

## CONTROLE ÓTIMO COMO FERRAMENTA PARA ANÁLISE DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

### OPTIMAL CONTROL AS A TOOL FOR ANALYZING INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Áurea Cristina Pacheco Matos  
Universidade Federal Norte Tocantins  
[aurea.matos@ufnt.edu.br](mailto:aurea.matos@ufnt.edu.br)  
Alvaro Julio Yucra Hancoco  
Universidade Federal Norte Tocantins  
[alvaro.hancoco@ufnt.edu.br](mailto:alvaro.hancoco@ufnt.edu.br)

Comunicado por A. Viana

#### Resumo

As Doenças inflamatórias Intestinais (DII) são alterações resultantes de uma resposta imune anormal no trato gastrointestinal, manifestando sintomas como diarreia, vômitos e dores abdominais. Embora a causa dessas Doenças seja desconhecida, pesquisas destacam a interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais como causadores das DII. Assim, estudos de modelos matemáticos determinados por Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) têm sido realizados para compreender melhor as DII e desenvolver estratégias terapêuticas [12, 13, 16]. Consequentemente, o presente artigo analisa o modelo proposto por [12] usando a Teoria do Controle Ótimo [8, 10, 11], visando identificar abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para o tratamento das DII.

**Palavras-chave:** Doenças inflamatórias Intestinais. Modelos matemáticos. Equações Diferenciais Ordinárias. Controle Ótimo.

#### Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are alterations resulting from an abnormal immune response in the gastrointestinal tract, manifesting symptoms such as diarrhea, vomiting and abdominal pain. Although the cause of these diseases is unknown, research highlights the interaction between genetic, immunological and environmental

factors as causing IBDs. Thus, studies of mathematical models determined by Ordinary Differential Equations (ODEs) have been carried out to better understand IBDs and develop therapeutic strategies [12, 13, 16]. Consequently, this article analyses the model proposed by [12] using Optimal Control Theory [8, 10, 11], with the aim of identifying more effective and personalized therapeutic approaches for the treatment of IBDs.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease. Mathematical models. Ordinary Differential Equations. Optimal Control.

## 1 Introdução

As Doenças inflamatórias Intestinais (DII) causam inflamação em partes do trato gastrointestinal decorrentes de uma reação inadequada do sistema imune de defesa do organismo, proporcionando diversos sintomas para os seus portadores, como diarreia, vômitos, dores abdominais, entre outros ([1], p. 3). Suas principais representantes são a doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU). Embora possuam causa desconhecida, os avanços na pesquisa destacam a interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais na patogênese da doença ([1, 3, 4]). De acordo com a Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP), no Brasil as DII “atingem 13,25 em cada 100 mil habitantes, sendo 53,83% de doença de Crohn e 46,16% de retocolite ulcerativa”.

Devido às suas complexidades, diversas pesquisas já foram realizadas a fim de definir e compreender as DII, especialmente na área das ciências exatas, utilizando modelos matemáticos determinados por Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs). Estes estudos buscam compreender o comportamento dessas Doenças no organismo e a possibilidade de explorar estratégias para controlá-las através de terapias eficazes. A área que propõe essas estratégias é a Teoria do Controle Ótimo [8, 10, 11], que investiga os diversos tipos de tratamento visando controlar a progressão da doença a partir de variáveis de controle.

Com o intuito de contribuir com os estudos sobre o tema em questão, este trabalho busca analisar o modelo matemático das DII proposto por [12] utilizando a Teoria do Controle Ótimo, buscando não apenas compreender melhor a dinâmica das DII, mas também contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais personalizadas e eficazes para os pacientes afetados pela doença.

Desse modo, apresentamos na Seção 2, Doenças inflamatórias Intestinais (DII), trazendo informações sobre a doença, seus principais tipos, tratamentos, entre outros; na Seção 3, O Sistema Imune e a Terapia biológica, enfatizando as relações entre o sistema imunológico e as DII; na seção 4, Conceitos Preliminares, algumas definições e

teoremas essenciais para a análise do modelo matemático proposto; na seção 5, Modelo Matemático para a doença inflamatória Intestinal, a apresentação do modelo estudado; na seção 6, Controle Ótimo do Modelo Matemático, a análise do modelo a partir da Teoria do Controle Ótimo; e na seção 7, Simulação Numérica, buscamos validar, por meio dos métodos numéricos, as soluções do modelo com controle de forma aproximada utilizando o *software* MatLab.

## 2 Doenças inflamatórias Intestinais (DII)

As Doenças inflamatórias Intestinais (DII) são Doenças relacionadas ao processo de inflamação em partes do trato gastrointestinal, possuindo caráter crônico e autoimune, sendo suas principais representantes a doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU). Nos dois casos, o portador apresenta diferentes tipos de sintomas, dentre eles: diarreia crônica, dores abdominais e desnutrição, que podem acometer principalmente o intestino delgado ([1], p. 3).

