

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE ELETROTÉCNICA
ENGENHARIA DE CONTROLE E AUTOMAÇÃO**

**CLAYTON HILGEMBERG DA COSTA
MARCELO PALUDETTO RODRIGUES**

**MODELAGEM DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E ESTRATÉGIAS
PARA UTILIZAÇÃO DE CONTROLE ÓTIMO NO AUXÍLIO AO
TRATAMENTO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**CURITIBA
2016**

**CLAYTON HILGEMBERG DA COSTA
MARCELO PALUDETTO RODRIGUES**

**MODELAGEM DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E ESTRATEGIAS
PARA UTILIZAÇÃO DE CONTROLE ÓTIMO NO AUXÍLIO AO
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação do Curso Superior de Engenharia De Controle e Automação do Departamento Acadêmico de Eletrotécnica (DAELT) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) como requisito parcial para obtenção do título de Engenheiro de Controle e Automação.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Fontes Souto

**CURITIBA
2016**

CLAYTON HILGEMBERG DA COSTA
MARCELO PALUDETTO RODRIGUES

Modelagem da Leucemia Mieloide Aguda e estratégias para utilização de Controle Ótimo no auxílio ao tratamento

Este Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação foi julgado e aprovado como requisito parcial para a obtenção do Título de Engenheiro de Controle e Automação do curso de Engenharia de Controle e Automação do Departamento Acadêmico de Eletrotécnica (DAELT) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Curitiba, 06 de dezembro de 2016.

Prof. Paulo Sérgio Walenia, Esp.
Coordenador de Curso
Engenharia de Controle e Automação

Prof. Marcelo de Oliveira Rosa, Dr.
Responsável pelos Trabalhos de Conclusão de Curso
de Engenharia de Controle e Automação do DAELT

ORIENTAÇÃO

Prof. Rafael Fontes Souto, Dr.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Orientador

BANCA EXAMINADORA

Prof. Marcelo de Oliveira Rosa, Dr.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Mariana Antonia Aguiar Furucho, Ma.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Rafael Fontes Souto, Dr.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

RESUMO

DA COSTA, Clayton Hilgemberg; RODRIGUES, Marcelo Paludetto. **Modelagem da Leucemia Mieloide Aguda e estratégias para a utilização de controle ótimo no auxílio do tratamento.** 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Controle e Automação) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2016.

Em muitos casos, a quimioterapia é o único tratamento realmente aplicável no combate ao câncer, incluindo o caso específico da leucemia mieloide aguda. Por se tratar de um tratamento complexo, com mais de um tipo de medicamento sendo utilizado simultaneamente, em conjunto ao fato de muitas das drogas utilizadas serem importadas, pode acabar tornando-se extremamente caro. O controle ótimo, por sua característica diferenciada de minimização de custo, é um potencial auxiliar para reduzir o uso de medicamentos ao longo do tratamento, mantendo sua eficiência e, em muitos casos, reduzindo ainda seus efeitos colaterais.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Aguda. Controle Ótimo. Regulador Quadrático Linear. Modelagem de Sistemas Biológicos.

ABSTRACT

DA COSTA, Clayton Hilgemberg; RODRIGUES, Marcelo Paludetto. **Modeling of Acute Myeloid Leukemia and strategies for applying optimal control in the treatment.** 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Controle e Automação) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2016.

In many cases, chemotherapy is the only treatment that is really applicable when fighting several types of cancer, including the acute myeloid leukemia. Because it is a complex treatment, with more than one type of drug being used simultaneously, allied with the fact that many of the drugs used have to be imported, it may become extremely expensive. The optimal control for its unique feature of cost minimization, is a potential tool to reduce the use of the drugs during the treatment, maintaining its efficiency and in many cases even reducing its side effects.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia. Optimal Control. Linear-Quadratic Regulator. Modeling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação de uma célula procarionte.	15
Figura 2 - Representação de uma célula eucarionte.	16
Figura 3 - Ciclo Celular	19
Figura 4 - Diagrama dos caminhos possíveis	24
Figura 5 - Diagrama com tomada de decisão não ótima.	25
Figura 6 - Diagrama com trajetória ótima.	25
Figura 7 - Estados do Modelo	31
Figura 8 - Representação gráfica dos estados e suas taxas de transferências	33
Figura 9 - Evolução da quantidade total de células em 365 dias	35
Figura 10 - Evolução de cada estado em 365 dias	35
Figura 11 - Estratégia 1 - Cenário 1	47
Figura 12 - Estratégia 1 - Cenário 2	48
Figura 13 - Estratégia 1 - Cenário 3	49
Figura 14 - Estratégia 2 - Cenário 1	50
Figura 15 - Estratégia 2 - Cenário 2	51
Figura 16 - Estratégia 2 - Cenário 3	51
Figura 17 - Estratégia 3 - Cenário 1	52
Figura 18 - Estratégia 3 - Cenário 2	53
Figura 19 - Estratégia 3 - Cenário 3	54
Figura 20 - Estratégia 4 - Cenário 1	55
Figura 21 - Estratégia 4 - Cenário 2	55
Figura 22 - Estratégia 4 - Cenário 3	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das estratégias	56
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 TEMA	9
1.1.1 Delimitação do tema	10
1.2 PROBLEMAS E PREMISSAS	11
1.3 OBJETIVOS.....	12
1.3.1 Objetivo Geral	12
1.3.2 Objetivos Específicos.....	12
1.4 JUSTIFICATIVA	12
1.5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	13
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	14
2 DEFINIÇÕES E CONCEITOS RELEVANTES DA BIOLOGIA.....	14
2.1 CÉLULAS	14
2.1.1 Estrutura das Células Eucariontes	16
2.1.1.1 <i>Citoplasma</i>	16
2.1.1.2 <i>Núcleo</i>	17
2.1.1.3 <i>Membrana Plasmática</i>	17
2.1.1.4 <i>Organelas</i>	17
2.1.2 Divisão celular	17
2.1.2.1 <i>Interfase</i>	18
2.1.2.2 <i>O ciclo celular</i>	18
2.2 CÂNCER	19
2.2.1 Leucemia	20
2.2.2 O surgimento e o combate ao câncer	21
2.2.2.1 <i>Fases do Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda</i>	23
3 INTRODUÇÃO AO CONTROLE ÓTIMO E MODELO BIOLÓGICO	23
3.1 PRINCÍPIO DE BELLMAN.....	24
3.2 FORMULAÇÃO MATEMÁTICA	25
3.3 MODELO MATEMÁTICO DO SISTEMA BIOLÓGICO.....	30
4 MODELO COM CONTROLE E AJUSTES.....	36
4.1 INCLUSÃO DOS MEDICAMENTOS NA MODELAGEM DO SISTEMA.....	36
4.2 INICIALIZAÇÃO DOS ESTADOS	38
4.3 LIMITES DE CONTROLE	40

4.3.1	Ajuste das matrizes de peso.....	41
4.3.2	Saturação do vetor de controle u	41
4.4	USO DA DROGA U_1	43
5	SIMULAÇÕES E ANÁLISES.....	44
5.1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	44
5.2	DETERMINAÇÃO DAS TAXA DE TRANSFERÊNCIA.....	44
5.3	MATRIZES Q E R	45
5.4	SIMULAÇÕES.....	46
5.4.1	Primeira Estratégia - Aplicação padrão.....	47
5.4.2	Segunda Estratégia - Periodização de u_2	49
5.4.3	Terceira Estratégia - Diminuição do primeiro elemento da matriz R	51
5.4.4	Quarta Estratégia - Junção	54
6	CONCLUSÕES.....	57
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 TEMA

A teoria de controle clássico é um ramo bem estabelecido dentro da engenharia, sendo efetiva no controle de vários parâmetros como, por exemplo, o máximo sobressinal, tempo de subida e tempo de acomodação da resposta do sistema. Porém, existem contextos em que outros critérios de desempenho de um sistema podem ser também importante e às vezes até mais interessantes de serem observados, critérios esses não abordados pela teoria de controle clássico, mas sim pela teoria moderna, como é o caso do custo.

Nesse sentido, o controle ótimo constitui uma das áreas do Controle Moderno, a qual surgiu pela primeira vez no final da década de 1950 e ganhou destaque com a chegada do computador digital, numa época em que havia a necessidade de compreender melhor os sistemas de maior complexidade. O controle ótimo costuma ser ministrado na matemática, sendo uma extensão do cálculo variacional, ou seja, lida com funções de maximização e minimização que são mapeadas de um conjunto de funções para os números reais, muitas vezes expressas como integrais definidas envolvendo funções e suas derivadas^[1].

Segundo Ogata (1970)^[3]:

O conceito de otimização de sistemas de controle engloba uma seleção de um índice de desempenho e de um projeto que fornece o sistema de controle ótimo dentro de limites impostos por condições limitantes de ordem física. Tal sistema de controle ótimo difere de um sinal ideal, em que o primeiro é o melhor que se pode conseguir na presença de limitações físicas, enquanto que o segundo pode bem ser um objetivo inalcançável.

O objetivo do Controle Ótimo é projetar um controlador para as variáveis de um determinado processo de modo a satisfazer suas limitações físicas e, ao mesmo tempo, conduzir o processo de forma a minimizar (ou maximizar) alguns critérios de desempenho, podendo ser aplicado para problemas determinísticos ou estocásticos, em tempo discreto ou contínuo. Alguns exemplos de aplicação podem ser encontrados em: sistemas biológicos, sistemas econômicos, processos industriais, navegação, sistemas mecânicos, otimização de estruturas, sistemas de energia, etc.

Em suma a formulação de um problema de Controle ótimo requer os seguintes critérios:

- Um modelo matemático do sistema a ser controlado;
- Declaração das variáveis de estado, de entrada e de saída;

- Uma especificação do critério de desempenho.

1.1.1 Delimitação do tema

Neste trabalho são propostas estratégias para utilização do regulador quadrático linear para a otimização do tratamento quimioterápico da Leucemia Mieloide Aguda, um tipo de câncer que se origina em células sanguíneas. A escolha de se direcionar para o tratamento desta doença se deve ao fato de possuir uma rápida progressão e baixa taxa de cura com o atual tratamento empregado, especialmente devido ao fato de atingir, num geral, pessoas de idades mais avançadas, nas quais o corpo já não consegue se recuperar tão bem dos efeitos colaterais do tratamento^[4]. A quimioterapia é usada frequentemente neste tipo de doença, mas uma dose muito alta de medicamento pode afetar significativamente a qualidade de vida do paciente. Por outro lado, uma dose pequena pode não diminuir satisfatoriamente a quantidade de células malignas, podendo culminar na progressão da doença e conseqüentemente, morte do paciente. Por conta disso, aplicar-se-á o Controle Ótimo a fim de determinar uma política de ações para controlar a doença com um mínimo uso de medicamentos.

Nos tecidos, as células-tronco evoluem através de uma forma que pode ser modelada por meio de divisões celulares. Em cada uma dessas divisões as células agem de uma forma diferente, sendo possível construir as equações da dinâmica de cada divisão. Na verdade, essas divisões são as etapas do ciclo de vida das células. O estímulo para as divisões do ciclo de vida é a ação diferenciada dos medicamentos em cada etapa do ciclo celular^[5]. Nos tecidos normais, as células se reproduzem para substituir as células mortas, podendo evoluir por dois métodos, pela mitose ou pela diferenciação.

As células passam por um ciclo que é dividido em fases: M , $G1$, S e $G2$. A fase M é o período de divisão da célula por mitose. $G1$ é o período de metabolismo normal da célula mas sem a síntese do DNA. A fase S , ou síntese do DNA, é o período de duplicação do DNA. $G2$ é a fase de formação das células filhas^[6].

Quando o organismo precisa criar células novas, ele não pode recorrer somente à mitose. Quando elas amadurecem, elas perdem a capacidade de entrar em mitose. Por conta disso, o organismo possui um segundo método de desenvolvimento celular: a diferenciação. A diferenciação é um processo pelo qual as células se “adaptam” para executar uma determinada tarefa. As células podem variar entre pouco diferenciadas e muito diferenciadas^[5].

O câncer, neoplásia maligna, ou ainda, tumor maligno, é uma proliferação desordenada nas células. Possui caráter infiltrativo dos tecidos normais e disseminação pelo organismo todo. No tratamento da doença, utiliza-se a quimioterapia, cuja finalidade é matar as células cancerosas na fase *G1*, preservando, na medida do possível, as células saudáveis^[6].

O modelo matemático mais simples usado para a determinação do controle da dose quimioterápica trata todo o ciclo celular como uma divisão, mas as soluções para esse modelo não são muito adequadas devido à sua natureza muito simplificada. Dentre os modelos com as divisões mais detalhadas, os mais simples e ao mesmo tempo mais naturais ainda são aqueles que dividem o ciclo celular em dois ou três grupos^[7]. A finalidade em escolher modelos matemáticos de dois ou três grupos é garantir a modelagem efetiva dos efeitos das várias drogas usadas na quimioterapia.

1.2 PROBLEMAS E PREMISSAS

Por se tratar de uma área de controle relativamente nova, a teoria de controle ótimo possui pouco referencial teórico, o que dificultou o trabalho de estudo e pesquisa necessário.

Os estudos acerca da teoria de controle ótimo vão além das teorias vistas na graduação. Tratando-se de um conteúdo a nível de mestrado, a base teórica e principalmente matemática poderá trazer grandes dificuldades.

Outro problema é o modelo matemático a ser utilizado. De forma geral, modelar um sistema biológico não é uma tarefa simples, pois envolve muitas variáveis, além do fato de que a maioria da literatura disponível não ser voltada para a área de exatas. Devido às características dos sistemas biológicos, grande parte dos modelos não são lineares, tornando o estudo ainda mais complicado. Em se tratando no caso de evolução do câncer no corpo humano, a dificuldade é ainda maior, por se tratar de um tópico complexo que requer um estudo específico que foge à área de graduação em engenharia de controle e automação.

Por conta disso, será adotado um modelo simplificado para formular um problema linear quadrático. Isso será possível a partir de premissas que limitam o número de divisões do ciclo celular a ser considerado no sistema biológico. Como premissa, é utilizado controle por realimentação de estados, considerando que se consiga “observar” (medir) esses estados. Os estados correspondem a quantidade de células em cada divisão do ciclo celular.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

O objetivo é apresentar, a partir da teoria de controle ótimo, uma forma para o tratamento de um paciente com câncer (mais especificamente a leucemia mieloide aguda) que visa aumentar sua qualidade de vida e reduzir o custo do tratamento por meio da otimização do uso de medicamentos quimioterápicos.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Estudar o ciclo celular e suas divisões para entender como o câncer evolui e se desenvolve no corpo humano;
- Propor um modelo da dinâmica do crescimento do câncer em um paciente com a doença;
- Estabelecer um critério de desempenho para avaliar diferentes políticas de tratamento da leucemia mieloide aguda;
- Estudar e aplicar o método de otimização LQR;
- Estudar a teoria da programação dinâmica baseado nos conceitos de Bellman;
- Usar o *software* MATLAB[®] como uma ferramenta de simulação.

1.4 JUSTIFICATIVA

Segundo Brian; Moore (1971)^[8]:

Apesar do desenvolvimento de um agora vasto corpo de conhecimento conhecido como Teoria de Controle Moderno, e apesar de algumas aplicações espetaculares desta teoria à situações práticas, é bem claro que muito desta teoria ainda possui diversas aplicações a encontrar, e muitos dos problemas práticos de controle ainda possuem muita teoria para serem lidados com sucesso.

Com a realização deste trabalho, buscou-se apresentar por meio do estudo de um modelo biológico, as possibilidades, vantagens e desvantagens desta teoria, até mesmo para

que, futuramente, possa ser ampliado o horizonte das pesquisas sobre sistemas de controle moderno no país.

O desenvolvimento e teste de remédios é uma área complexa. Devido aos grandes riscos envolvidos, estes testes tendem a levar um longo tempo, passando por um longo período de estudos, simulações e testes em animais, até poderem ser testados em seres humanos. Nos casos de remédios mais perigosos e com efeitos colaterais mais acentuados, até mesmo a determinação da dosagem pode demandar um estudo longitudinal, isto é, que se desenvolve num longo período de tempo, e ainda estudos muitas vezes inviáveis devido a periculosidade envolvida.

