

Artigo Original

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2447-8539.20170003>

## Determinação de um protocolo ótimo para a administração de drogas no tratamento de AIDS usando controle ótimo multiobjetivo.

*Determination of an optimal protocol for drugs administration in the treatment of AIDS using multi-objective optimal control.*

Fran Sergio Lobato <sup>1\*</sup><sup>1</sup> Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, MG.\* Autor para correspondência (e-mail): [fslobato@ufu.br](mailto:fslobato@ufu.br)

### RESUMO

A modelagem matemática de sistemas físicos e biológicos associado ao uso de ferramentas de otimização configura-se como uma alternativa bastante interessante para o aprendizado e posterior desenvolvimento de estratégias relacionadas a estes fenômenos. Neste contexto, o desenvolvimento de modelos matemáticos para simular o comportamento dinâmico das células CD4+ T infectadas (HIV) configura-se como um tema relevante nos dias atuais. Neste contexto, a determinação da administração ótima de drogas para fins da minimização desta enfermidade caracteriza um Problema de Controle Ótimo. Diante do que foi apresentado, a presente contribuição tem por objetivo utilizar o algoritmo MODE (*Multiobjective Optimization Differential Evolution*) para a determinação da estratégia ótima de administração de drogas utilizado no tratamento da AIDS. Considera-se como objetivos a minimização da concentração de células infectadas e a minimização da concentração de drogas administradas no paciente. Os resultados teóricos obtidos com a aplicação do MODE indicam que existe uma solução compromisso entre estes dois objetivos e que estes são conflitantes.

**Palavras-Chave:** Otimização Multiobjetivo, Administração Ótima de Drogas, Problema de Controle Ótimo, AIDS.

### ABSTRACT

The mathematical modeling of physical and biological systems associated with the use of optimization tools is an interesting alternative for learning and further development of strategies related to these phenomena. In this context, the development of mathematical models to simulate the dynamic behavior of CD4 + T infected cells (HIV) appears as a relevant topic today. In this context, the determination of optimal drug administration for the purpose of minimizing this disease can be featured as an optimal control problem. In the context that has been analyzed, this paper presents a contribution concerning the use of the MODE algorithm (*Multiobjective Optimization Differential Evolution*) to determine the optimal strategy for drugs administration used to treat AIDS. The objectives are to minimize the concentration of infected cells and to reduce of drugs concentration applied to the patient. The theoretical results obtained with the application of the MODE indicate that there is a compromise solution between these two objectives and that these are conflicting.

**Key Words:** Multiobjective Optimization, Drugs Optimal Administration, Optimal Control Problem, AIDS.

### Introdução

Nas últimas décadas, o uso de modelagem matemática para a representação de fenômenos físicos e biológicos tem contribuído significativamente para o seu entendimento e posterior desenvolvimento de estratégias para minimizar o efeito de enfermidades correlacionadas. Neste contexto,

o tratamento de doenças via administração de drogas configura-se como uma interessante linha de pesquisa, já que este fomenta o conhecimento multidisciplinar que engloba modelagem matemática e projeto de sistemas.

Dentre estas aplicações, a AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*) caracteriza um problema de saúde que atinge grande parte da população do mundo. Esta é

causada pelo vírus HIV, que age diretamente nas células de defesa do nosso organismo (linfócitos). O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da família Lentiviridae, sendo desativado por uma variedade de agentes físicos (calor) e químicos (hipoclorito de sódio, glutaraldeído). Em condições experimentais controladas, as partículas virais intracelulares parecem sobreviver no meio externo por até, no máximo, um dia, enquanto que partículas virais livres podem sobreviver por 15 dias, à temperatura ambiente, ou até 11 dias, a 37°C (AIDS, 1999).

A determinação do perfil ótimo de administração de drogas para fins de erradicação da AIDS caracteriza um Problema de Controle Ótimo (PCO), através da formulação de um problema de otimização. Tradicionalmente, o objetivo considerado é a minimização da concentração de células doentes ao final do tratamento. Neste caso, deixa-se de considerar um aspecto muito relevante nestes sistemas, a saber, que grandes concentrações de drogas afetam significativamente a saúde dos pacientes.

Diante do que foi apresentado, o objetivo do presente trabalho é o desenvolvimento de uma sistemática para a determinação on-off (on - com tratamento e off - sem tratamento) de um protocolo ótimo para o tratamento de AIDS através da formulação de um PCO usando o algoritmo MODE (Multiobjective Optimization Differential Evolution), proposto por Lobato (2008).

