

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

Ana Isabel da Fonseca¹
IMECC/UNICAMP, Campinas, SP
João Frederico C. A. Meyer²
IMECC/UNICAMP, Campinas, SP
Dayse Haime Pastore³
CEFET, Rio de Janeiro, RJ

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. 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.

Palavras-chave. Modelo Matemático, Biomatemática, Doença de Parkinson.

1 Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda maior doença neurodegenerativa que afeta a população mundial, estando antecedida apenas pela Doença de Alzheimer [4]. As modificações no perfil demográfico brasileiro e mundial devido o aumento da expectativa de vida, é motivo também de preocupação, estando correlacionada com a elevação do número de males que surgem com idades mais avançadas.

Isto posto, vemos a necessidade de investigar a DP e buscar soluções ou melhoras justamente para que indivíduos que convivam com esta 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 se possam testar hipóteses, avaliar tratamentos, estabelecer limites e prazos ou períodos temporais para a aplicação de drogas que impeçam o avanço desse mal.

Utilizaremos, então, a modelagem matemática desenvolvida como ferramenta para avaliar o comportamento qualitativo e quantitativo dos fatores que influenciam na dinâmica da Doença

¹fonseca.anaisabel2@gmail.com

²jmeyer@unicamp.br

³dayse.pastore@cefet-rj.br

de Parkinson. A partir de um modelo matemático original, de pesquisas literárias e de uma adequada implementações numéricas através de softwares, poderemos efetuar simulações que, sendo validadas, podem contribuir para os estudos em outras áreas na prevenção e no contingenciamento dos sintomas da DP.

2 Fundamentação Teórica

A DP foi descoberta em 1817 por James Parkinson (1755-1824), ao descrever três indivíduos que caminhavam pelas ruas de Londres com o que denominou “paralisia agitante”. Apenas em 1864 a doença recebeu o nome que possui atualmente [8].

A DP 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 [4] e, posteriormente, faz com que os sintomas apareçam no indivíduo portador.

A dopamina, por sua vez, é uma substância responsável 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. Por se tratar de 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 aproximadamente 60% das células neurais responsáveis pela produção da dopamina, fazendo com que a quantidade desta substância seja 80% menor que o normal [6].

Desde o descobrimento desta enfermidade, algumas causas foram levantadas para justificar o desenvolvimento da mesma: o envelhecimento cerebral e a exposição à compostos químicos deram lugar à predisposição genética ao constatar que indivíduos que tenham parentes de primeiro grau diagnosticados com a doença possuam de 2 a 3 vezes mais chances de desenvolver este mal [8].

O diagnóstico da DP é clínico e, até o momento, não existe um instrumento que seja capaz de apresentar a identificação da doença com exatidão [4]. Uma teoria comum é que os sintomas-chave da doença aparecem quando há uma perda de neurônios acima de 60% em média [7]. Conseqüentemente, muitas vezes, a manifestação destes podem se dar de forma discreta e sutil antes do diagnóstico, tornando este tardio [1].

Outrossim, o processo de neurodegeneração na DP tem início muitos anos antes da manifestação dos primeiros sintomas motores, período durante o qual um diagnóstico baseado nos critérios atuais ainda seria possível. Embora o tempo exato seja incerto, estudos clinicopatológicos sugerem que o processo degenerativo no sistema nervoso central começa de 4 a 7 anos antes da ocorrência dos sintomas motores [5]. Por este motivo, o tratamento é inserido em uma fase avançada da doença, em que o índice dopaminérgico já é de 80% inferior ao normal [6].

Como citado, a DP é uma doença crônica, isto é, não tem cura. Entretanto, alguns processos são feitos em caráter de tratamento paliativo, termo o qual pode incluir muitas possibilidades mas, neste texto, será usado com o intuito de indicar um esforço de melhoria da qualidade de vida de pacientes. Assim sendo, o tratamento da DP é predominantemente voltado para o alívio dos sintomas, com o objetivo de manter e aprimorar a independência funcional dos pacientes, além de minimizar o desconforto associado à doença [1].

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 [4]. Em contrapartida, o uso contínuo da levodopa pode favorecer o surgimento de flutuações motoras e de movimentos involuntários [8], fazendo com que a levodopa tenha seus efeitos anulados. Ademais, nenhum

tratamento até o momento se mostrou capaz de forma clara de retardar a progressão da doença, isto é, deve ser utilizado apenas como forma de inibir os sintomas [4].

Além do tratamento com levodopa, os tratamentos cirúrgicos também são possíveis. Estes tratam-se da implantação de um marcapasso cerebral que pode ser configurado de acordo com o desenvolvimento da doença. Entretanto, por se tratar de um tratamento com o custo mais alto, é mais realizado em países desenvolvidos. Além disto, esta terapêutica é administrada juntamente com doses de levodopa e é recomendada apenas em casos em que os pacientes não apresentem riscos cirúrgicos. Assim sendo, daremos ênfase no tratamento com levodopa neste trabalho.

