



UNIVERSIDADE FEDERAL DO NORTE DO TOCANTINS  
CÂMPUS DE ARAGUAÍNA  
CURSO DE LICENCIATURA EM MATEMÁTICA

**ÁUREA CRISTINA PACHECO MATOS**

**ANÁLISE DE UM MODELO MATEMÁTICO PARA A DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL UTILIZANDO CONTROLE ÓTIMO**

ARAGUAÍNA - TO  
2023

**ÁUREA CRISTINA PACHECO MATOS**

**ANÁLISE DE UM MODELO MATEMÁTICO PARA A DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL UTILIZANDO CONTROLE ÓTIMO**

Monografia apresentada ao curso de Licenciatura em Matemática da Universidade Federal do Norte do Tocantins, como requisito parcial para a obtenção de título de Licenciada em Matemática.

Orientador: Prof. Dr. Alvaro Julio Yucra Hanco.

ARAGUAÍNA - TO

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins**

---

M433a Matos, Áurea Cristina Pacheco.  
ANÁLISE DE UM MODELO MATEMÁTICO EPIDEMIOLÓGICO PARA  
A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL UTILIZANDO CONTROLE  
ÓTIMO. / Áurea Cristina Pacheco Matos. – Araguaína, TO, 2023.  
45 f.

Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus  
Universitário de Araguaína - Curso de Matemática, 2023.

Orientador: Alvaro Julio Yucra Hanco

1. Doenças Inflamatórias Intestinais. 2. Modelagem Matemática. 3. Teoria  
do Controle Ótimo. 4. Equações Diferenciais Ordinárias. I. Título

CDD 510

---

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer  
forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte.  
A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184  
do Código Penal.

**Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da  
UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

**ÁUREA CRISTINA PACHECO MATOS**

**ANÁLISE DE UM MODELO MATEMÁTICO PARA A DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL UTILIZANDO CONTROLE ÓTIMO**

Monografia apresentada ao curso de Licenciatura em Matemática da Universidade Federal do Norte do Tocantins, como requisito parcial para a obtenção de título de Licenciada em Matemática.

Orientador: Prof. Dr. Alvaro Julio Yucra Hanco.

Aprovada em: 11 / 12 / 2023 .

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Alvaro Julio Yucra Hanco (orientador)

---

Profa. Dra. Renata Alves da Silva

---

Prof. Dr. José Carlos de Oliveira Junior

À minha mamãe, minha irmã e meu padrasto,  
por quem luto todos os dias.

## AGRADECIMENTOS

Escrever sobre sentimentos nunca foi meu forte mas, ao lembrar minha trajetória enquanto escrevia este trabalho consigo apenas sentir gratidão. Gratidão primeiramente a Deus, por sua infinita bondade.

Gratidão à toda minha família pelo apoio, em especial à minha mãe, Kerlly Regina Santos Pacheco, pela paciência comigo em meus momentos de “surto”, como eu sempre digo pra ela, mas principalmente pelo carinho e pelas palavras de apoio. À minha irmã, Maria Antônia Pacheco Matos, que sempre buscou me alegrar nos meus momentos de tristeza e angústia e que mais entende minhas loucuras. Ao meu padrasto, ou como gosto de chamá-lo, pai postiço, Vidigal Brunio Aguiar, pelo apoio e paciência comigo, e por seu louco igual eu, pois como ele me ensinou “só os loucos sabem”. Amo vocês!

Gratidão ao meu namorado, Álvaro Barbosa Paz de Oliveira, por todo o apoio nos momentos de escrita deste trabalho, pelas palavras de conforto e por sempre acreditar em mim.

Gratidão aos meus amigos Iris Ferreira Moraes, Alisson Sousa Santos da Silva e Wellyson Junior Sousa Ferreira, por sempre me apoiarem e estarem presentes nas minhas conquistas, sem vocês essa trajetória não seria possível, vocês tornam meus dias mais leves.

Gratidão em especial à Iris e ao Alisson, obrigada pelo apoio de vocês desde o início dessa nossa árdua trajetória, três pessoas totalmente diferentes que cruzaram seus caminhos e que permanecem até hoje, obrigada por tudo. Amo vocês demais!

Gratidão às minhas amigas do Ensino Médio, Danielly e Maria Clara e aos meus amigos do fundamental, Milena, Bruna, Guilherme, Mayre, Letícia e Juliana, que apesar dos caminhos distintos, ainda nos apoiamos.

Gratidão aos professores do colegiado, em especial ao meu orientador, Prof. Alvaro Julio Yucra Hancoo, por todo apoio e por sempre acreditar em mim, agradeço imensamente pela paciência ao trabalhar comigo desde a Iniciação Científica, o seu apoio foi fundamental para a realização desta monografia.

Gratidão aos meus professores da banca examinadora, Prof. José Carlos de Oliveira Junior e Profa. Renata Alves da Silva, por aceitarem participar da minha defesa e por terem me apoiado e acolhido nesta minha trajetória.

Gratidão não define tudo o que sinto, mas só por ter vocês em minha já vale tudo pois, parafraseando Charlie Brown Jr, “só o amor constrói pontes indestrutíveis”.

Grandes palavras são necessárias para expressar grandes idéias.

Anne with an E

## RESUMO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), caracterizadas pela resposta autoimune do sistema imunológico no trato gastrointestinal, tem como principais manifestações a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa e apesar de não terem cura, podem ser tratadas com base no diagnóstico do paciente. Estudos ao longo dos séculos XIX e XX revelaram a influência genética, imunológica e ambiental nessas doenças, definindo-as como as conhecemos hoje. Devido à complexidade das DIIs, a presente pesquisa tem como intuito compreender o comportamento da doença a partir de estudo de um modelo matemático com o uso de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) que nos permite modelar e simular o fenômeno da doença. O trabalho analisa o modelo proposto por Park e Jung (2016), utilizando essencialmente do Cálculo Diferencial e Integral para a análise do modelo e da Teoria do Controle Ótimo para adicionar controle a ele, dividindo-se em seções sobre a DII, conceitos preliminares, análise do modelo com e sem controle, e simulação numérica para validar as soluções do modelo.

**Palavras-chave:** Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs). Teoria do Controle Ótimo. Modelagem Matemática.

## ABSTRACT

Inflammatory Bowel Diseases (IBDs), characterized by the autoimmune response of the immune system in the gastrointestinal tract, have Crohn's Disease and Ulcerative Retocolitis as their main manifestations and although they have no cure, they can be treated based on the patient's diagnosis. Studies throughout the 19th and 20th centuries revealed the genetic, immunological and environmental influence on these diseases, defining them as we know them today. Due to the complexity of IBDs, this research aims to understand the behavior of the disease by studying a mathematical model using Ordinary Differential Equations (ODEs) that allows us to mold and simulate the phenomenon of the disease. The work analyzes the model proposed by Park and Jung (2016), essentially using Differential and Integral Calculus to analyze the model and Optimal Control Theory to add control to it, divided into sections on IBD, preliminary concepts, analysis of the model with and without control, and numerical simulation to validate the model's solutions.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Diseases (IBDs). Optimal Control Theory. Mathematical Modeling.

# Lista de Figuras

2.1	Principais diferenças entre a DC e a RU. . . . .	15
2.2	Célula dendrítica apresentando um vírus para um linfócito T, ativando-o. . . . .	18
2.3	Liberação das citocinas e quimiocinas. . . . .	19
5.1	Dinâmica dos modelos (4.1) e (4.3) com os parâmetros da Tabela (5.1). . . . .	42
5.2	Dinâmica das citocinas em (4.1) e (4.3). . . . .	42

# Lista de Tabelas

4.1	Valores dos parâmetros do modelo (4.1). . . . .	31
5.1	Valores dos parâmetros do modelo (4.3). . . . .	41

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Doença Inflamatória Intestinal (DII)</b>	<b>14</b>
2.1	Tipos de DII	14
2.2	Os Primeiros Estudos sobre as DIIs: Um Breve Histórico	16
2.3	O Sistema Imune na DII	17
2.4	Tipos de Tratamentos	19
2.4.1	Tratamento convencional	20
2.4.2	Terapia biológica	20
<b>3</b>	<b>Noções Preliminares</b>	<b>22</b>
3.1	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)	22
3.1.1	Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias (SEDOs)	23
3.1.2	Sistemas de EDO lineares	24
3.2	Teorema de Picard-Lindelöf	24
3.3	Teoria do Controle Ótimo	26
3.3.1	Problema de Controle Ótimo	27
3.3.2	Condições necessárias de otimalidade	27
<b>4</b>	<b>Análise do Modelo Matemático da DII</b>	<b>29</b>
4.1	Modelagem Matemática	29
4.2	Modelo Matemático	30
4.2.1	Análise do modelo matemático sem controle	31
4.2.2	Análise do modelo matemático com controle	34
<b>5</b>	<b>Simulação Numérica</b>	<b>40</b>
5.1	Métodos Numéricos	40
5.2	Simulação	41
<b>6</b>	<b>Considerações Finais</b>	<b>43</b>
	<b>Referências</b>	<b>44</b>

# Capítulo 1

## Introdução

Doenças autoimunes<sup>1</sup> são caracterizadas pela reação contrária do sistema imunológico para com o organismo, podendo se manifestar por meio de diferentes sintomas. Nesse conjunto, as Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) podem ser definidas como doenças autoimunes, caracterizadas principalmente pela inflamação do trato gastrointestinal. Não possuem cura, mas podem ser tratadas de acordo com a análise diagnóstica do portador. Ao longo dos séculos XIX e XX, diversos pesquisadores buscaram compreender e definir as DIIs tendo como principais descobertas o vínculo da genética, do sistema imunológico, do ambiente, entre outros como fatores contribuintes para a ocorrência da doença e sua diferenciação como conhecemos hoje, sendo as principais a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RC).

Em razão da complexidade apresentada pelas características da DII, atualmente, existem diversas pesquisas na área das ciências exatas que estudam o comportamento genético desta doença, propiciando novas formas de entendê-la. É nesse sentido que a aplicação da Matemática torna-se importante instrumento de pesquisa para o desenvolvimento de técnicas de estudo. Essas técnicas surgem em razão do estudo de modelos matemáticos, determinados por Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), com o objetivo principal a simulação do fenômeno que é a doença. É com a Teoria do Controle Ótimo que conseguimos adicionar controle ao modelo matemático visando o refreamento da doença e que proporcione o desenvolvimento de ações que visem a cura ou tratamento.

