

### Artigo Original

recebido: 18/03/2002 e aceito em 30/07/2002

## Controlador automático da ventilação pulmonar mecânica: projeto e simulação

*Automated control of the mechanical  
pulmonary ventilation: design and  
simulation*

### Frederico C. Jandre

Programa de Engenharia Biomédica, COPPE  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro-RJ, Brasil  
e-mail: jandre@peb.ufrj.br

### Alexandre Visintainer Pino

Programa de Engenharia Biomédica, COPPE  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro-RJ, Brasil

Grupo de Engenharia Biomédica, EEArq  
Universidade Católica de Pelotas, Pelotas-RS, Brasil  
e-mail: pino@peb.ufrj.br

### Fabio Ascoli

Departamento de Patologia Clínica e Clínica Animal  
Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil

### Antonio Giannella-Neto

Programa de Engenharia Biomédica, COPPE  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro-RJ, Brasil  
Caixa Postal 68510, 21945-970, Rio de Janeiro, Brasil  
e-mail: agn@peb.ufrj.br

### Resumo

Um controlador em malha fechada da ventilação pulmonar mecânica foi projetado, para (a) controlar a pressão parcial de  $CO_2$  no fim da expiração ( $P_{et}CO_2$ ), e (b) varrer a pressão positiva de fim de expiração (PEEP) em busca da mínima elastância estimada do sistema respiratório ( $\hat{E}$ ). O algoritmo incluiu um controlador proporcional mais integral (PI) para a meta (a) e descida de gradiente usando o método dos mínimos quadrados recursivo (MQR) para a meta (b). Uma função objetivo afim à proteção pulmonar inseriu uma restrição ao controlador PI, forçando uma razão fixa entre pressão alveolar e pressão resistiva de pico ( $P_{alv}/P_{res}$ ). Um simulador numérico do controlador foi implementado para testar seu desempenho em um modelo animal. Os ganhos do controlador foram otimizados pela minimização da integral do sinal de erro quadrático da medida da  $P_{et}CO_2$ . A simulação mostrou que o controlador atinge os objetivos, sem oscilações sustentadas e com erro nulo na PEEP e na  $P_{et}CO_2$ .

**Palavras-chave:** controle automático, ventilação mecânica, sistema respiratório, lesão pulmonar, simulação.

### Abstract

A closed-loop controller for the mechanical lung ventilation was designed, seeking (a) to control the end-tidal  $CO_2$  partial pressure ( $P_{et}CO_2$ ) and (b) to scan the positive end-expiratory pressure (PEEP) to find the minimal estimated elastance of the respiratory system ( $\hat{E}$ ). The algorithm included a proportional plus integral (PI) controller for aim (a) and a gradient descent method using the recursive least squares (RLS) for aim (b). A protection-related objective function was inserted as a constraint to the PI controller, forcing a fixed ratio between peak alveolar to peak resistive pressure ( $P_{alv}/P_{res}$ ). A numerical simulator of the controller was implemented to test its performance in an animal model. The controller gains were optimized by the minimization of the integral squared  $P_{et}CO_2$  error. The simulation showed that the controller achieved its goals, without sustained oscillations and with zero steady-state error in PEEP and  $P_{et}CO_2$ .

**Keywords:** automatic control, mechanical ventilation, respiratory system, lung injury, simulation

## Extended Abstract

### Introduction

This work presents the design and simulation of a closed-loop controller that tracks an end-tidal  $CO_2$  partial pressure ( $P_{et}CO_2$ ) and minimizes the respiratory system's elastance ( $E_{rs}$ ). An objective function imposes constraints to the control seeking to minimize the risks of lung injury. The controller is designed to be employed in human critical care; in an initial phase, animal experiments should be performed, and the swine was selected as the model.

### Methods

Two control loops were designed: a  $P_{et}CO_2$  control loop ( $CO_2L$ ) and an elastance minimizing loop (EL). The first seeks to zero the steady-state error between desired and measured  $P_{et}CO_2$  by controlling the tidal volume ( $V_T$ ), the respiratory rate (RR) and the expiratory time ( $T_{exp}$ ). Moreover, it balances  $V_T$  and RR with a protection-related objective function, that imposes a constant ratio of peak alveolar to peak resistive inspiratory pressure ( $P_{alv}/P_{res}$ ). The EL scans the positive end-expiratory pressure (PEEP) to find the least elastance point, using a gradient descent method based on the recursive least squares (RLS) estimates of the derivative of  $E_{rs}$  with respect to PEEP. A block diagram of the controller is shown in figure 1. In order to calibrate and test the controller, simulations were run with an animal model (see table 1), with nonlinear mechanical properties based on pilot experiments. The gains were optimized with a simplex search algorithm so as to minimize the integral squared error of  $P_{et}CO_2$ . The controller underwent through an additional test, consisting of step changes in the desired  $P_{et}CO_2$  to evaluate rise time, overshoot and settling time.

### Results

Figure 2 shows simulation results with the best gains presented in table 2. Also the alveolar PxV curve is shown in figure 2. Figure 3 shows the results of the step changes in  $P_{et}CO_2$ .

### Discussion

The controller achieved  $P_{et}CO_2$  steady-state zero-error. PEEP converged to a minimum elastance point, within a reasonable time (less than 300 seconds) and with a small undershoot (around 1  $cmH_2O$ ). Changes in the animal's mechanical parameters increased the integral squared error (figure 4), but after reoptimization of the gains the controller resumed a good performance (figure 5). Therefore, a gain scheduling algorithm could be employed in order to track the best gains for each individual.

### Conclusions

The simulated controller seems to be stable and robust, and could be employed to evaluate other objective functions. It seems worth pursuing towards applications to in vivo experiments.

## Introdução

O objetivo primário da ventilação mecânica pulmonar (VMP) é garantir o transporte apropriado de gases respiratórios do meio ambiente para os tecidos e vice-versa. Ao mesmo tempo, a VMP não deve provocar danos aos pulmões e outros tecidos ([Anon], 1999; Artigas, Bernard *et al.*, 1998). Não raro, a doença primária que justifica a prescrição da VMP é severa a ponto de requerer sedação e bloqueio muscular para minimizar a incompatibilidade entre paciente e máquina; este comumente é o caso da lesão aguda de pulmão, causa prevalente de uso da VMP (Esteban, Anzueto *et al.*, 2000). Nesta situação, abolida a resposta do paciente, os riscos de lesão provocados pela VMP são maiores.

A prescrição da VMP é fundamentada na experiência e uma vasta gama de conhecimentos clínicos e fisiopatológicos. O conceito de "pulmão aberto" ("open lung"), baseado na morfologia da curva pressão versus volume (PxV), aponta para a existência de uma pressão positiva do fim da expiração (PEEP) ótima a ser aplicada ao paciente, conjugada a um volume corrente ( $V_T$ ) baixo, de modo a manter os alvéolos abertos sem incorrer em hiperdistensão e assim reduzir-se o risco de lesão induzida pelo ventilador (VILI, de ventilator-induced lung injury) (Artigas, Bernard *et al.*, 1998; Dreyfuss and Saumon, 1998; Harris, Hess *et al.*, 2000). Esse ponto tem sido interpretado como o ponto onde a elastância do sistema respiratório ( $E_{rs}$ ) é mínima (Ranieri, Giuliani *et al.*, 1994). No entanto, outros ajustes ventilatórios podem modificar a elastância e outros parâmetros da mecânica ventilatória. Mostrou-se, por exemplo, que a elastância é dependente de  $V_T$  e da frequência respiratória (RR) em uma dada PEEP, e que mudanças na PEEP podem causar mudanças nessas dependências (Fahy, Barnas *et al.*, 1997).

