

Controle Ótimo Aplicado na Imunologia de HIV

Dayse H. Pastore, Roberto C. A. Thomé,

Depto de Disciplinas Básicas e Gerais, DEPES, CEFET/RJ,
Av. Maracanã 229, Maracanã, CEP: 20271-110, Rio de Janeiro, RJ
E-mail: dayse@impa.br, rthome@cefet-rj.br,

Resumo: *Apresentamos um modelo para a propagação do HIV no organismo humano, que considera o vírus, as células que ele ataca, as células infectadas e a presença das células de defesa no organismo. Esse modelo é dado por um sistema de equações diferenciais ordinárias. O problema é colocado no formato de um problema de controle ótimo no qual maximizamos o número de células T CD4+ saudáveis e minimizamos o número de células T CD4+ infectadas, a quantidade de HIV livres e os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico.*

◊ Palavras-chave: controle ótimo; princípio do máximo de Pontryagin, HIV, modelagem matemática.

No livro *Leçons sur la Théorie Mathématique de la Lutte pour la Vie* [15], Vito Volterra faz uma explanação sobre a aplicação da matemática à biologia. Através de um sistema de equações diferenciais ordinárias, hoje comumente conhecido como sistema Lotka-Volterra, ele explica fenômenos como o da pesca no mar Adriático no período de 1914-1920. Neste período a pesca foi menos intensa devido a primeira guerra mundial. Observou-se o crescimento de uma classe de peixes vorazes que se alimentam de outros peixes. As estatísticas indicavam paradoxalmente que uma diminuição na intensidade da pesca favorece as espécies mais vorazes. Antes mesmo destas estatísticas estarem disponíveis, Volterra já havia previsto este fenômeno através do estudo do sistema Lotka-Volterra. Tal fenômeno atesta o poder preditivo de um modelo que, apesar de simples, leva em conta as não-linearidades do fenômeno.

Mais tarde Martin Nowak e Robert M. May

em [8], utilizam uma versão modificada de um sistema do tipo Lotka-Volterra, conhecido como sistema quase-espécie para modelar a dinâmica do HIV no organismo humano. Os modelos apresentados por eles, nesse livro, têm a capacidade de captar muito bem a primeira e a segunda fase da infecção por HIV. Conseqüentemente, permitem a realização de experimentos numéricos sobre os efeitos das drogas no organismo antes de aplicá-las.

Quando o HIV invade o corpo humano, o alvo são as células de defesa T CD4+ presentes no organismo. Essas células, consideradas como “mensageiras”, sinalizam a presença de um invasor para as outras células de defesa (B e T CD8+). As células T CD8+ são as que respondem a esse sinal para destruírem as células infectadas. A partir dessa resposta elas se tornam específicas para o HIV.

Martin Nowak e Charles Bangham apresentaram em [7] um modelo para a propagação do HIV no organismo humano, que considera o vírus, as células que ele ataca, as células infectadas e a presença das células de defesa no organismo. Esse modelo é dado pelo sistema de equações diferenciais ordinárias que reproduziremos a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} = ky - mv \\ \frac{dz}{dt} = cyz - bz, \end{cases} \quad (1)$$

onde as variáveis do sistema são

- x : Células T CD4+ existentes no organismo;
 y : Células T CD4+ infectadas pelo HIV;
 v : HIV livres no organismo;
 z : Células T CD8+ específicas para o HIV.

Além disso, as constantes, sempre positivas, são:

- λ : Taxa de suprimento de células T CD4+;
 d : Taxa de morte das células T CD4+;
 β : Taxa de infecção do vírus;
 a : Taxa de morte das células infectadas;
 k : Taxa de produção de vírus livre;
 m : Taxa de morte do vírus livre;
 p : Taxa de produção de células T CD8+ específicas através de encontro com o vírus;
 c : Taxa de reprodução das células T CD8+ específicas;
 b : Taxa de morte das células T CD8+ específicas.

A primeira equação de (1) representa a taxa de variação das células T CD4+ não-infectadas $x(t)$. Estamos supondo que as células e os vírus livres estão uniformemente distribuídos na corrente sanguínea. Dessa forma, podemos representar o encontro dos vírus livres com as células T CD4+ como o produto βxv , onde β é a constante que representa a taxa de infecção do HIV. Nesta equação, λ representa o suprimento de células T CD4+ e d representa a taxa de mortalidade dessas células.