3 Modelagem Matemática

A modelagem matemática é uma ferramenta transdisciplinar, utilizada nas mais variadas áreas do conhecimento. Esta modelagem visa descrever matematicamente um fenômeno real, permitindo fazer novas deduções e comparações entre os resultados apontados pelo modelo e a realidade modelada [3].

A modelagem matemática envolve a habilidade de transformar problemas do mundo real em problemas matemáticos e solucioná-los, interpretando suas soluções de volta para a linguagem e contexto da realidade. Essa ferramenta é considerada eficiente quando reconhecemos que estamos constantemente trabalhando com aproximações da realidade e elaborando representações de um sistema ou parte dele. Em outras palavras, a eficácia da modelagem matemática está em sua capacidade de representar e solucionar problemas do mundo real, mesmo que de forma aproximada. E, além disto, se esta ferramenta contribuir efetivamente para a compreensão e desenvolvimento do fenômeno em análise, então é apropriado utilizá-la como método de investigação [2].

Neste sentido, propomos um modelo matemático para ilustrar a dinâmica da DP a partir de um modelo matemático original com o intuito de analisar a evolução deste mal 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 se relacionam entre si.

Considerando $N(t)$ uma função do tempo que descreve a dinâmica da dopamina, $L(t)$ uma função do tempo que ilustra a dinâmica da levodopa e $\frac{dS}{dt}$ uma Equação Diferencial Ordinária (EDO) que descreve a variação dos sintomas no tempo, temos o seguinte modelo

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

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 interpretados.

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 apresenta 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 tentando, assim, conter o desenvolvimento da doença.

Analisando a equação da levodopa, temos um somatório variando diariamente ($i = 0, \dots, n$), em que 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 $i = 2$ presente no organismo, será o somatório da quantidade de levodopa restante dos dias $i = 1$ e $i = 0$ no organismo com quantidade de levodopa restante referente ao segundo dia. O fenômeno acontece de forma análoga $\forall 0 < i < n$.

Por fim, analisando a EDO que modela os sintomas, temos que ao tempo em 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 dada ao fim da EDO em questão diz respeito a ineficiência da levodopa com o passar do tempo conforme já mencionado, que ocorre a uma taxa μ .

4 Simulações e Resultados

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. Os parâmetros utilizados podem ser visualizados na tabela abaixo.

Dopamina	Levodopa	Sintomas
a = 0,9	f = $0,5 \times 10^{-3}$	$\alpha = 0,155$
b = 500	d = 250	$\gamma = 0,004$
-	-	$\mu = 0,22 \times 10^{-1}$

Tabela 1: Parâmetros do Modelo

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 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. Assim, o estágio zero da doença ($t = 0$) e o estágio final modelado ($t = 120$), independe da idade do paciente.

Nas implementações computacionais do modelo, utilizou-se um método de Runge Kutta de quarta ordem 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 algoritmos (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 do algoritmo numérico, além da facilidade de se visualizarem os resultados. Assim sendo, é possível visualizar os gráficos qualitativos do modelo.

O primeiro gráfico apresentado refere-se ao decaimento da produção de dopamina em função dos meses. Note através da figura 1 que a curva tem um decaimento sutil no início, o que é justificado pelo fato da DP ser uma doença com tal característica. Ainda, outro ponto muito relevante a ser

observado é que a imagem de $t \cong 60$ meses (± 5 anos) equivale à, aproximadamente, 0,25 unidades de intensidade de sintomas. Isso significa que, após passado aproximadamente 5 anos do início da doença, temos a incidência de uma redução de 80% na produção dopaminérgica. Esses eventos possuem coerência teórica e faz com que tal ocorrência tornem esta equação compatível com a realidade modelada.

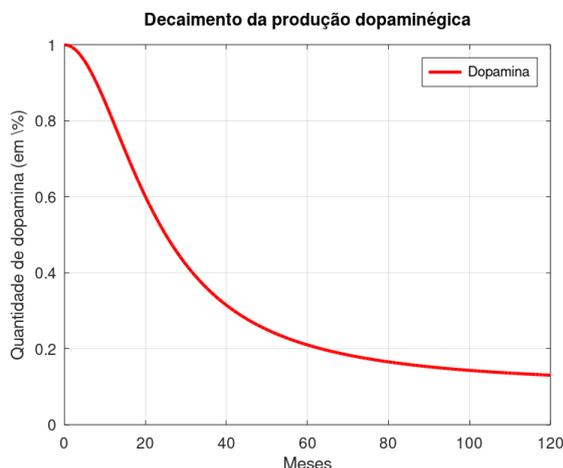


Figura 1: Dinâmica da dopamina.

A partir do segundo gráfico podemos analisar a dinâmica da levodopa. Como já comentado, o corpo humano torna-se dependente de levodopa, o que faz com que a quantidade da mesma se apresente de forma estável no corpo do indivíduo portador de DP, como pode ser visualizado na figura 2. Como esperado, este medicamento apenas será ingerido após o diagnóstico da DP, o que também ocorre por volta de $t \cong 60$ meses. Logo, antes deste instante, a quantidade de levodopa é nula e, após este, a levodopa é introduzida, fazendo com que a dinâmica de aumento e decaimento do medicamento no organismo comece.