Com esse intuito, esta pesquisa caracteriza-se essencialmente como bibliográfica, do qual utilizamos principalmente de dissertações, livros e artigos relacionados aos temas principais. De acordo com [24], a pesquisa bibliográfica tem por intuito aprimorar e atualizar conhecimentos a partir de uma investigação de obras já publicadas. Sendo uma metodologia bastante presente no meio acadêmico, ela busca “solucionar, responder ou aprofundar sobre uma indagação no estudo de um fenômeno” [24] (p. 25).

É a partir disso que este presente trabalho tem por principal objetivo analisar o modelo proposto por [21], a partir dos estudos relacionados ao Cálculo Diferencial e Integral

---

<sup>1</sup>Em que o sistema imunológico ataca o próprio organismo.

e a Teoria do Controle Ótimo, buscando aplicar controle a ele. Assim, o trabalho se divide em cinco capítulos: no Capítulo 2, Doença Inflamatória Intestinal, buscamos assimilar algumas informações sobre a doença como, seus principais tipos, um breve histórico, tratamento, entre outros; no Capítulo 3, Noções Preliminares, trouxemos algumas definições e teoremas essenciais para a análise do modelo matemático proposto; no Capítulo 4, Análise do Modelo Matemático da DII, realimos a análise do modelo sem controle e com controle a partir da Teoria do Controle Ótimo; e no Capítulo 5, Simulação Numérica, buscamos validar, por meio dos métodos numéricos, as soluções do modelo de forma aproximada.

Serão trabalhados diversos conteúdos, para isso é necessário um entendimento prévio em campos como Álgebra Linear, Cálculo Diferencial e Integral, Equações Diferenciais Ordinárias e Teoria do Controle Ótimo.

## Capítulo 2

# Doença Inflamatória Intestinal (DII)

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) são doenças autoimunes e crônicas caracterizadas pelo processo inflamatório do trato digestivo, sendo suas principais representantes a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU). Diferentemente das mazelas que decorrem da inflamação intestinal como infecções, apendicite, fármacos e vasculite intestinal, atualmente as DIIs possuem causa desconhecida desenvolvendo no organismo uma reação contrária ao funcionamento do sistema imune de defesa na porção digestiva exposta ([7], p. 3).

Nos dois casos que acometem as DIIs, o indivíduo apresenta diferentes tipos de sintomas, como, por exemplo: diarreia crônica, dores abdominais, desnutrição, entre outros que acometem o intestino delgado ([7], p. 3), podendo levar os portadores a possuírem outras anormalidades, como a diminuição de ferro e vitaminas. Cada caso, apesar das semelhanças de alguns sintomas, apresentam diferentes manifestações nos portadores e, para melhor compreensão dessas diferenças, o próximo tópico trará mais detalhes. Este capítulo teve como principais referências [1, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 22].

### 2.1 Tipos de DII

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) caracterizadas pelo processo inflamatório do intestino, assim como dito anteriormente, possuem duas principais representantes: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU). Ambas apresentam características de inflamação em partes do trato digestivo e, diferentemente de outras doenças do intestino, são de caráter crônico e autoimune.

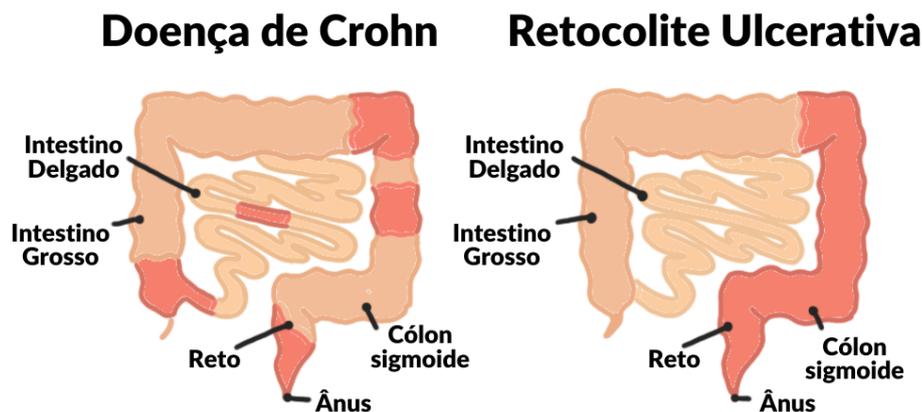
Apesar das semelhanças, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU) apresentam diferentes tipos de sintomas e formas de se manifestar no organismo. A DC caracteriza-se por um processo inflamatório tipicamente descontínuo, podendo ser desenvolvida em qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca ao ânus, envolvendo todas as camadas do intestino ([11], p. 17063). Diferentemente da DC, a RU caracteriza-se por um

processo inflamatório contínuo, limitada à mucosa e à submucosa superficial, afetando áreas específicas do intestino, como o cólon e o reto ([11], p. 17063).

As diferenciações mais específicas da DC e da RU aparecem nas manifestações dos portadores de cada doença. A DC, como já dito anteriormente, possui um processo inflamatório tipicamente descontínuo podendo levar ao desencadeamento de “desnutrição, diarreia crônica com dor abdominal e demais acometimentos” ([7], p. 3), tendo na fase de início da doença algumas lesões intestinais e pseudopólipos<sup>1</sup>. Na fase tardia da DC é comum encontrar fístulas<sup>2</sup> e perda dos movimentos que ajudam na absorção dos nutrientes, chamados de haustrações ([7], p. 3).

Na RU, por estar limitada à mucosa intestinal, “afeta em específico o intestino grosso e reto” ([7], p. 3) tendo lesões contínuas e ascendentes, podendo ter transição de partes do tecido intestinal acometido e partes saudáveis. Os sintomas variam entre diarreia sanguinolenta, febre e, raras vezes, dor abdominal. Sua fase inicial, diferentemente da DC, não apresenta alardes, podendo ser diagnosticada após nove meses quando apresentam sintomas como a diarreia.

Figura 2.1: Principais diferenças entre a DC e a RU.



Fonte: Adaptação de Brasil Escola.

Outras anormalidades presentes em ambas as doenças são, por exemplo, a manifestação de anemia e as manifestações extraintestinais. As manifestações extraintestinais, em específico, têm prevalência em torno de “20,1% na DC e 10,4% na RU é alto indicativo de doença ativa” ([7], p. 4).

Dependendo da porção do intestino acometida, elas podem afetar diversas estruturas do corpo humano como articulações, pele, olhos, via biliar, sistema nervoso central, coração, pulmões, rins, podendo ser classificadas como imunomediadas ou não. Conforme sua classificação, segundo [7], as manifestações podem ser de curto prazo e acabam se associando à ativação da doença, como por exemplo a artrite periférica e as

<sup>1</sup>Pseudopólipos são áreas de crescimento desordenado das células do tecido de um órgão.

<sup>2</sup>Fístula é uma conexão anormal, um canal, entre duas estruturas não normalmente conectadas, como um órgão que se liga a outro órgão, ou um vaso sanguíneo que se liga a uma artéria.

aftas orais, já outras seguem um curso independente, como por exemplo, pioderma gangrenoso (úlceras na pele, comumente em membros inferiores) e a uveíte (inflamação ocular).

No geral, tanto a DC quanto a RU apresentam variados sintomas e formas de manifestação, podendo essas serem diagnosticadas, principalmente, de acordo com o histórico do paciente e os exames laboratoriais. Atualmente, a incidência de portadores da DC e da RU vem aumentando, sobretudo, em países ocidentalizados, com maior índice no norte da Europa, América do Norte, Reino Unido e Austrália ([1], p. 17063).

Como vimos no decorrer do tópico, as duas ocorrências principais das DIIs apresentam diversos tipos de características que divergem uma da outra. Até chegarmos nesses dois tipos esclarecidos, houveram muitas investigações e estudos iniciais que buscavam a origem da DII. Esses serão explicados com mais detalhes no próximo tópico.

## 2.2 Os Primeiros Estudos sobre as DIIs: Um Breve Histórico

A primeira investigação, segundo [1], correspondente ao que hoje se conhece como a Retocolite Ulcerativa (RU), foi realizada por Matthew Baillie em 1773. Mais tarde, diversos outros resultados relacionados à doenças intestinais foram levantados, como a designação feita por Samuel Wilks em 1859, onde ele rotula a doença de um paciente por Retocolite Ulcerativa (RU) e que, nos dias atuais, seria classificada como Doença de Crohn (DC).

A partir desse ponto, buscou-se explicar o aparecimento das DIIs através de agentes transmissíveis, devendo isso ao fato de uma série de casos que relataram a transmissão da DC entre casais ([1], p. 2). Além disso, diversos microrganismos foram supostamente caracterizados como agentes causadores das DIIs, como *Helicobacter hepaticus*, conhecida comumente como *H.pylori*, *Bacteroides necrophorum*, *Bacteroides fragilis*, entre outros. Outra pesquisa que buscou a relação dos agentes transmissíveis com as DIIs ocorreu no ano de 1920, realizada por Jacob Arnold Bagen na Clínica Mayo, onde ele “estudou em profundidade o papel dos *Diplostreptococci*<sup>3</sup> como agentes causadores da RU. Ele encontrou repetidamente *Diplostreptococci* em úlceras retais<sup>4</sup> de pacientes com RU e podia induzir colite em coelhos inoculados com esta bactéria” ([1], p. 2).

Após isso, ao longo de vinte anos, houve suposições de que, devido à diminuição da incidência de doenças infecciosas no mundo ocidental, houve o aumento da ocorrência de doenças alérgicas e doenças que desregulam o sistema imune. Segundo [1] “o sistema imunitário, já não empenhado na defesa contra agentes infecciosos, poderia enfrentar microrganismos comensais, resultando num estado inflamatório inadequado e prolongado”. Essas suposições ficaram conhecidas como “hipótese da higiene”.

<sup>3</sup>São bactérias (germes) que podem ser encontradas normalmente na garganta e na pele de pessoas saudáveis, podendo ocasionar dor de garganta ou infecção cutânea leve.

<sup>4</sup>Derivada de lesões localizadas na mucosa retal ocasionando esforço durante a defecação, uma sensação de evacuação incompleta e, às vezes, a passagem de sangue e muco pelo reto (Manual MSD, 2023).

Outros estudos para justificar o motivo das ocorrências das DIIs, destacado por [22] em 1997, foi “a ingestão dietética de compostos de enxofre como um fator causal da RU” ([1], p. 2-3). A ingestão de alimentos ricos em gorduras, açúcares, refinados e pobres de vegetais, frutas, trigo integral e nozes, bem presente na dieta de estilo ocidental, também caracterizou-se como fator para a causa das DIIs, ocasionando, para o conjunto de microrganismos presentes na microbiota do intestino, desempenharem um papel na promoção de processos inflamatórios, já que eles são “relevantes no desenvolvimento anatômico, fisiológico e imunológico do hospedeiro” ([1] p. 3).