Sabendo disso, buscou-se com este trabalho propor uma nova maneira de abordar a questão da determinação da dosagem de medicamentos quimioterápicos. Por meio da teoria de controle ótimo, talvez seja possível acelerar o processo de se atingir a dosagem necessária para o paciente, de modo a obter uma aplicação com menor custo e ainda manter a eficácia do tratamento em si.

1.5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

No início do trabalho foi realizado um estudo para encontrarmos um modelo matemático que simula o desenvolvimento das células do câncer. Nos livros, pode-se encontrar desde modelos mais simples, de duas dimensões, até modelos bem mais complexos. Mas, para fins de entendimento em nível de graduação, foram usados os modelos mais simples, porém ainda capazes de descrever de uma forma satisfatória o fenômeno biológico em questão, que é a evolução da quantidade de células cancerosas no corpo humano.

Para estudo a cerca da parcela biológica, foram utilizados como principal fonte livros como (RENNEKER,1988)^[5] e (HARRISON,1980)^[6]. Paralelamente, foram realizados estudos a cerca do controle ótimo para maior entendimento da teoria e posterior aplicação.

A partir destes estudos, foi feita a associação dos temas e modelagem do sistema a ser controlado para posterior realização de diversas simulações com o auxílio do *software* MATLAB[®].

Enfim, como etapa final, uma análise dos resultados, verificando a viabilidade e a eficiência, do ponto de vista teórico, do tratamento proposto.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

Capítulo 1: Introdução: Apresentação do tema; Delimitação do Tema; Objetivos a serem alcançados; Problemas que podem ser encontrados; Justificativa da escolha do tema; Procedimentos metodológicos que serão usados no decorrer do trabalho.

Capítulo 2: Definições e conceitos relevantes da biologia; Estudo das Células; Estudo do Câncer; Leucemia; Tratamento do Câncer.

Capítulo 3: Princípio de Bellman; Dedução matemática do regulador quadrático linear; Modelo da dinâmica do crescimento do câncer;

Capítulo 4: Modelo com o controle; Ajustes ao modelo;

Capítulo 5: Aplicação, simulações e análise da aplicação do controle ótimo no sistema biológico escolhido para os diferentes cenários;

Capítulo 6: Conclusões finais sobre o trabalho;

2 DEFINIÇÕES E CONCEITOS RELEVANTES DA BIOLOGIA

Este capítulo foi desenvolvido com base em uma extensa gama de referências ([9] até [25], bem como [5] e [6]).

Pelo fato do câncer ser uma doença essencialmente relacionada às células do corpo humano, ou seja, células eucariontes (como será visto na seção seguinte), este capítulo se iniciará com uma apresentação sobre as mesmas para posterior entendimento sobre a doença em si. Desse modo, os conceitos abordados aqui servirão de base para a realização de uma modelagem matemática do ciclo celular, um dos principais pilares para aplicação da teoria de controle ótimo como via de tratamento da doença.

2.1 CÉLULAS

Consideradas as unidades básicas de toda a vida conhecida, as células foram primeiramente descobertas e descritas pelo físico-químico inglês Robert Hook por volta do ano

de 1663. Essas unidades possuem diversas funções, dependendo de onde se encontram e atuam, sendo constituídas por pequenos “órgãos” chamados de organelas.

As células podem ser primariamente categorizadas entre procariontes (vide Figura 1) e eucariontes (vide Figura 2). As primeiras são as menos complexas e menores, presentes em bactérias, possuem apenas ribossomos como organelas.

Mais complexas e completas, as células eucariontes estão presentes em todos os animais e vegetais conhecidos. Diferentemente das procariontes, as eucariontes possuem várias organelas celulares, tais como mitocôndrias, responsáveis pela respiração celular, o complexo de Golgi (que processa diversas proteínas ribossômicas, entre diversas outras).^[9]

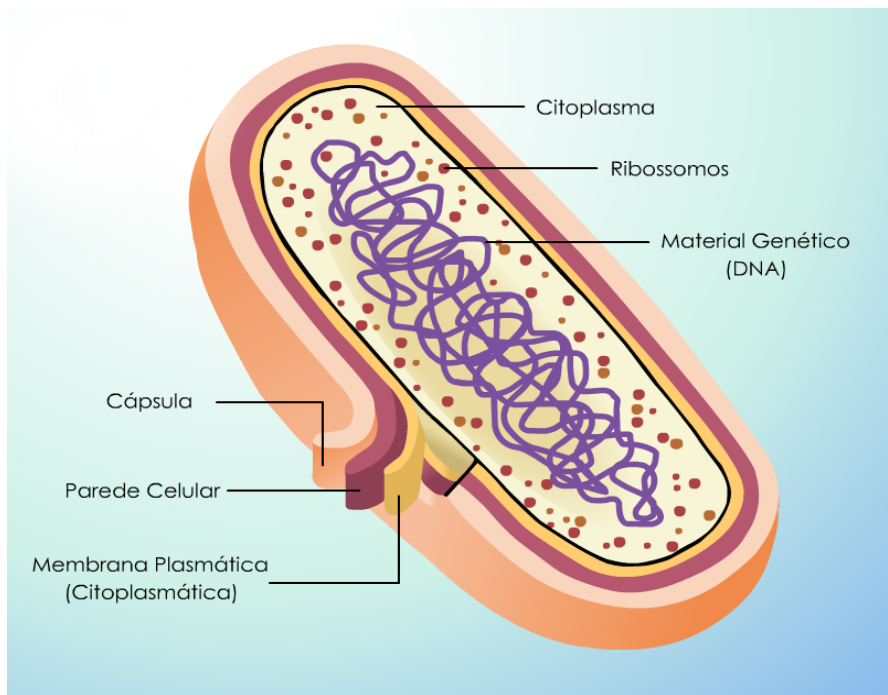


Figura 1 - Representação de uma célula procarionte.

Fonte: <http://desconversa.com.br/biologia/resumo-tipos-celulares-membrana/>

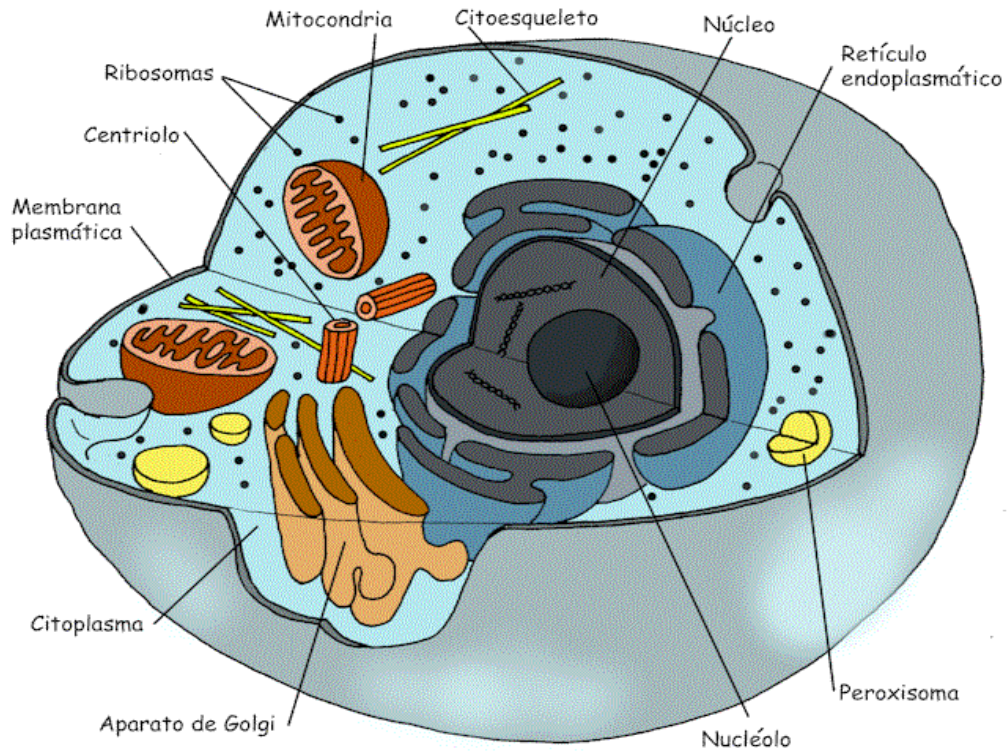


Figura 2 - Representação de uma célula eucarionte.

Fonte: <http://desconversa.com.br/biologia/resumo-tipos-celulares-membrana/>

Por ser a célula do corpo humano, a célula eucarionte será o foco do nosso trabalho e, por isso, serão revisadas as suas estruturas a seguir.

2.1.1 Estrutura das Células Eucariontes

As células eucariontes são formadas basicamente por: citoplasma, núcleo, membrana plasmática e organelas. ^[10]

2.1.1.1 Citoplasma

O citoplasma é a região onde encontram-se o citoesqueleto e as organelas celulares. O primeiro, formado por diversas proteínas, é a estrutura que mantém a forma da célula, bem como suas junções. Já as organelas celulares são as estruturas que realizam a maioria das ações metabólicas da célula. ^[11]

2.1.1.2 Núcleo

Estrutura na qual se encontra o DNA, o núcleo de uma célula possui como principais funções: armazenar todo o material genético da mesma, bem como regular seu metabolismo. O núcleo é formado basicamente por Carioteca, nucléolos, Cromatinas e Cariolinfa.

A Carioteca é a membrana que separa o citoplasma e o núcleo, ou seja, ela é que envolve todo o conteúdo do núcleo. Os nucléolos estão no interior do núcleo e são formados por proteína (RNA e DNA) e produzem os ribossomos que atuam na síntese de proteínas. Cromatinas são as moléculas de DNA com a associação com determinadas proteínas e, por fim, a Cariolinfa, composta por água e proteínas, preenche o espaço interno do núcleo. ^[11]

2.1.1.3 Membrana Plasmática

A membrana plasmática tem como característica proteger a célula e é composta por lipídeos e proteínas. A membrana também tem uma característica chamada permeabilidade celular que controla o que entrará na célula e o que sairá dela. ^[11]

2.1.1.4 Organelas

As organelas são pequenos órgãos que possuem várias funções tais como: respiração, nutrição e eliminação de células. Dentre as principais, podemos destacar: Mitocôndria, citoesqueleto, retículo endoplasmático, aparato de Golgi, centríolo e peroxisoma. ^[11]

2.1.2 Divisão celular

O aumento do número de células num organismo se dá por um processo de divisão celular denominado mitose, onde após uma série de cinco etapas (prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase), uma célula se divide em duas novas, cada qual com a mesma composição genética da sua célula original (também chamada de célula mãe). Como não há alterações genéticas na mitose, uma célula cancerosa origina duas células também cancerosas, o que potencializa um crescimento exponencial destas células. Isso resulta em um desequilíbrio

no corpo humano. Na prófase, primeira fase, os componentes da carioteca e dos nucléolos se dissolvem no citoplasma da célula. Na fase seguinte, prometáfase, ocorre a ruptura da carioteca. Já na metáfase, os cromossomos alcançam o máximo ponto de condensação: é nesta fase que se monta o cariótipo, que é um conjunto de cromossomos dentro do núcleo celular. Na quarta fase, anáfase, os cromossomos se dirigem para os pólos da célula. Telófase, a última fase, é na qual a carioteca se reconstitui. Ao final dessa fase, as duas células novas (chamadas também de células filhas) estão completamente formadas e prontas para iniciar uma nova divisão celular. [12; 13; 14]

2.1.2.1 Interfase

Um conceito importante da divisão celular é o da interfase (fase de preparação para a mitose). A interfase pode ser dividida em três períodos distintos, G1, S e G2, além de um período separado, denominado G0. Em G1 (período de síntese do RNA e de proteínas), há um grande crescimento da célula, com aumento do seu citoplasma. O período seguinte, S, é aquele no qual ocorre a duplicação do DNA para desencadeamento da mitose. Já em G2, ocorre o fuso mitótico, que separa os cromossomos. Com a conclusão deste período, as células completam seu crescimento, estando totalmente preparadas para a mitose. Há ainda o período G0, que é um período de repouso. Células em G0 não se preparam para divisão celular, concentrando-se apenas em suas funções vitais até que hajam estímulos suficientes para que se dividam, seguindo para G1. [13; 14]

2.1.2.2 O ciclo celular

Se considerarmos ‘M’ como o conjunto das cinco fases que constituem a mitose, e ainda G0, G1, G2 e S como os quatro períodos da interfase, como já apresentado, pode-se representar o ciclo celular conforme a Figura 3.

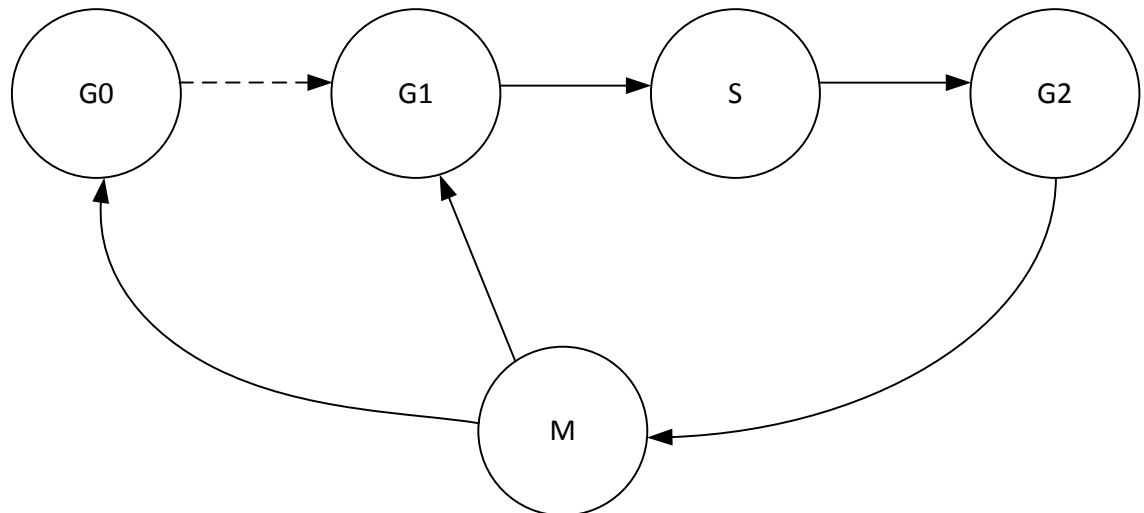


Figura 3 - Ciclo Celular
 Fonte: Autoria própria

As células em G0, ao receberem estímulos para se prepararem para a mitose, passam para G1 e, em conjunto com as células já presentes, seguem o ciclo, passando para S e G2, para então iniciar a mitose (M). Após as cinco fases de M, originam-se duas células filhas para cada célula mãe que se encontrava no final de G2. Para cada par destas células filhas, haverá uma probabilidade de ambas seguirem para G1, onde reiniciarão o ciclo de preparação para mitose e uma probabilidade complementar de irem para G0, onde ficarão em repouso até receberem os estímulos necessários para seguirem para G1.

2.2 CÂNCER

No corpo humano, as células geralmente se comportam de forma cíclica, crescem e se dividem ¹, aumentando assim a quantidade de células. Quando essas células começam a ficar muito velhas ou por algum motivo são danificadas, estas passam pelo processo de apoptose, isto é, morte celular programada e logo são substituídas. Porém, quando o corpo está afetado por algum tipo de câncer, esse processo é alterado e as células velhas demoram mais a morrer, o mesmo ocorrendo com algumas células danificadas. Isto acaba gerando um acúmulo anormal de células (que além de não morrerem quando normalmente o fariam, podem se dividir, cada

¹ Este processo de divisão será detalhado melhor posteriormente neste capítulo, visto ser um conceito importante para a modelagem matemática a ser realizada.

uma, em duas novas células igualmente danificadas e/ou velhas) o que caracteriza a formação de neoplasias, ou, como são mais comumente conhecidos, tumores malignos.

De maneira geral, o câncer é um grupo de diversas doenças correlacionadas nas quais há um crescimento incontrolável de células malignas que pode acabar provocando o aparecimento de tumores. O que distingue os diferentes tipos de câncer são os tipos de células nas quais o mesmo se originou, a velocidade de multiplicação destas células e o potencial destas de se espalhar para demais órgãos e tecidos do organismo afetado.

Existem trilhões de células espalhadas em todo o corpo humano e o câncer, sendo uma doença proveniente de problemas em células, pode se iniciar em praticamente qualquer parte do corpo.

