

CONTROLE DETERMINÍSTICO DE TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida pela Sr. Michel Iskin da Silveira Costa e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 22 de dezembro de 1993

Prof. Dr. Rodney C. Bassanezi
Orientador

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências em Matemática Aplicada.

IMECC – UNICAMP

CONTROLE DETERMINÍSTICO DE TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS

Michel Iskin da Silveira [Costa ⁿ/818

Orientador: *Prof. Dr. Rodney C.* ^{Carlos} [Bassanezi *†*

IMECC – UNICAMP

1993

Agradecimentos

A Rodney C. Bassanezi e José L. Boldrini, ao Laboratório Nacional de Computação Científica, ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior, à Lourdes pela digitação dessa dissertação.

Meus agradecimentos pelo apoio e participação na consecução deste trabalho.

Resumo

Este trabalho vem propor estratégias de tratamentos quimioterápicos que têm como objetivo minimizar o tamanho da população de células tumorais – composta de células resistentes e sensíveis ao fármaco – e a toxidez decorrente da aplicação do fármaco. Para este fim foi utilizada a teoria de Controle Ótimo Determinístico, levando em consideração funções genéricas de crescimento celular. Os resultados mostraram que a aplicação de concentração máxima do fármaco é uma estratégia presente em todos os casos analisados, sendo a única estratégia ótima em certos casos. Tratamentos cuja aplicação de fármaco depende da população de células tumorais também mostraram ser ótimos em alguns casos, ao passo que a alternância de concentração máxima e repouso mostrou ser subótima em certas circunstâncias ou uma estratégia alternativa na falta de soluções ótimas.

Abstract

A system of differential equations for the control of tumor cells growth in a cycle-nonspecific chemotherapy is presented. Drug resistance and toxicity are also taken into account. The aim of the control is to minimize the final tumor level and the toxicity. The analysis resorted to the Optimal Control Theory and the results showed that maximum drug concentration featured in all treatments – in some cases it was the sole optimal strategy. Treatments dependent on tumor level were also optimal whereas alternating maximum drug concentration and rest periods proved to be suboptimal or an alternative strategy when there is no optimal solution.

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introdução | i |
| Capítulo 1. Controle Ótimo Aplicado a Tratamentos Quimioterápicos 1 | |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Efeitos do Fármaco no Crescimento Tumoral | 4 |
| 3. Critérios de Performance do Fármaco | 5 |
| 4. Problema de Controle Ótimo Determinístico em Quimioterapia | 7 |
| Capítulo 2. Tratamentos Quimioterápicos Ótimos com Resistência ao Fármaco e Limite de Toxidez | 8 |
| 1. Introdução | 8 |
| 2. Modelos de Crescimento Tumoral Submetido a Tratamento Quimio- terápico | 9 |
| 3. Discussão | 17 |
| Capítulo 3. Tratamentos Quimioterápicos Ótimos com Resistência ao Fármaco, Efeito de Saturação e Toxidez | 19 |
| 1. Introdução | 19 |
| 2. Efeito de Saturação da Droga | 20 |
| 3. Efeito da Saturação no Caso Malthusiano | 26 |
| 4. O Caso Logístico | 32 |
| 5. Discussão | 32 |
| Capítulo 4. Tratamentos Quimioterápicos Ótimos com Resistência ao Fármaco e Cinética do Fármaco | 34 |
| 1. Introdução | 34 |
| 2. Um Modelo Matemático com a Cinética da Droga | 35 |
| 3. O Caso Malthusiano | 39 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4. Um Caso Mais Geral | 40 |
| 5. Discussão | 48 |
| Capítulo 5. Tratamentos Quimioterápicos com Resistência ao Fármaco e Nível de Células Normais como Limite de Toxidez | 50 |
| 1. Introdução | 50 |
| 2. Quimioterapia com Células Normais | 50 |
| 3. Tratamentos Alternativos no Caso Malthusiano | 56 |
| 4. Discussão | 63 |
| Conclusão | 66 |
| Apêndice A. | 69 |
| Apêndice B. | 70 |
| Referências | 71 |

Introdução

Muito esforço tem sido despendido nos últimos tempos com o objetivo de alcançar a cura ou, pelo menos, o controle do crescimento de células cancerígenas. Dois dos métodos comumente utilizados para isto são quimioterapia e radioterapia. O primeiro consiste na injeção de uma droga específica no corpo do paciente a fim de eliminar as células cancerígenas. O segundo método elimina as células cancerígenas através de irradiações. Em ambos os casos é comum fazer-se uso do chamado tratamento fracionado, qual seja, a droga ou irradiação são aplicadas em intervalos de tempo e com dosagem pré-determinados. A determinação desses dois itens, frequência de aplicação da droga e dosagem, fatores essenciais ao êxito do tratamento, geralmente são obtidos através de modelos bioestatísticos que, por sua vez, utilizam o conceito de fração de sobrevivência. Uma melhor compreensão dos efeitos do tratamento nas células cancerígenas levou à complexificação desses modelos (ver Swan [27] para uma resenha desses modelos).

Contudo, recentemente, no tocante à quimioterapia, a injeção contínua de droga (que na prática é exequível através de bombas portáteis [9]) tem apresentado vantagens sobre o tratamento fracionado e isso se constata pelo aumento de expectativa de vida do paciente, bem como a redução da toxidez e de outros efeitos colaterais da quimioterapia.

À luz desse fato, Swan e Vincent [33] propuseram pela primeira vez que o problema da escolha de um tratamento quimioterápico fosse modelado por intermédio de um problema em Controle Ótimo Determinístico. Para isso, a dinâmica das células sob efeito da droga foi modelada por um sistema dinâmico (no caso, uma equação diferencial ordinária) e a esse sistema foi atribuída uma performance a ser minimizada (no caso, a quantidade de droga injetada no paciente). Em outras palavras, o problema poderia ser formulado da seguinte maneira: qual deve ser o tratamento (isto é, de que maneira deve-se efetuar a injeção de droga) a fim de que num determinado intervalo de tempo o tumor atinja um nível pré-fixado e a concentração de droga injetada seja a menor possível, dado que o número de células tumorais evolui conforme um comportamento pré-determinado. Vários trabalhos foram publicados nesta área, abrangendo diversas dinâmicas de células tumorais e diversos critérios (ver Swan [32]).

Dentro deste contexto, este trabalho tem como objetivo propor políticas ou estratégias de tratamentos quimioterápicos, quando as células tumorais obedecem a uma

certa classe de funções de crescimento e possuem a propriedade de desenvolver resistência espontânea ao efeito da droga como resultado de uma mutação que consiste na troca permanente de material genético. A importância da resistência bioquímica reside no fato de que é uma das principais causas de fracasso dos tratamentos quimioterápicos. Apesar de sua importância, poucos foram os trabalhos que incluíram explicitamente esta resistência em suas modelagens no contexto de Controle Ótimo (ver Swan [32] para resistência induzida pela droga, Martin et al. [16] para resistência espontânea).

A abordagem da resistência celular neste trabalho segue as idéias propostas por Skipper [23] e a modelagem da evolução das células tumorais incluindo a resistência, é baseada no trabalho de Vendite [35], onde é feita uma análise do comportamento do tumor sob a atuação de alguns tipos de tratamento quimioterápico, com intuito de se obter a minimização das células tumorais.

O objetivo deste trabalho é encontrar um (ou mais) tratamento que satisfaça ao critério pré-estabelecido de minimização das células tumorais e da quantidade de droga injetada no paciente, isto é, minimização da toxidez. Nos casos em que não foi possível determinar tratamentos ótimos, procuramos fazer comparações entre tratamentos plausíveis (sugeridos pela lei de controle). É importante ressaltar que os modelos utilizados neste trabalho são de natureza qualitativa, objetivando determinar a natureza qualitativa de uma possível estratégia ótima para o tratamento quimioterápico. Portanto, os resultados obtidos dizem respeito ao comportamento do tumor sob efeito do tratamento proposto, sem no entanto, especificar valores numéricos aos parâmetros do modelo.

Separamos em capítulos a análise de cada modelo estudado:

No capítulo 1 são apresentadas as etapas de modelagem do problema de tratamento quimioterápico em termos de Teoria de Controle Ótimo que foram utilizadas no decorrer do trabalho. Consistem na formulação matemática do crescimento tumoral sem a presença da droga, do efeito da droga nas células tumorais e por fim, na formulação dos critérios a serem seguidos pelo tratamento.

Em posse do material coletado no capítulo 1, passa-se à resolução do problema de Controle Ótimo nos capítulos subsequentes, onde a resolução consiste em encontrar um tratamento quimioterápico ótimo que satisfaz um determinado critério. Uma característica comum a todos os problemas abordados neste trabalho é a resistência celular espontânea ao efeito da droga.

Na parte final do trabalho (conclusão) fizemos uma análise comparativa entre os tratamentos propostos nos capítulos anteriores com intuito de esclarecer as causas das diferenças existentes entre os tratamentos. Desta forma, pretendemos delinear algumas características qualitativas de tratamentos quimioterápicos a serem possivelmente utilizadas na determinação de tratamentos quimioterápicos ótimos em modelos mais complexos.

Finalmente alguns esclarecimentos sobre o sistema de referência e termos técnicos adotados neste trabalho: as expressões matemáticas estão numeradas de acordo com o capítulo em que se encontram; os teoremas, lemas e proposições estão numerados de acordo com as suas respectivas ordens de aparição dentro de cada capítulo, independente da numeração deste. Por isso as referências a estes itens entre capítulos são do tipo, lema \star do capítulo $\star\star$, etc; os termos droga e fármaco são usados indistintamente.

Em relação ao tema proposto procuramos fazer um levantamento bibliográfico exaustivo dentro das possibilidades oferecidas em nosso ambiente de pesquisa. De qualquer modo, por precaução, os trabalhos foram enviados para publicação em revistas especializadas, sendo que um deles (referente ao capítulo 2) já foi publicado no IMA - Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology e o capítulo 3, com sua revisão aceita, está para ser publicado na mesma revista. Os capítulos 4 e 5 foram submetidos à revista Mathematical Biosciences. Esta foi a forma encontrada para garantirmos sua originalidade e relevância.

Capítulo 1

Controle Ótimo Aplicado a Tratamentos Quimioterápicos

Um número crescente de trabalhos clínicos em quimioterapia têm tratado da injeção contínua de fármaco na região tumoral-designada por quimioterapia "regional". A terapia apresenta vantagens dentre as quais pode-se citar o aumento da expectativa de vida do paciente, redução da toxicidade e de outros efeitos colaterais da quimioterapia.

As técnicas da teoria de controle ótimo em engenharia parecem prover uma abordagem adequada para examinar os modelos teóricos que lidam com injeção contínua de fármaco. O intuito desta abordagem é determinar uma (ou várias) "estratégias" ótimas de injeção de fármaco. No decorrer do trabalho define-se mais precisamente o que significa o termo "estratégia" ótima.

A fim de fundamentar o emprego do controle ótimo na quimioterapia, apresentamos brevemente no presente capítulo os seguintes aspectos do problema: Modelos de Crescimento Tumoral, Efeitos do Fármaco no Crescimento Tumoral, Critérios de Performance do Fármaco.

Esses tópicos serão desenvolvidos a seguir.

1. Modelos de Crescimento Tumoral

Para se usar a teoria de controle ótimo é necessário um modelo matemático que descreva o crescimento das células tumorais. A escolha de tal modelo é um processo delicado, já que os modelos existentes são oriundos de estudos empíricos ou ajuste de curvas, ou teóricos, ainda não conclusivos.

Neste trabalho os modelos matemáticos consistirão em equações diferenciais ordinárias onde a variável dependente será o número de células tumorais e a variável independente será o tempo. Frequentemente, os parâmetros envolvidos nas equações só podem ser calculados através do ajuste do modelo aos dados reais do tumor.

A seguir descrevemos brevemente os principais modelos simplificados de crescimento celular.

Modelo de Gompertz

O crescimento tumoral segundo Gompertz é dado pela seguinte equação diferencial ordinária:

$$\frac{dL}{dt} = -\alpha L \ln\left(\frac{L}{\theta}\right) \quad L(0) = L_0 \quad (1.1)$$

onde $L(t)$ é o número total de células e θ o valor de saturação do tumor, i.e., quando $\dot{L} = 0$, e α uma constante com dimensão tempo^{-1} . Simpson-Herren e Lloyd [22] usam a equação de Gompertz para descrever nove tipos de tumor experimental, e uma aplicação clínica é dada em Sullivan e Salmon [25] para a cinética do crescimento do tumor em Meloma IgG múltiplo. Swan [32] argumenta que não há consenso quanto à medição do nível de saturação θ . Discussões sobre a aplicação e simulação do modelo de Gompertz em Meloma múltiplo podem ser encontrados em Aroestry et al. [2]. Outras referências sobre a aplicação do modelo de Gompertz são dadas em Swan [32] (p. 240).

Entretanto, vários autores (Zietz e Nicolini [38], Eisen [10]) argumentam que não existe um embasamento para o uso convencional do modelo de Gompertz, sendo sua aceitação geral e uso, uma representação conveniente.

A equação de Gompertz pode ser integrada através da transformação de variáveis $y = \ln\left(\frac{\theta}{L}\right)$, gerando

$$L(t) = L(0) \exp\left[\frac{A_0}{\alpha}(1 - \exp(-\alpha t))\right]$$

onde $A_0 = \alpha \ln\left(\frac{\theta}{L(0)}\right)$. A população tende assintoticamente a $L(0) \exp\left(\frac{A_0}{\alpha}\right)$ quando $t \rightarrow \infty$.

Modelo Logístico

A equação diferencial

$$\frac{dL}{dt} = aL - bL^2 \quad L(0) = L_0 \quad (1.2)$$

é conhecida por equação logística. Rashevsky [19] parece ter sido o primeiro a utilizá-la em pesquisa de tumores cancerígenos. A sua derivação resultou das suposições de crescimento exponencial e inibição mútua do crescimento - características biológicas plausíveis. O mecanismo biológico responsável pela desaceleração em (1.2) é a inibição mútua ou de

massa do crescimento. De Wys [8] discute a característica do retardamento do crescimento do tumor com o aumento da massa deste.

Outra maneira de analisar (1.2) é a seguinte: o termo a representa o excesso da taxa de nascimento sobre a taxa de mortalidade. Supondo que o fator limitante seja a presença de uma substância tóxica ou inibitória de crescimento e que ela se difunda livremente no meio celular, uma dada célula detecta o efeito tóxico acumulativo de todas as L células. Então, o efeito tóxico sobre uma célula é proporcional a L e assim o efeito total sobre as L células é L vezes o efeito sobre uma célula, e portanto, proporcional a L^2 , o que sugere o termo bL^2 .

Extensão do modelo logístico

Um modelo mais abrangente que o logístico é proposto a seguir:

$$\frac{dL}{dt} = aL - bL^\gamma \quad L(0) = L_0 \quad (1.3)$$

Quando $1 < \gamma < 2$ a curva gerada por (3) é rapidamente crescente e pode ser apropriada à modelagem de tumores que possuem crescimento rápido, como leucemia aguda e linfoma. Para valores de $\gamma > 2$, as curvas são apropriadas para tumores de crescimento lento (exs., adenocarcinoma do cólon e pulmão).

Modelo de Cox-Woodbury-Meyers

Este modelo consiste na seguinte equação diferencial

$$\frac{dL}{dt} = [\alpha L / (1 + \beta L)] - \gamma L \quad L(0) = L_0 \quad (1.4)$$

onde α, β, γ são constantes e L o número de células do tumor em cada instante t . Este modelo foi confrontado com os dados obtidos em animais, mas seu resultado foi positivo somente na média e não no plano individual dos experimentos. Infelizmente o modelo não foi ajustado para nenhum caso de dados humanos.

Segundo Swan [27], α é a taxa intrínseca de crescimento do tumor quando todas as células estão em fase; β é um parâmetro que dá a medida da taxa de secreção celular de uma molécula inibitória, seu volume de distribuição e sua taxa de degradação ou excreção. A morte de células tumorais é representada pelo termo γL . A solução de (1.4) tende a $L^* = \frac{\alpha - \gamma}{\beta \gamma}$.

2. Efeitos do Fármaco no Crescimento Tumoral

Uma possível maneira de se modelar a taxa de mortalidade das células sob efeito do fármaco é acrescentar um termo de perturbação do crescimento tumoral nas equações do item anterior:

Efeito Linear

$$h = kuL . \quad (1.5)$$

Este efeito está relacionado com o conceito "log-kill" desenvolvido por Skipper et al. [24], que sugere que a taxa de mortalidade devido ao fármaco depende da concentração deste no local onde reside o tumor e dada uma dosagem de droga, esta elimina uma fração constante das células, independente do seu tamanho populacional. A representação deste efeito é dada por (1.5), onde k é uma quantidade com dimensão tempo^{-1} e concentração $^{-1}$ e u é a concentração de droga no tumor.

Informação sobre a concentração $u(t)$ não é imediatamente disponível e portanto, uma suposição propõe que $u(t)$ seja aproximada pela concentração da droga injetada no paciente. A hipótese do efeito linear parece não ter sido testada em tumores clínicos, onde a resistência à droga pode induzir um decréscimo do fator de eliminação das células.

Efeito de Saturação

Este efeito é baseado nas seguintes propriedades básicas: se o efeito da droga pode ser medido continuamente num indivíduo, então, ao passo que a concentração da droga aumenta sem limite, o seu efeito deve tender a um valor máximo. Por outro lado, quando não há droga, o efeito é nulo. Uma possível representação para este tipo de saturação pode ser da forma:

$$h = \frac{K_1 u}{K_2 + u}$$

onde K_1 e K_2 são constantes positivas e u a concentração do fármaco. Justificativas para seu uso em aplicações *in vivo* podem ser encontradas em Holford e Sheiner [13].

É importante salientar neste ponto que supõe-se que haja uma mistura instantânea da droga com o plasma e que esta se desloca para o sítio tumoral sem retardo.

3. Critérios de Performance do Fármaco

Os critérios de performance vêm prover um significado formal à melhor maneira de se controlar um crescimento tumoral. Ou seja, quer-se controlar o crescimento através da realização de um certo critério. Para tornar a idéia mais clara, segue um exemplo: objetiva-se reduzir o tumor a um tamanho pré-determinado no menor tempo possível, isto é, o controle do crescimento tumoral tem que ser feito o mais rapidamente possível (critério). Outros exemplos poderiam ser fornecidos. Assim, o tipo de controle vai depender do critério a ser adotado.

Quantidade de Fármaco Injetada

Supondo-se que a concentração do fármaco no sítio tumoral seja aproximadamente igual a taxa de injeção do fármaco no instante t , $u(t)$, este critério pode ser formulado como

$$J = \int_0^T u(t) dt$$

onde T é a duração do tratamento. Este critério pode ser utilizado como indicador da toxicidade provocada pelo fármaco.

Número de Células Tumorais e Normais

A quimioterapia não só elimina células tumorais, como as normais também. Um critério seria a minimização das células tumorais, i.e.,

$$J_1 = L_1(t), \quad \text{ou equivalentemente,} \quad J_1 = \int_0^T \dot{L}_1(t) dt$$

ou maximização das células normais, i.e.,

$$J_2 = L_2(t), \quad \text{ou equivalentemente,} \quad J_2 = \int_0^T \dot{L}_2(t) dt .$$

É importante observar que num tratamento quimioterápico estes dois critérios são conflitantes (Zietz e Nicolini [38]).

Extensão do item anterior

Ao longo de um tratamento existe um custo, em termos da saúde do paciente, que se reflete na redução de células normais em decorrência da aplicação da droga (e

como consequência, uma maior suscetibilidade a infecções) e ao número elevado (devido à dinâmica de crescimento celular) de células tumorais.

Um critério similar ao anterior que leva em consideração este custo, requer a maximização do excesso de células normais acima do nível M_1 e a minimização de células tumorais abaixo de um nível M_2 . Critérios que levam em consideração estes fatores podem ser dados por:

$$J_1 = \int_0^T (L_1(t) - M_1) dt ;$$

$$J_2 = \int_0^T (L_2(t) - M_2) dt .$$

Critério envolvendo células tumorais e fármaco

Um critério envolvendo células tumorais e fármacos pode ser escrito da seguinte forma genérica:

$$J = \int_0^T (w(L) + \rho u^2) dt .$$

Esta escolha é motivada pelo fato de que o integrando deve conter contribuições da população $L(t)$ (veiculadas através do termo $w(L)$) e do fármaco $u(t)$. O segundo termo reflete um peso no custo do controle que pode ser penalizado infinitamente. Entretanto, Swan [26] argumenta que u^2 não possui um significado biológico plausível.

