

1º Trabalho de Laboratório:

Modelação de um sistema de terapia de cancro



Curso: Licenciatura em Engenharia Electrotécnica e de Computadores

UC: Modelação e Simulação

1º Semestre 2021/2022 (P2)

Docente: Alberto Vale

Autores: Grupo nº 20

- (96170) Daniel Alexandre Mendes Pacheco daniel.pacheco@tecnico.ulisboa.pt
- (96258) José Miguel Valério Antunes jose.m.valerio.antunes@tecnico.ulisboa.pt
- (96265) Luís Das Neves Alves Maçorano luis.macorano@tecnico.ulisboa.pt
- (96317) Rui Pedro Canário Daniel ruipcdaniel@tecnico.ulisboa.pt

Compromisso de Ética de Originalidade

O grupo de alunos acima identificado garante que o texto deste relatório e todo o software e resultados entregues foram inteiramente realizados pelos elementos do grupo, com uma participação significativa de todos eles, e que nenhuma parte do trabalho ou do software e resultados apresentados foi obtida a partir de outras pessoas ou fontes.

Data: 17/12/2021

Índice

Índice.....	2
Introdução	2
P1.	2
P2.	3
P3.	5
P4.	6
P5.	7
P6.	8
Conclusão.....	10
Bibliografia	10

Introdução

Temos como objetivo simular um sistema biomédico de tratamento de um tumor canceroso com quimioterapia, incluindo um modelo farmacocinético, PK, um modelo farmacodinâmico, PD, e um modelo de crescimento do tumor (equação logística). Iremos utilizar como variável de controlo um trem de impulsos em tempo discreto, que simboliza as doses diárias tomadas pelo paciente.

P1.

$$\begin{bmatrix} \dot{c}_1 \\ \dot{c}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1}(-K_{12} - K_{10}) & \frac{1}{V_1}K_{21} \\ \frac{1}{V_2}K_{12} & -\frac{1}{V_2}K_{21} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1} \\ 0 \end{bmatrix} \delta d = A \text{ variaveis} + b\delta d \quad (1)$$

Foi feita a simulação computacional da equação matricial (1), com os parâmetros $K_{12} = 0,3 \times 3600$; $K_{21} = 0,2455 \times 3600$; $K_{10} = 0,0643 \times 3600$; $V_1 = 3110$; $V_2 = 3110$; $\delta = 1000$; $h = 1$ dia e, como dosagem diária na entrada do sistema, foi utilizada uma sequência de valores da dose $d(k) = 3$ mg, separados por zeros, com um intervalo de 6 dias entre cada toma.

Este modelo é do tipo compartimental. Admitimos que o corpo está dividido num certo número de compartimentos (2) e que o fármaco se vai diluindo neles e passando de uns para os outros até passar para o compartimento de efeito (compartimento 2), onde vai ter uma ação terapêutica.

Aplicando o método de Euler ao sistema de equações, obtém-se uma aproximação em tempo discreto representativa deste modelo (PK).

Consideramos como condição inicial que o paciente começa o processo de toma do fármaco no dia “0”, isto é, $d(0) = 3$ mg, e que no instante inicial a concentração de fármaco no organismo do paciente é nula: $c_1(0) = c_2(0) = 0$.

De forma a obter os gráficos da evolução no tempo da dose e das concentrações por compartimento, simulámos um tratamento de 50 dias (figura 1), e de 150 dias (figura 2).

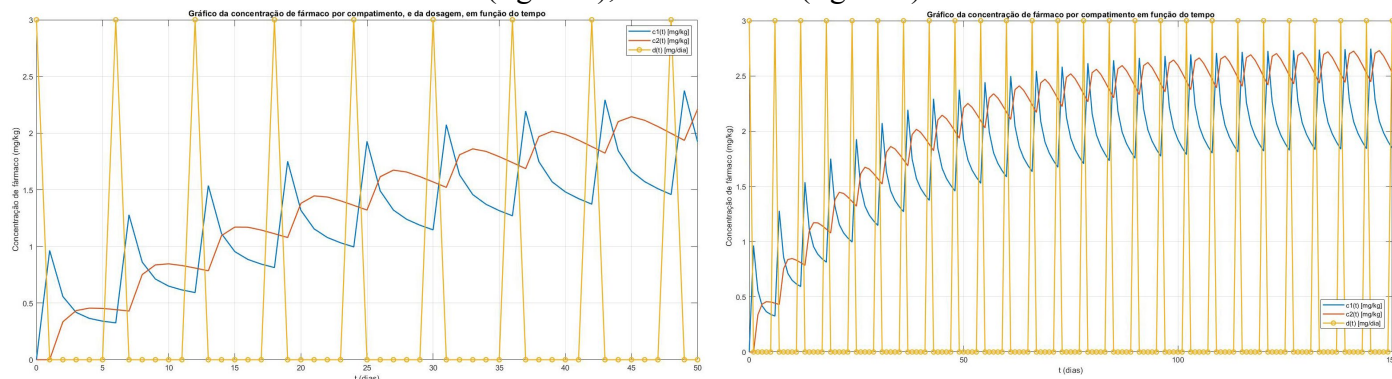


Figura 1 e Figura 2: Gráficos da concentração de fármaco por compartimento e da dose, em função do tempo, para 50 dias de tratamento (esquerda) e para 150 dias de tratamento (direita)

Após ser aplicada a primeira dose, no dia 0, verificamos que a concentração c_1 irá sofrer um aumento abrupto no dia 1, o que é expectável, pois a dose de fármaco é uma função do tempo que traduz a quantidade de fármaco administrada por unidade de tempo e que entra no compartimento 1.