Figura 2: Dinâmica da levodopa.

Por fim, a partir do terceiro gráfico disponível na figura 3 é possível observar a dinâmica dos

sintomas de um indivíduo com DP. Note que em $t = 0$ 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 singela. Observamos seu pico mais alto por volta de $t = 60$ meses, o que faz referência à aproximadamente 5 anos, tempo no qual geralmente a doença é diagnosticada e um tratamento é inserido. Na presença de uma terapia, neste caso a levodopa, os sintomas diminuem, como observado na figura 3.

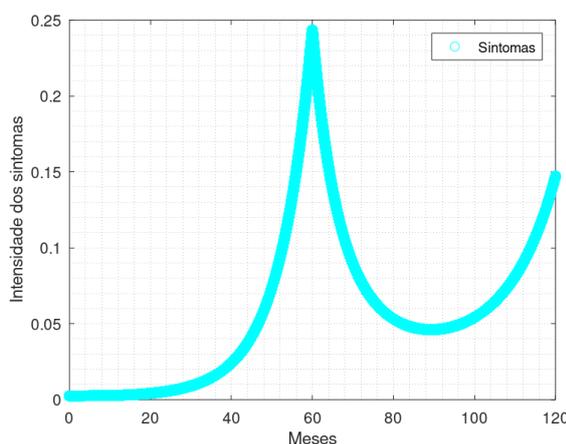


Figura 3: Dinâmica dos Sintomas.

Ainda analisando este gráfico, observa-se que, algum tempo após a redução dos sintomas, estes tornam a evidenciar-se e a crescer novamente. Isso pode ser explicado pela ineficiência da levodopa dado algum tempo de uso. Portanto, vê-se necessário ministrar uma dose mais alta de levodopa 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).

Além desta simulação, outras foram realizadas para analisar o que aconteceria se a levodopa fosse inserida de forma mais tardia ou precoce, em relação ao que via de regra acontece. Estas nos mostram que quão mais cedo a doença for descoberta e a administração de levodopa for feita, mais tempo tal medicamento cumprirá sua função de devolver qualidade de vida ao indivíduo portador, sem perder sua eficácia dentro deste período de 120 meses.

5 Considerações Finais

O trabalho apresentado propõe um modelo matemático para ilustrar a dinâmica dos fatores que influenciam no desenvolvimento da DP. Acreditamos que tal ideia se dá de forma inédita e foi este o maior desafio que se colocou na construção deste texto devido à carência de dados bibliográficos e literários para implementação no modelo.

Como principal objetivo, este trabalho carrega consigo a esperança de descrever matematicamente como pode dar-se a evolução da DP em um 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 analisados 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 realizados através de contatos com a área médica, como Hospitais, Médicos, Pesquisadores e Engenheiros (no caso da Estimulação Cerebral Profunda). Os objetivos visavam avaliar criticamente as sucessivas tentativas de 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 desenvolvidas. Ademais, mesmo com as dificuldades, o modelo obtido conseguiu fazer simulações qualitativas coerentes com aquilo que se esperava a partir das pesquisas realizadas e dos referenciais teóricos escolhidos.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador de mestrado, prof. Dr. João Frederico da Costa Azevedo Meyer (Joni), e à minha coorientadora prof. Dra. Dayse Pastore Haime, por terem me guiado na construção deste. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] A. Andrade et al. “Sinais e Sintomas Motores da Doença de Parkinson. Caracterização, Tratamento e Quantificação”. Em: **Novas Tecnologias Específicas** (2017), pp. 195–228. DOI: 10.13140/RG.2.2.21085.51680.
- [2] R. C. Bassanezi. **Ensino – aprendizagem com modelagem matemática. uma nova estratégia**. São Paulo, Brasil: Editora Contexto, 2002.
- [3] G. L. Diniz. **Equações de Diferenças e Sistemas com Aplicações Biológicas**. Vol. 54. São Paulo, Brasil: SBMAC, 2011.
- [4] J. Massano. “Doença de Parkinson. Atualização Clínica”. Em: **Acta Med Port** 24 (2011), pp. 827–834.
- [5] B. S. F. de Oliveira. “Avaliação da resposta de curta duração da levodopa em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda crônica no núcleo subtalâmico”. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018.
- [6] C. F. M. Souza et al. “A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor. Uma Revisão de Literatura”. Em: **Revista Neurociências** 19 (2011), pp. 718–723. URL: <https://doi.org/10.34024/rnc.2011.v19.8330>.
- [7] H. A. G. Teive. “Etiopatogenia da Doença de Parkinson”. Em: **Revista Neurociências** 13.1 (2005), pp. 201–214. URL: <https://doi.org/10.34024/rnc.2005.v13.8794>.
- [8] A. L. S. Werneck. “Doença de Parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica”. Em: **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto** 9.1 (2010), pp. 1–11. ISSN: 1983-2567.