Caso especial do item anterior

Seja o critério

$$J = \int_0^T \left(\left(1 - \frac{L_d}{L} \right)^2 + \Theta_1 u^2 \right) dt .$$

A minimização deste funcional requer que o excesso de tumor acima do nível L_d (nível mínimo de tumor que pode ser diagnosticado) seja minimizado. Como o tratamento tem como um de seus objetivos diminuir as células tumorais, os clínicos argumentam que o tumor deveria ser reduzido ao nível L_d , uma vez que abaixo deste nível a sua medição não é mais possível. Swan [30] argumenta que a razão L_d/L é proposta para assegurar que as contribuições numéricas do primeiro termo não se sobreponham às do segundo termo.

Penalização linear para quantidade de droga e células tumorais

Swan [26] argumenta que deve haver um compromisso entre a droga injetada (toxidez) e o nível de células tumorais. Para isso, propõe uma forma linear de critério que penaliza a quantidade droga e o tamanho do tumor:

$$J = \int_0^T (au(t) + bL(t))dt \quad a, b > 0 .$$

Ao contrário do item anterior, neste caso os termos do funcional são lineares em u e L , não havendo objetivo de manter o tamanho do tumor em torno de um valor pré-fixado.

4. Problema de Controle Ótimo Determinístico em Quimioterapia

A obtenção de tratamentos quimioterápicos ótimos pode ser formulada como a solução do seguinte problema em Controle Ótimo Determinístico:

$$\text{Min}_u J(L, L_0, u)$$

sujeito a

$$\frac{dL}{dt} = g(L) - h(u)L \quad L(0) = L_0$$

onde g , h e J são escolhidos, dentre outras possibilidades, dos itens 1, 2 e 3 respectivamente.

O ferramental matemático utilizado neste trabalho para determinar a solução deste problema de Controle Ótimo Determinístico foi o Princípio do Mínimo de Pontryagin ([3], [4]).

Capítulo 2

Tratamentos Quimioterápicos Ótimos com Resistência ao Fármaco e Limite de Toxidez

1. Introdução

Em muitas situações práticas é necessário controlar o crescimento de certas populações usando alguma espécie de tratamento químico. Em quimioterapia, por exemplo, almeja-se controlar o número de células tumorais nos pacientes e por razões de segurança de saúde, deve-se recorrer a um uso adequado das drogas envolvidas. Entretanto, entre os vários aspectos que dificultam a obtenção de uma resposta satisfatória para este problema estão a falta de conhecimento detalhado acerca da eficácia das taxas de mortalidade induzidas pela droga, do processo de resistência celular à droga, e de modelos satisfatórios de crescimento celular.

A fim de tentar entender como estes aspectos estão relacionados, consideramos um modelo compartimental simplificado no qual as células tumorais a serem controladas são compostas de unidades sensíveis à droga e resistentes à droga, sendo esta resistência adquirida através de mutação espontânea a uma certa taxa. O aspecto da resistência é relevante visto que é considerado como um dos principais complicadores dos tratamentos quimioterápicos (ver Goldie et al. [11], Skipper [23]). O tratamento em si consistirá na injeção contínua de uma droga não-ciclo-específica (isto é, elimina as células cancerígenas independentemente da fase do ciclo de vida em que elas estiverem). O suporte clínico para o tratamento contínuo e suas vantagens sobre o tratamento com injeção discreta de droga podem ser encontrados em Dorr et al. [9] e Shepard et al. [21]. Swan & Vincent [33] elaboraram a primeira análise teórica que demonstrou a viabilidade, para tumores em seres humanos, de tratamentos quimioterápicos contínuos como alternativa para protocolos quimioterápicos usuais. Outros trabalhos clínicos a favor de tratamentos contínuos em quimioterapia são fornecidos por Swan [32]. O modelo será suficientemente genérico para compreender várias taxas de crescimento celular e mortalidade induzida pela droga que são utilizados na teoria de tratamentos quimioterápicos.

2. Modelo de Crescimento Tumoral Submetido a Tratamento Quimioterápico

Antes de exibir o modelo matemático de crescimento tumoral submetido a um tratamento quimioterápico que consideraremos neste capítulo, explicitaremos as hipóteses biológicas sob as quais ele será derivado:

a) o tumor é considerado como uma população de células que cresce de forma homogênea, isto é, não depende da posição da célula no interior do tumor.

b) o tumor consiste também de células resistentes à droga, cujo crescimento depende do tamanho de sua própria população, bem como do tamanho da população das células sensíveis. Este último tipo de dependência deve-se à mutação espontânea aleatória das células sensíveis, tornando-se resistentes durante a fase de mitose, que ocorre segundo uma probabilidade constante. Desta maneira, as células sensíveis não se tornam resistentes durante seu ciclo de vida; somente as suas células-filhas podem adquirir resistência à droga durante a mitose. Uma validação biológica deste tipo de resistência foi testada em experimentos “in vitro” com uma linhagem de células *T*-linfoblásticas CCRF-CEM. Uma descrição destes experimentos pode ser encontrada em Vendite [35].

c) a taxa de mortalidade induzida pela droga (número de células eliminadas por unidade de concentração da droga) é considerada como função das células sensíveis. Caso estas sejam mantidas num nível constante, a taxa de mortalidade induzida cresce linearmente com a concentração da droga.

O seguinte sistema é um possível modelo para o comportamento de células tumorais submetidas a um tratamento quimioterápico, quando as suposições anteriores são consideradas:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x f(y) + \alpha f(y)(y - x) , \\ \frac{dy}{dt} = y f(y) - u(t)g(y - x) , \\ x(0) = x_0 \quad , \quad y(0) = y_0 . \end{cases} \quad (2.1)$$

Neste contexto $t \geq 0$ representa o tempo; $y(t) \in \mathbb{R}$ é o número de células tumorais no instante t , $x(t) \in \mathbb{R}$ é o número de células resistentes à droga. Qualquer condição inicial (x_0, y_0) é tal que $x_0 < y_0$; $f(y)$ é a taxa de crescimento específica que pode depender ou não da população total de células; $0 < \alpha < 1$ é a fração por unidade de tempo das

células sensíveis que se tornam resistentes; $0 \leq u(t) \leq u_m$ é a concentração da droga no sítio tumoral (suposta limitada, i.e., $u_m < +\infty$); g é a taxa de mortalidade induzida pela droga por unidade de concentração da droga e é uma função das células sensíveis. As funções f e g são supostas de classe C^1 . O problema de Controle Ótimo, com tempo final livre, associado à dinâmica das células tumorais descrita por (2.1), consiste em encontrar um tempo $0 \leq t_f^* < +\infty$ e uma função de variação limitada $u^* : [0; t_f^*] \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $0 \leq u^*(t) \leq u_m$ em $[0, t_f^*]$.

u^* denotará a concentração ótima da droga no seguinte sentido:

$$J_c(u^*(\cdot), t_f^*) = \min\{J_c(u, t_f) \mid u \in BV[0, t_f], t_f > 0; 0 \leq u(t) \leq u_m\}. \quad (2.2)$$

(BV é o conjunto das funções de variação limitada), onde o funcional J_c é definido por

$$J_c(u, t_f) = y(t_f) + c \int_0^{t_f} u(t) dt. \quad (2.3)$$

O primeiro termo do funcional representa o número de células tumorais no fim do tratamento. O termo da integral denota a quantidade total de droga que atinge o sítio tumoral, indicando uma medida de toxidez. A constante c serve como um ajuste de dimensões e também como fator de penalização, isto é, quanto maior o valor de c , maior a penalização imposta à toxidez causada pela droga. Quando $c = 0$, o problema se reduz à minimização do número de células tumorais ao final do tratamento, em t_f^* .

No tocante às funções f e g que aparecem em (2.1), consideramos as seguintes suposições:

$$i) \quad f, g \text{ são de classe } C^1, \text{ satisfazendo } g(0) = 0, \quad g(s) > 0 \text{ e } g'(s) > 0 \text{ quando } s > 0. \quad (2.4)$$

$$ii) \quad \text{Existe } y_m > 0 \text{ tal que } f(y_m) = 0 \text{ e } f(y) > 0 \text{ para } 0 \leq y < y_m. \quad (2.5)$$

$$iii) \quad f(y) > 0 \text{ para } y \geq 0 \text{ e } g \text{ é globalmente Lipschitz.} \quad (2.6)$$

Em (2.4) as duas primeiras expressões relativas à função g indicam que o efeito da droga está relacionado com a existência de células sensíveis e $g'(s) > 0$ indica que o efeito da droga cresce à medida que a população de células sensíveis aumenta.

Em (2.5) supõe-se que o tumor cresce em função do seu próprio tamanho e que exista um nível populacional máximo (nível de saturação), y_m ; tal suposição está de acordo com todos os modelos propostos (cf. cap. 1).

Em (2.6) supõe-se que não exista um tamanho máximo para o tumor e que o incremento relativo da taxa de mortalidade induzida pela droga por unidade de concentração seja limitada.

Seja Ω um aberto de \mathbb{R}^2 definido por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{i) } \Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 < x, 0 < y, x < y\} \\ \quad \text{se as suposições (2.4) e (2.6) forem verdadeiras} \\ \\ \text{ii) } \Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 < x, 0 < y < y_m, x < y\} \\ \quad \text{se as suposições (2.4) e (2.5) forem verdadeiras.} \end{array} \right. \quad (2.7)$$

Com este conjunto de definições e suposições e usando o Princípio do Mínimo de Pontryagin (Athans & Falb [3], Kirk [4]), concluímos que o tratamento ótimo é do tipo “bang-off”; mais precisamente, provamos o seguinte teorema:

Teorema 1: *Sob as suposições (2.4), (2.6) e $x_0 < y_0$ ou as suposições (2.4), (2.5), e $x_0 < y_0 < y_m$, onde y_m é o nível de saturação do tumor definido em (2.5)), o tratamento ótimo é dado por $u^*(t) = u_m$, com $0 \leq t \leq t_f$, onde t_f é obtido de $(d/dt)y(t_f) = -cu_m$, se $t_f > 0$.*

É importante salientar que (2.1) é uma generalização do modelo para tratamento quimioterápico com resistência à droga estudado por Vendite [35], Vendite & Bonazza [36], Vendite et al. [37].

A demonstração do Teorema 1 é obtida de alguns lemas que se seguem onde supomos que (2.4) e (2.6) ou (2.4) e (2.5) valem e que $(x_0, y_0) \in \Omega$ (com Ω definido em (2.7i) ou (2.7ii), de acordo com o conjunto de suposições considerado).

Primeiramente, consideramos o sistema livre, isto é, $u(t) \equiv 0$ em (2.1). Temos então o seguinte lema:

Lema 1: *Se $u(t) \equiv 0$, então o conjunto Ω é invariante positivo e em particular, uma trajetória começando em Ω com $t = 0$ nunca atingirá o bordo de Ω em tempo finito.*

Prova: De fato, considerando (2.4) e (2.6) válidas, basta observar que $x = y$ ($x > 0$) é uma curva integral do sistema; que $(0,0)$ é um ponto de equilíbrio instável; que o campo vetorial associado reduz-se a $(\alpha y f(y), y f(y))$ nos pontos $(0, y)$ sobre o eixo y , sendo a componente

horizontal estritamente positiva para $y > 0$; e que as hipóteses de regularidade (2.4) garantem que o teorema de existência e unicidade de soluções de equações diferenciais ordinárias valha.

No caso das hipóteses (2.4) e (2.5), basta observar que os pontos da forma (x, y_m) são pontos de equilíbrio. \square

Provamos em seguida um resultado similar ao anterior para o sistema sob controle (2.1), isto é, $u(t) \geq 0$.

Lema 2: *Dado que $0 \leq u(t)$ é uma função de variação limitada, uma solução $(x(t), y(t))$ de (2.1) começando em Ω no instante $t = 0$, nunca atingirá o bordo de Ω em tempo finito.*

Prova: Demonstramos primeiramente o resultado para o caso das hipóteses (2.4) e (2.5). Suponhamos que o resultado não seja verdadeiro. Consideramos, então, o menor tempo positivo \bar{t} tal que $(x(\bar{t}), y(\bar{t})) \in \partial\Omega$ (onde $\partial\Omega$ denota o bordo de Ω). Assim, $(x(t), y(t)) \in \Omega$ para $t \in [0, \bar{t})$. Vamos analisar agora as diversas possibilidades advindas desta fato:

Primeiro, sejam $x(\bar{t}) = 0$ e $0 < y(\bar{t}) < y_m$. Desde que $u(t)$ é de variação limitada, da primeira equação temos:

$$\frac{dx}{dt}(\bar{t}-) = 0 \cdot f(y(\bar{t})) + \alpha f(y(\bar{t}))[y(\bar{t}) - 0] > 0.$$

Por outro lado, já que $x(\bar{t}) = 0$ e $(\bar{t} - \varepsilon) > 0$ para $\varepsilon > 0$ suficientemente pequeno, temos que $(d/dt)x(\bar{t}-) \leq 0$, contradizendo o resultado anterior.

Segundo, suponhamos que $y(\bar{t}) = y_m$. Já que da condição (2.4), $g(y(t) - x(t)) \geq 0$ para $t \in [0, \bar{t}]$, temos que para quase todo $t \in [0, \bar{t}]$,

$$\frac{dy}{dt} = y(t)f(y(t)) - u(t)g(y(t) - x(t)) \leq y(t)f(y(t)).$$

Por outro lado, se $(x_1(t), y_1(t))$ denotar a solução de (2.1) com $u(t) \equiv 0$ e as mesmas condições iniciais, temos para todo $t \in [0, \bar{t}]$

$$\frac{dy_1}{dt}(t) = y_1(t)f(y_1(t))$$

Portanto, segundo o resultado de inequações diferenciais (ver Hale [12], p. 30), concluímos que $y(t) \leq y_1(t)$ para todo $t \in [0, \bar{t}]$. Em particular, $y_m = y(\bar{t}) \leq y_1(\bar{t})$ e assim

$(x_1(\bar{t}), y_1(\bar{t})) \notin \Omega$, contradizendo o lema 1.

Terceiro, suponhamos que $x(\bar{t}) = y(\bar{t})$. Como g é C^1 , $g(0) = 0$, $g(s) \geq 0$ para $s > 0$ e $\bar{\Omega}$ é compacto, segue que existe um $M \geq 0$ tal que

$$g(y - x) = |g(y - x)| \leq M|y - x| = M(y - x)$$

para todo $(x, y) \in \bar{\Omega}$.

Assim, para quase todo $t \in [0, \bar{t}]$, subtraindo a segunda equação da primeira em (1.1), concluímos que

$$\frac{d}{dt}(y - x)(t) = \left((1 - \alpha)f(y(t)) - u(t) \frac{g(y(t) - x(t))}{y(t) - x(t)} \right) [y(t) - x(t)]$$

gerando

$$0 = y(\bar{t}) - x(\bar{t}) = (y_0 - x_0) \exp \int_0^{\bar{t}} \left((1 - \alpha)f(s) - u(s) \frac{g(y(s) - x(s))}{y(s) - x(s)} \right) ds ,$$

o que é uma contradição porque $y_0 - x_0 > 0$ e o termo da integral é limitado para \bar{t} finito já que

$$\left| \frac{g(y(s) - x(s))}{y(s) - x(s)} \right| \leq M .$$

Portanto o lema é verdadeiro no caso das hipóteses (2.4) e (2.5).

O outro caso é mais simples pois não é necessário considerar a segunda possibilidade e na terceira tem-se por hipótese que g é globalmente Lipschitz e portanto o argumento anterior também é verdadeiro.

Passamos agora ao estudo do problema de Controle Ótimo (2.2). Para isto introduzimos o Hamiltoniano

$$H(x, y, \lambda_1, \lambda_2, u) = \lambda_1 [xf(y) + \alpha f(y)(y - x)] + \lambda_2 [yf(y) - ug(y - x)] + c u \quad (2.8)$$

onde λ_1 e λ_2 são denominadas variáveis de coestado.

Se (u^*, t_f^*) for o controle ótimo e $(x^*(t), u^*(t))$ sua trajetória ótima correspondente, a trajetória ótima associada $(\lambda_1^*(t), \lambda_2^*(t))$ no espaço de variáveis de coestado deve

satisfazer o problema de valor de contorno (ver Kirk [14], p. 233)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = xf(y) + \alpha f(y)(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = yf(y) - u(t)g(y - x) \\ \frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\lambda_1 f(y)(1 - \alpha) + \lambda_2 u(t) \frac{\partial}{\partial x} [g(y - x)] \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y} = -\lambda_1 [xf'(y) + \alpha f'(y)(y - x) + \alpha f(y)] \\ \quad - \lambda_2 [yf'(y) + f(y)] + \lambda_2 u(t) \frac{\partial}{\partial y} [g(y - x)], \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad \lambda_1(t_f^*) = 0, \quad \lambda_2(t_f^*) = 1. \end{array} \right. \quad (2.9)$$

Uma vez que se trata de um problema de controle ótimo com tempo final livre e o sistema (2.1) autônomo devemos ter:

$$H(x^*(t), y^*(t), \lambda_1^*(t), \lambda_2^*(t), u^*(t)) = 0 \quad \text{para todo } t \in [0, t_f^*]. \quad (2.10)$$

Aplicando o Princípio do Mínimo de Pontryagin, obtemos a seguinte lei de controle ótimo:

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } c - \lambda_2^*(t)g(y^*(t) - x^*(t)) > 0 \\ u_m & \text{se } c - \lambda_2^*(t)g(y^*(t) - x^*(t)) < 0 \\ \text{Indeterminado} & \text{se } c - \lambda_2^*(t)g(y^*(t) - x^*(t)) = 0. \end{cases} \quad (2.11)$$

Observação: Se $c - \lambda_2^*(t)g(y^*(t) - x^*(t)) = 0$ durante um certo intervalo de tempo, o controle referente a este intervalo chama-se *controle singular*.

Os lemas que seguem têm como objetivo investigar a possibilidade de ocorrência dos casos em (2.11).

Lema 3: O controle ótimo u^* é tal que $u^*(t_f^*) = u_m$.

Prova: Vamos supor que a assertiva seja falsa. Então, de acordo com (2.11), temos que $u^*(t_f^*) = 0$ ou $c - \lambda_2^*(t_f^*)g(y^*(t_f^*) - x^*(t_f^*)) = 0$. Em ambos os casos, utilizando a expressão

do Hamiltoniano (2.8) calculado em $t = t_f^*$ e o fato que $\lambda_1(t_f^*) = 0$ e $\lambda_2(t_f^*) = 1$ (ver (2.9)), concluímos que $y^*(t_f^*)f(y^*(t_f^*)) = 0$.

No caso das hipóteses (2.4) e (2.6), a última igualdade mostra que $y^*(t_f^*) = 0$, o que implica $(x^*(t_f), y^*(t_f)) \in \partial\Omega$, contradizendo o lema 2.

No caso das hipóteses (2.4) e (2.5), concluímos que $y^*(t_f^*) = 0$, o que gera a mesma contradição que a anterior, já que $f(y^*(t_f^*)) = 0$. Portanto, $y^*(t_f)$ é uma raiz de f . Para provar que $y^*(t_f^*) = y_m$, verificamos através do Lema 2 que $(x^*(t), y^*(t)) \in \Omega$ para todo $t \geq 0$ e portanto $y^*(t) \leq y_m$. Assim, $\lim_{t \rightarrow t_f^*} y^*(t) = y^*(t_f^*) \leq y_m$ e y_m é a única raiz de f em $[0, y_m]$, daí concluímos que $y^*(t_f^*) = y_m$. Mas isto implica que $(x^*(t_f^*), y^*(t_f^*)) \in \partial\Omega$ em contradição ao lema 2. \square

Lema 4: $\lambda_2^*(t) \geq 0$ para todo $t \in [0, t_f^*]$.