A DC normalmente se desenvolve em qualquer parte do trato gastrointestinal, podendo apresentar inflamações desde a boca ao ânus, envolvendo todas as camadas do intestino ([4], p. 17063). Seu processo inflamatório acaba desencadeando “desnutrição, diarreia crônica com dor abdominal e demais acometimentos” ([1], p. 3), e em sua fase tardia é comum encontrar fístulas e perda dos movimentos que ajudam na absorção dos nutrientes, chamados de haustações ([1], p. 3). Em contrapartida, a RU apresenta inflamações limitadas à mucosa intestinal, podendo afetar áreas específicas do intestino, como o cólon e o reto ([4], p. 17063), tendo transições de partes do tecido intestinal acometido e partes saudáveis, trazendo consigo um diagnóstico tardio quando apresentados sintomas como diarreia.

Outras anormalidades relacionadas aos sintomas presentes em ambas as Doenças são, por exemplo, as manifestações extraintestinais, das quais desencadeiam desequilíbrio em diversas estruturas do corpo humano como articulações, pele, olhos, entre outras, podendo ser classificadas como imunomediadas ou não. Segundo [1] elas podem ser de curto prazo e muitas vezes acabam sendo associadas à fase de ativação da doença, das quais têm prevalência em torno de “20,1 % na DC e 10,4% na RU” ([1], p. 4).

Por estarem associadas a vários sintomas e formas de manifestação, tanto a DC quanto a RU podem ser diagnosticadas, de forma geral, de acordo com o histórico do paciente (alimentação, sintomas apresentados, entre outros) e os exames laboratoriais. Nos dias atuais, a incidência de portadores de ambas as Doenças vem aumentando, sobretudo em países ocidentalizados, com maior índice no norte da Europa, América

do Norte, Reino Unido e Austrália ([4], p. 17063).

### 3 O Sistema Imune e a Terapia biológica

Devido ao sistema de defesa do corpo humano, ao ficar doente por causa de algum tipo de vírus ou bactéria, o indivíduo acaba apresentando reações em seu organismo para expulsar o causador da doença. Essas reações, na maioria das vezes, ocorrem de acordo com o sistema imune inato, que se caracteriza como a primeira linha de ação do organismo e que, segundo [6], “possui este nome porque o termo inata significa natural, ou seja, que nasce com a pessoa”. Caso o sistema inato não cumpra seu papel e o microrganismo invasor ainda permaneça no corpo, entra em ação o sistema imune adaptativo.

Caracterizado por ser a “segunda linha de ação” do organismo [3], o sistema adaptativo entra em ação para reconhecer o microrganismo invasor e retirá-lo do corpo. Além disso, este sistema faz uma “cópia” das informações do microrganismo para que, numa futura invasão, o corpo possa atacá-lo de maneira eficaz. Essa “cópia” ocorre devido à ação de células específicas, chamadas de células dendríticas, que englobam o microrganismo (ou antígeno), realizam o processamento do antígeno e apresentam para outras células, chamadas de linfócitos T. Essas novas células irão se multiplicar, produzindo milhares de clones “capazes de ajudar na remoção do antígeno” ([3], p. 24). Após este processo de multiplicação, alguns linfócitos T produzem um tipo de proteína que auxilia na passagem de informação para outras células que podem combater o antígeno. Essas proteínas são chamadas de citocinas.

Segundo [3], as citocinas “estimulam células que possuem receptores para ligá-las,” podendo também “aumentar a permeabilidade de capilares sanguíneos no local da reação imune”, gerando uma inflamação “e também estimularem leucócitos que estão circulando no sangue a atravessarem a parede dos vasos sanguíneos e atingirem o local onde estão as substâncias estranhas.”

Devido à permeabilidade dos capilares, acaba-se gerando uma inflamação no local, assim como mencionado anteriormente e, quando temos um grande fluxo dessas células de forma incontrolada, a inflamação se torna exacerbada, ocorrendo normalmente nas DII no trato gastrointestinal. Contudo, a causa da exacerbação ainda é desconhecida ([1], p. 3).

No intuito de refrear este processo inflamatório, diversas pesquisas voltadas para o desenvolvimento de medicamentos tinham como principal objetivo diminuir as inflamações presentes no trato gastrointestinal e os sintomas apresentados pelo paciente. Esses medicamentos (ou tratamentos) podem ser divididos em dois principais tipos: o tratamento convencional e o tratamento biológico.

Esses dois métodos são caracterizados principalmente pela utilização de medicamentos potentes que “atuam no bloqueio ou ativação de diferentes células, receptores e mediadores participantes da cascata inflamatória, visando a interrupção da inflamação e remissão da doença” ([1], p. 28). No tratamento convencional, temos a utilização principalmente de corticosteroides e imunossupressores e, na terapia biológica, a utilização dos biológicos, que reordenam a resposta imunológica evitando novas inflamações.

Em diversas pesquisas realizadas com o intuito de descobrir a causa da doença, foi possível reconhecer que um dos principais causadores da resposta inflamatória são os linfócitos T ativados que, assim como mencionado anteriormente, liberam os mediadores inflamatórios chamados de citocinas, os quais, em excesso, acabam gerando a “perpetuação e amplificação da resposta inflamatória da mucosa intestinal” ([2], p. 34). Um desses mediadores liberados nesse processo é o fator de necrose tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ).

As questões relacionadas ao tratamento e controle das reações decorrentes das Doenças inflamatórias Intestinais (DII) serão abordadas nas seções a seguir.

