

UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS

Instituto de Matemática, Estatística e
Computação Científica

ANA ISABEL DA FONSECA

**Modelagem Matemática: a evolução e o
tratamento da Doença de Parkinson**

Campinas

2023

Ana Isabel da Fonseca

Modelagem Matemática: a evolução e o tratamento da Doença de Parkinson

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Matemática Aplicada.

Orientador: João Frederico da Costa Azevedo Meyer

Coorientadora: Dayse Haime Pastore

Este trabalho corresponde à versão final da Dissertação defendida pela aluna Ana Isabel da Fonseca e orientada pelo Prof. Dr. João Frederico da Costa Azevedo Meyer.

Campinas

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
Ana Regina Machado - CRB 8/5467

F733m Fonseca, Ana Isabel da, 1998-
Modelagem matemática : a evolução e o tratamento da doença de
Parkinson / Ana Isabel da Fonseca. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: João Frederico da Costa Azevedo Meyer.

Coorientador: Dayse Hayme Pastore.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Modelagem matemática. 2. Doença de Parkinson. 3. Biomatemática. I.
Meyer, João Frederico da Costa Azevedo, 1947-. II. Pastore, Dayse Haime. III.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e
Computação Científica. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Mathematical modeling : the evolution and treatment of
Parkinson's disease

Palavras-chave em inglês:

Mathematical modeling

Parkinson disease

Biomathematics

Área de concentração: Matemática Aplicada

Titulação: Mestra em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

João Frederico da Costa Azevedo Meyer [Orientador]

Laércio Luís Vendite

Maria Beatriz Ferreira Leite

Data de defesa: 30-03-2023

Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0002-0655-5982>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4361077152579384>

**Dissertação de Mestrado defendida em 30 de março de 2023 e aprovada
pela banca examinadora composta pelos Profs. Drs.**

Prof(a). Dr(a). JOÃO FREDERICO DA COSTA AZEVEDO MEYER

Prof(a). Dr(a). LAÉRCIO LUÍS VENDITE

Prof(a). Dr(a). MARIA BEATRIZ FERREIRA LEITE

A Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

*Em memória da minha maior admiração, do meu maior
exemplo e incentivo à educação: meu pai.*

*À minha mãe, que nunca mediu esforços para ajudar
e apoiar a busca pelos meus sonhos.*

Agradecimentos

Começo agradecendo a Deus por me permitir viver este sonho e me fortalecer todos os dias. Agradeço ao meu pai, que por mais que não esteja mais aqui, seguirá sempre sendo minha maior admiração, meu maior exemplo e incentivo para continuar lutando pelos meus objetivos. Agradeço à minha mãe, que sempre acreditou em mim - até mais do que eu mesma - e nunca mediu esforços para me ajudar em exatamente tudo. Agradeço à minha irmã e às minhas amigas de infância por serem força e alegria durante esta caminhada. De forma especial, agradeço ao meu namorado, Matheus, por estar comigo em cada passo deste processo, dividindo sorrisos e enxugando minhas lágrimas nos momentos mais difíceis. Agradeço aos demais amigos e familiares que tornaram esse processo mais leve e entenderam minha ausência em alguns momentos. Isto não seria possível sem vocês!

Agradeço a todos os professores e professoras que passaram pela minha vida: carrego um pouquinho de cada um comigo. Agradeço ao prof. Erasmo por me fazer acreditar que este sonho é possível, por me incentivar em cada etapa, desde a graduação. De forma especial, agradeço ao meu orientador Joni, por ter alimentado o meu brilho nos olhos - ou "brio nos ói", como ele prefere dizer - pela Matemática Aplicada (e também pela Educação Matemática). Levarei sempre você e seus ensinamentos no meu coração, para minha vida e para dentro da sala de aula. Agradeço à minha coorientadora prof. Dra. Dayse Pastore, que chegou em um momento decisivo das nossas pesquisas e deixou tudo um pouco mais fácil com seu tamanho conhecimento.

Agradeço aos meus queridos amigos e amigas do programa de Pós-Graduação do IMECC, de forma especial, Gabriela Scavazini, Marcelo Rossato e Fernando Gomes, por toda ajuda e companheirismo durante estes dois anos (que não se findam aqui!).

Não poderia deixar de agradecer ao Ensino Público do nosso Brasil: sou filha da escola pública e, com isso, minha gratidão faz com que meu caminho não seja diferente senão retribuir e contribuir para que mais e mais pessoas mudem suas vidas através da educação pública. Lutarei por esta até o fim dos meus dias!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço a todos e todas os colaboradores do programa de Pós-Graduação do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica que sempre se mostraram dispostos e humanos ao ajudar, colaborando para que o sonho de estudar no IMECC fosse concluído.

*“Que o medo da solidão se afaste
e o convívio comigo mesmo se torne ao menos suportável
que o espelho reflita meu rosto num doce sorriso
que me lembro ter dado na infância
pois metade de mim é a lembrança do que fui
a outra metade não sei.”*
(Canção de Oswaldo Montenegro, Metade)

Resumo

O aumento da expectativa de vida nos dias atuais não é novidade. Entretanto, tal fato traz consigo algumas preocupações para a sociedade: o aumento da incidência de doenças que se desenvolvem sobretudo na população idosa é uma delas. Dentre tantas doenças, o Mal de Parkinson se destaca, sendo esta a segunda maior enfermidade neurodegenerativa que afeta a população mundial. Frente ao fato da Doença de Parkinson (DP) ser uma doença crônica, torna-se essencial que produtores de ciência voltem seus olhares a tal problema de saúde pública para buscar soluções para este. A Modelagem Matemática, por sua vez, é uma ferramenta que possibilita o estudo de fenômenos reais através de simulações numéricas. Na Biomatemática, por exemplo, esta ferramenta permite ilustrar situações biológicas através dos levantamentos de hipóteses e das simplificações da realidade modelada, objetivando fazer previsões sobre o comportamento de tal evento, gerando conhecimento e colaborando para construir soluções. Sendo assim, este trabalho objetiva a utilização da Modelagem Matemática para criar um modelo original que ilustre o processo de desenvolvimento da DP, bem como os principais fatores que corroboram para que isso ocorra, testando hipóteses e utilizando de simulações numéricas para aproximar o modelo da realidade, afim de construir novos conhecimentos que possam futuramente contribuir para melhorias na administração desta doença. A partir do modelo criado e das simulações numéricas realizadas, foi possível identificar semelhanças entre a modelagem matemática e o fenômeno modelado, facilitando a visualização do processo de evolução da DP em um indivíduo portador: o decaimento da dopamina no corpo humano implicando no aumento dos sintomas e a inserção de um tratamento após o diagnóstico da doença acarretando na redução dos sintomas são algumas relações que podem ser observadas e condizem com os referenciais teóricos que fundamentaram este trabalho. Por fim, a partir do modelo inédito criado, é possível fazer observações com maior clareza sobre a DP e, na presença de parâmetros reais, tal modelo pode auxiliar na busca para uma possível cura da doença e/ou na evolução das técnicas de tratamentos, possibilitando assim que os pacientes que convivam com a doença detenham maior qualidade de vida.

Palavras-chave: Modelagem Matemática. Doença de Parkinson. Biomatemática.

Abstract

The increase of life expectancy nowadays is nothing new. However, this fact brings some concerns for society: the increase in the incidence of diseases that develop mainly in the elderly population is one of them. Among so many diseases, Parkinson's disease stands out, which is the second largest neurodegenerative illness that affects the world's population. Faced with the fact that Parkinson's disorder (PD) is a chronic disease, it is essential that science producers turn their attention to this public health problem in order to seek solutions for it. Mathematical Modeling, in turn, is a tool that enables the study of real phenomena through numerical simulations. In Biomathematics, for example, this tool allows illustrating biological situations through raising hypotheses and simplifying the modeled reality, aiming to make predictions about the behavior of such an event, generating knowledge and collaborating to build solutions. Therefore, this work aims to use Mathematical Modeling to create an original model that illustrates the PD development process, as well as the main factors that corroborate for this to occur, testing hypotheses and using numerical simulations to bring the model closer to reality, in order to build new knowledge that may contribute to improvements in the management of this disease in the future. From the model created and the numerical simulations carried out, it was possible to identify similarities between the mathematical modeling and the modeled phenomenon, facilitating the visualization of the evolution process of PD in a carrier individual: the decay of dopamine in the human body implying in the increase of symptoms and the insertion of a treatment after the diagnosis of the disease, resulting in the reduction of symptoms are some associations that can be observed and are consistent with the theoretical references that underlie this work. Finally, from the unprecedented model created, it is possible to make observations with greater clarity about PD and, in the presence of real parameters, such a model can help in the search for a possible cure for the disease and/or in the evolution of treatment techniques, thus allowing patients who live with the disease to have a better quality of life.

Keywords: Mathematical Modeling. Parkinson's Disease. Biomathematics.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Diagrama da dinâmica da Doença de Parkinson	30
Figura 2 – Dinâmica da dopamina através das curvas de Hill e de Holling de tipo 3	33
Figura 3 – Dinâmica da Levodopa em 6 dias	35
Figura 4 – Dinâmica da Levocopa em 30 dias	35
Figura 5 – Dinâmica da Levocopa em 365 dias	36
Figura 6 – Dinâmica dos Sintomas (S_1)	37
Figura 7 – Dinâmica dos Sintomas (S_2)	38
Figura 8 – Fluxograma da Doença de Parkinson	43
Figura 9 – Dinâmica da Dopamina	45
Figura 10 – Dinâmica da Levodopa	46
Figura 11 – Dinâmica dos Sintomas	47
Figura 12 – Dinâmica da Levodopa em caso de diagnóstico tardio	48
Figura 13 – Dinâmica dos Sintomas em caso de diagnóstico muito tardio	48
Figura 14 – Dinâmica da Levodopa em caso de diagnóstico precoce	49
Figura 15 – Dinâmica dos Sintomas em caso de diagnóstico precoce	50
Figura 16 – Dinâmica da Levodopa em caso de diagnóstico muito precoce	51
Figura 17 – Dinâmica dos Sintomas em caso de diagnóstico muito precoce	51

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros para N_1 e N_2	32
Tabela 2 – Parâmetros para a dinâmica da Levodopa	34
Tabela 3 – Parâmetros $\frac{dS_1}{dt}$	38
Tabela 4 – Parâmetros $\frac{dS_2}{dt}$	38
Tabela 5 – Parâmetros para o Caso 1	42
Tabela 6 – Variações de nx	42

Lista de abreviaturas e siglas

DP	Doença de Parkinson
PD	Parkinson's Disease
EPC	Estimulação Profunda Cerebral
ECP	Estimulação Cerebral Profunda
RCD	Resposta de Curta Duração
RLD	Resposta de Longa Duração
EDO	Equação Diferencial Ordinária
NST	Núcleo Subtalâmico
GPI	Globo Pálido Interno

Sumário

Introdução	15
I Doença de Parkinson	16
1 Justificativas e objetivos da pesquisa	17
1.1 Etiologia e consequências da Doença de Parkinson	17
1.2 Objetivos Gerais	17
2 Fundamentação Teórica	19
2.1 Etiopatogenia da Doença de Parkinson	19
2.2 Diagnóstico da DP	20
2.3 Tratamentos	21
2.3.1 Fármacos	21
2.3.2 Cirúrgicos	23
II Modelo Matemático	25
3 Modelagem matemática	26
4 Construção do Modelo	29
4.1 Dinâmica da Dopamina	32
4.2 Dinâmica da Levodopa	33
4.3 Dinâmica dos Sintomas	36
III Simulações e Resultados	40
5 Modelo Final	41
6 Simulações Numéricas	42
7 Resultados	45
7.1 Caso 1	46
7.2 Caso 2	47
7.3 Caso 3 e 4	49
8 Considerações Finais	53
REFERÊNCIAS	54
Apêndices	56
APÊNDICE A Código para estudo de funções que modelam a Dopamina . .	57

APÊNDICE B	Código para estudo da dinâmica da levodopa	59
APÊNDICE C	Código para estudo das EDO's que modelam os sintomas . .	61
APÊNDICE D	Código para estudo da dinâmica da Doença de Parkinson - final	64

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, incurável e progressiva do sistema nervoso central. É caracterizada pela morte dos neurônios produtores de dopamina os quais ficam localizados na substância negra, uma pequena região do mesencéfalo (SOUZA et al., 2011). Segundo protocolos utilizados pelo Hospital Israelita Albert Einstein (s.d.), a dopamina é uma matéria encarregada pela transmissão de mensagens entre as células do sistema nervoso e, na falta desta substância, o corpo humano passa a ter eventuais dificuldades de realizar movimentos voluntários automáticos. Assim, o indivíduo começa a perder o controle motor, um dos sintomas mais comuns da DP.

Os principais sintomas desta enfermidade são difusões no sistema motor, posturais e cognitivas e, por ser uma doença progressiva, os sintomas mais característicos podem demorar aparecer, o que faz com que o diagnóstico da doença ocorra quando o indivíduo já perdeu 60% aproximadamente das células neurais responsáveis pela produção da dopamina, fazendo com que a quantidade de dopamina seja 80% menor que o normal (SOUZA et al., 2011).