De seguida, vemos que a partir do dia em que c_1 deixa de ser nula, a concentração c_2 aumenta progressivamente, sendo este um fenómeno que se deve ao fluxo de fármaco entre compartimentos, provocando uma diminuição em c_1 devido à existência de fluxo que sai deste compartimento. Podemos verificar o balanço de fluxos entre compartimentos através da equação matricial (1) que os modela.

Verifica-se que, para cada dose aplicada, c_1 sofre um aumento, sendo que o processo de resposta de c_2 se repete no tempo. Como podemos observar graficamente, as concentrações c_1 e c_2 , inicialmente, aumentam significativamente durante o processo cíclico de toma de cada dose (figura 1). No entanto, a partir de um certo instante, o andamento das concentrações nos compartimentos passa a ter um comportamento oscilatório, sendo que c_2 varia em torno de um determinado valor ($\approx 2,6$ mg/kg), o que se deve à regularidade de toma de medicamento.

De seguida apresentamos um excerto do código, realizado em MATLAB, aplicado nesta secção:

```
function [c2, t] = PK(tempo_max, flag_plot, dose, intervalo, flag_intervalo_const)
%definição de variáveis
...
c1(1) = 0;
c2(1) = 0;
...
%Aplicação do método de Euler para calcular os valores de c1
%e de c2 ao longo do tempo.
for k = 1 : tempo_max
    variaveis(1, 1) = c1(k);
    variaveis(2, 1) = c2(k);
    der = A * variaveis + b * delta * d(k);
    t(k) = (k - 1) * h;
    c1(k + 1) = c1(k) + h * der(1, 1);
    c2(k + 1) = c2(k) + h * der(2, 1);
end
t(k + 1) = k * h;

% Producao de gráficos
...
```

Figura 3: Excerto do código que permite a obtenção da concentração de efeito, através do modelo farmacocinético

P2.

O modelo PD (farmacodinâmico) relaciona a concentração de fármaco no compartimento de efeito, $c_e = c_2 = c$, com o efeito $u(t)$, que toma valores entre 0 e 1.

$$u(t) = \frac{c(t)}{c_{50} + c(t)} \quad (2)$$

O valor do parâmetro c_{50} traduz a concentração que corresponde a metade do efeito do fármaco, sendo, neste trabalho, tomado como o valor do c_{50} para o *atezolizumab* para um paciente médio: $c_{50} = 7,1903$ mg/kg.

Inicialmente, estudámos o efeito em função de c_2 , através da produção dos gráficos da figura 4. No gráfico à esquerda, podemos analisar graficamente a equação (2), em escala logarítmica, de modo a representar uma ampla gama de valores da concentração.

Podemos observar que concentrações de efeito reduzidas provocam um pequeno efeito, sendo este aproximadamente nulo para $c_2 < 0,1$ mg/kg. Já para concentrações de efeito mais elevadas, estas provocam um efeito elevado, sendo este aproximadamente unitário para $c_2 > 100$ mg/kg.

Temos então uma zona logarítmica de crescimento do efeito para valores de c_2 aproximadamente entre 1 mg/kg e 100 mg/kg, e uma região de saturação, para $c_2 > 100$ mg/kg, onde a variação da concentração de efeito produz uma variação não significativa no efeito.

Na figura 4, no gráfico à direita, observa-se o efeito do fármaco em função de c_2 para 150 dias do tratamento, com dosagens de 3 mg em intervalos de 6 dias. O gráfico obtido apresenta uma regressão aproximadamente linear. Verifica-se que, para o valor de dose utilizado, não ocorre saturação da concentração de efeito.

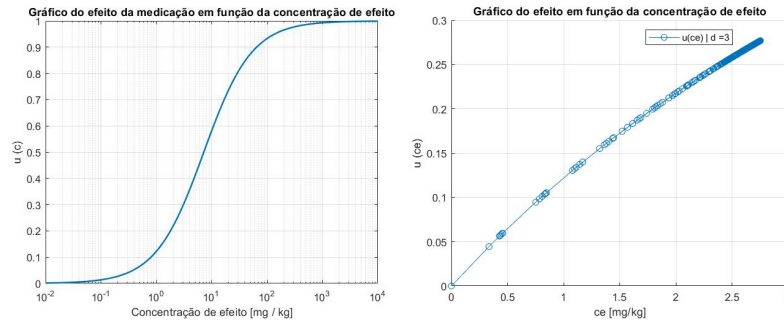


Figura 4: Gráfico do efeito da medicação em função da concentração de efeito, para concentrações uma larga gama de concentrações (esquerda), e para o caso em estudo (direita)

De seguida, analisamos o efeito da medicação em função do tempo, para diferentes doses (figura 5), e em função das doses (figura 6).