### Modelagem Matemática do Processo de Transmissão de AIDS

A modelagem matemática de sistemas biológicos é uma tarefa muito árdua devido à complexidade inerente destes. Apesar desta dificuldade, vários modelos podem ser encontrados na literatura para essa finalidade. O modelo determinístico proposto por Perelson et al (1993) foi um dos primeiros a descrever as relações entre as células CD4+ T infectadas latentes e ativas. Em seguida, vários outros modelos foram publicados (NOWAK e BANGHAM, 1996; NOWAK et al., 1997; REGOES et al., 1998; WEIN et al., 1998; TAN e WU, 1998). No contexto do controle ótimo pode-se citar os trabalhos de Kirschner e Webb (1996), Kirschner et al (1997), Caetano e Yoneyama (2002), Snedecor (2003), Culshaw et al (2004).

Dentre estes, a formulação matemática proposta por Culshaw et al (2004) para descrever a concentração de células CD4+ T contaminadas por HIV será utilizada neste trabalho. No modelo proposto por estes autores, as células de CD4+ T normais (x) e com HIV - CD4+ T infectadas (y) seguem uma lei de crescimento determinístico, onde estas competem por recursos disponíveis enquanto células do sistema imunológico (z) e as células de CD4+ T infectadas competem de forma presa-predador e a variável de controle, responsável pela administração de drogas, é u. Matematicamente, o modelo é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\dot{x} = \lambda - \delta x - (1-u)\beta xy \quad x(0) = x_0 \quad (1)$$

$$\dot{y} = (1-u)\beta_1 xy - ay - \rho yz \quad y(0) = y_0 \quad (2)$$

$$\dot{z} = cxyz - hz \quad z(0) = z_0 \quad (3)$$

em que  $\lambda$  é o termo fonte relativo a "saúde" das células CD4+ T,  $\delta$  é a taxa de mortalidade,  $\beta$  é a taxa na qual as células são infectadas por vírus,  $\beta_1$  é a proporção de células infectadas que sobrevivem ao período de incubação (tempo necessário para a infecção de uma célula CD4+ T),  $a$  é a taxa de morte de células infectadas por meio de outras,  $\rho$  é a taxa na qual as células são eliminadas pelo sistema de defesa, e  $c$  é a taxa de geração de células imunes.

### Formulação Matemática do Problema de Controle Ótimo

Matematicamente, o problema de controle ótimo (PCO) pode ser formulado como (BRYSON; HO, 1969):

$$\min_{u(t), t_f} J = \Psi(z(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} L(z, u, t) dt \quad (4)$$

$$f(\dot{z}, z, u, t) = 0 \quad (5)$$

em que  $z$  é o vetor de variáveis de estado,  $u$  é o vetor de variáveis de controle,  $\Psi$  e  $L$  representam a primeira e a segunda parcelas do funcional  $J$ , e  $f$  é o sistema de equações algébrico-diferenciais com condições iniciais consistentes dadas por:

$$\varphi(\dot{z}(t_0), z(t_0), u(t_0), t_0) = 0$$

onde  $J(\cdot)$ ,  $L(\cdot)$ ,  $\Psi(\cdot) \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $f(\cdot)$ ,  $\varphi(\cdot) \rightarrow \mathbb{R}^{m_x}$ ,  $z \in \mathbb{R}^{m_x}$  e  $u \in \mathbb{R}^{m_u}$ .

### Condições Necessárias

A Teoria de Controle Ótimo (Bryson; Ho, 1969) formula as condições necessárias para a obtenção do ótimo do problema definido pelas Eqs. (1) e (2). A solução ótima deve satisfazer as equações de co-estado ( $\lambda$ ) e pela condição estacionária, definidas por:

$$\dot{\lambda}^T \equiv -\frac{\partial H}{\partial z} \quad \lambda(t_f) = \frac{\partial \Psi}{\partial z} \Big|_{t=t_f} \quad (6)$$

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \quad (7)$$

em que  $H$  é a função Hamiltoniano:

$$H \equiv L + \lambda^T f \quad (8)$$

Basicamente, duas linhas de pesquisa são empregadas para a resolução do PCO: a abordagem indireta, que consiste na utilização das condições necessárias, formulando desta forma um problema de valor no contorno, e a abordagem direta, que consiste na discretização do vetor de variáveis de controle e/ou estado, transformando o PCO original em um problema de otimização não-linear. Dentre as dificuldades associadas à resolução do PCO pode-se citar (BRYSON e HO, 1969; LOGSDON e BIEGLER, 1989): a existência de condições de fim para as variáveis de estado, restrições de desigualdade em função de variáveis de estado, presença da variável de controle na forma linear com rela-

ção à função Hamiltoniano, o que pode acarretar a presença de singularidades. Tais características podem fazer com que o sistema apresente índice diferencial flutuante, o que dificulta significativamente à resolução do problema de otimização.