Em função da interação entre estes diferentes fatores, muitas técnicas terapêuticas têm sido propostas, em grande parte subjetivas, dependendo da experiência clínica do profissional que prescreve a terapia. Estudos também mostram que a introdução de novas evidências na prática médica tem sido lenta e algumas vezes negligenciada (Esteban, Anzueto *et al.*, 2000).

O controle automático da ventilação aparece como uma forma de uniformizar as terapias e diminuir o tempo entre o seu desenvolvimento e o seu uso. Muitos autores têm desenvolvido algoritmos de controle da VMP. Alguns se baseiam em relações explícitas como a lei de Otis (Laubscher, Heinrichs *et al.*, 1994), enquanto outros incorporam conhecimento subjetivo,

exemplificado por regras *fuzzy* (Nemoto, Hatzakis *et al.*, 1999; Schaublin, Derighetti *et al.*, 1996). Cada algoritmo de controle envolve um conjunto de objetivos explícitos ou implícitos e um conjunto de ajustes ventilatórios, além de um modelo que une estes conjuntos.

Este trabalho relata o projeto e simulações de um controlador automático da VMP, baseado em critérios objetivos relacionados com a proteção pulmonar contra a VILI, cujo alvo foi atingir uma pressão parcial de  $CO_2$  no fim da expiração ( $P_{et}CO_2$ ) determinada pelo operador. Modelos animais foram sujeitos à lei de controle projetada, com o intuito de avaliar seu desempenho. O objetivo final foi qualificar esse controlador para o uso experimental e desse modo testar sua eficácia na redução dos efeitos deletérios da VMP.

## Métodos

### Conceitos de projeto

Foram implementados dois laços de controle, o de  $CO_2$  ( $CO_2L$ ) e o de mínima elastância (EL). O  $CO_2L$  é responsável por manter a  $P_{et}CO_2$  em um patamar escolhido pelo operador enquanto o EL deve encontrar uma *PEEP* que minimize a  $E_{rs}$ . O  $CO_2L$  deve ser capaz de operar sozinho ou em conjunto com o EL. O modo ventilatório selecionado foi o volume controlado, com fluxo inspiratório constante.

A malha de controle da  $P_{et}CO_2$  tem seu erro definido como:

$$e_{CO_2}(t) = P_{et}CO_2(t) - P_{des}CO_2(t) \quad (1)$$

onde  $P_{et}CO_2$  e  $P_{des}CO_2$  são, respectivamente, o valor medido e desejado da  $P_{et}CO_2$ . Considerando a equação da ventilação alveolar (equação 2), observa-se que um incremento em  $V_T$  ou  $RR$  decreta a  $P_{et}CO_2$ :

$$P_{et}CO_2 \cong \frac{\dot{V}CO_2}{RR(V_T - V_d)} \cdot PB \quad (2)$$

onde  $\dot{V}CO_2$  é a produção de  $CO_2$ ,  $V_d$  é o espaço morto total e  $PB$  é a pressão barométrica. Para formar a malha de realimentação negativa com erro nulo em regime permanente, o sinal de erro (equação 1) é fornecido a um controlador proporcional integral (PI) e este deve agir diretamente sobre  $RR$  ou  $V_T$  ou ambos.

Para balancear a atuação do controlador sobre  $RR$  e  $V_T$  em função da saída do PI, foi utilizada uma função objetivo que busca minimizar os riscos de lesão pulmonar. Duas pressões foram consideradas relacio-

onadas com lesão pulmonar: a máxima pressão alveolar ( $P_{alv}$ ), associada à hiperdistensão alveolar ([Anon], 1999; Dreyfuss and Saumon, 1998) e a máxima pressão resistiva inspiratória ( $P_{res}$ ), ligada à tensão dinâmica dos elementos viscoelásticos ou à hiperinsuflação transitória no pulmão multicompartmental (Rudowski, Skreta *et al.*, 1990).

Estendendo o conceito acima, postulou-se que, a qualquer mudança de ventilação, a manutenção da razão  $P_{alv}/P_{res}$  constante seria interessante porque ambas teriam o mesmo peso no cômputo final dos riscos de lesão. Formalmente:

$$\frac{P_{alv}}{P_{res}} = \alpha = \frac{P_{alv} + \Delta P_{alv}}{P_{res} + \Delta P_{res}} \Rightarrow \frac{\Delta P_{alv}}{\Delta P_{res}} = \alpha \quad (3)$$

onde  $\Delta P_{alv}$  e  $\Delta P_{res}$  são as variações das respectivas pressões em caso de mudança de ventilação. Um objetivo pode ser, então, regular a relação definida na equação 3.

Deseja-se que essa relação seja válida em regime permanente. Um modo de impor essa condição é vinculá-la à saída do bloco PI ( $PI_{out}(t)$ ), que se supõe constante no estado estacionário do controle. Uma formulação possível para isso é:

$$\frac{P_{alv}}{P_{res}} = \frac{k_{alv}}{k_{res}} = \alpha \Leftrightarrow \frac{P_{alv}}{k_{alv}} = \frac{P_{res}}{k_{res}} = PI_{out}(\infty) \quad (4)$$

ajustando-se convenientemente as constantes  $k_{alv}$  e  $k_{res}$ .  $PI_{out}(\infty)$  é a saída do bloco PI em estado estacionário. No estado estacionário valem, por conseguinte, as igualdades:

$$\begin{cases} PI_{out}(\infty) - \frac{P_{alv}}{k_{alv}} = 0 \\ PI_{out}(\infty) - \frac{P_{res}}{k_{res}} = 0 \end{cases} \quad (5)$$

Como  $P_{alv}$  aumenta com  $V_T$  e  $P_{res}$  aumenta com  $RR$  (mantendo-se constante o volume e a relação entre os tempos inspiratórios e expiratórios), a função objetivo deve ser capaz de utilizar  $PI_{out}$  para controlar  $V_T$  e  $RR$ . Assim, partindo-se da equação 5, podemos assumir que as equações 6 são capazes de controlar essas duas variáveis (omitindo-se a dependência do tempo nas variáveis):

$$\frac{dV_T}{dt} = k_{VT} \left( PI_{out} - \frac{P_{alv}}{k_{alv}} \right) \quad (6a)$$

$$\frac{dRR}{dt} = k_{RR} \left( PI_{out} - \frac{P_{res}}{k_{res}} \right) \quad (6b)$$

onde  $k_{VT}$  e  $k_{RR}$  são constantes positivas, que juntamente com os ganhos do PI determinarão a dinâmica do sistema.