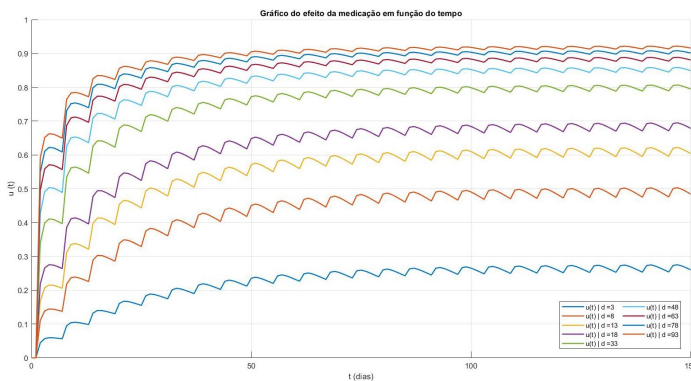


Figura 5: Gráfico do efeito da medicação em função do tempo para doses variadas (valor da dose para cada curva indicado a legenda)

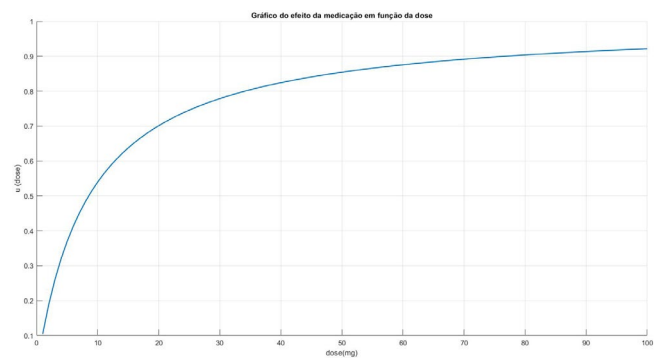


Figura 6: Gráfico do efeito da medicação em função da dose

Como vimos na alínea P1, a concentração de efeito, inicialmente, aumenta significativamente durante o processo cíclico de toma de cada dose, mas a partir de um certo instante, o andamento de c_2 tende a oscilar em torno de um determinado valor.

Podemos verificar, pelo gráfico da figura 5, que a curva do efeito em função do tempo é similar à curva de c_e em função do tempo (figura 2), especialmente para valores de c_e baixos, o que seria de esperar, pois nestes valores c_e é aproximadamente proporcional ao efeito. No entanto, à medida que os valores de c_e aumentam, o efeito tende a aumentar e as oscilações do efeito tendem a diminuir, pois uma variação de c_e vai provocando cada vez uma menor variação do efeito, o que vem da relação logarítmica entre estas grandezas.

Analisando a figura 5, verificamos que a variação do efeito diminui à medida que o valor da dose aumenta, o que seria de esperar, pois valores de dose superiores correspondem, em média, a valores de c_e superiores.

Desta forma, apesar de atingirmos valores de efeito maiores nas doses mais elevadas, o que constitui uma vantagem em termos da diminuição do tumor cancerígeno, denota-se que não se justifica utilizar estas doses, pois entramos na região de saturação da figura 4 (esquerda). Isto é, o efeito do fármaco satura para elevadas concentrações de efeito e , consequentemente, para elevadas doses de medicamento.

Podemos observar este fenómeno na figura 6: inicialmente temos que o efeito aumenta com o aumento da dose de forma bastante rápida, com $\frac{du}{dd}$ elevado (e positivo), mas a partir valores de dose elevados (≥ 15 mg), este comportamento crescente passa a ser lento, com $\frac{du}{dd}$ baixo (e positivo). Ou seja, à medida que se aumenta a dose, para o primeiro caso há uma grande melhoria de eficácia do tratamento, enquanto para o segundo caso a melhoria na eficácia não é tão significativa.

De seguida, apresentamos um excerto do código, realizado em MATLAB, aplicado nesta secção:

```
function [u, t] = PD(tempo_max, flag_plotPK, flag_plotPD, dose, intervalo, flag_intervalo_const, const_resistencia, flag_const_res)
c50 = 7.1903;
[c, t] = PK(tempo_max, flag_plotPK, dose, intervalo, flag_intervalo_const);

% Cálculo do efeito u(t)
for k = 1 : tempo_max + 1
    u(k) = c(k) / (c50 + c(k));
    if const_resistencia
        % Limiar a partir do qual c50 aumenta, ou seja, as células cancerígenas ganham resistência
        limiar = 1.5;
        if 0 < c(k) && c(k) < limiar
            c50 = c50 + const_resistencia * (limiar - c(k));
        end
    end
end
end

% Producao de gráficos
...
```

Figura 7: Excerto do código que realiza o modelo farmacodinâmico (PD)

P3.

A dinâmica de crescimento do tumor é dada pela equação logística descrita por:

$$\dot{V} = aV \left(1 - \frac{V}{K_T} \right) - buV \quad (3)$$

Temos que V é o volume do tumor e u é o efeito do fármaco, cuja gama de valores está compreendida entre 0 e 1. Para os restantes parâmetros, o enunciado especifica que $a = 0,09$; $K_T = 10$; $b = 1$.

a) Determinação dos pontos de equilíbrio

Para este caso, temos que os pontos de equilíbrio de V são os valores de V onde o sistema se mantém constante ao longo do tempo, ou seja:

$$\frac{dV}{dt} = 0$$

Para $u = 0$, ou seja, para efeito nulo do fármaco, obtemos:

$$\frac{dV}{dt} = aV \left(1 - \frac{V}{K_T} \right) \Leftrightarrow aV \left(1 - \frac{V}{K_T} \right) = 0 \Leftrightarrow V = 0 \vee V = K_T = 10 \text{ mm}^3$$

Logo, o sistema possui dois pontos de equilíbrio: $V = \{0, 10\} \text{ mm}^3$. Isto significa que, para um ser humano que não está sob o efeito do fármaco, se o volume inicial for qualquer um destes valores, V não irá variar ao longo do tempo.

b) Gama de valores de V , para o qual esta variável é crescente ou é decrescente (para $u = 0$)

Voltando a considerar o efeito do fármaco nulo, podemos estudar a monotonia da função V :

- $\frac{dV}{dt} > 0$, para $V \in]0; 10[\text{ mm}^3$, logo neste intervalo a variável V é crescente.
- $\frac{dV}{dt} < 0$, para $V \in] - \infty; 0[\cup]10; + \infty[\text{ mm}^3$, logo neste intervalo a variável V é decrescente.