Como a DP é uma doença crônica, não existe uma cura para a mesma. Entretanto, alguns processos são feitos em caráter de tratamento paliativo, termo que pode incluir muitas possibilidades, mas será usado, neste texto, com o intuito de indicar um esforço de melhoria da qualidade de vida de pacientes. Os mais utilizados são o tratamento com a levodopa e a estimulação profunda do cérebro aos quais daremos ênfase neste trabalho.

Cabe aqui ressaltar a objeção em termos de Matemática Aplicada que é a dificuldade de se obter dados e informações mais realistas na modelagem dessa enfermidade. Este trabalho visa colocar uma abordagem via a modelagem matemática de alguns fatores principais relacionados à Doença de Parkinson com as medidas de remedição. Para isso, um modelo original é proposto e sua discretização realizada, dando origem a um algoritmo com o qual são feitas algumas simulações de tratamento.

Parte I

Doença de Parkinson

1 Justificativas e objetivos da pesquisa

1.1 Etiologia e consequências da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é a segunda maior doença neurodegenerativa que afeta a população mundial, estando antecedida apenas pela Doença de Alzheimer ([MASSANO, 2011](#)). Segundo [Alho \(2011\)](#), “a longevidade populacional pode ser considerada um grande avanço científico, pois demonstra o aumento na qualidade de vida e melhoramento dos tratamentos às doenças” ([ALHO, 2011](#), p. 3). Entretanto, de acordo com [Miller \(2003\)](#) o envelhecimento “pode ser definido como processo que diminui a reserva fisiológica global, e traz aumento exponencial de vulnerabilidade à doenças” ([ALHO, 2011](#), p. 2).

Assim sendo, a modificação no perfil demográfico brasileiro e mundial devido ao aumento da expectativa de vida, é motivo também de preocupação, estando correlacionada com o aumento no número de males que surgem com idades mais avançadas. Estima-se que em 2030 mais de 600 mil brasileiros podem sofrer com a doença, o que equivale a aproximadamente o dobro de casos referente às pesquisas de 2019, segundo artigo publicado pela neurologista do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Bruna Villela, ([ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE DE ASSISTÊNCIA SOCIAL E HOSPITALAR: PRÓ-SAÚDE, 2019](#)).

Isto posto, vemos a necessidade de investigar a DP e buscar soluções ou melhoras justamente para que pacientes que convivem com ela possam ter mais qualidade de vida por um período maior de tempo, gerando mais conhecimento e resultados para sanar este problema de saúde pública. E uma das maneiras de se construir conhecimentos é, certamente, construir modelos que possam simular a evolução da DP, modelos com os quais seja possível testar hipóteses, avaliar tratamentos, estabelecer limites e prazos ou períodos temporais para a aplicação de drogas que impeçam o avanço desse mal.

1.2 Objetivos Gerais

Utilizaremos, então, a modelagem matemática desenvolvida como essa ferramenta para avaliar o comportamento qualitativo dos fatores que influenciam na Doença de Parkinson. A partir de um modelo matemático original, de pesquisas literárias e de uma adequada implementação numéricas em softwares, poderemos efetuar simulações que, sendo validadas, podem contribuir para os estudos em outras áreas na prevenção e no contingenciamento dos sintomas da DP.

Poderemos, assim, acompanhar a simulação da modelagem dos desdobramentos

da doença e seu desenvolvimento com e sem a presença de tratamentos. E, por fim, compararemos os resultados obtidos para o controle dos sintomas ocasionados pela Doença de Parkinson com algumas situações reais, apesar de certa dificuldade na obtenção de tais dados.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Etiopatogenia da Doença de Parkinson

Em 1817, James Parkinson (1755-1824), enquanto escrevia denúncias sobre violência infantil nas ruas de Londres, descreveu três indivíduos que caminhavam pelas ruas da cidade com “paralisia agitante”. Posteriormente, em 1864, Charcot e Vulpian escreveram “De la paralisie agitante” e chamaram essa enfermidade de Doença de Parkinson (WERNECK, 2010).

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, incurável e progressiva do sistema nervoso central. É ocasionada pela acumulação de proteínas anômalas indesejadas que acarretam na formação dos corpos de Lewi, promovendo uma disfunção celular e, conseqüentemente, a degeneração de neurônios dopaminérgicos o que ocasiona a diminuição da dopamina (MASSANO, 2011) e, posteriormente, faz com que os sintomas apareçam no indivíduo portador.

Segundo os protocolos utilizados pelo Hospital Israelita Albert Einstein (s.d.), a dopamina é um neurotransmissor monoaminérgico encarregado pela transmissão de mensagens entre as células do sistema nervoso e, na falta desta substância, o corpo humano passa a ter eventuais dificuldades de realizar movimentos voluntários automáticos. Assim, o indivíduo começa a perder o controle motor, um dos sintomas mais comuns da DP.

O déficit de dopamina é a causa mais comum das alterações motoras, entre estas citamos a bradicinesia (movimentos lentos e dificuldade de se manter em equilíbrio), tremor postural e/ou de repouso, rigidez e distúrbios posturais, alguns outros sintomas são resultados das alterações dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e colinérgico, o que explica os sintomas sensitivos, sensoriais, mentais e autossômicos presentes em pacientes que sofrem com a doença (WERNECK, 2010).

Durante a vida, os seres humanos apresentam morte progressiva dos neurônios e, assim, a DP é mais comumente constatada em indivíduos com mais de 60 anos.

A hipótese da contribuição do envelhecimento cerebral na etiopatogenia da DP baseia-se na premissa da prevalência aumentada da DP com o passar da idade, associada a perda neuronal progressiva. Nesta equação se associaria a presença de um agente tóxico, que desencadearia o processo de perda neuronal progressiva nos pacientes com DP (TEIVE, 2005, p. 207).

Entretanto, 10% dos casos ocorrem em pessoas com menos de 50 anos e 5% em pessoas com menos de 40 anos, afetando cerca de seis milhões de pessoas no mundo

(SOUZA et al., 2011).

Teive (2005, p. 208) cita um trabalho que faz análise genética clínica da DP da família Contursi, na qual foram constatados 60 membros afetados em um total de 400 membros da família ao longo de 12 gerações. Ainda, a ocorrência do Parkinson juvenil (antes de 21 anos) e Parkinson precoce (antes de 40 anos) reafirmaria a correlação da DP com a predisposição genética, quebrando a conjectura da contribuição do envelhecimento cerebral na etiopatogenia da doença que se fundamenta na perda neuronal progressiva com o passar da idade (TEIVE, 2005). Assim sendo, o envelhecimento cerebral não pode ser apontado como o único causador da doença.

Séculos se passaram após o descobrimento da DP e, por mais que a patogênese da Doença de Parkinson permaneça incompletamente conhecida, uma das melhores hipóteses que se tem para a causa da DP é a predisposição genética. Acredita-se que indivíduos que tenham parentes de primeiro grau diagnosticados com a doença possuam de 2 a 3 vezes mais chance de desenvolver este mal. Esta hipótese foi considerada em 1893 por Gowers ao constatar que 15% de seus pacientes com DP possuíam parentes com tremores isolados ou DP confirmada e, em 1949, Mjõnes propôs que a doença teria traço autossômico dominante com 60% de penetração, a partir de casos relatados em pacientes da mesma família (WERNECK, 2010). “[...] Estima que cerca de 20% dos pacientes portadores da doença, têm pelo menos um parente de primeiro grau com DP” (TEIVE, 2005, p. 207) .

Segundo (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, s.d.), por mais que causas específicas para justificar a DP não tenham sido comprovadas cientificamente, acredita-se que mais de um fator esteja envolvido no surgimento desta doença. Outra hipótese literal para a causa da DP são as toxinas ambientais.

Teive (2005, p. 204) cita estudos que correlacionam a DP e a exposição a produtos químicos como o manganês, mercúrio, solventes, produtos petroquímicos, cianeto e solda e fazem menções a frequência no aparecimento de casos de DP em pacientes que vivem na zona rural e fazem uso de água de poço (que pode estar contaminada com agrotóxicos contidos no solo), bem como estão expostos à pesticidas e herbicidas.

2.2 Diagnóstico da DP

O diagnóstico da DP é clínico e, até o momento, não existe um instrumento, como um biomarcador, ou teste que seja capaz de apresentar a identificação da doença *in vivo* e, por mais que existam testes genéticos, estes são úteis apenas em uma minoria dos casos (MASSANO, 2011) (MASSANO; CABREIRA, 2019). “Acredita-se que em média, deva existir acima de 60% de perda neuronal para que surjam os sintomas cardinais da doença” (TEIVE, 2005, p. 2002) e “muitos destes sinais e sintomas manifestam-se antes de diagnosticar a DP, ou seja, seu início é discreto, sutil [...] acarretando, às vezes, em

diagnóstico tardio” (ANDRADE et al., 2017, p. 200).

Ainda, Oliveira (2018) cita pesquisas que reafirmam este fato:

[...] o processo de neurodegeneração na DP se inicia muitos anos antes dos primeiros sintomas motores da doença aparecerem, quando um diagnóstico pelos critérios atuais seria possível. Este tempo ainda é incerto, mas estudos clinicopatológicos apontam para o início do processo degenerativo no sistema nervoso central 4 a 7 anos antes do surgimento dos sintomas motores (OLIVEIRA, 2018, p. 19)

Por este motivo, o tratamento é inserido em uma fase avançada da doença, onde o índice dopaminérgico já é de 80% inferior ao normal (SOUZA et al., 2011).

Para diagnosticar a DP, utilizam-se escalas que investigam características do paciente como, por exemplo, condições clínicas, funções motoras e mental, qualidade de vida, entre outros. Criada por Fahn e Elton em 1987 e atualizada em 2008 pela Sociedade Internacional de Parkinson e Desordens do Movimento, a escala subjetiva mais utilizada na avaliação da doença é a Escala Unificada de Classificação da DP que, por sua vez, é composta por quatro partes: experiências não-motoras do cotidiano, experiências motoras do cotidiano, avaliação motora e, por fim, complicações motoras (ANDRADE et al., 2017). A pontuação em cada um destes quatro itens variam de 1 a 4, “sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença e o mínimo, normalidade” (GOULART; PEREIRA, 2005).

De acordo com Oliveira (2018), estes critérios utilizados no diagnóstico clínico da DP são capazes de atingir 80% de acurácia diagnóstica.

2.3 Tratamentos

Como citado, a Doença de Parkinson é uma doença crônica, isto é, não tem cura. Porém, alguns tratamentos são utilizados para devolver ao paciente a qualidade de vida que lhe é tirada por consequência dos sintomas da DP. Assim sendo, “o tratamento da DP é eminentemente sintomático e visa manter e melhorar a independência funcional dos pacientes e reduzir o desconforto dos mesmos”(ANDRADE et al., 2017, p. 207).

2.3.1 Fármacos

Dentre os tratamentos conhecidos até hoje, a levodopa é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da doença, sendo responsável pelo aumento da longevidade dos doentes pelo fato de diminuir as complicações advindas da imobilidade e do risco de queda (MASSANO, 2011). De acordo com Werneck (2010) , “a levodoterapia ainda é a melhor terapêutica para a doença [...] e esta forma de tratamento deve começar logo após o diagnóstico da DP” (WERNECK, 2010, p. 16).

Massano (2011), por sua vez, nos revela que nenhum tratamento até o momento em que sua pesquisa foi realizada se mostrou capaz de forma clara de retardar a progressão da doença, isto é, deve ser utilizado apenas como forma de inibir os sintomas. Além disto, o autor apresenta em 2011 vários estudos que apontam que a iniciação do tratamento não é obrigatória logo após o diagnóstico, mas que não se deve postergar muito o início visando que a qualidade de vida do indivíduo não corra risco de degradação. Entretanto, o mesmo apresenta, em 2019, estudos que relatam o fato de que as complicações motoras surgem independentemente do momento em que o paciente começa a ingerir levodopa como forma de tratamento. Além disto, o mesmo reafirma que "os doentes não devem ser privados de levodopa, quando esta é a melhor terapêutica sintomática no caso em questão"(MASSANO; CABREIRA, 2019, p. 667).

Com a levodopa, o paciente portador da DP apresenta dois estados clínicos: estado On e estado Off. O primeiro é caracterizado pelo bom desempenho da levodopa no organismo, ou seja, os sintomas estão controlados e o indivíduo apresenta boa qualidade de vida, sem ser afetado com a presença da DP. Já no segundo estado o indivíduo manifesta dificuldade e desconforto ao realizar suas atividades cotidianas devido a presença de sintomas motores. Deste modo, o tratamento com levodopa visa manter o paciente durante o maior período possível em estado On (OLIVEIRA, 2018, p. 22).

O efeito da levodopa acontece por uma Resposta de Curta Duração (RCD), durando poucas horas após a inserção do medicamento no organismo e por uma Resposta de Longa Duração (RLD), caracterizada por durar várias horas ou dias. De acordo com Oliveira (2018), estudos apontam que com a progressão da DP existe uma tendência de redução da RLD e uma prevalência da RCD.

Entretanto, a levodopa apresentada meia vida curta na corrente sanguínea, i.e., concentração plasmática é reduzida pela metade de forma rápida. Logo, torna-se necessário que a mesma seja administrada com o acompanhamento de outros fármacos com o intuito de aumentar sua meia vida para garantir que o mesmo atinja a barreira hematoencefálica e seja convertido em dopamina, exercendo, assim, seus efeitos no núcleo estriado (ANDRADE et al., 2017).