Os tumores são subdivididos entre benignos e malignos, conforme sua capacidade de causar danos ao portador e se espalhar. No caso de tumores benignos, o crescimento anormal das células é geralmente lento e localizado no tecido onde se originou, não se espalhando para células vizinhas. Na maior parte dos casos, não há grandes riscos em se remover estes tumores e, uma vez removidos, normalmente não voltam a se desenvolver. Assim sendo, os tumores benignos, em geral, não causam grandes riscos para a vida do portador, salvo o caso em que estejam localizados no cérebro.

Já nos tumores malignos, o crescimento é acelerado e instável, podendo invadir tecidos vizinhos e com uma grande capacidade de ocorrer metástase, fenômeno no qual células são disseminadas para locais distantes do tumor, formando verdadeiras colônias de células cancerosas em outros locais. Na maior parte dos tipos de canceres, os tumores formados são sólidos, isto é, aglomerados anormais de tecido.

Estas características dos tumores malignos são as que tornam o combate ao câncer tão difícil e, até o momento, ineficiente em diversos casos. Uma vez removidos os tumores malignos, o que por si já apresenta um grande risco aos pacientes, estes voltam a crescer na maioria dos casos. A situação é ainda pior nos canceres sanguíneos, tal como a leucemia, cuja remoção torna-se impossível por métodos cirúrgicos^[15; 16; 17]. Esta categoria de câncer é o objeto de interesse deste trabalho.

2.2.1 Leucemia

Iniciada na medula óssea, local onde se originam as células sanguíneas, a leucemia é uma categoria do câncer que acomete o sangue, mais precisamente os leucócitos (também

conhecidos como glóbulos brancos). Com a medula afetada, células cancerosas começam a se multiplicar e comprometer o funcionamento normal da medula e das células dela proveniente.

A leucemia ainda é dividida em duas outras subcategorias, sendo uma relacionada à velocidade e ao nível de amadurecimento das células afetadas e outra relacionada ao tipo de célula. Quanto à velocidade e amadurecimento, tem-se a leucemia aguda e a crônica, sendo a primeira caracterizada pelo rápido desenvolvimento de células imaturas, incapazes de desempenhar suas funções, mas que tomam lugar das células normais. Isto faz com que diversas funções do organismo sejam comprometidas, principalmente a de defesa do corpo. Já a segunda é caracterizada pelo desenvolvimento mais lento de células amadurecidas (próximas das células normais) que, desta forma, podem ainda desempenhar algumas funções normais do organismo afetado.

Já quanto ao tipo de célula afetada, tem-se a leucemia linfóide, na qual as células afetadas são os linfócitos, bem como a leucemia mieloide, na qual podem ser afetados quaisquer tipos de glóbulos brancos que não linfócitos^[19; 20; 21; 22; 23]. A leucemia mieloide aguda (também chamada de LMA) é a mais comum das leucemias agudas, especialmente em idosos^[18]. Como já citado, toda a modelagem matemática e controle a ser desenvolvido e abordado por este trabalho é voltado para o LMA como poderá ser observado em seções e capítulos posteriores.

2.2.2 O surgimento e o combate ao câncer

Vários fatores são considerados causadores dos diversos tipos de câncer. Entre estes, pode-se citar os genéticos, isto é, os que compreendem o quanto o organismo consegue se defender de agressões externas, potenciais causadores de câncer, além da hereditariedade. Outros fatores importantes a serem ressaltados são os ambientais. Responsáveis por cerca de oitenta por cento dos casos de câncer atualmente^[24], tais fatores englobam o meio (qualidade do ar, terra e água), exposição prolongada a agentes potencialmente perniciosos (sol e radiação gama, capaz de penetrar o núcleo de células e lhes causar danos), alguns vírus e ainda os próprios hábitos nocivos de cada pessoa, sejam eles alimentícios, farmacológicos, etc.

O combate ao câncer varia muito para cada caso, tendo como fatores de influência o tipo do câncer (onde se originou), regiões afetadas (doença localizada, isto é, em estado inicial ou já tendo ocorrida a metástase), estado de saúde prévio do paciente (se possui outras doenças, se pode ser submetido a cirurgia ou não, etc.), estado do tumor (ressecável ou não ressecável) e até a idade do paciente. Seja qual for o caso, o tratamento para os diversos tipos de câncer

tende a ser agressivo, com diversos efeitos colaterais e muitas vezes enfraquecimento do organismo, especialmente nos casos onde a doença já se encontra num estágio mais avançado.

O primeiro passo, após a detecção do câncer, é determinar se a doença se encontra em um estágio avançado, determinando a ocorrência, ou não, da metástase. No caso de tumores sólidos, não havendo metástase, ou seja, estando a doença localizada, é verificado se os tumores são ressecáveis, isto é, removíveis por cirurgia. Se assim o forem, procura-se saber a operabilidade do paciente, ou seja, se este possui capacidade de ser submetido com sucesso à cirurgia em questão. Uma vez que a cirurgia é realizada, pode-se requerer um tratamento adicional para evitar o ressurgimento da doença ou acabar com resquícios da mesma, tratamento esse podendo ser realizado com auxílio de quimioterapia, radioterapia ou outras formas de tratamento contra o câncer.

Um tratamento localizado pode ser indicado, no caso, a radioterapia, que consiste basicamente em aplicar doses calculadas de radiação diretamente no tumor, buscando assim reduzi-lo. Um dos maiores problemas com este tipo de tratamento é que muitas vezes acaba afetando células saudáveis. Porém, se aplicadas doses corretamente calculadas para o paciente, os efeitos negativos tendem a ser mínimos.

Nos casos em que já ocorreu a metástase ou quando o tumor não é sólido (como é o caso dos provenientes das leucemias), tanto cirurgias quanto radioterapias não podem ser utilizadas como fontes de tratamento, sendo necessária então a utilização da imunoterapia, hormonoterapia ou ainda quimioterapia.

A imunoterapia, tratamento que visa estimular o sistema imunológico do acometido por câncer, ainda se encontra em estágio experimental, sendo sua aplicabilidade e principalmente eficácia ainda sem comprovação efetiva^[24].

Já a hormonoterapia, tratamento por meio da manipulação dos hormônios, é geralmente utilizada como um tratamento auxiliar à quimioterapia, raramente apresentando bons resultados quando utilizada isoladamente. Geralmente é aplicada em tratamento para câncer de mama e, mais recentemente, de próstata e de tireoide, por exemplo^[24].

A quimioterapia, certamente o tratamento mais eficaz e com maior grau de efeitos colaterais, fica como principal escolha para os casos de câncer em estágio avançado ou com tumores não sólidos. Este método de combate utiliza uma combinação de compostos químicos para, em conjunto, diminuir o crescimento, multiplicação e efeitos de células cancerosas^[24].

Um primeiro ponto a se observar é que a quimioterapia acaba afetando células saudáveis (ainda que em menor grau) causando diversos efeitos colaterais, muitas vezes

extremamente debilitantes. Entre alguns dos possíveis efeitos colaterais, pode-se citar: infertilidade, deficiência imunológica, cirrose hepática e mal-estar extremo.

As drogas quimioterápicas são classificadas de acordo com as fases do ciclo celular em que atuam e, junto com estas, serão de extrema importância para a modelagem de controle ótimo a ser apresentado. Compostos que atuem na última fase da interfase e na mitose como um todo, impedindo a multiplicação das células, incluem por exemplo a Vimblastina e a Vincristina^[25]. Estas são chamadas de drogas citotóxicas, isto é, tóxicas para as células. Outro tipo muito importante de composto utilizado é o que “força” as células em repouso na fase G0 passarem para a fase G1. Esta importância está no fato de que as células em repouso não estão suscetíveis aos efeitos citotóxicos de outras drogas. Assim sendo, as células cancerosas são levadas à fase G1, iniciando prematuramente seu ciclo em direção a mitose, acelerando assim o tratamento e aumentando sua eficácia. ^[15; 16; 17; 24; 25]

O controle será estabelecer a quantidade de drogas a ser aplicada no paciente.

2.2.2.1 Fases do Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda

O tratamento para a LMA, na maioria dos casos, é dividido em duas fases. A primeira, da indução, tem como objetivo eliminar a maior parte das células de leucemia. Esta fase geralmente segue até que hajam 5 por cento ou menos de células cancerosas em relação ao início do tratamento. Uma vez que esteja finalizada a fase da indução, há um período de descanso para o organismo, para só então iniciar-se a segunda fase, da consolidação, onde deverão ser eliminadas as células cancerosas remanescentes. ^[16]

Este trabalho foca-se na primeira fase do tratamento, tendo então como objetivo final, a redução na quantidade de células cancerosas para 5 por cento da quantidade no início do tratamento.

3 INTRODUÇÃO AO CONTROLE ÓTIMO E MODELO BIOLÓGICO

Para o desenvolvimento deste capítulo, foi utilizado o conhecimento obtido através da literatura do capítulo 6 da referência presente em^[26].

O controle ótimo surgiu durante a Guerra Fria onde o principal foco era o controle de satélite. Por um lado, os Estados Unidos contavam com o Bellman que foi o pioneiro do assunto e na Rússia, o Lev Pontryagin, um matemático russo que também tinha o mesmo objetivo de Bellman. Existem várias teorias para otimização, mas, como no neste trabalho será utilizado o Princípio de Bellman, daremos ênfase a teoria que surgiu a partir desse princípio, isto é, a programação dinâmica, que é uma das mais utilizadas no contexto da engenharia.

Para contextualizar, na engenharia elétrica temos o exemplo do Despacho Térmico do Brasil. Hoje em dia a maior parte da energia elétrica utilizada no país é predominantemente proveniente de Hidroelétricas e Termoelétricas, sendo necessário otimizar o controle do custo de ambas nos mais diversos cenários. Sendo assim, a equação de Bellman faz o cálculo para controlar o custo para que se tenha a longo prazo o suprimento do sistema elétrico do Brasil com menores custos.

No caso do Câncer, o principal foco é a otimização na dosagem de medicamentos para que se tenha o menor custo possível, e possivelmente diminuição dos vários efeitos colaterais.

3.1 PRINCÍPIO DE BELLMAN

A equação de Bellman é uma ferramenta de otimização que também é conhecida como equação da programação dinâmica. Ele tem como objetivo obter a melhor resposta de um dado problema. Esta equação divide o problema em vários menores, tornando-o mais simples de se resolver.

Para podermos entender melhor o mecanismo de ação da programação dinâmica, considere o problema de trajetória descrito na Figura 4, o qual mostra vários caminhos com custos distintos para sair da posição X0 e chegar a X1.

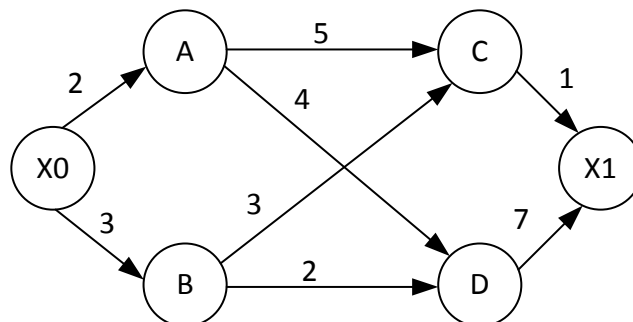


Figura 4 - Diagrama dos caminhos possíveis

Fonte: Autoria Própria

Sem o conhecimento do custo do próximo estado, o tomador de decisão é induzido a escolher a opção que proporciona o menor custo no momento, ou seja, ir para A e depois para D, resultando em um custo total de 13 (vide em Figura 5). Essa escolha provavelmente não é ótima, isto é, não resulta no menor custo total possível.

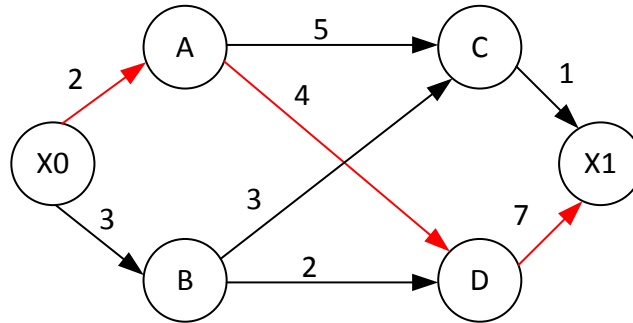


Figura 5 - Diagrama com tomada de decisão não ótima.

Fonte: Autoria Própria

A partir de X1, se fizermos o caminho inverso, comparando todos os possíveis custos de X0 até o estado atual, e escolhendo o menor deles, determinaremos a trajetória de menor custo total conforme a Figura 6. Neste caso obtém-se o custo total igual a 7. Note que, estando em C, há dois caminhos que devem ser levados em conta para o cálculo do custo: $X0 \rightarrow A \rightarrow C$ ou $X0 \rightarrow B \rightarrow C$. O primeiro resulta em um custo igual a 7, e o segundo, em um custo igual a 6.

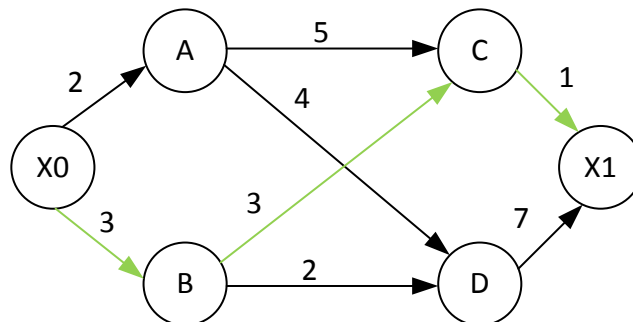


Figura 6 - Diagrama com trajetória ótima.

Fonte: Autoria Própria

3.2 FORMULAÇÃO MATEMÁTICA

Considere o seguinte sistema linear representado por espaço de estados em tempo discreto:

$$X_{i+1} = AX_i + Bu_i \quad (1)$$

Em que:

A é a matriz de estados

B é a matriz de entrada

X_i é o vetor de estados no instante i

u_i é o vetor de controle no instante i

O regulador quadrático linear ou LQR (do inglês *Linear Quadratic Regulator*) busca uma lei de controle $u^{ot} = (u_0, u_1, \dots, u_{n-1},)$ de forma a minimizar uma função custo F em um horizonte de tempo $\{i \in [0, N]\}$. Segundo (Davis e Vinter, 1981), esta função pode ser definida como:

$$F(u^{ot}) = \sum_{i=0}^{n-1} (X_i^T Q X_i + u_i^T R u_i) + X_n^T Q_f X_n \quad (2)$$

Sendo que as matrizes Q e R referem-se aos pesos relativos aos estados e às entradas respectivamente. Q_f por sua vez, trata-se do peso relativo ao estado final $i = n$.

Por hipótese:

$Q \rightarrow$ Simétrica positiva semi-definida

$R \rightarrow$ Simétrica positiva definida

$Q_f \rightarrow$ Simétrica positiva semi-definida

Define-se G como o custo mínimo calculado a partir do estado X_j , da seguinte forma:

$$G_j(X_j) = \min_u \left[\sum_{i=j}^{n-1} (x_i^T Q X_i + u_i^T R u_i) \right] + X_n^T Q_f X_n \quad (3)$$

Estabelecendo que $X_j = z$ e $u_j = w$, tem-se em $j = n$ (último instante):

$$G_n(z) = \min_u \left[\sum_{i=j}^{n-1} (x_i^T Q X_i + u_i^T R u_i) \right] + X_n^T Q_f X_n \quad (4)$$

e

$$G_n(z) = \min_u \left[\sum_{i=j}^{n-1} (x_i^T Q X_i + u_i^T R u_i) \right] + z^T Q_f z \quad (5)$$

Observe que em $j = n$ o somatório resultará em zero, sobrando apenas:

$$G_n(z) = z^T Q_f z \quad (6)$$

Supondo que a existência de uma matriz P , de forma que $G_j(z) = z^T P_j z$ e $P_j = P_j^T \geq 0$, então a equação (6) pode ser escrita da seguinte forma:

$$G_n(z) = z^T P_n z \quad (7)$$

Isto é: $Q_f = P_n$

Rearranjando os termos de (3), obtemos:

$$G_j(z) = \min_w (z^T Q z + w^T R w + \left[\sum_{i=j+1}^{n-1} (x_i^T Q x_i + u_i^T R u_i) \right] + X_n^T Q_f X_n) \quad (8)$$

Note que por meio de (2) e sabendo que $G_{j+1}(X_{j+1}) = [\sum_{i=j+1}^{n-1} (x_i^T Q x_i + u_i^T R u_i)] + X_n^T Q_f X_n$, então:

$$G_j(z) = \min_w (z^T Q z + w^T R w + G_{j+1}(X_{j+1})) \quad (9)$$

Substituindo a equação (1) na equação (9), obtemos:

$$G_j(z) = \min_w (z^T Q z + w^T R w + G_{j+1}(A X_j + B u_j)) \quad (10)$$

Busca-se minimizar G_j em relação a w e, portanto, o termo $(z^T Q z)$, pode ser retirado do argumento de $\min(\cdot)$. Assim:

$$G_j(z) = z^T Q z + \min_w (w^T R w + G_{j+1}(A X_j + B u_j)) \quad (11)$$

A equação (11) consiste na já citada equação de Bellman.