Como volumes V negativos não têm significado físico, desprezamos estes valores.

Temos que, para um volume $V_{\text{inicial}} = 0$, este manter-se-á nulo ao longo do tempo. No entanto, como $\frac{dV}{dt} > 0$ em $V = 0^+$, este será um ponto de equilíbrio instável, pois uma pequena perturbação volúmica faz com que o valor de V se afaste deste ponto, tendendo para 10 mm^3 .

Para um $V_{\text{inicial}} \in]0; 10[\text{ mm}^3$, V aumenta tendendo para 10 mm^3 (aproximar-se-á continuamente deste valor, sem nunca o alcançar, de forma a garantir o Teorema da Unicidade da Solução). Para um V_{inicial} superior a 10 mm^3 , V diminui tendendo para 10 mm^3 . Isto significa que $V = 10 \text{ mm}^3$ é um ponto de equilíbrio estável, pois o sistema, encontrando-se neste valor, responde a uma pequena perturbação volúmica, regressando ao mesmo, dado que V tenderá para este valor sempre que estiver na vizinhança do mesmo.

c) Impossibilidade de atribuir valores a u que levem a que V assumia valores negativos

Sabemos que valores negativos de volume não possuem significado físico, por isso é expectável que seja impossível atribuir valores a u (entre 0 e 1) que levem a que V assumia valores negativos. Iremos assumir que $V_{\text{inicial}} \geq 0$.

Estudámos a monotonia da função V , através da equação (3), para qualquer u :

$$\frac{dV}{dt} = 0 \Leftrightarrow V \left(a - \frac{aV}{K_T} - bu \right) = 0 \Leftrightarrow V = 0 \vee V = K_T \left(1 - \frac{bu}{a} \right) = V_e$$

Obtivemos então 2 pontos de equilíbrio: $V = \{0; V_e\}$.

Temos então duas situações: $V_e > 0$ e $V_e < 0$.

- 1º caso:

$$V_e > 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{bu}{a} > 0 \Leftrightarrow u < \frac{a}{b} = 0,09$$

Neste caso, para $0 \leq u < 0,09$, temos que $V_e > 0$. Esta situação corresponde à analisada na alínea anterior, pelo que podemos inferir que o ponto de equilíbrio estável é $V = V_e$ e que o ponto de equilíbrio instável é $V = 0$. Podemos então concluir que, neste caso, considerando $V_{\text{inicial}} \geq 0$, é impossível que V assuma valores negativos.

- 2º caso:

$$V_e < 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{bu}{a} < 0 \Leftrightarrow u > \frac{a}{b} = 0,09$$

Para um $V_{\text{inicial}} > 0$, $\frac{dV}{dt} < 0$, logo V diminui tendendo para 0, o que significa que este é um ponto de equilíbrio estável.

Para $0,09 < u \leq 1$, temos que $V_e < 0$. Através de um estudo da monotonia da função V , obtemos que o ponto de equilíbrio instável é $V = V_e$, sendo que o ponto de equilíbrio estável é $V = 0$. Podemos então concluir que também neste caso, considerando $V_{\text{inicial}} \geq 0$, é impossível que V assuma valores negativos.

- Logo, no caso geral, temos que, considerando $V_{\text{inicial}} \geq 0$, é impossível que V assuma valores negativos.

P4.

De seguida, realizamos a simulação para o sistema completo, incluindo os modelos PK, PD e de crescimento do tumor. Admitimos um espaçamento de 6 dias entre cada dosagem do fármaco.

Toma-se como valor inicial do volume do tumor 1 mm^3 . O excerto do código, realizado em MATLAB, para simular a equação logística que caracteriza a dinâmica de crescimento do tumor, encontra-se de seguida.

```
function [V, t] = EL(tempo_max, flag_plotEL, flag_plotPD, flag_plotPK, dose, intervalo, flag_intervalo_const, const_resistencia, flag_const_res)
%definição de variáveis
...
[u, t] = PD(tempo_max, flag_plotPK, flag_plotPD, dose, intervalo, flag_intervalo_const, const_resistencia, flag_const_res);
V(1) = 1; % Volume inicial
for k = 1 : tempo_max
    der = a * V(k) * (1 - V(k) / Kt) - b * u(k) * V(k); % Método de Euler
    V(k + 1) = V(k) + h * der;
end
% Producao de gráficos
```

Figura 8: Excerto do código que realiza a equação logística para cálculo da dinâmica de crescimento do tumor

a) Gráficos das variáveis relevantes

Foi realizada uma simulação para doses de 3 mg, administradas em intervalos de 6 dias durante 150 dias de tratamento, obtendo os gráficos das figuras 9, 10 e a curva da figura 11 para 'intervalo = 6'.