Na prática clínica,  $P_{alv}$  e  $P_{res}$  não podem ser medidos diretamente, mas calculados instante a instante a partir de outras grandezas, como visto nas equações 7 e 8, por exemplo:

$$P_{alv} = PEEP + V_T \cdot E_{rs} \quad (7)$$

$$P_{res} = \dot{V}_{insp} \cdot R_{rs} = \frac{V_T}{\frac{60}{RR} - T_{exp}} \cdot R_{rs} \quad (8)$$

onde  $R_{rs}$  é a resistência do sistema respiratório,  $T_{exp}$  é o tempo expiratório,  $RR$  é dado em ciclos por minuto e  $\dot{V}_{insp}$  é o fluxo inspiratório (constante, devido ao modo ventilatório selecionado). Ademais, os parâmetros da mecânica ventilatória utilizados para o cálculo de  $P_{alv}$  e  $P_{res}$  não são conhecidos e devem ser estimados a partir dos sinais medidos.

Partindo-se da premissa de que o tempo expiratório ( $T_{exp}$ ) oferecido ao sistema respiratório deve ser suficiente para evitar a geração de *PEEP* inadvertida, obtém-se indiretamente uma restrição quanto ao tempo inspiratório ( $T_{insp}$ ) e também quanto à relação  $T_{insp} : T_{exp}$ . Uma possível restrição, considerando-se o modelo de primeira ordem do sistema respiratório, seria permitir  $T_{exp}$  muito maior que a constante de tempo  $\tau$  do sistema respiratório. Optou-se pelo emprego de  $T_{exp}$  igual a 8 constantes de tempo:

$$T_{exp} = 8\tau = 8 \frac{R_{rs}}{E_{rs}} \quad (9)$$

Apesar de aparentemente alto, tal valor de  $T_{exp}$  possibilita a operação com uma resistência adicional, imposta pelo circuito expiratório, de valor próximo ao do sistema respiratório, condição comum na prática. Procura-se garantir assim a ausência de *PEEP* inadvertido, causado pela insuficiência de tempo expiratório.

Com relação ao EL, não existe um modelo global que descreva o comportamento da  $E_{rs}$  em função da *PEEP* (Hickling, 1998; Lichtwarck-Aschoff, Mols *et al.*, 2000). Outro fator complicador é que o  $CO_2L$  pode afetar a  $E_{rs}$  como conseqüência das modificações em  $RR$ ,  $V_T$  e/ou  $T_{exp}$ . Para contornar este problema, o EL obedeceu uma lei de gradiente descendente. Para isto, a derivada local da  $E_{rs}$  com relação à *PEEP* foi estimada numericamente e sua estimativa foi obtida pela monitorização das variações simultâneas das duas variáveis. Portanto, tornou-se possível impor um sen-

tido apropriado para as mudanças da *PEEP* em busca da  $E_{rs}$  mínima.

### Simulação

A simulação do sistema de controle foi implementada em Simulink 2.1 para o MatLab 5.1 (MathWorks, USA) a fim de estabelecer a dinâmica do processo e as constantes pertinentes ao sistema de controle (ganhos do PI,  $k_{VT}$  e  $k_{RR}$ ). Para o sistema respiratório foi utilizado um modelo unicompartimental homogêneo composto por uma resistência e uma elastância em série. A resistência foi modelada pela equação 10 como uma função linear do fluxo inspiratório (Peslin, Felicio da Silva *et al.*, 1992), e a elastância, pela equação 11 que mede a inclinação da reta que une os pontos de fim de inspiração e expiração da curva  $P \times V$  alveolar. Por sua vez, a curva  $P \times V$  alveolar foi modelada por uma equação polinomial de 3º grau (equação 12) que bem representa o padrão sigmoidal característico do sistema respiratório (Hickling, 1998).

$$R_{rs} = R_1 + R_2 \cdot \dot{V}_{insp} \quad (10)$$

$$E_{rs} = \frac{P_{alv} - PEEP}{V_T} \quad (11)$$

$$P(V) = \theta_1 \cdot V + \theta_2 \cdot V^2 + \theta_3 \cdot V^3 \quad (12)$$

onde  $R_1$ ,  $R_2$  e  $\theta_{1,3}$  são constantes e  $P$  é a pressão manométrica alveolar gerada pela aplicação do volume  $V$  acima da capacidade residual funcional relaxada com *PEEP* igual a zero. Para uma determinada *PEEP*, o volume acrescido ao sistema foi encontrado pela busca iterativa da raiz real da equação 12. Para o fim da inspiração ( $P = P_{alv}$ ), somou-se, ao volume acrescido pela *PEEP*, o volume corrente  $V_T$  e calculou-se a pressão alveolar correspondente. Com os dois pares de pontos ( $P, V$ ) foi determinada a  $E_{rs}$ , empregando-se a equação 11.

A equação 2 foi utilizada para modelar a  $P_{et}CO_2$ , sendo  $\dot{V}CO_2$  e  $V_d$  assumidos como conhecidos. A dinâmica da  $P_{et}CO_2$ , devida à mistura do gás alveolar ao proveniente do sangue venoso misto, foi simplesmente modelada pela filtragem passa-baixas (filtro de primeira ordem, constante de tempo de 20 s) com filtro discreto de período de amostragem de 1 s. Um quantizador de 1 mmHg foi utilizado para simular a resolução comumente encontrada nos capnógrafos comerciais.

Para a identificação dos parâmetros da mecânica respiratória (elastância, resistência e *PEEP*), foi conce-

bida a utilização do método de mínimos quadrados recursivo (RLS), conforme proposto por alguns autores (Avanzolini, Barbini *et al.*, 1995; Avanzolini, Barbini *et al.*, 1997; Lauzon and Bates; 1991) que mostraram sua aplicabilidade experimental. A característica do método é a introdução de um decaimento exponencial do peso das medidas para a estimativa dos parâmetros da mecânica ventilatória. Na simulação, para aproximar a dinâmica do RLS, os valores dos parâmetros da mecânica ventilatória fornecidos pelo modelo a cada instante passaram por filtros passa-baixas de primeira ordem com constantes de tempo igual à proposta para o uso experimental do algoritmo RLS. Com o intuito de estabelecer um balanço entre a capacidade de rastreamento das não-estacionariedades da mecânica ventilatória e a redução da incerteza dos parâmetros estimados, a constante de tempo do algoritmo RLS simulado foi fixada em 20 s.

As variáveis de entrada  $V_T$ ,  $RR$ ,  $T_{exp}$  e  $PEEP$  passaram por retentores (“zero-order holds”) para reproduzir a atualização discreta que ocorre num ventilador. Como a frequência respiratória esperada estava em torno de 20 ciclos/min, os retentores tiveram tempo de retenção de 3 s.

A simulação do laço LE seguiu a proposta de gradiente descendente descrita acima, usando o algoritmo RLS sobre as estimativas de elastância e  $PEEP$  para estimar a derivada, e um integrador discreto para implementar a equação 13:

$$PEEP(t + \Delta t) = PEEP(t) - \beta \cdot \text{sgn}(\varepsilon(t)) \cdot \min\{|\varepsilon(t)|, 10\} \quad (13)$$

onde  $\varepsilon$  representa a derivada de  $E_{rs}$  em relação à  $PEEP$  no instante  $t$  e foi calculada por RLS;  $\text{sgn}(\cdot)$  retorna o sinal do argumento,  $\min\{\dots\}$  retorna o menor elemento do conjunto e a constante  $\beta$  foi fixada em  $1/120$ . Portanto, a máxima taxa de variação da  $PEEP$  aplicada foi limitada em  $1 \text{ cmH}_2\text{O}$  a cada 12 segundos ou  $5 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{min}$ .

