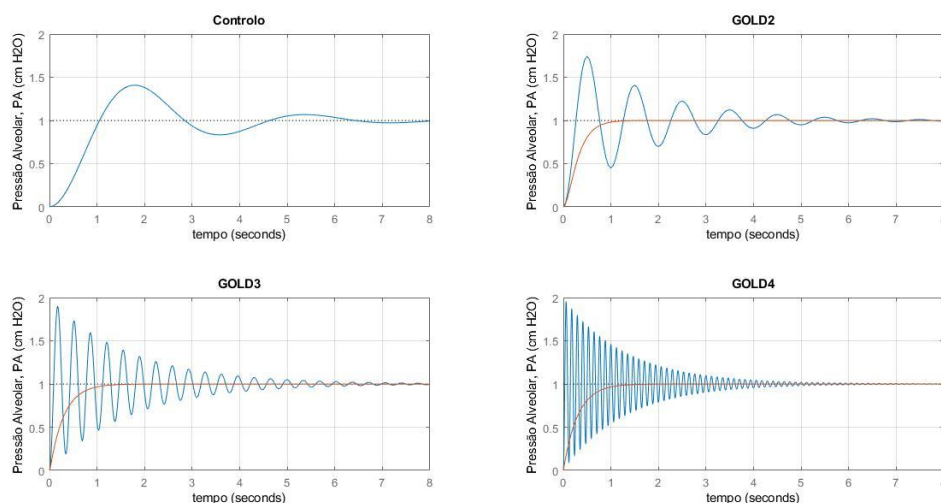


Figura 39 - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença.

Para tal, foram verificados os pólos de cada uma das respostas, apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Pólos das respostas dos diferentes estádios de DPOC com a aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação.

GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
- 4.7132	- 3.4086	- 3.3403
- 8.4868	-97.7914	- 855.3454

Como se pode verificar, em todas as situações existe um pólo que, à medida que a doença progride, se torna substancialmente mais negativo. Este aumento na ordem do valor de um dos pólos faz com que se torne cada vez menos influente na resposta do sistema, uma vez que o lugar geométrico da raiz está cada vez mais distante. Sendo que esta análise é realizada com o controlador na malha de realimentação e no numerador da sua função transferência não existe nenhum termo em s , o controlo reage de forma idêntica a todos os casos.

Foi também realizada a mesma análise, mas desta vez com a aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de ação. Neste caso, a função transferência do sistema é representada pela Equação 32.

$$\frac{P_A}{P_{a0}} = \frac{G(s)}{1 + C(s)G(s)} = \frac{\frac{K_d}{LC}s + \frac{K_p}{LC}}{s^2 + \frac{(RC + K_d)}{LC}s + \frac{1 + K_p}{LC}} \quad (32)$$

Uma vez que os valores de controlo são iguais tanto para o sistema com o controlador na malha de ação como na malha de realimentação, a equação que relaciona a frequência natural (W_n) com o coeficiente de amortecimento (ξ) é a mesma.

Mais uma vez, a resposta foi bastante semelhante para todos os estádios de DPOC. Fazendo a mesma análise aos pólos do sistema, verificamos que para todos os estádios da doença existe um pólo que é igual muito próximo de zero, o que justifica o facto de em todos os casos a pressão alveolar começar estável no primeiro instante. Apesar de a pressão alveolar começar estável, verifica-se um ligeiro declínio ao longo do tempo, o que é representativo de uma ligeira resistência ao fluxo por parte das vias aéreas.

Através da comparação entre ambas as análises, conclui-se que a aplicação do controlador na malha de realimentação fornece resultados mais viáveis do que quando colocada na malha de ação.

6. Conclusões

6.1. Conclusões gerais

Esta dissertação tem como objetivo a análise da resposta de um sistema de terapêutica assistida para DPOC. O objetivo deste sistema reside no ajuste da pressão alveolar, P_A , em diferentes estádios da DPOC face à pressão de entrada, P_{ao} . Pretende-se desta forma obter os valores que possam ser impostos no sistema de controlo de um dispositivo de terapêutica assistida da DPOC para adequar a pressão ambiente às necessidades de ventilação do paciente.