## 4 Conceitos Preliminares

Para a análise do modelo proposto por [12], é necessário abordar algumas definições e teoremas importantes, como: a definição de Problema de Controle Ótimo (PCO), o Teorema de Picard-Lindelöf e as Condições Necessárias para a Otimalidade de um PCO.

### 4.1 Teorema de Picard-Lindelöf

Para provar a existência e unicidade da solução do modelo apresentado na Seção 5, utilizamos o Teorema de Picard-Lindelöf, enunciado a seguir.

**Teorema 4.1. (Teorema de Picard-Lindelöf)** Sejam  $D \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$  um conjunto aberto,  $f$  uma função definida em  $D$  e com valores em  $\mathbb{R}^n$  tal que  $f(t, y)$  é localmente lipschitziana em relação a  $y$  em  $D$ , e  $(t_0, y_0) \in D$ . Então a solução do problema de valor inicial

$$\begin{aligned}\dot{y} &= f(t, y), \\ y(t_0) &= y_0,\end{aligned}$$

existe e é única num intervalo  $I_\alpha = [t_0 - \alpha, t_0 + \alpha]$ , para algum  $\alpha > 0$ .

**Observação.** Se  $I_a = [t_0 - a, t_0 + a]$  e  $B_b = \{y : \|y - y_0\| \leq b\}$  são tais que  $I_a \times B_b \subset D$ ,  $M$  é o máximo de  $\|f\|$  em  $I_a \times B_b$  e  $L$  é uma constante de Lipschitz de  $f(t, y)$  em relação a  $y$  em  $I_a \times B_b$ , então pode-se tomar  $\alpha = \min\{a, b/M, 1/L\}$ .

**Demonstração:** A prova deste teorema pode ser encontrada em [5], p. 33-34.  $\square$

## 4.2 Problema de Controle Ótimo (PCO)

A Teoria do Controle Ótimo tem por principal objetivo estudar o controle de Sistemas de Equações Diferenciais, intervindo no comportamento desses sistemas para alcançar determinado resultado. Suas aplicações abrangem campos como robótica, lógica de computador, e até mesmo aspectos da natureza. De acordo com [11], “a história dos mecanismos de controle, tanto naturais quanto os elaborados pelo homem, pode ser dividida em diferentes épocas da história da humanidade”, indo desde o Big Bang, passando pela Revolução Industrial e, atualmente, ramificações tão novas como a bioengenharia, que são difíceis de serem avaliadas.

A exploração desta teoria, devido à sua aplicação em sistemas mais complexos, encontra-se difundida em várias esferas do conhecimento humano, inclusive na simulação de sistemas biológicos, como, por exemplo, as Doenças infecciosas, câncer, entre outras Doenças. Estes tipos de Doenças exibem uma gama diversificada de características, tais como o agente causador, o próprio processo de evolução, entre outras.

A Teoria do Controle Ótimo, em conjunto com o Cálculo Variacional, aborda essa diversidade de características, “a fim de obter funções como resultado da otimização dinâmica” ([10], p. 5). Em outras palavras, ao lidar com sistemas que simulam tais Doenças, identificados como Problemas de Controle Ótimo regidos por Equações Diferenciais Ordinárias, o objetivo é reproduzir aspectos que influenciam o avanço dessas Doenças a partir das funções resultantes.

Em [9], a autora ressalta que “as equações diferenciais ordinárias são poderosas representações teóricas de processos de evolução em que a taxa de variação do estado do processo em cada instante  $t$  depende do processo nesse instante”. Compreender o aspecto variacional presente nos modelos matemáticos é fundamental para interpretar a representação da doença em questão, isto é, assimilar as variáveis e parâmetros que definem o modelo da doença com os conceitos de Cálculo Diferencial e Integral conforme abordados por [7] e [15], assim como a definição de Problema de Controle Ótimo e as condições para a otimalidade, conforme [8].

**Definição 4.2.** Um Problema de Controle Ótimo pode ser definido como: encontrar a função de controle Ótimo  $u(t)$  que minimize o funcional

$$J(u) = \int_0^b f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (4.1)$$

sujeito ao sistema

$$\frac{dx}{dt} = g(t, x(t), u(t)), \quad (4.2)$$

com a condição inicial

$$x(0) = x_0, \quad (4.3)$$

em que as funções  $f$  e  $g$  são funções continuamente diferenciais com valores em  $\mathbb{R}^p$ ,  $p =$  número de coordenadas da função vetorial  $x(t)$  diferenciável por partes.

### 4.3 Condições Necessárias para a Otimalidade

Para compreender e verificar as condições necessárias para a otimalidade de um PCO, utilizamos principalmente a referência [8], onde os autores enunciam o seguinte teorema.