Com o passar do tempo, diversas outras pesquisas foram realizadas para encontrar a causa das DIIs. Uma delas relatou o envolvimento da autoimunidade como uma das justificativas da Retocolite Ulcerativa (RU), sendo este o primeiro artigo a analisar essa relação, desenvolvido por Broberger e Perlmann (1959), como mencionado em [1]. Infelizmente, devido à falta de comprovações, esta suposição foi deixada de lado. Tomou forma apenas quando

[...] estudos populacionais pioneiros confirmaram o aumento da incidência nos familiares (até ao terceiro grau) dos indivíduos afectados [20]. Através de estudos da Associação do Genoma (GWAS), foram descobertos mais de 230 genes associados a um risco acrescido de desenvolver DII, a maioria dos quais partilhados tanto pela DC como pela RU [21]. Notavelmente, a maioria deles codifica proteínas envolvidas na resposta a microrganismos. ([1], p. 2)

Esses genes, associados à maior pretensão do desenvolvimento da DII, assim como mencionado por ([1] p. 2), em sua maioria codificam proteínas envolvidas na resposta a microrganismos, principalmente no reconhecimento bacteriano. Essas proteínas, na DII, apresentam funções contrárias ao seu comportamento usual, podendo alterar o funcionamento do sistema de defesa do organismo na parte intestinal. Assim, para compreender o papel dessas proteínas no desenvolvimento da DII, o próximo tópico irá trazer mais detalhes.

## 2.3 O Sistema Imune na DII

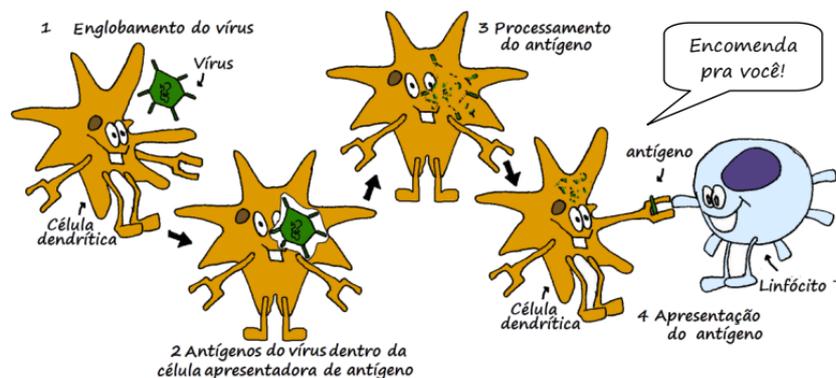
Quando ficamos doentes devido algum tipo de vírus ou bactéria, nosso organismo tende a reagir com o intuito de expulsar esses microrganismos. Para gerar essa reação, existem dois tipos específicos de sistemas imunológicos: o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo. O primeiro, assim como o nome já menciona, está relacionado a resposta inata, ou seja, quando um microrganismo adentra nosso corpo, já terão células específicas esperando-o a fim de retirá-lo do organismo.

Segundo [14] a imunidade inata “é a primeira linha de ação que nosso corpo tem para responder à entrada de um antígeno e possui este nome porque o termo inata significa natural, ou seja, que nasce com a pessoa”. As principais células dessa resposta imune são: os neutrófilos, os macrófagos e as células natural killer (NK). Na DII ativada, a resposta a microrganismos é fraca e resulta “em um menor estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias e a um clareamento bacteriano inadequado” ([10], p. 15).

Já o sistema imune adaptativo está interligado à resposta do nosso organismo quando este já teve contato com um microrganismo específico, diferenciando-se do sistema imune inato, segundo [10], como a “segunda linha de ação” do nosso corpo. Este demanda mais tempo do nosso organismo, proporcionando memória imunológica e tendo como principais células os linfócitos T auxiliares e os linfócitos B.

Quando um indivíduo é infectado e as células do sistema imune inato não conseguem parar a ação do antígeno, o sistema imune adaptativo entra em ação. Para isso, é necessário que um tipo de célula, chamada de célula dendrítica, englobe o antígeno, realize o processamento dessa infecção e passe essas informações para os linfócitos T.

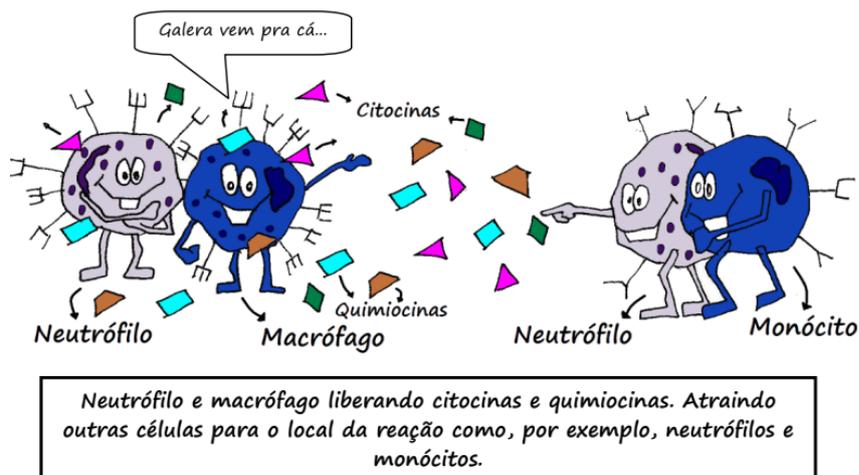
Figura 2.2: Célula dendrítica apresentando um vírus para um linfócito T, ativando-o.



Fonte: [10].

Após a apresentação do antígeno para os linfócitos T, eles iniciam um processo do qual “os linfócitos ficam maiores e começam a se multiplicar produzindo milhões de clones capazes de ajudar na remoção do antígeno” ([10], p. 24). Após essa multiplicação, alguns linfócitos T produzem um tipo de proteína capaz de informar outras células onde combater o antígeno, chamadas de citocinas. Segundo [10] 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”.

Figura 2.3: Liberação das citocinas e quimiocinas.



Fonte: [10].

Na DII, a produção desses anticorpos é aumentada e, por estarem relacionados à liberação de células inflamatórias, as citocinas, ocorre um agravamento do processo inflamatório, gerando inflamações nas paredes intestinais, principalmente pelo fato das citocinas estarem associadas à permeabilidades dos capilares sanguíneos. É a partir disso, com base nas pesquisas realizadas ao longo da história, que conseguimos, atualmente, refrear esse processo inflamatório, por meio de terapias, sejam elas pelo uso de medicamentos, equilíbrio na alimentação ou por processos cirúrgicos.

## 2.4 Tipos de Tratamentos

Como vimos anteriormente, as DIIs atualmente ainda não apresentam cura visto que possuem causa desconhecida. Entretanto, em razão dos estudos realizados para compreender a causa da doença, surgiram diversos métodos que buscavam tratar as DIIs, reduzindo, principalmente, os sintomas e as inflamações dos pacientes.

Esses métodos, em sua maioria, são caracterizados pela utilização de medicamentos potentes que “atuam no bloqueio ou ativação de diferentes células, receptores e mediadores participantes da cascata inflamatória visando à interrupção da inflamação e a remissão da doença” ([13], p. 28). A utilização desses medicamentos dependerá do estado de cada paciente, sendo necessário considerar “a gravidade da doença, a extensão e localização da inflamação, bem como a presença de outras condições médicas” ([17], p. 942). Alguns possuem melhor resposta para a DC e outros para a RU.

Além disso, segundo [17], o tratamento da DII envolve uma abordagem multidisciplinar onde existe a necessidade do paciente, além do uso de medicamentos, ter mudanças no estilo de vida e na dieta, visando a retirada de alimentos inflamatórios, como açúcares e gorduras em excesso. Essa junção amplia melhores resultados para a remissão da doença além de “prevenir

complicações a longo prazo, como obstrução intestinal, perfuração ou câncer colorretal” ([17], p. 942).

Os tipos de medicamentos utilizados para refrear as DIIs normalmente são corticoesteróides, imunossupressores, biológicos e terapias direcionadas ([17], p. 942). Os dois primeiros fazem parte do chamado tratamento convencional e, os biológicos, da chamada terapia biológica. Dependendo do tipo da DII (seja a DC ou RU), da gravidade da inflamação e sintomas (leve, moderada ou grave/acentuada) é necessária a escolha e utilização do tratamento mais adequado.

### **2.4.1 Tratamento convencional**

No Brasil, o tratamento mais utilizado é o convencional. Este tipo de tratamento caracteriza-se pelo uso de medicamentos potentes que atuem na redução da inflamação da doença, onde surge a necessidade de acrescentar “drogas cada vez mais potentes, porém com mais possibilidades de efeitos colaterais, conforme a resposta insuficiente na etapa anterior” ([13], p. 28), sendo eles: os corticosteróides e os imunossupressores (ou imunomoduladores).

Atuando no controle da inflamação da DII, os corticosteróides são administrados de acordo com a gravidade da doença, podendo ser utilizados por via oral ou injetável. Além disso, “são prescritos por um curto período de tempo devido aos efeitos colaterais a longo prazo” ([17], p. 946). Os mais comumente usados são a prednisona, budesonida e a hidrocortisona, dos quais a predominante é a prednisona.

Em relação aos imunossupressores, caracterizados por serem capazes de suprimir o sistema imunológico e reduzir a inflamação na DII, eles são mais utilizados quando o paciente, após a utilização de corticosteróides, apresenta ausência da resposta de melhora ou dependência do medicamento ([13], p. 29). Seus principais representantes são a azatioprina (AZA) e o S-imidazol da 6-mercaptopurina (6-MP).

Esses medicamentos são utilizados em sua maioria quando a doença está em sua fase ativa na forma leve a moderada, onde ambos dependem da prescrição do médico após a avaliação do paciente. Quando a doença está na sua forma grave/acentuada, na maioria das vezes, é necessária a internação e, conforme bateria de exames e análise por parte do médico, cabe a ele designar o uso de corticosteróides, biológicos ou, caso não seja possível diminuir a inflamação por meio desses medicamentos, “pode ser necessária cirurgia para remover a parte afetada do intestino ou tratar complicações como abscessos” ([17] p. 948).