Numa fase inicial, foi feita uma análise do comportamento do sistema, ainda sem qualquer tipo de controlo, perante diferentes valores de resistência (R), de complacência (C) e de indutância (L) em diferentes estádios da doença. Nesta fase verificou-se que, à medida que a DPOC progride, a pressão alveolar demora mais a estabilizar. Para além disso, verificam-se também ondas com maior amplitude e frequência, que sugerem uma maior resistência ao fluxo de ar e uma respiração mais ofegante, respetivamente. O aumento da resistência ao fluxo de ar à medida que a DPOC progride é justificável pela pior condição das vias aéreas.

Seguidamente, foi analisado o comportamento do sistema em malha fechada, com a aplicação de um controlador na malha de realimentação. Foi testada a resposta do sistema perante diferentes tipos de controlador. Com um Controlador Proporcional, verificou-se que à medida que o ajuste necessário aumentava, a resposta induzia maior erro. Uma vez que para piores condições de DPOC o ajuste necessário vai aumentar, este tipo de controlador não pode ser utilizado para a aplicabilidade pretendida. Testou-se também a resposta do sistema com um Controlador Integral, no entanto, a resposta era instável. Por último, testou-se a resposta do sistema com um Controlador Derivativo. Neste caso, verificou-se que se conseguia atenuar as alterações na saída do sistema, ou seja, na pressão alveolar, de tal forma que esta se igualasse o mais possível à pressão de entrada no sistema, independentemente do estádio da doença.

Uma vez que se concluiu que o tipo de controlador mais adequado ao sistema em estudo seria o Controlador Derivativo, foi analisado o comportamento do sistema para diferentes estádios da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, com diferentes ajustes no controlador, ou seja, com diferentes valores de K .

Apesar de se conseguir verificar uma estabilização da pressão alveolar, a frequência das respostas manteve-se igual, o que significa que a respiração do paciente continua intensa e ofegante. Após a aplicação do controlo, o sistema deveria reagir de maneira a que esse sintoma fosse atenuado. Para isso, foi testado o comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação. Neste caso, o objetivo era que, para os diferentes estádios da DPOC, a frequência natural se aproximasse o mais possível da frequência natural de uma situação de controlo. Em todos os casos, a pressão alveolar foi estabilizada próximo do primeiro segundo, no entanto, a resposta do

sistema foi bastante semelhante para todos os estádios de DPOC. De forma a verificar este comportamento, foram determinados os pólos de cada uma das respostas. Verificou-se que em todas as situações existia um pólo que, à medida que a doença progride, se torna substancialmente mais negativo. Este incremento na ordem do valor de um dos pólos faz com que se torne cada vez menos influente na resposta do sistema e, por isso, o ajuste é feito tendo apenas em consideração o pólo restante. Sendo que esta análise foi realizada com o controlador na malha de realimentação e no numerador da sua função transferência não existe nenhum termo em s , o controlo reagiu de forma idêntica a todos os casos, conseguindo ajustar a pressão alveolar em todos os estádios da DPOC.

De forma a validar os resultados obtidos com a colocação do Controlador Proporcional Derivativo na malha de realimentação, foi também analisado o comportamento do sistema com a colocação do mesmo controlador, desta vez na malha de ação. Igualmente ao que se verificou anteriormente, também aqui as respostas do sistema foram idênticas para todas as condições de DPOC. Neste caso, a pressão alveolar estabilizou logo no primeiro instante, no entanto, sofreu um ligeiro declínio ao longo do tempo, comprovando o pior estado das vias aéreas e a resistência ao fluxo de ar ainda existente.

Após todas as análises com os diferentes ajustes no controlador, concluiu-se que o mais indicado ao sistema em estudo seria o Controlador Proporcional Derivativo, uma vez que consegue atingir os valores desejáveis de pressão alveolar e mantê-los ao longo do tempo.

6.2. Sugestões de trabalhos futuros

Nesta dissertação, conseguiu-se prever o ajuste da pressão alveolar, P_A , em diferentes estádios da DPOC face à pressão de entrada, P_{ao} , obtendo-se os valores que devem ser impostos no sistema de controlo para adequar a pressão de entrada às necessidades de ventilação do paciente.

Seria desejável que, posteriormente, este sistema pudesse ser integrado num dispositivo de terapêutica, nomeadamente num concentrador de oxigénio portátil, com a capacidade de determinar a cada ciclo respiratório a necessidade de ajuste e fazendo-o automaticamente.