Junto das formulações de levodopa sempre vem associado um inibidor da enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos, benzerazida ou carbidopa, que impede a conversão periférica de levodopa em dopamina, evitando efeitos indesejáveis como náuseas e vômitos, além de aumentar a biodisponibilidade de dopamina no sistema nervoso central (OLIVEIRA, 2018, p. 22)

Segundo Werneck (2010), na fase inicial do tratamento com levodopa é ministrada na dosagem de 250 a 600 mg por dia, juntamente com a benzerazida ou a carbidopa. Com o desenvolvimento da doença, as doses de levodopa podem ser maiores para que

este medicamento continue a surtir efeito. Porém, o uso contínuo do medicamento pode favorecer o surgimento de flutuações motoras e de movimentos involuntários (WERNECK, 2010), fazendo com que a levodopa tenha seus efeitos anulados e podendo acarretar em uma piora no quadro da doença, de acordo com estudos citados por Machado (2016).

Teive (2005) cita alguns trabalhos que questionam a toxicidade da levodopa: enquanto alguns acreditam que o tratamento com esta substância favorece o estresse oxidativo e, por consequência, degenera parte da substância nigra do mesencéfalo, Agid (1998) diz que estas especulações são apenas mito, justificando que as mesmas são fundamentadas em dados laboratoriais e não em pacientes humanos, e apoiando suas crenças em uma pesquisa com pacientes de DP que utilizaram a levodopa por um longo período de tempo e não apresentaram danos na substância nigra do mesencéfalo.

2.3.2 Cirúrgicos

Antes da era da levodopa, as cirurgias como forma de tratamento da DP já eram realizadas. Em 1939 temos o caso de um paciente que teve seus sintomas melhorados após uma cirurgia que consistia em retirar a cabeça do núcleo caudado, parte do cérebro responsável pelas funções cognitivas. Estudos citados por Andrade et al. (2017) apontam que, com a evolução do conhecimento, a taxa de mortalidade devido às cirurgias (que na época eram muitas vezes consideradas aventureiras) reduziu de 15,7% para 1%, taxa vigente até a atualidade.

Segundo Andrade et al. (2017), em 1968 os procedimentos cirúrgicos deram espaço à levodopa, sendo realizadas cada vez menos cirurgias. Contudo, este cenário passa por modificações quando os efeitos colaterais do uso crônico do fármaco são descobertos e, assim, as técnicas lesionais passam a ser reconsideradas.

Assim como a levodopa, os tratamentos cirúrgicos visam apenas melhorar a qualidade de vida com a diminuição dos sintomas e, portanto, não levam à cura da doença. Dada a possibilidade de diagnósticos mais precisos da DP, as cirurgias são indicadas apenas após 5 anos de doença. Outros fatores que são levados em consideração para realização da cirurgia são a presença de comorbidades e o fator da idade do paciente (muitos estudos adotam como idade de corte 75 anos, ou seja, após esta idade, não se é recomendado a realização do tratamento cirúrgico) (ANDRADE et al., 2017).

Em 1992, com os estudos de Benabid, criou-se o conceito de Estimulador Cerebral Profundo subtalâmico, o qual se difundiu na Europa e em 2002 nos Estados Unidos, sendo aprovado nesse ano. Esta terapêutica é recomendada em casos em que o paciente responde ao tratamento com levodopa e este medicamento apresenta efeitos adversos ao indivíduo (flutuações e complicações motoras, como já citado anteriormente) (MASSANO, 2011).

O equipamento consiste em um marcapasso cerebral implantado através de cirurgia que pode ser configurado de acordo com o desenvolvimento da doença. Tal procedimento cirúrgico consiste na instalação de eletrodos no Núcleo SubTalâmico (NST) ou no Globo Pálido Interno (GPI) ligados a um gerador de pulso que libera correntes elétricas (LEE et al., 2018). O ECP é administrado em conjunto com medicamentos e, quando os parâmetros estão bem ajustados, a necessidade de utilização de medicamentos pode inclusive ser anulada (MACHADO, 2016).

Esta terapêutica é implementada há vários anos em Portugal (MASSANO, 2011) e, entretanto, por se tratar de um tratamento com um custo mais alto, não é tão utilizado em pacientes que vivem em países com poucos recursos (MACHADO et al., 2016).

Com a introdução do ECP

é possível reduzir em até 50% a dosagem L-Dopa, mesmo em pacientes com tempo de doença maior que 5 anos. Deste modo, os pacientes toleram melhor as doses menores de medicamentos e tem seus efeitos colaterais como as discinesias, menos evidentes, seja pela própria ECP seja pela redução de doses elevadas (NASSER et al., 2002, p. 89).

A cirurgia para implantação do ECP lesiona uma pequena porção do cérebro em relação a outras técnicas, é reversível e ainda permite que os parâmetros sejam alterados e ajustados em qualquer momento após a cirurgia. Como desvantagem da utilização desta terapêutica temos a troca de bateria a cada 3 a 5 anos, o grande prazo para ajuste dos eletrodos e até mesmo a falha ou infecção cutânea causada por estes, bem como o risco cirúrgico e o alto custo (MACHADO, 2016).

Segundo estudos citados por Machado (2016), a utilização do ECP é indicada apenas em casos em que os benefícios são maiores que o risco cirúrgico e maiores que os tratamentos com medicamentos. Por mais que seja uma terapêutica eficaz, não existem estudos que comprovam que o uso de ECP possa fazer com que o paciente seja como era antes da doença, isto é, reverter todos os sintomas motores (MACHADO, 2016).

Machado (2016) aponta estudos que indicam que pacientes tratados com ECP possuem resultados mais significativos no tratamento da DP no âmbito motor e social em relação à utilização de outros recursos isolados. Entretanto, “autores concluíram que o tratamento com EPC foi mais efetivo no aumento do tempo sem problemas motores e de qualidade de vida com relação ao tratamento com medicamento. Apesar disso, a EPC foi associada com um aumento no risco de sérios efeitos adversos” (MACHADO, 2016, p. 22).

Parte II

Modelo Matemático

3 Modelagem matemática

A modelagem matemática é uma ferramenta transdisciplinar, utilizada nas mais variadas áreas do conhecimento: Física, Química, Biologia, etc. Esta modelagem visa descrever matematicamente um fenômeno real, permitindo fazer novas deduções e comparações entre os resultados apontados pelo modelo e a realidade modelada (DINIZ, 2011).

De acordo com Bassanezi (2002), “a modelagem matemática consiste na arte de transformar problemas da realidade em problemas matemáticos e resolvê-los interpretando suas soluções na linguagem do mundo real” (BASSANEZI, 2002, p. 16). Uma vez que temos consciência de que sempre estamos lidando com aproximações da realidade ao modelar matematicamente um sistema ou parte dele, podemos considerar que a modelagem é eficiente na medida em que conseguimos criar representações precisas. Em outras palavras, a eficácia da modelagem matemática está diretamente relacionada à habilidade de representar adequadamente a realidade que se pretende modelar. E, além disto, a utilização da modelagem é apropriada se ela efetivamente auxiliar no entendimento e avanço do fenômeno estudado. Ou seja, é válido utilizar esta ferramenta quando a mesma contribui para a compreensão do fenômeno e seu desenvolvimento. (BASSANEZI, 2002). Este mesmo autor ainda cita que “a modelagem eficiente permite fazer previsões, tomar decisões, explicar e entender; enfim participar do mundo real com capacidade de influenciar em suas mudanças” (BASSANEZI, 2002, p. 31).

A difusão da modelagem matemática teve grande influência no crescimento da Biomatemática que, nas últimas décadas, “vem tendo um desenvolvimento fortemente encorajado pelo aparecimento de novas teorias matemáticas (Teoria do Caos e as bifurcações, Teoria Fuzzy, Espaços de Aspectos, etc.) e técnicas derivadas de recursos computacionais” (BASSANEZI, 2002, p. 34).

Entretanto, por se tratar de modelar problemas com comportamentos aleatórios e “sensíveis às pequenas perturbações”, como se refere Bassanezi (2002), possui tendência em ser causa de desinteresse de estudos por parte dos matemáticos aplicados, o que de fato não acontece: “a Biomatemática se tornou uma fonte fértil para o desenvolvimento da própria Matemática” (BASSANEZI, 2002, p. 34).

Como parte integralmente partícipe da Biomatemática, a Epidemiologia Matemática (uma das 4 principais áreas da assim chamada Ecologia Matemática) vem se dedicando a problemas específicos relacionados com enfermidades não apenas pelo ponto de vista social, ou de saúde pública, mas também e cada vez mais, dos pontos de vista clínicos e fisiológicos. Esta dissertação pode ser considerada como parte do esforço para

abordar de modo inicial a DP.

O modelo matemático é criado com base em simplificações do contexto real, buscando se aproximar o máximo possível da situação original (DINIZ, 2011). Inicialmente, ele é construído após a formulação de um problema que se queira ilustrar. A escolha do tema, coletas de dados e a formulação das hipóteses são algumas das etapas para a construção deste.

A importância do modelo matemático consiste em se ter uma linguagem concisa que expressa nossas ideias de maneira clara e sem ambiguidades, além de proporcionar um arsenal enorme de resultados (teoremas) que propiciam o uso de métodos computacionais para calcular suas soluções numéricas. (BASSANEZI, 2002, p. 20).

Alguns modelos matemáticos são mundialmente conhecidos e utilizados na construção de novos modelos como, por exemplo, o Modelo Exponencial de Malthus para ilustrar o crescimento populacional acerca da problemática dos alimentos serem ou não suficientes para a população, bem como o Modelo Logístico de Verhulst que complementa o modelo exponencial acrescentando a ele fatores que inibem o crescimento do mesmo. O Modelo de Gompertz, Modelo de Nicholson-Bailey, o Modelo de Competição de Gatenby, Modelo de Lotka-Volterra são outros renomados modelos da esparsa literatura disponível dentro da linha de pesquisa. Estes e outros modelos são abordados por Edelstein-Keshe (2005) no livro “Mathematical models in biology”.

De forma especial, citamos duas respostas funcionais que utilizaremos para a construção de um modelo matemático para a Doença de Parkinson, sendo elas a resposta funcional de Holling tipo 3 e a resposta funcional de Hill, também conhecida como Modelo de Ricker. A primeira descreve a relação entre a taxa de consumo de um predador e a densidade de presas (HOLLING, 1959), enquanto a segunda é aplicado no estudo da dinâmica populacional (YLIKARJULA et al., 2000) e utilizado por estes mesmos autores, Ylikarjula et al. (2000), para estudar a dispersão populacional e a sincronização da dinâmica da mesma.

Perante estes modelos e fazendo um levantamento das hipóteses referentes ao tema escolhido, nos pareceu conveniente utilizarmos a resposta funcional de Holling tipo 3 e de Hill para tentarmos modelar a inibição dos sintomas presentes no paciente com DP através da ingestão de Levodopa. Além desta, algumas concepções do Modelo Logístico de Verhulst e Malthus foram utilizadas para que pudéssemos chegar à versão final do modelo adotado neste trabalho.

É válido ressaltar que um modelo matemático não pode ser considerado de forma única e fechada. O mesmo deve ser visto como algo que está passivo de modificações a fim de melhorar cada vez mais a proximidade do mesmo com o fenômeno modelado (DINIZ, 2011). Assim sendo, mostraremos a seguir como se deu a evolução do processo de

criação do modelo matemático para avaliar o comportamento qualitativo e quantitativo dos fatores que se relacionam à dinâmica da Doença de Parkinson.

4 Construção do Modelo

À frente das alusões levantadas nos capítulos anteriores, pode-se selecionar alguns traços mais importantes que caracterizam a DP a fim de simplificar o problema para a elaboração do modelo matemático. Logo, foram levados em consideração as hipóteses a seguir.

1. Da doença:

A Doença de Parkinson se dá com a morte dos neurônios produtores de dopamina, sendo esta morte explicada pelo envelhecimento cerebral, exposição à produtos nocivos e, principalmente devido a pré-disposição genética. A DP é uma doença crônica, assim sendo, nenhum tratamento é capaz de desacelerar ou inibir a morte cerebral. Logo, os tratamentos são apenas de cunho sintomático, isto é, a doença continua evoluindo “normalmente” na presença de tratamentos, o que significa que a produção de dopamina é, com o passar do tempo, cada vez menor. Vale lembrar que nem todo decaimento da produção de dopamina ocasiona doença de Parkinson, entretanto, todo paciente com DP possui perda na produção dopaminérgica.

2. Dos sintomas:

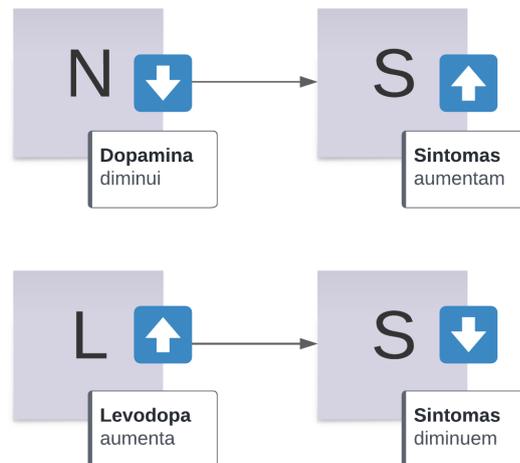
Os sintomas possuem aparecimento discreto e sutil, o que torna o diagnóstico tardio comum. Quando os sintomas começam a aparecer, acredita-se que a degradação do sistema nervoso já vinha ocorrendo de 4 a 7 anos antes dos surgimentos dos primeiros sintomas, ocasionando 60% de perda neuronal o que acarreta em 80% de produção de dopamina inferior ao normal.