### **2.4.2 Terapia biológica**

Alguns pacientes, após o uso de corticosteróides ou imunossupressores, podem não reagir positivamente ao tratamento ou começam a apresentar dependência desses medicamentos. Para isso, existe outra abordagem farmacológica utilizada para tratar as DIIs, a chamada terapia biológica. Essa terapia tem por objetivo principal induzir a remissão da doença

e proporcionar uma cicatrização da mucosa intestinal, podendo levar “a menores chances de internação e procedimentos cirúrgicos” aos pacientes ([8], p. 33).

Para chegarmos aos atuais tratamentos para a DII, houveram diversas pesquisas relacionadas à fisiopatologia da doença, ou seja, ao estudo da causa e, em um desses estudos descobriu-se que um dos principais causadores da resposta inflamatória do sistema imune são os linfócitos T ativados. Quando estão ativados, essas células liberam mediadores inflamatórios chamados citocinas, dos quais, ativam outros linfócitos e estimulam a produção de outros mediadores, gerando a “perpetuação e amplificação da resposta inflamatória da mucosa intestinal” ([8], p. 34).

Uma das citocinas liberada neste processo é o fator de necrose tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ). Na utilização da terapia biológica tem-se o bloqueio dessa citocina inflamatória proporcionando assim um tratamento mais duradouro. As principais drogas utilizadas para este tipo de terapia são: infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe. “Elas provêm da experiência da sua utilização com a reumatologia (artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática) e a dermatologia (psoríase) que inibem o  $TNF\alpha$ ” ([8], p. 34). Segundo [17]

É importante que o tratamento seja monitorado de perto pelo médico especialista em gastroenterologia e ajustado conforme necessário para garantir o controle adequado da inflamação e minimizar os efeitos colaterais (MAGALHÃES et al., 2023, p. 946).

A terapia biológica torna-se importante por estar associada à diminuição das ações inflamatórias decorrente das citocinas. É a partir de todo esse conhecimento sobre a doença, os tipos e seus tratamentos, em especial a terapia biológica, que o objetivo deste presente trabalho é analisar o modelo matemático proposto por [21], aplicando controle a ele a partir da Teoria do Controle Ótimo. Para isso, no próximo capítulo trazemos algumas noções preliminares essenciais, sendo elas definições e teoremas, para a compreensão do modelo.

# Capítulo 3

## Noções Preliminares

Neste capítulo, abordamos algumas definições, teoremas e resultados que servirão como embasamento teórico para a compreensão dos assuntos subsequentes. Nestas seções iniciais, apresentamos a definição de uma Equação Diferencial Ordinária (EDO), trazendo alguns exemplos básicos, assim como a definição de um Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias (SEDO), a definição de um Problema de Controle Ótimo (PCO) e o teorema de Picard-Lindelöf, sendo estes essenciais para a compreensão do modelo que será apresentado nos tópicos seguintes. Este capítulo foi desenvolvido essencialmente pelas referências [2, 5, 15, 16, 18, 19, 20, 25].

### 3.1 Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)

Como se sabe, modelos matemáticos têm por principal intuito projetar fenômenos por meio de um sistema que possui várias variáveis e, em muitas das vezes, utilizamos as EDOs para a modelação desses fenômenos, principalmente fenômenos de variação. Nesta seção, serão abordados os conceitos elementares sobre Equações Diferenciais Ordinárias, dos quais temos algumas definições e exemplos essenciais para o entendimento deste trabalho.

**Definição 3.1.** Uma Equação Diferencial Ordinária é uma equação que possui derivadas ordinárias de uma ou mais variáveis dependentes em relação a uma única variável independente, sendo uma equação da forma:

$$F(x, y(x), y'(x), \dots, y^{(n)}(x)) = 0, \quad (3.1)$$

onde  $y = y(x)$  é a função incógnita de uma variável e suas derivadas, é chamada de Equação Diferencial Ordinária de ordem  $n$ . Segundo [20], como (3.1) é uma função de  $n + 2$  variáveis, considera-se a hipótese de que o teorema das funções implícitas (pode ser encontrado em [23]) é aplicável e, por meio disso, sempre é possível resolver uma equação diferencial dada na forma

(3.1) de maneira única<sup>1</sup>, para que a derivada mais alta  $y^{(n)}$  se escreva em termos das  $n + 1$  variáveis restantes, a fim de obter,

$$y^n(x) = f(x, y, y', y'', \dots, y^{(n-1)}), \quad (3.2)$$

onde  $f$  é uma função contínua de valores reais, sendo conhecida como **forma normal**.

**Exemplo 3.2.** Considerando uma EDO de segunda ordem homogênea, temos

- $4y'' + 2y' = 0$ .

**Exemplo 3.3.** Considerando uma EDO de segunda ordem não-homogênea, temos

- $y'' + 3y' + 4y = 3x + 2$ .

### 3.1.1 Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias (SEDOs)

**Definição 3.4.** Um sistema de  $n$  Equações Diferenciais Ordinárias com  $n$  funções desconhecidas  $y_1(t) \cdots y_n(t)$  tem a forma [15]

$$y_1' = a_{11}y_1 + a_{12}y_2 + a_{1n}y_n$$

$$y_2' = a_{21}y_1 + a_{22}y_2 + a_{2n}y_n$$

...

$$y_n' = a_{n1}y_1 + a_{n2}y_2 + a_{nn}y_n,$$

ou, simplesmente

$$y_1' = f_1(t, y_1, \dots, y_n)$$

$$y_2' = f_2(t, y_1, \dots, y_n) \quad (3.3)$$

...

$$y_n' = f_n(t, y_1, \dots, y_n),$$

onde, também segundo [15], é possível escrever o sistema (3.3) como uma equação vetorial, introduzindo os vetores-coluna  $y = [y_1, \dots, y_n]^T$  e  $f = [f_1, \dots, f_n]^T$ . Tendo assim a forma

$$y' = f(t, y). \quad (3.4)$$

**Observação 3.5.** Quando só conhecidos os valores iniciais  $y_1(t_0), y_2(t_0), \dots, y_n(t_0)$ . Dizemos que o sistema tem valor inicial ou condição inicial  $y(t_0) = y_0$ .

<sup>1</sup>Argumento descrito pelo Teorema da Existência e Unicidade de uma EDO. Ver [5](Teorema 2.8.1, p. 106)

**Exemplo 3.6.** Consideremos o SEDO homogêneo, onde  $b, k, G, T$  e  $A$  são constantes, temos

$$y'_1 = by_1 + kGy_2 + y_4,$$

$$y'_2 = ky_1 + Ty_2 + Ay_3.$$

### 3.1.2 Sistemas de EDO lineares

**Definição 3.7.** Tratando de sistemas de EDOs lineares, ele terá a forma

$$\begin{aligned} y'_1 &= a_{11}(t)y_1 + a_{12}(t)y_2 + a_{1n}(t)y_n \\ y'_2 &= a_{21}(t)y_1 + a_{22}(t)y_2 + a_{2n}(t)y_n \\ &\dots \\ y'_n &= a_{n1}(t)y_1 + a_{n2}(t)y_2 + a_{nn}(t)y_n, \end{aligned} \tag{3.5}$$

com sua forma vetorial

$$y' = Ay + g, \tag{3.6}$$

onde

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix}, \quad y = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}, \quad g = \begin{bmatrix} g_1 \\ \vdots \\ g_n \end{bmatrix},$$

se  $g = 0$ , o sistema é **homogêneo** e possui a forma de (3.5), dada por:

$$y' = Ay.$$

Caso  $g \neq 0$ , então o sistema (3.6) é chamado de **não-homogêneo**.

**Exemplo 3.8.** Consideremos o SEDO não-homogêneo, onde  $a, b$  e  $K$  são constantes, dado por:

$$\frac{dN}{dx} = (2G - 3Na) - b,$$

$$\frac{dG}{dx} = (3Gk + b^2N) - a.$$

## 3.2 Teorema de Picard-Lindelöf

Para compreendermos o teorema de Picard-Lindelöf, é necessária a abordagem de duas definições primordiais, as quais encontram-se logo abaixo.

**Definição 3.9.** Uma aplicação  $F : U \subset \mathbb{R}^{1+d} \rightarrow \mathbb{R}^m$  é dita **localmente lipschitziana** na

segunda variável  $x \in \mathbb{R}^d$  se para todo  $(t_0, x_0) \in U$ , existem  $C > 0$  e  $\varepsilon > 0$ , tais que

$$\| F(t, x_1) - F(t, x_2) \| \leq C \| x_1 - x_2 \|,$$

para todo  $x_1, x_2 \in B_\varepsilon(x_0) = \{x \in \mathbb{R}^d; \| x - x_0 \| < \varepsilon\}$  e para todo  $t \in B_\varepsilon(t_0)$  em que  $\| x \|$  denota a norma de  $\mathbb{R}^n$  qualquer que seja o natural  $n$ .  $C$  será denominada constante de Lipschitz.

**Exemplo 3.10.** Toda função  $G$  de classe  $C^{1,2}$  é localmente lipschitziana.

**Exemplo 3.11.** Consideremos as funções de classe  $C^1$

- $G(x) = \text{sen}(x)$
- $G(x, y) = \frac{1}{x^2 + y^2}$ .

**Definição 3.12.** Seja  $V$  um espaço vetorial com produto interno. A **norma (ou comprimento)** de um elemento  $v \in V$ , denotada por  $\| v \|$ , é definida por:

$$\| v \| = \sqrt{x^2 + y^2}.$$

E a **distância (ou métrica)** entre dois elementos  $u$  e  $v$  de  $V$ , denotada por  $d(u, v)$ , é definida por:

$$d(u, v) = \| u - v \|.$$

**Exemplo 3.13.** Consideremos o vetor  $v = (1, -2)$ , onde  $v \in V = \mathbb{R}^2$ , a sua norma será dada por:

$$\begin{aligned} \| v \| &= \sqrt{1^2 + (-2)^2} \\ &= \sqrt{5}. \end{aligned}$$

**Exemplo 3.14.** Consideremos os vetores  $v = (3, 8)$  e  $u = (3, 4)$ , onde  $v, u \in V = \mathbb{R}^2$ , a distância entre esses dois vetores é dada por:

$$\begin{aligned} d(u, v) &= \| u - v \| \\ &= \sqrt{(3 - 3)^2 + (8 - 4)^2} \\ &= \sqrt{16} \\ &= 4. \end{aligned}$$

**Definição 3.15.**  $F : U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$  é uma **contração** se existe  $0 \leq \lambda < 1$  tal que

$$d(F(x), F(y)) \leq \lambda d(x, y),$$

para todo  $x, y \in U$ .