### Otimização Multiobjetivo

O Problema de Otimização Multiobjetivo (POMO) consiste na otimização de um vetor com  $m$  funções objetivo  $f(\mathbf{x}) = [f_1(\mathbf{x}) \ f_2(\mathbf{x}) \ \dots \ f_m(\mathbf{x})]$  sujeito a um vetor com  $k$  de variáveis de projeto  $\mathbf{x} = [x_1; x_2 \ \dots \ x_k]$ . A definição de ótimo para o POMO, reconhecido como Ótimo ou Curva de Pareto, foi proposta em 1881 por Vilfredo Pareto. De acordo com essa definição, problemas multiobjetivos tem um conjunto de soluções de "compromisso", onde uma solução pode ser melhor com relação a um objetivo  $f_1$  mas pior em relação ao objetivo  $f_2$  e vice versa.

Dentre os vários métodos de otimização multiobjetivos propostos na literatura, o algoritmo MODE (*Multiobjective Optimization Differential Evolution*) configura-se como uma interessante alternativa para o tratamento deste tipo de problema, como observado nas aplicações descritas por Lobato (2008). O MODE é baseado na geração de candidatos via algoritmo de Evolução Diferencial (ED) (STORN e PRICE, 1995; STORN et al., 2005), associado ao conceito de dominância de Pareto, ao operador de truncamento de soluções (DEB, 2001) e ao operador para a geração dos vizinhos (HU et al., 2006).

Basicamente, o algoritmo MODE apresenta a seguinte estruturação: inicialmente, uma população com  $N$  indivíduos é gerada aleatoriamente. Selecionam-se, aleatoriamente, três pais (um para ser o genitor principal e outros dois para serem os genitores secundários). Um filho (candidato a solução) é gerado a partir destes três pais através do operador de ED descrito anteriormente. Este processo continua até que uma nova população com  $N$  filhos (candidatos) seja gerada. Esta nova população é agrupada com a população antiga, formando assim a população  $P_1$  de tamanho  $2N$ .  $P_1$  é então classificada segundo o critério de dominância, formando a população  $P_1^*$ , com  $N$  indivíduos. Este critério consiste na organização dos indivíduos da população em fronteiras que refletem sua importância no processo evolutivo da seguinte maneira: inicialmente, através do critério de dominância, a população é classificada e tomada como *Rank 1*. Esses indivíduos de *Rank 1* são retirados da população. A população restante é novamente classificada segundo esse critério de dominância, sendo que essa população assume *Rank 2*. Esses indivíduos são retirados da população atual e novamente é realizada a classificação dos indivíduos que restaram. Tal procedimento é repetido até que todos os indivíduos da população sejam classificados.

Classificada a população, apenas os  $N$  "melhores" indivíduos são considerados para a geração dos vizinhos segundo a relação abaixo (HU et al., 2006):

$$\chi(X) = [X - D_k(X)/2, X + D_k(X)/2] \quad (9)$$

onde

$$D_k(g) = \frac{k}{R} [X^U - X^L] \quad (10)$$

$D_k(g)$  é um vetor que depende da geração corrente  $g$ ,  $R$  é o número de pseudo-curvas definidas pelo usuário e  $X^U$  e  $X^L$  são os limites máximos e mínimos de cada variável de projeto  $x$ . O número de indivíduos em cada pseudo-curva ( $n_k$ ) é dado por (Hu et al., 2006):

$$n_k = r n_{k-1} \quad (11)$$

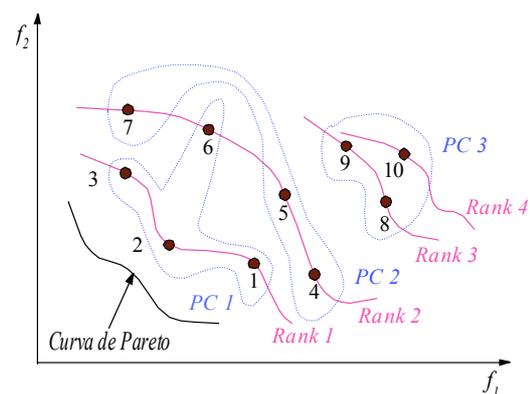
em que  $r$  é a taxa de redução. Segundo Hu *et al.* (2006), uma população com  $N$  indivíduos,  $n_k$  pode ser calculado como:

$$n_k = N \frac{1-r}{1-r^R} r^{k-1} \quad (12)$$

Se  $r < 1$ , o número de indivíduos na primeira pseudo-curva é alto e cada pseudo-curva tem um número de soluções exponencialmente reduzidas, enfatizando assim a busca local. Por outro lado, se  $r > 1$ , o número de soluções na última pseudo-curva é alto, enfatizando a busca global.

A Figura 1 apresenta a relação entre pseudo-curvas (PC) e a estratégia de ordenamento por *rank* (*Rank*). Nesta figura é possível observar que candidatos com *rank*s diferentes podem fazer parte da mesma pseudo-curva, fazendo com que exista uma maior diversidade, evitando assim uma possível pressão no processo de seleção que pode ocorrer em qualquer procedimento evolutivo (Babu et al., 2005).

Figura 1. Pseudo-curvas e mecanismo de ordenamento por *ranking*.



De posse dos vizinhos gerados pelo procedimento descrito anteriormente, estes por sua vez são classificados de acordo com o critério de dominância e somente os vizinhos não-dominados ( $P_2$ ) serão adicionados à população  $P_1^*$  para formar a população  $P_3$  (população da próxima geração).  $P_3$  é classificada de acordo com o critério de dominância. A população  $P_3$ , de tamanho maior de  $N$ , é truncada de acordo com o operador *Crowding Distance* (Deb, 2001). Este operador é responsável pela eliminação das soluções que estão muito próximas, já que é interessante que se tenha uma CP bem distribuída no domínio dos objetivos.

O processo continua até que um determinado critério de parada ser satisfeito. Mais detalhes sobre o desenvolvimento do algoritmo descrito podem ser encontrados em Lobato (2008).

**Metodologia**

A metodologia proposta neste trabalho consiste na transformação do PCO original em um problema similar através da parametrização do vetor de variáveis de controle. O intervalo de tempo  $t \in [t_0, t_f]$  é discretizado usando  $n$  elementos de controle,  $t_i, t_0=0 < t_1 < \dots < t_n = t_f$ . Em cada subintervalo de tempo, a variável de controle  $u$  é aproximada por:

$$u \equiv u_i \quad \text{para } t_i \leq t \leq t_{i+1} \quad (13)$$

Neste caso, considerou-se o controle *on-off*, isto é, com tratamento ( $u=1$ ) ou sem tratamento ( $u=0$ ). Com a aproximação linear por elementos proposta, o problema a ser resolvido consiste na determinação das  $n$  variáveis de projeto ( $u_1, u_2, \dots, u_n$ ). Além disso, nesta formulação também se considera o tamanho do elemento de controle como variável, resultando em um problema com  $2n-1$  variáveis de projeto. O problema multiobjetivo não linear é resolvido usando o algoritmo MODE.

**Resultados e Discussão**

No presente trabalho foram considerados os parâmetros apresentados por Culshaw *et al.*, (2004) por expressar qualitativamente a concentração de células saudáveis, doentes e imunes durante a dinâmica do sistema. É importante ressaltar que estes foram escolhidos pelos autores de forma a garantir a estabilidade do sistema.

Uma descrição detalhada sobre a escolha dos parâmetros pode ser encontrada em Culshaw et al (2004).

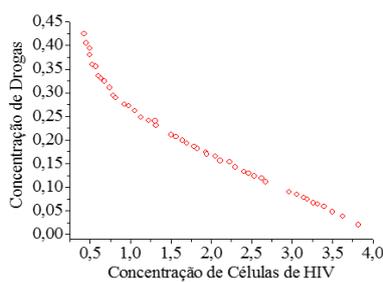
Neste trabalho considera-se como objetivos a minimização da concentração de células com HIV e a minimização da concentração total de drogas administrada ao paciente, definidas respectivamente como:

$$\min \int y dt \quad (14)$$

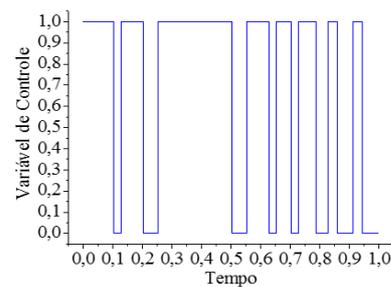
$$\min \int 0,5u^2 dt \quad (15)$$

Foram utilizados os seguintes parâmetros no modelo matemático (Culshaw et al., 2004):  $\lambda=5$  células/dia;  $\delta=0,1$  células/dia;  $\beta=0,5$  células/dia;  $\beta_1=1$  células/dia;  $a=0,3$  células/dia;  $\rho=1$  dia<sup>-1</sup>;  $c=0,005$  dia<sup>-1</sup>;  $h=0,15$  dia<sup>-1</sup>;  $x(0)=5$  células;  $y(0)=1$  células e  $z(0)=2$  células (normalizadas). Como integrador foi utilizado o Método de Runge-Kutta 5ª ordem. Já para a resolução do PCO multiobjetivo foram utilizados os seguintes parâmetros (Lobato, 2008): 100 indivíduos na população; 50 gerações; probabilidade de cruzamento e taxa de perturbação iguais a 0,8; taxa de redução igual a 0,9 e número de pseudo-curvas igual a 10 e 20 elementos ( $n$ ) de controle. A Figura 2 apresenta o Ótimo de Pareto, o perfil de controle e os perfis das concentrações de células com e sem tratamento. Deve ser ressaltado que o perfil de controle e os perfis de concentração de células apresentados a seguir foram obtidos a partir de escolha de ponto da Curva de Pareto. Neste caso, adotou-se como critério o ponto para o qual tem-se o mínimo valor para a concentração de células de HIV.

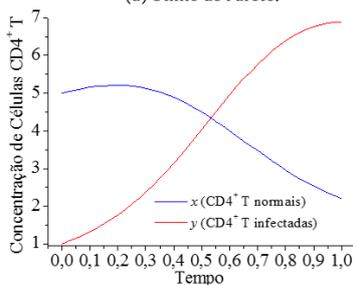
A Figura 2(a) apresenta o Ótimo de Pareto que relaciona a concentração total de células CD4<sup>+</sup> T infectadas com o vírus HIV e a concentração total de droga administrada. Na Figura 2(b) é possível observar que ou o controle está ativo ou não, isto é, a droga é administrada ou não.



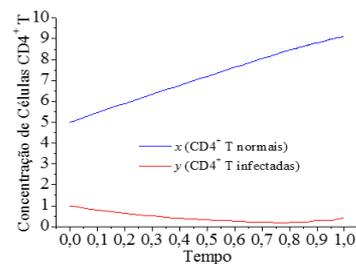
(a) Ótimo de Pareto.



(b) Estratégia ótima de controle.



(c) Concentração de células CD4<sup>+</sup> T (x) e de células HIV (y) sem controle.



(d) Concentração de células CD4<sup>+</sup> T (x) e de células HIV (y) com controle.

**Figura 1.** Ótimo de Pareto, concentração de células e estratégia de controle

Além disso, verifica-se a ação da droga no organismo por um maior intervalo de tempo no meio do tratamento do tratamento, caso contrário, a administração é feita em intervalos “curtos” de tempo, o que do ponto de vista clínico preserva a saúde do paciente.

Nas Figuras 2(c) e 2(d) são apresentados os perfis de concentração de células CD4<sup>+</sup> T normais e infectadas com e sem ação do controle, respectivamente. Nestas duas figuras consegue-se visualizar a importância da estratégia de controle empregada, fazendo com que uma resposta interessante do ponto de vista da concentração de células CD4<sup>+</sup> T infectadas e da concentração total de drogas seja obtida.

## Conclusões

Este trabalho teve por objetivo determinar um protocolo ótimo para a administração de drogas no tratamento de AIDS através do algoritmo de MODE (*Multiobjective Optimization Differential Evolution*). Neste contexto, foi empregado o enfoque multiobjetivo para a minimização da concentração de células de HIV e da concentração de droga administrada ao longo do período de tratamento.