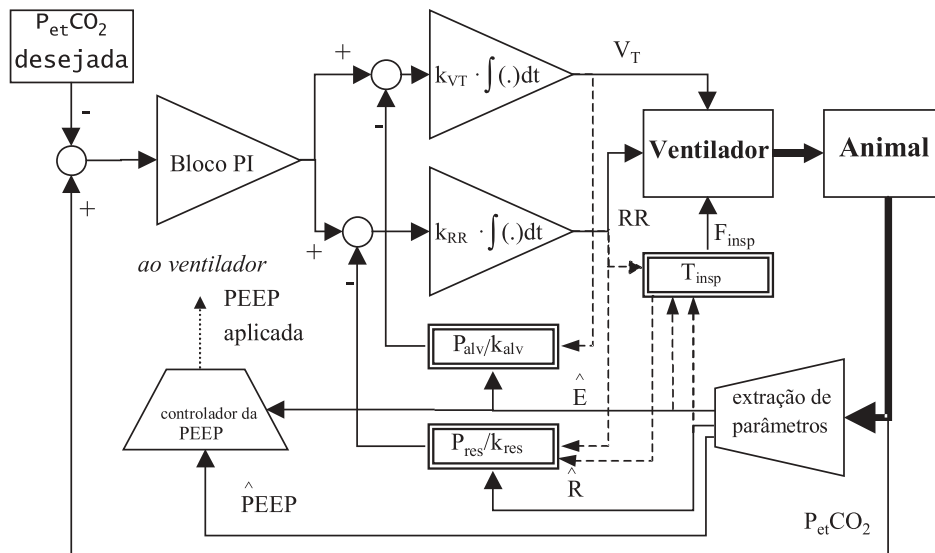
As equações 6a, 6b, bem como o bloco PI, representam processos contínuos e foram simuladas discretamente usando um período de amostragem e atualização dos controladores de 1 s e integradores “forward Euler”. A equação 13, sendo intrinsecamente discreta, também foi implementada com integrador “forward Euler”.

Todos os parâmetros do modelo (tabela 1) foram selecionados para aproximar dados de experimentos-piloto in vivo com suínos. A equação da curva  $P \times V$  foi obtida de curvas inspiratórias de alto volume e baixa vazão ( $V_T$  de 600 a 1000 ml e  $RR$  de 6, aproximadamente). Nas simulações os valores de  $V_T$  estiveram limitados entre 110 e 600 ml e os valores de  $RR$  limitados entre 6 e 50 ciclos/min. A figura 1 mostra o diagrama em blocos do simulador implementado.

Experimentos com o simulador foram executados para a obtenção do conjunto apropriado de ganhos para o  $\text{CO}_2\text{L}$ . Inicialmente, os ganhos  $k_{alv}$  e  $k_{res}$  foram ajustados para rastrear, no estado estacionário, os valores normais da relação  $P_{alv}/P_{res}$  conforme a tabela 1. Com os ganhos  $PI$ ,  $k_{VT}$  e  $k_{RR}$  fixados em valores muito baixos, para garantir a convergência do controlador, a  $PEEP$  aplicada fixada em  $12 \text{ cmH}_2\text{O}$  e a  $P_{et} \text{CO}_2$  desejada fixada

**Tabela 1.** Valores normais dos parâmetros fisiológicos utilizados nas simulações. Dados referentes a suínos de 20 kg, 12 semanas com fisiologia normal. **Table 1.** Normal values of the physiological parameters as used in the simulations. Data refers to 12-week old, 20 kg normal swines.

Parâmetro	Símbolo	Valor
Volume corrente	$V_T$	200 ml
Frequência respiratória	$RR$	$20 \text{ min}^{-1} \approx 0,33 \cdot \text{s}^{-1}$
Resistência de sistema respiratório, termo independente da vazão	$R1$	$10 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
Resistência de sistema respiratório, termo dependente da vazão	$R2$	$2 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-2} \cdot \text{s}^{-2}$
Relação entre pressão alveolar e pressão resistiva inspiratória de pico	$P_{alv}/P_{res}$	10
Coefficiente de primeiro grau do polinômio do modelo de pressão versus volume do sistema respiratório	$\theta_1$	$128,15 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-1}$
Coefficiente de segundo grau do polinômio do modelo de pressão versus volume do sistema respiratório	$\theta_2$	$-481,65 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-2}$
Coefficiente de terceiro grau do polinômio do modelo de pressão versus volume do sistema respiratório	$\theta_3$	$809,75 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-3}$
Volume de espaço morto	$V_d$	75 ml
Produção de $\text{CO}_2$ nos pulmões	$\dot{V}\text{CO}_2$	$2,667 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$



**Figura 1.** Diagrama esquemático do simulador de controle da ventilação automática. Os blocos de extração de parâmetros e controle da PEEP usam o algoritmo de mínimos quadrados recursivo; PI se refere a controlador proporcional integral; os valores estimados de elastância (E), resistência (R) e PEEP estão indicados pelo símbolo  $\hat{\cdot}$ ;  $V_T$ : volume corrente; RR: frequência respiratória;  $F_{insp}$ : razão entre o tempo inspiratório e o tempo do ciclo respiratório. Blocos com borda dupla representam as leis de controle. Veja o texto para detalhes. **Figure 1.** Diagram of the automatic ventilation controller simulator. The parameter extraction and PEEP control blocks use the recursive least squares algorithm; PI refers to proportional plus integral controller; estimated elastance (E), resistance (R) and PEEP are indicated by the symbol  $\hat{\cdot}$ ;  $V_T$ : tidal volume; RR: respiratory rate;  $F_{insp}$ : inspiratory-to-expiratory time ratio. Double border blocks represent the control laws. See text for details.

em 40 mmHg, o simulador foi rodado e os ganhos  $k_{alv}$  e  $k_{res}$  foram modificados manualmente para que o saída do controlador PI convergisse para um valor próximo da unidade, ao mesmo tempo em que  $V_T$  e  $RR$  atingissem valores próximos aos normais (tabela 1). Esses valores foram usados nas simulações subsequentes. Os valores de estado estacionário dos integradores de  $V_T$  e  $RR$ , da PEEP aplicada, do controlador PI e de todos os filtros do modelo foram usados como valores iniciais para as rodadas de ajuste dos outros ganhos.

Para sintonizar o controlador PI e os ganhos  $k_{VT}$  e  $k_{RR}$ , o sinal simulado de erro (equação 1) foi elevado ao quadrado e integrado ao longo do tempo com integrador discreto de intervalo de amostragem de 1 s. O sistema simulado rodou então a seqüência de passos:

- 1- Com os integradores inicializados, PEEP em 12 cmH<sub>2</sub>O e  $P_{et}CO_2$  desejada de 40 mmHg, foram ligados os dois laços CO<sub>2</sub>L e EL por 500 s;
- 2- EL desligado após esse período,  $P_{et}CO_2$  desejada foi trocada para 43 mmHg e a simulação foi mantida por mais 100 s (apenas os sinais até esse instante foram utilizados para os cálculos realizados).
- 3- A simulação foi mantida por mais 400 s (até 1000 s

totais, portanto) apenas para observação visual da convergência e de possíveis oscilações sustentadas.