---

<sup>2</sup>Uma função é de classe  $C^1$  quando suas derivadas parciais são contínuas.

**Observação:** Algumas literaturas utilizam a notação de derivada  $\dot{y}$ , esta que será utilizada no teorema abaixo.

De acordo com as definições citadas acima, o teorema nos diz que:

**Teorema 3.16. (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  $(t_0, y_0)$ . Então a solução do problema de valor inicial

$$\dot{y} = f(t, y),$$

$$y(t_0) = y_0,$$

existe e é única num intervalo  $I_\alpha = [t_0 - \alpha, t_0 + \alpha]$ , com  $\alpha > 0$ . 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 [12], p. 33-34.  $\square$

### 3.3 Teoria do Controle Ótimo

A Teoria do Controle Ótimo tem por principal objetivo estudar o controle de Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias, intervindo no comportamento desses sistemas para conseguir determinado resultado. Suas aplicações vão desde campos como a robótica, lógica de computador, assim como na própria natureza. De acordo com [20] “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, a 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 outros.

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” ([19], 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 [18], 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 [15] e [25], assim como a definição de Problema de Controle Ótimo e as condições de otimalidade conforme [16].

### 3.3.1 Problema de Controle Ótimo

**Definição 3.17.** Um Problema de Controle Ótimo pode ser definido como um Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias, determinado por uma função  $u(t)$  que consiste em minimizar o funcional<sup>34</sup>

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (3.7)$$

sujeito a

$$\frac{dx}{dt} = g(t, x(t), u(t)), \quad (3.8)$$

com a condição inicial

$$x(t_0) = x_0, \quad (3.9)$$

em que as funções  $f$  e  $g$  são funções continuamente diferenciáveis (isto é, funções cujas derivadas são contínuas),  $x(t)$  é diferenciável por partes.

### 3.3.2 Condições necessárias de otimalidade

Para compreender e verificar as condições necessárias de otimalidade utilizamos principalmente da referência [16], onde os autores enunciam o seguinte teorema.

**Teorema 3.18.** Se  $(x, u)$  é um minimizador de (3.7) sobre a restrição (3.8) e a condição inicial (3.9), então existe uma função  $\lambda \in C^1[0, b]$  tal que a terna  $(t, x(t), u(t), \lambda(t))$  satisfaz:

- Os sistemas estado e co-estado

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (3.10)$$

$$\frac{d\lambda}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x(t), u(t), \lambda(t)), \quad (3.11)$$

<sup>3</sup>Caracterizado para medir a qualidade, de acordo a critérios prefixados, do controle que aplicamos ([20], p. 81).

<sup>4</sup>Funcional é um conceito da Álgebra Linear e Análise Funcional. Denomina-se Funcional a toda função que tem como domínio um espaço vetorial, e como imagem um corpo de escalares tais como o conjunto dos números reais.

- a condição estacionária

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = 0, \quad (3.12)$$

- e a condição de transversalidade

$$\lambda(b) = 0, \quad (3.13)$$

onde o Hamiltoniano  $H$  é definido como

$$H(t, u, x, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda \cdot g(t, x, u). \quad (3.14)$$

As condições necessárias de otimalidade têm grande relevância para a análise do modelo matemático, pois têm por principal intuito encontrar possíveis candidatos para a solução do modelo, diminuindo as chances daqueles candidatos que valem para algumas condições, mas não para todas. Assim, a partir do teorema de Picard-Lindelöf e das condições necessárias de otimalidade, no próximo capítulo iremos realizar essa análise matemática do modelo, verificando a existência e unicidade da solução e, posteriormente, realizar algumas simulações numéricas.

# Capítulo 4

## Análise do Modelo Matemático da DII

Neste capítulo, abordamos alguns conceitos que julgamos necessários para a compreensão deste trabalho, dos quais trataremos de forma sucinta o que é a Modelagem Matemática e sua importância enquanto área que utiliza da Matemática Aplicada para a simulação de diferentes fenômenos presentes tanto no social, cultural ou na natureza, além disso apresentar e realizar a análise do modelo matemático da DII sem e com controle. A partir disso, este capítulo tem por principais referências [3, 4, 9, 21].

### 4.1 Modelagem Matemática

Na maioria das aulas de Matemática, vários alunos levantam o seguinte questionamento: “quando vamos usar isso na vida real?”. Quando analisamos este questionamento, conseguimos relacionar a utilização dos conceitos matemáticos no cotidiano a partir do que chamamos de Matemática Aplicada. Esta tem por principal objetivo explicar fenômenos da natureza e da sociedade num geral e, apesar das discordâncias com relação à sua importância, existe uma necessidade de compreender os fenômenos de forma geral, principalmente para contribuições futuras.

Em consonância com a aplicação da Matemática, existem alguns métodos que nos auxiliam no processo de explicar esses fenômenos, como por exemplo a Modelagem Matemática que, de acordo com [3], “consiste na arte de transformar problemas da realidade em problemas matemáticos e resolvê-los, interpretando suas soluções na linguagem do mundo real”. Com a Modelagem Matemática, podemos utilizá-la tanto como método científico quanto como ferramenta de estratégia para o ensino e aprendizagem da Matemática nas escolas da Educação Básica. Ela proporciona, de forma geral, assim como afirma [4], diversos benefícios

- Pode estimular novas ideias e técnicas de experimentais;
- Pode dar informações em diferentes aspectos dos inicialmente previstos;
- Pode ser um método para se fazer interpolações, extrapolações e previsões;
- Pode sugerir prioridades de aplicação de recursos e pesquisas e eventuais tomadas de decisão;
- Pode preencher lacunas onde existe falta de dados experimentais;
- Pode servir como recurso para melhor entendimento da realidade [4].

Podemos notar que a Modelagem Matemática pode ser utilizada de diversas maneiras, assim como em diversas áreas do conhecimento, como por exemplo, a Economia, Ciências Sociais e, em específico a Biologia. Ao tratarmos da modelagem de fenômenos biológicos, existem diversas pesquisas voltadas para a modulação destes, com destaque para a modulação de diversas doenças, como por exemplo, as infecciosas e o câncer, na qual os modelos matemáticos tem por principal intuito a caracterização ou descrição da doença, podendo deduzir novas descobertas com relação à doença ou até mesmo formas de tratamento.

## 4.2 Modelo Matemático

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), como já mencionado anteriormente, são doenças que podem ocorrer no trato digestivo associadas à inflamação causada principalmente em razão da reação contrária do sistema imunológico. Como se sabe, o sistema imunológico tem por seu principal papel proteger o organismo contra invasores, a exemplo das bactérias e vírus e, nesse processo de proteger o indivíduo temos a ocorrência de uma reação inflamatório que, ao cumprimento da remoção desses invasores, desaparece ([21], 140).

Em contrapartida, quando o indivíduo possui DII, este processo inflamatório permanece em razão do descontrole de substâncias que irão mediar essa 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” ([21], 140). Quando tratamos das células T nativas (ou ingênuas), podemos dividi-las em dois subconjuntos (Th1 e Th2) que, de acordo com [21], são “comumente definidos pelas citocinas que secretam”. Por essas células estarem inteiramente associadas à resposta imunológica a superexpressão dessas citocinas serão os principais fatores para as DIIs.

Posto isso, [21], buscando de forma objetiva usar dessas informações e de outros modelos que descrevam as ações dessas células na DII, definem o modelo a partir de três variáveis principais: 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 secretadas pelos linfócitos T auxiliares, denotado por  $S(t)$ . Assim, o modelo é descrito por

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = bN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N \\ \frac{dT}{dt} = \alpha_1 \gamma S N + \alpha_2 c N - \mu_2 T \\ \frac{dS}{dt} = \omega T - \beta N S - \mu_3 S, \end{cases} \quad (4.1)$$

equivalentemente a,

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

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

Tabela 4.1: Valores dos parâmetros do modelo (4.1).

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 $S$ .
$c$	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 $N$ .
$\mu_1$	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 [21].

### 4.2.1 Análise do modelo matemático sem controle

Para realizar a análise do modelo matemático proposto por [21], utilizamos principalmente das definições e teoremas mencionados no capítulo anterior. O modelo sem controle, composto pelas três variáveis principais  $N(t)$ ,  $T(t)$  e  $S(t)$ , definido em (4.1). Assim, sejam as funções  $f_1(t, x)$ ,  $f_2(t, x)$  e  $f_3(t, x)$ , com  $x(t) = (N(t), T(t), S(t))$ , definidas por

$$\begin{aligned} f_1(t, x) &= bN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N, \\ f_2(t, x) &= \alpha_1 \gamma S N + \alpha_2 c N - \mu_2 T, \\ f_3(t, x) &= \omega T - \beta N S - \mu_3 S. \end{aligned}$$

e  $f(t, x)$  a função definida como

$$f(t, x) = (f_1, f_2, f_3)^T. \quad (4.2)$$

Usaremos o Teorema de Picard-Lindelöf (3.16), para provar a existência e unicidade da solução do modelo definido por (4.1).