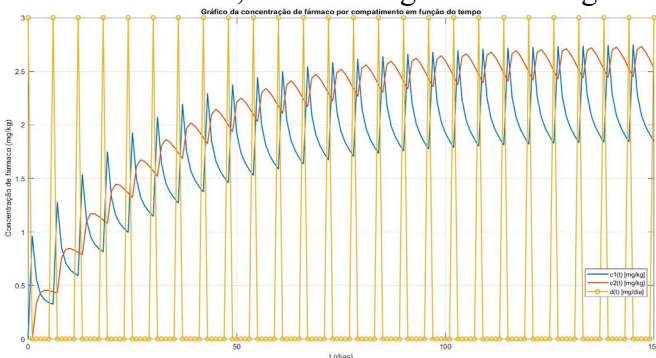


Figura 9: Gráfico da concentração de fármaco por compartimento e da dosagem em função do tempo

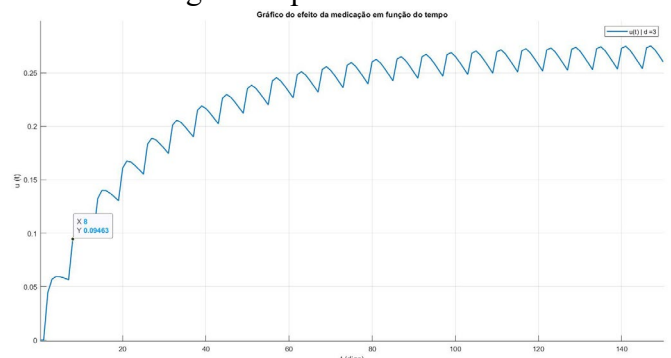


Figura 10: Gráfico do efeito da medicação em função do tempo

A figura 9 mostra-nos a evolução de c_1 e da concentração de efeito (c_2) ao longo do tempo para uma certa dose e período, especificados acima, possuindo o comportamento esperado enunciado na resposta a P1.

A figura 10 ilustra a evolução do efeito do fármaco ao longo de 150 dias. Podemos verificar que, inicialmente, este aumenta rapidamente (de forma oscilatória), até atingir valores de cerca de 0,25, sendo que

a partir daí mantém um comportamento aproximadamente oscilatório. Tal era de esperar, pois a concentração de efeito apresenta um comportamento bastante semelhante.

Na figura 11 temos a evolução do volume do tumor ao longo de 150 dias. Ao analisar o gráfico, notamos que para 'intervalo = 6', este volume aumenta até ao oitavo dia, onde atinge um pico correspondente a 1,339 mm³. Isto deve-se ao facto de inicialmente termos uma concentração de efeito baixa, que consequentemente terá um efeito baixo e não impedirá o crescimento do tumor. A partir do oitavo dia, o volume tende a diminuir para zero, representando o sucesso do tratamento.

Podemos concluir que para uma dose de 3 mg dada com um intervalo de 6 dias, o tumor começa a diminuir de volume tendendo para zero, a partir do momento em que o efeito é superior a 0,09, como previsto na alínea P3-c (a partir do oitavo dia), reduzindo-se a cerca de 10% do valor inicial ao fim de 40 dias.

b) Ajuste do espaçamento entre aplicações da terapia.

A figura 11 explicita a evolução do volume do tumor, durante 25 dias de tratamento, para doses de 3 mg, administradas em intervalos de 1, 2, 3, 4, 5 e 6 dias. Podemos observar que quanto menor o intervalo entre as tomas do fármaco, mais rapidamente o volume do tumor decresce, verificando-se também que o pico correspondente apresenta um valor menor e ocorre mais cedo. Notamos que, ao fim de 25 dias, tanto para intervalos de 1 como de 2 dias, o volume do tumor aproxima-se bastante de 0.

Analizando o gráfico, concluímos que o espaçamento entre aplicações da terapia por forma a que o volume do tumor se reduza a, no máximo, 10% do valor inicial, ao fim de 25 dias, é de 3 dias. Neste caso, temos que o volume do tumor se reduziu para 10,16% do valor inicial ao fim de 25 dias.

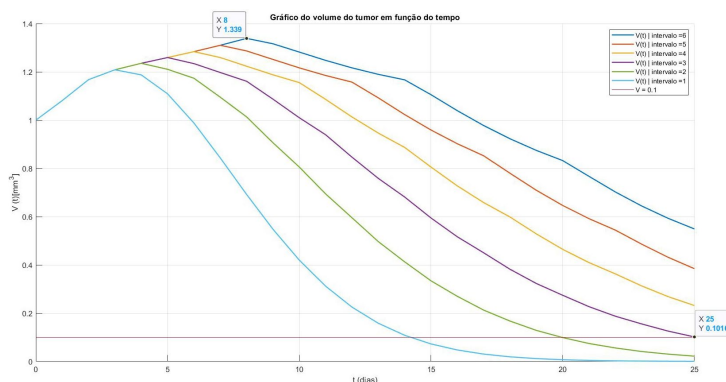


Figura 11: Gráfico do volume do tumor em função do tempo para diferentes intervalos entre cada toma do medicamento (o valor do intervalo em dias para cada curva está representado na legenda)

P5.