**Teorema 4.3.** Se  $(x, u)$  é um minimizador de (4.1) sobre a restrição (4.2) e a condição inicial (4.3), então existe uma função  $\lambda \in C^1[0, b]$  tal que  $(t, x(t), u(t), \lambda(t))$  satisfaz:

- Os sistemas estado e co-estado

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (4.4)$$

$$\frac{d\lambda}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (4.5)$$

- a condição estacionária

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = 0, \quad (4.6)$$

- e a condição de transversalidade

$$\lambda(b) = 0, \quad (4.7)$$

onde o Hamiltoniano  $H$  é definido como

$$H(t, u, x, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda \cdot g(t, x, u). \quad (4.8)$$

## 5 Modelo Matemático para a doença inflamatória Intestinal

Como já mencionado, o sistema imunológico tem como principal objetivo proteger o organismo contra invasores, sejam eles bactérias ou vírus, por meio de uma reação inflamatória que busca remover esses invasores e acaba quando ocorre a remoção ([12], 140). Contudo, quando o indivíduo possui uma DII, o processo inflamatório permanece no organismo, mesmo quando não existe nenhum invasor, e isso decorre em razão do descontrole de substâncias que são importantes para mediar a inflamação, como “a ativação de linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1), a ativação de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) e a liberação de citocinas” ([12], 140). Devido a essas células estarem inteiramente ligadas à resposta imunológica, a exacerbação das citocinas será um dos principais fatores para as DII.

Em razão disso, os autores em [12], buscando de forma objetiva explicar o processo inflamatório nas DII e como as ações das células mencionadas anteriormente auxiliam a perpetuação da inflamação, definem um modelo matemático a partir de três variáveis: as células T nativas ( $N(t)$ ), a concentração das células T de ajuda ( $T(t)$ ), também chamadas de linfócitos T auxiliares, das quais incluem Th1 e Th2, e as citocinas  $S(t)$  secretadas pelos linfócitos T auxiliares. Assim, o modelo é descrito por

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = bN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N \\ \frac{dT}{dt} = \alpha_1 \gamma S N + \alpha_2 c N - \mu_2 T \\ \frac{dS}{dt} = \omega T - \beta N S - \mu_3 S, \end{cases} \quad (5.1)$$

sujeito às condições iniciais

$$N(0) = N_0, T(0) = T_0, S(0) = S_0. \quad (5.2)$$

Cada parâmetro em destaque no modelo acima indica alguma ação das células principais. A descrição de cada um pode ser vista na tabela abaixo.

### 5.1 Prova da Existência e Unicidade da Solução do Modelo

Nesta seção vamos analisar a existência e a unicidade da solução do sistema (5.1) com as condições iniciais (5.2). Seja  $x = (N, T, S)^T$ . Então, esse sistema pode ser escrito da

Tabela 1: Valores dos parâmetros do modelo (5.1).

| Notação    | Descrição do parâmetro                                                    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| $b$        | A taxa de crescimento da célula T nativa/ingênua.                         |
| $K$        | Capacidade de carga.                                                      |
| $\gamma$   | Coefficiente que representa a perda de $N$ devido aos encontros com $S$ . |
| $c$        | A taxa de produção interna para diferenciação de $T$ .                    |
| $\alpha_1$ | A taxa de proliferação e diferenciação em $N$ por $S$ .                   |
| $\alpha_2$ | A taxa de proliferação e diferenciação em $N$ por $c$ .                   |
| $\omega$   | A taxa de produção de $S$ a partir de $T$ .                               |
| $\beta$    | Representa a perda de $S$ devido aos encontros com $N$ .                  |
| $\mu_1$    | A taxa de excreção e eliminação de $N$ .                                  |
| $\mu_2$    | A constante da taxa de mortalidade para $T$ .                             |
| $\mu_3$    | A constante da taxa de mortalidade para as citocinas $S$ .                |

**Fonte:** Adaptado de [12].

seguinte forma:

$$\dot{x} = B_1x + SB_2x + NB_3x, \quad (5.3)$$

$$x(t_0) = x_0 = (N(t_0), T(t_0), S(t_0))^T, \quad (5.4)$$

onde

$$B_1 = \begin{pmatrix} b - c - \mu_1 & 0 & 0 \\ \alpha_2 c & -\mu_2 & 0 \\ 0 & \omega & -\mu_3 \end{pmatrix},$$

$$B_2 = \begin{pmatrix} -\gamma & 0 & 0 \\ \alpha_1 \gamma & 0 & 0 \\ -\beta & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad e \quad B_3 = \begin{pmatrix} \frac{-b}{K} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

**Teorema 5.1.** Existe uma única solução para o sistema (5.1) satisfazendo (5.2).

**Demonstração:** Utilizamos o sistema equivalente (5.3)-(5.4). Para alguns  $r_1, r_2 > 0$ , consideramos o aberto:

$$D = \{(t, x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^3 : |t - t_0| < r_1, ||x - x_0|| < r_2\},$$

e definimos a função  $h : D \rightarrow \mathbb{R}^3$  por

$$h(t, x) = B_1x + SB_2x + NB_3x,$$

para todo  $(t, x) \in D$ .