A segunda equação de (1) nos fornece a taxa de variação das células infectadas $y(t)$. O termo que representa o suprimento de células infectadas é βxv , pois uma célula T CD4+ é infectada a partir do encontro com o vírus. O termo pyz representa o encontro entre as células de defesa T CD8+ específica e as infectadas, com taxa de combate p para as células infectadas. Nesta equação, a representa a taxa de mortalidade das células infectadas.

A terceira equação de (1) representa a taxa de variação de vírus livre $v(t)$. Um vírus não

possui as ferramentas necessárias para se reproduzir. Ele precisa encontrar, dentro do organismo que o hospeda, uma célula compatível que possa fazer esse trabalho por ele. O termo que representa o suprimento de vírus livres é dado por ky , onde k representa a quantidade de vírus que uma célula infectada produz em média. Nesta equação, m representa a taxa de mortalidade dos vírus livres.

Finalmente, a última equação de (1) representa a taxa de variação das células de defesa T CD8+ específicas $z(t)$. O termo de suprimento dessas células é dado por cyz . A constante c representa o suprimento dessas células que tanto pode acontecer através da reprodução como a partir do encontro de células T CD8+ específicas com as células infectadas. Nesta equação, b representa a taxa de mortalidade das células de defesa.

Em [9], Pastore mostrou que o sistema (1) possui três pontos equilíbrios dados por:

$$\begin{aligned}
 P_1 &= \left(\frac{\lambda}{a}, 0, 0, 0 \right) \\
 P_2 &= \left(\frac{ma}{\beta k}, \frac{k\beta\lambda - mda}{\beta ak}, \frac{k\beta\lambda - mda}{\beta am}, 0 \right) \\
 P_3 &= \left(\frac{\lambda cm}{dcm + \beta kb}, \frac{b}{c}, \frac{kb}{cm}, \frac{\beta\lambda kc - adcm - a\beta kb}{(dcm + \beta kb)p} \right)
 \end{aligned} \tag{2}$$

O ponto de equilíbrio P_1 corresponde à ausência do HIV no organismo. O ponto de equilíbrio P_2 corresponde a um equilíbrio de células infectadas e células sãs. Note que neste ponto não há células de defesa (variável z) no organismo. Já o ponto de equilíbrio P_3 corresponde a um equilíbrio entre células sãs, infectadas e de defesa. Biologicamente, este ponto corresponde ao *período de latência* do HIV, ou seja, a segunda fase da infecção pelo HIV. É durante o período de latência que vamos iniciar o tratamento com o uso de drogas antivirais. Portanto, nas simulações numéricas iremos adotar o ponto de equilíbrio P_3 como condição inicial.

Queremos minimizar os efeitos colaterais do tratamento com um complexo de drogas que atacam o HIV em vários estágios do seu ciclo de vida. Elas são conhecidas como drogas antivirais e incluem [4]:

- Inibidores de protease (IPs) inibem a atividade da protease, uma enzima usada dire-

tamente pelo HIV para clivar as proteínas nascentes virais, e então previnem a fabricação final do HIV.

- Inibidores de transcriptase reversa (RTIs) inibem a atividade da transcriptase reversa, uma enzima que o HIV precisa para completar a infecção de uma célula. A falta dessa enzima previne que o HIV fabrique um DNA pró-viral baseado em seu RNA.
- Inibidores de entrada inibem a entrada do vírus na célula ao interagir diretamente com o receptor viral e ao evitar a fusão da membrana viral com a membrana da célula-alvo.
- Inibidores da integrase inibem a ação da integrase, enzima viral que faz com que o material genético do HIV entre no núcleo da célula infectada.

Para isso, no nosso problema de controle ótimo, iremos considerar as seguintes variáveis de controle:

$u_1(t)$ → Representa os inibidores de transcriptase reversa, de integrase e de entrada;

$u_2(t)$ → Representa os inibidores de protease.

Nosso controle é uma função $u(t)$ com valores entre 0 e 1, onde $u(t) = 1$ representa a quimioterapia totalmente eficiente e $u(t) = 0$ representa a ausência do tratamento.