Se $G_{j+1}(z) = z^T P_{j+1} z$, com $P_{j+1} = P_{j+1}^T \geq 0$

Então:

$$G_{j+1}(z) = (A z + B w)^T P_{j+1} (A z + B w) \quad (12)$$

Portanto, a equação (11) fica:

$$G_j(z) = z^T Q z + \min_w (w^T R w + (Az + Bw)^T P_{j+1} (Az + Bw)) \quad (13)$$

Para obter o valor que minimiza $G_j(z)$, basta derivar o argumento de \min e igualar a zero:

$$\frac{d}{dw} (w^T R w + (Az + Bw)^T P_{j+1} (Az + Bw)) = 0 \quad (14)$$

Resolvendo a derivada:

$$2w^T R + 2(Az + Bw)^T P_{j+1} B = 0 \quad (15)$$

Note que no desenvolvimento acima foram utilizadas as seguintes propriedades:

- $(H + L)^T = H^T + L^T$
- $(HL)^T = L^T H^T$
- $\frac{d}{dH} (H^T L H) = 2H^T L$

Isolando w na equação (15), encontramos o controle ótimo w_{ot} :

$$w_{ot}^T = -(z^T A^T P_{j+1} B) (R + B^T P_{j+1} B)^{-1} \quad (16)$$

Com ambos os lados transpostos:

$$w_{ot} = -(z^T A^T P_{j+1} B) (R + B^T P_{j+1} B)^{-1})^T \quad (17)$$

Utilizando a propriedade do transposto do inverso $(H^{-1})^T = (H^{-T})^{-1}$ e as demais propriedades de matrizes apresentadas:

$$w_{ot} = -(R^T + B^T P_{j+1}^T B)^{-1} (B^T P_{j+1}^T A z) \quad (18)$$

Como previamente definido: $P_{j+1} = P_{j+1}^T$, portanto:

$$w_{ot} = -(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) = -K_j z \quad (19)$$

Com $-K_j = -(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A)$.

Finalmente substituindo o w_{ot} da equação (19), na equação (13):

$$G_j(z) = z^T Q z + (w_{ot}^T R w_{ot} + (Az + Bw_{ot})^T P_{j+1} (Az + Bw_{ot})) \quad (20)$$

Portanto:

$$G_j(z) = z^T Q z + \left(\left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right)^T R \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right) \right) + \left(\left(Az + B \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right) \right)^T P_{j+1} \left(Az + B \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right) \right) \right) \quad (21)$$

Para facilitar, dividiremos a equação (21) em grupos:

$$G_j(z) = \alpha + \beta + \gamma \quad (22)$$

Onde:

- $\alpha = z^T Q z$
- $\beta = \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right)^T R \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right)$
- $\gamma = \left(\left(Az + B \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right) \right)^T P_{j+1} \left(Az + B \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right) \right) \right)$

Simplificando β :

$$\beta = z^T \left((A^T P_{j+1} B) (R + B^T P_{j+1} B)^{-1} \right) R \left((R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A) \right) z$$

Da mesma forma γ :

$$\gamma = \left(z^T A^T + \left((z^T A^T P_{j+1} B)(R + B^T P_{j+1} B)^{-1} B^T \right) P_{j+1} \left(Az + B \left(-(R^T + B^T P_{j+1} B)^{-1} (B^T P_{j+1} A z) \right) \right) \right)$$

Juntando novamente as equações e evidenciando z^T e z :

$$G_j(z) = z^T \left(A^T P_{j+1} A + Q - A^T P_{j+1} B (R + B^T P_{j+1} B)^{-1} B^T P_{j+1} A \right) z \quad (23)$$

Pela hipótese dada pela equação (7), isto é, $G_n(z) = z^T P_n z$:

$$z^T P_j z = z^T [A^T P_{j+1} A + Q - A^T P_{j+1} B (R + B^T P_{j+1} B)^{-1} B^T P_{j+1} A] z \quad (24)$$

Observa-se que:

$$P_j = [A^T P_{j+1} A + Q - A^T P_{j+1} B (R + B^T P_{j+1} B)^{-1} B^T P_{j+1} A] \quad (25)$$

A equação (25) é conhecida como Equação de Ricatti e pode ser resolvida recursivamente de $j = n$ até $j = 0$

Feito isso, obtém-se o controle ótimo u_j^{ot} de $j = 0$ a $j = n - 1$ a partir da equação (19).

Desta forma, a equação (1) pode ser reescrita como:

$$X_{i+1} = AX_i + B(-K_i X_i) \quad (26)$$

Em suma, o projeto do controlador regulador quadrático linear pode ser dividido em três etapas:

- Encontrar P através da solução da equação de Ricatti, isto é, equação (25)
- Com P , encontrar K , a partir da equação (19)
- Substituir o K encontrado, na equação (26)

3.3 MODELO MATEMÁTICO DO SISTEMA BIOLÓGICO

Como pode ser visto, o controle ótimo é aplicado a modelos em espaços de estado. Assim sendo, esta seção apresentará um modelo matemático nesta forma para representar o ciclo mitótico da célula humana. Uma vez que o tratamento da leucemia mieloide se dá basicamente pelo uso de três tipos de medicamentos^[25] (citados logo abaixo), cada um atuando em uma etapa específica do ciclo, este modelo será dividido em três estados relevantes em relação a atuação de cada medicamento.

A primeira droga a ser considerada é a que age sobre a etapa $G0$ da interfase, forçando as células nela presente a saírem do repouso e migrarem para $G1$. Com este dado, é possível estabelecer o primeiro estado, $X1$, composto apenas pelas células da etapa $G0$. Um dos exemplos deste tipo de medicamento é a Etoposide^[27].

Já o segundo tipo de droga age diretamente em $G1$, impedindo que suas células passem para a etapa seguinte, S . Analogamente ao caso do primeiro estado, o segundo, $X2$, conterà apenas as células presentes em $G1$. Entre algumas das drogas com este efeito, pode-se citar: 6-Mercaptopurina, Topotecano e a Hidroxiuréia^[16].

O último estado, $X3$, por sua vez, será formado pelas células da etapa S , bem como a última etapa da interfase, $G2$ e a mitose M , como um todo, sendo ambas relacionadas a atuação das drogas citotóxicas, como é o caso da Vincristina e Citarabina^[16; 25].

A representação gráfica dos estados pode ser vista na Figura 7:

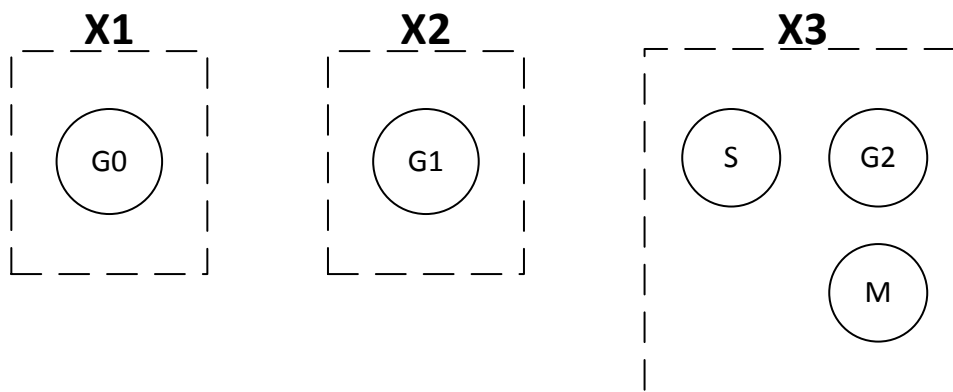


Figura 7 - Estados do Modelo
Fonte: Autoria Própria

Além do conceito dos estados, outro conceito de extrema importância para este modelo é a “taxa de transferência”. Esta taxa refere-se a porcentagem de células que saem de cada estado por intervalo (discreto) de tempo, i , e determina a dinâmica da evolução do ciclo mitótico.

A representação desta taxa é simples, sendo utilizadas as letras a , b e c para representar a porcentagem de células que saem dos estados $X1$, $X2$ e $X3$ respectivamente.

A probabilidade de cada par de células resultante da mitose saltar para $G0$ (isto é, $X1$) será representada por p . Como já comentado, há uma probabilidade complementar a p , que está ligada ao salto direto para $G1$ (isto é, $X2$). Vale relembrar que estas probabilidades dicotômicas valem para cada par resultante, isto é, as duas células filhas podem saltar para $G0$ ou para $G1$, nunca se separando. Com isso, nota-se que a probabilidade de um par de células saltar diretamente para $G1$ será de $1 - p$.

Em suma, o modelo contempla os estados $X1$, $X2$ e $X3$, com $X1$ “perdendo” $a\%$ de suas células a cada iteração i e “recebendo” $2pc\%$ das células em $X3$. Da mesma forma, $X2$ perde $b\%$ de suas células, ao passo que recebe $a\%$ das células em $X1$ e ainda $2(1 - p)c\%$ das células em $X3$. A mesma lógica se aplica a $X3$ que perde $c\%$ de células e recebe $b\%$ de $X2$ a cada incremento em i .

Colocando na forma de equações, obtém-se:

$$X1_{(i+1)} = X1_i - aX1_i + 2pcX3_i \quad (27)$$

$$X2_{(i+1)} = X2_i - bX2_i + aX1_i + 2(1-p)cX3_i \quad (28)$$

$$X3_{(i+1)} = X3_i - cX3_i + bX2_i \quad (29)$$

A representação gráfica dos grupos com suas respectivas taxas pode ser vista na Figura 8:

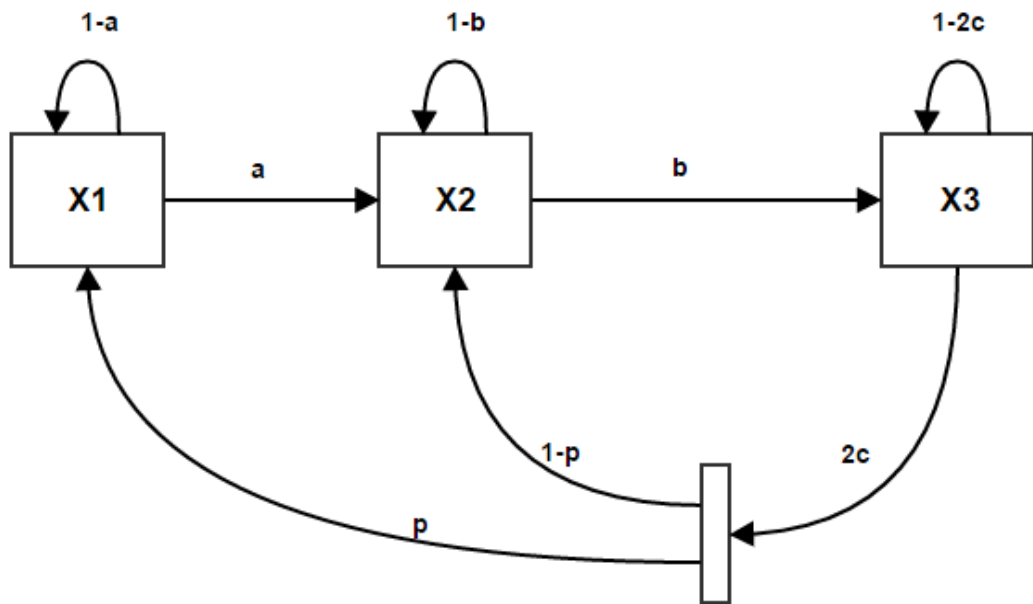


Figura 8 - Representação gráfica dos estados e suas taxas de transferências

Fonte: Autoria Própria

Como busca-se o modelo em espaço de estados, é preciso encontrar uma matriz A que descreva a mudança dos estados em relação as taxas de transferência, tal como as equações apresentadas. Nesta matriz, as linhas estão relacionadas a cada estado e as colunas a cada tipo de medicamento, formando então uma matriz quadrada de dimensão 3×3 .

Estabelece-se então:

$$A = \begin{bmatrix} 1 - a & 0 & 2pc \\ a & 1 - b & 2(1 - p)c \\ 0 & b & 1 - c \end{bmatrix}$$

Desta forma, o comportamento do sistema, sem nenhuma intervenção de qualquer medicamento, fica:

$$X_{(i+1)} = X_i + A X_i \quad (30)$$

$$\text{Com: } X_i = \begin{bmatrix} X1_i \\ X2_i \\ X3_i \end{bmatrix}$$

Para exemplificar a evolução de um ciclo mitótico, considere:

$$a = 0.0017,$$

$$b = 0.0167,$$

$$c = 0.0333,$$

$$p = 0.9,$$

sendo as referidas taxas em dias.

Suponha que em um dado instante $i = 0$ temos:

$$X_0 = \begin{bmatrix} 8.4211 * 10^5 \\ 1.0526 * 10^5 \\ 0.5263 * 10^5 \end{bmatrix}$$

As Figuras 9 e 10 ilustram, respectivamente, a evolução do ciclo ao longo de 365 dias, isto é, a soma de X1, X2 e X3 ao longo de um ano e a evolução dos estados X1, X2 e X3 no mesmo período.