## Referências

- AIDS (1999). Aids: Etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento, material de divulgação. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/assistencia/etiologia\\_diagnostico.htm](http://www.aids.gov.br/assistencia/etiologia_diagnostico.htm)>. Acesso em: Agosto de 2017.
- BABU, B. V., CHAKOLE, P. G., MUBEEN, J. H. S. Multi-objective Differential Evolution (MODE) for Optimization of Adiabatic Styrene Reactor. **Chemical Engineering Science**, 60, 4822-4837, 2005.
- BRYSON, A. E. JR., HO, Y. **Applied Optimal Control: Optimization, Estimation and Control**. Ginn and Company, USA, 1969.
- CAETANO, M. A. L.; YONEYAMA, T. Short and long period optimization of drug doses in the treatment of AIDS, **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, 74(3), p. 379-392, 2002.
- CULSHAW, R. V.; RUAN, S.; SPITERI, R. J. Optimal HIV treatment by maximising immune response, **Journal of Mathematical Biology**, 48, p. 545-562, 2004.
- DEB, K. **Multi-objective optimization using evolutionary algorithms**. First edition, New York, John Wiley and Sons, 2001.
- HU, X., COELLO-COELLO, C. A., HUANG, Z. **A new multi-objective evolutionary algorithm: neighborhood exploring evolution strategy**. Disponível em: <http://www.lania.mx/~ccoello/emoo>, Acesso em: 15/08/2017, 2017.
- KIRSCHNER, D.; WEBB, G. F. A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS, **Math. Biology**, 58(2), p. 367-390, 1996.
- KIRSCHNER, D.; LENHART, S.; SERBIN, S. Optimal control of the chemotherapy of HIV, **Journal of Mathematical Biology**, 35, p. 775-792, 1997.
- LOBATO, F. S. **Otimização multi-objetivo para o projeto de sistemas de engenharia**. Tese de doutorado, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil, 2008.
- Os resultados obtidos com a aplicação do algoritmo MODE demonstram que pode ser obtido um protocolo ótimo para a administração de drogas de forma que seja possível atender satisfatoriamente os objetivos propostos. É importante destacar que o presente trabalho tem caráter puramente qualitativo, isto é, válidos para o estudo de caso descrito pelos parâmetros empregados no modelo. Além disso, este estudo visa, única e exclusivamente, mostrar que o uso de ferramentas de otimização associado a modelos matemáticos pode contribuir para o desenvolvimento de uma estratégia, que a partir de futuras contribuições em sua formulação e validação, possa ser empregada em pacientes.
- Como sequência deste trabalho, pretende-se avaliar outros tipos de modelos, além de compará-los com protocolos médicos utilizados nos tratamentos tradicionais.

## Agradecimentos

O autor agradece a FAPEMIG, a CAPES e ao CNPq pelo suporte financeiro deste trabalho.

LOGSDON, J. S., BIEGLER, L. T. Accurate solution of differential-algebraic optimization problems, **Ind. Eng. Chem. Res.**, 28, p. 1628-1639, 1989.

NOWAK, M. A.; BANGHAM, R. M. Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses, **Science**, 272, p. 74-79, 1996.

NOWAK, M. A.; BONHOEFFER, S.; SHAW, G. M.; MAY, R. M. Antiviral Drug Treatment Dynamics of Resistance in Free Virus and Infected Cell Populations, **J. Theor. Biology**, 184, p. 203-217, 1997.

PERELSON, A. S.; KIRSCHNER, D. E.; DE BOER, R. Dynamics of HIV infection of CD4<sup>+</sup>T cells, **Math. Biosciences**, 114, p. 81-25, 1993.

REGOES, R. R.; WODARZ, D.; NOWAK, M. A. Virus Dynamics: the Effect of Target Cell Limitation and Immune Response on Virus Evolution, **J. Theor. Biology**, 191, p. 451-462, 1998.

SNEDECOR, S. J. Comparison of three Kinetic Models of HIV-1 Infection: Implications for Optimization of Treatment, **J. Theor. Biology**, 221, p. 519-541, 2003.

STORN, R., PRICE, K., LAMPINEN, J. A. **Differential Evolution - A Practical Approach to Global Optimization**. Springer - Natural Computing Series, 2005.

STORN, R., PRICE, K. Differential Evolution: A Simple and Efficient Adaptive Scheme for Global Optimization over Continuous Spaces. **International Computer Science Institute**, 12, p. 1-16, 1995.

TAN, W. Y.; WU, H. (1998). Stochastic Modeling of the Dynamics of CD4<sup>+</sup> T-Cell infection by HIV and Some Monte Carlo Studies, **Mathematical Biosciences**, 147, p. 173-205.

WEIN, L. M.; D'AMATO, R. M.; PERELSON, A. S. Mathematical Analysis of Antiretroviral Therapy Aimed at HIV-1 Eradication or Maintenance of Low Viral Loads, **J. theor. Biology**, 192, p. 81-98, 1998.