Matematicamente, o problema de controle ótimo pode ser formulado como a maximização do funcional

$$J = \frac{1}{2} \int_0^T (x^2 - y^2 - v^2 - u_1^2 - u_2^2) dt \quad (3)$$

sujeito ao sistema de estado

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = \lambda - dx - (1 - u_1)\beta xv \\ \frac{dy}{dt} = (1 - u_1)\beta xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} = (1 - u_2)ky - mv \\ \frac{dz}{dt} = cyz - bz. \end{array} \right. \quad (4)$$

Como o controle $u_1(t)$ reduz a taxa de infecção viral, multiplicamos em (4) o termo βxv por $(1 - u_1)$. Neste caso, nossa taxa de infecção celular é representada pelo termo β . Portanto, a droga representa os inibidores de transcriptase reversa, de integrase e de entrada. Já o controle $u_2(t)$ reduz a taxa de produção viral. Por esse motivo, multiplicamos em (4) o termo de reprodução viral ky por $(1 - u_2)$. Neste caso, como a nossa taxa de reprodução viral é representada pelo termo k , a droga representa os inibidores de protease. Para maiores detalhes vide [11, 12].

Por acreditar que o índice de desempenho J dado em (3) é uma função não-linear de u^* , optamos por um custo funcional quadrático [1, 2, 6]. Os quadrados nas variáveis funcionam como uma penalização [5, 14], fazendo com que amplie os efeitos de grandes variações e enfatize as contribuições de pequenas variações. Como o índice de desempenho será maximizado, o sinal negativo reflete o desejo de minimizar. Portanto, ao adotar o índice de desempenho J dado em (3), desejamos maximizar o número x de células T CD4+ saudáveis, minimizar o número y de células T CD4+ infectadas, minimizar a quantidade v de HIV livres e minimizar os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico u_1 e u_2 .

Utilizaremos o Princípio do Máximo de Pontryagin [3] para determinar a formulação precisa do nosso controle ótimo $u_1^*(t)$ e $u_2^*(t)$. Assim, o Hamiltoniano para o nosso problema de controle ótimo é dado por:

$$\begin{aligned} H = & \frac{1}{2} [x^2 - y^2 - v^2 - u_1^2 - u_2^2] + \\ & + w_1 [\lambda - dx - (1 - u_1)\beta xv] + \\ & + w_2 [(1 - u_1)\beta xv - ay - pyz] + \\ & + w_3 [(1 - u_2)ky - mv] + \\ & + w_4 [cyz - bz] + q_1 u_1 + q_2 (1 - u_1) \\ & + q_3 u_2 + q_4 (1 - u_2). \end{aligned}$$

Aqui $q_1(t)$, $q_2(t)$, $q_3(t)$ e $q_4(t)$ são multiplicadores de penalização (variáveis de folga) para assegurar as limitações das variáveis de controle $0 \leq u_1(t) \leq 1$ e $0 \leq u_2(t) \leq 1$. No controle ótimo $u_1^*(t)$ e $u_2^*(t)$ devemos ter

$$\begin{cases} q_1(t)u_1(t) & = 0 \\ q_2(t)(1 - u_1(t)) & = 0 \\ q_3(t)u_2(t) & = 0 \\ q_4(t)(1 - u_2(t)) & = 0. \end{cases} \quad (5)$$

Temos que $w_j(t)$, $j = 1, 2, 3, 4$, são as variáveis adjuntas. Elas determinam o sistema adjunto que junto com o sistema de estado (4) irão fazer parte do nosso sistema de otimalidade.

Para as variáveis de controle, iremos analisar todos os valores possíveis para u_1 e u_2 , incluindo os casos na fronteira;

(i) Primeiramente, iremos considerar o caso onde, para todo $t \in [0, T]$, temos

$$0 < u_1(t) < 1$$

e

$$0 < u_2(t) < 1.$$

Com base nas condições necessárias estabelecidas pelo Princípio do Máximo de Pontryagin, temos que as variáveis de controle irrestritas $u_1^*(t)$ e $u_2^*(t)$ satisfazem:

$$\frac{\partial H}{\partial u_1^*} = \frac{\partial H}{\partial u_2^*} = 0.$$

Como

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial u_1^*} = -u_1^* + \beta xv(w_1 - w_2) + q_1 - q_2 = 0 \\ \frac{\partial H}{\partial u_2^*} = -u_2^* - kyw_3 + q_3 - q_4 = 0, \end{cases}$$

então, isolando u_1^* e u_2^* , obtemos

$$\begin{cases} u_1^*(t) & = \beta xv(w_1 - w_2) + q_1 - q_2 \\ u_2^*(t) & = -kyw_3 + q_3 - q_4. \end{cases} \quad (6)$$