Após inúmeras simulações, visando um melhor entendimento da evolução do volume ao longo do tempo para diferentes hipóteses de espaçamento variável, chegamos a várias conclusões.

Tal como verificamos na alínea P4-b, quanto mais curto for o intervalo entre doses, mais rapidamente o volume do tumor irá diminuir, o que é extremamente relevante numa primeira fase de tratamento. No entanto, a partir do instante em que o volume já é suficientemente baixo, é possível aumentar o espaçamento entre a administração do fármaco, de forma que este volume se mantenha aproximadamente constante.

Realizámos a seguinte simulação: considerando que cada dose corresponde a 3 mg, começámos por aplicar um intervalo de espaçamento de 3 dias, e, progressivamente, aumentámos os intervalos entre a administração de cada dose em um dia. Este processo repetiu-se até atingirmos um certo limiar para o intervalo de espaçamento, que se pretende que seja suficientemente curto para garantir que o volume do tumor se mantenha num valor aproximadamente constante próximo de 0, não voltando a aumentar. Este limiar existe porque para espaçamentos maiores o tratamento perde eficácia, uma vez que o efeito do fármaco deixa de ser notório.

Através do gráfico da figura 12 (direita), verificamos que se esse limiar for igual a 22, o volume do tumor volta a aumentar passados cerca de 3500 dias. Caso o limiar seja 21, podemos observar graficamente que após 10 mil dias de tratamento (aproximadamente 27 anos) continuamos a ter um volume de tumor aproximadamente nulo, pelo que podemos assumir que este é o valor pretendido. As curvas da figura 12 (esquerda) encontram-se sobrepostas.

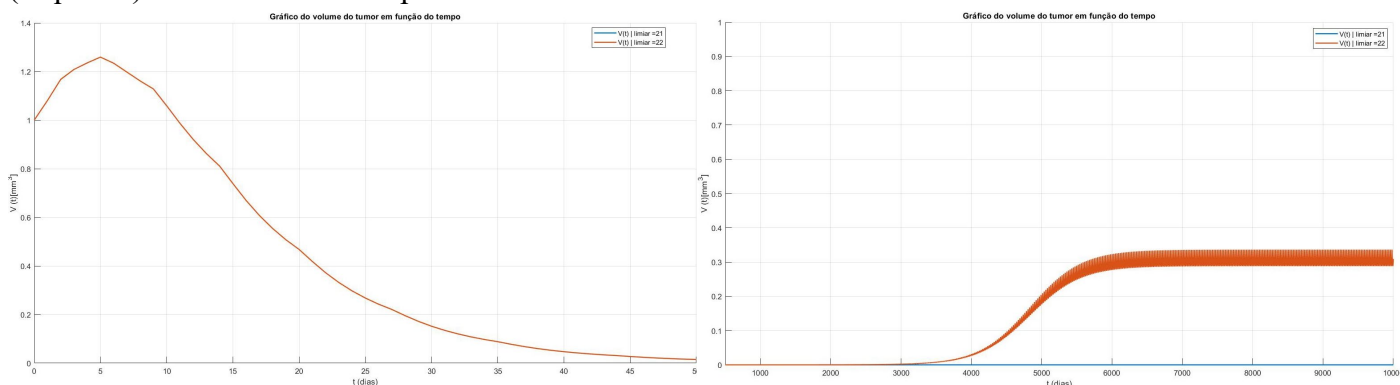


Figura 12: Gráficos do volume do tumor em função do tempo para intervalos variáveis entre cada toma do medicamento para os primeiros 50 dias de tratamento (esquerda), e a partir do 500º dia de tratamento até ao 10000º dia deste (direita)

Pelo gráfico da figura 13, podemos verificar que, utilizando este método com limiar igual a 21, conseguimos reduzir o volume a 10% do valor inicial ao fim de 33 dias (nos quais o paciente recebeu o fármaco por 6 vezes). Comparando com o tratamento com espaçamento constante de 3 dias, que analisámos na alínea P4-b, onde se conseguiu reduzir o volume a 10% do valor inicial ao fim de 25 dias (nos quais o paciente recebeu o fármaco por 9 vezes), verificamos que este tratamento demora mais 8 dias a reduzir o volume a 10% do valor inicial, sendo que o faz administrando menos 3 doses.

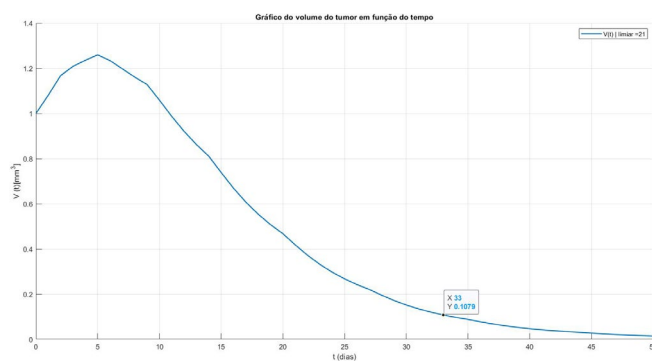


Figura 13: Gráfico do volume do tumor em função do tempo para intervalos variáveis entre cada toma do medicamento para 50 dias de tratamento

Em conclusão, podemos considerar que é favorável um tratamento cujo espaçamento entre tomas do fármaco é variável. Desta forma, no mesmo intervalo de tempo de tratamento, é possível introduzir uma menor dosagem total no organismo, obtendo aproximadamente os mesmos efeitos.