Para um melhor desempenho do sistema, outros fatores para além da mecânica do sistema respiratório devem ser analisados, como é exemplo a pressão parcial de oxigénio ou do fluxo de ar.

A análise de outra tipologia de controlador, como por exemplo do controlador Proporcional Integral e Derivativo, apesar de mais complexa, poderá providenciar melhores resultados.

Outras ilações poderiam também ser extraídas de uma análise em frequência da resposta do sistema.

7. Referências Bibliográficas

- Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papan, A., Theodoratou, E., ... Rudan, I. (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 5(2). <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
- Bagchi, S., & Chattopadhyay, M. (2012). Electrical modeling of respiratory system and identification of two common COPD diseases through stability analysis technique. *Proceedings of 2012 IEEE International Conference on Advanced Communication Control and Computing Technologies, ICACCCT 2012*, (978), 403-408. <https://doi.org/10.1109/ICACCCT.2012.6320811>
- Bai, J. W., Chen, X. X., Liu, S., Yu, L., & Xu, J. F. (2017). Smoking cessation affects the natural history of COPD. *International Journal of COPD*, 12, 3323-3328. <https://doi.org/10.2147/COPD.S150243>
- Barbera, J. A., Roca, J., & Ferrer, A. et al. (1997). Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 10(6), 1285-1291. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061285>
- Barbini, P., Cevenini, G., & Avanzolini, G. (2003). Nonlinear mechanisms determining expiratory flow limitation in mechanical ventilation: A model-based interpretation. *Annals of Biomedical Engineering*, 31(8), 908-916. <https://doi.org/10.1114/1.1590665>
- Barnes, P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
- Brouwer, A. F. J., Roorda, R. J., & Brand, P. L. P. (2006). Home spirometry and asthma severity in children. *European Respiratory Journal*, 28(6), 1131-1137. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00118205>
- Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., ... Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007). International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370(9589), 741-750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
- Burgel, P.-R., & Nadel, J. A. (2008). Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *European Respiratory Journal*, 32(4), 1068-1081. <https://doi.org/10.1183/09031936.00172007>
- Calverley, P. (2003). Management of COPD. *Medicine*, 31(12), 76-81. <https://doi.org/10.1383/medc.31.12.76.27177>
- Casaburi, R., Maltais, F., Porszasz, J., Albers, F., Deng, Q., Iqbal, A., ... O'Donnell, D. E. (2014). Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(9), 1351-1361. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-1740C>

- De Baerdemaeker, L. E. C., Van Der Hertten, C., Gillardin, J. M., Pattyn, P., Mortier, E. P., & Szegedi, L. L. (2008). Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation during laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obesity Surgery, 18*(6), 680-685. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9376-8>
- Delawari, Anton; Doelman, R. (2010). Simulation of an Artificial Respiratory System. *Lloydia (Cincinnati)*, 72.
- Dellaca, R., & Parvis, M. (2013). Analysis of Respiratory Parameters in COPD Patients Monitored at Home by a Novel Telemedicine System, Skripsi.
- Dunne, P. J. (2012). Long-term oxygen therapy (LTOT) revisited: In defense of non-delivery LTOT technology. *Revista Portuguesa de Pneumologia, 18*(4), 155-157. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.02.011>
- Duong, M. L., Islam, S., Rangarajan, S., Teo, K., O'Byrne, P. M., Schünemann, H. J., ... Yusuf, S. (2013). Global differences in lung function by region (PURE): An international, community-based prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine, 1*(8), 599-609. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70164-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70164-4)
- Elbehairy, A. F., Ciavaglia, C. E., Webb, K. A., Guenette, J. A., Jensen, D., Mourad, S. M., ... Canadian Respiratory Research Network. (2015). Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease: Implications for dyspnea and exercise intolerance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 191*(12), 1384-1394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0157OC>
- Gerald, L. B., & Bailey, W. C. (2018). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, 22*(4), 234-244. <https://doi.org/10.1097/00008483-200207000-00004>
- Gershon, A. S., Warner, L., Cascagnette, P., Victor, J. C., & To, T. (2011). Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal population study. *The Lancet, 378*(9795), 991-996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60990-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60990-2)
- Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S., & Mannino, D. M. (2006). Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal, 28*(3), 523-532. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605>
- Hernandez, A. M., Mañanas, M. A., & Costa-Castelló, R. (2008). Learning respiratory system function in BME studies by means of a virtual laboratory: RespiLab. *IEEE Transactions on Education, 51*(1), 24-34. <https://doi.org/10.1109/TE.2007.893355>
- Johnson, S. R. (2016). Untangling the protease web in COPD: Metalloproteinases in the silent zone. *Thorax, 71*(2), 105-106. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208204>
- Kampelmacher, M. J. (2012). Long-term oxygen therapy (LTOT) revisited: In defense of traditional LTOT systems. *Revista Portuguesa de Pneumologia, 18*(4), 158-159. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.04.003>
- Lamprecht, B., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gudmundsson, G., Welte, T., Nizankowska-Mogilnicka, E., ... Buist, S. A. (2011). COPD in never smokers: Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest, 139*(4), 752-763. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>
- Lamprecht, B., Soriano, J. B., Studnicka, M., Kaiser, B., Vanfleteren, L. E., Gnatiuc, L., ... Jardim, J. R. B. (2015). Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest, 148*(4), 971-985. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2535>