De (5) concluímos que

$$q_1(t) = q_2(t) = q_3(t) = q_4(t) = 0,$$

logo, nosso controle ótimo é caracterizado por:

$$\begin{cases} u_1^*(t) & = \beta xv(w_1 - w_2) \\ u_2^*(t) & = -kyw_3. \end{cases} \quad (7)$$

(ii) Iremos considerar agora o caso onde, para todo $t \in [0, T]$, temos

$$u_1(t) = 0 \quad \text{e} \quad u_2(t) = 0.$$

Então de (5) temos que $q_2 = 0$ e $q_4 = 0$. Logo, do controle ótimo dado em (6), temos

$$\begin{cases} 0 & = \beta xv(w_1 - w_2) + q_1 \\ 0 & = -kyw_3 + q_3. \end{cases} \quad (8)$$

Como, por definição, $q_1 \geq 0$ e $q_3 \geq 0$, vemos que (8) implica

$$\begin{cases} -q_1 & = \beta xv(w_1 - w_2) \leq 0 \\ -q_3 & = -kyw_3 \leq 0. \end{cases} \quad (9)$$

Portanto, para garantir que u_1^* e u_2^* não assumam valores negativos, resumimos os resultados obtidos em (7) e (9) em:

$$\begin{cases} u_1^*(t) = \max \{0, \beta xv(w_1 - w_2)\} \\ u_2^*(t) = \max \{0, -kyw_3\} \end{cases} \quad (10)$$

(iii) Finalmente, iremos considerar o caso onde, para todo $t \in [0, T]$, temos

$$u_1(t) = 1 \quad \text{e} \quad u_2(t) = 1.$$

Então de (5) temos que $q_1 = 0$ e $q_3 = 0$. Logo, do controle ótimo dado em (6), temos

$$\begin{cases} 1 & = \beta xv(w_1 - w_2) - q_2 \\ 1 & = -kyw_3 - q_4. \end{cases} \quad (11)$$

Como, por definição, temos $q_1 \geq 0$ e $q_3 \geq 0$, vemos que (11) implica

$$\begin{cases} q_2 & = \beta xv(w_1 - w_2) - 1 \geq 0 \\ q_4 & = -kyw_3 - 1 \geq 0. \end{cases}$$

Daí, concluímos que

$$\begin{cases} \beta xv(w_1 - w_2) \geq 1 = u_1^* \\ -kyw_3 \geq 1 = u_2^*. \end{cases} \quad (12)$$

Portanto, para garantir que u_1^* e u_2^* não assumam valores acima de 1, resumimos os resultados obtidos em (7) e (12) em:

$$\begin{cases} u_1^*(t) = \min \{1, \beta xv(w_1 - w_2)\} \\ u_2^*(t) = \min \{1, -kyw_3\} \end{cases} \quad (13)$$

Concluindo os casos (i), (ii) e (iii), reunimos os resultados obtidos em (7), (10) e (13) na seguinte proposição.

Proposição 1 : *O controle ótimo para o problema de controle ótimo é caracterizado por*

$$\begin{cases} u_1^*(t) = \min \{1, \max \{0, \beta xv(w_1 - w_2)\}\} \\ u_2^*(t) = \min \{1, \max \{0, -kyw_3\}\}. \end{cases}$$

As condições necessárias do Princípio do Máximo de Pontryagin também estabelecem que as variáveis adjuntas satisfaçam:

$$\begin{cases} \frac{dw_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \\ \frac{dw_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y} \\ \frac{dw_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial v} \\ \frac{dw_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial z} \end{cases}$$

Daí, teremos o sistema adjunto formado pelas equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dw_1}{dt} = -x + dw_1 + \beta v(1 - u_1)(w_1 - w_2) \\ \frac{dw_2}{dt} = y + w_2(a + pz) - (1 - u_2)kw_3 - czw_4 \\ \frac{dw_3}{dt} = v + mw_3 + \beta x(1 - u_1)(w_1 - w_2) \\ \frac{dw_4}{dt} = pyw_2 - (cy - b)w_4 \end{cases} \quad (14)$$

As condições de transversalidade para as variáveis adjuntas são dadas por

$$w_i(T) = 0, \quad i = 1, 2, 3, 4. \quad (15)$$

O sistema de otimalidade descreve matematicamente como a dinâmica se comporta com a aplicação do controle. Tal sistema para o nosso problema de controle ótimo é dado pelo sistema de estado (4) junto com o sistema adjunto (14), os controles ótimos $u_1^*(t)$ e $u_2^*(t)$

definido na proposição 1, as condições iniciais no equilíbrio (ponto de equilíbrio P_3) e as condições de transversalidade (15). Temos então um problema de contorno de dois pontos, com condições de fronteira separadas nos tempos $t = 0$ e $t = T$. Em nossos testes utilizamos o período de $T = 51$ dias. Esse valor foi escolhido para representar o tempo do tratamento de quimioterapia (em torno de 7 semanas). Para resolver o sistema de otimalidade, utilizamos o pacote *bvp4c* [13] do **Matlab**[®], que resolve problemas de equações diferenciais ordinárias (EDO) com condições de contorno.