P6.

Iremos agora analisar a capacidade de adaptação das células cancerígenas aos fármacos. De facto, se a dose de fármaco for muito baixa, o seu efeito será apenas atribuir capacidade de resistência às células.

Realizámos a modelação deste efeito de desenvolvimento de resistência da seguinte forma: Sendo $c = c_e$, considerámos que há um limiar para $c(t)$ acima do qual não há desenvolvimento de resistência, mas abaixo do qual este é tanto maior quanto menor for $c(t)$, ou seja, tanto maior quanto maior for $\{\text{limiar} - c(t)\}$.

Admitimos que este mecanismo é irrecuperável, ou seja, o parâmetro resistivo, em cada intervalo de tempo, apenas se pode manter ou aumentar.

Utilizámos o modelo PD para modelar o aumento de resistência através do valor do parâmetro $c_{50}(t)$, que passará a variar com o tempo, simbolizando a resistência que as células cancerígenas do paciente possuem no instante t . Escolhemos esta abordagem porque este parâmetro depende da história passada de administração

do fármaco, ou seja, é tanto maior quanto maior for a resistência que as células cancerígenas do paciente tenham desenvolvido até ao momento (sendo representado por um sistema com memória).

Temos então um modelo que consiste no seguinte conjunto de equações, com $c_{50}(0)$ igual a 7,1903 mg/kg.

$$u(t) = \frac{c(t)}{c_{50}(t) + c(t)} \quad (4)$$

$$\dot{c}_{50} = a_t (\text{limiar} - c(t)) \quad (5)$$

$$\begin{aligned} a_i &= 0, \text{ para } c(i) \geq \text{limiar} \\ a_i &= \text{constante de resistência} = r, \text{ para } c(i) < \text{limiar} \end{aligned} \quad (6)$$

A partir da equação (5), aplicando o método de Euler:

$$c_{50}(k+1) = c_{50}(k) + a_k (\text{limiar} - c(k)) \quad (7)$$

Do qual se obtém:

$$c_{50}(k) = c_{50}(0) + \sum_{i=1}^k [a_{i-1} (\text{limiar} - c(i-1))] \quad (8)$$

Temos então 2 parâmetros que controlam o sistema: 'r' e 'limiar'. Fixámos o limiar em 1,5 mg/kg, pois, pela análise da figura 1, observamos que $c(t)$ se encontra com valores entre 0 e 3 mg/kg, pelo que o valor médio destes se apresenta como um valor de limiar que, por um lado, torna visível o efeito da resistência, mas por outro, não incita sempre este efeito.

Desta forma, é possível analisar a influência do parâmetro r na evolução do volume de tumor, fixando a dose em 3 mg (figura 14) e o intervalo entre tomas do fármaco em 3 dias. Podemos verificar na figura 15 que, tal como esperado, quanto maior for o valor de r, menor será o efeito do fármaco.

Através da análise da figura 14, verificamos que quanto maior for r, para $r \leq 7$, maior é o valor do pico máximo de volume, e mais retardado é o seu comportamento assintótico para um volume aproximadamente nulo. Podemos observar que para valores de $r \geq 8$, o volume do tumor não irá aproximar-se de 0, sendo que para esses casos as células cancerígenas ganharam resistência a esta dosagem, o que lhes conferiu imunidade ao tratamento que está a ser efetuado.

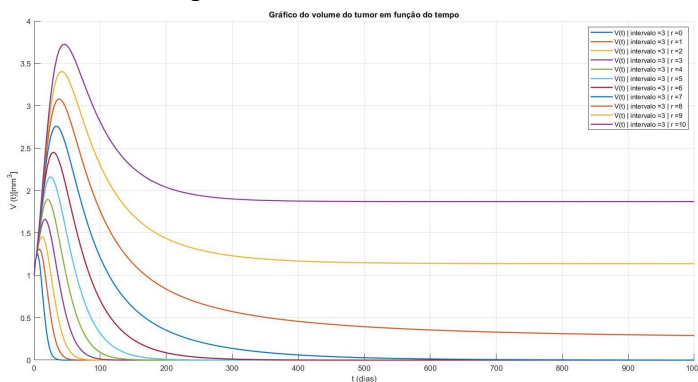


Figura 14: Gráfico do volume do tumor em função do tempo para vários valores da constante de resistência

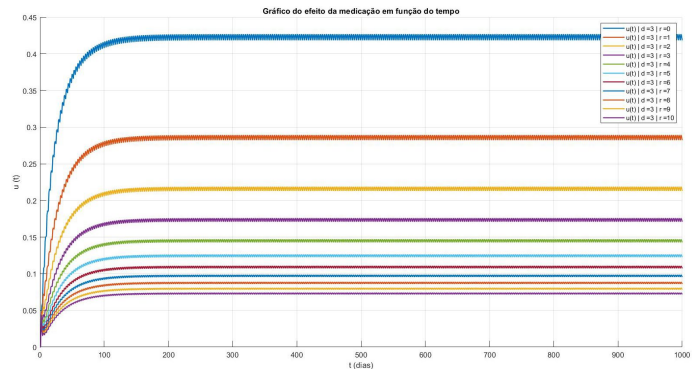


Figura 15: Gráfico do efeito da medicação em função do tempo para vários valores da constante de resistência

De seguida, com um intervalo de espaçamento de 3 dias, fixámos o parâmetro r em 3 pois este valor permite analisar mais evidentemente o efeito de diferentes dosagens com valores próximos dos utilizados até ao momento. Variámos o valor da dose de modo a compreender, neste caso, qual a dosagem mínima necessária para que o volume do tumor se aproxime de zero (figura 16).