- Lin, S. L., Guo, N. R., & Chiu, C. C. (2012). Modeling and simulation of respiratory control with labVIEW. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 32(1), 51-60. <https://doi.org/10.5405/jmbe.829>
- Lopez, A. D., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C. D., Hansell, A. L., Held, L. S., ... Buist, S. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *European Respiratory Journal*, 27(2), 397-412. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805>
- Luoto, J. A., Elmståhl, S., Wollmer, P., & Pihlsgård, M. (2016). Incidence of airflow limitation in subjects 65-100 years of age. *European Respiratory Journal*, 47(2), 461-472. <https://doi.org/10.1183/13993003.00635-2015>
- MacNee, W. (2003). COPD: causes and pathology. *Medicine*. <https://doi.org/10.1383/medc.31.12.71.27170>
- Malcolm, D., Orme, M. W., Morgan, M. D., & Sherar, L. B. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), illness narratives and Elias's sociology of knowledge. *Social Science and Medicine*, 192, 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.09.022>
- Maury, B. (2013). *The Respiratory System in Equations*. (A. Quarteroni, T. Hou, C. Le Bris, A. T. Patera, & E. Zuazua, Eds.) (Volum 7). Orsay: Springer.
- Menezes, A. M. B., Perez-Padilla, R., Jardim, J. R. B., Muiño, A., Lopez, M. V., Valdivia, G., ... Victora, C. G. (2005). Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*, 366(9500), 1875-1881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
- Nasilowski, J., Przybylowski, T., Zielinski, J., & Chazan, R. (2008). Comparing supplementary oxygen benefits from a portable oxygen concentrator and a liquid oxygen portable device during a walk test in COPD patients on long-term oxygen therapy. *Respiratory Medicine*, 102(7), 1021-1025. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.005>
- Nucci, G., Tessarin, S., & Cobelli, C. (2002). A morphometric model of lung mechanics for time-domain analysis of alveolar pressures during mechanical ventilation. *Annals of Biomedical Engineering*, 30(4), 537-545. <https://doi.org/10.1114/1.1475344>
- O'Donnell, D. E. (2006). Hyperinflation, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(2), 180-184. <https://doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>
- Ochs, M., Nyengaard, J. R., Jung, A., Knudsen, L., Voigt, M., Wahlers, T., ... Gundersen, H. J. G. (2004). The Number of Alveoli in the Human Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200308-1107OC>
- Parker, C. M., Voduc, N., Aaron, S. D., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2005). Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*, 26(3), 420-428. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00136304>
- Pauwels, R. A., Buist, A. S., Calverley, P. M. A., Jenkins, C. R., & Hurd, S. S. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(5), 1256-1276. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>
- Poon, C. S., Lin, S. L., & Knudson, O. B. (1992). Optimization character of inspiratory neural