**Demonstração:** Dado que  $f_1, f_2, f_3 \geq 0$ , de (4.2) consideremos as funções  $f(t, x)$  e  $f(t, y)$  cuja a norma da soma está definida por

$$\begin{aligned} \| f(t, x) \| &= |f_1(t, x)| + |f_2(t, x)| + |f_3(t, x)| \\ &= f_1(t, x) + f_2(t, x) + f_3(t, x), \end{aligned}$$

e analogamente,

$$\| f(t, y) \| = f_1(t, y) + f_2(t, y) + f_3(t, y).$$

Definimos

$$x(t) = (N_x(t), T_x(t), S_x(t)),$$

$$y(t) = (N_y(t), T_y(t), S_y(t)),$$

logo,

$$\begin{aligned} \| f(t, x) - f(t, y) \| &= \| (f_1(t, x), f_2(t, x), f_3(t, x)) - (f_1(t, y), f_2(t, y), f_3(t, y)) \| \\ &= \| (f_1(t, x) - f_1(t, y), f_2(t, x) - f_2(t, y), f_3(t, x) - f_3(t, y)) \|, \end{aligned}$$

usando a norma da soma, temos

$$\| f(t, x) - f(t, y) \| = |f_1(t, x) - f_1(t, y)| + |f_2(t, x) - f_2(t, y)| + |f_3(t, x) - f_3(t, y)|.$$

Como  $f_1, f_2, f_3 \geq 0$ , segue que

$$\| f(t, x) - f(t, y) \| = [f_1(t, x) + f_2(t, x) + f_3(t, x)] - [f_1(t, y) + f_2(t, y) + f_3(t, y)],$$

substituindo cada função coordenada  $f_i$ , com  $i = 1, 2, 3$ , temos

$$\begin{aligned} \| f(t, x) - f(t, y) \| &= \left[ bN_x \left( 1 - \frac{N_x}{K} \right) - \left( \gamma S_x + c \right) N_x - \mu_1 N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x + \alpha_2 c N_x \right. \\ &\quad \left. - \mu_2 T_x + \omega T_x - \beta N_x S_x - \mu_3 S_x \right] - \left[ bN_y \left( 1 - \frac{N_y}{K} \right) - \left( \gamma S_y + c \right) N_y \right. \\ &\quad \left. - \mu_1 N_y + \alpha_1 \gamma S_y N_y + \alpha_2 c N_y - \mu_2 T_y + \omega T_y - \beta N_y S_y - \mu_3 S_y \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= bN_x \left(1 - \frac{N_x}{K}\right) - \left(\gamma S_x + c\right) N_x - \mu_1 N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x + \alpha_2 c N_x \\
&\quad - \mu_2 T_x + \omega T_x - \beta N_x S_x - \mu_3 S_x - bN_y \left(1 - \frac{N_y}{K}\right) + \left(\gamma S_y + c\right) N_y \\
&\quad + \mu_1 N_y - \alpha_1 \gamma S_y N_y - \alpha_2 c N_y + \mu_2 T_y - \omega T_y + \beta N_y S_y + \mu_3 S_y \\
&= bN_x - \frac{bN_x^2}{K} - \gamma S_x N_x - cN_x - \mu_1 N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x + \alpha_2 c N_x \\
&\quad - \mu_2 T_x + \omega T_x - \beta N_x S_x - \mu_3 S_x - bN_y + \frac{bN_y^2}{K} + \gamma S_y N_y + cN_y \\
&\quad + \mu_1 N_y - \alpha_1 \gamma S_y N_y - \alpha_2 c N_y + \mu_2 T_y - \omega T_y + \beta N_y S_y + \mu_3 S_y \\
&= bN_x - cN_x - \mu_1 N_x + \alpha_2 c N_x - \gamma S_x N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x - \beta N_x S_x \\
&\quad - \mu_3 S_x - \mu_2 T_x + \omega T_x - \frac{bN_x^2}{K} - bN_y + cN_y + \mu_1 N_y - \alpha_2 c N_y \\
&\quad + \gamma S_y N_y - \alpha_1 \gamma S_y N_y + \beta N_y S_y + \mu_3 S_y + \mu_2 T_y - \omega T_y + \frac{bN_y^2}{K} \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x \cdot (\alpha_1 \gamma N_x - \gamma N_x - \beta N_x) - S_y \cdot (\alpha_1 \gamma N_y - \gamma N_y - \beta N_y) \\
&\quad + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x \cdot [N_x \cdot (\alpha_1 \gamma - \gamma - \beta)] - S_y \cdot [N_y (\alpha_1 \gamma - \gamma - \beta)] \\
&\quad + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x \cdot N_x \cdot \Gamma - S_y \cdot N_y \cdot \Gamma + S_x \cdot N_y \cdot \Gamma - S_x \cdot N_y \cdot \Gamma \\
&\quad + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x (N_x - N_y) \cdot \Gamma + N_y (S_x - S_y) \cdot \Gamma + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) \\
&\quad - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= (N_x - N_y) \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) + S_x (N_x - N_y) \cdot \Gamma + N_y (S_x - S_y) \cdot \Gamma \\
&\quad + (T_x - T_y) \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x - N_y) \cdot (N_x - N_y).
\end{aligned}$$

Aplicando a desigualdade triangular

$$\begin{aligned}
\| f(t, x) - f(t, y) \| &\leq |(N_x - N_y)| \cdot (|b - c - \mu_1 + \alpha_2 c| + |S_x| \cdot \Gamma + \frac{b}{K} \cdot |N_x + N_y|) \\
&\quad + |S_x - S_y| (|N_y| \cdot \Gamma + \mu_3) + |T_x - T_y| \cdot |\omega - \mu_2| \\
&\leq L \cdot (|N_x - N_y| + |S_x - S_y| + |T_x - T_y|) \\
&\leq L \cdot \| x(t) - y(t) \|,
\end{aligned}$$

onde  $\Gamma = (\alpha_1\gamma - \gamma - \beta)$ ,  $L_1 = |b - c - \mu_1 + \alpha_2c| + |S_x|\Gamma + \frac{b}{K}|N_x + N_y|$ ,  $L_2 = |N_y|\Gamma + \mu_3$ ,  $L_3 = |\omega - \mu_2|$  e  $L = \max\{L_1, L_2, L_3\}$ . Assim, provamos a existência e a unicidade da solução para o modelo sem controle.  $\square$

## 4.2.2 Análise do modelo matemático com controle

Nesta subseção, temos como principal objetivo realizar a análise do modelo com controle. Contudo, para realizar esta análise existiu a necessidade inicial de que levantássemos o seguinte questionamento: “onde e como aplicamos o controle?”.

No modelo proposto por [21], temos, assim como é mencionado em (4.1), três variáveis principais que descrevem a doença ( $N(t)$ ,  $T(t)$  e  $S(t)$ ). Quando retornarmos às ações de cada célula descrita no modelo matemático por essas três variáveis, percebemos que o momento do qual temos maior influência dessas células, que possam estimular o comportamento alterado do sistema imune na DII, se enquadra no processo de liberação das citocinas inflamatórias (representadas pela função  $S(t)$ ) por meio das células T (representadas pela função  $T(t)$ ), em específico às exacerbações dessas citocinas na doença, assim como descreve a literatura.

É a partir disso que ao adicionarmos controle ao modelo, priorizamos as duas EDOs relacionadas a essas células representadas pelas funções  $T(t)$  e  $S(t)$ , sendo esse novo controle definido pela função  $\sigma$ . Em consonância com isso, nosso controle teve como principal objetivo diminuir essa exacerbação por meio do produto  $\sigma T$ . Assim, definimos o modelo com controle através do seguinte sistema

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = bN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N \\ \frac{dT}{dt} = \alpha_1\gamma SN + \alpha_2cN - \mu_2 T - \sigma T \\ \frac{dS}{dt} = \omega T - \beta NS - \mu_3 S + \sigma T, \end{cases} \quad (4.3)$$

equivalentemente a,

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

Assim, para fazer a análise matemática do modelo é necessário saber que, quando aplicamos controle a um modelo matemático, existem algumas definições e condições necessárias importantes para esta análise.

De acordo com a definição de Problema de Controle Ótimo, definido em (3.17), ao aplicarmos controle a um SEDO, temos como principal intuito minimizar o funcional por meio da função, em nosso caso,  $\sigma(t)$ , sendo esse funcional, para o modelo com controle, definido como

$$J(u) = \int_0^a g(t, x(t), \sigma(t)) dt, \quad (4.4)$$

sujeito a

$$\frac{dx}{dt} = A(t, x(t), \sigma(t)), \quad (4.5)$$

com a condição inicial

$$x(t_0) = x_0, \quad (4.6)$$

em que as funções  $g$  e  $A$  são funções continuamente diferenciáveis,  $x(t)$  é diferenciável por partes. A fim de objetivarmos o funcional, definimos

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

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,
- $0 \leq \sigma(t) \leq 1$ .

Em consonância, ao analisarmos as condições necessárias de otimalidade, definidas no Teorema (3.18), ao considerarmos  $(x, \sigma)$  como um minimizador de (4.4) sobre a restrição (4.5) e a condição inicial (4.6), então o Hamiltoniano  $H$  é definido como

$$\begin{aligned} H(t, x, \sigma, \lambda) &= g(t, x, \sigma) + \lambda \cdot A(t, x, \sigma) \\ &= PT + \frac{Q}{2} \sigma^2(t) + \lambda_1 \left[ bN \left( 1 - \frac{N}{K} \right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N \right] \\ &\quad + \lambda_2 \left[ \alpha_1 \gamma S N + \alpha_2 c N - \mu_2 T - \sigma T \right] \\ &\quad + \lambda_3 \left[ \omega T - \beta N S - \mu_3 S + \sigma T \right]. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Assim, as condições necessárias de otimalidade do modelo são:

- O sistema de estado:

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

- O sistema de co-estado:

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

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

$$\begin{aligned} \lambda_1(a-t) &= \lambda_1(a-t) \left[ b \left( 1 - \frac{N(a-t)}{K} \right) + bN(a-t) \left( 1 - \frac{1}{K} \right) - \left( \gamma S(a-t) + c \right) - \mu_1 \right] \\ &\quad + \lambda_2(a-t) \left[ \alpha_1 \gamma S(a-t) + \alpha_2 c \right] \\ &\quad + \lambda_3(a-t) \left[ -\beta S(a-t) \right] \end{aligned}$$

$$\lambda_2(a-t) = P + \lambda_2(a-t) [-\mu_2 - \sigma] + \lambda_3(a-t) [\omega + \sigma]$$

$$\lambda_3(a-t) = \lambda_1(a-t) [-\gamma N(a-t)] + \lambda_2(a-t) [\alpha_1 \gamma N(a-t)] + \lambda_3(a-t) [-\beta N(a-t) - \mu_3]$$

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 (4.7), 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

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

Tendo o funcional e as condições necessárias de otimalidade para um PCO, iniciaremos a análise do modelo com controle. Para isso, da mesma forma que o modelo clássico, sejam as

funções  $f_1(t, x)$ ,  $f_2(t, x)$  e  $f_3(t, x)$  definidas como

$$\begin{aligned} f_1(t, x) &= bN \left(1 - \frac{N}{K}\right) - (\gamma S + c)N - \mu_1 N, \\ f_2(t, x) &= \alpha_1 \gamma S N + \alpha_2 c N - \mu_2 T, \\ f_3(t, x) &= \omega T - \beta N S - \mu_3 S. \end{aligned}$$

e  $f(t, x)$  a função definida como

$$f(t, x) = (f_1, f_2, f_3)^T.$$

Usaremos o Teorema de Picard-Lindelöf (3.16), para provar a existência e unicidade da solução do modelo definido por (4.3).