Sejam  $x_1 = (N_1, T_1, S_1)^T$  e  $x_2 = (N_2, T_2, S_2)^T$  arbitrários, temos

$$\begin{aligned} & \|h(t, x_1) - h(t, x_2)\| \\ &= \|(B_1x_1 + S_1B_2x_1 + N_1B_3x_1) - (B_1x_2 + S_2B_2x_2 + N_2B_3x_2)\| \\ &= \|B_1(x_1 - x_2) + (S_1B_2x_1 - S_2B_2x_2) + (N_1B_3x_1 - N_2B_3x_2)\| \\ &\leq \|B_1(x_1 - x_2)\| + \|S_1B_2x_1 - S_2B_2x_2\| + \|N_1B_3x_1 - N_2B_3x_2\| \\ &\leq \|B_1(x_1 - x_2)\| + |-\gamma(S_1N_1 - S_2N_2)| + |\alpha_1\gamma(S_1N_1 - S_2N_2)| \\ &\quad + |-\beta(S_1N_1 - S_2N_2)| + \left| -\frac{b}{K}(N_1^2 - N_2^2) \right| \\ &\leq \|B_1\|(|N_1 - N_2| + |T_1 - T_2| + |S_1 - S_2|) + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)|S_1N_1 - S_2N_2| \\ &\quad + \frac{b}{K}|N_1^2 - N_2^2| \\ &\leq \|B_1\|(|N_1 - N_2| + |T_1 - T_2| + |S_1 - S_2|) + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)|S_1(N_1 - N_2) + (S_1 - S_2)N_2| \\ &\quad + \frac{b}{K}|N_1 - N_2||N_1 + N_2| \\ &\leq \|B_1\|(|N_1 - N_2| + |T_1 - T_2| + |S_1 - S_2|) \\ &\quad + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)(|S_1||N_1 - N_2| + |N_2||S_1 - S_2|) + \frac{b}{K}|N_1 - N_2||N_1 + N_2| \\ &\leq \left( \|B_1\| + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)|S_1| + \frac{b}{K}|N_1 + N_2| \right) |N_1 - N_2| \\ &\quad + \|B_1\||T_1 - T_2| + (\|B_1\| + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)|N_2|)|S_1 - S_2| \\ &= \Gamma_1|N_1 - N_2| + \Gamma_2|T_1 - T_2| + \Gamma_3|S_1 - S_2| \\ &\leq \Gamma(|N_1 - N_2| + |T_1 - T_2| + |S_1 - S_2|) \\ &\leq \Gamma\|x_1 - x_2\|, \end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned} \|B_1\| &= |b - c - \mu_1| + |\alpha_2c| + |\mu_2| + |\omega| + |\mu_3|, \\ \Gamma_1 &= \|B_1\| + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)|S_1| + \frac{b}{K}|N_1 + N_2|, \\ \Gamma_2 &= \|B_1\|, \\ \Gamma_3 &= \|B_1\| + (\gamma + \alpha_1\gamma + \beta)|N_2| \text{ e} \\ \Gamma &= \max \left\{ \Gamma_1, \Gamma_2, \Gamma_3 \right\}. \end{aligned}$$

Logo a função  $h(t, x)$  é lipschitziana em relação a  $x$  em  $D$ . Portanto, pelo Teorema 4.1, concluímos a demonstração.  $\square$

## 6 Controle Ótimo do Modelo Matemático

No modelo proposto por [12] tem-se três variáveis principais trazidas pelos autores:  $N(t)$ ,  $T(t)$  e  $S(t)$  e, ao analisarmos as ações de cada célula descrita, percebe-se que o que pode estimular o comportamento alterado do sistema imune nas DII é o processo de liberação exacerbada das citocinas inflamatórias. Assim, compreendendo a ação que as citocinas possuem no processo inflamatório, buscou-se complementar a análise feita pelos autores a partir do viés da aplicação do controle no modelo.

Ao aplicarmos o controle ao modelo, priorizamos as duas EDOs relacionadas a essas células representadas pelas funções  $T(t)$  e  $S(t)$ , esse controle será definido pela função  $\sigma$ . A partir disso, o controle teve como principal objetivo diminuir essa exacerbação por meio do produto  $\sigma T$  que pode ser caracterizado principalmente pelo uso de algum medicamento, em específico os utilizados na terapia biológica. Assim, considerando o controle  $\sigma$ , modificamos o modelo (5.1) proposto por [12] e obtemos o seguinte modelo

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = bN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N \\ \frac{dT}{dt} = \alpha_1 \gamma S N + \alpha_2 c N - \mu_2 T - \sigma T \\ \frac{dS}{dt} = \omega T - \beta N S - \mu_3 S + \sigma T, \end{cases} \quad (6.1)$$

equivalente a,

$$\frac{dx}{dt} = A(t, x(t), \sigma(t)).$$

Para realizar a análise matemática do modelo e aplicar controle de forma correta, é necessário considerar o que apresentamos nas seções 4.2 e 4.3. Nesse sentido, compreendemos que, de acordo com a definição de Problema de Controle Ótimo (PCO), ao aplicarmos controle ao sistema (5.1), temos como principal objetivo encontrar a função de controle Ótimo  $\sigma(t)$  que minimize o funcional

$$J(u) = \int_0^a g(t, x(t), \sigma(t)) dt, \quad (6.2)$$

sujeito ao sistema

$$\frac{dx}{dt} = A(t, x(t), \sigma(t)), \quad (6.3)$$

com a condição inicial

$$x(0) = x_0, \quad (6.4)$$

em que as funções  $g$ ,  $A$  e  $x$  satisfazem as mesmas condições da Definição 4.2. Pretendemos determinar o nível ideal de esforço de controle para minimizar a concentração das células  $T$  e o custo da aplicação do controle  $\sigma$ . A fim de objetivarmos essa minimização, definimos o funcional

$$J(u) = \int_0^a PT + \frac{Q}{2}\sigma^2(t)dt,$$

em que  $P$  e  $Q$  são chamados de pesos positivos. Sendo:

- $\frac{Q}{2}\sigma^2(t)$ : custo de aplicar esforço de controle,
- $a$ : a duração dos programas de controle,
- $0 \leq \sigma(t) \leq 1$ .