Prova: Suponhamos que exista $t_0 \in [0, t_f^*)$ tal que $\lambda_2^*(t) < 0$; t_f^* é excluído visto que $\lambda_2^*(t_f) = 1$ por (2.9). Pela continuidade de $\lambda_2^*(t)$ podemos tomar o menor $t_1 \in (0, t_f^*)$ tal que $\lambda_2^*(t_1) = 0$. Desde que para $t \in [t_0, t_1)$, $\lambda_2^*(t) < 0$, $c \geq 0$ e $g(y^*(t) - x^*(t)) > 0$ segue que $c - \lambda_2^*(t)g(y^*(t) - x^*(t)) > 0$ e de (2.11) concluímos que $u^*(t) = 0$ para $t \in [t_0, t_1]$. Neste mesmo intervalo o Hamiltoniano fornece a seguinte relação

$$\lambda_1^*(t)\{x^*(t)f(y^*(t)) + \alpha f(t)[y^*(t) - x^*(t)]\} + \lambda_2^*(t)y^*(t)f(y^*(t)) = 0.$$

Portanto,

$$\lambda_1^*(t) = -\frac{y^*(t)f(y^*(t))}{x^*(t)f(y^*(t)) + \alpha f(y^*(t))[y^*(t) - x^*(t)]} \lambda_2^*(t). \quad (2.12)$$

Substituindo este resultado na terceira equação de (2.9), temos que para $t \in [t_0, t_1)$

$$\frac{d\lambda_2^*}{dt} = k(t)\lambda_2^*,$$

onde

$$k(t) = \frac{M(t)y^*(t)f(y^*(t))}{x^*(t)f(y^*(t)) + \alpha f(y^*(t))[y^*(t) - x^*(t)]}$$

$$-y^*(t)f'(y^*(t)) - f(y^*(t)) + u^*(t)g'(y^*(t) - x^*(t)),$$

onde

$$M(t) = \{x^*(t)f'(y^*(t)) + \alpha f'(y^*(t))[y^*(t) - x^*(t)] + \alpha f(y^*(t))\}.$$

Desta equação para $\lambda_2(t)$, podemos concluir que para $\varepsilon > 0$, suficientemente pequeno, vale:

$$\lambda_2^*(t_1 - \varepsilon) = \lambda_2^*(t_0) \exp \int_{t_0}^{t_1 - \varepsilon} k(t) dt. \quad (2.13)$$

Do lema 2, temos que há duas constantes positivas d_1 e d_2 tais que $t \in [t_0, t_1]$, $f(y^*(t)) \geq d_1$ e $y^*(t) - x^*(t) \geq d_2$. Portanto, $k(t)$ é limitado no intervalo $[t_0, t_1]$ e fazendo ε tender a zero em (2.13), então, pela continuidade de $\lambda_2^*(t)$, concluímos que

$$0 = \lambda_2^*(t_1) = \lambda_2^*(t_0) \exp \int_{t_0}^{t_1} k(t) dt. \quad (2.14)$$

Mas $\lambda_2^*(t_0) < 0$ e $\int_{t_0}^{t_1} k(t) dt < +\infty$ e a última equação é uma contradição. \square

Lema 5: $\lambda_1^*(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_f^*)$.

Prova: Primeiro, observando o lema 3 e a terceira equação em (2.9), junto com as condições finais de λ_1 e λ_2 (ver (2.9)), temos que

$$\frac{d\lambda_1^*}{dt}(t_f^* -) = -u_m g'(y^*(t_f^*) - x^*(t_f^*)) < 0.$$

Assim, $\lambda_1^*(t) > 0$ numa vizinhança de t_f^* . Suponhamos que $\lambda_1^*(t) = 0$ para algum tempo $t \in [0, t_f)$ e que $t_0 \in [0, t_f)$ seja o instante mais próximo de t_f^* com esta propriedade. Então, existe um ponto máximo $\bar{t} \in (t_0, t_f^*)$ para $\lambda_1^*(t)$ e assim, $\lambda_1^*(\bar{t}) > 0$.

Usando de novo a terceira equação em (2.9) para calcular a derivada à esquerda de λ_1^* em \bar{t} , já que \bar{t} é um ponto de máximo, concluímos que

$$0 \leq \frac{d\lambda_1^*}{dt}(\bar{t} -) = -\lambda_1^*(\bar{t}) f(y^*(\bar{t})) (1 - \alpha) - \lambda_2^*(\bar{t}) u^*(\bar{t} -) g'(y^*(\bar{t}) - x^*(\bar{t})) < 0$$

uma contradição que implica o resultado enunciado. \square

Observação: Com um argumento similar ao procedimento usado prova-se que $\lambda_1^*(\bar{t})$ é estritamente decrescente.

Finalmente podemos completar a prova do Teorema 1:

Prova do teorema 1: É necessário provar que a única possibilidade em (2.11) é a segunda. De fato, se para algum instante $t \in [0, t_j^*]$ o controle $u^*(t)$ é zero ou singular, então (2.8) e (2.11) fornecem exatamente a relação (2.12) entre $\lambda_1^*(t)$ e $\lambda_2^*(t)$. Ainda mais, $y^*(t) > 0$, $f(y^*(t)) > 0$ e $y^*(t) - x^*(t) > 0$, e usando os lemas 4 e 5, temos

$$0 < \lambda_1^*(t) = -a\lambda_2^*(t) \leq 0$$

onde a é um número positivo, o que é uma contradição. Então, $u(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_j^*]$.

Agora, vamos caracterizar t_j^* . Para isto, observamos que se $t_j^* > 0$ então, do fato de que $J_c(u^*(\cdot), t_j^*)$ é um mínimo e t_j^* está no interior de $[0, \infty)$, concluímos que

$$\frac{\partial J_c}{\partial t_j}(u^*(\cdot), t_j^*) = 0.$$

Desta conclusão e da definição (2.3), segue que

$$\frac{dy}{dt}(t_j^*) + c u^*(t_j^*) = 0$$

o que prova o resultado enunciado. \square

3. Discussão

O resultado obtido neste capítulo era intuitivamente esperado, mas a conclusão do teorema quanto à independência da estratégia de tratamento ótimo com relação às taxas específicas de crescimento e às taxas de mortalidade induzidas pela droga é importante e de alguma maneira justifica o que é feito na prática, onde o grau de incerteza é elevado.

No caso $c = 0$ o tratamento ótimo pode ser interpretado do seguinte modo: administra-se a droga de maneira que a concentração da droga no sítio tumoral seja a máxima permissível (u_m) até que a população tumoral seja a menor possível ($(d/dt)y(t_j) = 0$), quando então o tratamento é interrompido. Quando $c > 0$, o tratamento deve ser interrompido antes devido aos fatores inerentes à toxidez.

Através de métodos numéricos, Vendite [37,38], conjecturou sobre a mesma estratégia ótima para $c = 0$. Neste trabalho fazemos uma prova de uma generalização desta conjectura.

O uso da teoria de controle ótimo no estudo de tratamentos quimioterápicos pode ser encontrado em vários trabalhos (Swan [29,32]; Swan & Vincent [33]; Murray [17,18], Zietz & Nicolini [38]), embora resistência à droga não esteja incluída neles.

Capítulo 3

Tratamentos Quimioterápicos Ótimos com Resistência ao Fármaco, Efeito de Saturação e Toxidez

1. Introdução

No capítulo anterior foi proposto um tratamento quimioterápico ótimo levando em consideração células resistentes à droga. A variável de controle, $u(t)$, foi designada pela concentração da droga no sítio tumoral. A taxa de mortalidade foi suposta linearmente proporcional à concentração da droga e dentro deste esquema, o tratamento ótimo consistiu no valor máximo de concentração durante o tempo de aplicação.

Na prática clínica, contudo, oncologistas utilizam um tipo de saturação na taxa de mortalidade induzida pela droga, cuja justificativa se encontra na teoria farmacodinâmica (ver Swan [32], p. 242). Neste capítulo propomos elaborar tratamentos ótimos quando este tipo de saturação da droga é considerado.

A inclusão da saturação gera uma dinâmica bem mais complicada do que aquela encontrada no capítulo 2. Primeiro, uma concentração diferente da máxima (u_m) também pode ser ótima. Segundo, a concentração ótima varia de acordo com os valores dos parâmetros e condições iniciais. Terceiro, pode haver tamanhos de tumor para os quais o modelo não fornece nenhum tratamento ótimo. Neste caso é necessária uma análise que proponha tratamentos subótimos, isto é, tratamentos que aliviarão a carga tumoral (embora não ótimos) quando comparados à ausência de tratamento.

Na próxima seção formulamos o problema de quimioterapia como no capítulo 2, porém com a saturação na taxa de mortalidade. Alguns resultados genéricos foram obtidos, isto é, resultados que independem do crescimento específico do tumor usado no modelo.

Resultados mais completos requerem informação adicional mais específica quanto à taxa de crescimento que, neste capítulo foi obtida no caso Malthusiano (exponencial) de crescimento celular com taxa de mortalidade induzida linearmente proporcional à população de células tumorais.

Uma característica relevante desta análise do modelo exponencial (que corresponde a um crescimento específico constante) diz respeito à complexidade da dinâmica, indicando que taxas de crescimento específico não lineares devem aumentar a dificuldade de se obter soluções ótimas. O caso logístico corrobora esta conjectura.

2. Efeito de saturação da droga

Na análise do crescimento tumoral sob efeito do tratamento quimioterápico com saturação da droga as suposições i) e ii) do cap. 2 (p. 10) são as mesmas. A diferença reside no item iii), a saber:

iii) a taxa de mortalidade induzida pela droga (número de células eliminadas por unidade de concentração da droga) será considerada como função do tamanho da população das células sensíveis. Além disso, para um nível fixo de células sensíveis, a taxa de mortalidade deve tender a um valor máximo se a concentração da droga aumentar ilimitadamente e deve ser nula quando não existe droga - uma possível representação do efeito de saturação da droga.

Tendo em vista estas suposições o seguinte sistema é um possível modelo do comportamento das células tumorais submetidas a um tratamento quimioterápico com efeito da saturação da droga.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = xf(y) + \alpha f(y)(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = yf(y) - D \frac{u(t)}{M + u(t)}g(y - x) \\ x(0) = x_0 \quad , \quad y(0) = y_0 . \end{cases} \quad (3.1)$$

As mesmas considerações tecidas ao sistema (2.1) valem também para o sistema (3.1) acima. A única diferença reside nas constantes positivas D e M , intrínsecas à característica de saturação da droga. As funções f e g são de classe C^1 e tem-se o seguinte problema de Controle Ótimo com tempo final livre associado a (3.1).

Achar um tempo $0 \leq t_f^* < +\infty$ e uma função $u^* : [0, t_f^*] \rightarrow \mathbb{R}$ de variação limitada (BV - "bounded variation"), $0 \leq u^*(t) \leq u_m$ em $[0, t_f^*]$ que será a concentração

ótima no sentido de minimizar o seguinte funcional:

$$J_c(u^*(\cdot), t_f^*) = \min\{J_c(u, t_f) \mid u \in BV[0, t_f], t_f > 0; 0 \leq u(t) \leq u_m\}, \quad (3.2)$$

onde o funcional J_c é definido por

$$J_c(u, t_f) = y(t_f) + c \int_0^{t_f} u(t) dt. \quad (3.3)$$

que é idêntico a (2.3), valendo assim as mesmas interpretações de seus componentes. O mesmo acontece no tocante às suposições (2.4), (2.5), (2.6), à definição do conjunto aberto Ω e aos lemas 1 e 2 do capítulo 2.

Agora, segue o estudo do problema de Controle Ótimo formado por (3.1) e (3.2). Inicialmente introduzimos o Hamiltoniano

$$H(x, y, \lambda_1, \lambda_2, u) = \lambda_1 [xf(y) + \alpha f(y)(y-x)] + \lambda_2 [yf(y) - D \frac{u}{M+u} g(y-x)] + c u \quad (3.4)$$

e as equações diferenciais das variáveis de coestado com seus respectivos valores finais

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\left(\lambda_1 f(y)(1-\alpha) + \lambda_2 \frac{Du(t)}{M+u(t)} \frac{\partial g(y-x)}{\partial x} \right) \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y} = -\left[\lambda_1 (xf'(y) + \alpha f'(y)(y-x) + \alpha f(y)) + \right. \\ \left. \lambda_2 (yf'(y) + f(y) - \frac{Du(t)}{M+u(t)} \frac{\partial g(y-x)}{\partial x}) \right] \\ \lambda_1(t_f^*) = 0 \quad , \quad \lambda_2(t_f^*) = 1. \end{array} \right. \quad (3.5)$$

Observamos que neste caso o Hamiltoniano é não linear em relação ao controle $u(t)$ e que a expressão do efeito da saturação é crescente e não-negativa e como veremos, esta não-linearidade tornará a análise mais complexa.

Para encontrar a estratégia ótima, utilizamos o princípio do Mínimo de Pontryagin (Kirk [14]), tendo que, para isto, minimizar o Hamiltoniano, ou seja, minimizar

$$G(u) = -\lambda_2 D \frac{u}{M+u} g(y-x) + c u \quad (3.6)$$

com relação a $0 \leq u(t) \leq u_m$. Isto é feito através do cálculo de pontos críticos. Calculando $\frac{\partial G}{\partial u} = 0$

$$\bar{u} = -M + \sqrt{\frac{DM\lambda_2 g(y-x)}{c}} \quad (3.7)$$

\bar{u} é estritamente positivo, se e somente se, $\lambda_2 \geq 0$ e $\lambda_2 g > \frac{Mc}{D}$. A outra raiz de $G'(u)$ é desprezada, visto que consideramos somente $u \geq 0$.

Consideramos até aqui a não-negatividade do controle $u(t)$. Falta considerar a condição $\bar{u} < u_m$. Isto implica

$$\lambda_2 g < \frac{(u_m + M)^2 c}{MD} \quad (3.8)$$

e portanto, temos $0 < \bar{u} < u_m$ quando

$$\frac{Mc}{D} < \lambda_2 g < \frac{(u_m + M)^2 c}{MD} \quad (3.9)$$

(a consistência das desigualdades é facilmente verificada).

Como $G'(u) < 0$ para $0 \leq u < \bar{u}$ e $G'(u) > 0$ para $u > \bar{u}$, então quando (3.9) é satisfeito, o mínimo de $G(u)$ no intervalo $[0, u_m]$ é atingido em $u = \bar{u}$.

O próximo passo é verificar como o controle ótimo se comporta quando (3.9) não vale.

$$\text{Caso (i): } \lambda_2 g > \frac{(u_m + M)^2 c}{MD} .$$

Uma análise do sinal de $G'(u)$ fornece o comportamento de $G(u)$. Neste caso, $\bar{u} > u_m > 0$. Portanto, $G'(u)$ é negativo no intervalo $[0, u_m]$ e por conseguinte, o mínimo de $G(u)$ em $[0, u_m]$ é atingido em $u = u_m$.

$$\text{Caso (ii): } \lambda_2 g < \frac{Mc}{D} .$$

Neste caso $\bar{u} < 0$. Portanto $G'(u)$ é positivo em $[0, u_m]$, assim o mínimo de $G(u)$ é atingido em $u = 0$.

Resumindo, o controle ótimo deve satisfazer

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } \lambda_2 g \leq \frac{Mc}{D} \\ \bar{u} & \text{se } \frac{Mc}{D} < \lambda_2 g < \frac{(u_m + M)^2 c}{MD} \\ u_m & \text{se } \lambda_2 g > \frac{(u_m + M)^2 c}{MD} \end{cases} \quad (3.10)$$

Há duas observações a serem feitas: o controle \bar{u} depende das variáveis de estado e coestado e não existe controle singular porque a lei acima determina todos os possíveis tipos de controle.

Os próximos lemas serão utilizados na demonstração de que não existe controle nulo numa estratégia ótima (nota: ao longo do texto será usada a notação convencional \dot{h} para dh/dt).

Lema 1: $\lambda_1(t) \geq 0$ em $[0, t_f]$ é estritamente decrescente.

Prova: A condição de contorno $\lambda_1(t_f) = 0$ e o fato de que $\dot{\lambda}_1(t_f) < 0$ implica que $\lambda_1(t) > 0$ na vizinhança de t_f . Como $u(t)$ pode ser contínuo por partes, $\lambda_1(t)$ pode ter uma “quina” em \bar{t} ($\bar{t} < t_f$). Para $t < \bar{t}$, $\dot{\lambda}_1(t) > 0$ e tomando a derivada à esquerda em \bar{t} em (3.5)

$$\dot{\lambda}_1(\bar{t}-)f(y(\bar{t}-))(1 - \alpha) - \lambda_2(\bar{t}-)\frac{u(\bar{t}-)D}{M + u(\bar{t}-)}g'(y(\bar{t}-) - x(\bar{t}-)) > 0$$

verificamos que os termos que multiplicam λ_1 e λ_2 são estritamente positivos e desde que $\lambda_1(\bar{t}-) > 0$, então $\lambda_2(\bar{t}-)$ precisa ser negativo para que a desigualdade acima seja verdadeira. Como $\lambda_2(t_f) = 1$ e $\lambda_2(\bar{t}-) < 0$, deve existir \hat{t} tal que $\lambda_2(\hat{t}) = 0$ ($\bar{t} < \hat{t} < t_f$). Usando a relação $H(x, y, \lambda_1, \lambda_2, u) = 0$ em $t = \hat{t}$, temos:

$$\lambda_1(\hat{t})\{(x(\hat{t})f(y(\hat{t})) + \alpha f(y(\hat{t}))(y(\hat{t}) - x(\hat{t})))\} + cu(\hat{t}) = 0$$

o que é impossível uma vez que os dois primeiros termos são estritamente positivos e $u(\hat{t})$ é não-negativo. Como \bar{t} e \hat{t} são genéricos, $\lambda_1(t) > 0$ para $t \in [0, t_f]$ e mais, estritamente decrescente em $[0, t_f]$, visto que não existem “quinas” (o mesmo raciocínio se aplica no caso de suavidade, i.e., $\dot{\lambda}_1(\hat{t}) = 0$). \square

Lema 2: $\lambda_2(t) > 0$ para $[0, t_f]$.

Prova: Segue imediatamente do lema anterior.

Lema 3: O controle ótimo $u^*(t)$ não pode ser zero em nenhum instante.

Prova: Vamos supor por contradição que em $\bar{t} \in [0, t_f]$, tenhamos $u(t) = 0$. Já que $H(x(\bar{t}), y(\bar{t}), \lambda_2(\bar{t}), u^*(\bar{t})) = 0$, o Hamiltoniano reduz-se a

$$\lambda_1(\bar{t})[x(\bar{t})f(y(\bar{t})) + \alpha f(y(\bar{t}))(y(\bar{t}) - x(\bar{t}))] + \lambda_2(\bar{t})(y(\bar{t})f(y(\bar{t}))) = 0.$$

Pelos lemas anteriores, o primeiro termo da expressão acima é não-negativo e o segundo estritamente positivo. Assim, o lado esquerdo da expressão é estritamente positivo, o que é uma contradição. \square

Observação: Tendo em vista que o controle ótimo não pode ser zero, restam, então, duas possibilidades: u_m ou \bar{u} . Além disso, podemos verificar facilmente que u_m passa para \bar{u} de maneira contínua.

Na análise que segue, são apresentadas algumas condições que garantem a existência dos controles u_m e \bar{u} durante o tratamento. Os casos analisados correspondem ao sistema (3.1) com $f(y)$ satisfazendo (2.4) e (2.5) ou (2.4) e (2.6) e com $g(y - x) = (y - x)F$, com F constante positiva.

Lema 4: *Qualquer solução ótima satisfaz $\dot{y}(t) < 0$ para todo $t \in [0, t_f]$, isto é, durante um tratamento ótimo o tamanho do tumor é estritamente decrescente.*

Prova: Na observação posterior ao lema 3, mencionamos que a mudança de controle é contínua (visto que \bar{u} depende continuamente de variável de estado) e portanto, das equações (3.1) podemos concluir que $\dot{y}(t)$ está bem definido para todo $t \in [0, t_f]$.

Para provar que numa solução ótima $\dot{y}(t) < 0$, observamos que o Hamiltoniano satisfaz

$$H(x(t), y(t), \lambda_1(t), \lambda_2(t), u^*(t)) = \lambda_1(t)\dot{x}(t) + \lambda_2(t)\dot{y}(t) + cu^*(t) = 0.$$

Então, dos lemas anteriores e do fato de que

$$\dot{x}(t) = x(t)f(y(t)) + \alpha f(y(t))(y(t) - x(t)) > 0,$$

concluimos que

$$\dot{y}(t) = \frac{-cu^*(t) - \lambda_1(t)\dot{x}(t)}{\lambda_2(t)} < 0. \quad \square$$

Lema 5: Uma solução ótima não existe se $(y(0) - x(0)) < \frac{Mc}{FD}$.

Prova: Vamos supor, por contradição, que exista uma solução ótima neste caso. Visto que $\dot{x}(t) > 0$ e pelo lema 4 $\dot{y}(t) < 0$, e portanto $(\dot{y} - \dot{x}) < 0$. Assim, se $(y(0) - x(0)) < \frac{Mc}{FD}$, então $(y(t_f) - x(t_f)) < \frac{Mc}{FD}$, o que implica $u^*(t_f) = 0$ (segundo a lei de controle). Mas isto é impossível de acordo com o lema 3. \square

Lema 6: Se $u^*(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_f]$ for uma estratégia ótima, então $(y(0) - x(0))$ não pode estar no intervalo $\left[\frac{Mc}{FD}, \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM} \right]$.

Prova: Vamos supor que $y(0) - x(0) \in \left[\frac{Mc}{FD}, \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM} \right]$. Como $(\dot{y}(t) - \dot{x}(t)) < 0$, então $(y - x)$ é estritamente decrescente. Portanto, $(y(t_f) - x(t_f)) < \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}$, violando a condição de que o controle é u_m em t_f . \square

Lema 7: Uma solução ótima tal que $\frac{Mc}{FD} < (y(0) - x(0)) < \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}$ precisa ter um controle ótimo satisfazendo $u^*(t_f) = \bar{u}$. Além disso, se $(y - x)$ atingir este intervalo, então $u^*(t_f) = \bar{u}$.