**Demonstração:** Como  $f_1, f_2, f_3 \geq 0$ , consideremos as funções  $f(t, x)$  e  $f(t, y)$  cuja a norma da soma está definida por

$$\begin{aligned} \| f(t, x) \| &= |f_1(t, x)| + |f_2(t, x)| + |f_3(t, x)| \\ &= f_1(t, x) + f_2(t, x) + f_3(t, x), \end{aligned}$$

e analogamente,

$$\| f(t, y) \| = f_1(t, y) + f_2(t, y) + f_3(t, y).$$

Para identificar as funções  $x$  e  $y$ , definimos

$$x(t) = (N_x(t), T_x(t), S_x(t)),$$

$$y(t) = (N_y(t), T_y(t), S_y(t)).$$

Assim,

$$\begin{aligned} \| f(t, x) - f(t, y) \| &= \| (f_1(t, x), f_2(t, x), f_3(t, x)) - (f_1(t, y), f_2(t, y), f_3(t, y)) \| \\ &= \| (f_1(t, x) - f_1(t, y), f_2(t, x) - f_2(t, y), f_3(t, x) - f_3(t, y)) \|, \end{aligned}$$

usando a norma da soma, temos

$$\| f(t, x) - f(t, y) \| = |f_1(t, x) - f_1(t, y)| + |f_2(t, x) - f_2(t, y)| + |f_3(t, x) - f_3(t, y)|,$$

como  $f_1, f_2, f_3 \geq 0$ , segue que

$$\| f(t, x) - f(t, y) \| = [f_1(t, x) + f_2(t, x) + f_3(t, x)] - [f_1(t, y) + f_2(t, y) + f_3(t, y)],$$

substituindo cada função coordenada  $f_i$ , com  $i = 1, 2, 3$ , temos

$$\begin{aligned}
f(t, x) - f(t, y) &= \left[ bN_x \left( 1 - \frac{N_x}{K} \right) - \left( \gamma S_x + c \right) N_x - \mu_1 N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x + \alpha_2 c N_x \right. \\
&\quad \left. - \mu_2 T_x + \sigma T_x + \omega T_x - \beta N_x S_x - \mu_3 S_x - \sigma T_x \right] - \left[ bN_y \left( 1 - \frac{N_y}{K} \right) \right. \\
&\quad \left. - \left( \gamma S_y + c \right) N_y - \mu_1 N_y + \alpha_1 \gamma S_y N_y + \alpha_2 c N_y - \mu_2 T_y + \sigma T_y \right. \\
&\quad \left. + \omega T_y - \beta N_y S_y - \mu_3 S_y - \sigma T_y \right] \\
&= bN_x - \frac{bN_x^2}{K} - \gamma S_x N_x - cN_x - \mu_1 N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x + \alpha_2 c N_x \\
&\quad - \mu_2 T_x + \sigma T_x + \omega T_x - \beta N_x S_x - \mu_3 S_x - \sigma T_x - bN_y - \frac{bN_y^2}{K} \\
&\quad + \gamma S_y N_y - cN_y + \mu_1 N_y - \alpha_1 \gamma S_y N_y - \alpha_2 c N_y + \mu_2 T_y - \sigma T_y \\
&\quad - \omega T_y + \beta N_y S_y + \mu_3 S_y + \sigma T_y \\
&= bN_x - cN_x - \mu_1 N_x + \alpha_2 c N_x - \gamma S_x N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x - \beta N_x S_x \\
&\quad - \mu_3 S_x - \mu_2 T_x + \omega T_x + \sigma T_x - \sigma T_x - \frac{bN_x^2}{K} - bN_y + cN_y \\
&\quad + \mu_1 N_y - \alpha_2 c N_y + \gamma S_y N_y - \alpha_1 \gamma S_y N_y + \beta N_y S_y + \mu_3 S_y \\
&\quad + \mu_2 T_y - \omega T_y - \sigma T_y + \sigma T_y + \frac{bN_y^2}{K} \\
&= bN_x - cN_x - \mu_1 N_x + \alpha_2 c N_x - \gamma S_x N_x + \alpha_1 \gamma S_x N_x - \beta N_x S_x \\
&\quad - \mu_3 S_x - \mu_2 T_x + \omega T_x - \frac{bN_x^2}{K} - bN_y + cN_y + \mu_1 N_y - \alpha_2 c N_y \\
&\quad + \gamma S_y N_y - \alpha_1 \gamma S_y N_y + \beta N_y S_y + \mu_3 S_y + \mu_2 T_y - \omega T_y + \frac{bN_y^2}{K} \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x \cdot (\alpha_1 \gamma N_x - \gamma N_x - \beta N_x) - S_y \cdot (\alpha_1 \gamma N_y - \gamma N_y - \beta N_y) \\
&\quad + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x \cdot [N_x(\alpha_1 \gamma - \gamma - \beta)] - S_y \cdot [N_y(\alpha_1 \gamma - \gamma - \beta)] \\
&\quad + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x \cdot N_x \cdot \Gamma - S_y \cdot N_y \cdot \Gamma + S_x \cdot N_y \cdot \Gamma - S_x \cdot N_y \cdot \Gamma \\
&\quad + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= N_x \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) - N_y \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) \\
&\quad + S_x(N_x - N_y) \cdot \Gamma + N_y(S_x - S_y) \cdot \Gamma + T_x \cdot (\omega - \mu_2) - T_y \cdot (\omega - \mu_2) \\
&\quad - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x^2 - N_y^2) \\
&= (N_x - N_y) \cdot (b - c - \mu_1 + \alpha_2 c) + S_x(N_x - N_y) \cdot \Gamma + N_y(S_x - S_y) \cdot \Gamma \\
&\quad + (T_x - T_y) \cdot (\omega - \mu_2) - \mu_3 \cdot (S_x - S_y) - \frac{b}{K} \cdot (N_x - N_y) \cdot (N_x + N_y).
\end{aligned}$$

A partir deste ponto, a prova da existência e unicidade da solução para o modelo com controle assemelha-se à prova para o modelo sem controle. Portanto, para algum  $L = \max\{L_1, L_2, L_3\}$ , vale que:

$$\| f(t, x) - f(t, y) \| \leq L \cdot \| x(t) - y(t) \| .$$

□

# Capítulo 5

## Simulação Numérica

Neste capítulo, tratamos de forma sucinta o que são as Simulações Numéricas, em específico os Métodos Numéricos, trazendo de forma breve sua construção e utilização ao longo da história, assim como sua importância para a análise de diferentes fenômenos e, ao final, a simulação do modelo proposto por [21] com controle. A partir disso, este capítulo tem por principal referência [18, 21].

### 5.1 Métodos Numéricos

Quando trabalhamos com a modelagem de fenômenos, sejam eles naturais, físicos, da economia, engenharia ou medicina, frequentemente se usa a teoria das Equações Diferenciais Ordinárias, importante área da Matemática que representa, de forma geral, o processo de evolução do problema em razão do tempo. Além disso, existem diferentes formas de se resolver uma EDO, contudo, os métodos numéricos são aqueles que mais vão se aproximar de uma solução para o fenômeno.

Em meados do século XVII, um importante matemático conduzia os estudos relacionados à teoria dos métodos numéricos, sendo este Leonhard Euler (1707-1783). Ele, de acordo com [18], “deduziu um método iterativo que aproximava a solução da equação diferencial desde que seja dada uma condição inicial”. Ainda segundo a autora, este método passou por diversas transformações, sendo a prova rigorosa para este método apresentada anos mais tarde por Augustin-Louis Cauchy (1789-1857) e reescrita de forma melhorada por Rudolf Lipschitz (1832-1908).

Quando Euler desenvolveu o método, não existiam situações que realmente fizessem o uso de métodos numéricos, contudo, no final do século XIX - início do século XX, na Física, se desenvolveram alguns estudos em que esse método pode ser utilizado. Com o passar do tempo, houveram outros sucessores que “apresentaram generalizações eficientes do método de Euler” ([18], p. 8), sendo eles Carl Runge (1856-1927) e Martin Wilhelm Kutta (1867-1944). Os métodos de Euler e Runge-Kutta, conhecidos pelo mesmo nome, vão abranger o que chamamos

de métodos de passo único, dos quais “apenas uma condição inicial é necessária para poder dar início às iterações e encontrar uma solução numérica aproximada de um problema de valor inicial para uma equação diferencial ordinária” ([18], p. 8).

Em nosso presente trabalho, utilizamos o método de Runge-Kutta para realizar a simulação numérica do modelo sem controle definido em (4.1) e do modelo com controle definido em (4.3) em conjunto com o software MatLab, apresentados na seção seguinte.

## 5.2 Simulação

Nesta seção, iremos verificar a proposta para o modelo com controle (4.3) a partir de simulações numéricas utilizando o MatLab. Para isso, utilizaremos alguns valores numéricos dos parâmetros, podendo ser visualizados na Tabela 5.1, dos quais são padronizados de acordo com dados clínicos disponíveis e trazidos pelos autores [21], com os valores iniciais  $N(0) = 2790$ ,  $T(0) = 1000$  e  $S(0) = 50$ .

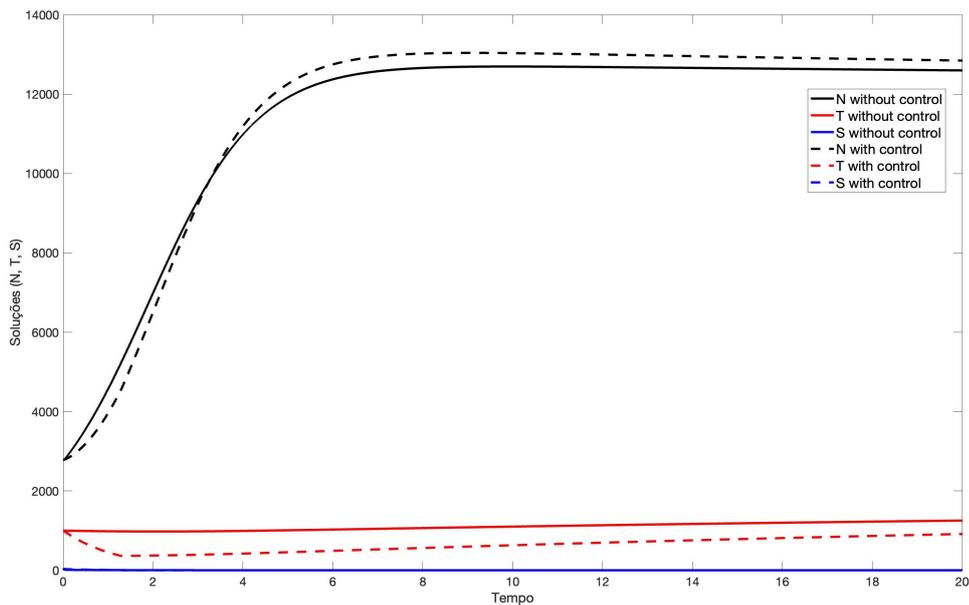
Tabela 5.1: Valores dos parâmetros do modelo (4.3).