3. Da levodopa:

Após a administração de Levodopa, o indivíduo tem seus sintomas reduzidos (ou anulados) até ingerir a próxima dose deste medicamento, dada antes que os sintomas retornem. Entretanto, após algum tempo de uso do medicamento e realizando reajustes nas doses para que o paciente permaneça o maior tempo possível em estado On, o fármaco pode ter sua eficácia reduzida, provocando flutuações motoras no indivíduo.

Para visualizarmos melhor como nossas hipóteses se relacionam entre si, podemos visualizar o diagrama apresentado na [Figure 1](#).

Figura 1 – Diagrama da dinâmica da Doença de Parkinson



Fonte: Produzido pela autora

Note que a medida em que a dopamina (N) diminui, os sintomas tendem a crescer progressivamente. Com a descoberta da doença, é geralmente introduzido uma forma de tratamento e, sendo esta a levodopa (L), os sintomas (S) são reduzidos e controlados.

Neste sentido, propomos um modelo matemático para representar a dinâmica da Doença de Parkinson, sua evolução com o passar do tempo, os sintomas e a influência dos tratamentos para o controle dos mesmos, possibilitando, desta forma, uma melhor visualização de como as características da doença relacionam-se entre si.

Como mencionado anteriormente, a modelagem matemática parte de uma simplificação da realidade modelada. Além disto, um modelo sempre está sujeito a apresentar modificações e melhorias. Assim sendo, até chegarmos em um modelo que apresentasse resultados satisfatórios e condizentes, várias alterações foram feitas.

Inicialmente, propomos um sistema com três Equações Diferenciais Ordinárias (EDO), sendo elas $\frac{dN}{dt}$ para modelar a variação de dopamina no tempo, $\frac{dS}{dt}$ para modelar a dinâmica dos sintomas no tempo e, por fim, $\frac{dL}{dt}$ para ilustrar o comportamento da variação da levodopa e suas doses no tempo. Como ponto de partida, criou-se o seguinte esboço:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = e^{-at} \\ \frac{dS}{dt} = bSN\left(1 - \frac{S}{K}\right) - cSL, \\ \frac{dL}{dt} = fL + ghL \end{cases}, \quad (4.1)$$

onde

- decaimento da produção da dopamina foi dado de forma exponencial;
- aumento dos sintomas foi representado através da equação logística de Verhulst e o decaimento (devido à presença de levodopa) através de um fator de Malthus; e
- dinâmica da levodopa no instante t foi dada pela quantidade de levodopa já presente no organismo (referente à dose anterior) adicionada à uma nova dose que a uma taxa f atingirá a barreira hemato encefálica e se transformará em dopamina, consequentemente controlando os sintomas (a uma taxa c).

A partir de então, algumas análises críticas a este modelo inicial foram feitas com o objetivo de aprimoração do mesmo. Como citado no referencial teórico, a DP tem aparecimento sutil e, portanto, a redução da produção de dopamina deveria ser representada por uma curva que também apresentasse um decaimento ligeiro, o que não ocorre ao utilizarmos uma função exponencial. Além disto, no modelo inicial não é levado em consideração uma taxa de decaimento da levodopa, tão pouco a sua redução de eficácia com o passar do tempo.

Ainda, levando em consideração o fato das nossas hipóteses considerarem a dopamina (N) e a levodopa (L) totalmente independente das demais incógnitas, viabilizou-se o estudo deste caso da seguinte forma: uma função $N(t)$ para modelar o decaimento da dopamina; uma função $L(t)$ para ilustrar a dinâmica da levodopa; e, por fim, uma EDO para modelar os sintomas (S), sendo esta dependente das funções $N(t)$ e $L(t)$.

A partir das análises realizadas, fez-se um estudo separado dos casos da dopamina $N(t)$ e da levodopa $L(t)$ e, posteriormente, uma implementação destas funções na EDO que modela os sintomas $\frac{dS}{dt}$. Ressaltamos que, por motivos explicados posteriormente, a interpretação dos parâmetros serão discorridas após a apresentação do modelo final narrado por neste trabalho.

4.1 Dinâmica da Dopamina

Partindo do pressuposto literário de que precisaríamos de uma função que decaísse lentamente no início e de forma acelerada com o passar do tempo, foram propostas inicialmente duas funções.

A primeira recorre a resposta funcional de Holling do tipo 3 e é dada por

$$N_1(t) = 1 - \frac{at^2}{b + t^2} \quad (4.2)$$

onde 1 representa a quantidade total de dopamina que é produzida por um indivíduo saudável, isto é, sem indício de DP, e a resposta funcional de Holling de tipo 3 representa a quantidade de dopamina que é produzida a menos no instante N , no caso de um indivíduo portador da doença. A resposta funcional de Holling tipo 3 (utilizando-a com um sinal prévio de “menos”) apresenta uma curva sigmoideal com um leve decaimento inicial e na Biomatemática é muito utilizada para modelar dinâmicas de presa-predador.

A segunda função, por sua vez, utiliza a função de Hill em sua composição e é dada por

$$N_2(t) = 1 - \frac{r}{1 + e^{\frac{q-t}{c}}} \quad (4.3)$$

onde, novamente, 1 faz referência a produção total de dopamina em um indivíduo saudável e “menos” o termo de Hill representa o decaimento da produção desta substância pelo organismo do indivíduo portador de DP.

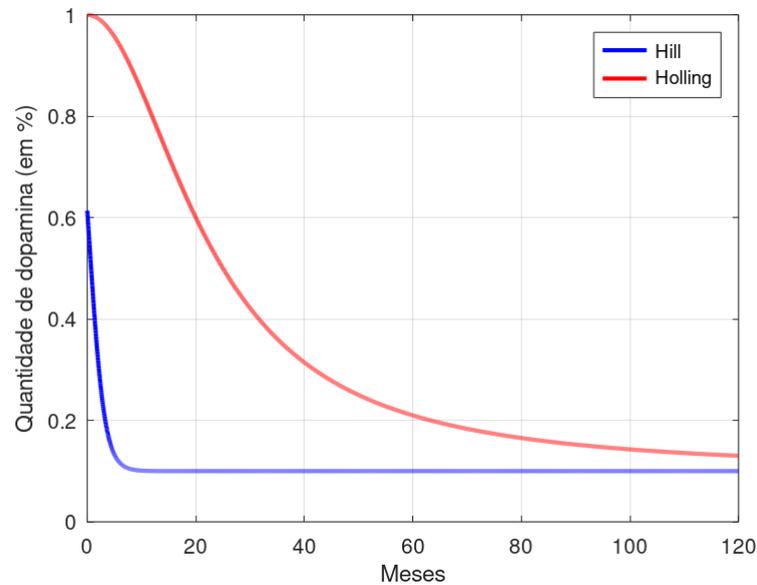
Utilizando o código disponível no Apêndice A e implementando-o no software GNU Octave com os parâmetros disponível na [Table 1](#), podemos visualizar o gráfico apresentado na [Figure 2](#) que, por sua vez, relaciona ambas as funções dadas anteriormente.

Tabela 1 – Parâmetros para N_1 e N_2

N_1 - Equação com Holling	N_2 - Equação com Hill
a = 0,9	r = 0,9
b = 500	q = 0,4
-	c = 1,4

Fonte: Produzido pela autora

Figura 2 – Dinâmica da dopamina através das curvas de Hill e de Holling de tipo 3



Fonte: Produzido pela autora

Note que em $t=0$, a função $N_1(0) = 1$, sendo este o seu máximo. Isto nos sugere uma produção normal de dopamina enquanto que na função $N_2(t)$ o mesmo não ocorre, já que $N_2(0) = 1 - \frac{r}{1 + e^{\frac{q}{c}}}$, fazendo com que, neste sentido, a função que possui a resposta funcional de Holling possua sentido literário.

Outrossim, vale ressaltar um dado teórico sobre a doença de Parkinson que levamos em consideração em nossas hipóteses iniciais que somente é observado na curva de $N_1(t)$: note que quando a produção de dopamina decai 80%, ou seja, o organismo é capaz de produzir apenas 20% (i.e., 0,2) de dopamina, o indivíduo já convive com a DP durante um tempo aproximado de 4 a 7 anos, isto é, 48 a 84 meses. Observe então que quando $N_1(t) = 0,2$, $t \cong 60$ meses.

Pelas análises feitas anteriormente, julgamos que, dentre as funções quotadas para modelar a dinâmica da dopamina no organismo, a função (4.2) possui maior coerência com as hipóteses utilizadas na simplificação da situação original e, portanto, mostrou-se mais adequada à utilização para o modelo “final”.

4.2 Dinâmica da Levodopa

Levando em consideração a conjectura de que as doses de levodopa são ministradas diariamente e que, a dose do instante $t + 1$ será ministrada antes que a dose do instante t pare de fazer efeitos, fazendo com que o paciente permaneça sempre no estado On, teremos um efeito acumulativo de levodopa no organismo do indivíduo portador da

DP. Entretanto, como já citado anteriormente nos referenciais teóricos, o corpo humano se “acostuma” com tal medicamento, fazendo com que, com o passar dos dias após a primeira dose, o pico máximo de levodopa presente no organismo se estabilize num único valor, isto é, continua sendo o mesmo.

Utilizando o software GNU Octave, podemos criar uma função em Loop que nos mostre a dinâmica da levodopa no organismo. Esta rotina pode ser visualizada no Apêndice B e consiste em calcular a quantidade de levodopa existente no organismo a cada iteração (i.e., a cada medição).

Assim, temos

$$\begin{aligned}
 d_1 : L(t) &= d \cdot e^{-ft} \\
 d_2 : L(t) &= d \cdot e^{-f(t-1)} + d \cdot e^{-ft} \\
 d_3 : L(t) &= d \cdot e^{-f(t-2)} + d \cdot e^{-f(t-1)} + d \cdot e^{-ft} \\
 &\vdots \\
 d_n : L(t) &= d \cdot e^{-f(t-n)} + d \cdot e^{-f(t-(n-1))} + \dots + d \cdot e^{-f(t-1)} + d \cdot e^{-ft}
 \end{aligned} \tag{4.4}$$

Generalizando,

$$L(t) = \sum_{i=0}^n d \cdot e^{-f(t-i)} . \tag{4.5}$$

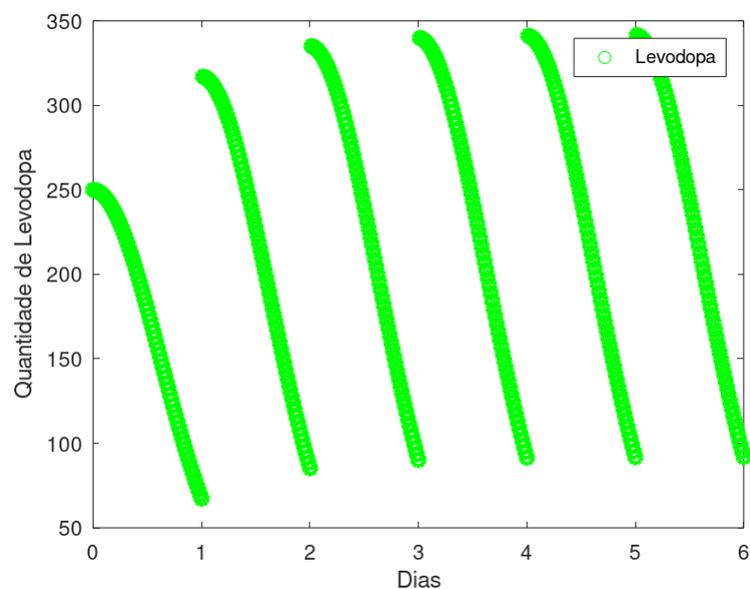
Assim sendo, levando em consideração uma dose diária fixa de 250 mg de levodopa, e medindo a quantidade de levodopa 72 vezes durante o dia (i.e., 72 iterações) e utilizando os parâmetros disponíveis na [Table 2](#), conseguimos gerar os gráficos apresentados pelas [Figure 3](#), [Figure 4](#) e [Figure 5](#) através do código disponível no Apêndice B.