- drive. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 72(5), 2005-2017.
- R.W., F. (2003). Spirometry in old age [6]. *Age and Ageing*, 32(6), 683-684. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2003483840>
- Rabe, K. F., & Watz, H. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 389(10082), 1931-1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
- Raviglione, M., & O'Brien, R. J. (2010). *Tuberculosis*. (J. LOSCALZO, Ed.), *Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine* (17th ed.). Mc Graw Hill Medical.
- Rodríguez-Roisin, R., Drakulovic, M., Rodríguez, D. A., Roca, J., Barberà, J. A., & Wagner, P. D. (2009). Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of Applied Physiology*, 106(6), 1902-1908. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00085.2009>
- Sakao, S., Voelkel, N. F., & Tatsumi, K. (2014). The vascular bed in COPD: Pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European Respiratory Review*, 23(133), 350-355. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007913>
- Sbrana, T., Landi, A., & Catapano, G. A. (2011). Innovative model to simulate exhalation phase in human respiratory system. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 104(2), 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.02.005>
- Schirnhofner, L., Lamprecht, B., Vollmer, W. M., Allison, M. J., Studnicka, M., Jensen, R. L., & Buist, A. S. (2007). COPD prevalence in Salzburg, Austria: Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest*, 131(1), 29-36. <https://doi.org/10.1378/chest.06-0365>
- Serna, L.Y., Hernandez, A. M., & Mañanas, M. A. (2010). Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, 569-572. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626429>
- Serna, Leidy Y., Mañanas, M. A., Hernández, A. M., & Rabinovich, R. A. (2018). An improved dynamic model for the respiratory response to exercise. *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), 1-16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00069>
- Shi, Y., Ren, S., Cai, M., & Xu, W. (2014). Modelling and Simulation of Volume Controlled Mechanical Ventilation System. *Mathematical Problems in Engineering*, 2014, 7.
- Sin, D. O. N. D., Stafinski, T., Ng, Y. C. H. U., Bell, N. R., & Jacobs, P. (2002). The Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Work Loss in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(5), 704-707. <https://doi.org/10.1164/rccm.2104055>
- Stevenson, N. J., & Calverley, P. M. A. (2005). Domiciliary oxygen therapy in COPD. *Respiratory Medicine: COPD Update*, 1(2), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.rmedu.2005.09.003>
- Su, C. L., Lee, C. N., Chen, H. C., Feng, L. P., Lin, H. W., & Chiang, L. L. (2014). Comparison of domiciliary oxygen using liquid oxygen and concentrator in northern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113(1), 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.03.013>
- Sze, M. A., Dimitriu, P. A., Suzuki, M., McDonough, J. E., Campbell, J. D., Brothers, J. F.,

- ... Hogg, J. C. (2015). Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(4), 438-445. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0223OC>
- Tassaux, D., Gannier, M., Battisti, A., & Jolliet, P. (2005). Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(10), 1283-1289. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-880OC>
- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Brown, A., Carter, A., ... Zuhlke, L. J. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545-1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Carter, A., Casey, D. C., ... Zuhlke, L. J. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- Yamada, Y., & Du, H. L. (2000). Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation: a mathematical approach. *Journal of Applied Physiology*, 88(6), 2143-2150. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846029> <http://jap.physiology.org/content/88/6/2143.short>
- Zhao, Y. C. C., Rees, S. E. E., Kjaergaard, S., Andreassen, S., & Kjaergaard, S. (2006). Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of The*, 6(6), 6128-6131. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1615892>

Anexos - Códigos Matlab

```
syms s;
%Parâmetros controlo
R = 2;
C = 0.2;
L = 1.5;
H = tf ([1] , [L*C R*C 1])

%DPOC GOLD3
R3 = 3.6;
C3 = 0.001;
L3 = 3.5;
H3 = tf ([1] , [L3*C3 R3*C3 1])

subplot(2,1,1)
step (H)
title ('Resposta em degrau')
xlabel ('Tempo (s)')
ylabel ('Pressão Alveolar, Pao')
hold on
subplot(2,1,2)
step(H3)
title ('Resposta em degrau')
xlabel ('Tempo (s)')
ylabel ('Pressão Alveolar, Pao')
hold on
```