O erro quadrático integrado foi computado durante todo a seqüência. Para sintonizar os ganhos, uma rotina foi escrita em MatLab a qual utilizava um método simplex de busca (função FMINS (MatLab, 1993) para minimizar o erro quadrático integrado. Na busca dos melhores ganhos do controlador, o sistema foi inicializado com vários conjuntos de ganhos. Foram encontrados diversos mínimos locais tendo sido selecionados os ganhos que resultaram num desses mínimos. Esses ganhos foram aproximados a números racionais.

O controle foi testado, adicionalmente, submetendo-se-o a degraus de  $P_{et}CO_2$ . A simulação foi feita até os 500 s conforme o procedimento de otimização dos ganhos. Então, com o LE ainda atuante, aos 600 s a  $P_{et}CO_2$  desejada foi alterada para 45 mmHg, aos 1000 s para 35 mmHg e daí em diante, a cada 500 s, alternada entre os dois valores. Avaliou-se qualitativamente o comportamento da  $P_{et}CO_2$  medida em termos de tempo de subida, "overshoot", tempo de assentamento e oscilações sustentadas.

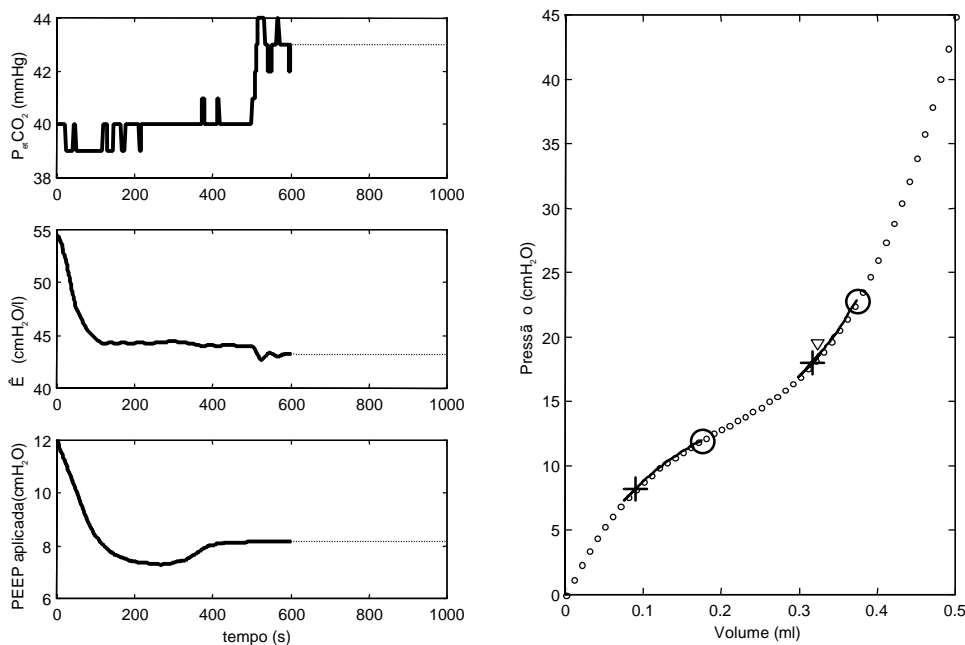
## Resultados

A tabela 2 mostra os valores obtidos para os ganhos do controlador. Na figura 2 vêem-se os 600 primeiros segundos de simulação, utilizados na minimização, destacados dentre 1000 segundos totais de simulação

com os ganhos ótimos. Também a curva PxV alveolar simulada é exibida na figura 2, com o trecho transitado durante a simulação destacado. A figura 3 mostra a  $P_{et}CO_2$  medida durante a simulação com degraus de  $P_{et}CO_2$

**Tabela 2.** Valores ótimos e valores utilizados dos ganhos do controlador . **Table 2.** Optimal and actually used gain values of the controller.

Ganho	Valor ótimo	Valor utilizado
Ganho proporcional PI ( $k_p$ )	$2,0940 \cdot 10^{-2}$	$1/50 = 2,0000 \cdot 10^{-2}$
Ganho integral PI ( $k_i$ )	$1,7838 \cdot 10^{-3}$	$1/600 = 1,6667 \cdot 10^{-3}$
$K_{VT}$	$3,9358 \cdot 10^{-2}$	$1/25 = 4,0000 \cdot 10^{-2}$
$K_{RR}$	$3,8606 \cdot 10^0$	$4,0000 \cdot 10^0$



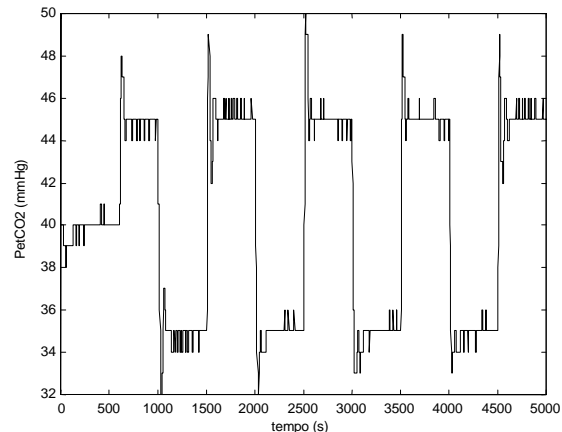
**Figura 2.** Resultados da simulação com os ganhos ótimos. Esquerda:  $P_{et}CO_2$ , elastância estimada ( $\hat{E}$ ) e PEEP aplicada durante a simulação. O trecho de tempo utilizado para a minimização do erro quadrático está mostrado em linha mais grossa. O trecho restante foi utilizado apenas para observação visual da convergência e de possíveis oscilações sustentadas. Direita: curvas das pressões inspiratórias e expiratórias finais versus volume (PxV) durante a simulação. O segmento mais espesso representa a excursão das pressões extremas dos ciclos respiratórios ( $P_{alv}$  e PEEP aplicada). Círculos maiores: início da simulação; Sinal +: fim da simulação; pontos vazados: curva PxV polinomial completa. Note-se o “undershoot” da PEEP. O pequeno triângulo marca a  $P_{alv}$  no fim do controle da PEEP, com  $P_{et}CO_2$  desejada de 40 mmHg. **Figure 2.** Results of the simulations with optimal gains. Left:  $P_{et}CO_2$ , estimated elastance ( $\hat{E}$ ) and applied PEEP during the simulation. The time period used in the minimization of the squared error is shown with a thicker line. The remaining time was used only to the visual inspection of the convergence and of possible sustained oscillations. Right: inspiratory and expiratory pressure versus volume (PxV) curves during the simulation. The thicker segment represents the excursion of the extreme pressures of the respiratory cycles ( $P_{alv}$  and applied PEEP). Larger circles: beginning of the simulation; + mark: end of simulation; hollow dots: full polynomial PxV curve. Note the undershoot of the PEEP. The small triangle marks  $P_{alv}$  at the end of the PEEP control, with a desired  $P_{et}CO_2$  of 40 mmHg.