## 6.1 Condições Necessárias para a Otimalidade do Modelo com Controle

Ao analisarmos as condições necessárias para a otimalidade, definidas no Teorema 4.3, ao considerarmos  $(x, \sigma)$  como um minimizador de (6.2) sobre a restrição (6.3) e a condição inicial (6.4), então o Hamiltoniano  $H$  é definido como

$$\begin{aligned} H(t, x, \sigma, \lambda) &= g(t, x, \sigma) + \lambda \cdot A(t, x, \sigma) \\ &= PT + \frac{Q}{2}\sigma^2(t) + \lambda_1 \left[ bN \left( 1 - \frac{N}{K} \right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N \right] \\ &\quad + \lambda_2 \left[ \alpha_1 \gamma SN + \alpha_2 cN - \mu_2 T - \sigma T \right] \\ &\quad + \lambda_3 \left[ \omega T - \beta NS - \mu_3 S + \sigma T \right]. \end{aligned} \quad (6.5)$$

Assim, as condições necessárias para a otimalidade do modelo são:

- O sistema de estado:

$$x(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x(t), \sigma(t), \lambda(t)),$$

ou

$$\begin{aligned} N(t) &= bN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right) - (\gamma S(t) + c)N(t) - \mu_1 N(t), \\ T(t) &= \alpha_1 \gamma S(t)N(t) + \alpha_2 cN(t) - \mu_2 T(t) - \sigma T(t), \\ S(t) &= \omega T(t) - \beta N(t)S(t) - \mu_3 S(t) + \sigma T(t). \end{aligned}$$

- O sistema de co-estado:

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), \sigma(t), \lambda(t)), \\ \lambda(t) &= \frac{\partial g}{\partial x}(t, x(t), \sigma(t)) + \lambda \frac{\partial A}{\partial x}(t, x(t), \sigma(t)), \\ \lambda_1(a-t) &= \lambda_1(a-t) \left[ b \left(1 - \frac{N(a-t)}{K}\right) + bN(a-t) \left(1 - \frac{1}{K}\right) - (\gamma S(a-t) + c) - \mu_1 \right] \\ &\quad + \lambda_2(a-t) [\alpha_1 \gamma S(a-t) + \alpha_2 c] \\ &\quad + \lambda_3(a-t) [-\beta S(a-t)] \\ \lambda_2(a-t) &= P + \lambda_2(a-t) [-\mu_2 - \sigma] + \lambda_3(a-t) [\omega + \sigma] \\ \lambda_3(a-t) &= \lambda_1(a-t) [-\gamma N(a-t)] + \lambda_2(a-t) [\alpha_1 \gamma N(a-t)] \\ &\quad + \lambda_3(a-t) [-\beta N(a-t) - \mu_3] \end{aligned} \tag{6.6}$$

com as condições iniciais:

$$N(0) = N_0, T(0) = T_0, S(0) = S_0, \lambda_1(a) = 0, \lambda_2(a) = 0, \lambda_3(a) = 0.$$

- A condição estacionária:

$$\frac{\partial H}{\partial \sigma}(t, x(t), \sigma(t), \lambda(t)) = 0,$$

isto é,

$$\frac{\partial g}{\partial \sigma}(t, x, \sigma) + \lambda \frac{\partial A}{\partial \sigma}(t, x, \sigma) = 0.$$

Logo, derivando (6.5), obtemos

$$Q\sigma(t) + \lambda_2(t)(-T(t)) + \lambda_3(t)T(t) = 0.$$

Para encontrar o controle Ótimo, isolamos a função  $\sigma(t)$

$$\sigma(t) = \frac{[\lambda_2(t) - \lambda_3(t)]T(t)}{Q},$$

daqui, o controle Ótimo  $\sigma^*$  é dado por

$$\sigma^*(t) = \frac{[\lambda_2(t) - \lambda_3(t)]T(t)}{Q}.$$

Se  $\sigma(t)$  for substituído por  $\sigma^*(t)$ , então o sistema (6.1) juntamente com o sistema de co-estado (6.6), representa o Problema de Controle Ótimo (PCO) desejado. Nesse sentido, o sistema de otimalidade constitui um problema de valor de contorno de dois pontos.

## 7 Simulação Numérica

Nesta seção, iremos verificar a proposta para o modelo com controle (6.1), apresentado na Seção 6, por meio de simulações numéricas do PCO realizadas no *software* MatLab. Para isso, utilizaremos alguns valores numéricos, conforme a Tabela 2. Esses valores estão de acordo com os dados clínicos disponíveis e apresentados pelos autores em [12], com os valores iniciais  $N(0) = 2790$ ,  $T(0) = 1000$  e  $S(0) = 50$ .