Tabela 2 – Parâmetros para a dinâmica da Levodopa

Gráficos	Número de Doses (nd)	Tempo Final (tf)	Tamanho do Domínio (nx)
Figure 3	6	6	6
Figure 4	30	30	30
Figure 5	365	365	365

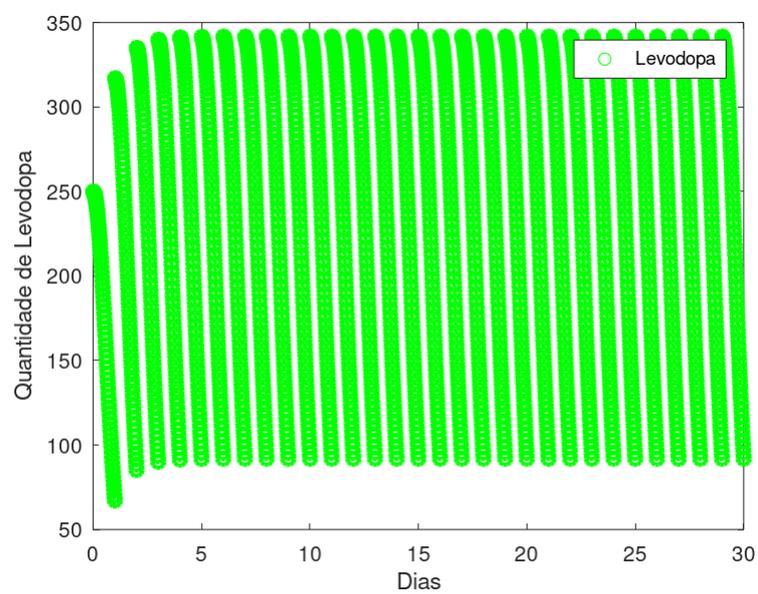
Fonte: Produzido pela autora

Figura 3 – Dinâmica da Levodopa em 6 dias



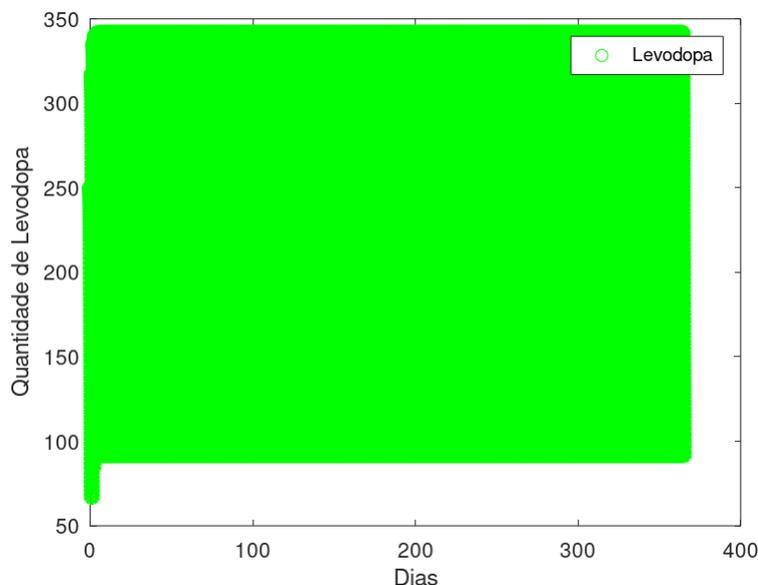
Fonte: Produzido pela autora

Figura 4 – Dinâmica da Levocopa em 30 dias



Fonte: Produzido pela autora

Figura 5 – Dinâmica da Levodopa em 365 dias



Fonte: Produzido pela autora

Os três gráficos apresentados possuem os mesmos parâmetros, os quais serão mostrados e comentados posteriormente. Eles apenas apresentam um intervalo de tempo diferente, para facilitar a visualização da dinâmica entre as iterações. Note que na [Figure 3](#) ilustramos a dinâmica da levodopa durante 6 dias: no primeiro dia, é introduzido uma dose de 250 mg de levodopa que, com o passar das horas, decai no organismo até sobrar o equivalente a 60 mg deste medicamento. Assim, uma segunda dose é aplicada no segundo dia, somando a nova dose com a quantidade já existente no organismo. Fazendo isso sucessivamente, a quantidade máxima de levodopa presente no organismo num dado instante se estabiliza em aproximadamente 345 mg, decaindo até, no máximo, 85 mg a cada dia. Esta estabilização pode ser realmente comprovada na [Figure 4](#) e na [Figure 5](#), onde modelamos tal dinâmica em um período maior de tempo.

Tal fenômeno pode ser considerado uma boa aproximação da realidade, pelo medicamento não decair do organismo de forma completa (o que mantém o paciente ativo e com sintomas controlados) e por apresentar estabilidade (o que condiz com os motivos já apresentados).

4.3 Dinâmica dos Sintomas

De acordo com referências literárias, a dinâmica dos sintomas relaciona-se com três fatores: quanto menor a produção de dopamina, maior a intensidade dos sintomas; os sintomas são reduzidos após a introdução do tratamento com levodopa; e com o passar do

tempo, a levodopa pára de fazer efeito, o que faz com que os sintomas voltem a crescer (até que uma dose maior de levodopa seja ministrada).

A fim de modelarmos tais fenômenos, foram criados duas EDOs com poucas alterações entre elas. Com o objetivo de julgar suas adequações, vamos estudá-las fazendo uma análise crítica para, assim, chegar a um resultado satisfatório perante nossas observações.

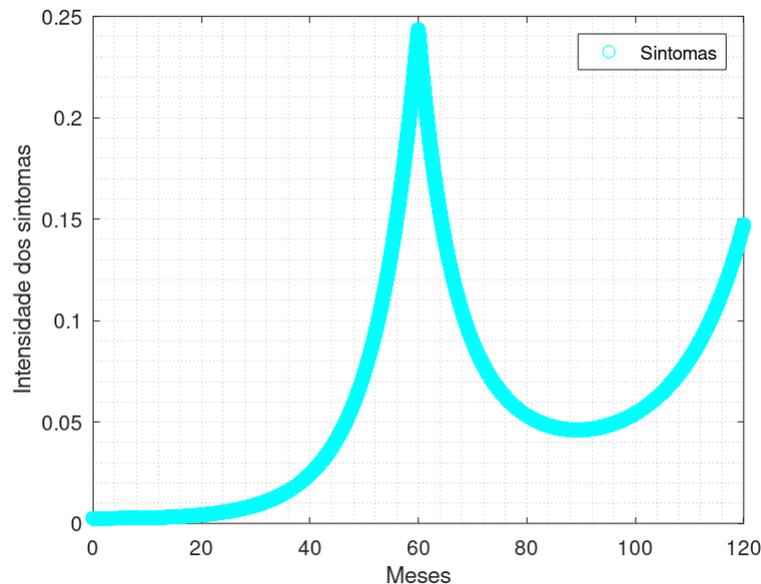
A primeira EDO para modelar os sintomas pode ser dada por

$$\frac{dS_1}{dt} = \alpha S_1(1 - N(t)) - \gamma S_1 \cdot L(t) \cdot e^{-\mu t}, \quad (4.6)$$

onde o primeiro termo relaciona-se em como a redução da produção de dopamina faz com que os sintomas aumentem a uma taxa α e o segundo termo diz respeito ao fato da levodopa reduzir os sintomas a uma taxa γ mas que, com o passar do tempo, limita este efeito com uma taxa μ (devido ao fato do medicamento tornar-se ineficaz).

Utilizando valores heurísticos para tais parâmetros, os quais estão disponíveis na [Table 3](#) e implementando o código disponível no Apêndice C deste trabalho através do software GNU Octave, podemos visualizar na [Figure 6](#) o gráfico para a EDO $\frac{dS_1}{dt}$.

Figura 6 – Dinâmica dos Sintomas (S_1)



Fonte: Produzido pela autora

Tabela 3 – Parâmetros $\frac{dS_1}{dt}$

Paâmetros	α	γ	μ
Valores	0,155	0,004	0,022

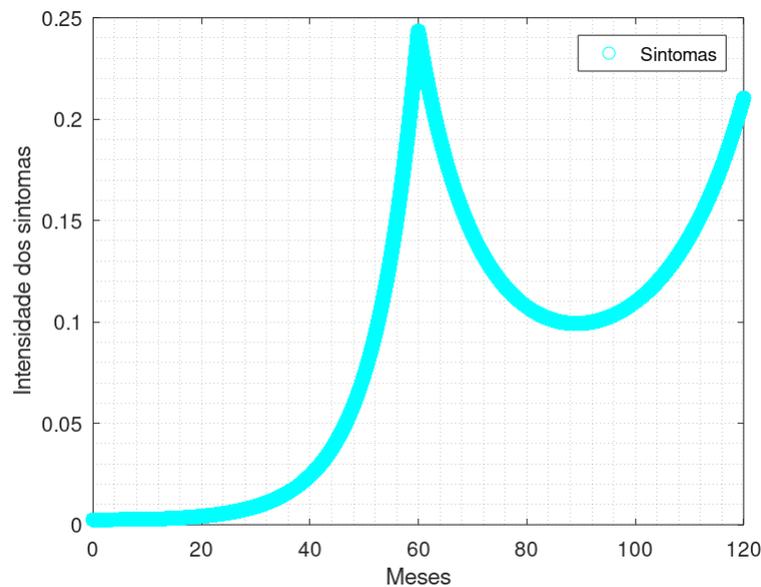
Fonte: Produzido pela autora

A segunda EDO pensada é dada por

$$\frac{dS_2}{dt} = \alpha S_2(1 - N(t)) - S_2\left(\frac{\beta L(t)}{\lambda + L(t)}\right) \cdot e^{-\sigma t}, \quad (4.7)$$

onde a única diferença em relação à primeira é observada no segundo termo, onde a dinâmica da levodopa influencia na redução dos sintomas de acordo com o fator de Holling tipo 2. Tal função pode ser implementada através do mesmo código disponível no Apêndice C deste trabalho e, escolhendo agora, além de α , os parâmetros β , λ e σ mostrados na [Table 4](#), podemos visualizar a [Figure 7](#):

Figura 7 – Dinâmica dos Sintomas (S_2)



Fonte: Produzido pela autora

Tabela 4 – Parâmetros $\frac{dS_2}{dt}$

Paâmetros	α	β	σ	λ
Valores	0,155	0,4	0,0125	0,0004

Fonte: Produzido pela autora

Analisando ambos os casos, notamos que nos primeiros meses da doença o portador da mesma não possui sintomas. Com o passar do tempo, os sintomas vão sutilmente aparecendo até que, devido sua alta intensidade próxima ao instante $t = 60$ meses, o que corresponde à faixa de 4 a 7 anos de importante relevância para nosso trabalho, a doença é descoberta. Desta forma, a levodopa sendo inserida como tratamento faz com que tais sintomas sejam reduzidos. Note que, com o passar do tempo os sintomas voltam a aumentar, o que já é esperado devido à diminuição da eficácia da levodopa.

Ambas as EDOs apresentadas anteriormente são plausíveis e podem ser utilizadas para modelar a dinâmica da Doença de Parkinson. Entretanto, por dois motivos escolheremos a EDO $\frac{dS_1}{dt}$: em primeiro lugar, a levodopa nesta EDO faz “mais” efeito, fazendo com que os sintomas tenham maior redução; além disto, nesta EDO temos apenas três parâmetros enquanto a outra possui quatro; como aqui estamos trabalhando com parâmetros heurísticos e, provavelmente diferentes dos reais, quanto menor o número de parâmetros utilizados, menor será a incidência de erros no modelo, possivelmente.

Parte III

Simulações e Resultados

5 Modelo Final

Após estudarmos individualmente as funções para a Dopamina e para a Levodopa e pensar na EDO para modelar a dinâmica dos sintomas, podemos escrever o seguinte modelo matemático:

$$\begin{aligned}
 N(t) &= 1 - \frac{at^2}{b + t^2} \\
 L(t) &= \sum_{i=0}^n d \cdot e^{-f(t-i)} \\
 \frac{dS}{dt} &= \alpha S(1 - N(t)) - \gamma S \cdot L(t) \cdot e^{-\mu t}
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

Como a construção do nosso modelo matemático partiu da busca por curvas e equações convenientes que descrevessem o fenômeno na linguagem matemática, a interpretação dos parâmetros utilizados torna-se contestável. Entretanto, uma possível interpretação e estudos dos termos utilizados podem ser feitos.

Pensando na equação $N(t)$, quando $a = 0$, a produção de dopamina seria de 100% (não levando em consideração outros fatores que podem fazer com que a produção de dopamina seja reduzida) e, neste caso, teríamos um indivíduo não portador de DP. Desta forma, a pode ser interpretado possivelmente como sendo o nível de DP que o paciente portador possui. Assim, quanto maior for a , maior índice de DP o indivíduo terá e, conseqüentemente, menor será a produção de dopamina. Além disto, b pode possivelmente ser relacionado com uma inibição natural do corpo humano para estimular os neurônios restantes a produzirem mais dopamina a fim de tentar conter o desenvolvimento da doença.

Analisando a equação da levodopa, temos um somatório variando diariamente ($i = 0, \dots, n$), onde d é a quantidade de levodopa administrada e tal dose decai exponencialmente durante o dia a uma taxa f . Assim, a quantidade de levodopa ao final do dia $i = 3$ presente no organismo, será o somatório da quantidade de levodopa restante dos dias $i = 1$ e $i = 2$ no organismo com quantidade de levodopa restante referente ao terceiro dia. O fenômeno acontece de forma análoga $\forall 0 < i < n$.

Por fim, analisando a EDO que modela os sintomas, temos que à medida que a redução da produção de dopamina ocorre em $N(t)$, os sintomas aumentam a uma taxa α e, após a inserção de levodopa, este mesmo medicamento faz com que os sintomas reduzam a uma taxa γ . Ainda, a exponencial $e^{-\mu t}$ na EDO em questão diz respeito a ineficiência da levodopa com o passar do tempo conforme já mencionado, que ocorre com uma incidência μ .