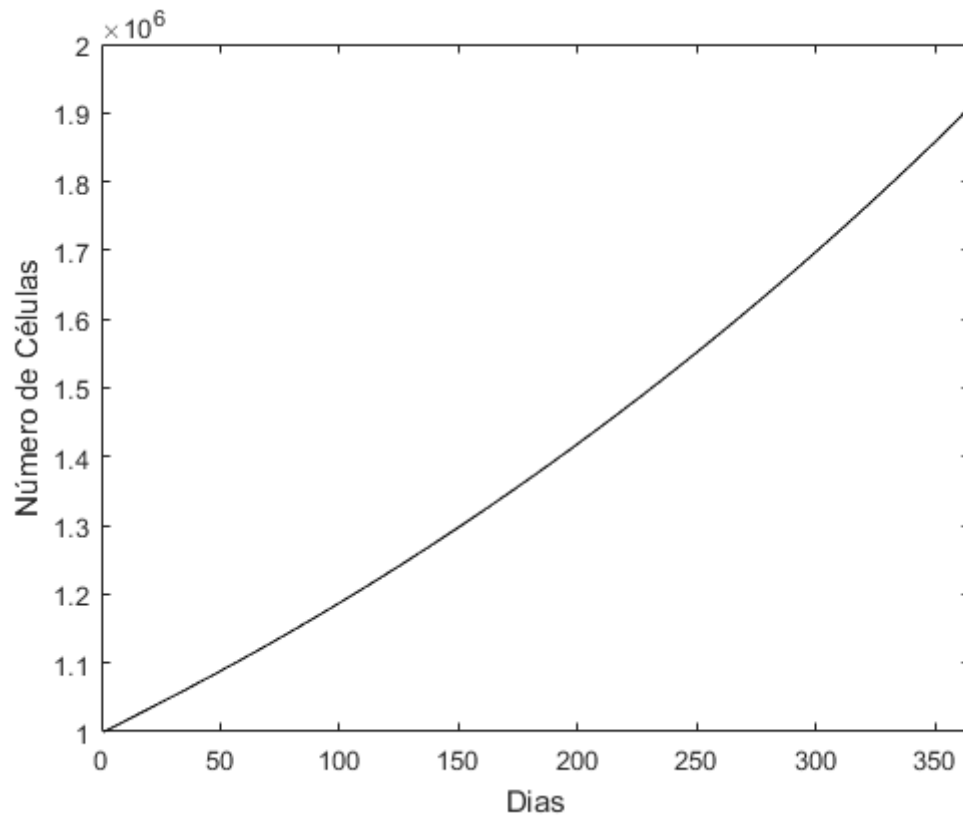


Figura 9 - Evolução da quantidade total de células em 365 dias
 Fonte: Autoria Própria

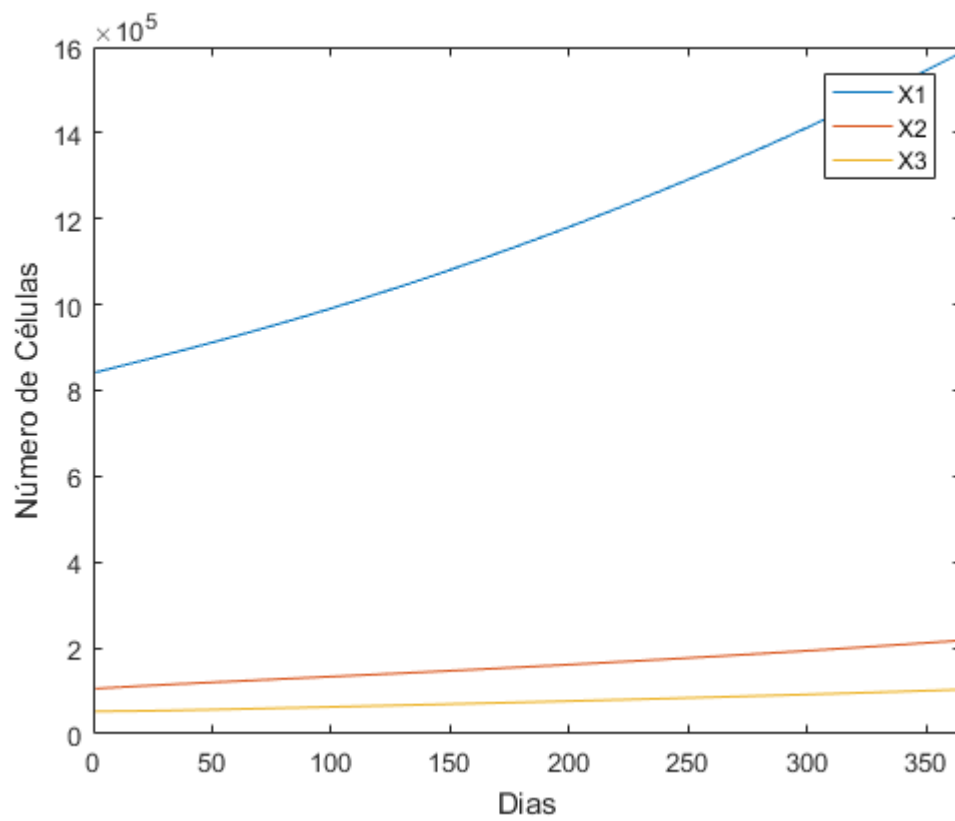


Figura 10 - Evolução de cada estado em 365 dias
 Fonte: Autoria Própria

4 MODELO COM CONTROLE E AJUSTES

No capítulo anterior foi demonstrada a modelagem matemática do sistema biológico a ser controlado. Neste será apresentada a modelagem do controle em si, a partir das características dos medicamentos a serem utilizados, bem como a junção de ambas e os ajustes a serem realizados, a fim de tornar possível a implementação do controle.

4.1 INCLUSÃO DOS MEDICAMENTOS NA MODELAGEM DO SISTEMA

Conforme apresentado na seção 3.3, os medicamentos utilizados têm como efeito o aumento ou a diminuição da quantidade de células que saem de cada estado e conseqüentemente que entram no estado seguinte do ciclo. Os diferentes medicamentos de cada um dos três tipos apresentados possuem dosagens específicas e variadas. Como este trabalho não tem por premissa atuar com o comportamento de uma droga específica, muito menos prescrever uma receita médica, mas sim estudar o efeito do tratamento com a combinação dos três tipos de drogas, as mesmas serão apresentadas como porcentagens relacionadas com as taxas de transferência entre os estados sobre a qual atuam. Considere, por exemplo:

$$u_i = \begin{bmatrix} 0 \\ 0.5 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Então, tem-se que o efeito das drogas u_{1i} e u_{3i} é nulo, visto corresponderem a 0% das taxas de transferência a elas relacionadas (a e c respectivamente). Já o efeito da droga u_{2i} corresponde a 50% da taxa de transferência b. Em outras palavras, com esta configuração, somente a droga u_{2i} estaria sendo utilizada e estaria bloqueando 50% de bX_{2i} células de avançarem para X_3 .

Além disso, neste modelo, o tratamento será considerado diário, de modo que cada iteração i corresponde a um dia. Assim sendo, as drogas serão apresentadas com a unidade $[dia^{-1}]$, indicando a quantidade de células por dia.

A primeira etapa da parcela de controle consiste na matriz de entrada B , como pode ser observado em (1). Esta matriz descreve o efeito de cada medicamento.

A primeira droga força as células em repouso (presentes no primeiro estado) a migrarem para o estado seguinte. Isto se dá por um aumento na taxa de transferência a . Com esta informação, já é possível iniciar a montagem da matriz B , de forma que:

$$B = \begin{bmatrix} -aX1 & 0 & 0 \\ aX1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

O que esta matriz, formada apenas com o comportamento da primeira droga, demonstra é que o efeito da mesma é aumentar a quantidade de células que saem de $X1$ (informação relacionada com a primeira linha da matriz) e conseqüentemente aumentar a quantidade de células que entram em $X2$ (segunda linha da matriz). A última linha é nula, visto não haver impacto da primeira droga no estado $X3$.

De forma análoga, é possível adicionar a coluna referente a segunda droga, que bloqueia a migração de células de $X2$ para $X3$. Com isso;

$$B = \begin{bmatrix} -aX1 & 0 & 0 \\ aX1 & bX2 & 0 \\ 0 & -bX2 & 0 \end{bmatrix}$$

A coluna adicionada descreve o efeito da segunda droga, com aumento da quantidade de células em $X2$ e diminuição em $X3$, o que na prática é alcançado com uma diminuição na saída de células de $X2$.

Já a droga citotóxica impede a multiplicação de células em $X3$, acarretando em uma diminuição na quantidade de células que retornam ao ciclo em $X1$ ou $X2$. Isto pode ser representado de duas formas: um corte direto na quantidade de células em $X3$ ou uma diminuição na quantidade de células que entram em $X1$ e $X3$. Para este trabalho foi escolhida a segunda opção, visto apresentar-se de forma mais adequada. Assim, conclui-se a montagem da matriz B :

$$B = \begin{bmatrix} -aX1 & 0 & -2pcX3 \\ aX1 & bX2 & -2(1-p)cX3 \\ 0 & -bX2 & 0 \end{bmatrix}$$

Em suma, o que esta matriz B representa é que a primeira droga aumenta a quantidade de células que saem de $X1$ e entram em $X2$, a segunda diminui a quantidade de células que

saem de $X2$ e entram em $X3$ e a terceira diminui a quantidade de células que entram em $X1$ e $X2$ (na prática matando células que estão em $X3$).

Uma análise dos elementos desta matriz B revela uma questão crítica sobre a matriz de entrada do sistema: ela é dependente das variáveis $X1$, $X2$ e $X3$ do vetor de estado, o qual varia a cada iteração, isto é, $B = B(X)$. Isso remete à necessidade de recalculá-la a cada iteração e consequentemente a matriz K que, como já foi visto, depende das matrizes A , Q , R e B . Em outras palavras o sistema se mostra não linear.

Apesar deste fato, a implementação do controle seguiu com a estratégia da aplicação do LQR, apesar da adaptação de se recalculá-las as matrizes B e K a cada iteração. Com isto a matriz B passará a ser representada com o índice referente à iteração, isto é B_i .

Com estas informações, é possível formalizar a equação apresentada em 1, adequando-a para o modelo apresentado no capítulo 3, de forma que:

$$\begin{bmatrix} X1_{i+1} \\ X2_{i+1} \\ X3_{i+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1-a & 0 & 2pc \\ a & 1-b & 2(1-p)c \\ 0 & b & 1-c \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X1_i \\ X2_i \\ X3_i \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -aX1_i & 0 & -2pcX3_i \\ aX1_i & bX2_i & -2(1-p)cX3_i \\ 0 & -bX2_i & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u1_i \\ u2_i \\ u3_i \end{bmatrix}$$

com $u1, u2$ e $u3$ representando as drogas que atuam diretamente em $X1, X2$ e $X3$ respectivamente.

4.2 INICIALIZAÇÃO DOS ESTADOS

Inicialmente é preciso determinar a quantidade de células cancerosas em cada estado. Se considerarmos um indivíduo com uma quantidade total de células cancerosas em seu organismo, pode-se, utilizando o modelo matemático apresentado no capítulo 3, simular o comportamento natural do sistema. Assim, para esta determinação do estado inicial do indivíduo, será desconsiderada a parcela multiplicativa proveniente da etapa da mitose, isto é, o sistema será tratado sem ‘nascimento’ ou morte de células, até que se atinja um equilíbrio. Tal equilíbrio representa a distribuição das células em cada fase após as transições de fase impostas pelas taxas a , b e c , bem como por p . Para alcançar este equilíbrio, será necessária a utilização de uma nova matriz A , aqui denominada A^{ini} , apresentada logo abaixo:

$$A^{ini} = \begin{bmatrix} 1 - a & 0 & pc \\ a & 1 - b & (1 - p)c \\ 0 & b & 1 - c \end{bmatrix}$$

Note que esta matriz é semelhante a matriz A do modelo apresentado, apenas com a remoção da parcela multiplicativa da etapa da mitose, o que na prática faria com que as células “transitassem” entre os estados X_1 , X_2 e X_3 , desconsiderando a entrada de novas células no sistema.

Exemplificando para melhor entendimento, considere um indivíduo com 10^9 células cancerosas em seu organismo e as taxas de transferência: $a = 0.0017[dia^{-1}]$; $b = 0.0167[dia^{-1}]$; $c = 0.0333[dia^{-1}]$, com $p = 0.9$

Conforme apresentado, considera-se inexistente a multiplicação celular na fase da mitose, obtendo-se então a seguinte matriz A^{ini} :

$$A^{ini} = \begin{bmatrix} 0.9983 & 0 & 0.03 \\ 0.0017 & 0.9833 & 0.0033 \\ 0 & 0.0167 & 0.9667 \end{bmatrix}$$

Visto que foi simulado até o equilíbrio, pôde-se alocar as células em qualquer estado, pois a única alteração será a quantidade de iterações necessárias até alcançar o equilíbrio desejado. Por questão de organização, neste caso, serão todas alocadas no primeiro estado, obtendo um vetor de estado de inicialização X^{ini} como se segue:

$$X^{ini} = \begin{bmatrix} 10^9 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Obedecendo o comportamento do sistema, conforme apresentado em (30), tem-se na primeira iteração:

$$X_1^{ini} \cong \begin{bmatrix} 0.9983 & 0 & 0.03 \\ 0.0017 & 0.9833 & 0.0033 \\ 0 & 0.0167 & 0.9667 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} 10^9 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cong \begin{bmatrix} 9.9833 * 10^8 \\ 0.0167 * 10^8 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Na segunda iteração:

$$X_2^{ini} \cong \begin{bmatrix} 9.9667 * 10^8 \\ 0.0330 * 10^8 \\ 0.0003 * 10^8 \end{bmatrix}$$

As iterações seguem até que não haja mais alterações na quantidade de células em cada estado, indicando que fora atingido o equilíbrio desejado.

Ao seguir o procedimento, após 1988 iterações:

$$X_{1988}^{ini} \cong \begin{bmatrix} 8.5714 * 10^8 \\ 0.9524 * 10^8 \\ 0.4762 * 10^8 \end{bmatrix}$$

E na iteração seguinte:

$$X_{1989}^{ini} \cong \begin{bmatrix} 8.5714 * 10^8 \\ 0.9524 * 10^8 \\ 0.4762 * 10^8 \end{bmatrix}$$

Observa-se então que na iteração 1988, atingiu-se o estado de equilíbrio, visto não ocorrer mais alterações na quantidade de células para próxima iteração.

Em suma, a inicialização do sistema será feita da seguinte forma:

- 1 – Aloca-se todas as células cancerosas no primeiro estado, obtendo um vetor X_0^{ini} .
- 2 – Remove-se os multiplicadores provenientes da mitose da matriz A , obtendo uma matriz A^{ini} .

- 3 – Faz-se $X_{i+1}^{ini} = A^{ini} X_i^{ini}$

- 4 – Repete-se o passo 3 até que $X_{i+1}^{ini} \cong X_i^{ini}$

4.3 LIMITES DE CONTROLE

Na prática, essencialmente todo sistema de controle é limitado quanto ao sinal de controle em si. Um sistema de controle de vazão, por exemplo, é limitado pela máxima vazão permitida pela completa abertura de sua(s) válvula(s). Da mesma forma, um sistema de controle

de temperatura, com elementos aquecedores apenas, é limitado tanto pela máxima capacidade de aquecimento dos mesmos quanto de resfriamento do ambiente.

No sistema biológico apresentado neste trabalho não é diferente. Há um limite máximo de drogas que pode ser utilizado em um único dia, bem como não há quantidade negativa de drogas, ainda que o controle assim exija, havendo então a necessidade de se limitar estas quantidades. A seguir serão apresentadas duas estratégias para limitar estas quantidades de drogas a serem dosadas.

4.3.1 Ajuste das matrizes de peso

A primeira estratégia se deu pelo ajuste das matrizes R e Q que representam, respectivamente, o peso no custo do uso das drogas e no custo dos estados em si. Apesar de ser uma solução relativamente simples e ‘direta’ (feita diretamente na modelagem do controle em si), ela não garante os limites máximo e mínimo de dosagem, apenas atenuando-os, visto que depende da quantidade de células em cada estado. Por este motivo, esta estratégia foi adotada em conjunto com a apresentada a seguir.

4.3.2 Saturação do vetor de controle u

Uma segunda estratégia foi saturar o vetor de controle u , isto é, limitar diretamente os valores de seus elementos. Primeiramente, como não há uso negativo de medicamentos, estes devem ser sempre maiores ou iguais a zero. Isto foi feito de forma que, ao final de cada iteração de controle, após serem calculados os elementos do vetor u , caso estes sejam menores que zero, sejam mudados para zero. Na prática, isto é implementado com a não aplicação de qualquer dose do(s) remédio(s) em questão.

Exemplificando, se ao final de uma iteração, a política de controle determinar que:

$$u_i = \begin{bmatrix} 1 \\ 0.8 \\ -0.21 \end{bmatrix}$$

Então, muda-se o vetor para:

$$u_i = \begin{bmatrix} 1 \\ 0.8 \\ 0 \end{bmatrix}$$

O que representa o corte a aplicação da droga citotóxica no dia ‘ i ’.

Da mesma forma, deve ser feito um limite máximo. A droga do tipo u_2 , como já citado, bloqueia a transferência de células de X_2 para X_3 . O limite para esta droga está relacionado com o próprio bloqueio, não sendo permitido bloquear mais células do que estão sendo transferidas. Caso não fosse limitado, ao bloquear mais células do que estariam sendo transferidas naturalmente, na prática isso representaria uma transferência de células de X_2 para X_3 sem a passagem pela mitose, o que não ocorre na realidade. Considerando ainda que a taxa de transferência natural de células de X_2 para X_3 , segundo a matriz A do modelo apresentado no capítulo 3, é de bX_2 , então o máximo de bloqueio também será bX_2 , de forma que:

$$\begin{aligned} bX_2 u_{2_{max}} &= bX_2 \\ u_{2_{max}} &= 1 \end{aligned}$$

Analogamente para u_3 , não se pode impedir maior entrada de células em X_1 e X_2 do que a quantidade de células que entrariam normalmente, assim sendo:

$$\begin{aligned} 2(1-p)cX_3 u_{3_{max_1}} &= 2(1-p)cX_3 \\ u_{3_{max_1}} &= 1 \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} 2pcX_3 u_{3_{max_2}} &= 2pcX_3 \\ u_{3_{max_2}} &= 1 \end{aligned}$$

Por fim, a droga do tipo u_1 possui um limite diferente. Por ter como efeito o “recrutamento” de células de X_1 para X_2 , esta droga está limitada pela quantidade de células presentes em X_1 , não sendo possível forçar mais células do que existem no próprio estado:

$$aX1u1_{max} = (1 - a)X1$$

$$u1_{max} = \frac{1}{a} - 1$$

Apesar de estabelecido este limite para $u1$, ele não foi necessário, visto que durante todo o tratamento esta droga terá um valor fixo.