Prova: Como $(y - x)$ é estritamente decrescente, então

$$y(t_f) - x(t_f) < \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}.$$

Por outro lado, não se pode ter $y(t_f) - x(t_f) \leq \frac{Mc}{FD}$ porque senão, a lei de controle implicaria que $u^*(t_f) = 0$ (lembramos que $\lambda_2^*(t_f) = 1$), o que é impossível conforme o lema 3. Assim, devemos ter $\frac{Mc}{FD} < y(t_f) - x(t_f) < \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}$, que é a condição para que $u^*(t_f) = \bar{u}$. \square

3. Efeito da Saturação no Caso Malthusiano

Procedemos agora a uma análise específica do modelo Malthusiano (exponencial). Este modelo supõe que a taxa de crescimento das células tumorais seja proporcional ao número de células tumorais presentes naquele instante. Em outras palavras $f(y)$ nas equações (3.1) é uma constante positiva r . Sua importância está centrada no contexto de tempo de duplicação da população, e embora não possua uma base fisiológica forte, pressupõe uma forma razoável de crescimento [34] (este modelo é usado para crescimento celular em [10]). O sistema correspondente a (3.1) tem a seguinte estrutura:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = rx + \alpha r(y - x) , \\ \frac{dy}{dt} = ry - D \frac{Fu(t)}{M + u(t)}(y - x) , \\ x(0) = x_0 \quad , \quad y(0) = y_0 . \end{cases} \quad (3.11)$$

onde $r > 0$ é a taxa específica de crescimento do tumor.

O Hamiltoniano e as equações de coestado são

$$\begin{cases} H(x, y, \lambda_1, \lambda_2, u) = \lambda_1(rx + \alpha r(y - x)) + \lambda_2 \left(ry - \frac{DFu}{M + u}(y - x) \right) + cu \\ \dot{\lambda}_1 = -\lambda_1 r(1 - \alpha) - \lambda_2 \frac{DFu}{M + u} \\ \dot{\lambda}_2 = -\lambda_1(\alpha r) - \lambda_2 \left(r - \frac{DFu}{M + u} \right) \\ \lambda_1(t_f) = 0 \quad , \quad \lambda_2(t_f) = 1 , \end{cases} \quad (3.12)$$

e o funcional a ser minimizado é dado por (3.3).

Enquanto $\dot{y} < 0$ para todo $t \in [0, t_f]$, a desigualdade $\left(r - \frac{DFu}{M + u} \right) < 0$ deve valer (embora não seja suficiente) para que a existência de uma solução esteja garantida, para o problema formado por (3.3), (3.11) e (3.12).

Lema 8: $\dot{\lambda}_2(t) > 0$ para todo $t \in [0, t_f]$.

Prova: De $\left(r - \frac{DFu}{M+u}\right) < 0$ e $\dot{\lambda}_2(t_f)$ em (3.12), concluímos que $\dot{\lambda}_2(t_f) > 0$. Verificaremos agora, se $\dot{\lambda}_2(\bar{t}) = 0$ para pelo menos um $\bar{t} \in [0, t_f]$. Neste caso $\lambda_1(\bar{t})\alpha r = -\lambda_2(\bar{t})\left[r - \frac{DFu}{M+u(\bar{t})}\right]$. Visto que por hipótese λ_2 é ótimo então $H(x, y, \lambda_1, \lambda_2, u) = 0$, o que fornece para $t = \bar{t}$:

$$\lambda_1(\bar{t})rx(1 - \alpha) + \lambda_2(\bar{t})\frac{DFu(\bar{t})}{M+u(\bar{t})} + cu(\bar{t}) = 0.$$

O lado esquerdo da expressão é estritamente positivo, o que é uma contradição. Portanto, $\dot{\lambda}_2(t) > 0 \quad \forall t \in [0, t_f]$. \square

Uma conclusão imediata da proposição anterior é que $0 < \lambda_2(t) < 1 \quad \forall t \in [0, t_f]$.

Lema 9: *Há no máximo uma variação entre os candidatos ao controle ótimo na trajetória ótima.*

Prova: A função de determinação do controle é dada por $\lambda_2(y-x)F$. Calculando a sua derivada com respeito a t :

$$\frac{d}{dt}(F\lambda_2(t)(y-x)) = F\dot{\lambda}_2(t)(y-x) + F\lambda_2(t)(\dot{y}-\dot{x}) = -F\alpha r(\lambda_1(t) + \lambda_2(t))(y-x) < 0.$$

Assim, esta função é estritamente decrescente, permitindo no máximo uma variação quando cruza a linha $y = \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}$. \square

Assim, temos que

Lema 10: *Se $\frac{Mc}{FD} < y(0) - x(0) < \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}$, então $u(t) = \bar{u}$ é a estratégia ótima para todo $t \in [0, t_f]$.*

Prova: Visto que a estratégia ótima é regida pelo valor de $\lambda_2(t)(y(t) - x(t))$ e $0 < \lambda_2(t) < 1$, então $\frac{Mc}{FD} < \lambda_2(t)(y(t) - x(t)) < \frac{(u_m + M)^2 c}{FDM}$ para todo $t \in [0, t_f]$ ($y(t) - x(t)$ é estritamente decrescente). \square

Lema 11: *Se há uma variação entre os candidatos ao controle ótimo, então esta é de u_m para \bar{u} .*

Prova: Segue imediatamente do lema 9. \square

A seguir a análise se baseará em argumentos geométricos. A disposição relativa de algumas curvas no plano x, y ditará a estratégia ótima a ser adotada.

Primeiro, procuramos os pontos que são candidatos a $u^*(t_f) = u_m$, supondo que exista uma estratégia ótima com esta característica. Sendo uma trajetória ótima, esta precisa satisfazer a condição necessária $H(t_f) = 0$, isto é,

$$ry(t_f) - \frac{FDu_m}{M + u_m}(y(t_f) - x(t_f)) = -cu_m.$$

Isto implica que o ponto $(x(t_f), y(t_f))$ se situa na reta dada por

$$y = \frac{-\frac{FDu_m}{M + u_m}}{r - \frac{FDu_m}{M + u_m}}x - \frac{cu_m}{r - \frac{FDu_m}{M + u_m}}$$

Esta reta tem inclinação positiva porque $r - \frac{FDu_m}{M + u_m} < 0$ para que uma estratégia ótima exista.

A próxima curva a ser considerada será a isóclina $\dot{y} = 0$ para $u(t) = u_m$, que é uma reta da forma:

$$y\left(r - \frac{Du_m F}{M + u_m}\right) + \frac{Du_m F}{M + u_m}x = 0 \quad (3.13)$$

Posto que qualquer trajetória ótima precisa satisfazer $\dot{y} < 0$, então qualquer trajetória ótima contendo $u(t) = u_m$ deve estar situada nesta respectiva região determinada por (3.13).

Outra curva de interesse no plano x, y será dada por $\dot{y}(t_f) = -c\bar{u}(t_f)$. Como $\lambda_2(t_f) = 1$, $\bar{u}(t_f) = -M + \sqrt{\frac{DMF}{c}}(y - x)$ que, após substituição em $\dot{y}(t_f) = -c\bar{u}(t_f)$, gera

$$(DF)^2 x^2 + (r - DF)^2 y^2 + 2DF(r - DF)xy - 2cM(r + DF)y + 2DFM cx + (cM)^2 = 0. \quad (3.14)$$

Seus pontos de intersecção com as retas $y - x = \gamma$ e $y - x = \beta$ são dadas por $x = \frac{1}{r}(cM - 2\sqrt{DFcM}\gamma - \gamma(r - DF))$ e $x = \frac{1}{r}(cM - 2\sqrt{DFcM}\beta - \beta(r - DF))$, respectivamente. Após algumas manipulações algébricas (ver Apêndice B), (3.14) pode ser escrito na forma:

$$((DF)^2 + (r - DF)^2)y_1^2 - 4cM r x_1 - 2\left(\frac{(DF)^2 cM}{DF - r} + 2cM(r + DF)\right)y_1 + (cM)^2 = 0$$

ou

$$x_2 = \frac{((DF)^2 + (r - DF)^2)}{4cMr} y_2^2 + \left((cM)^2 - \frac{\left(-2 \left(\frac{(DF)^2 cM}{(DF-r)} + 2cM(r + DF) \right) \right)^2}{4(DF)^2 + (r - DF)^2} \right) \frac{1}{4cMr}$$

que é a equação de uma parábola (y_2 e x_2 são os novos eixos).

Uma possível configuração no plano x, y das curvas previamente apresentadas está ilustrada a seguir (ver Figura 1)

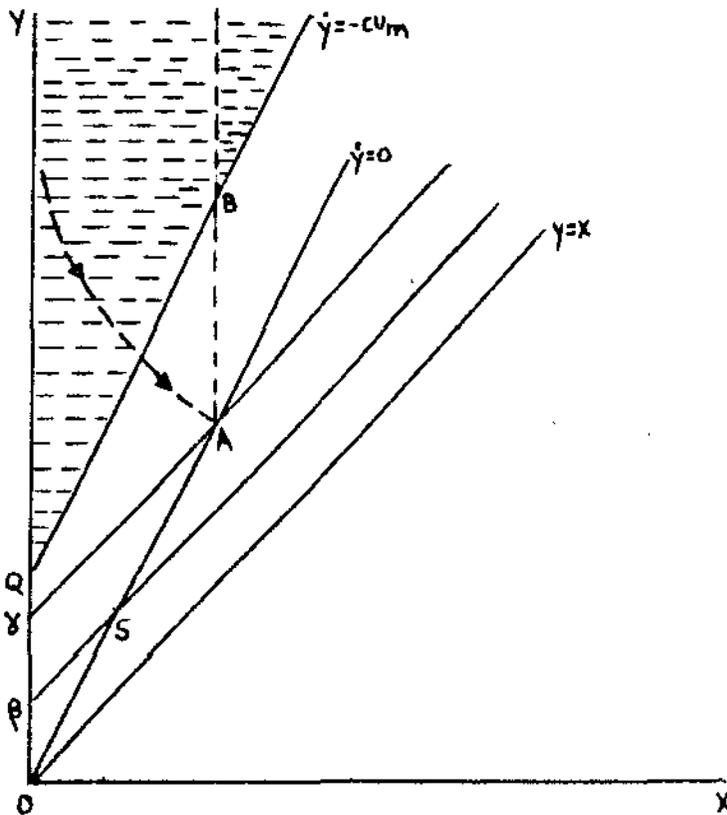


Figura 1. A região hachurada indica as condições iniciais para as quais a estratégia ótima é $u^*(t) = u_m$.

Como veremos adiante, esta configuração dita a estratégia ótima de acordo com as condições iniciais do sistema. Se a parábola não interceptar as retas $y - x = \gamma$ e $y - x = \beta$ (onde $\gamma = \frac{(u_m + M)^2 c}{FMD}$ e $\beta = \frac{Mc}{FD}$), então não existe trajetória ótima com $u^*(t_f) = \bar{u}$. Assim, pelo lema 11, a única possibilidade é $u(t) = u_m$ e as condições iniciais

Além disso, a trajetória correspondente à estratégia $u(t) = u_m$ com condição inicial (x_0, y_0) deve estar situada abaixo da trajetória correspondente a qualquer estratégia do tipo $0 < u(t) < u_m$ com a mesma condição inicial (ver Apêndice A). Assim, a separatriz que parte de A (através de integração em $-t$ para $u(t) = u_m$) determina uma região para a qual $u^*(t) = u_m$ (a região hachurada na Figura 2). Mais que isso, o segmento ZW da parábola indica que:

- a) a região definida pelos pontos $ZLEA$ e $W\beta I$ não possui estratégia ótima;
- b) para os pontos em $Z\gamma QL$, $u^*(t_f) = \bar{u}$; isto é, ou $u^*(t) = \bar{u} \quad \forall t \in [0, t_f]$ ou há uma comutação de u_m para \bar{u} ;
- c) para os pontos em JEL tem-se como solução ótima $u^*(t) = u_m$;
- d) para os pontos na região QLJ tem-se $u^*(t) = u_m$ ou uma comutação de u_m para \bar{u} ou $u^*(t) = \bar{u}$.

Uma explicação intuitiva para a não existência de soluções ótimas pode estar relacionada com o fato de que a proporção de células resistentes dentro do tumor é grande e por conseguinte, qualquer tratamento para diminuir o tamanho do tumor provocará um aumento no nível da toxidez de maneira que o critério (3.3) não decresça.

No caso exponencial o modelo sugere que:

- 1) para o conjunto de parâmetros correspondente à Figura 1, a concentração máxima da droga será o único tratamento ótimo se, no momento do primeiro diagnóstico (condições iniciais), o número de células tumorais (y_0) e células resistentes (x_0) satisfizer a seguinte relação:

$$y_0 > \left(r - \frac{FDu_m}{M + u_m} \right)^{-1} \left[\frac{FDu_m}{M + u_m} x_0 - cu_m \right].$$

Ou dito de outra forma, dado o tamanho inicial do tumor, seleciona-se uma droga com os parâmetros F, D, M, u_m tais que a relação acima seja satisfeita, garantindo portanto, a aplicação da concentração máxima de droga ao longo de todo o tratamento.

- 2) no caso da Figura. 2 o nível das células tumorais e resistentes precisam satisfazer as mesmas condições de 1). Além disso há outras restrições (a separatriz e o segmento LJ) e isto diminui o domínio de aplicação da concentração máxima da droga como a única estratégia ótima. Há um outro conjunto de condições iniciais para os quais a concentração máxima da droga pode ser uma estratégia ótima (região QLJ), mas isto não é garantido a priori. Nas regiões onde a concentração máxima não é ótima (regiões $ZLQ\gamma$, $WZ\gamma I$),

o modelo sugere que o tratamento seja menos severo no sentido de que deve-se aplicar primeiro u_m durante um certo intervalo e então mudar para \bar{u} (uma concentração mais baixa) até o fim do tratamento. O tempo de comutação poderia ser calculado numericamente através da lei de controle.

3) o nível das células tumorais e resistentes no instante do primeiro diagnóstico (antes do início de qualquer tratamento) pode ser calculado através da solução do sistema de equações para a evolução do tumor sem efeito da droga ($u(t) = 0$ em (3.1)). Um gráfico das células tumorais em função das resistentes poderia ser plotado no plano x, y e a intersecção com as diversas regiões das Figuras 1 e 2 poderiam ser avaliadas. Visto que os tumores são detectados quando atingem um patamar (denominado nível subclínico), seria possível verificar, por intermédio dessas intersecções se os níveis subclínicos estariam situados nas regiões onde há soluções ótimas. Isto daria uma orientação na implementação de tratamentos quimioterápicos ótimos no momento do primeiro diagnóstico.

A principal característica deste estudo está na diversidade de soluções ótimas e como estas estão estritamente relacionadas com os parâmetros do sistema. Mudanças nestes parâmetros podem alterar de maneira significativa a disposição das curvas no plano x, y , o que, por sua vez, poderia alterar a solução ótima.

4. O Caso Logístico

A mesma análise foi feita para o caso logístico que mostrou ser mais complicada, visto que as expressões envolvidas são mais complexas. Por exemplo, $\dot{y}(t_f) = -c\bar{u}(t_f)$ é uma expressão cúbica, obrigando recorrer a cálculos numéricos a fim de se encontrar os pontos de intersecção. Sobrepujando estas dificuldades, contudo, não houve acréscimo de informações com relação àquelas obtidas para o caso Malthusiano.

5. Discussão

Neste capítulo foram apresentados alguns tratamentos quimioterápicos considerando o efeito de saturação da droga. Diferentemente do capítulo 2, a concentração máxima da droga, u_m , não é a única estratégia ótima. Portanto, o modelo analisado

sugere que este tipo de tratamento pode prejudicar a saúde do paciente. O tratamento ótimo pode ser também uma combinação de concentração máxima da droga e em seguida uma concentração que dependa a cada instante do tamanho do tumor. Ou mesmo uma concentração dependente do nível do tumor ao longo de todo o tratamento pode ser a estratégia ótima. Esses casos são denominados de controle “feedback” (retroalimentação) e a sua implementação requer um monitoramento do crescimento das células. Além disso, este tipo de controle, no caso analisado, depende também da variável do coestado λ_2 . Portanto, a sua determinação exige uma solução numérica do problema de valor de contorno associado a (3.1) e (3.2).

Para alguns tamanhos de tumor o modelo não fornece tratamentos ótimos. Esta falha poderia ser suprida por intermédio de tratamentos subótimos devidamente definidos.

A pluralidade de resultados deste capítulo depende estritamente dos parâmetros do modelo, tornando por conseguinte, a análise complicada. A questão “qual a estratégia ótima?” parece ser muito exigente e as possíveis respostas podem percorrer um largo espectro. À luz desses argumentos, uma possível proposta é o levantamento de questões mais restritivas no que concerne tratamentos quimioterápicos que envolvam saturação da droga, resistência e toxidez.

Capítulo 4

Tratamentos Quimioterápicos Ótimos com Resistência ao Fármaco e Cinética do Fármaco

1. Introdução

No capítulo 2 foi abordado o problema de tratamento quimioterápico com resistência ao fármaco, onde a taxa de mortalidade era linearmente proporcional à concentração da droga. O tratamento ótimo encontrado foi a administração de concentração máxima da droga no decorrer do tratamento.

Por outro lado, no capítulo 3, a inclusão do efeito de saturação da droga gerou uma dinâmica mais complexa na determinação do tratamento – outras concentrações além da máxima mostraram ser também ótimas sob certas condições sobre os parâmetros do modelo e tamanhos iniciais do tumor.

Na análise dos capítulos anteriores foi suposto que a taxa de injeção e a concentração da droga no sítio tumoral eram aproximadamente iguais, o que implica uma mistura instantânea da droga com o plasma e a não existência de decaimento da droga no corpo.

Entretanto, na prática, existe uma dinâmica própria da droga quando injetada no corpo do paciente. Tal dinâmica pode ser expressa por intermédio de uma equação fármaco-cinética para o caso de injeção contínua, considerando o corpo como um ambiente compartimental.

O objetivo deste capítulo é contribuir para a compreensão da interação entre decaimento da droga e resistência à droga e a influência desta interação na determinação de tratamentos quimioterápicos ótimos.

A equação usada relaciona a concentração da droga no plasma com a dose injetada através de uma cinética de primeira ordem. A resistência à droga é adquirida através de mutação espontânea, como suposto nos capítulos anteriores.

Na seção 2 formulamos o problema de tratamento quimioterápico ótimo com a variável de controle sendo a concentração da droga injetada sendo que o funcional a ser

minimizado consiste somente no número de células tumorais no fim do tratamento. O critério de toxidez acumulativo $\int_0^{t'} \rho u dt$ dos capítulos 2 e 3 não foi incluído no funcional devido às grandes dificuldades que aparecem na análise matemática do problema. As dificuldades pertinentes a este caso serão mencionadas na discussão deste capítulo. Alguns resultados preliminares que independem da taxa de crescimento específica do tumor são também apresentados nessa seção. Eles são usados na seção 3 a fim de provar que a taxa máxima de injeção é ótima no caso Malthusiano (exponencial) de crescimento tumoral (Teorema 1). Na seção 4 (Teorema 2) mostramos que esta estratégia é subótima (em um sentido a ser expressado oportunamente) no caso de modelos de crescimento tumoral mais genéricos.

Os resultados deste capítulo são comparados com os demais capítulos anteriores no tocante ao efeito de resistência à droga, toxidez, saturação e dinâmica da droga.

2. Um modelo matemático com a cinética da droga

A fim de prosseguir com a análise, as mesmas hipóteses i) e ii) do capítulo 2 (p. 10) são também válidas aqui. A diferença reside no seguinte ponto:

iii) a taxa de mortalidade induzida pela droga (número de células eliminadas por unidade de concentração da droga) é função das células sensíveis, onde a concentração no sítio tumoral está relacionada com a concentração da droga injetada por meio de uma cinética de primeira ordem.

O seguinte sistema é um possível modelo para o crescimento de células tumorais submetidas à quimioterapia quando as suposições acima são levadas em consideração:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = x f(y) + \alpha f(y)(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = y f(y) - c(t)g(y - x) \\ \frac{dc}{dt} = -\gamma c + u(t) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad c(0) = c_0. \end{array} \right. \quad (4.1)$$

As variáveis x e y têm o mesmo significado dos casos anteriores; $c(t)$ é a concen-

tração da droga no sítio tumoral no instante t e $c_0 \geq 0$ é a concentração inicial; $\gamma > 0$ é a taxa de decaimento da droga. Valem as mesmas considerações apresentadas nos capítulos anteriores no que concerne aos componentes do sistema (4.1).

O problema de Controle Ótimo com o tempo final livre consiste em achar um tempo $0 \leq t_f^* < +\infty$ e uma função de variação limitada (BV-function) $u^* : [0, t_f^*] \rightarrow \mathbb{R}$, $0 \leq u(t) \leq u_m$ em $[0, t_f^*]$, que denotará a concentração ótima da droga injetada no sentido de minimizar o seguinte funcional:

$$J_c(u^*(\cdot), t_f^*) = \min\{J_c(u, t_f) \mid u \in BV[0, t_f], t_f > 0; 0 < u(t) \leq u_m\}. \quad (4.2)$$

sujeito ao sistema (4.1), onde o funcional J_c é definido por

$$J_c(u, t_f) = y(t_f). \quad (4.3)$$

Este funcional representa o número de células tumorais no fim do tratamento.