6 Simulações Numéricas

Por deficiência de dados bibliográficos e dificuldades de contato com especialistas nesta área de estudos, a busca por parâmetros reais foi frustrada. Desta forma, os parâmetros utilizados para obter tais simulações numéricas foram dados de forma heurística e escolhidos de forma que tais resultados apresentassem coerência com a realidade modelada.

Sendo assim, os parâmetros utilizados para modelar a dinâmica da DP que se aproxima da situação original do problema estudado (a qual chamaremos de Caso 1) podem ser visualizados na [Table 5](#).

Tabela 5 – Parâmetros para o Caso 1

Dopamina	Sintomas	Levodopa
a = 0.9	$\alpha = 0.155$	nd = 3600
b = 500	$\gamma = 0.004$	nx = 1800
-	$\mu = 0.22 \times 10^{-1}$	dose = 250
-	-	dec = 0.5×10^{-3}

Fonte: Produzido pela autora

Outrossim, visando analisar o que aconteceria no caso da Doença de Parkinson ser descoberta ainda mais tarde do que geralmente acontece (acima da faixa de 4 a 7 anos), tal simulação também foi pensada (Caso 2). Além desta, simulações para ilustrar a DP em caso de diagnóstico precoce serão apresentadas com o objetivo de prever a dinâmica da doença na presença de técnicas mais eficientes para detectá-la. Para estas análises, o único parâmetro que sofre modificações é nx (início da introdução da levodopa), ou seja, avançando ou retardando a introdução de levodopa, de acordo com o momento em que o diagnóstico foi obtido, é possível constatar como seria a dinâmica dos sintomas em cada episódio. Tais alterações podem ser visualizadas na [Table 6](#).

Tabela 6 – Variações de nx

Diagnóstico muito tardio (Caso 2)	Diagnóstico precoce (Caso 3)	Diagnóstico muito precoce (Caso 4)
nx = 2700	nx = 1200	nx = 900

Fonte: Produzido pela autora

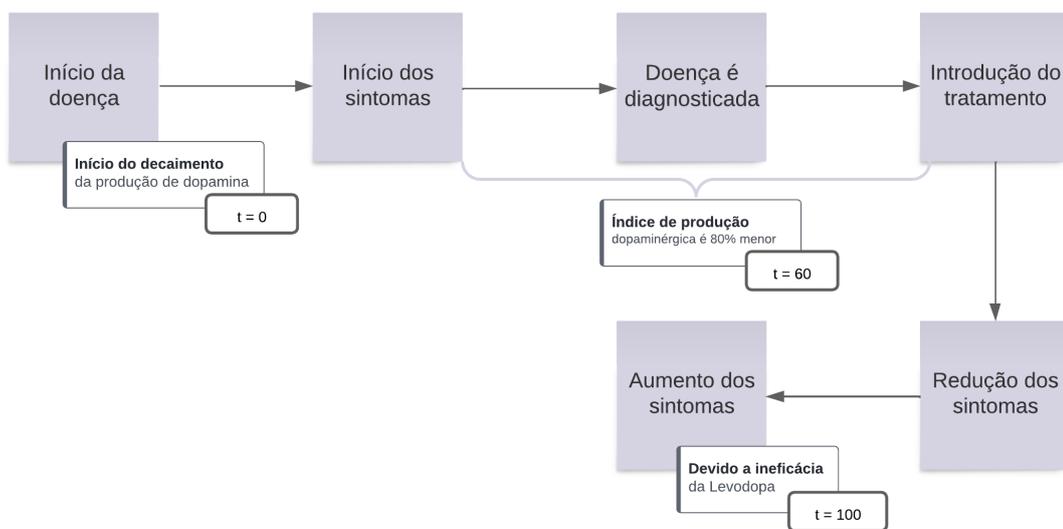
Outro ponto importante a ser citado é sobre a unidade de medida de tempo utilizada. Como visto, a levodopa é ingerida em doses diárias, enquanto o decaimento da

produção de dopamina e o aparecimento e aumento dos sintomas são dados ao longo de anos. Pensando em criar uma mediação entre tais unidades de tempo, tornou-se viável que os resultados sejam apresentados em meses.

Além disto, o aparecimento da DP é mais comum após os 60 anos de idade. Entretanto, pela possibilidade de surgimento de do Parkinson Juvenil (antes de 21 anos) e Parkinson Precoce (antes de 40 anos), modelaremos aqui apenas a faixa de tempo de 10 anos de um paciente portador de DP, ou seja, 120 meses. Consideramos, então, o estágio inicial da doença em $t = 0$ e o estágio final modelado $t = 120$, independente da idade do paciente.

Após estas considerações referentes à unidade de medida de tempo, pensando em mapear a ordem com que as etapas da Doença de Parkinson acontecem, bem como a sequência em que os principais fatores que influenciam no desenvolvimento deste mal surgem, podemos observar o fluxograma disponível na [Figure 8](#).

Figura 8 – Fluxograma da Doença de Parkinson



Fonte: Produzido pela autora

Para este trabalho, os códigos criados pelos autores disponibilizados nos Apêndices aborda um método de Runge Kutta de quarta ordem foi utilizado para aproximar numericamente a solução da EDO escolhida para a modelagem. Esta opção se justifica por alguns motivos relevantes e não apenas da ordem do erro, mas da simplicidade de programação, da existência de softwares (como, por exemplo, o Runge-Kutta-Fehlberg) que, como se trata de um método de passo simples, acompanha a evolução da solução aproximada mudando o parâmetro da discretização para controlar erros provenientes,

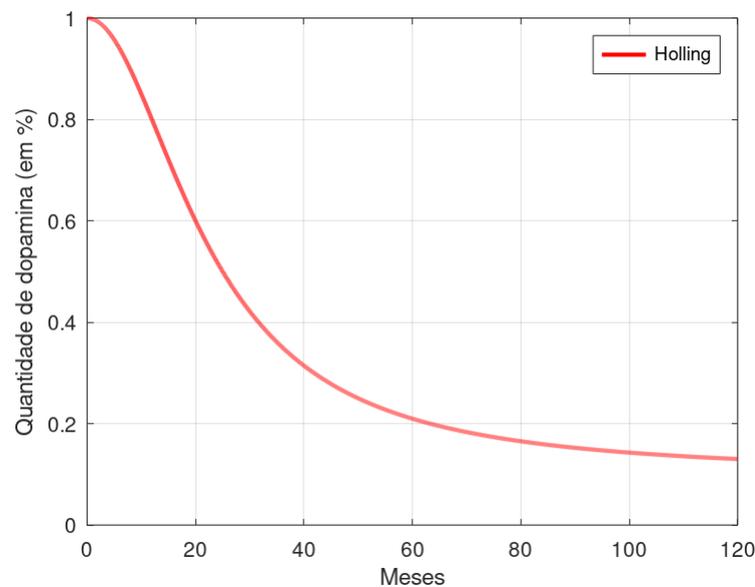
também, do algoritmo numérico além da facilidade de se visualizarem os resultados. Assim sendo, é possível visualizar os gráficos qualitativos do modelo no capítulo que se segue.

7 Resultados

Os gráficos apresentados a seguir podem ser gerados pelo código disponível no Apêndice D e, provavelmente, já foram mostrados de maneira semelhante e/ou idêntica anteriormente neste trabalho no momento em que estávamos estudando e analisando o modelo. Assim, apresentaremos aqui os melhores resultados obtidos e a justificativa para cada um deles.

Como a variação da Dopamina no tempo não é influenciada pelas alterações de cada caso estudado, podemos de praxe observar a [Figure 9](#) que refere-se ao decaimento da produção de dopamina em função dos meses, para o qual foi escolhida a terceira resposta funcional de Holling, como indicado nos capítulos anteriores.

Figura 9 – Dinâmica da Dopamina



Fonte: Produzido pela autora

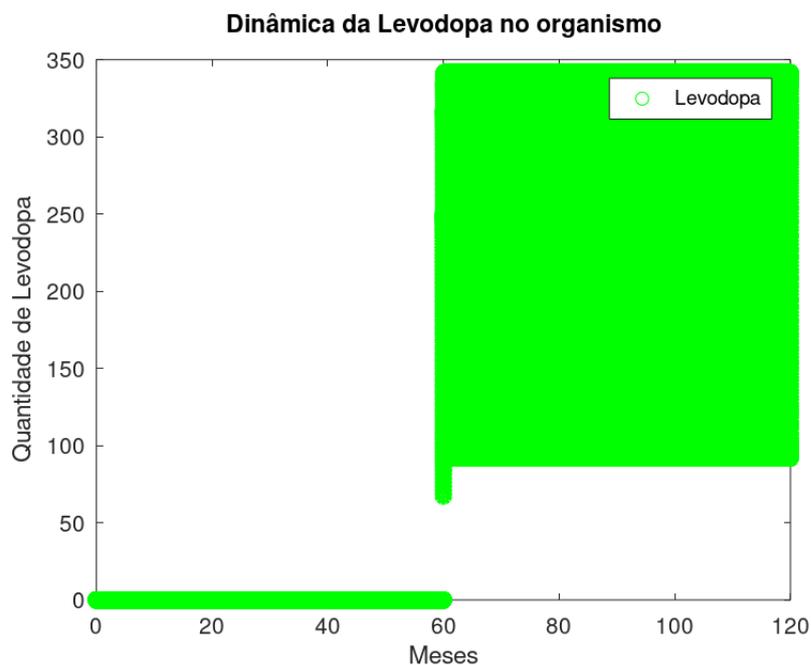
Como já comentado, o fato da curva apresentar um decaimento leve e a imagem de $t \cong 60$ meses (± 5 anos) coincidir com uma redução de 80% na produção dopaminérgica - ou seja, $N(60) \cong 0.2$ -, faz com que tal situação tenha coerência com o problema real. Ademais, após este instante ainda é possível notar na [Figure 9](#) um pequeno decaimento contínuo da curva, limitado por um limiar que acontece em $N(t) = 1 - a = 0.1$. Este decaimento sucedendo mesmo na presença de levodopa se justifica pelo fato de nenhum tratamento ser capaz de retardar ou eliminar a causa da doença, no caso, a morte dos neurônios dopaminérgicos.

Analisaremos agora a dinâmica da Levodopa e dos Sintomas em cada um dos casos estudados.

7.1 Caso 1

A partir da [Figure 10](#) podemos analisar a dinâmica da levodopa. Como já comentado, o corpo humano se acostuma com as doses de tal medicamento, o que faz com que a quantidade da mesma se apresente de forma estável no corpo do indivíduo portador de DP.

Figura 10 – Dinâmica da Levodopa



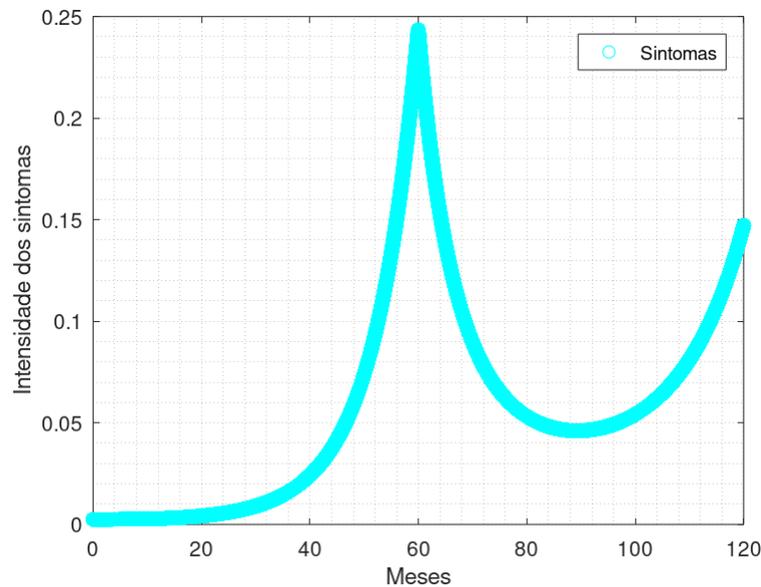
Fonte: Produzido pela autora

Como esperado, a levodopa apenas será ingerida após o diagnóstico da DP, o que também ocorre por volta de $t = 60$ meses. Logo, antes deste instante, a quantidade de levodopa é nula e, após tal instante, a levodopa é introduzida, fazendo com que a dinâmica de aumento e decaimento do medicamento no organismo se estabeleça.

Em relação a este gráfico, vale lembrar que não é possível observar os intervalos diários de inserção de uma nova dose e decaimento desta dose durante o dia, pois estamos trabalhando aqui com meses e grandes espaços de tempo. Entretanto, uma imagem que mostra tal dinâmica de forma mais espaçada e em dias, já foi disponibilizada neste trabalho e pode ser analisada ao voltar à sessão 4.2.

Por fim, a partir da [Figure 11](#) é possível observar a dinâmica dos sintomas de um indivíduo com DP.

Figura 11 – Dinâmica dos Sintomas



Fonte: Produzido pela autora

Note que no instante $t = 0$ a intensidade dos sintomas é nula, isto é, não existe sintomas. Entretanto, com o passar dos meses e devido ao decaimento da produção de dopamina, os sintomas começam a aumentar de forma singular. Observamos seu pico mais alto por volta de $t = 60$ onde a intensidade dos sintomas se verifica em 0.25 unidades com a qual geralmente a doença é diagnosticada e um tratamento é inserido, fazendo com que os sintomas reduzam, devido à presença deste tratamento (neste caso, levodopa).