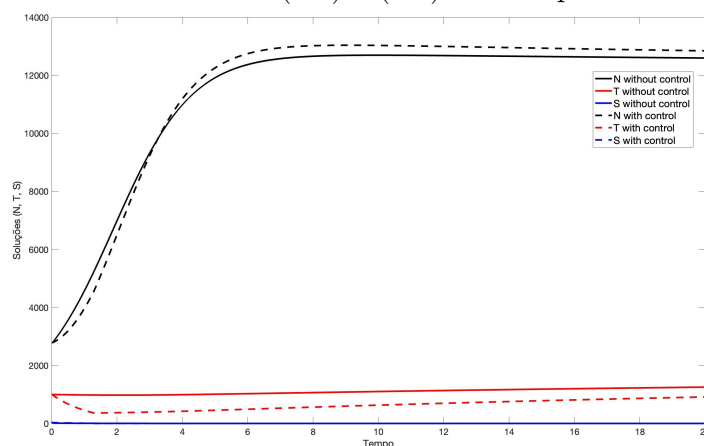
Tabela 2: Valores dos parâmetros do modelo (6.1).

| Parâmetro  | Valor  | Parâmetro  | Valor   |
|------------|--------|------------|---------|
| $b$        | 1      | $K$        | 14600   |
| $\gamma$   | 0.0174 | $c$        | 0.04    |
| $\alpha_1$ | 0.0174 | $\alpha_2$ | 0.1     |
| $\omega$   | 0.5    | $\beta$    | 0.015   |
| $\mu_1$    | 0.04   | $\mu_2$    | 0.04    |
| $\mu_3$    | 0.11   | $\sigma$   | 0.8     |
| $P$        | 1      | $Q$        | 0.00005 |

**Fonte:** Adaptado de [12].

Como explicamos anteriormente, um dos principais causadores para a DII são os níveis elevados das citocinas pró-inflamatórias que, em uma pessoa normal, estariam estabilizados. Em razão disso, na Figura 1, temos a ilustração da dinâmica do modelo sem e com controle, (5.1) e (6.1), respectivamente, e percebemos que existe certa relação entre as citocinas  $S$  e sua ajuda para a diferenciação das células  $T$ , assim como destacam em [12].

Figura 1: dinâmica dos modelos (5.1) e (6.1) com os parâmetros da Tabela 2.



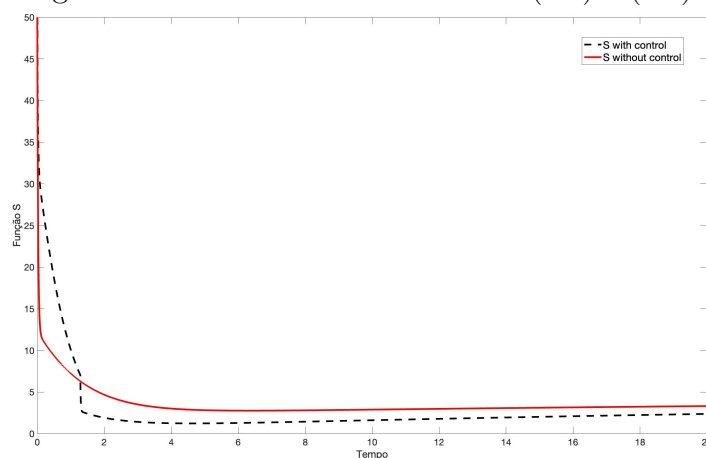
**Fonte:** Arquivo do autor.

Quando nos voltamos para a análise específica das citocinas  $S$ , é perceptível, pela Figura 2 que, diferentemente do comportamento observado no modelo sem controle, as citocinas no modelo com controle decaem e, em razão de suas características inflamatórias, acreditamos que a aplicação deste controle condiz com o esperado.

## 8 Conclusão

Ao buscar compreender as complexidades presentes nas Doenças inflamatórias Intestinais (DII), que se caracterizam como Doenças autoimunes, os fatores que ganham mais destaque são os genéticos, imunológicos e ambientais, que se manifestam como as principais vias para a exacerbação da doença. Com a evolução dos estudos da doença ao longo dos séculos XIX e XX, houve descobertas cruciais que puderam consolidar a doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa como suas principais manifestações e, em razão da ausência de uma cura direta para as DII, surge a necessidade da busca de estratégias de tratamento personalizadas, sempre fundamentadas em análises diagnósticas abrangentes.

Figura 2: dinâmica das citocinas em (5.1) e (6.1).



**Fonte:** Arquivo do autor.

Nesse contexto, as abordagens inovadoras surgem como forma de alcançar os melhores objetivos para tratar as DII, e a Matemática torna-se uma importante aliada, especialmente na aplicação de modelos matemáticos fundamentados em Equações Diferenciais Ordinárias. Na nossa pesquisa, partimos do modelo clássico já conhecido e introduzimos estratégias de controle fundamentadas na Teoria do Controle Ótimo, com o objetivo de modular o processo inflamatório. Com a realização da simulação numérica, foi perceptível que a aplicação do controle reduziu a ação inflamatória das citocinas.