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 [21].

Como já explicado anteriormente, um dos principais fatores de causa para a DII são os níveis elevados das citocinas pró-inflamatórias que, em uma pessoa normal, esse nível estaria estabilizado. Em razão disso, na Figura 5.1, temos a ilustração da dinâmica do modelo sem e com controle, (4.1) e (4.3) respectivamente, e percebemos que existe certa relação entre as citocinas ( $S$ ) e sua ajuda para a diferenciação das células T, assim como destacam [21].

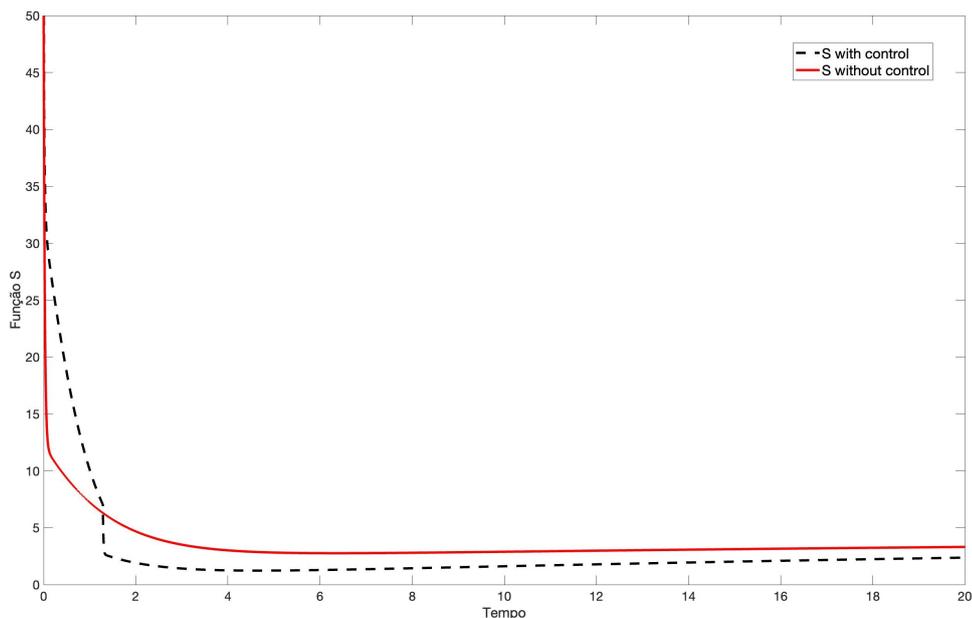
Figura 5.1: Dinâmica dos modelos (4.1) e (4.3) com os parâmetros da Tabela (5.1).



Fonte: Arquivo do autor.

Quando nos voltamos para a análise específica das citocinas  $S$ , é perceptível, pela Figura 5.2 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.

Figura 5.2: Dinâmica das citocinas em (4.1) e (4.3).



Fonte: Arquivo do autor.

## Capítulo 6

### Considerações Finais

Ao buscar compreender as complexidades presentes nas Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), que se caracterizam como doenças autoimunes, ganha destaque fatores genéticos, imunológicos e ambientais como principais vias para a exacerbação da doença. A evolução dos estudos da doença ao longo dos séculos XIX e XX revelou descobertas cruciais, consolidando a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa como suas principais manifestações. A ausência de uma cura direta para as DIIs traz a necessidade da busca de estratégias de tratamento personalizadas, fundamentadas em análises diagnósticas abrangentes.

Nesse contexto, emerge a relevância de abordagens inovadoras, sendo a Matemática uma importante aliada. A aplicação de modelos matemáticos, especialmente aqueles fundamentados em Equações Diferenciais Ordinárias, proporciona uma perspectiva única para decifrar o comportamento da doença. Em nossa pesquisa, o modelo clássico definido a partir do Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias promove a modulação de comportamentos específicos da doença e, quando adicionamos controle, baseando-se na Teoria do Controle Ótimo, tivemos como objetivo introduzir estratégias de controle ao modelo, visando compreender e moderar o avanço das DIIs.

Ademais, com a simulação numérica, tanto do modelo sem controle e com controle, é perceptível que a ação das citocinas está intimamente ligada ao processo inflamatório na DII e, conseqüentemente, com a aplicação do controle, conseguimos notar a diminuição dessas células específicas. Com isso, destacamos que a interdisciplinaridade entre a medicina e as ciências exatas, como demonstrado neste trabalho, aponta para caminhos promissores em avanços significativos na compreensão e gestão das DIIs.

Com a finalização deste trabalho, foi perceptível a importância do estudo da Matemática para o desenvolvimento de pesquisas voltadas para sua aplicação, em especial na medicina. Ao me propor realizar um estudo aprofundado em uma área totalmente nova, pude ter uma noção em relação ao processo do que é uma pesquisa e, em razão disso, busco ampliar ainda mais meus estudos nessa área tão abrangente que são as aplicações da Matemática. Além disso, espera-se que os resultados encontrados possam servir como base para novos estudos e, até mesmo, para a cura da doença.

# Referências

- [1] ACTIS, Giovanni Clemente; PELLICANO, Rinaldo; FAGOONEE, Sharmila; RIBALDONE, Davide Giuseppe. History of Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Clinical Medicine**. v. 8, n. 11, 2019. <https://doi.org/10.3390/jcm8111970>.
- [2] ALMEIDA, Rodrigo Lima. **Introdução a teoria de equações diferenciais e aplicações**. 2021. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Matemática) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/33826>.
- [3] BASSANEZI, Rodney. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática**. 4. ed. São Paulo: Contexto, 2002.
- [4] BIEMBENGUT, Maria Salett; HEIN, Nelson. **Modelagem Matemática no ensino**. São Paulo: Contexto, 2003.
- [5] BOYCE, William E; DIPRIMA, Richard C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Rio de Janeiro: Editora LTC, 1998.
- [6] BROBERGER, Ove; PERLMANN, Peter. Autoantibodies in human ulcerative colitis. **Journal of Experimental Medicine**. v. 110, n 5, p. 657–674, 1959. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.110.5.657>.
- [7] CARVALHO, Lanna do Carmo; et al. Doenças inflamatórias intestinais: uma abordagem geral. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 2, p. e9650, 2 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e9650.2022>
- [8] CARVALHO, Ana Teresa P. Terapia Biológica. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Ano 11, Outubro/Dezembro de 2012, p. 33-40.
- [9] DIAS, Janaina Nunes. **Um estudo sobre alguns modelos de crescimento populacional e algumas de suas aplicações**. 2021. 76 f. Monografia (Graduação em Matemática) - Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, 2021. Disponível em: [https://repositorio.uft.edu.br/handle/11612/5329?locale=pt\\_BR](https://repositorio.uft.edu.br/handle/11612/5329?locale=pt_BR).
- [10] ESBERARD, Barbara C. Etiopatogenia das Doenças Inflamatórias Intestinais. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Ano 11, Outubro/Dezembro de 2012, p. 13-16.
- [11] FERREIRA, Gabriela Santos; DE DEUS, Matheus Henrique Amaral; ANTONACCI JUNIOR, Edson. Fisiopatologia e etiologias das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.],

- v. 4, n. 4, p. 17061–17076, 2021. DOI: [10.34119/bjhrv4n4-210](https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-210). Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/34264>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- [12] FRANCO, Weverson Clayton da Gama. Teoremas de existência e unicidade de soluções de EDO's e aplicações em modelos epidêmicos. 2022. 45 f.: il. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Matemática: Licenciatura) - Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Matemática. Maceió, 2022.
- [13] FRÓES, Renata de S. B. Tratamento Convencional na Doença Inflamatória Intestinal. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Ano 11, Outubro/Dezembro de 2012, p. 27-32.
- [14] LOPES, Camila Simões Machado; AMARAL, Fernando Costa. **EXPLORANDO O SISTEMA IMUNOLÓGICO**. Belo Horizonte, 2011.
- [15] KREYSZIG, Erwin. **Matemática Superior para Engenharia**. 9. ed. vol. 1. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2008.
- [16] KHEIRI, Hossein; JAFARI, Mohsen. Optimal control of a fractional-order model for HIV/AIDS epidemic. **International Journal of Biomathematics**. vol. 11, nº 6, (2018), 1850086. DOI: [10.1142/S179/93524518500869](https://doi.org/10.1142/S179/93524518500869).
- [17] MAGALHÃES, Maria Iranilda Silva; et al. Doença Inflamatória Intestinal: abordagem e tratamento. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 941–950, 2023. DOI: [10.51891/rease.v9i4.9280](https://doi.org/10.51891/rease.v9i4.9280). Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9280>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- [18] MAIOLI, Gabrielle. **Métodos Numéricos para Equações Diferenciais Ordinárias**. Dissertação (Mestrado em Matemática) - Programa de Pós-Graduação - Mestrado Profissional em Matemática, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Geociências e Ciências Exatas. Rio Claro, 2015.
- [19] NETO, Atair Rios. **Controle Ótimo de Sistemas Dinâmicos**. 141 f. 2012. Notas de Aula.
- [20] OECHSLER, Vanessa. **Controle e Estabilização em Dimensão Finita**. Monografia (Especialista em Matemática) - Curso de Especialização em Matemática - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2011.
- [21] PARK, Anna; JUNG, I Hyo. Mathematical Model of Immune-Mediated Disorder in Inflammatory Bowel Disease. **East Asian Mathematical Journal**, v. 32, n. 1, 2016, p.139-152. DOI: <https://doi.org/10.7858/EAMJ.2016.014>.
- [22] ROEDIGER, W.; MOORE, J.; BABIDGE, W. Colonic Sulfide in Pathogenesis and Treatment of Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 42, p. 1571–1579, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1018851723920>.
- [23] SANTOS, Robério de Oliveira. Teorema da Função Implícita. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Matemática). Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Humanas e Exatas, 2014.

- [24] SOUSA, Angélica Silva de; OLIVEIRA, Guilherme Saramago de; ALVES, Laís Hilário. A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. **Cadernos da Fucamp**. v. 20, n. 43, p.64-83, 2021.
- [25] STEWART, James. **Cálculo**. 8. ed. vol. 2. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2017.