Figura 40 - Código Matlab para a resposta à pressão alveolar num paciente saudável e num paciente com DPOC GOLD 3

```
%Função Transferência Controlo
figure
Gb=tf(1,[0.4 0.3 1]);
step(Gb)
hold on
%Função Transferência Respiração com DPOC
Gm=tf(1,[0.00035 0.00036 1]);
step(Gm)
xlabel('tempo(s)')
ylabel('Pressão alveolar, Pao')
title('')
% FIMF com C(s)=k (Controlador proporcional)
figure
k=1
Gm=tf(1,[0.00035 0.00036 1+k])
step(Gm)
hold on
k=3
Gm=tf(1,[0.00035 0.00036 1+k])
step(Gm)
xlabel('tempo (s)')
ylabel('Pressão alveolar, Pao (Cm H2O)')
title('')
```

Figura 41 - Resposta do sistema com um controlador proporcional colocado na malha de realimentação.

```
%%Função Transferência Controle
figure
Gb=tf(1,[0.4 0.3 1]);
step(Gb)
hold on
%%Função Transferência Respiração com DPOC 2
G2=tf(1,[0.025 0.03 1]);
step(G2)
%%Função Transferência Respiração com DPOC 3
G3=tf(1,[0.003 0.0036 1]);
step(G3)
%%Função Transferência Respiração com DPOC 4
G4=tf(1,[0.0003 0.00054 1]);
step(G4)



---


%% FTMF com C(s)=ks (Controlador derivativo)

figure
step(Gb)
hold on
k=1
FTMF2=tf(1,[0.025 0.03+k 1])
step(FTMF2)
stepinfo(FTMF2)
```

Figura 42 - Código Matlab - Comportamento do sistema com um controlador derivativo na malha de realimentação.

```
syms s;

%Controlo
R = 1.5;
C = 0.2;
L = 2;
H = tf([1], [L*C R*C 1])

%Pulmões DPOC GOLD2
R2 = 3;
C2 = 0.01;
L2 = 2.5;
H2 = tf([1], [L2*C2 R2*C2 1])

%Pulmões DPOC GOLD3
R3 = 3.6;
C3 = 0.001;
L3 = 3;
H3 = tf([1], [L3*C3 R3*C3 1])

%Pulmões DPOC GOLD4
R4 = 5.4;
C4 = 0.0001;
L4 = 3.5;
H4 = tf([1], [L4*C4 R4*C4 1])

subplot(2,2,1)
step(H)
hold on
title('')
ylabel('Pressão alveolar, Pao')
xlabel('tempo')
subplot(2,2,2)
step(H2)
hold on
title('')
ylabel('Pressão alveolar, Pao')
xlabel('tempo')
subplot(2,2,3)
step(H3)
hold on
title('')
ylabel('Pressão alveolar, Pao')
xlabel('tempo')
subplot(2,2,4)
step(H4)
hold on
title('')
ylabel('Pressão alveolar, Pao')
xlabel('tempo')
```

Figura 43 - Comportamento do sistema em diferentes estádios de DPOC.

```

%Controld
R1=1.5
C1=0.2
L1=1.5
n1=1/(L1*C1)
d1=[1 R1/L1 1/(L1*C1)]
G1=tf(n1,d1)
subplot(2,2,1)
step(G1)
hold on
xlabel('tempo (s)')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('Controlo')
k=1.38
nc1=1/(L1*C1)
dc1=[1 (R1/L1)+k 1/(L1*C1)]
Gc1=tf(nc1,dc1)
step(Gc1)
grid

%GOLD2
R2=3
C2=0.01
L2=2.5
n2=1/(L2*C2)
d2=[1 R2/L2 1/(L2*C2)]
G2=tf(n2,d2)
subplot(2,2,2)
step(G2)
hold on
xlabel('tempo (s)')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD2')
nc2=1/(L2*C2)
dc2=[1 (R2/L2)+k 1/(L2*C2)]
Gc2=tf(nc2,dc2)
step(Gc2)
grid

%GOLD3
R3=3.6
C3=0.001
L3=3
n3=1/(L3*C3)
d3=[1 R3/L3 1/(L3*C3)]
G3=tf(n3,d3)
subplot(2,2,3)
step(G3)
hold on
xlabel('tempo (s)')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD3')
nc3=1/(L3*C3)
dc3=[1 (R3/L3)+k 1/(L3*C3)]
Gc3=tf(nc3,dc3)
step(Gc3)
grid

%GOLD4
R4=5.4
C4=0.0001
L4=3.5
n4=1/(L4*C4)
d4=[1 R4/L4 1/(L4*C4)]
G4=tf(n4,d4)
subplot(2,2,4)
step(G4)
hold on
xlabel('tempo (s)')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD4')
nc4=1/(L4*C4)
dc4=[1 (R4/L4)+k 1/(L4*C4)]
Gc4=tf(nc4,dc4)
step(Gc4)
grid