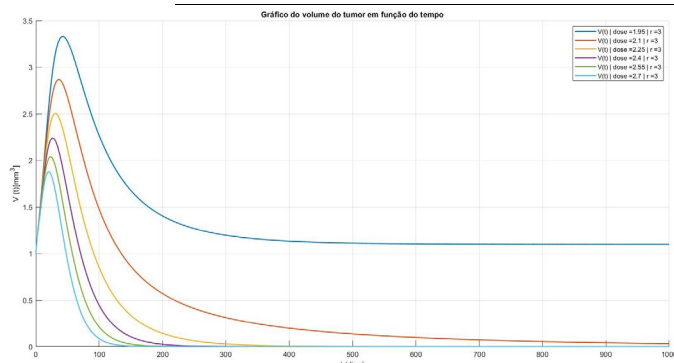


Figura 16: Gráfico do volume do tumor em função do tempo, para diferentes valores de dose

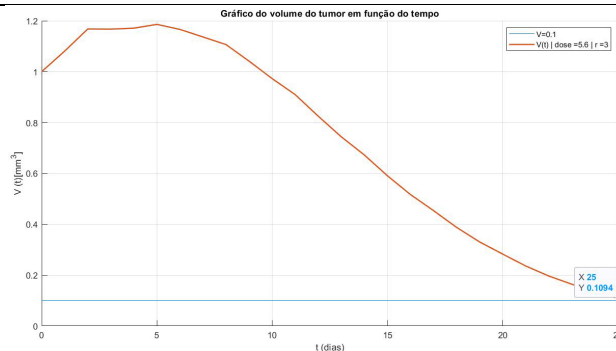


Figura 17: Gráfico do volume do tumor em função do tempo, para dose = 5,6 mg

Podemos verificar que quanto menor for a dose, para dose $\geq 2,1$ mg, maior é o valor do pico máximo de volume, e mais retardado é o seu comportamento assintótico para um volume aproximadamente nulo. No entanto, para valores de dose $\leq 1,95$ mg, o volume do tumor não se irá aproximar de 0, sendo que para esses casos as células cancerígenas ganharam resistência à dosagem, o que lhes conferiu imunidade ao tratamento que está a ser efetuado.

Através de uma outra simulação, concluímos que, para este caso específico, o volume do tumor se reduz a aproximadamente 10% do valor inicial ao fim de 25 dias, para doses de 5,6 mg.

De seguida apresentamos um excerto do código, realizado em MATLAB, aplicado nesta secção:

```
function [u, t] = PD(tempo_max, flag_plotPK, flag_plotPD, dose, intervalo, flag_intervalo_const, const_resistencia, flag_const_res)
    c50 = 7.1903;
    [c, t] = PK(tempo_max, flag_plotPK, dose, intervalo, flag_intervalo_const);

    for k = 1 : tempo_max + 1
        u(k) = c(k) / (c50 + c(k));
        if const_resistencia
            limiar = 1.5; % limiar a partir do qual c50 aumenta, ou seja, as células cancerígenas ganham resistência
            if 0 < c(k) && c(k) < limiar
                c50 = c50 + const_resistencia * (limiar - c(k));
            end
        end
    end
end
```

Figura 18: Excerto do código que realiza o modelo farmacodinâmico que considera a possibilidade de as células cancerígenas ganharem resistência ao medicamento

Conclusão

Este modelo poderá ser extremamente útil para compreender como os diferentes fatores envolvidos na quimioterapia (que consiste na toma, normalmente periódica, de fármacos), tais como a quantidade de fármaco por dose, ou o intervalo entre a receção do fármaco pelo paciente, podem ser otimizados de forma a minimizar o tamanho de um tumor.

Para uma análise rigorosa do caso em estudo, teríamos de, para além de considerar o efeito de desenvolvimento de resistência por parte das células cancerígenas, considerar também o efeito da toxicidade proveniente dos medicamentos, o que não foi discutido neste relatório.

A toxicidade irá estabelecer um limite de máxima concentração de fármaco no organismo, o que limita o tipo de dosagens e de espaçamento entre estas que se podem realizar na prática.

No entanto, para considerarmos esta modelação para uma aplicação prática é, ainda, necessário considerar modelos relativos a subsistemas que interagem com o modelo de crescimento do tumor, como o sistema imunitário e o sistema angiogénese. Também seria necessária a calibração das constantes do modelo, tais como a constante de resistência e o limiar para a concentração de efeito acima do qual não há desenvolvimento de resistência, a partir de dados reais, sendo que estes podem variar entre diferentes pacientes.

Bibliografia

- [1] Modelação e Simulação - Slides das Aulas Teóricas 2021/2022, 1º Semestre (LEEC), do professor João Miranda Lemos, IST-DEEC;
- [2] 1º Semestre 2021/2022, Modelação e Simulação, 1º Trabalho de Laboratório - Modelação de um sistema de terapia de cancro - Enunciado;
- [3] MATLAB, MATLAB R2021a, versão 9.10.0.1739362, 2021.