As hipóteses (2.4), (2.5), (2.6) do capítulo 2 e a região Ω definida nos capítulos anteriores são as mesmas.

Antes de prosseguir com a análise do problema de controle ótimo, enunciamos um lema que pode ser demonstrado da mesma forma que o lema 1 do capítulo 2 (basta observar que as duas primeiras equações de (4.1) são as mesmas do capítulo 2 com $u(t)$ substituído por $c(t)$ que é não-negativo). Este lema relaciona as trajetórias do sistema (4.1) com a região Ω .

Lema 1: *Seja $u(t) \geq 0$ uma função de variação limitada. A solução correspondente $(x(t), y(t), c(t))$ de (4.1) com condições iniciais (x_0, y_0, c_0) satisfazendo $(x_0, y_0) \in \Omega$ é tal que sua projeção no plano x, y , isto é, $(x(t), y(t))$, jamais atinge a fronteira de Ω em tempo finito.*

Este lema implica, em particular, que $0 < x(t) < y(t)$ para todo tempo finito t .

O Hamiltoniano do problema de Controle Ótimo formado por (4.1) e (4.2) é dado por (Kirk [14]):

$$H(x, y, c, \lambda_1, \lambda_2, u) = \lambda_1[xf(y) + \alpha f(y)(y - x)] + \lambda_2[yf(y) - cg(y - x)] + \lambda_3[-\gamma c + u] \quad (4.4)$$

e as equações de coestado são:

$$\begin{cases} \frac{d\lambda_1}{dt} = -\left(\lambda_1 f(y)(1-\alpha) - \lambda_2 c(t) \frac{\partial g(y-x)}{\partial x}\right) \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -\left[\lambda_1 (x f'(y) + \alpha f'(y)(y-x) + \alpha f(y)) \right. \\ \quad \left. + \lambda_2 (y f'(y) + f(y) - c(t) \frac{\partial g}{\partial y}(y-x))\right] \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_2 g(y-x) + \lambda_3 \gamma \end{cases}$$

com as respectivas condições finais

$$\lambda_1(t_f) = 0, \quad \lambda_2(t_f) = 1, \quad \lambda_3(t_f) = 0.$$

Usando o princípio do Mínimo de Pontryagin (Kirk [14]), obtemos a seguinte estratégia ótima (lei de controle):

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } \lambda_3(t) > 0 \\ u_m & \text{se } \lambda_3(t) < 0 \\ \text{Indeterminado} & \text{se } \lambda_3(t) = 0. \end{cases} \quad (4.5)$$

No caso $\lambda_3(t) = 0$ num certo intervalo de tempo, diz-se existir uma situação de controle singular.

A propósito deste fato, temos o seguinte resultado:

Proposição 1: *Uma solução ótima é tal que o controle ótimo correspondente não pode ser singular em nenhum intervalo.*

Prova: Suponhamos, por contradição, que o controle ótimo seja singular em algum subintervalo $[0, t_f^*]$. Então, neste subintervalo, $\lambda_3(t) \equiv 0$. Pela equação $d\lambda_3/dt$, concluímos que $\lambda_2(t) \equiv 0$ neste mesmo intervalo (já que de acordo com o lema 2 do capítulo 2 e as condições sobre g , temos $g(y(t) - x(t)) \neq 0$ em qualquer t finito). Como o Hamiltoniano é nulo numa trajetória ótima (este é um problema de tempo livre e a variável t não aparece explicitamente, ver [14], p. 239), isto implica que $\lambda_1 \equiv 0$ neste mesmo intervalo. Visto que as equações das variáveis de coestado são lineares com respeito às variáveis de coestado cujos coeficientes são funções limitadas do tempo em $[0, t_f^*]$, o fato de que

$\lambda_1 \equiv \lambda_1 \equiv \lambda_3 = 0$ para algum intervalo implica que o mesmo é verdadeiro para todo $t \in [0, t_f^*]$. Mas como $\lambda_2^*(t_f) = 1$, isto é uma contradição. \square

Proposição 2: *O último controle a ser aplicado numa estratégia ótima é u_m . Isto é, $u^*(t) = u_m$ para todo $t \in [t_f^* - \varepsilon, t_f^*]$ para algum $\varepsilon > 0$.*

Prova: Posto que $\lambda_2^*(t_f) = 0$ e $\lambda_3(t)$ é contínuo, segue que $(d/dt)\lambda_3(t_f^*) = g(y(t_f^*) - x(t_f^*)) > 0$ e portanto $\lambda_3(t) < 0$ na vizinhança de t_f . Assim a lei de controle (4.5) gera o resultado proposto.

As duas proposições anteriores levam ao seguinte resultado:

Proposição 3: *Um tratamento ótimo consiste ou de injeção contínua no seu nível máximo (u_m) ou de períodos alternados de repouso ($u = 0$) e injeção máxima (u_m).*

À luz da Proposição 3 outro resultado geral pode ser obtido em relação à performance dos dois candidatos à tratamento ótimo.

Seja $u(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_f^m]$ um tratamento onde t_f^m é determinado por $(d/dt)y(t_f^m) = 0$. Seja u um tratamento com um número finito de comutações entre 0 e u_m no intervalo $[0, t_f]$ e $u(t) = u_m$ na vizinhança de t_f . Suponhamos que para um certo $\bar{t} \in [0, t_1]$, $t_1 = \min(t_m, t_f)$ temos $x(\bar{t}) = y(t_f^m)$. Visto que x é uma função estritamente crescente, $x(t_f) > x(\bar{t}) = y(t_f^m)$ e $y(t) - x(t) > 0$ para todo t finito, portanto $y(t_f) > x(t_f) > y(t_f^m)$. Isto quer dizer que se o tratamento u permite que as células resistentes ultrapassem o nível final do tumor no tratamento u_m , então o valor do nível tumoral final do tratamento u será maior do que o de u_m . Este resultado indica que as terapias com comutações entre 0 e u_m possuem um tempo limitado de operação se desejamos que a sua performance seja mais eficiente do que a de u_m . A dependência da performance no tempo aparece claramente na análise da seção 4.

Na sequência elaboramos o tratamento ótimo para o caso Malthusiano (exponencial) do crescimento tumoral e depois analisamos as possibilidades de tratamento para o caso de funções gerais do crescimento. Em ambas as análises a taxa de mortalidade induzida pela droga é considerada linear.

3. O Caso Malthusiano

Faremos inicialmente uma análise do tratamento fármaco-resistente levando em consideração a cinética da droga, usando o modelo Malthusiano para o crescimento celular cujo caso e importância já foram salientados no capítulo 3, seção 3.

Neste caso o sistema correspondente a (4.1) tem a seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = rx + \alpha r(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = ry - Fc(t)(y - x) \\ \frac{dc}{dt} = -\gamma c + u(t) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad c(0) = c_0. \end{cases} \quad (4.6)$$

Resolvendo a terceira equação em (4.6) em termos de $u(t)$, temos:

$$c(t) = c(t_0) \exp(-\gamma(t - t_0)) + \int_{t_0}^t \exp(-\gamma(t - s)) u(s) ds.$$

Desta expressão temos que se $u_1(t) \geq u_2(t)$, então $c_1(t) \geq c_2(t)$.

Fazendo $z = y - x$, vem:

$$z(t) = z(t_0) \exp((1 - \alpha)r(t - t_0)) \exp\left(-F \int_{t_0}^t c(\tau) d\tau\right).$$

E quando $c_1(t) \geq c_2(t)$ para todo $t \in [t_0, t]$, isto implica que

$$z_1(t) \leq z_2(t) \quad \text{para todo } t \in [t_0, t].$$

Seja $u_1(t) = u_m$ para todo t a estratégia de injeção máxima de droga e $u_2(t)$ uma estratégia qualquer consistindo em comutações entre 0 e u_m .

Usando os mesmos índices para as variáveis de estado correspondentes às estratégias mencionadas, as observações acima implicam que

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = rx_1(t) + \alpha rz_1(t) \leq rx_1(t) + \alpha rz_2(t) \\ x_1(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (4.7)$$

e

$$\begin{cases} \frac{dx_2}{dt} = rx_2(t) + \alpha rz_2 \\ x_2(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (4.8)$$

Comparando (4.7) com (4.8) e recorrendo aos resultados de inequações diferenciais (ver Hale [12], p. 30), obtemos

$$x_1(t) \leq x_2(t) \quad \forall t \in [t_0, t].$$

Posto que $y_1(t) = x_1(t) + z_1(t) \leq x_2(t) + z_2(t) = y_2(t)$, segue que $y_1(t) \leq y_2(t)$ para todo $t \in [t_0, t]$ (as desigualdades estritas também são válidas para esta análise).

Portanto, no caso de crescimento exponencial com taxa de mortalidade linear, a injeção máxima de droga proporciona níveis tumorais, no fim do tratamento, inferiores àqueles referentes ao tratamento com períodos de descanso alternados. Provamos, então, o seguinte

Teorema 1: *No caso Malthusiano, a estratégia ótima para o problema de controle ótimo dado por (4.2), (4.3), (4.6) consiste na aplicação de concentração máxima de injeção da droga.*

4. Um Caso mais Geral

Nesta seção suponhamos novamente uma taxa de mortalidade linear induzida pela droga, mas com uma taxa de crescimento celular mais geral que satisfaz a seguinte propriedade:

A taxa específica de crescimento celular f é uma função C^1 não crescente satisfazendo (2.5) ou (2.6). (4.9)

Com estas hipóteses o modelo se reduz a:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = xf(y) + \alpha f(y)(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = yf(y) - Fc(t)(y - x) \\ \frac{dc}{dt} = -\gamma c + u(t) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad c(0) = c_0. \end{cases} \quad (4.10)$$

Da mesma forma que na seção anterior, baseados no resultado da Proposição 3, podemos comparar a performance do sistema sob a ação de dois tipos de estratégia: injeção máxima de droga ao longo de todo o tratamento e períodos alternados de injeção máxima e repouso.

O resultado principal desta seção pode ser resumido da seguinte forma: devido às não-linearidades, não conseguimos provar que a aplicação de injeção máxima ao longo do tratamento é ótima. Por outro lado, demonstramos que sob certas condições (ver Teorema 2) a injeção máxima de droga é subótima no sentido de que é a melhor estratégia na classe de estratégias com a mesma duração e períodos curtos de repouso. Este resultado se baseia num resultado de inequações integro-diferenciais dado pelo seguinte lema.

Lema 2: *Seja Ω um conjunto aberto convexo em \mathbb{R}^3 , $w : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ e $k : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ são funções contínuas tais que haja somente uma solução no intervalo $[t_0, T]$ para o problema de valor inicial da equação integro-diferencial*

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = w(t, U(t)), \quad \int_{t_0}^t k(U(s))ds, \\ U(t_0) = U_0. \end{cases}$$

Seja $V(t)$ uma função contínua satisfazendo a inequação integro-diferencial correspondente no intervalo $[t_0, T]$

$$\begin{cases} D_\tau V(t) \leq w(t, V(t)), \quad \int_{t_0}^t k(V(s))ds, \\ V(t_0) = V_0. \end{cases} \quad (4.11)$$

(aqui D_r denota derivada à direita).

Seja $V_0 \leq U_0$ e seja k uma função não crescente e $w(t, W, \xi)$ uma função não crescente na variável ξ . Então, $V(t) \leq U(t)$ para todo $t \in [t_0, T]$.

Prova: Para $n \in \mathbb{N} - \{0\}$, consideramos a equação integro-diferencial modificada:

$$\begin{cases} \frac{dU_n}{dt} = w(t, U_n(t), \int_{t_0}^t k(U_n(s))ds) + \frac{1}{n} \\ U_n(t_0) = U_0 . \end{cases}$$

Através de métodos usuais podemos provar que para n grande $U_n(t)$ está definido em $[t_0, T]$ e que U_n converge para U uniformemente em $[t_0, T]$.

Mostraremos agora que $V(t) \leq U_n(t)$ para todo $t \in [t_0, T]$. Vamos supor, por contradição, que existam t_1 e $t_2 \in [t_0, T]$ tais que $V(t) \leq U_n(t)$ para todo $t \in [t_0, t_1]$ e $V(t) > U_n(t)$ para $t \in (t_1, t_2)$.

Então,

$$\begin{aligned} D_r V(t_1) &\geq \frac{dU_n}{dt}(t_1) = w(t_1, U_n(t_1), \int_{t_0}^{t_1} k(U_n(s))ds) + \frac{1}{n} \\ &= w(t_1, V(t_1), \int_{t_0}^{t_1} k(U_n(s))ds) + \frac{1}{n}. \end{aligned}$$

Mas, visto que $V(s) \leq U_n(s)$ para $s \in [t_0, t_1]$, temos $k(V(s)) \geq k(U_n(s))$ para $s \in [t_0, t_1]$. Portanto,

$$\int_{t_0}^{t_1} k(V(s))ds \geq \int_{t_0}^{t_1} k(U_n(s))ds ,$$

e assim,

$$w(t_1, V(t_1), \int_{t_0}^{t_1} k(U_n(s))ds) \geq w(t_1, V(t_1), \int_{t_0}^{t_1} k(V(s))ds).$$

Logo,

$$\begin{aligned} D_r V(t_1) &\geq w(t_1, V(t_1), \int_{t_0}^{t_1} k(V(s))ds) + \frac{1}{n} \\ &> w(t_1, V(t_1), \int_{t_0}^{t_1} k(V(s))ds), \end{aligned}$$

em contradição com (4.11) e portanto concluímos que $V(t) \leq U_n(t)$ para todo $t \in [t_0, T]$. Tomando o limite quando n tende a infinito, temos finalmente que $V(t) \leq U(t)$ para todo

$t \in [t_0, T]$. \square

Para aplicar o lema acima no caso estudado, consideramos $z(t) = y(t) - x(t)$ (sendo z a população das células sensíveis) e subtraindo a primeira equação da segunda em (4.10), então temos:

$$\frac{dz}{dt} = [(1 - \alpha)f(y(t)) - Fc(t)]z.$$

Logo,

$$z(t) = [y(t_0) - x(t_0)] \exp[-F \int_{t_0}^t c(s)ds] \exp[(1 - \alpha) \int_{t_0}^t f(y(s))ds]$$

Usando esta expressão na segunda equação em (4.10), obtemos

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} = & y(t)f(y(t)) \\ & - F \exp[(1 - \alpha) \int_{t_0}^t f(y(s))ds] \cdot [y(t_0) - x(t_0)] \{c(t) \exp[-F \int_{t_0}^t c(s)ds]\} \end{aligned} \quad (4.12)$$

que é uma equação integro-diferencial similar àquela do lema acima.

Visto que queremos comparar o resultado de uma estratégia de injeção máxima ao longo de todo o tratamento com o resultado de uma estratégia com repouso, consideraremos o comportamento da expressão entre chaves em (4.12) num caso mais simples através do seguinte lema:

Lema 3: *Seja $t_0 < T$, $0 < \Delta t < T - t_0$ e $c_m(t)$ e $c(t)$ soluções no intervalo $[t_0, T]$ das equações diferenciais*

$$\frac{dc_m}{dt} = -\gamma c_m + u_m(t)$$

$$\frac{dc}{dt} = -\gamma c + u(t),$$

respectivamente, com condições iniciais $c_m(t_0) = c(t_0) = \bar{c}_0 > 0$. Aqui, $u_m(t) = u_m > 0$ para todo $t \in [t_0, T]$ e $u(t) = 0$ para $t \in [t_0, t_0 + \Delta t)$, $u(t) = u_m$ para $t \in [t_0 + \Delta t, T]$.

Se $F < \frac{\gamma^2}{\bar{c}_0 \gamma + u_m [\exp(\gamma T) - 1]}$ e Δt é bastante pequeno, então para todo $t \in [t_0, T]$

$$c_m(t) \exp[-F \int_{t_0}^t c_m(s)ds] \geq c(t) \exp[-F \int_{t_0}^t c(s)ds].$$

Prova: Visto que $c(t) \geq 0$, para satisfazer a desigualdade acima basta que

$$\inf_{t_0 \leq t \leq T} \frac{c_m(t)}{c(t)} \geq \exp F \int_{t_0}^t (c_m(s) - c(s)) ds.$$

Resolvendo as equações para $c_m(t)$ e $c(t)$, obtemos

$$c_m(t) = \bar{c}_0 \exp[-\gamma(t - t_0)] + \frac{u_m}{\gamma} \{1 - \exp[-\gamma(t - t_0)]\}$$

e

$$c(t) = \bar{c}_0 \exp[-\gamma(t - t_0)] + \frac{u_m}{\gamma} \{1 - \exp[-\gamma(t - t_0)] \exp(\gamma \Delta t)\}.$$

Portanto,

$$h(t) = \frac{c_m(t)}{c(t)} = \frac{\left(\bar{c}_0 - \frac{u_m}{\gamma}\right) + \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma(t - t_0))}{\left(\bar{c}_0 - \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma \Delta t)\right) + \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma(t - t_0))},$$

donde segue-se (depois de alguns cálculos) que $dh/dt < 0$.

Assim,

$$\inf_{t_0 \leq t \leq T} \frac{c_m(t)}{c(t)} = \frac{\left(\bar{c}_0 - \frac{u_m}{\gamma}\right) + \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma(T - t_0))}{\left(\bar{c}_0 - \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma \Delta t)\right) + \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma(T - t_0))}.$$

Por outro lado é fácil ver que

$$\exp\left[F \int_{t_0}^t (c_m(s) - c(s)) ds\right] \leq \exp \frac{F u_m}{\gamma^2} [\exp(\gamma \Delta t) - 1],$$

e portanto é suficiente requerer que

$$\frac{\left(\bar{c}_0 - \frac{u_m}{\gamma}\right) + \frac{u_m}{\gamma} \exp[\gamma(T - t_0)]}{\left(\bar{c}_0 - \frac{u_m}{\gamma} \exp(\gamma \Delta t)\right) + \frac{u_m}{\gamma} \exp[\gamma(T - t_0)]} \geq \exp \frac{F u_m}{\gamma^2} [\exp(\gamma \Delta t) - 1]. \quad (4.13)$$

Para isto, expandimos ambos os lados da desigualdade (4.9) em potências de Δt , e obtemos

$$\begin{aligned} 1 + \frac{u_m \gamma}{\bar{c}_0 \gamma + u_m [\exp[\gamma(T - t_0)] - 1]} \Delta t + O(\Delta t^2) \\ \geq 1 + \frac{F u_m}{\gamma} \Delta t + O(\Delta t^2). \end{aligned} \quad (4.14)$$

Portanto se, $\frac{u_m \gamma}{c_0 \gamma + u_m [\exp(\gamma(T - t_0)) - 1]} > \frac{F u_m}{\gamma}$, o que é verdadeiro por hipótese e Δt for bastante pequeno, temos (4.10) (e em consequência (4.9)) satisfeito. \square

Provamos agora o seguinte teorema:

Teorema 2: *Seja $(x_m(t), y_m(t), c_m(t))$ a solução de (4.10) correspondente a injeção máxima de droga $u(t) = u_m$ ao longo de todo o tratamento quando (4.9) é verdadeiro. Seja $T \geq 0$ o instante no qual $y_m(t)$ atinge o seu mínimo e $x(t), y(t)$ e $c(t)$ qualquer solução de (4.10) correspondente a um tratamento com um número finito de períodos alternados de injeção máxima ($u(t) = u_m$) e descanso ($u(t) = 0$) no qual os períodos de repouso têm uma duração menor ou igual a um número fixo Δt . Então, se $F < \frac{\gamma^2}{c_0 \gamma + u_m \exp(\gamma T)}$ e Δt suficientemente pequeno, $y_m(t) \leq y(t)$ para todo $t \in [0, T]$.*

Prova: Consideraremos inicialmente $u(t)$ tal que $u(t) = u_m$ numa vizinhança de T ; isto é, existe $0 \leq t^{(1)} < \tau^{(1)} < T$, $(\tau^{(1)} - t^{(1)}) \leq \Delta t$ tal que $u(t) = 0$ para $t \in [t^{(1)}, \tau^{(1)})$ e $u(t) = u_m$ para $t \in [\tau^{(1)}, T]$.

Consideraremos agora a solução $x^{(1)}(t), y^{(1)}(t), c^{(1)}(t)$ da equação (4.10) para $u^{(1)}(t) = u(t)$ para $t \in [0, t^{(1)})$ e $u^{(1)}(t) = u_m$ para $t \in [t^{(1)}, T]$, com condições iniciais $x(t_0), y(t_0), c(t_0)$.