```

Figura 44 - Código Matlab - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença.

```
%Controlo
R1=1.5;
C1=0.2;
L1=1.5;
n1=1/(L1*C1);
d1=[1 R1/L1 1/(L1*C1)];
G1=tf(n1,d1);
subplot(2,2,1)
step(G1)
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('Controlo')
grid
k=0.3;

%GOLD2
R2=3;
C2=0.01;
L2=2.5;
n2=1/(L2*C2);
d2=[1 R2/L2 1/(L2*C2)];
G2=tf(n2,d2);
subplot(2,2,2);
step(G2)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD2')
nc2=1/(L2*C2);
dc2=[1 ((R2*C2)+k)/(L2*C2) 1/(L2*C2)];
Gc2=tf(nc2,dc2);
step(Gc2)
grid

%GOLD3
R3=3.6;
C3=0.001;
L3=3;
n3=1/(L3*C3);
d3=[1 R3/L3 1/(L3*C3)];
G3=tf(n3,d3);
subplot(2,2,3);
step(G3)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD3')
nc3=1/(L3*C3);
dc3=[1 ((R3*C3)+k)/(L3*C3) 1/(L3*C3)];
Gc3=tf(nc3,dc3);
step(Gc3)
grid

%GOLD4
R4=5.4;
C4=0.0001;
L4=3.5;
n4=1/(L4*C4);
d4=[1 R4/L4 1/(L4*C4)];
G4=tf(n4,d4);
subplot(2,2,4)
step(G4)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD4')
nc4=1/(L4*C4);
dc4=[1 ((R4*C4)+k)/(L4*C4) 1/(L4*C4)];
Gc4=tf(nc4,dc4);
step(Gc4)
grid
```

Figura 45 - Código Matlab - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de realimentação em diferentes estádios da doença.

```

%Controlo
R1=1.5
C1=0.2
L1=1.5
n1=1/(L1*C1)
d1=[1 R1/L1 1/(L1*C1)]
G1=tf(n1,d1)
subplot(2,2,1)
step(G1)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('Controlo')
kp=0.83
kd=0.0001
nc1=[kd kp]/(L1*C1)
dc1=[1 ((R1*C1)+kd)/(L1*C1) (1+kp)/(L1*C1)]
Gc1=tf(nc1,dc1)
step(Gc1)
grid

%GOLD2
R2=3
C2=0.01
L2=2.5
n2=1/(L2*C2)
d2=[1 R2/L2 1/(L2*C2)]
G2=tf(n2,d2)
subplot(2,2,2)
step(G2)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD 2')
nc2=[kd kp]/(L2*C2)
dc2=[1 ((R2*C2)+kd)/(L2*C2) (1+kp)/(L2*C2)]
Gc2=tf(nc2,dc2)
step(Gc2)
grid

%GOLD3
R3=3.6
C3=0.001
L3=3
n3=1/(L3*C3)
d3=[1 R3/L3 1/(L3*C3)]
G3=tf(n3,d3)
subplot(2,2,3)
step(G3)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD 3')
nc3=[kd kp]/(L3*C3)
dc3=[1 ((R3*C3)+kd)/(L3*C3) (1+kp)/(L3*C3)]
Gc3=tf(nc3,dc3)
step(Gc3)
grid

%GOLD4
R4=5.4
C4=0.0001
L4=3.5
n4=1/(L4*C4)
d4=[1 R4/L4 1/(L4*C4)]
G4=tf(n4,d4)
subplot(2,2,4)
step(G4)
hold on
xlabel('tempo')
ylabel('Pressão Alveolar, PA (cm H2O)')
title('GOLD 4')
nc4=[kd kp]/(L4*C4)
dc4=[1 ((R4*C4)+kd)/(L4*C4) (1+kp)/(L4*C4)]
Gc4=tf(nc4,dc4)
step(Gc4)
grid

```

Figura 46 - Código Matlab - Comportamento do sistema com aplicação de um controlador proporcional derivativo na malha de ação em diferentes estádios da doença.