## Discussão

Os resultados da simulação apoiaram os conceitos de projeto. Os ganhos permitiram a convergência para ventilações similares às observadas na prática. Não houve oscilações sustentadas nem erro em estado estacionário, mesmo tendo o controlador sido submetido a testes extremos, já que na prática é desnecessária a exigência de degraus de  $P_{et}CO_2$  e a variação em rampa é satisfatória. Observe-se ainda que, de acordo com a literatura (Artigas, Bernard *et al.*, 1998), é recomendável a manutenção da máxima pressão alveolar, medida durante uma pausa pós-inspiratória, abaixo de 35 cmH<sub>2</sub>O. O presente controlador não provocou, nas situações em que foi simulado, em nenhum momento,  $P_{alv}$  (que é aproximadamente igual à referida pressão) superior a esse valor. Não há nenhuma recomendação formal conhecida pelos autores quanto a limites direta ou indiretamente impostos à  $P_{res}$ . Recomenda-se, em implementações experimentais, o uso de disposições para garantir o cumprimento das restrições cabíveis (limitadores de  $V_T$ , dependentes da elastância e  $PEEP$ , e de vazão, dependentes da resistência).

A  $PEEP$  ótima foi atingida assintoticamente, no fim do procedimento de otimização dos ganhos, com  $P_{et}CO_2$  de 40 mmHg. Durante a fase de descida da  $PEEP$ , houve uma redução da  $P_{et}CO_2$ , introduzindo um erro, o que será discutido adiante. Pode-se observar na figura 2 que a  $PEEP$  aplicada desceu até um valor menor que o ótimo, mas o algoritmo reverteu o sentido da variação da  $PEEP$  e esta voltou ao valor de menor elastância. A elastância decresceu ligeiramente após a mudança de grau da  $P_{et}CO_2$  para 43 mmHg aos 500 segundos, o que pode ser explicado pela posição dos pontos simulados na curva  $P \times V$  (figura 2, painel direito).

O erro quadrático integrado apresentou diversos mínimos locais, um fato que provavelmente reflete a característica altamente não-linear do sistema e requer esforço adicional de modelagem para assegurar reprodutibilidade e segurança na aplicação clínica do algoritmo. Alterações nos parâmetros demonstram essa necessidade. Introduzindo-se um fator multiplicativo  $f$  entre 0,5 e 2 na elastância e resistência e simulando-se o sistema nas mesmas condições usadas para a minimização do erro quadrático (500 s controle de  $PEEP$ , degrau de 40 para 43 mmHg na  $P_{et}CO_2$  desejada), com tempo estendido para 1000 s, observou-se a existência de uma região de integral de erro quadrático mínima em torno de  $f = 1$ , conforme mostra a figura 4. Refazendo o procedimento de minimização de ganhos para um fator  $f = 0,5$  (novos ganhos na tabela 3), ob-



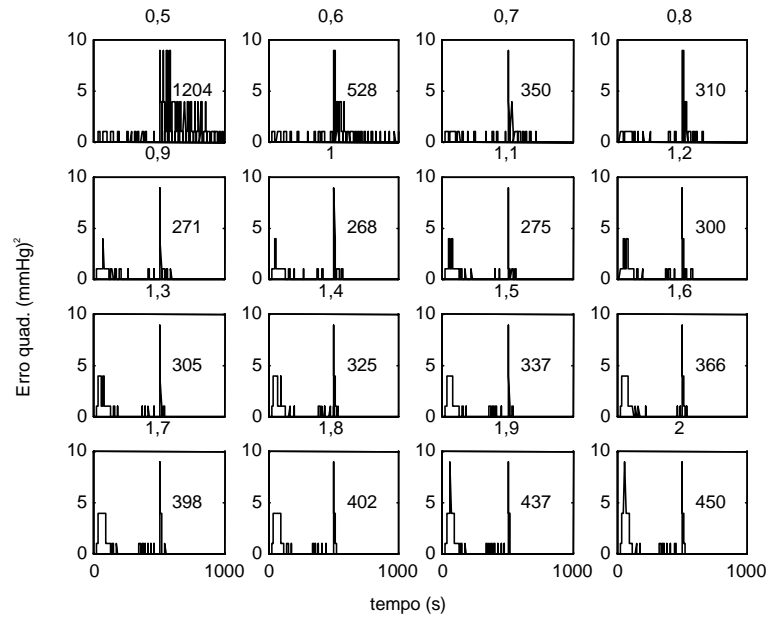
**Figura 3.** Resultado da simulação com degraus de  $P_{et}CO_2$ , conforme descrito no texto. O gráfico mostra que o “overshoot” máximo foi de 5 mmHg (50 mmHg de pico, no degrau de 45 mmHg) e o “undershoot” máximo foi de 3 mmHg (32 mmHg de vale, no degrau 35 mmHg). **Figure 3.** Results of the simulation with steps of  $P_{et}CO_2$ , as described in the text. The graphic shows that the maximum overshoot was of 5 mmHg (peak of 50 mmHg after the 45 mmHg step) and the maximum undershoot was of 3 mmHg (notch of 32 mmHg after the 35 mmHg step).

teve-se outro conjunto de ganhos ótimos e outra distribuição das integrais dos erros quadráticos na varredura idêntica de  $f$  (figura 5). Pode-se notar uma região de mínima integral do erro quadrático agora em torno de 0,5, de modo análogo ao observado no caso original.

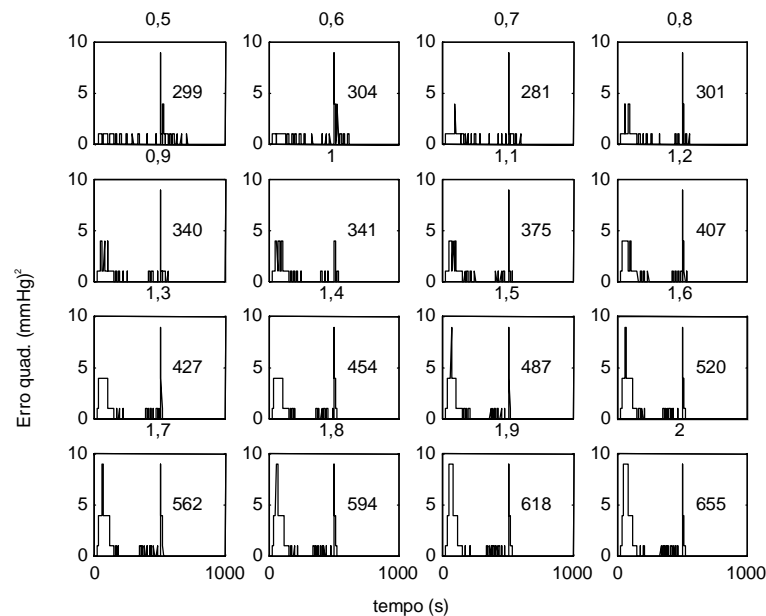
Uma consequência dessas observações é que a topologia deve ser revista para se empregar o controlador numa faixa ampla de parâmetros de mecânica do sistema respiratório, e incluir possivelmente outras informações a respeito do sistema. A programação de ganhos (“gain scheduling”) é uma alternativa, chaveando a dinâmica do controlador para se adequar às mudanças dos parâmetros do sistema controlado, tendo sido realizada previamente a minimização do erro para as diversas faixas de parâmetros a que se vai submeter o controlador.