Estes limites serão aplicados da mesma forma que os inferiores, isto é, trocando o(s) valor(es) inadequado(s) no vetor u .

Novamente exemplificando, se:

$$u_i = \begin{bmatrix} 1 \\ \mathbf{1.8} \\ 0.2 \end{bmatrix}$$

O vetor deve ser trocado para:

$$u_i = \begin{bmatrix} 1 \\ \mathbf{1} \\ 0.2 \end{bmatrix}$$

Esta estratégia, garante que não haverá dosagens exageradas de medicação, especialmente no início do tratamento onde o controle tende a atuar com maior intensidade, caso ainda mais grave quanto a doença já está num estado mais avançado.

4.4 USO DA DROGA U1

A droga do tipo $u1$ possui um efeito muito desejado no tratamento proposto. Ela aumenta a quantidade de células que saem de $X1$ para $X2$, onde o remédio citotóxico não atua diretamente. Além disto, este é um medicamento que não apresenta efeitos colaterais tão significativos^[25] e, portanto, será utilizado durante todo o tratamento, ainda que não com a dosagem máxima mostrada anteriormente. A dosagem utilizada na literatura^[25] é de $u1 = 1$ para $a = 50\%[mes^{-1}]$. No caso deste trabalho, em que as doses são diárias, será adotado $u1 = 30$ para $a = 0.0017[dia^{-1}]$.

5 SIMULAÇÕES E ANÁLISES

Com as informações adquiridas nos capítulos anteriores, é possível iniciar a etapa de simulações e análises. As simulações apresentadas neste capítulo foram realizadas com o auxílio do *software* MATLAB[®].

5.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O primeiro ponto a ser considerado para as simulações a seguir é que o modelo somente abordou células cancerosas. Isto se deve ao fato de que as drogas apresentadas têm uma tendência muito maior de atacar células cancerosas, fazendo com que a maioria das células saudáveis não sejam afetadas^[16]. Além disso, por estar sendo tratado um câncer que afeta o sangue, as células saudáveis que forem afetadas pelo uso das drogas podem ser substituídas com relativa facilidade por meio de transfusão sanguínea.

Outro ponto importante a ser abordado é o da morte natural de células. Uma vez que só serão consideradas as células cancerosas, a morte natural destas células será desconsiderada no modelo. Isto se deve ao fato de que, como já apresentado, as células afetadas por câncer têm forte tendência a não sofrerem morte natural, ainda que estejam velhas e/ou danificadas. As poucas células afetadas que morrem, o fazem de forma imprevisível, de modo que se optou pela não inclusão delas no modelo proposto neste trabalho.

5.2 DETERMINAÇÃO DAS TAXA DE TRANSFERÊNCIA

A média de cada taxa de transferência em um ser humano médio é de aproximadamente: $a = 50\%[mes^{-1}]$, $b = 5\%[mes^{-1}]$, $c = 100\%[mes^{-1}]$ e ainda $p = 90\%$ ^[25]. Como as simulações neste capítulo levam em conta doses diárias e não mensais, os valores das taxas a , b e c serão divididos por trinta. Ao final deste capítulo também se encontra uma simulação com valores distintos para estas taxas, para comparação.

5.3 MATRIZES Q E R

Conforme apresentado no item 4.4.1, as matrizes Q e R serão utilizadas no auxílio do limite de controle. A matriz Q utilizada foi obtida conforme a regra de Bryson^[27], a qual determina que:

$$Q = \begin{bmatrix} 1/\max_X1^2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/\max_X2^2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/\max_X3^2 \end{bmatrix}$$

Como valores de \max_X1^2 , \max_X2^2 e \max_X3^2 , usa-se a quantidade inicial de células em X1, X2 e X3. Por se tratar de quantidades que variam conforme a contagem inicial de células cancerosas, foi necessário fazer o processo para várias contagens iniciais, passando pelo processo de inicialização descrito no capítulo 4 e definir uma matriz Q baseada nos resultados.

Exemplificando, considere um indivíduo com 10^5 células cancerosas inicialmente. Após o processo de inicialização apresentado no capítulo 4, obtém-se então uma matriz:

$$X^{ini} = \begin{bmatrix} 8.4211 * 10^4 \\ 1.0526 * 10^4 \\ 0.5263 * 10^4 \end{bmatrix}$$

Pela regra de Bryson então, a matriz Q será:

$$Q = \begin{bmatrix} 1/(8.4211 * 10^4)^2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/(1.0526 * 10^4)^2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/(0.5263 * 10^4)^2 \end{bmatrix}$$

Portanto:

$$Q = \begin{bmatrix} 1.4 * 10^{-10} & 0 & 0 \\ 0 & 9.03 * 10^{-9} & 0 \\ 0 & 0 & 3.61 * 10^{-8} \end{bmatrix}$$

A matriz Q fixada para as simulações apresentadas neste trabalho foi:

$$Q = \begin{bmatrix} 1.4 * 10^{-15} & 0 & 0 \\ 0 & 9.03 * 10^{-14} & 0 \\ 0 & 0 & 3.61 * 10^{-13} \end{bmatrix}$$

Esta matriz foi obtida utilizando como contagens iniciais, valores entre 10^4 e 10^8 células cancerosas, visto que compreendem a menor e a maior quantidade inicial de células cancerosas consideradas para as simulações, como pode ser visto logo a seguir. Já a matriz R utilizada foi:

$$R = \begin{bmatrix} \frac{1}{30^2} & 0 & 0 \\ 0 & 10^{-20} & 0 \\ 0 & 0 & 10^{-8} \end{bmatrix}$$

O primeiro elemento desta matriz foi obtido pela mesma regra de Bryson, ou seja:

$$R = \begin{bmatrix} 1/\max_u1^2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/\max_u2^2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/\max_u3^2 \end{bmatrix}$$

Como a droga u_1 será fixada em 30 ao longo de todo o tempo, o \max_u1 utilizado foi 30. Já os demais elementos (10^{-20} e 10^{-8}) foram obtidos por meio de experimentação e testes.

5.4 SIMULAÇÕES

Serão apresentadas quatro estratégias, cada uma apresentando resultados para três cenários diferentes. Uma quantidade baixa de células cancerosas no início representa um câncer descoberto em sua fase inicial. Da mesma forma, uma quantidade alta representa um câncer em estágio avançado, sendo os três cenários baseados na quantidade de células cancerosas no início da simulação.

A quantidade padrão de glóbulos brancos no organismo humano varia entre 4000 e 11000 células por milímetros cúbicos de sangue^[28]. Para as simulações apresentadas a seguir, foi considerado um organismo humano com 6000 glóbulos brancos por milímetros cúbicos de

sangue. Também foi considerado um ser humano do sexo masculino, 75kg e 1,75m de altura, o que possuiria aproximadamente 5 litros de sangue^[29]. Com isto, a contagem padrão de glóbulos brancos fica em cerca de $3 * 10^{10}$, sendo este valor apenas uma referência para a definição dos cenários. Os três cenários se dividem da seguinte forma: o primeiro terá como estado inicial 10^4 células cancerosas, o segundo possuirá 10^6 células cancerosas, indicando um estágio mais avançado do câncer, e o último cenário terá 10^8 células cancerosas, certamente o estágio mais crítico entre os três.

5.4.1 Primeira Estratégia - Aplicação padrão

Esta primeira simulação é bem simples, tratando-se da aplicação direta do LQR com os parâmetros já apresentados.

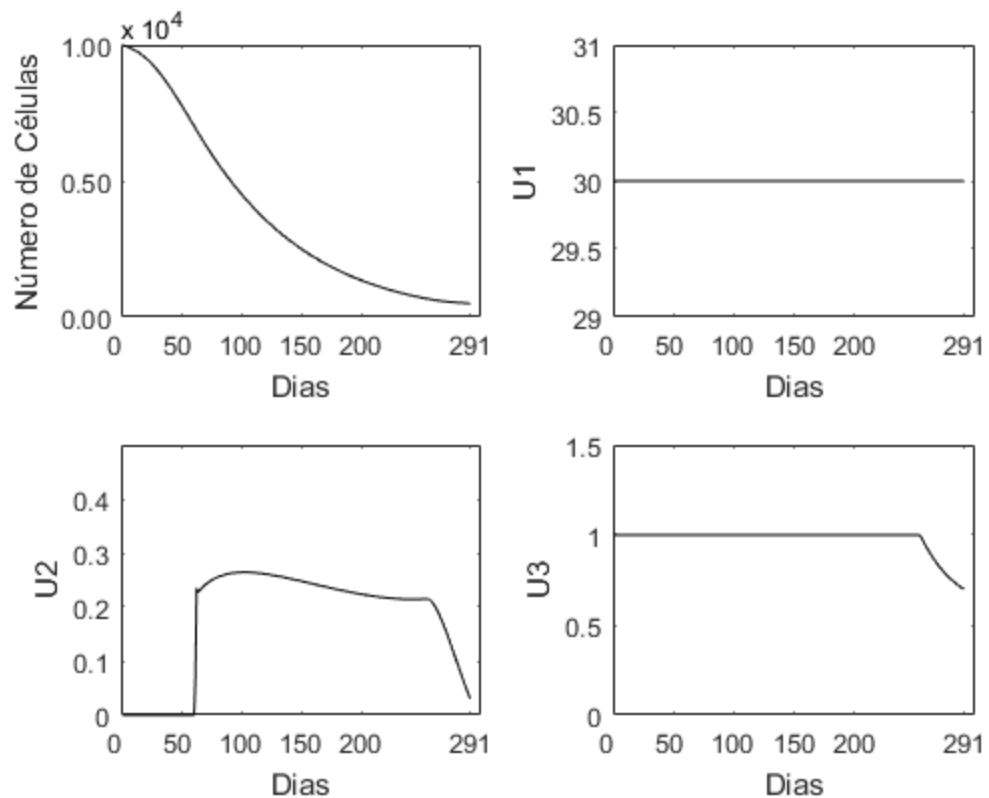


Figura 11 - Estratégia 1 - Cenário 1

Fonte: Autoria Própria

Como pode ser visto na Figura 11, no primeiro cenário com 10^4 células cancerosas no início do tratamento, levou-se 291 dias até se atingir o critério de parada de 5% da quantidade

inicial de células cancerosas, se comparando ao início do tratamento. Para conseguir superar o rápido crescimento da quantidade de células, foi necessária uma atuação máxima da terceira droga, u3 durante aproximadamente 250 dias do tratamento, só então começando a se reduzir a dosagem requerida.

Já para o segundo cenário, exibido na Figura 12, foram necessários 377 dias, com uso máximo da droga u3 (lembrando que está é a que mais possui efeitos colaterais, devido a sua função de matar células). Apesar disto, o aumento maior foi no da droga u2, com a quantidade total aplicada sendo mais que três vezes maior que para o cenário anterior, o que mesmo considerando um aumento de 86 dias de tratamento, corresponde a um aumento muito considerável.

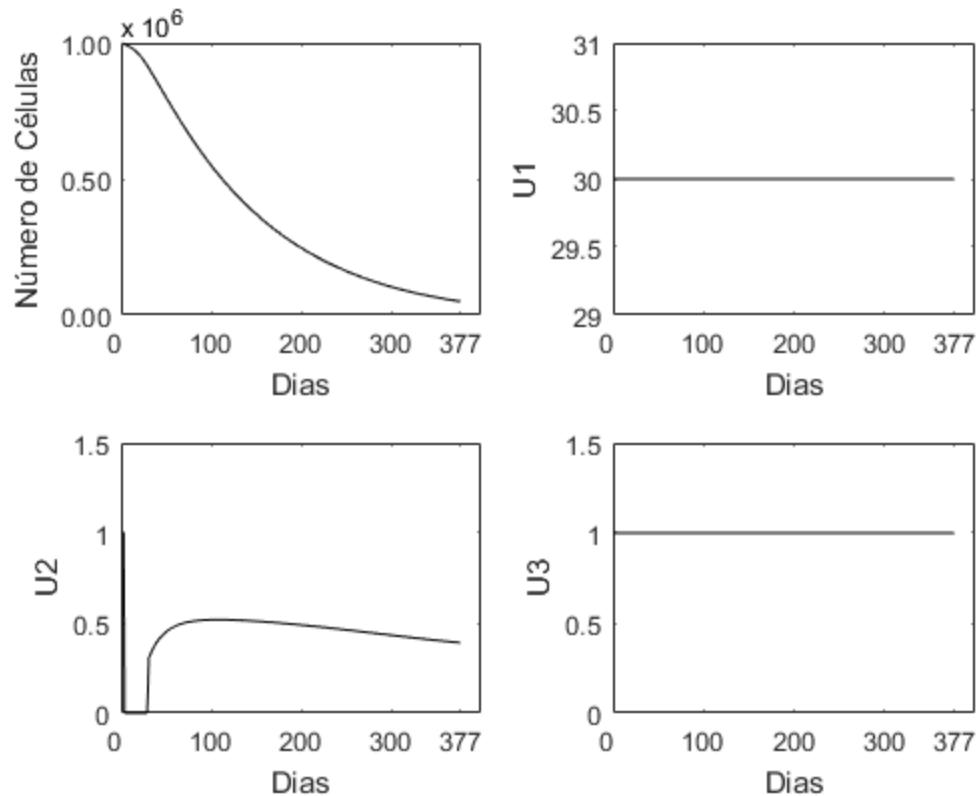


Figura 12 - Estratégia 1 - Cenário 2

Fonte: Autoria Própria

O terceiro e mais grave dos cenários, levou 437 dias para ser controlado, conforme Figura 12, correspondendo um tempo muito grande para uma doença tão agressiva quanto o LMA. Devido à grande quantidade de dias, o uso máximo da droga u3 e o uso de

aproximadamente 55% da dosagem máxima de u_2 durante boa parte do tratamento, percebe-se o alto custo necessário para se realizar este controle.

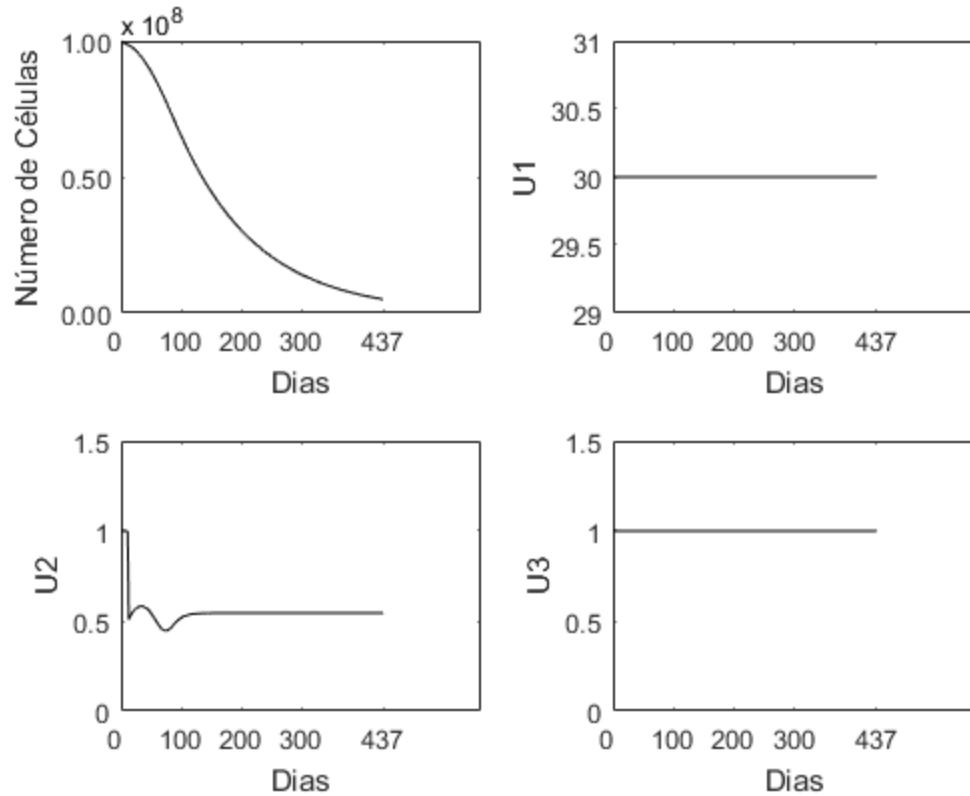


Figura 13 - Estratégia 1 - Cenário 3

Fonte: Autoria Própria

5.4.2 Segunda Estratégia - Periodização de u_2

A segunda estratégia, leva em consideração a periodização da segunda droga. A ideia é simples. Utiliza-se a droga u_2 por alguns dias, bloqueando a transferência de células de X_2 para X_3 para que haja um acúmulo maior de células em X_2 . Após estes dias, corta-se a aplicação a droga u_2 por uma quantidade pré-determinada de dias, permitindo que as células em X_2 possam voltar a migrar para X_3 , onde serão combatidas pela droga u_3 . Resumindo, a ideia é utilizar a droga u_2 para segurar uma quantidade maior de células e depois usar u_3 (que possui mais efeitos colaterais) para matar uma quantidade maior de células de uma vez.