Ainda analisando tal gráfico, observa-se que, algum tempo após a redução dos sintomas, estes voltam a aparecer e aumentar novamente. Isso pode ser explicado pela ineficiência da levodopa que se dá com o passar do tempo. A partir de então, vê-se necessário alterar a dose ministrada para controlar os sintomas ou, caso as flutuações motoras involuntárias persistam, a introdução de um novo tratamento pode ser pensada (como, por exemplo, a inserção da ECP – Estimulação Cerebral Profunda).

7.2 Caso 2

Como já comentado, devido os sintomas do Doença de Parkinson se apresentarem de forma cautelosa, é normal - mas não ideal - que o diagnóstico se dê de forma tardia. Entretanto, pela falta de conhecimento do paciente ou familiares e pela pouca estrutura hospitalar existente em algumas partes do país, por exemplo, o que ocorreria

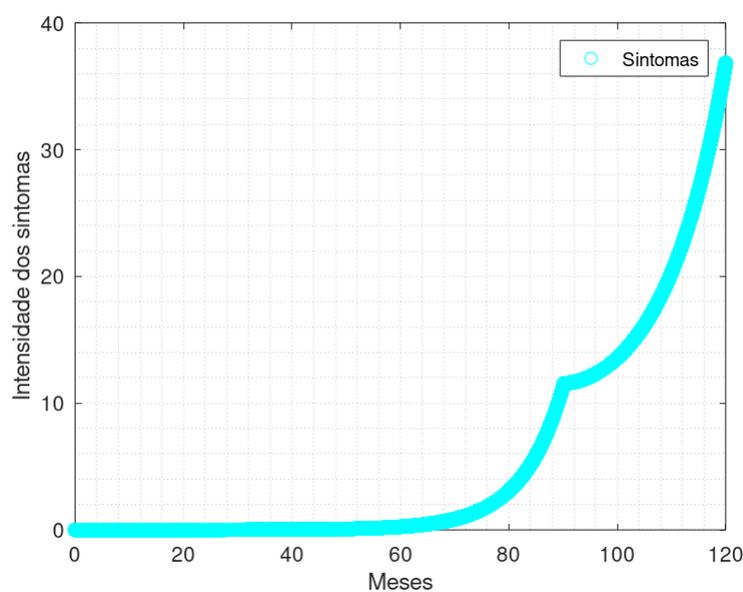
se o diagnóstico da doença fosse dado de forma ainda mais tardia? Para analisar tal circunstância, gerou-se [Figure 12](#) e [Figure 13](#) possibilitando-nos visualizar como tal dinâmica se comportaria quando a levodopa é inserida em $t = 90$, ou seja, 30 meses após o que normalmente acontece.

Figura 12 – Dinâmica da Levodopa em caso de diagnóstico tardio



Fonte: Produzido pela autora

Figura 13 – Dinâmica dos Sintomas em caso de diagnóstico muito tardio



Fonte: Produzido pela autora

Como a curva referente ao aumento dos sintomas cresce muito rápido, podemos notar um aumento na escala do eixo "Intensidade dos sintomas". Assim, não é possível visualizar quando os sintomas se iniciam sem ampliar a imagem. Entretanto, o início do crescimento dos sintomas se dá de forma análoga ao que acontece na [Figure 11](#). Notemos também que, além do pico de intensidade dos sintomas ser muito maior que 0.25 como ocorre na simulação anterior, após a levodopa ser inserida em $t = 90$, a dose de 250mg não é suficiente para reduzir consideravelmente os sintomas, fazendo com que os sintomas tornem a aumentar quase que de imediato.

7.3 Caso 3 e 4

Agora, especulando o que ocorreria numa situação ideal em que o diagnóstico da DP se desse de forma precoce, obteve-se os resultados que se seguem.

- Diagnóstico precoce

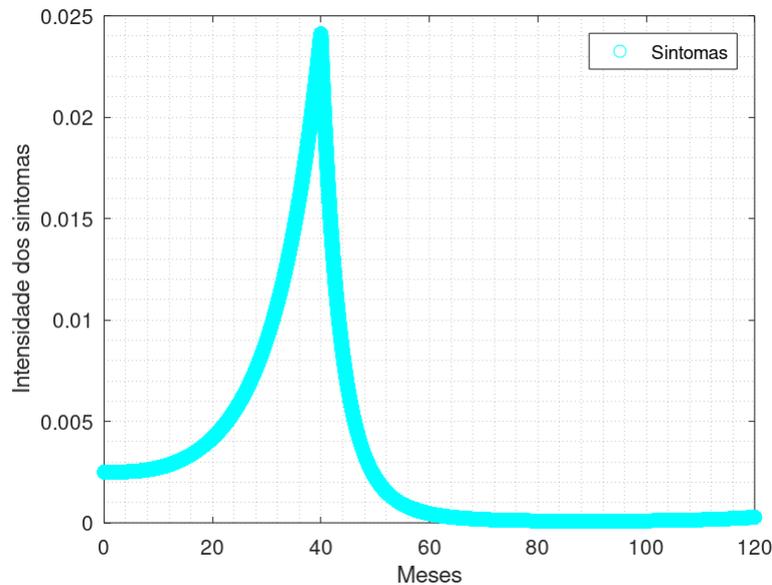
Para tal episódio, considerou-se a hipótese da Doença de Parkinson ser descoberta precocemente fazendo com que a introdução de levodopa se desse em $t = 40$ meses, o que se configura 20 meses antes do que geralmente ocorre na realidade modelada. A partir disto, podemos visualizar a [Figure 14](#) e a [Figure 15](#).

Figura 14 – Dinâmica da Levodopa em caso de diagnóstico precoce



Fonte: Produzido pela autora

Figura 15 – Dinâmica dos Sintomas em caso de diagnóstico precoce



Fonte: Produzido pela autora

Neste caso, é possível observar que o pico máximo da intensidade dos sintomas se dá próximo de 0.025, o que representa uma redução de crescimento de aproximadamente 0.225 unidades. Para este caso, nota-se também que, devido ao fato de se ter menos sintomas no momento em que a levodopa foi inserida, tal medicamento torna-se eficaz durante um período maior de tempo, visto que neste intervalo modelado (120 meses) os sintomas não tornam a aumentar como acontece nos casos anteriores.

- Diagnóstico muito precoce

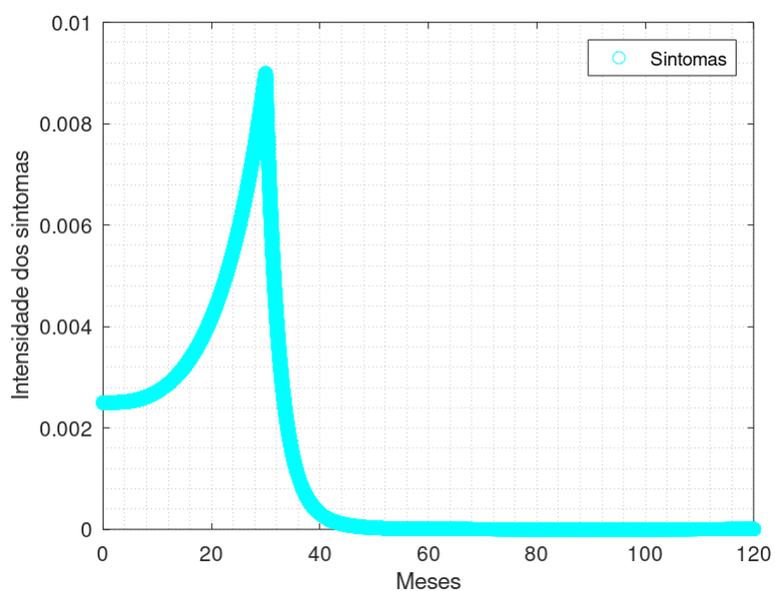
Por fim, para afirmar a viabilidade do diagnóstico precoce, podemos observar este caso em que a levodopa está sendo inserida a partir de $t = 30$ meses sendo, portanto, a metade do tempo em que geralmente demora-se para que tal medicamento seja inserido.

Figura 16 – Dinâmica da Levodopa em caso de diagnóstico muito precoce



Fonte: Produzido pela autora

Figura 17 – Dinâmica dos Sintomas em caso de diagnóstico muito precoce



Fonte: Produzido pela autora

Analogamente à [Figure 15](#), a partir da [Figure 17](#) podemos notar que a levodopa é inserida quando a intensidade dos sintomas está por volta de 0.01, novamente

fazendo com que a eficiência da levodopa se perpetue por um período maior de tempo.

A partir das análises feitas nas diversas circunstâncias apresentadas anteriormente, reafirma-se a necessidade e a importância de diagnosticar precocemente a Doença de Parkinson. Ainda, uma hipótese que pode ser levantada após analisar os Casos 3 e 4 é de que os sintomas voltam a subir não porque a levodopa torna-se ineficaz com o passar com tempo, ou seja, não se deve ao fato do corpo se tornar dependente desta substância. Talvez tal explicação do aumento dos sintomas se dê pelo fato da doença ter progredido e, assim, aquela dose de levodopa administrada anteriormente não é mais o suficiente para controlar esta nova intensidade de sintomas. Em suma, à medida que a produção de dopamina se reduz devido a morte dos neurônios dopaminérgicos, a levodopa não seria suficiente para contingenciar os sintomas, o que não implicaria que a mesma perderia sua eficácia.

Neste sentido, algumas medidas podem ser tomadas com o intuito de fazer com que o diagnóstico precoce fosse dado. A conscientização e divulgação desta enfermidade afim de disseminar conhecimento à população e a busca por estratégias que contribuam para aprimorar a forma com que o diagnóstico da DP seja realizado, são algumas inspirações para tal feito.

8 Considerações Finais

O trabalho apresentado propõe um modelo matemático para descrever a dinâmica da Doença de Parkinson, bem como a forma como fatores associados a esta doença relacionam-se entre si, ilustrando de forma quantitativa o problema proposto e analisando o mesmo de forma qualitativa, com ênfase na evolução da doença e nos tratamentos inseridos para contingenciar os sintomas. Tal ideia se dá de forma inédita, visto que em nenhum endereço da internet foi encontrada alguma referência a textos que relacionem a modelagem matemática ao estudo e à compreensão quantitativa da DP. Foi este o maior desafio que se colocou na construção deste texto.

Como principal objetivo, este trabalho carrega consigo a esperança de descrever matematicamente como pode dar-se a evolução da DP num organismo e, assim, com resultados numéricos e, também qualitativos, testar hipóteses para possibilitar a construção de mais conhecimento sobre essa enfermidade. Uma abordagem com características nesta linha de trabalho presta-se à formulação de possibilidades de identificação de novas formas e patologias da DP permitindo, ainda, ensaios computacionais na verificação e na busca de instrumentos clínicos e com novos fármacos para buscar meios para tentar conter este problema de saúde pública que, como visto, causará um impacto ainda maior nas próximas décadas.

Após as análises feitas, a autora crê que tal objetivo múltiplo foi alcançado e que, a partir do modelo proposto e na presença de parâmetros reais, possam ser analisados com menos riscos para pacientes e melhores resultados possam ser ponderados com maior clareza, o que possibilitará que novos horizontes sejam trilhados em busca de uma cura para tal enfermidade.

Durante a construção deste trabalho, vários esforços foram encetados em quanto a contatos profícuos com profissionais da área médica, como Hospitais, Médicos, Pesquisadores e Engenheiros (no caso da Estimulação Cerebral Profunda). Os objetivos visavam avaliar criticamente as sucessivas tentativas modelagens matemáticas para, com isso, obter modelos mais confiáveis para as desejadas simulações. Infelizmente tais contatos não foram determinantes na avaliação do modelo aqui apresentado. No entanto, este é um ponto de crucial relevância em termos de trabalhos futuros e pesquisas a serem encetadas.

Mesmo com as dificuldades, o modelo obtido conseguiu fazer simulações qualitativas e quantitativas coerentes com aquilo que se esperava a partir das leituras feitas. Concluindo, valeu a pena ter começado a trilhar por este caminho que é promissor para o futuro, e o desafio de desenvolver um trabalho original e, cremos, necessário resultou num esforço intensamente motivador.