Observamos que $x^{(1)}(t), y^{(1)}(t)$ e $c^{(1)}(t)$ coincidem respectivamente com $x(t), y(t)$ e $c(t)$ no intervalo $[0, t^{(1)}]$. Também de

$$\frac{dc}{dt} = -\gamma c + u(t) \leq \gamma c + u_m,$$

obtemos que $0 \leq c(t_0) \leq c_0 \exp(-\gamma t_0) + \frac{u_m}{\gamma} [1 - \exp(-\gamma t_0)] \leq c_0 + \frac{u_m}{\gamma}$.

Portanto,

$$F < \frac{\gamma^2}{c_0 \gamma + u_m \exp(\gamma T)} \leq \frac{\gamma^2}{c(t_0) \gamma + u_m [\exp(\gamma T) - 1]}$$

e se Δt for suficientemente pequeno, aplicamos o lema 3 no intervalo $[t^{(1)}, T]$ para concluirmos que

$$c^{(1)}(t) \exp[-F \int_{t^{(1)}}^t c^{(1)}(s) ds] \geq c(t) \exp[-F \int_{t^{(1)}}^t c(s) ds].$$

Assim, a equação correspondente a (4.12) para $y^{(1)}(t)$ no intervalo $[t^{(1)}, T]$ satisfaz

$$\begin{aligned} \frac{dy^{(1)}}{dt} &= y^{(1)}(t)f(y^{(1)}(t)) \\ &- F \exp[(1 - \alpha) \int_{t^{(1)}}^t f(y^{(1)}(s))ds][y(t^{(1)}) - x(t^{(1)})]\{c^{(1)}(t) \exp[-F \int_{t^{(1)}}^t c^{(1)}(s)ds]\} \\ &\leq y^{(1)}(t)f(y^{(1)}(t)) \\ &- F \exp[(1 - \alpha) \int_{t^{(1)}}^t f(y^{(1)}(s))ds][y(t^{(1)}) - x(t^{(1)})]\{c(t) \exp[-F \int_{t^{(1)}}^t c(s)ds]\} \end{aligned}$$

Por outro lado, a equação correspondente a (4.12) para $y(t)$ no intervalo $[t^{(1)}, t]$ é

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= y(t)f(y(t)) \\ &- F \exp[(1 - \alpha) \int_{t^{(1)}}^t f(y(s))ds][y(t^{(1)}) - x(t^{(1)})]\{c(t) \exp[-F \int_{t^{(1)}}^t c(s)ds]\}. \end{aligned}$$

Chamando, agora

$$w(t, y, \xi) = yf(y) - F \exp[(1 - \alpha)\xi][y(t^{(1)}) - x(t^{(1)})]\{c(t) \exp[-F \int_{t^{(1)}}^t c(s)ds]\}$$

temos

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= w(t, y(t), \int_{t^{(1)}}^t f(y(s))ds), \\ \frac{dy^{(1)}}{dt} &\leq w(t, y^{(1)}(t), \int_{t^{(1)}}^t f(y^{(1)}(s))ds) \end{aligned}$$

e $y(t^{(1)}) = y^{(1)}(t^{(1)})$.

Desta forma, temos exatamente as mesmas condições do lema 2 e por conseguinte, concluímos que $y^{(1)}(t) \leq y(t)$ para $t \in [0, T]$.

Se $t^{(1)} = 0$, o resultado enunciado é verdadeiro; outrossim, podemos repetir o procedimento acima para obter uma sequência finita $0 = t^{(k)} < t^{(k-1)} < \dots < t^{(1)} < T$ com as funções correspondentes $y^{(k)}(t) \leq y^{(k-1)}(t) \leq \dots \leq y^{(1)} \leq y(t)$ para todo $t \in [0, T]$ e

$y^{(k)}(t)$ sendo a solução de (4.10) com $u(t) = u_m$ para todo $t \in [0, T]$, isto é, $y^{(k)}(t) = y_m(t)$ e assim provamos que $y_m(t) \leq y(t)$ para todo $t \in [0, T]$.

Consideremos agora o caso onde $u(t)$ é zero numa vizinhança de T . Tomamos $\bar{t} = T - \varepsilon$, com $\varepsilon > 0$ suficientemente pequeno para que $u(t) = 0$ em $[\bar{t}, T]$. Seja $\bar{u}(t)$ definida por $\bar{u}(t) = u(t)$ para $t \in [0, \bar{t}]$ e $\bar{u}(t) = u_m$ para $t \in [\bar{t}, T]$.

Da terceira equação de (4.10) é fácil ver que no intervalo $[\bar{t}, T]$ as concentrações correspondentes a $u(t)$ e $\bar{u}(t)$ são respectivamente

$$\bar{c}(t) = c(\bar{t}) \exp(-\gamma(t - \bar{t})) + \frac{u_m}{\gamma} [1 - \exp(-\gamma(t - \bar{t}))]$$

$$c(t) = c(\bar{t}) \exp(-\gamma(t - \bar{t}))$$

Então,

$$\frac{\bar{c}(t)}{c(t)} = 1 + \frac{u_m}{\gamma c(\bar{t})} [\exp \gamma(t - \bar{t}) - 1] = 1 + \frac{u_m}{c(\bar{t})} (t - \bar{t}) + O(t - \bar{t})^2$$

tem-se também que

$$\begin{aligned} \exp F \int_{\bar{t}}^t [\bar{c}(s) - c(s)] ds &= \exp \frac{Fu_m}{\gamma} (t - \bar{t}) \exp \frac{-Fu_m}{\gamma^2} [1 - \exp(-\gamma(t - \bar{t}))] \\ &= 1 + O(t - \bar{t})^2. \end{aligned}$$

Visto que para $t \in [\bar{t}, T]$, $t - \bar{t} = O(\varepsilon)$, escolhendo ε suficientemente pequeno, podemos fazer com que

$$\frac{\bar{c}(t)}{c(t)} \geq \exp F \int_{\bar{t}}^t [\bar{c}(s) - c(s)] ds$$

para todo $t \in [\bar{t}, T]$, isto é, neste intervalo vale a seguinte desigualdade:

$$\bar{c}(t) \exp[-F \int_{\bar{t}}^t \bar{c}(s) ds] \geq c(t) \exp[-F \int_{\bar{t}}^t c(s) ds].$$

Portanto, procedendo como na primeira parte da prova, concluímos que a solução de (4.10), correspondente a $\bar{u}(t)$ satisfaz $\bar{y}(t) \leq y(t)$ para todo $t \in [0, T]$. Visto que $\bar{u}(t)$ é igual a u_m na vizinhança de T , da primeira parte tem-se que $y_m(t) \leq \bar{y}(t)$ para todo $t \in [0, T]$ e por conseguinte $y_m(t) \leq y(t)$ no mesmo intervalo. \square

5. Discussão

Neste capítulo tentamos elaborar um tratamento quimioterápico ótimo quando a cinética da droga é considerada. Na maioria dos modelos supõe-se que há uma mistura instantânea da droga com o plasma, atingindo esta o sítio tumoral sem retardo.

Adicionando uma equação fármaco-cinética, estabelecemos uma relação entre a concentração da droga injetada e a concentração no sítio tumoral. Os candidatos para satisfazer o tratamento ótimo consistiram em cíclicos (“on-off” – isto é, alternância de injeção máxima de droga, u_m , e repouso, $u = 0$), ou injeção máxima de droga ininterrupta, independente das funções de crescimento e taxas de mortalidade. Abulesz e Lyberatos [1] chegaram ao mesmo resultado, embora com um modelo mais simples constituído de equações desacopladas para células tumorais e normais (sem células resistentes) e um critério diferente.

Quando a taxa específica de crescimento é constante (independe da densidade) e a taxa de mortalidade linearmente proporcional às células sensíveis, a injeção máxima da droga mostrou ser o tratamento ótimo; ou seja, as células tumorais atingiram seu nível mais baixo no fim do tratamento. Neste caso períodos de repouso não são eficazes e o decaimento da droga não parece influenciar na determinação do tratamento ótimo.

Para o caso de taxas específicas de crescimento que dependem da densidade, verificamos somente que a injeção máxima é subótima, no sentido de que é a melhor numa classe de tratamentos com a mesma duração e curtos períodos de repouso (Teorema 2). Por outro lado, o teorema 2 lança a conjectura que tratamentos com períodos de repouso podem prover melhores resultados se os períodos de repouso forem longos ou a condição sobre os parâmetros no teorema não for satisfeita.

No tocante à inclusão do critério de toxidez acumulativa ($\int_0^{t_f} \rho u dt$), a análise matemática qualitativa do modelo torna-se extremamente complexa, sendo intratável do ponto de vista de obtenção de resultados qualitativos. Isto se deve, em parte, ao fato de que o termo ρu aparece no Hamiltoniano (eq.(4.4)) e a função de comutação em (4.5) muda para $\lambda_3 + \rho$. Por sua vez, estes fatores podem gerar uma situação de existência de controle singular dependente do parâmetro de penalização ρ . Consequentemente as proposições 1 e 3 não seriam mais válidas. Além disso, não foi possível determinar como

esta configuração de controle singular varia em termos qualitativos conforme o parâmetro ρ .

Finalizando os resultados deste capítulo, no que concerne períodos de repouso, diferem daqueles apresentados nos capítulos anteriores onde a injeção máxima mostrou ser ótima (nenhum tratamento ótimo continha períodos de repouso). Uma provável causa para esta diferença pode ser a mistura instantânea suposta nos capítulos anteriores. Isto sugere que a inclusão da cinética da droga e taxas de crescimento dependentes da densidade em modelos de quimioterapia podem gerar tratamentos ótimos que contenham períodos de repouso sob certas condições, o que está de acordo com a evidência clínica.

Capítulo 5

Tratamentos Quimioterápicos com Resistência ao Fármaco e Nível de Células Normais como Limite de Toxidez

1. Introdução

Nos capítulos anteriores elaboramos tratamentos quimioterápicos onde a resistência à droga e a toxidez estavam presentes na análise, sendo esta última descrita através da acumulação de droga no paciente.

Neste capítulo propomos tratamentos ótimos onde são consideradas a resistência à droga e a toxidez, que, no caso, será modelada através de um nível mínimo de células normais que não pode ser violado.

Alguns autores (Murray [17,18], Zietz e Nicolini [38]) utilizam o critério de células normais como um indicador de toxidez e os seus tratamentos ótimos podem conter períodos de repouso.

Em contrapartida, mostramos neste capítulo que a introdução de resistência à droga leva a um tratamento ótimo consistindo na concentração máxima permitida no decorrer de todo tempo e mais ainda, embora este resultado seja restrito a um conjunto de tamanhos iniciais do tumor, é válido para uma classe de funções genéricas de crescimento e taxas de mortalidade. No caso Malthusiano (exponencial) de crescimento celular e uma taxa de mortalidade linear, mostramos que sob certas condições, períodos de repouso, embora não ótimos, podem ser incorporados em tratamentos alternativos.

2. Quimioterapia com células normais

Nesta análise valem as suposições i), ii), iii) do capítulo 2, (p. 10) sendo que a droga provoca uma taxa de mortalidade nas células normais proporcional à população destas.

O seguinte sistema é um possível modelo para o comportamento das células tumorais e normais submetidas a quimioterapia quando as hipóteses acima mencionadas

são aceitas.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x f(y) + \alpha f(y)(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = y f(y) - u(t)g(y - x) \\ \frac{dn}{dt} = n f_1(n) - u(t)g_1(n) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad n(0) = n_0. \end{cases} \quad (5.1)$$

Novamente, as considerações feitas nos sistemas anteriores são também válidas para o sistema (5.1). f_1 e g_1 são as funções de crescimento específico e taxa de mortalidade por unidade de concentração da droga para as células normais, respectivamente.

O problema de Controle Ótimo com tempo final livre consiste em achar um certo tempo $0 \leq t_f^* < +\infty$ e uma função de variação limitada (BV-function) $u^* : [0, t_f^*] \rightarrow \mathbb{R}$, $0 \leq u^*(t) \leq u_m$, que será a concentração ótima da droga no sítio tumoral no sentido de minimizar o seguinte funcional

$$J_c(u^*(\cdot), t_f^*) = \min \{ J_c(u, t_f) \mid u \in BV[0, t_f], t_f > 0; 0 < u(t) \leq u_m \} \quad (5.2)$$

(q.t.p.-quase toda parte), sujeito ao sistema (5.1) e a restrição $n(t) \geq \beta$, onde o funcional J_c é definido neste caso por

$$J_c(u, t_f) = y(t_f). \quad (5.3)$$

Este funcional representa o número de células tumorais no fim do tratamento e β é o menor nível admissível de células normais, indicando uma possível medida de toxidez.

No tocante às funções f_1, g_1 e n valem as seguintes hipóteses:

$$\text{i) } f_1 \text{ e } g_1 \text{ são funções de classe } C^1; \quad g_1(0) = 0, \quad g_1(s) > 0, \quad g_1'(s) > 0 \text{ quando } s > 0. \quad (5.4)$$

$$\text{ii) Existe } n_m \text{ tal que } f_1(n_m) = 0 \text{ e } f_1(n) > 0 \text{ para } 0 \leq n < n_m. \quad (5.5)$$

$$\text{iii) } f_1(n) > 0 \text{ para } n \geq 0 \text{ e } g_1 \text{ é globalmente Lipschitz.} \quad (5.6)$$

Continuam valendo as mesmas hipóteses dos capítulos anteriores para f e g ; as interpretações para f_1, g_1 e n em (5.4), (5.5), (5.6) são idênticas àquelas apresentadas anteriormente; a região Ω definida em (2.7) no capítulo 2 é a mesma que será utilizada nesta análise.

Antes de prosseguir com o estudo de Controle Ótimo, enunciaremos um lema que é demonstrado da mesma forma que o lema 1 no capítulo 2 (observamos que as duas primeiras equações são as mesmas de (2.1) no capítulo 2). Este lema relaciona as trajetórias de (5.1) com a região Ω .

Lema 1: *Seja $u(t) > 0$ uma função de variação limitada. A solução correspondente $(x(t), y(t), n(t))$ de (5.1) com condições iniciais (x_0, y_0, n_0) satisfazendo $(x_0, y_0) \in \Omega$ é tal que sua projeção no plano x, y , isto é, $(x(t), y(t))$ nunca atinge a fronteira de Ω em tempo finito. Em particular, este lema implica que $0 < x(t) < y(t)$ para todo t finito.*

Antes de iniciarmos a análise deste modelo, são necessárias algumas observações. Uma relação entre u_m e as funções f_1, g_1 e n deve ser satisfeita a fim de que o problema não se reduza àquele abordado no capítulo 2. De fato, se $\frac{dn}{dt} = n f_1(n) - u_m g_1(n) > 0$ com $n(0) \geq \beta$, então $n(t) \geq \beta$ para qualquer tratamento com $0 \leq u(t) \leq u_m$ e assim a condição $n(t) \geq \beta$, será sempre verdadeira, reduzindo o presente problema àquele do capítulo 2. Para eliminar esta possibilidade, supomos nesta análise que

$$n_1 f_1(n) - u_m g_1(n) < 0 \quad (5.7)$$

para todo n . O sentido da condição acima ficará mais claro no exemplo da seção 3.

Em termos clínicos, o principal resultado do estudo do problema de Controle Ótimo (5.1) e (5.2) afirma que se existir um tratamento ótimo, este deve consistir na aplicação da concentração máxima de droga (u_m) no sítio tumoral durante todo o tempo e o tratamento deve ser interrompido tão logo o tamanho do tumor (y) atinja o seu mínimo (i.e. $(dy/dt)(t_f) = 0, t_f$ - tempo final), sob a condição de que o nível das células normais seja maior que o nível menor admissível (β) ao longo de todo o tratamento, sendo igual a este somente no tempo final, t_f . Por outro lado, se o nível de células normais atingir o nível β , sob regime de concentração máxima, o tratamento deve ser imediatamente interrompido, sendo o nível final do tumor determinado por esse instante. Este nível não é necessariamente o mínimo e neste caso o tratamento não é ótimo. Este ponto

será retomado na seção 3 onde sugerimos tratamentos alternativos que proporcionam resultados melhores do que o citado acima.

No tocante à análise matemática, seguimos o procedimento de Sage [20] para variáveis de controle e de estado limitados.

Sejam z e w variáveis de folga tais que

$$z^2 = (u_m - u)u$$

e

$$w^2 = n - \beta$$

e \bar{J} o funcional aumentado

$$\begin{aligned} \bar{J} = & y(t_0) + \int_{t_0}^t \{ \dot{y}(t_f) + \lambda_1[(xf(y) + \alpha f(y)(y-x)) - \dot{x}] + \lambda_2[(yf(y) - u(t)g(y-x)) - \dot{y}] \\ & + \lambda_3[(nf_1(n) - u(t)g_1(n)) - \dot{n}] + p_1(t)[(u_m - u)u - z^2] + p_2(t)[n(t) - \beta - w^2] \} dt \end{aligned}$$

onde $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, p_1, p_2$ são variáveis adjuntas.

Aplicando as equações e Euler-Lagrange ao funcional aumentado, obtemos

$$\left\{ \begin{array}{l} -\dot{\lambda}_1 = \lambda_1 f(y)(1 - \alpha) - \lambda_2 u(t) \frac{\partial g(y-x)}{\partial x} \\ -\dot{\lambda}_2 = \lambda_1 (xf'(y) + \alpha f'(y)(y-x) + \alpha f(y)) + \lambda_2 (yf'(y) \\ \quad + f(y) - u(t) \frac{\partial g}{\partial y}(y-x)) \\ -\dot{\lambda}_3 = \lambda_3 (f_1(n) + nf'_1(n) - u(t)g'_1(n)) + p_2(t) \\ \lambda_1(t_f) = 0 \quad , \quad \lambda_2(t_f) = 1 \quad , \quad \lambda_3(t_f) = 0. \end{array} \right. \quad (5.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} -\lambda_2 g(y-x) - \lambda_3 g(n) + p_1(t)(u_m - 2u) = 0 \end{array} \right. \quad (5.9)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} p_1(t)z(t) = 0 \end{array} \right. \quad (5.10)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} p_2(t)w(t) = 0 \end{array} \right. \quad (5.11)$$

e o tempo final ótimo, t_f^* , é dado por

$$\frac{dy}{dt}(t_f^*) = 0$$

Lema 2: *Se existir uma estratégia ótima $u^*(t)$ em $[0, t_f^*]$, então $u^*(t) = u_m$ numa vizinhança à esquerda de t_f .*

Prova: Pela equação (5.9), $p_1(t_f) \neq 0$ uma vez que $\lambda_3(t_f) = 0$ e $\lambda_2(t_f) = 1$. Assim, em t_f o controle ótimo é u_m ou zero. O caso $u(t_f) = 0$ é eliminado, já que procuramos minimizar $y(t_f)$. Além disso, pela condição (5.7) este resultado indica que o nível de células normais deve ser sempre superior a β antes do fim do tratamento. \square

Em seguida provaremos o seguinte lema:

Lema 3: *Se existir uma estratégia ótima $u^*(t)$ para todo $t \in [0, t_f^*]$, então o $n^*(t)$ correspondente é tal que $n^*(t) > \beta$ para todo $t \in [0, t_f^*]$. Portanto, $n^*(t)$ poderia ser igual a β somente no tempo final t_f^* . Além disso, $u^*(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_f^*]$.*

Prova: Vamos supor por contradição, que $n^*(t)$ seja igual a β em certos instantes. Seja \bar{t} o menor tempo no intervalo $[0, t_f^*]$ tal que para $[\bar{t}, t_f^*]$, $n(t) > \beta$ exceto em conjuntos de medida nula.

Podemos verificar que $0 \leq \bar{t} < t_f^*$, visto que numa vizinhança de t_f^* a estratégia ótima deve ser u_m e portanto $n^*(t)$ deveria ser estritamente decrescente (hipótese (5.7)) nesta região. Desde que $n^*(t_f) \geq \beta$ deveríamos ter $n(t) > \beta$ para t numa vizinhança à esquerda de t_f^* . Em $[\bar{t}, t_f^*]$ aplicamos a versão do Princípio do Mínimo de Pontryagin para problemas com restrições nas variáveis de estado (ver Lee e Markus [15], p. 236). Contudo, como em $[\bar{t}, t_f^*]$ as restrições ($n \geq \beta$) são ativas ($n = \beta$) somente em conjuntos de medida nula, recorreremos ao Princípio do Mínimo de Pontryagin usual a fim de verificar se a estratégia proposta é ótima em $[\bar{t}, t_f^*]$.