Ao longo da descida da  $PEEP$ , a  $P_{et}CO_2$  se manteve próxima ao valor desejado. No entanto, houve um erro de mesmo sinal que a derivada da  $PEEP$  estimada, ou seja, a  $P_{et}CO_2$  diminuiu durante a descida da  $PEEP$  e aumentou durante a subida. Esse erro sempre permaneceu pequeno (cerca de 3 a 4 mmHg). Esse comportamento pode ser explicado pelas dependências entre o EL e o  $CO_2L$ . Como a derivada de  $V_T$  recebe uma en-





**Figura 4.** Resultados das simulações com varredura do fator multiplicativo da elastância e da resistência ( $f = 0,5$  a  $2$ ). Sobre cada gráfico está indicado o fator utilizado, e dentro do gráfico, além da curva de erro quadrático instantâneo ao longo da simulação, o valor da integral desse erro no período simulado. O tempo de simulação foi de  $1000$  s. **Figure 4.** Results of the simulations while sweeping the multiplier factor of elastance and resistance ( $f = 0,5$  to  $2$ ). The factor is indicated above each graph. The instantaneous squared error is plotted in the graphic. The value of the integral of this error in the simulated period is indicated. Simulation time was of  $1000$  s.



**Figura 5.** Resultados das simulações com varredura do fator multiplicativo da elastância e da resistência ( $f = 0,5$  a  $2$ ), após otimização dos ganhos para  $f = 0,5$ . Sobre cada gráfico está indicado o fator utilizado, e dentro do gráfico, além da curva de erro quadrático instantâneo ao longo da simulação, o valor da integral desse erro no período simulado. O tempo de simulação foi de  $1000$  s. **Figure 5.** Results of the simulations while sweeping the multiplier factor of elastance and resistance ( $f = 0,5$  to  $2$ ), after optimization to  $f = 0,5$ . The factor is indicated above each graph. The instantaneous squared error is plotted in the graphic. The value of the integral of this error in the simulated period is indicated. Simulation time was of  $1000$  s.

trada subtrativa dependente da *PEEP* aplicada, quando esta última decresce transitoriamente,  $V_T$  aumenta independentemente da  $P_{et}CO_2$  medida. Portanto, a  $P_{et}CO_2$  cai brevemente até que o controlador PI atue nos parâmetros ventilatórios. Se a *PEEP* atinge regime permanente, o  $CO_2L$  vai encontrar um novo conjunto de parâmetros que atendam ao ajuste de  $P_{et}CO_2$ . Por outro lado, se a *PEEP* continuar variando,  $V_T$  e portanto  $P_{et}CO_2$  não vão convergir para os valores corretos. Em condições reais este comportamento também poderá ser influenciado por distúrbios hemodinâmicos, variações na capacidade residual funcional e na relação ventilação/perfusão dos pulmões.

No teste dos degraus de  $P_{et}CO_2$ , a figura 3 mostra que os “overshoots” e “undershoots” máximos são pequenos, menores que 5 mmHg, mesmo com o LE ainda ligado. Também as oscilações são baixas e de curta duração, em torno de 100 a 200 segundos. Nota-se que o erro de quantização faz com que haja uma oscilação sustentada de 1 mmHg, o que não compromete, no caso prático, o controle. Convém ressaltar que a estimativa da derivada da elastância pela *PEEP*, usada no LE, na prática pode ser corrompida por perturbações presentes nos parâmetros de entrada. Esse efeito deve ser avaliado com cautela. Entretanto, o tempo de esquecimento utilizado neste trabalho para o cálculo do gradiente da elastância pelo RLS, de 20 s, por fazer com que amostras anteriores ainda sejam ponderadas no valor instantâneo da estimativa da derivada, sugere que essas possíveis perturbações sejam atenuadas.

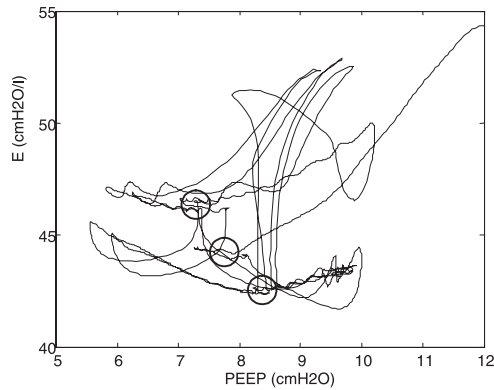
A presente função objetivo, que se restringe a ser um exemplo de possíveis funções a serem implementadas como integrantes de controladores automáticos de ventilação, não reflete integralmente as atuais propostas terapêuticas para evitar ou minimizar a VILI. Limitar  $V_T$  tem sido sugerido como manobra de proteção por diversos autores (Dreyfuss and Saumon, 1998) apesar das dúvidas existentes sobre sua real eficiência (Brochard, Roudot-Thoraval *et al.*, 1998). Por outro lado, há evidências de que a *RR* pode influir na VILI (Hotchkiss, Blanch *et al.*, 2000), mas seus mecanismos ainda não são totalmente entendidos. Outras funções poderiam ser incorporadas levando-se em conta, por exemplo, a hipercapnia permissiva que tem sido mencionada como uma forma de minimizar os riscos de VILI através da redução da ventilação total, mesmo que isto não seja muito utilizado na prática (Esteban, Anzueto *et al.*, 2000).

Possíveis relações outras que não a definida pela razão  $P_{alv}/P_{res}$  considerariam, por exemplo, a energia

respiratória de pico (Rudowski, Skreta *et al.*, 1990) ou a já utilizada lei de Otis (Laubscher, Heinrichs *et al.*, 1994). A resistência é relacionada com o trabalho dissipativo e em função dos modelos matemáticos empregados, uma das contribuições da resistência total medida vem da histerese da curva  $PxV$ . Assim sendo, a histerese pode estar relacionada a trabalho plastoelástico e a forças de recrutamento e derecrutamento ([Anon], 1999; Dreyfuss and Saumon, 1998). Porém neste trabalho, estes elementos não foram simulados.

No que diz respeito ao LE, a melhor *PEEP* foi determinada como a menor *PEEP* que mantém as unidades pulmonares abertas no fim da inspiração. Isto deve ser capaz de evitar reabertura dos alvéolos a cada ciclo respiratório, minimizando o trauma nestes tecidos. A abordagem do controlador foi a de encontrar uma combinação de *PEEP* e  $V_T$  para posicionar o sistema respiratório no ponto de mínima elastância. Apesar disto, este ponto de mínima elastância só é válido se as pressões de fim de expiração e inspiração se mantiverem na região mais linear da curva  $PxV$ , onde não haja recrutamento nem hiperdistensão de alvéolos. Alguns autores questionam a validade da curva  $PxV$  como um critério de escolha para a *PEEP*. A curva só deve ser válida na situação estática ou quase estática e não reflete o que ocorre na ventilação (Harris, Hess *et al.*, 2000). Observações diretas (Carney, Bredenberg *et al.*, 1999) e matemáticas (Hickling, 1998) sugerem que há alvéolos sendo recrutados e hiperdistendidos mesmo na região mais linear da curva. Assim não há um consenso sobre o ponto de ótima elastância como uma combinação da *PEEP* e do  $V_T$  e outras propostas podem ser incorporadas como função objetivo para a busca da *PEEP* ótima. Na figura 6, observa-se o comportamento da elastância ao longo do teste com degraus de  $P_{et}CO_2$ . Percebe-se a presença de mínimos de elastância em diferentes valores de *PEEP*, dependendo da  $P_{et}CO_2$  desejada. Essas relações entre os critérios do controlador, parâmetros mecânicos e ajustes ventilatórios podem ser complexas, no caso real, e necessitam de atenção.