Referências

- AGID, Y. *Levodopa: is toxicity a myth?* [S.l.], 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9566363/>. Acesso em: 14 jun. 2022. Citado na página 23.
- ALHO, A. T. D. L. *Caracterização da substância negra humana durante o envelhecimento*. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-01122011-175727/publico/AnaTerezaDiLorenzoAlho.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2022. Citado na página 17.
- ANDRADE, A.; MACHADO, A.; MORAIS, C.; CAMPOS, M.; NAVES, K.; PESSÔA, B.; PAIXÃO, A.; RABELO, A.; OLIVEIRA, F.; ZARUS, M.; VIEIRA, M. Sinais e sintomas motores da doença de parkinson: Caracterização, tratamento e quantificação. *Novas Tecnologias Específicas*, p. 195–228, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 21, 22 e 23.
- ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE DE ASSISTÊNCIA SOCIAL E HOSPITALAR: PRÓ-SAÚDE. *Em 2030, mais de 600 mil brasileiros poder ao sofrer do Mal de Parkinson*. [S.l.], 2019. Disponível em: <https://www.prosaude.org.br/noticias/em-2030-mais-de-600-mil-brasileiros-poderao-sofrer-do-mal-de-parkinson/>. Acesso em: 22 fev. 2022. Citado na página 17.
- BASSANEZI, R. C. *Ensino – aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia*. São Paulo, Brasil: Editora Contexto, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.
- DINIZ, G. L. *Equações de Diferenças e Sistemas com Aplicações Biológicas*. São Paulo, Brasil: SBMAC, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.
- EDELSTEIN-KESHE, L. *Mathematical Models in Biology*. [S.l.]: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005. Citado na página 27.
- GOULART, F.; PEREIRA, L. X. Uso de escalas para avaliação da doença de parkinson em fisioterapia. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 2, p. 49–56, 2005. Citado na página 21.
- HOLLING, C. S. The components of predation as revealed by a study of small-mammal predation of the european pine sawfly. *Canadian Entomologist*, v. 41, n. 5, p. 293–320, 1959. Citado na página 27.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. *Parkinson*. [S.l.], s.d. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/parkinson>. Acesso em: 14 fev. 2022. Citado 3 vezes nas páginas 15, 19 e 20.
- LEE, D. J.; DALLAPIAZZA, R. F.; VLOO, P. D.; LOZANO, A. M. Current surgical treatments for parkinson’s disease and potential therapeutic targets. *Neural Regeneration Research*, v. 13, n. 8, p. 1342–1345, 2018. Citado na página 24.
- MACHADO, A.; REZAI, A.; KOPELL, B.; GROSS, R.; SHARAN, A.; BENABID, A. Deep brain stimulation for parkinson’s disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord*, v. 14, p. 47–58, 2016. Citado na página 24.

- MACHADO, A. R. de P. *Visualização e Classificação de Características para a Discriminação Entre Indivíduos com a Doença de Parkinson Submetidos a Tratamento com Levodopa e Estimulação Profunda do Cérebro*. Tese (Doutorado) — Faculdade de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/18291>. Acesso em: 7 mar. 2022. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.
- MASSANO, J. Doença de parkinson: Atualização clínica. *Acta Med Port*, v. 24, p. 827–834, 2011. Citado 7 vezes nas páginas 17, 19, 20, 21, 22, 23 e 24.
- MASSANO, J.; CABREIRA, V. Doença de parkinson: Revizão clínica e atualização. *Acta Med Port*, v. 32, p. 661–670, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 22.
- MILLER, R. The biology of aging and longevity. *McGraw Hill*, p. 3–15, 2003. Citado na página 17.
- NASSER, J.; FALAVIGNA, A.; ALAMINOS, A.; BONATELLI, A.; FERRAZ, F. Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico para doença de parkinson. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, p. 86–90, 2002. Citado na página 24.
- OLIVEIRA, B. S. F. de. *Avaliação da resposta de curta duração da levodopa em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda crônica no núcleo subtalâmico*. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/199082>. Acesso em: 25 abr. 2022. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- SOUZA, C.; ALMEIDA, H.; SOUSA, J.; COSTA, P.; SILVEIRA, Y.; BEZERRA, J. A doença de parkinson e o processo de envelhecimento motor: Uma revisão de literatura. *Revista Neurociências*, v. 19, p. 718–723, 2011. Citado 3 vezes nas páginas 15, 20 e 21.
- TEIVE, H. A. Etiopatogenia da doença de parkinson. *Revista Neurociências*, v. 13, n. 1, p. 201–2014, 2005. Citado 3 vezes nas páginas 19, 20 e 23.
- WERNECK, A. L. S. Doença de parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2010. Citado 5 vezes nas páginas 19, 20, 21, 22 e 23.
- YLIKARJULA, J.; ALAJA, S.; LAAKSO, J.; TESAR, D. Effects of patch number and dispersal patterns on population dynamics and synchrony. *J Theor Biol*, v. 207, p. 377–87, 2000. Citado na página 27.

Apêndices

APÊNDICE A – Código para estudo de funções que modelam a Dopamina

```

% CÓDIGO DOPAMINA

clear all
clc
%
% Parâmetros
r=0.9;
q=0.4;
c=1.4;
a=0.9;
b=500;
%
global a b c q r
%
% Dados do domínio
t0=0; tf=120;
%
% Discretizacao temporal
nd=1800; %número de doses de levodopa
nint=72; %número de iteracoes
npt=nd*nint; %número de passos no tempo
delt=(tf-t0)/npt; %tamanho do passo
%
% Nós no eixo temporal
tt=[t0:delt:tf];
%
% Definição das funções do decaimento da Dopamina:
Dop1 = @( t) 1 - (r/(1+exp((q-t)/c))); %com resposta funcional de Hill
Dop2 = @( t) 1 - (a*(t^2))/(b+(t^2)); %com resposta funcional de Holling tipo 3
%
% Cálculo dos vetores com cada decaimento
for i=1:npt+1
dp1(i) = Dop1(tt(i));
dp2(i) = Dop2(tt(i));

```

```
end
%
figure(1)
plot(tt,dp1,'b','linewidth',2,tt,dp2,'r','linewidth',2), grid
title('Decaimento da produção dopaminérgica')
legend('Hill','Holling')
ylabel ('Quantidade de dopamina (em %)')
xlabel ('Meses')
```

APÊNDICE B – Código para estudo da dinâmica da levodopa

```

% CÓDIGO LEVODOPA
clear all
clc
%
% Dados do domínio
t0=0; tf=6; %demais gráficos foram obtidos alterando tf
%
% Discretização temporal
nd=tf; %número de doses
nint=72; %número de iteracoes
npt=nd*nint; %número de passos no tempo
delt= (tf-t0)/npt;%tamanho do passo
%
% Nós no eixo temporal
tt=[t0:delt:tf];
%
% Cálculo do vetor da administração e presença da Levodopa no organismo
dose = 250; % quantidade de levodopa ingerida
dec = 0.5e-3; %decaimento diário da levodopa
%
% Processos iterativos
val=zeros(npt+1,1);
nx=1;
ss=0.0;
for itl=nx:nd
ss=ss+dose;
ttt=[1:nint];
for jt=1:nint
ind=(itl-1)*nint+jt+1;
ss = ss*exp(-dec*ttt(jt));
val(ind)=ss;
end
end
end

```

```
%  
figure(2)  
plot(tt,val,'go','linewidth',2)  
title('Dinâmica da Levodopa no organismo')  
legend('Levodopa')  
ylabel ('Quantidade de Levodopa')  
xlabel ('Dias')
```

APÊNDICE C – Código para estudo das EDO's que modelam os sintomas

```

% CÓDIGO SINTOMAS

clear all
clc
%
% Parâmetros para os dois decaimentos da Dopamina (Hill e Holling)
r=0.9;
q=0.4;
c=1.4;
a=0.9;
b=500;
%
% Parâmetros da EDO dos sintomas
alf=0.155;
bet=0.0002;
gam=0.4;
lbd=4.0e-4;
mu=0.125e-1;
gam2=0.004;
mu2=0.22e-1;
%
global a b c q r alf bet gam lbd mu
%
% Dados do domínio
t0=0; tf=120;
%
% Discretização temporal
nd=3600; %número de doses
nint=72; %número de iterações
npt=nd*nint; %número de passos no tempo
delt= (tf-t0)/npt; %tamanho do passo
%
% Nós no eixo temporal
tt=[t0:delt:tf];

```

```

%
% Condições iniciais
s0=0.0025;
s(1)=s0;
%
% Definição da função do decaimento da Dopamina
Dop1 =@( t) 1 - (r/(1+exp((q-t)/c)));
Dop2 =@( t) 1 - (a*(t^2))/(b+(t^2));
%
% Cálculo dos vetores com cada decaimento
for i=1:npt+1
dp1(i) = Dop1(tt(i));
dp2(i) = Dop2(tt(i));
end
%
% Cálculo do vetor da administração e presença da Levodopa no organismo
dose = 250; % quantidade de levodopa ingerida
dec = 0.5e-3; %decaimento diário da levodopa
%
% PROCESSOS ITERATIVOS
val=zeros(npt+1,1);
nx=fix(nd/2);
ss=0.0;
for itl=nx:nd
ss=ss+dose;
ttt=[1:nint];
for jt=1:nint
ind=(itl-1)*nint+jt+1;
ss = ss*exp(-dec*ttt(jt));
val(ind)=ss;
end
end
%
% Definição da EDO dos sintomas
%(comente uma por vez para gerar os gráficos apresentados no trabalho)
fs =@(t,s,dp,val) s*alf*(1-dp) - s*(gam*val/(lbd+val))*exp(-mu*t);
%fs =@(t,s,dp,val) s*alf*(1-dp) - s*(gam2*val)*exp(-mu2*t);
%
% Uso do Runge-Kutta "1/6"na EDO dos sintomas

```

```
for it=1:npt
tint=(tt(it)+tt(it+1))/2;
dpint=(dp2(it)+dp2(it+1))/2;
lvint=(val(it)+val(it+1))/2;
k1=fs(tt(it),s(it),dp2(it),val(it));
k2=fs(tint,s(it)+k1*delt/2,dpint,lvint);
k3=fs(tint,s(it)+delt*k2/2,dpint,lvint);
k4=fs(tt(it+1),s(it)+delt*k3,dp2(it+1),val(it+1));
s(it+1)=s(it)+delt*(k1+2*(k2+k3)+k4)/6;
end
%
figure(3)
plot(tt,s,'co','linewidth',1), grid minor
title('Dinâmica do desenvolvimento dos sintomas')
legend('Sintomas')
ylabel ('Intensidade dos sintomas')
xlabel ('Meses')
```

APÊNDICE D – Código para estudo da dinâmica da Doença de Parkinson - final

```

% CÓDIGO MODELAGEM MATEMÁTICA DA DOENÇA DE PARKINSON

clear all

clc

%
% Parâmetros para os dois decaimentos da Dopamina (Hill e Holling)
r=0.9;
q=0.4;
c=1.4;
a=0.9;
b=500;
%
% Parâmetros da EDO dos sintomas
alf=0.155;
gam=0.004;
mu=0.22e-1;
bet=0.4;
sig=0.125e-1;
lbd= 4e-4;
%
global a b c q r alf bet gam lbd mu
%
% Dados do domínio
t0=0; tf=120;
%
% Discretização temporal
nd=3600; %número de doses
nint=72; %número de iterações
npt=nd*nint; %número de passos no tempo
delt= (tf-t0)/npt; %tamanho do passo
%
% Nós no eixo temporal
tt=[t0:delt:tf];
%
```

```

% Condições iniciais
s0=0.0025;
s(1)=s0;
%
% Definição das funções do decaimento da Dopamina
Dop1 = @(t) 1 - (r/(1+exp((q-t)/c)));
Dop2 = @(t) 1 - (a*(t ^ 2))/(b+(t ^ 2));
%
% Cálculo dos vetores com cada decaimento
for i=1:npt+1
dp1(i) = Dop1(tt(i));
dp2(i) = Dop2(tt(i));
end
%
%
figure(1)
plot(tt,dp2,'r','linewidth',2), grid
title('Decaimento da produção dopaminérgica')
legend('Hill','Holling')
ylabel ('Quantidade de dopamina (em %)')
xlabel ('Meses')
%
%
% Cálculo do vetor da administração e presença da Levodopa no organismo
dose = 250; % quantidade de levodopa ingerida
dec = 0.5e-3; % decaimento diário da levodopa
%
% PROCESSOS ITERATIVOS
val=zeros(npt+1,1);
nx=fix(nd/2);
ss=0.0;
for itl=nx:nd
ss=ss+dose;
ttt=[1:nint];
for jt=1:nint
ind=(itl-1)*nint+jt+1;
ss = ss*exp(-dec*ttt(jt));
val(ind)=ss;
end

```

```

end
%
%
figure(2)
plot(tt,val,'go','linewidth',2)
title('Dinâmica da Levodopa no organismo')
legend('Levodopa')
ylabel ('Quantidade de Levodopa')
xlabel ('Dias')
%
%
% Definicao da EDO dos sintomas
%fs =@(t,s,dp,val) s*alf*(1-dp) - s*(gam*val)*exp(-mu*t); %S1
fs =@(t,s,dp,val) s*alf*(1-dp) - s*(bet*val/(lbd+val))*exp(-sig*t); %S2
%
% Uso do Runge-Kutta "1/6"na EDO dos sintomas
for it=1:npt
tint=(tt(it)+tt(it+1))/2;
dpint=(dp2(it)+dp2(it+1))/2;
lvint=(val(it)+val(it+1))/2;
k1=fs(tt(it),s(it),dp2(it),val(it));
k2=fs(tint,s(it)+k1*delt/2,dpint,lvint);
k3=fs(tint,s(it)+delt*k2/2,dpint,lvint);
k4=fs(tt(it+1),s(it)+delt*k3,dp2(it+1),val(it+1));

s(it+1)=s(it)+delt*(k1+2*(k2+k3)+k4)/6;
end
%
%
figure(3)
plot(tt,s,'co','linewidth',1), grid minor
title('Dinâmica do desenvolvimento dos sintomas')
legend('Sintomas')
ylabel ('Intensidade dos sintomas')
xlabel ('Meses')

```