As equações das variáveis de estado são as mesmas de (5.1) e o Hamiltoniano (Kirk [14]) é dado por

$$H = \lambda_1[xf(y) + \alpha f(y)(y - x)] + \lambda_2[yf(y) - u(t)g(y - x)] + \lambda_3[nf_1(n) - u(t)g_1(n)].$$

Este Hamiltoniano gera as mesmas equações de coestado para λ_1 e λ_2 de (5.8) e as condições de transversalidade são as mesmas. Em $[\bar{t}, t_f^*]$, $n(t) \geq \beta$ e a igualdade vale somente em conjuntos de medida nula. Consequentemente $w(t) \neq 0$ e $p_2(t) = 0$ neste intervalo (exceto em conjuntos de medida nula - ver equações (5.10) e (5.11)). Isto implica

que para $t \in [\bar{t}, t_f^*]$

$$\frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_3(u(t)g_1(n) - f_1(n)) \quad \lambda_3(t_f^*) = 0.$$

Integrando esta equação em $-t$ no intervalo $[\bar{t}, t_f^*]$, verificamos que $\lambda_3(t) = 0$ neste mesmo intervalo. Portanto, em $[\bar{t}, t_f^*]$ o presente problema se reduz exatamente àquele abordado no capítulo 2, com o funcional $J = y(t_f)$. Assim, é possível aplicar os resultados sobre λ_1 e λ_2 do referido capítulo para $t \in [\bar{t}, t_f^*]$. Os seguintes resultados também são válidos neste caso:

- i) $\lambda_2(t) \geq 0$ para todo $t \in [\bar{t}, t_f^*]$.
- ii) $\lambda_1(t) > 0$ para todo $t \in [\bar{t}, t_f^*]$.

As respectivas provas de i) e ii) são análogas do capítulo 2 (p. 10). Portanto, o Teorema 1 enunciado no capítulo 2 que garante que a única estratégia ótima é $u(t) = u_m$, é também válido neste caso para todo $t \in [\bar{t}, t_f^*]$.

Se $\bar{t} = 0$, temos $u(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_f^*]$. Portanto $n(t)$ é estritamente decrescente e visto que $n(t_f) \geq \beta$, concluímos que $n(t) > \beta$ para todo $t \in [0, t_f^*]$, o que é uma contradição à hipótese de que $n^*(t)$ seja igual a zero em certos instantes de tempo.

Se $\bar{t} > 0$, observamos que pela sua própria definição e pela continuidade de $n^*(t)$, $n^*(t) = \beta$ num intervalo $[\bar{t}, \bar{t}]$, onde $\bar{t} < \bar{t}$. Porém, isto é uma contradição porque foi mostrado anteriormente que $n(t) > \beta$ para $\bar{t} < t < t_f^*$ ($n(t)$ é estritamente decrescente neste intervalo) e por outro lado $n(t) = \beta$ para $t \in [\bar{t}, \bar{t}]$. Assim, $\lim_{t \rightarrow \bar{t}^-} n(t) = \beta$ e $\lim_{t \rightarrow \bar{t}^+} n(t) > \beta$ e $n(t)$ não poderia ser contínuo. Isto prova o lema. \square

Desta maneira, se existir um tratamento ótimo, a concentração da droga no sítio tumoral teria que ser mantida no seu nível máximo ao longo de todo o tratamento. Este resultado é válido para funções de crescimento e taxas de mortalidade consideradas no início desta seção, incluindo taxas de mortalidade diferenciadas para células normais e tumorais.

Todavia, pode haver níveis iniciais de células tumorais e normais para os quais a aplicação de u_m , até que o tumor atinja o seu mínimo (i.e. $dy/dt = 0$), viole a restrição $n(t) \geq \beta$. Em tais casos um tratamento ótimo, como definido acima não é possível, exigindo portanto, estratégias alternativas que decresçam o nível das células tumorais.

Por exemplo, deve-se aplicar a concentração máxima de droga até as células

normais atingirem o nível mínimo admissível e depois interromper o tratamento ou existe outro tratamento após atingir o nível β (com a aplicação de u_m) que renderá melhores resultados? Esta questão será abordada na próxima seção para o caso de crescimento exponencial.

3. Tratamentos Alternativos no Caso Malthusiano

Nesta seção a análise se restringe ao caso de crescimento celular Malthusiano (exponencial). A justificativa de seu uso e a sua importância como modelo de dinâmica celular estão apresentadas no capítulo 3, seção 3.

O sistema correspondente a (5.1) tem a seguinte forma.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = rx + \alpha r(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = ry - Fu(t)(y - x) \\ \frac{dn}{dt} = r_1 n - F_1 u(t)n \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad n(0) = n_0. \end{array} \right. \quad (5.12)$$

onde as células tumorais e normais têm taxas específicas de crescimento r e r_1 , respectivamente. Como a droga pode atuar de maneira diferente em cada tipo de célula, constantes de proporcionalidade distintas - F e F_1 - para células tumorais e normais foram atribuídas às taxas de mortalidade. Além disso, nesta análise a condição (5.7) se reduz a $(r_1 - F_1 u_m) < 0$, garantindo que o problema seja distinto daquele abordado no capítulo 2. Esta suposição será verdadeira durante a análise desta seção.

Primeiramente, plotamos no espaço de fase (x, y, n) as condições iniciais (x_0, y_0, n_0) para as quais $u^*(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_f]$ é uma estratégia ótima. As condições iniciais restantes do octante positivo será o tema desta análise.

Visto que o sistema (5.12) possui uma solução explícita para $u^*(t) = u_m$, é possível calcular o tempo Δt_n necessário para atingir $n = \beta$ para $n(0) = n_0$, quando

$u^*(t) = u_m$ para todo t .

Da equação dn/dt em (5.12)

$$\Delta t = \frac{1}{F_1 u_m - r_1} \ell n \frac{n_0}{\beta} \quad (5.13)$$

onde Δt é tempo acima mencionado. Posto que uma estratégia ótima precisa terminar em $\dot{y}(t_f^*) = 0$ com $u^*(t_f^*) = u_m$ o tempo Δt_y necessário para atingir $\dot{y}(t_f^*) = 0$ com $u^*(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t^*]$ pode ser calculado da equação de dy/dt em (5.12), obtendo-se

$$\Delta t_y = \frac{1}{\alpha r + F u_m} \ell n \frac{(r - \alpha r - F u_m) u_m F(y_0 - x_0)}{r u_m F(y_0 - x_0) - r y_0 (\alpha r + F u_m)} \quad (5.14)$$

É necessário que $\Delta t_y \leq \Delta t_n$ a fim de que $u^*(t) = u_m$ não viole $n \geq \beta$. Portanto, a desigualdade acima envolvendo Δt_y e Δt_n toma a forma

$$n_0 \geq \beta \left(\frac{(r - \alpha r - F u_m) u_m F(y_0 - x_0)}{r u_m F(y_0 - x_0) - r y_0 (\alpha r + F u_m)} \right) \frac{F_1 u_m - r_1}{\alpha r + F u_m}. \quad (5.15)$$

A igualdade em (5.15) determina uma hélice no espaço x, y, n (como mostrado na figura 1)

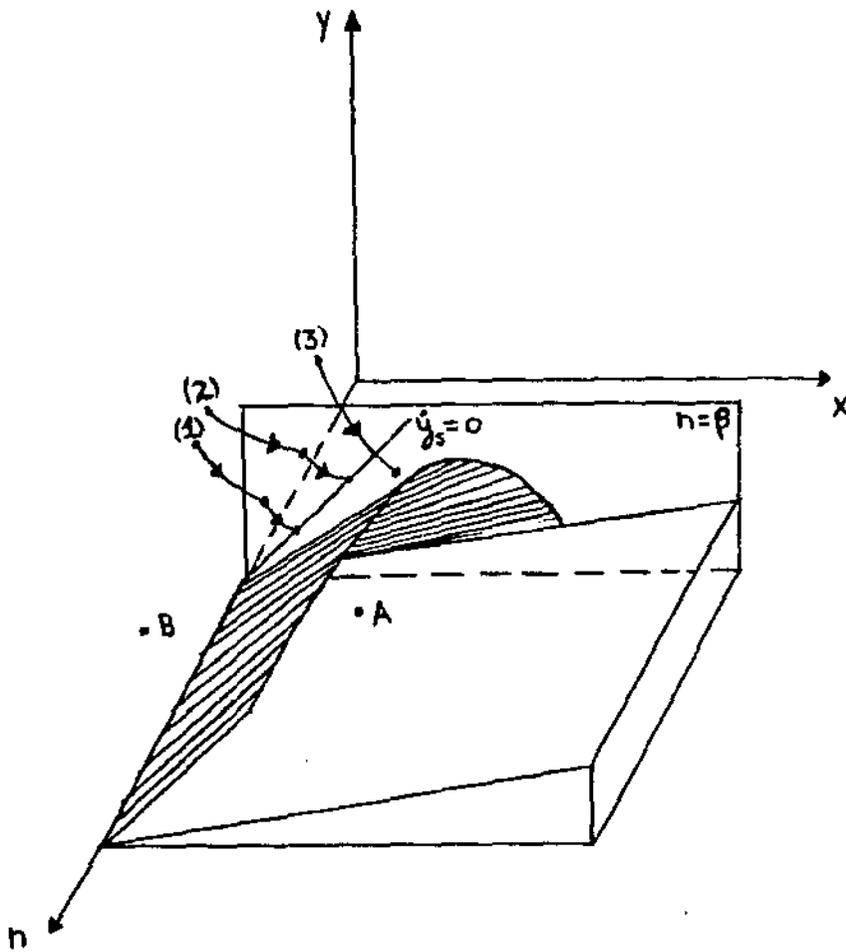


Figura 1

Qualquer condição inicial (x_0, y_0, n_0) situada na hélice ou na região compreendida entre esta e o plano x, n (ver ponto A na figura 1) tem como solução ótima $u^*(t) = u_m$ para todo $t \in [0, t_f^*]$.

É importante ressaltar que em termos clínicos o mesmo tratamento pode ter resultados diferentes. Por exemplo, para os pontos na região compreendida entre a hélice e o plano x, n o tratamento termina com as células normais acima do nível mínimo possível (i.e. $n^*(t_f^*) > \beta$), ao passo que para os pontos na superfície da hélice o tratamento termina com $n^*(t_f^*) = \beta$.

Segundo os resultados da seção anterior, condições iniciais situadas na região compreendida entre a hélice e o plano y, n (ver ponto B na figura 1) não podem ter uma solução ótima. Portanto, neste caso, procuramos tratamentos que, embora não sejam ótimos, possam diminuir o nível tumoral com respeito ao tratamento usual $u(t) = u_m$ para todo t . Por exemplo, podemos apresentar alguns casos nos quais é possível continuar a administrar droga após as células normais atingirem o mínimo permissível sem violar a restrição $n(t) \geq \beta$. Alguns exemplos estão ilustrados na figura 1 (trajetórias (1) e (2)).

A estratégia de concentração máxima poderia ser utilizada até que as células normais atingissem o nível $n = \beta$. Em seguida, a estratégia com concentração $u_s = r_1/F_1$, que mantém as células normais do nível $n = \beta$ (pelo fato de $\dot{n} = 0$ neste caso), poderia ser aplicada se fosse garantida a redução do tumor nesta fase. Isto sempre ocorrerá quando a trajetória do sistema (5.11) com condições iniciais entre a hélice e o plano y, n e com $u(t) = u_m$ toca o plano $n = \beta$ à esquerda da isóclina $ry - Fu_s(y - x) = 0$ (i.e. $\dot{y} = 0$ para $u = u_s$, situada também no plano $n = \beta$), visto que $\dot{y} < 0$ para $u(t) = u_s$ nesta região. Em outras palavras, os tamanhos iniciais de tumores para os quais é possível aplicar tal tratamento são determinados através da integração em $-t$ dos pontos da isóclina $ry - Fu_s(y - x) = 0$ ($\dot{y} = 0$ para $u(t) = r_1/F_1$) com $u(t) = u_m$, o que forma uma certa região no espaço (x, y, n) . Qualquer outra condição inicial fora desta região atingirá o plano $n = \beta$ à direita da isóclina $\dot{y} = 0$ (para $u_s = \frac{r_1}{F_1}$) no plano $n = \beta$ e nenhum tratamento com $u = u_s$ reduzirá mais o tumor (ver trajetória (3) na figura 1).

A questão que propomos agora diz respeito aos períodos de repouso, visto que estes são uma evidência clínica bem comum em protocolos quimioterápicos. No conjunto de tratamentos alternativos buscamos condições tais que tratamentos com repouso possam melhorar a saúde do paciente.

Uma maneira de se efetuar esta análise consiste na escolha de uma condição inicial do tipo (x_0, y_0, β) e após deixar o sistema evoluir com $u = 0$ (período de repouso) até um ponto arbitrário (x_1, y_1, n_1) com $n_1 > \beta$, aplicamos u_m novamente até as células normais atingirem β , isto é, (x_2, y_2, β) . Então, verificamos se houve alguma melhora no nível tumoral, ou seja, se $y_2 < y_0$. Na sequência, procuramos condições para esta melhora em termos de n_1 e avaliamos quanto um período de repouso deve durar a fim de que as células normais se recuperem, sem contudo, deixar que o tumor evolua a um tal ponto que a melhora não seja mais possível. Para isto, são necessárias expressões que relacionem as

várias populações com o intervalos de repouso, Δ_1 , e com os intervalos Δ_2 de aplicação de u_m .

No caso exponencial, quando $u(t) = u_m$ para todo t , a equação da dinâmica do tumor é a seguinte

$$\frac{dy}{dt} = ry - Fu_m(y - x). \quad (5.16)$$

As células sensíveis $z = y - x$ obedecem a seguinte equação, quando $u(t) = u_m$ para todo t ,

$$\frac{dz}{dt} = (r - Fu_m - \alpha r)z \quad (5.17)$$

que possui uma solução explícita

$$z(t) = y(t) - x(t) = z(t_0) \exp[(1 - \alpha)r - Fu_m](t - t_0) \quad (5.18)$$

Substituindo (5.18) em (5.16)

$$\frac{dy}{dt} = ry - Fu_m z(t_0) \exp[(1 - \alpha)r - Fu_m](t - t_0). \quad (5.19)$$

A solução de (5.19) é dada por

$$y(t) = \exp[r(t - t_0)] \left[y(t_0) + \frac{u_m F}{\alpha r + Fu_m} [y(t_0) - x(t_0)] [\exp[-(\alpha r + Fu_m)(t - t_0)] - 1] \right] \quad (5.20)$$

O período de repouso é dado por

$$\Delta_1 = \frac{1}{r_1} \ln \frac{n_1}{\beta} \quad (5.21)$$

enquanto, Δ_2 , o tempo de aplicação de u_m até atingir β tem a seguinte expressão

$$\Delta_2 = \frac{1}{F_1 u_m - r_1} \ln \frac{n_1}{\beta}. \quad (5.22)$$

Durante o período de repouso o tumor evolui de y_0 até y_1 segundo a equação

$$y_1 = y_0 e^{r\Delta_1} \quad (5.23)$$

e durante Δ_2 , evolui de y_1 até y_2 segundo (5.20).

Substituindo (5.23) em (5.20) e após alguns cálculos algébricos extensos obtemos uma relação entre o nível tumoral final y_2 e os níveis iniciais y_0 e x_0 , ou seja,

$$y_2 = y_0 \exp r(\Delta_1 + \Delta_2) (1 - k(n_1) \exp(-\alpha r \Delta_1)) + k(n_1) x_0 \exp r(\Delta_1 + \Delta_2) \exp(-\alpha r \Delta_1) \quad (5.24)$$

onde

$$k(n_1) = \frac{1 - \exp[-\alpha r + Fu_m]\Delta_2]}{\left(\frac{\alpha r}{Fu_m} + 1\right)}. \quad (5.25)$$

Para termos $y_2 < y_0$, é necessário que

$$\exp r(\Delta_1 + \Delta_2)(1 - k(n_1) \exp(-\alpha r \Delta_1)) + \gamma k(n_1) \exp r(\Delta_1 + \Delta_2) \exp(-r \alpha \Delta_1) < 1 \quad (5.26)$$

onde $\gamma = x_0/y_0$. Visto que Δ_1, Δ_2 e k podem ser escritos em termos de n_1 (equações (5.21), (5.22), (5.25)), a desigualdade (5.26) pode ser expressa como uma soma de funções de n_1 , isto é, $H_1(n_1) + \gamma H_2(n_1)$ onde

$$H_1(n_1) = \exp[r(\Delta_1 + \Delta_2)](1 - k(n_1) \exp(-\alpha r \Delta_1)) = \left(\frac{n_1}{\beta}\right)^\theta \left(1 - \frac{\left(\frac{n_1}{\beta}\right)^{-\xi} - \left(\frac{n_1}{\beta}\right)^{-\psi}}{\delta}\right)$$

$$H_2(n_1) = \exp[r(\Delta_1 + \Delta_2)]k(n_1) \exp(-\alpha r \Delta_1) = \left(\frac{n_1}{\beta}\right)^\theta \left[\frac{\left(\frac{n_1}{\beta}\right)^{-\xi} - \left(\frac{n_1}{\beta}\right)^{-\psi}}{\delta}\right]$$

e as constantes $\theta, \psi, \xi, \delta$ são todas positivas e definidas a seguir:

$$\theta = r \left(\frac{1}{F_1 u_m - r_1} + \frac{1}{r_1} \right), \quad \psi = \frac{\alpha r}{r_1} + \frac{\alpha r + Fu_m}{F_1 u_m - r_1}, \quad \xi = \frac{\alpha r}{r_1}, \quad \delta = \frac{\alpha r}{Fu_m} + 1. \quad (5.27)$$

Portanto, procuramos condições que satisfaçam

$$H_1(n_1) + \gamma H_2(n_1) < 1. \quad (5.28)$$

O restante da análise será feito para $n_1 \approx \beta$, ou seja, se alguma melhora no tratamento pode ser conseguida por intermédio de períodos de repouso, quando as células normais estão próximas de seu nível mínimo admissível.

Observamos que para $n_1 = \beta$

$$H_1(n_1) + \gamma H_2(n_1)|_{n_1=\beta} = 1 \quad (5.29)$$

e

$$\frac{dH_1(n_1)}{dn_1} + \gamma \frac{dH_2(n_1)}{dn_1} \Big|_{n_1=\beta} = \frac{\theta}{\beta} + \frac{(1-\gamma)}{\delta} \left[\frac{\xi - \psi}{\beta} \right]. \quad (5.30)$$

Para haver alguma melhora, impomos que a expressão (5.30) seja negativa, de maneira que na vizinhança de $n_1 = \beta$ a desigualdade (5.28) seja satisfeita e consequentemente $y_2 < y_0$.

Substituindo $\theta, \psi, \xi, \delta$ em (5.26) pelas suas respectivas expressões em termos do modelo original, obtemos

$$1 - \frac{rF_1}{r_1F} > \gamma.$$

Desde que $0 < \gamma = \frac{x_0}{y_0} < 1$, então

$$0 < \frac{rF_1}{r_1F} < 1. \quad (5.31)$$

e

$$rF_1 < r_1F \Rightarrow m = \frac{r}{r_1} < \frac{F}{F_1}. \quad (5.32)$$

Tendo em vista (5.32) e supondo que $r > r_1$, os períodos de repouso podem melhorar o tratamento se os efeitos da droga nas células tumorais e normais forem diferentes, isto é, se $F > F_1$. Se forem similares ($F_1 \approx F$), a única maneira de se conseguir alguma melhora será no caso em que a taxa específica de crescimento das células normais é maior do que a das tumorais (o que não é o caso usual).

Esta análise também provê um limiar aproximado de células normais para o qual o período de repouso não é mais eficaz. Em outras palavras, nenhuma melhora no tratamento pode ser obtida se o nível de células normais, após um período de repouso, ultrapassa um limiar dado por

$$\left(\frac{n_1}{\beta}\right) > \left(\frac{\frac{\alpha r}{Fu_m}}{\frac{\alpha r}{Fu_m} + 1}\right) - \left(\frac{r}{r_1} + \frac{r}{F_1u_m - r_1}\right) \quad (5.33)$$

Esta desigualdade é obtida através da imposição de que o coeficiente de y_0 em (5.24) seja maior que 1. Visto que o restante do membro direito de (5.24) é não negativo, isto implica que $y_2 > y_0$.

Da desigualdade (5.33) podemos extrair algumas características importantes. A região proibitiva para a aplicação de períodos de repouso varia conforme a razão $\alpha r/Fu_m$

- que interrelaciona a resistência à droga, crescimento tumoral e eficácia da droga. Para α e/ou r pequenos ou Fu_m grande, a região proibitiva decresce. Portanto, períodos de repouso serão eficazes se a taxa de mutação para células resistentes e/ou taxa específica de crescimento do tumor forem pequenas ou o efeito de eliminação das células tumorais pela droga for grande.

4. Discussão

Neste capítulo elaboramos um tratamento quimioterápico ótimo que minimiza o número de células tumorais ao término do tratamento, mantendo as células normais acima de um nível pré-estabelecido.

O tratamento consiste na concentração máxima da droga no sítio tumoral no decorrer de todo o tratamento. Isto é válido para uma certa classe de funções de crescimento, taxas de mortalidade e um conjunto específico de tamanhos iniciais de tumor e células normais. Este conjunto é determinado pela proporção de células resistentes no tumor e pelo número de células normais na vizinhança da região tumoral.