Além disso, com o intuito de aprofundar a interpretação do modelo, analisamos sua sensibilidade a perturbações paramétricas. Conforme apresentado em [12], variações de até ( $\pm 25\%$ ) em determinados parâmetros permitiram avaliar o impacto de cada um sobre a concentração das citocinas  $S$ . O parâmetro  $\omega$ , responsável pela taxa de produção de  $S$  a partir de  $T$ , apresentou maior sensibilidade em comparação aos demais, mostrando seu papel importante na dinâmica da inflamação.

Em relação à viabilidade prática da implementação clínica do controle proposto, é fundamental destacar que sua aplicação exige a transformação do parâmetro de controle  $\sigma(t)$  em protocolos terapêuticos concretos, o que implica em decisões acerca da dosagem, frequência de administração e monitoramento. Para isso, é preciso combinar o modelo matemático com dados clínicos disponíveis, como os níveis de citocinas plasmáticas, o que permite ajustes dinâmicos à terapia. Desse modo, o modelo proposto deve ser entendido como uma estrutura conceitual que pode orientar o desenvolvimento de futuras ferramentas computacionais a fim de ajudar na decisão terapêutica.

No entanto, reconhecemos que o modelo apresenta limitações. Ele considera apenas

um subconjunto das células e mediadores que participam do processo inflamatório, o que resulta em uma visão reduzida da complexidade biológica das DII. Além disso, o controle utilizado foi definido de maneira contínua e idealizada.

Apesar dessas limitações, os resultados obtidos oferecem uma base sólida para compreender como funcionam as terapias que atuam diretamente sobre mediadores inflamatórios, como as terapias biológicas. Assim, a sensibilidade do parâmetro  $\omega$ , combinada com os efeitos observados da aplicação do controle, sugere a viabilidade de criar estratégias terapêuticas específicas e possivelmente personalizadas. Isso poderia não apenas melhorar os tratamentos já existentes, mas também levar à criação de novas abordagens terapêuticas para as DII e, possivelmente, abrir caminho para avanços futuros rumo à remissão prolongada ou até mesmo à cura.

## Referências

- [1] Carvalho, Lanna do C.; et al.: Doenças inflamatórias intestinais: uma abordagem geral. *Rev. Eletrônica Acervo Médico* **2** (2022), e9650.
- [2] Carvalho, Ana Teresa P.: Terapia biológica. *Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto* **11** (2012), no. 4, 33-40.
- [3] Esberard, Barbara C.: Etiopatogenia das Doenças inflamatórias Intestinais. *Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto* **11** (2012), no. 4, 13-16.
- [4] Ferreira, Gabriela S.; de Deus, Matheus H. A.; Antonacci Junior, Edson: Fisiopatologia e etiologias das Doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de literatura. *Braz. J. Health Rev.* **4** (2021), no. 4, 17061-17076.
- [5] Franco, Weverson Clayton da G.: *Teoremas de existência e unicidade de soluções de EDO's e aplicações em modelos epidêmicos*. Monografia (Bacharelado em Matemática), UFAL, Maceió, 2022.
- [6] Lopes, Camila S. M.; Amaral, Fernando C.: *Explorando o sistema imunológico*. Belo Horizonte, 2011.
- [7] Kreyszig, Erwin: *Matemática Superior para Engenharia. Vol. 1*, 9. ed., Editora LTC, Rio de Janeiro, 2008.
- [8] Kheiri, Hossein; Jafari, Mohsen: Optimal control of a fractional-order model for HIV/AIDS epidemic. *Int. J. Biomath.* **11** (2018), no. 6, 1850086.

- [9] Maioli, Gabrielle: *Métodos Numéricos para Equações Diferenciais Ordinárias*. Dissertação (Mestrado em Matemática), UNESP, Rio Claro, 2015.
- [10] Rios Neto, Atair.
- [11] Oechsler, Vanessa: *Controle e Estabilização em Dimensão Finita*. Monografia (Especialização em Matemática), UFSC, Santa Catarina, 2011.
- [12] Park, Anna; Jung, Il Hyo: Mathematical Model of Immune-Mediated Disorder in Inflammatory Bowel Disease. *East Asian Math. J.* **32** (2016), no. 1, 139-152.
- [13] Park, Anna; Kim, Sangil; Jung, Il Hyo; Byun, Jong Hyuk: An immune therapy model for effective treatment on inflammatory bowel disease. *PLoS ONE* **15** (2020), no. 9, e0238918.
- [14] Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP): Maio Roxo: você conhece as Doenças inflamatórias intestinais? On-line, 2019.
- [15] Stewart, James: *Cálculo. Vol. 2*, 8. ed., Cengage Learning (Pioneira Thomson), São Paulo, 2017.
- [16] Lo, Wing-Cheong; Arsenescu, Razvan I.; Friedman, Avner: Mathematical Model of the Roles of T Cells in Inflammatory Bowel Disease. *Bull. Math. Biol.* **75** (2013), 1417-1433.

Recebido em 02 de Julho de 2024  
Revisado em 02 de Julho de 2025  
Aceito em 01 de Novembro de 2025