Concluindo, um algoritmo de controle em malha fechada foi proposto e simulado no qual uma função objetivo explícita fez parte da definição de ótima regulação para a ventilação. Conseqüentemente, a importância da dinâmica e do relacionamento entre as muitas variáveis do projeto tornam-se claros. O sistema resultante pode ser usado para implementar e avaliar outras funções objetivo relacionadas com redução da VILI. Os resultados encorajam a avaliação do controlador em montagem experimental *in vivo*.



**Figura 6.** Elastância em função da PEEP gerada pelo modelo numérico de animal, na simulação apresentada na figura 3. A PEEP inicia em 12 cmH<sub>2</sub>O. Diversos mínimos da elastância são encontrados (nas regiões inscritas nos círculos) pois dependem da ventilação ( $V_T$  e RR) que é dependente da  $P_{et}CO_2$  desejada e dos próprios parâmetros da mecânica. **Figura 6.** *Elastance as a function of PEEP generated by the numerical animal model, in the simulation presented in figure 3. PEEP begins at 12 cmH<sub>2</sub>O. Many minima of elastance are found (in the areas inscribed in the circles) as they depend on the ventilation ( $V_T$  and RR), which in turn depends on the desired  $P_{et}CO_2$  and on the mechanical parameters.*

### Agradecimentos

Este trabalho foi financiado em parte por: PRONEX, CNPq e FAPERJ.

### Referências

[Anon] (1999), "International consensus conferences in intensive care medicine - Ventilator-associated lung injury in ARDS", *Int.Care.Med.*, v. 25, n. 12, p. 1444-1452

[Anon] (1993), MatLab Users Manual. MathWorks, Inc., USA.

Artigas, A., Bernard, G.R., Carlet, J., Dreyfuss, D., Gattinoni, L., Hudson, L., Lamy, M., Marini, J.J., Matthay, M.A., Pinsky, M.R., Spragg, R., Suter, P.M. (1998), "The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2 - Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 157, n. 4, p. 1332-1347

Avanzolini, G., Barbini, P., Cappello, A., Cevenini, G. (1995), "Influence of flow pattern on the parameter estimates of a simple breathing mechanics model", *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, v. 42, n. 4, p. 394-402

Avanzolini, G., Barbini, P., Cappello, A., Cevenini, G., Chiari, L. (1997), "A new approach for tracking respiratory mechanical parameters in real-time", *Ann. Biomed. Eng.*, v. 25, n. 1, p. 154-163

Brochard, L., Roudot-Thoraval, F., Roupie, E., Delclaux, C., Chastre, J., Fernandez-Mondejar, E., Clementi, E.,

Mancebo, J., Factor, P., Matamis, D., Ranieri, M., Blanch, L., Rodi, G., Mentec, H., Dreyfuss, D., Ferrer, M., Brun-Buisson, C., Tobin, M., Lemaire, F. (1998), "Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 158, n. 6, p. 1831-1838

Carney, D.E., Bredenberg, C.E., Schiller, H.J., Picone, A.L., McCann, U.G., Gatto, L.A., Bailey, G., Fillinger, M., Nieman, G.F. (1999), "The mechanism of lung volume change during mechanical ventilation", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 160, n. 5, p. 1697-1702

Dreyfuss, D., Saumon, G. (1998), "Ventilator-induced lung injury - Lessons from experimental studies", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 157, n. 1, p. 294-323

Esteban, A., Anzueto, A., Alía, I., Gordo, F., Apezteguía, C., Pálizas, F., Cide, D., Goldwaser, R., Soto, L., Bugedo, G., Rodrigo, C., Pimentel, J., Raimondi, G., Tobin, M.J. (2000), "How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit?", *Am J Respir Crit Care Med*, v. 161, n. 5, p. 1450-1458

Fahy, B.G., Barnas, G.M., Flowers, J.L., Nagle, S.E., Agarwal, M. (1997), "Effects of PEEP on respiratory mechanics are tidal volume and frequency dependent", *Respir.Physiol.*, v. 109, n. 1, p. 53-64

Harris, R.S., Hess, D.R., Venegas, J.G. (2000), "An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 161, n. 2, p. 432-439

Hickling, K.G. (1998), "The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment - A mathematical model of ARDS lungs", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 158, n. 1, p. 194-202

Hotchkiss, J.R., Blanch, L., Murias, G., Adams, A.B., Olson, D.A., Wangenstein, O.D., Leo, P.H., Marini, J.J. (2000), "Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 161, n. 2, p. 463-468

Laubacher, T.P., Heinrichs, W., Weiler, N., Hartmann, G., Brunner, J.X. (1994), "An adaptive lung ventilation controller", *IEEE Trans. Biomed.Eng.*, v. 41, n. 1, p. 51-59

Lauzon, A.M., Bates, J.H.T. (1991), "Estimation of time-varying respiratory mechanical parameters by recursive least squares", *J.Appl.Physiol.*, v. 71, n. 3, p. 1159-1165

Lichtwarck-Aschoff, M., Mols, G., Hedlund, A.J., Kessler, V., Markstrom, A.M., Guttman, J., Hedenstierna, G., Sjostrand, U.H. (2000), "Compliance is nonlinear over tidal volume irrespective of positive end-expiratory pressure level in surfactant-depleted piglets", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 162, n. 6, p. 2125-2133

Nemoto, T.I., Hatzakis, G.E., Thorpe, C.W., Olivenstein, R.D., Dial, S.A., Bates, J.H.T. (1999), "Automatic Control of Pressure Support Mechanical Ventilation Using Fuzzy Logic", *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, v. 160, n. 2, p. 550-556

Peslin, R., Felicio da Silva, J., Chabot, F., Duvivier, C. (1992), "Respiratory mechanics studied by multiple linear regression in unsedated ventilated patients", *Eur Respir J*, v. 5, n. 7, p. 871-878

Ranieri, V.M., Giuliani, R., Fiore, T., Dambrosio, M., Milic-Emili, J. (1994), "Volume-pressure curve of the

- respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "Occlusion" versus "Constant flow" technique", *Am J Respir Crit Care Med*, v. 149, n. 1, p. 19-27
- Rudowski, R., Skreta, L., Baehrendtz, S., Bokliden, A., Matell, G. (1990), "Lung function analysis and optimization during artificial ventilation. A personal computer-based system", *Comput.Methods Programs Biomed.*, v. 31, n. 1, p. 33-42
- Schaublin, J., Derighetti, M., Feigenwinter, P., Petersen-Felix, S., Zbinden, A.M. (1996), "Fuzzy logic control of mechanical ventilation during anaesthesia", *Brit.J.Anaesth.*, v. 77, n. 5, p. 636-641