Uma vez que o tratamento ótimo é restrito a um conjunto de condições iniciais, recorreremos a tratamentos alternativos para dados iniciais fora deste conjunto, os quais foram desenvolvidos para o crescimento exponencial com uma taxa de mortalidade (induzida pela droga) linear.

Dois tratamentos alternativos foram propostos:

Inicialmente, concentração máxima da droga até que as células normais atinjam o nível permissível β , em seguida:

1) a concentração da droga deve ser mudada para o valor r_1/F_1 - que mantém as células normais num patamar constante - e mantida até que o tumor atinja o seu nível mínimo ($\dot{y}(t_f) = 0$);

2) o tratamento é interrompido por não haver possibilidade de reduzir mais o tumor.

Tanto o tratamento 1) quanto o 2) vão ser aplicados, dependendo do tamanho do tumor ($y(t)$) no instante que as células normais atingem o nível β (isto é, depende de que lado da isóclina $dy/dt = 0$ para $u = u_s$, a trajetória toca o plano $n(t) = \beta$) e o tempo de comutação é dado pelo instante que as células normais atingem β .

Na análise de funções de crescimento e taxas de mortalidade genéricas, mostramos que períodos de repouso não são ótimos, embora sejam usados em protocolos quimioterápicos. Entretanto, no contexto de tratamentos alternativos para o crescimento exponencial e sob a suposição que a taxa de crescimento das células tumorais seja maior que a das células normais, períodos de repouso poderiam contribuir para uma maior eficiência do tratamento se: a) as células normais estiverem próximas de seu nível mínimo permissível, b) a droga afetar as células tumorais mais do que as normais.

Por outro lado, se o número de células normais ultrapassarem um valor específico (determinado pelos parâmetros do modelo) durante um período de repouso, nenhum melhoramento seria obtido pela aplicação posterior de concentração máxima da droga, em virtude do crescimento excessivo das células tumorais durante o repouso.

Com o resumo destes resultados, alguns comentários se fazem necessários. Poderíamos esperar que um limite imposto às células normais como uma medida de toxidez, criasse tratamentos envolvendo concentrações de droga e repouso alternadamente (ver Murray [17,18] para um estudo de equações dinâmicas desacopladas para células tumorais e normais sem resistência à droga). Tal tipo de estratégia não mostrou ser ótima no estudo deste capítulo.

Um argumento que justifique esta evidência pode ser o fato de que as células resistentes desempenham um papel influente na determinação de tratamentos ótimos. As células resistentes são modeladas através de uma dinâmica estritamente crescente cuja tendência pode somente ser diminuída (mas não revertida) através do tratamento. Portanto, a concentração máxima da droga emerge como a única possibilidade que minimiza a população de células tumorais, independente das funções de crescimento e da taxa de mortalidade induzida pela droga. O modelo sugere, então, que a toxidez descrita por um mínimo de células normais não é suficiente para superar os efeitos da resistência à droga.

Contudo, é importante mencionar que nos capítulos anteriores concentrações alternativas ótimas foram obtidas somente para uma combinação de resistência à droga, saturação e toxidez (ver capítulo 3).

No que diz respeito à evidência clínica dos períodos de repouso, sugerimos que uma equação da dinâmica da droga seja incorporado ao modelo apresentado. Esta conjectura é baseada no fato de que o crescimento da droga exerce uma influência na determinação de tratamentos ótimos (ver capítulo 4). Outra sugestão aponta para uma

modelagem diferente da resistência e/ou efeitos não cumulativos da toxidez. A despeito das dificuldades intrínsecas à interpretação física dos termos envolvidos na descrição matemática da resistência bem como uma escolha apropriada para um critério de toxidez (ver Swan [26, 30, 31]), a modelagem deveria, em parte, ser direcionada para estes dois itens a fim de melhorar a compreensão global de dinâmica das células e protocolos quimioterápicos.

Conclusão

Neste trabalho tratamos da determinação qualitativa de tratamentos quimioterápicos contínuos, levando em consideração, entre outros itens, a propriedade das células adquirirem espontaneamente resistência ao efeito da droga.

O ferramental matemático utilizado foi a Teoria de Controle Ótimo Determinístico. Para isso, modelamos a dinâmica das células sob efeito da droga através de equações diferenciais ordinárias. O objetivo do tratamento foi delineado por intermédio da minimização de um critério pré-determinado. O critério escolhido foi uma combinação linear do número de células tumorais no fim do tratamento e da quantidade média de droga injetada no paciente. Este segundo item traduz o nível de toxidez provocado pelo tratamento.

No primeiro capítulo o único tratamento ótimo sugerido pelo modelo consistiu na manutenção da concentração máxima da droga no sítio tumoral ao longo de todo o tratamento. Este resultado é válido para uma classe de funções de crescimento das células tumorais e para taxas de mortalidade linearmente proporcionais à concentração da droga.

Por outro lado, no segundo capítulo houve uma diversidade de tratamentos quimioterápicos ótimos, quando analisamos o efeito de saturação da droga. Os tratamentos não só dependiam dos parâmetros do modelo (taxa de crescimento das células tumorais e eficácia da droga), bem como do nível inicial das células tumorais. Um dos tratamentos ótimos propostos foi a concentração máxima da droga ao longo de todo o intervalo de tempo. Os outros correspondiam à aplicação do anterior e em seguida à aplicação da droga em função das células tumorais ou aplicação da droga em função das células tumorais ao longo de todo o tratamento. De maneira similar ao caso anterior, o repouso não figurou dentro do conjunto dos tratamentos ótimos.

Nos dois casos anteriores supusemos que a concentração da droga injetada fosse igual a do sítio tumoral (mistura instantânea na circulação sanguínea do paciente). Entretanto, sabe-se que há um decaimento da droga ao ser injetada no paciente em decorrência de diluição na corrente sanguínea, lixiviação, etc, e portanto, no quarto capítulo adicionamos ao modelo uma equação diferencial ordinária com intuito de descrever a dinâmica da droga, isto é, descrever a relação entre a concentração da droga injetada e a concentração no sítio tumoral. A cinética escolhida foi o decaimento de primeira ordem e o critério a

ser minimizado consistiu no número de células tumorais. Os candidatos ao tratamento ótimos foram dois: injeção máxima de droga e injeção máxima alternada com períodos de repouso. Dado um tempo fixo de tratamento, mostramos que a injeção máxima produzia melhores efeitos que a alternância com repouso, quando impostas algumas condições sobre os parâmetros do modelo.

No quarto capítulo abordamos o problema de tratamento quimioterápico quando a toxidez foi formulada em termos de um nível mínimo de células normais, uma vez que a droga também elimina este tipo de células. Novamente, o único tratamento ótimo proposto foi a concentração máxima da droga ao longo de todo o tratamento. Contudo, este resultado mostrou-se válido somente para um conjunto de números de células tumorais iniciais. Para outros casos iniciais que não estivessem nesse conjunto, foram sugeridos tratamentos sub-ótimos, dentre os quais poderia figurar o repouso, quando certas condições acerca dos parâmetros do tumor e da droga fossem satisfeitas.

Mediante os resultados aqui apresentados, verificamos que o tratamento constituído da concentração máxima da droga está presente em todos os casos, sendo o único ótimo em alguns casos. Uma possível explicação para este fato se deve à modelagem da resistência. Segundo o modelo a população de células resistentes é crescente durante todo o tratamento, e como estas contribuem para o crescimento do tumor, a aplicação precisa empregar a concentração máxima da droga nos tratamentos ótimos. As exceções se encontram no caso de saturação do efeito da mortalidade da droga e no caso de cinética da droga. No primeiro a taxa de mortalidade causada pela droga é limitada e no segundo, existe um retardo entre a aplicação da droga e seu efeito no tumor. Nos demais, a taxa de mortalidade induzida pela droga não é limitada.

O tratamento com repouso figurou como um candidato ao ótimo somente no caso da cinética da droga. A ausência deste nos demais casos sugere uma alteração nos modelos, uma vez que o repouso é uma evidência clínica nos tratamentos quimioterápicos.

Um possível passo nesta direção seria uma modelagem diferente para a resistência, no sentido de que a população de células resistentes sofresse algum declínio durante o tratamento. Isto poderia ser conseguido através da aplicação de duas ou mais drogas, de maneira que a população resistente a uma droga específica fosse eliminada por outras drogas (ver Vendite [35]).

Uma outra alternativa seria a inclusão de um termo não cumulativo de toxidez

no critério a ser minimizado pelo tratamento. Quando a toxidez é expressa no critério através da integral da concentração da droga, o seu efeito é cumulativo e, portanto, o repouso não fará decrescer o valor do critério.

Por outro lado, constatou-se qualitativamente que o tratamento ótimo poderia tornar-se bem mais complexo, caso fosse incluída a cinética da droga nos problemas abordados neste trabalho. Uma conjectura seria a presença do repouso no tratamento ótimo em virtude, dentre outros fatores, do atraso entre a injeção da droga e sua atuação no sítio tumoral. Trabalhos como os de Murray [17,18] que apresentam o repouso como parte de um tratamento ótimo, possuem em seus modelos a cinética da droga. Uma exceção diz respeito ao trabalho de Zietz e Nicolini [38], onde o repouso figura como tratamento ótimo num modelo que leva em conta funcionais conflitantes, utilizando a otimalidade de Pareto.

A principal contribuição deste trabalho situa-se nas sugestões de tratamentos quimioterápicos ótimos em termos qualitativos, quando as células tumorais conseguem desenvolver espontaneamente resistência ao efeito da droga. Este tipo de resistência é tido como um dos principais fatores de insucesso de tratamentos quimioterápicos, advindo daí a importância de se planejar tratamentos que se sobreponham a esse obstáculo. Na literatura de modelos teóricos em quimioterapia são poucos os trabalhos que levam em consideração a resistência explicitamente. Em geral, esta fica implicitamente expressa nos critérios.

Os tratamentos aqui propostos podem ser utilizados como candidatos a tratamentos ótimos em modelos quantitativos mais complexos. Na realidade nosso trabalho deve ser considerado como um passo inicial na resolução de problemas de controle ótimo numérico em quimioterapia.

Um estudo que poderia constituir uma possível extensão deste trabalho seria a formulação do Problema de Controle Ótimo com os modelos estudados, porém levando-se em conta a aplicação alternada de duas espécies de droga. Neste caso, o número de equações envolvidas aumentaria e por conseguinte, a resolução do problema requereria métodos numéricos devido a sua complexidade.

Apêndice A

Lema A: A trajetória correspondente à estratégia $u = u_m$ em (3.11) com condições iniciais (x_0, y_0) se situam abaixo da trajetória correspondente a qualquer outra estratégia $u(t)$ com $0 < u(t) < u_m$ e (x_0, y_0) .

Prova: Seja $x_m(t)$ e $y_m(t)$ a solução de (3.11) para $u = u_m$ e $x(t), y(t)$ a solução de (3.11) para $0 < u(t) < u_m$. Seja também $z_m = y_m - x_m$ e $z = x - y$. Subtraindo a primeira equação da segunda em (3.11) para ambos os casos

$$\begin{aligned}\frac{dz_m}{dt} &= \left[(1 - \alpha)r - \frac{DFu_m}{M + u_m} \right] z_m \\ \frac{dz}{dt} &= \left[(1 - \alpha)r - \frac{DFu}{M + u} \right] z.\end{aligned}$$

Visto que, $\frac{Du(t)}{M + u(t)} \leq \frac{Du_m}{M + u_m}$, então

$$\begin{aligned}z(t) &= z(0) \exp\left(\int_0^t \left[(1 - \alpha)r - \frac{FDu(\tau)}{M + u(\tau)} \right] d\tau\right) \\ &\geq z(0) \exp\left(\int_0^t \left[(1 - \alpha)r - \frac{FDu_m}{M + u_m} \right] d\tau\right) = z_m(t)\end{aligned}$$

isto é, $z(t) \geq z_m(t) \quad \forall t \geq 0$.

Por outro lado temos que

$$\begin{cases} \frac{dx_m}{dt} = rx_m(t) + \alpha rz_m(t) \geq rx_m(t) + \alpha rz(t) \\ x_m(0) = x_0 \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

e

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt}(t) = rx(t) + \alpha rz(t) \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Comparando (A.1) e (A.2) e recorrendo aos resultados de desigualdades diferenciais (ver Hale [12] p. 30) temos:

$$x_m(t) \leq x(t) \quad , \quad \forall t \geq 0.$$

Finalmente $y_m(t) = x_m(t) + z_m(t) \leq x(t) + z(t) = y(t), \quad \forall t \geq 0$.
 Portanto $x_m(t) \leq x(t)$ and $y_m(t) \leq y(t), \quad \forall t \geq 0$ e o lema está provado. \square

Apêndice B

Seja a equação:

$$Ax^2 + Bxy + Cy^2 + Dx + Ey + S = 0 \quad (A \text{ ou } B \text{ ou } C \neq 0)$$

que pode ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{bmatrix} x_1 & y_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix} + [DE] [I]_{\text{canônico}}^{\text{autovetores}} \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix} + S = 0$$

onde λ_1 e λ_2 são autovalores de $\begin{bmatrix} A & \frac{B}{2} \\ \frac{B}{2} & C \end{bmatrix}$ e $[I]$ é a matriz de mudança de base de autovetores (com relação a λ_1, λ_2) para a base canônica. Daí

$$\lambda_1 x_1^2 + \lambda_2 y_1^2 + ax_1 + by_1 + S = 0$$

No caso, $\lambda_1 = 0, \lambda_2 = (DF)^2 + (r - DF)^2, a = -4cMr,$

$$b = -2 \left(\frac{D^2 F^2 cM}{DF - r} + 2cM(r + DF) \right) \text{ e } S = (cM)^2.$$

Como $\lambda_1 = 0$, podemos completar os quadrados para y_1 , obtendo então,

$$\lambda_1 y_2^2 + ax_2 + S - \frac{b^2}{4\lambda_2} = 0$$

onde $y_2 = y_1 + \frac{b}{2\lambda_2}$ e $x_2 = x_1$. Então,

$$x_2 = -\frac{\lambda_2}{a} y_2^2 + \left(S - \frac{b^2}{4\lambda_2} \right) \frac{1}{a}$$

que é o gráfico de uma parábola.

Referências

- [1] Abulesz, E.M. & Lyberatos, G. (1988), Novel approach for determining optimal treatment regimen for cancer chemotherapy, *Int. J. Syst. Sci.* 19, 1483–97.
- [2] Aroesty, J., Lincoln, T., Shapiro, N. & Boccia, G. (1973). Tumor growth and chemotherapy: mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations. *Math. Biosc.* 17, 243–300.
- [3] Athans, M. & Falb, P.L. (1966). *Optimal Control*, New York: McGraw-Hill.
- [4] Costa, M.I.S., Boldrini, J.L. & Bassanezi, R.C. (1992). Optimal chemical control of populations developing drug resistance, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 9, 215–26.
- [5] Costa, M.I.S., Boldrini, J.L. & Bassanezi, R.C. (1993). Optimal chemotherapy: A case study with drug resistance, saturation effect and toxicity. Aceito para publicação no *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*
- [6] Costa, M.I.S., Boldrini, J.L. & Bassanezi, R.C. (1993). Drug Kinetics and Drug Resistance in Optimal Chemotherapy. Relatório de Pesquisa 17/93, IMECC-UNICAMP.
- [7] Costa, M.I.S., Boldrini, J.L. & Bassanezi, R.C. (1993). Chemotherapeutic Treatments Involving Drug Resistance and Level of Normal Cells as a Criterion of Toxicity, Relatório de Pesquisa 18/93, IMECC-UNICAMP.
- [8] De Wys, W. D. (1972). Studies correlating the growth rate of a tumor and its metastases and providing evidence for tumor related systemic growth-retarding factors, *Cancer Res.* 32, 374–79.
- [9] Dorr, R.T., Trinca, C.E., Griffith, K., Dombrowsky, P.L., & Salmon, S.E. (1979). Limitations of a portable infusion pump in ambulatory patients receiving continuous infusion of anti-cancer drugs. *Cancer Treatment Rep.* 63, 211–13.
- [10] Eisen, M. (1978). *Mathematical models in cell biology and cancer chemotherapy*, Lect. Notes in Biomathematics, vol. 30, Springer-Verlag, NY.
- [11] Goldie, J.H., Goldmann, A.J. & Gudauskas, G. (1982). Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treatment Rep.* 66, 439-45.

- [12] Hale, J.K. (1980). *Ordinary Differential Equations*, 2nd edn. Huntington, NY: Krieger.
- [13] Holford, H.H.G. & Sheiner, L.B. (1981). Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo, *CRC Crit. Rev. Bioeng.* 5(4), 273-322.
- [14] Kirk, D. (1970). *Optimal Control Theory*: Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- [15] Lee, E.B. & Markus, L. (1967). *Foundations of Optimal Control Theory*. John Wiley & Sons, Inc., NY.
- [16] Martin, R.B. & Fisher, M.E., Minchin, R.F. & Teo, K.L. (1992). Optimal control of tumor size used to maximize survival time when cells are resistant to chemotherapy, *Math. Biosc.*, 110, 201-19.
- [17] Murray, J.M. (1990). Optimal control for a cancer chemotherapy problem with general growth and loss functions. *Math. Biosc.* 98, 273-87.
- [18] Murray, J.M. (1990). Some optimal control problems in cancer chemotherapy with a toxicity limit. *Math. Biosc.* 100; 49-67.
- [19] Rashevsky, N. (1945). Outline of a mathematical approach to the cancer problem. *Bull. Math. Biophys.*, 7, 69-81.
- [20] Sage, A.P. (1968). *Optimum System Control*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- [21] Shepard, K.V., Levin, B., Karl, R.C., Faintuch, J. DuBrow, R.A., Hagle, M., Cooper, R.M., Beschorner, J., & Stablein, D. (1985). Therapy for metastatic colorectal cancer with hepatic artery infusion chemotherapy using a subcutaneous implanted pump. *J. Clin. Oncol.* 3, 161-9.
- [22] Simpson-Herren, L. & Lloyd, H.H. (1970). Kinetic parameters and growth curves for experimental tumor systems, *Cancer Chemoter. Rep.* Part I, 54, 143-74.
- [23] Skipper, H.E. (1983). The forty year old mutation theory of Luria and Delbruck and its pertinence to cancer chemotherapy. *Adv. Cancer Res.* 40, 331-63.

- [24] Skipper, H.E., Schabel Jr., F.M. & Wilcox, W.S. (1964). Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia, *Cancer Chemotherapy Rep.* 35, 1-111.
- [25] Sullivan, P.W. & Salmon, S.E. (1972). Kinetics of tumor growth and regression in IgG multiple myeloma, *J. Clin. Invest.* 10, 1697-1708.
- [26] Swan, G.W. (1980). Optimal control in some cancer chemotherapy problems. *Int. J. Syst. Sci.* 11, 223-37.
- [27] Swan, G.W. (1981). *Optimization of Human Cancer Radiotherapy*, Lecture Notes in Biomathematics, vol. 42, Springer Verlag, NY.
- [28] Swan, G.W. (1985). Optimal control applications in the chemotherapy of Multiple Myeloma. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 2, 139-60.
- [29] Swan, G.W. (1986). Cancer chemotherapy: Optimal control using the Verhulst-Pearl equation. *Bull. Math. Biol.*, 48, 381-404.
- [30] Swan, G.W. (1987). Optimal control analysis of a cancer chemotherapy problem. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 4, 171-84.
- [31] Swan, G.W. (1988). General applications of optimal control theory in cancer chemotherapy. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 5, 303-16.
- [32] Swan, G.W. (1990). Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. *Math. Biosci.* 101, 237-84.
- [33] Swan, G.W. & Vincent, T.L. (1977). Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma. *Bull. Math. Biol.* 39, 317-37.
- [34] Vaidya, V.G. & Alexandro Jr., F.J. (1982). Evaluation of some mathematical models for tumor growth. *Int. J. Bio. Med. Comp.* 13, 19-35.
- [35] Vendite, L.L. (1988). Modelagem matemática para o crescimento tumoral e o problema de resistência celular aos fármacos anti-blásticos. Tese de Doutorado, Faculdade de Engenharia Elétrica, Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil.

- [36] Vendite, L.L. & Bonazza, M. (1986). Un modelo matematico per lo studio della resistenza tumorale ai farmaci anti-neoplastici I. Trattamento con uno solo farmaco. *Atti del III Incontro Multidisciplinare "Pillola e Mammella"* Firenze, pp. 314-19. Italia: Ed. Il Sedicésimo.
- [37] Vendite, L.L., Bonazza, M. & Mimi, E. (1987). Valutazione della resistenza tumorale ai farmaci anti-blastici attraverso l'elaborazione di un programa al calcolatore. *Atti del 'LXIV Congresso Nazionale della Societa Italiana di Ginecologia e Ostetricia'*, Roma pp. 1539-46. Italia: Ed. Monduzzi.
- [38] Zietz, S. & Nicolini, C. (1979). Mathematical approaches to optimization of cancer chemotherapy. *Bull. Math. Biol.* 41, 305-24.