Valores como λ , d , β , a , k , m , p , c e b foram obtidos de [10] e estão de acordo com valores relatados na literatura sobre o HIV. Os parâmetros utilizados em nossos testes numéricos estão em unidades/dia e são dados por $\lambda = 10$, $d = 0,02$, $\beta = 0,00025$, $a = 0,24$, $k = 360$, $m = 2,4$, $p = 0,8$, $c = 0,2$ e $b = 1,2$.

As soluções das variáveis de estado e variáveis de controle obtidas para o sistema de otimalidade estão ilustradas nas figuras 1-6.

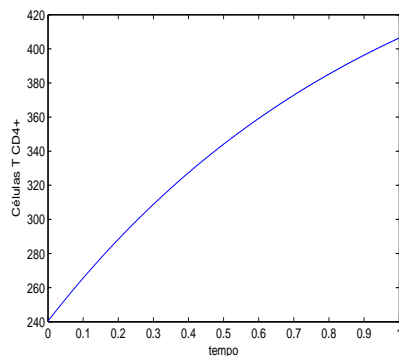


Figura 1: $x(t)$: Células T CD4+ existentes no organismo.

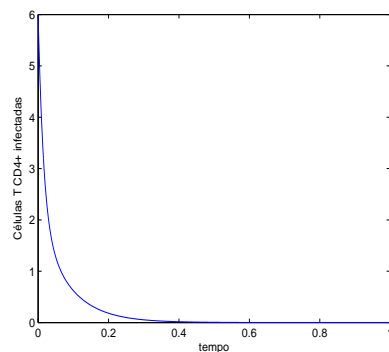


Figura 2: $y(t)$: Células T CD4+ infectadas pelo HIV.

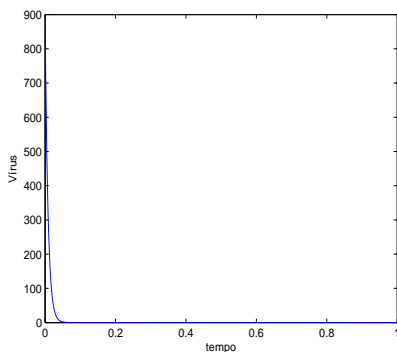


Figura 3: $v(t)$: HIV livres no organismo.

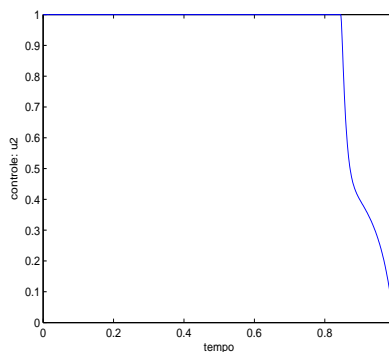


Figura 6: $u_2^*(t)$: Inibidores de protease.

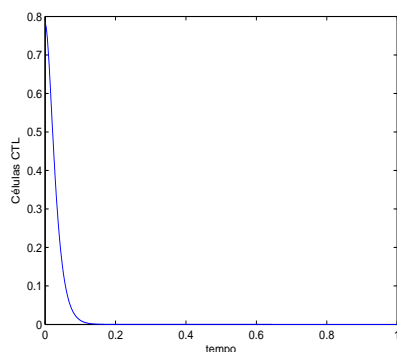


Figura 4: $z(t)$: Células T CD8+ específicas para o HIV.

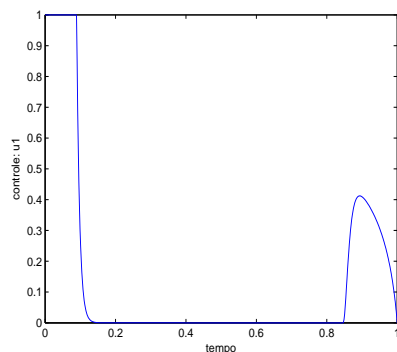


Figura 5: $u_1^*(t)$: Inibidores de transcriptase reversa, de integrase e de entrada.