Para estas simulações, houve a aplicação da droga u_2 por apenas 2 dias seguidos a cada 14 dias, isto é, um ciclo de 2 dias com aplicação da droga (com dose estabelecida por controle ótimo, com valor entre 0 e 1) e 12 dias sem qualquer dosagem ($u_2 = 0$). Estas

quantidades de dias com e sem dosagem foram obtidas por meio de experimentação. O resultado desta simulação pode ser vista na Figura 13.

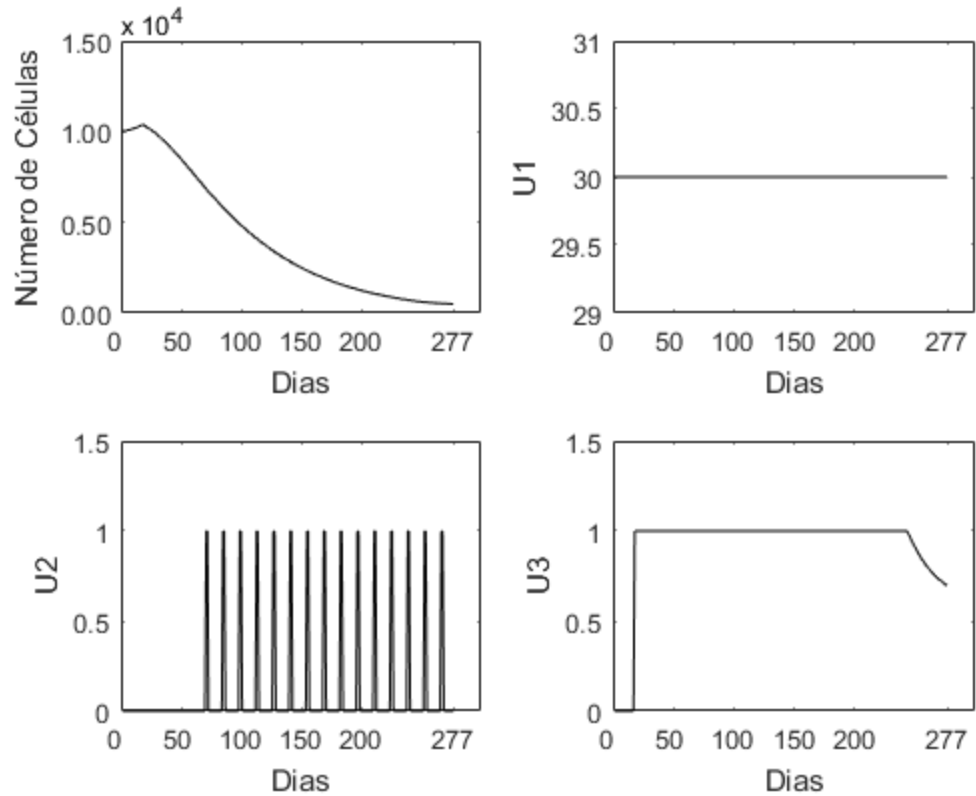


Figura 14 - Estratégia 2 - Cenário 1

Fonte: Autoria Própria

Note que para o primeiro cenário já houve uma melhora. Levou-se 277 dias para se alcançar o critério desejado, o que representa 14 dias a menos que a estratégia 1 aplicada no mesmo cenário. Outro fator relevante é o uso da droga. Com a periodização, foram necessários apenas 60% da quantidade da droga de tipo u2, se comparado a primeira estratégia. A droga u3 também teve redução considerável, sendo utilizada 11% a menos da quantidade do primeiro cenário. Já a droga u1, apesar de seu valor ser fixado, seu custo total acabou sendo menor também, devido a redução de dias de uso.

Vale ressaltar o comportamento adotado pelo controle com a periodização. Nos primeiros dias de tratamento, mesmo quando o uso da droga u2 não estava bloqueado, seu comportamento foi o mesmo que no primeiro cenário, com uma dosagem igual a zero, o que era esperado, visto não ter ocorrido qualquer alteração nos parâmetros de obtenção do controle. Após o período inicial o controlador começou a exigir dosagem máxima de u2 nos dias em que

a droga não estava bloqueada, buscando compensar os dias em que estava bloqueada. Ainda assim, o controle obteve um melhor desempenho, com tratamento mais rápido e uso (e conseqüentemente custo) menor de todas as drogas.

As melhorias ficaram ainda mais significativas para os cenários 2 e 3, com redução ainda mais drástica na quantidade de dias necessários para o tratamento, bem como a quantidade de cada droga utilizada. As Figuras 15 e 16 representam, respectivamente, estes cenários.

Figura 15 - Estratégia 2 - Cenário 2

Fonte: Autoria Própria

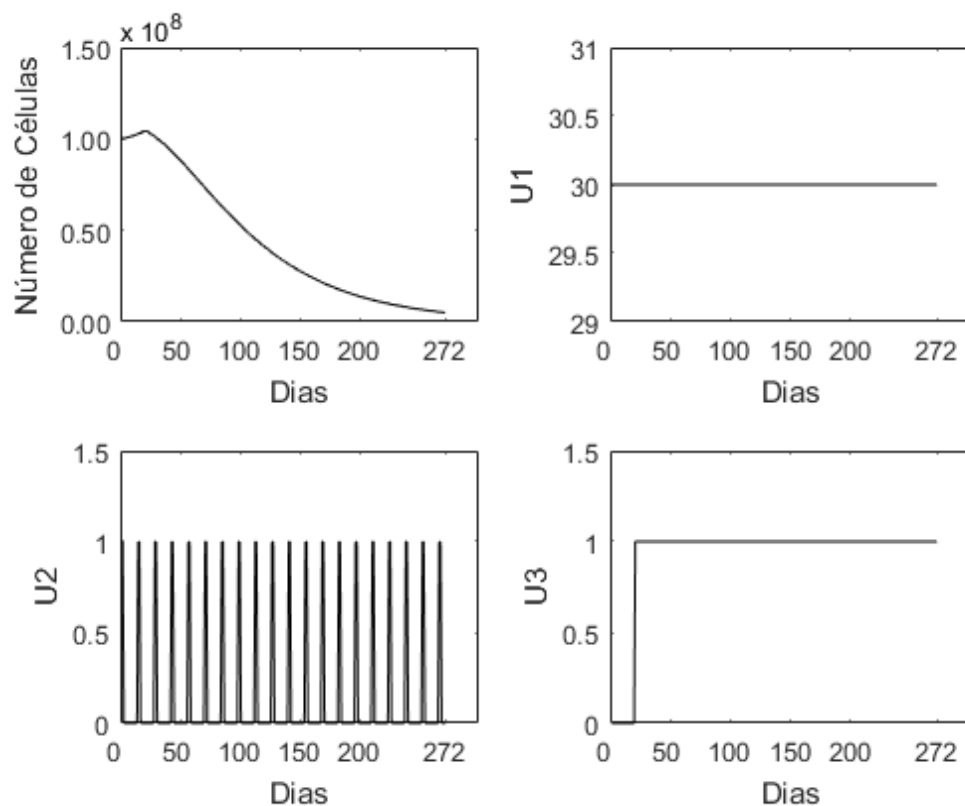


Figura 16 - Estratégia 2 - Cenário 3

Fonte: Autoria Própria

5.4.3 Terceira Estratégia - Diminuição do primeiro elemento da matriz R

A terceira estratégia é similar a primeira, diferenciando-se apenas pela alteração da matriz R. Esta alteração se dá para o primeiro elemento da matriz R, que será alterado de 30^{-2} para 30^{-1} . Apesar do fato de se ter fixado a droga u1 em 30, o valor da matriz R referente a

mesma possui efeitos sobre a matriz K e conseqüentemente sobre o comportamento das demais drogas.

Para os primeiros dois cenários, o comportamento foi idêntico. O tratamento levou a mesma quantidade de dias e o uso de cada medicamento foi igual ao dos seus cenários correspondentes na primeira estratégia (vide Figuras 17 e 18).

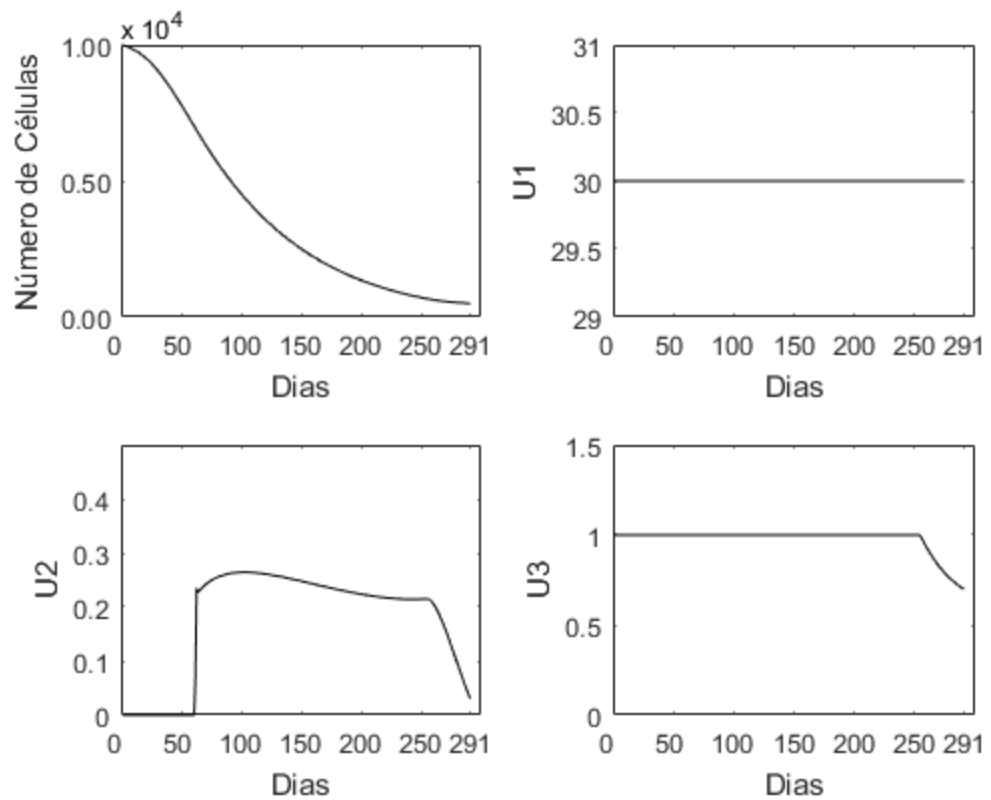


Figura 17 - Estratégia 3 - Cenário 1

Fonte: Autoria Própria

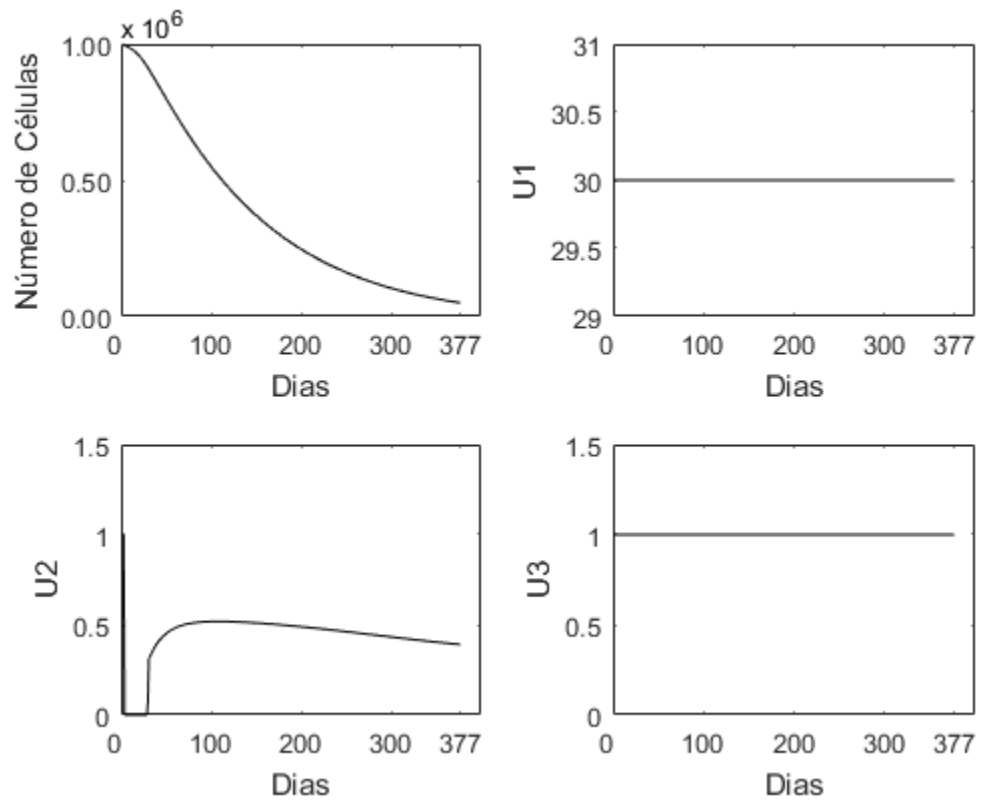


Figura 18 - Estratégia 3 - Cenário 2
 Fonte: Autoria Própria

Já ao analisar o terceiro cenário, observa-se que houve uma pequena, mas importante melhoria com a redução de 15 dias no tratamento, bem como no uso dos três medicamentos. A Figura 19 exhibe esse resultado.

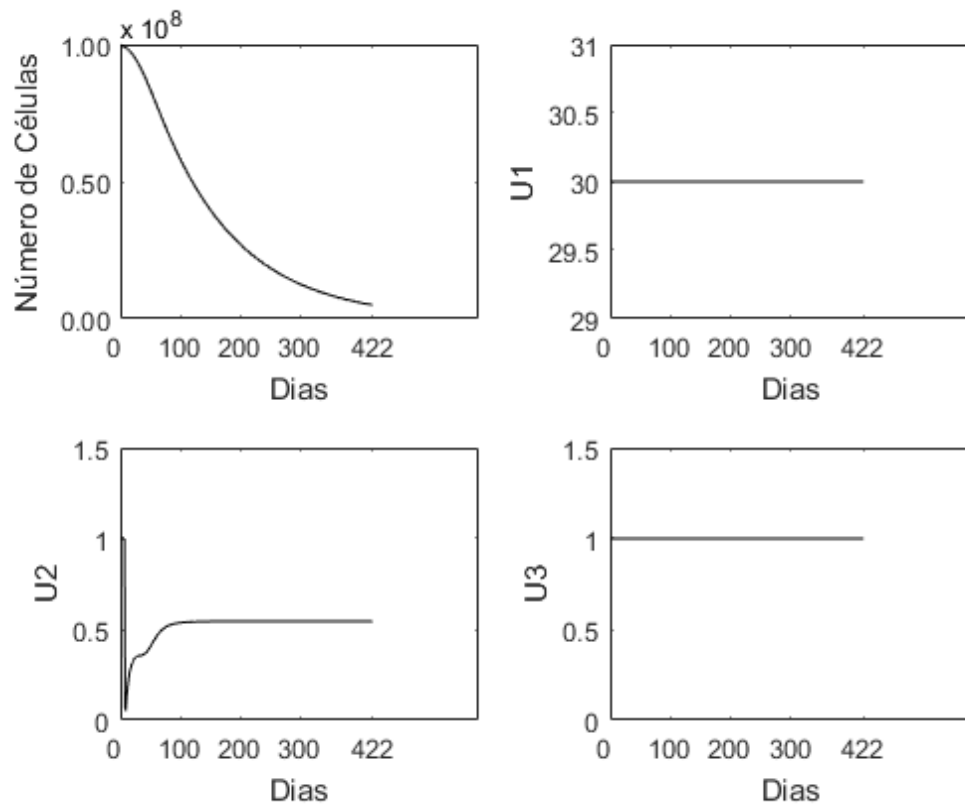


Figura 19 - Estratégia 3 - Cenário 3
 Fonte: Autoria Própria

5.4.4 Quarta Estratégia - Junção

A quarta estratégia consiste na junção das estratégias 2 e 3, apresentadas anteriormente, buscando juntar as melhorias observadas.