Podemos observar na figura 1 o aumento das células T CD4+ saudáveis. Na figura 2 vemos a rápida redução das células T CD4+ infectadas logo no início do tratamento e permanecendo praticamente igual a zero após a terceira semana de quimioterapia. Na figura 3 tivemos uma forte diminuição de HIV livres no organismo ficando praticamente igual a zero logo na primeira semana do tratamento. Na

figura 4 podemos notar a redução das células T CD8+ específicas para o HIV. Devido a extinção do HIV livre no organismo, o sistema imune interrompe a produção das células de defesa específicas. Os controles ótimos $u_1^*(t)$ e $u_2^*(t)$ das figuras 5 e 6 sugerem que devemos começar o tratamento com uso máximo das drogas. No entanto, após a primeira semana do tratamento (vide figura 5) devemos interromper o uso dos inibidores de transcriptase reversa, de integrase e de entrada até a sexta semana. Na sétima e última semana do tratamento voltamos com esses inibidores, aumentando gradativamente até usar aproximadamente 40% dessa droga e depois ir reduzindo aos poucos até o fim do tratamento. A figura 6 sugere o uso total dos inibidores de protease até o fim da sexta semana. Já na sétima e última semana do tratamento iremos reduzir gradativamente o uso dessa droga.

Em nossos testes numéricos simulamos um tratamento inicial de 7 semanas com drogas antivirais de um portador do HIV em seu período de latência (estabilidade do sistema). Após esse período de tratamento, o paciente deverá ser reavaliado com novos exames. Assim, podemos obter novos parâmetros que refletirão a nova realidade do paciente. A partir daí uma nova estratégia de tratamento com o uso de controle ótimo será utilizada.

Referências

- [1] Caetano, M.A.L., & Yoneyama, T., Optimal end sub-optimal control in Dengue epidemics, *Optim. Control Appl. Meth.*, 22 (2001) 63-73.

- [2] Culshaw, R.V., Ruan, S. & Spiteri, R.J., Optimal HIV treatment by maximising immune response, *J. Math. Biol.*, 48 (2004) 545-562.
- [3] Fleming, W. & Rishel, R., “Deterministic and Stochastic Optimal Control”, Springer-Verlag, New York, 1975.
- [4] Kahn, J.O. & Walker, B.D., Acute Human Immunodeficiency Virus type 1 infection, *N Engl J Med*, 331 (1998) 33-9.
- [5] Joshi, H.R., Optimal control of an HIV immunology model, *Optim. Control Appl. Meth.*, 23 (2002) 199-213.
- [6] Kirschner, D., Lenhart, S. & Serbin, S., Optimal control of chemotherapy of HIV, *J. Math. Biol.*, 35 (1997) 775-792.
- [7] Nowak, M. & Bangham, C.R.M., Population dynamics of immune responses to persistent viruses, *Science*, 272 (1996) 74-79.
- [8] Nowak, M. & May, R.M., “Virus Dynamics Mathematical Principles of Immunology and Virology”, Oxford, 2000.
- [9] Pastore, D.H., “A Dinâmica do HIV no Sistema Imunológico Presença de Mutação”, Tese de Doutorado, IMPA, 2006. URL: <http://www.preprint.impa.br/Shadows/SERIE-C/2006/40.html>
- [10] Pastore, D.H., On the numerical simulation of a class of HIV models, *Mathematical and Computer Modelling*, 47 (2008) 781-795.
- [11] Perelson, A.S., Kirschner, D.E. & DeBoer, R., Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells, *Mathe Biosci*, 114 (1993) 81-125.
- [12] Perelson, A.S. & Nelson, P.W., Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM*, 41 (1999) 3-44.
- [13] Shampine, L.F., Reichelt, M.W. & Kierzenka, J., Solving Boundary Value Problems for Ordinary Differential Equations in MATLAB with **bvp4c**, (2000) URL: http://www.mathworks.com/bvp_tutorial
- [14] Stengel, R.F., Ghiglizza, R., Kulkarni, N. & Laplace, O., Optimal control of innate immune response, *Optim. Control Appl. Meth.*, 23 (2002) 91-104.
- [15] Volterra, V., “Leçons sur la Théorie Mathématique de la Lutte pour la Vie”, Jacques Gabay, 1931.