Como não houve alterações na terceira estratégia para os dois primeiros cenários, nesta também não houve, mantendo-se a quantidade de dias e uso dos remédios da segunda estratégia apenas, conforme pode ser visto nas Figuras 19 e 20.

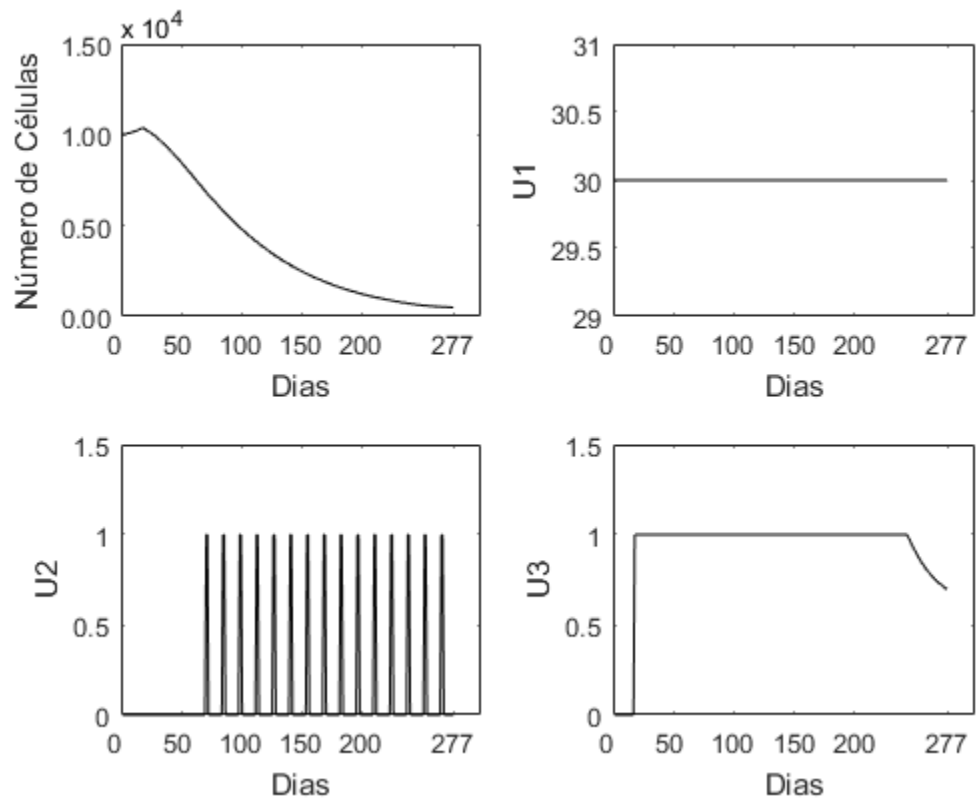


Figura 20 - Estratégia 4 - Cenário 1
 Fonte: Autoria Própria

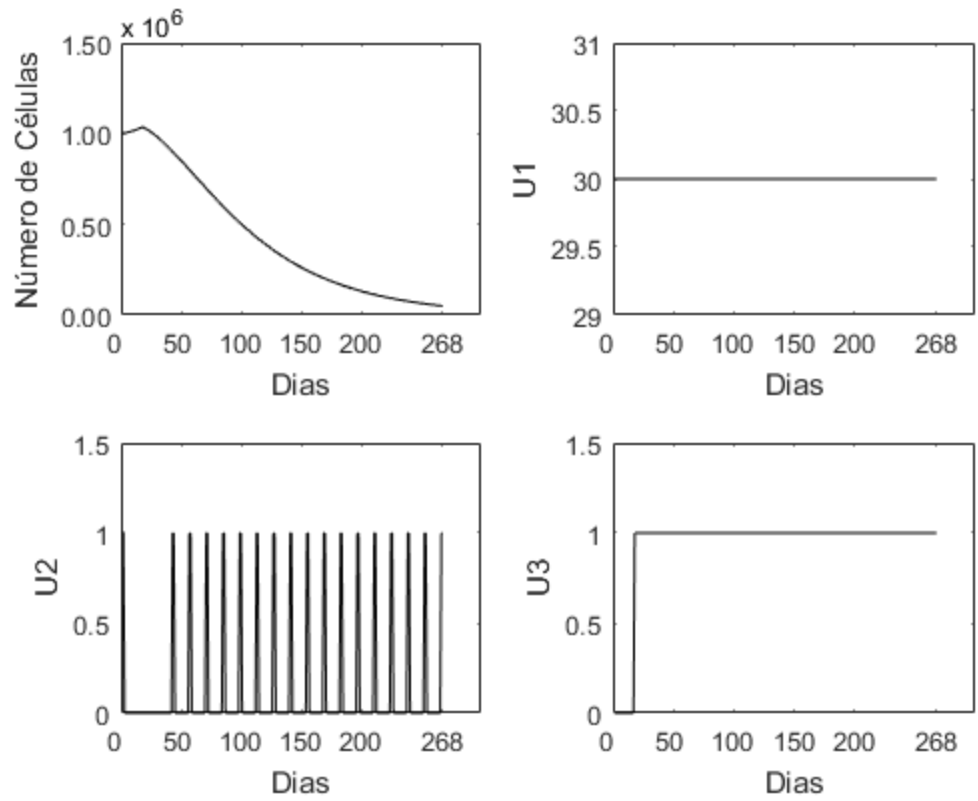


Figura 21 - Estratégia 4 - Cenário 2
 Fonte: Autoria Própria

Já para o terceiro cenário, que obteve melhorias tanto com a segunda quanto com a terceira estratégia, se comparado à primeira, os efeitos da junção foram ainda melhores, levando apenas quatro dias a mais para o tratamento do que o segundo cenário com os mesmos parâmetros.

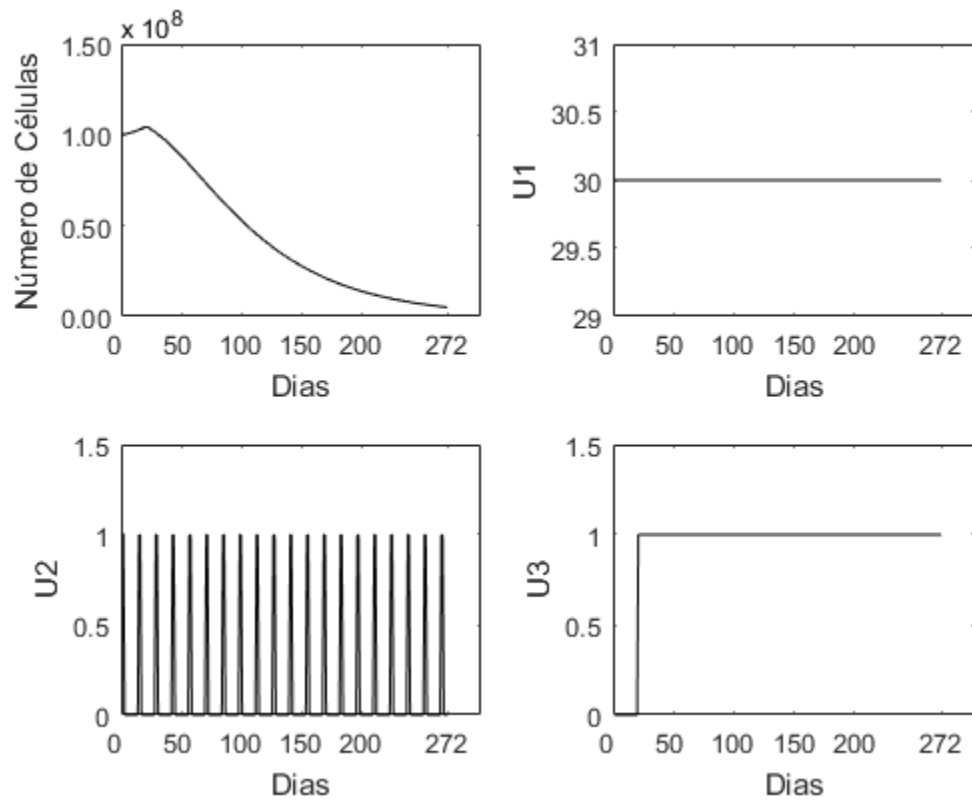


Figura 22 - Estratégia 4 - Cenário 3
Fonte: Autoria Própria

Na tabela 1 é possível verificar o desempenho das estratégias propostas.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
Estratégia 1	291 dias	377 dias	437 dias
Estratégia 2	277 dias	268 dias	272 dias
Estratégia 3	291 dias	377 dias	422 dias
Estratégia 4	277 dias	268 dias	277 dias

Tabela 1 - Comparação das estratégias

6. CONCLUSÕES

As dificuldades de se modelar matematicamente um sistema biológico, ainda mais um tão complexo como o do avanço de uma doença no ser humano, são muitas, especialmente para pessoas de outras áreas. Foi necessário um estudo extenso abrangendo desde pontos mais básicos como as células e seu ciclo mitótico até questões mais complexas como o funcionamento da doença em si, seu combate, tipos de drogas utilizadas, seus funcionamentos e efeitos, além do controle ótimo em si.

Quase toda a literatura de biologia e medicina necessária para o entendimento destas questões requer uma base considerável de conhecimento prévio específico na área de biologia, além do fato de quase toda esta literatura não ser voltada para a matemática.

Um ponto importante é que o modelo se mostrou não linear, e o LQR foi desenvolvido para aplicação em sistemas lineares. Outro ponto a se destacar é a limitação do controle em si. Por se tratar de dosagens de remédios, não é possível um controle negativo, o que muitas vezes foi exigido pela política ótima de controle.

Apesar de todas as dificuldades encontradas, o resultado certamente foi positivo. A aplicação do LQR num sistema não-linear se mostrou possível para o modelo desenvolvido, ainda que tenha sido necessária uma adaptação do cálculo das matrizes K e B , sendo possível controlar o sistema instável, em muitos casos em menos de um ano, ainda que com a limitação nas variáveis de controle.

Ficou demonstrada a possibilidade teórica de se aplicar o controle ótimo ao tratamento do LMA, o que com um estudo mais aprofundado, com novas estratégias de aplicação e formas de se obter matrizes Q e R mais adaptadas a cada caso, pode tornar-se uma área bem proeminente e rica em possibilidades, especialmente com uma pesquisa interdisciplinar com a área médica.

Para pesquisas futuras envolvendo o que foi proposto neste trabalho, destaca-se a importância de se encontrar uma forma para se obter matrizes Q e R de forma a melhorar ainda mais o desempenho do controle. Outro ponto de interesse é a interdisciplinaridade com pesquisadores da área de medicina, biologia e farmacologia, de forma a aprimorar não só o modelo da progressão da doença como do efeito de cada remédio, podendo até mesmo estabelecer dosagens de medicamentos específicos como alguns dos citados, bem como incluir mais diretamente os efeitos colaterais dos mesmos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] SIVAN, R.; KWAKERNAAK, H. **Linear Optimal Control Systems**. New York: John Wiley Sons, 1972.
- [2] WILAMOWSKI, B. M.; IRWIN, J. D. **The Industrial Electronics Handbook, Control and Mechatronics**. Boca Raton: Taylor Francis Group, 2011.
- [3] OGATA, K. **Modern Control Engineering**. 1. ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 1970.
- [4] LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: SINTOMAS, TRATAMENTOS E CAUSAS. Disponível em: <<http://www.minhavidacom.br/saude/temas/leucemia-mieloide-aguda>>. Acesso em: 13 abr. 2016.
- [5] RENNEKER, M. **Understanding Cancer**. Palo Alto: Bull Publishing, 1988.
- [6] HARRISON, T. R. **Principles of Internal Medicine**. Tokyo: McGraw-Hill Kogakusha, 1980.
- [7] SWIERNIAK, A.; POLANSKI, A. **Some Control Problems for Simplest Differential Models of Proliferation Cycle**. Rome: European Control Conference, 1995
- [8] BRIAN, A.; MOORE, J. B. **Linear Optimal Control**. New Jersey: Prentice Hall, 1971.
- [9] BIOLOGIA CELULAR. Disponível em: <<http://biologia-celular.info/>>. Acesso em: 17 jan. 2016.
- [10] AS CÉLULAS CONSTITUEM OS SERES VIVOS. Disponível em: <<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Corpo/Celula.php>>. Acesso em: 17 jan. 2016.
- [11] BIOLOGIA DA CÉLULA. Disponível em: <<http://www.sogab.com.br/floresdias/biologiaceelular.htm>>. Acesso em: 17 jan. 2016.
- [12] TODA BIOLOGIA. Disponível em: <<http://www.todabiologia.com/citologia/mitose.htm>>. Acesso em: 12 fev. 2016.
- [13] PHASES OF THE CELL CYCLE. Disponível em: <<https://www.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/mitosis/a/cell-cycle-phases>>. Acesso em: 13 fev. 2016
- [14] INTERFASE E MITOSE. Disponível em: <<https://sites.google.com/site/divisaoelular/mitose-2>>. Acesso em: 13 fev. 2016.
- [15] NATIONAL CANCER INSTITUTE em: <<http://www.cancer.gov/>>. Acesso em: 21 mar. 2016.

- [16] INSTITUTO ONCOGUIA. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/>>. Acesso em: 21 abr. 2016.
- [17] CANCER RESEARCH UK. Disponível em: <<http://www.cancerresearchuk.org/>>. Acesso em: 25 mar. 2016.
- [18] MEDICINA GERIÁTRICA. Disponível em: <<http://www.medicinageriatrica.com.br/2012/12/23/leucemias-leucemia-mieloide-aguda/>>. Acesso em: 02 mai. 2016.
- [19] LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY. Disponível em: <<https://www.lls.org/leukemia>>. Acesso em: 25 abr. 2016.
- [20] MEDICINE NET. Disponível em: <<http://www.medicinenet.com/leukemia/article.htm>>. Acesso em: 25 abr. 2016.
- [21] NHS CHOICES. Disponível em: <<http://www.nhs.uk/conditions/Leukaemia-acute/Pages/Introduction.aspx>>. Acesso em: 02 mai. 2016.
- [22] LEUKAEMIA FOUNDATION. Disponível em: <<http://www.leukaemia.org.au/blood-cancers/leukaemias/acute-myeloid-leukaemia-aml>>. Acesso em: 03 mai. 2016.
- [23] MAYO CLINIC. Disponível em: <<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-myelogenous-leukemia/basics/definition/con-20043431>>. Acesso em: 03 mai. 2016.
- [24] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em 25 mar. 2016
- [25] CONTROLE ÓTIMO PARA O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DA LEUCEMIA. Disponível em: <<http://www.bibl.ita.br/xiiencita/ELE-01.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2016.
- [26] DAVIS, M.H.A.; VINTER, R. B. **Stochastic Modelling and Control**. London: Chapman & Hall, 1981.
- [27] OTIMIZAÇÃO. Disponível em: <<http://www.ele.ita.br/~jackson/ees512011/otimizacao.pdf>>. Acesso em: 19 oct. 2016.
- [28] HEMOGRAMA – ENTENDA OS RESULTADOS. Disponível em: <<http://www.mdsau.de.com/2009/11/hemograma.html>>. Acesso em: 22 oct. 2016.
- [29] CALCULE SEU VOLUME SANGUÍNEO. Disponível em: <<http://www.prosangue.sp.gov.br/calculo/Default.aspx>>. Acesso em: 22 oct. 2016.