

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA**

**Gabriela Corrêa Gonçalves**

**Abordagens Matemática e Estatística Aplicadas a um Modelo de Dinâmica  
Tumoral com Células CAR-T**

Juiz de Fora

2025

Gabriela Corrêa Gonçalves

**Abordagens Matemática e Estatística Aplicadas a um Modelo de Dinâmica  
Tumoral com Células CAR-T**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Matemática. Área de concentração: Matemática Aplicada

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Camila Borelli Zeller

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Valéria Mattos da Rosa

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Gonçalves, Gabriela.

Abordagens Matemática e Estatística Aplicadas a um Modelo de Dinâmica Tumoral com Células CAR-T / Gabriela Corrêa Gonçalves. – 2025.  
68 f. : il.

Orientadora: Camila Borelli Zeller

Coorientadora: Valéria Mattos da Rosa

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática, 2025.

1. teoria do controle ótimo. 2. inferência bayesiana. 3. modelagem matemática. 4. células CAR-T. I. Zeller, Camila, orient. II. Rosa, Valéria, coorient. III Título.

**Gabriela Corrêa Gonçalves**

**Abordagens Matemática e Estatística Aplicadas a um Modelo de Dinâmica Tumoral com Células CAR-T**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Matemática da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Matemática. Área de concentração: Matemática Aplicada

Aprovada em 21 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Camila Borelli Zeller** - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valéria Mattos da Rosa** - Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Célia Cerqueira de Almeida**

Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC

**Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera**

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Bárbara da Costa Campos Dias**

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 21/02/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Borelli Zeller, Professor(a)**, em 21/02/2025, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Regina Célia Cerqueira de Almeida, Usuário Externo**, em 15/04/2025, às 07:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bárbara da Costa Campos Dias, Professor(a)**, em 15/04/2025, às 07:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Fernando de Arruda Mancera, Usuário Externo**, em 15/04/2025, às 08:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Valéria Mattos da Rosa, Usuário Externo**, em 03/07/2025, às 14:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2260693** e o código CRC **68EFBD7B**.

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais, Fátima e João, à minha irmã Leticia e meu sobrinho Bryan. Dedico também à minha tia Maria Helena (in memoriam), cujo incentivo e carinho foram fundamentais para que este sonho se tornasse realidade.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser minha fortaleza e um Deus de detalhes, sempre mostrando Sua presença em cada momento da minha vida.

Agradeço à minha família, que sempre me apoiou e esteve ao meu lado. Em especial, aos meus pais, Fátima e João, pelo amor, apoio incondicional e incentivo, que me deram forças para seguir em frente. À minha irmã Letícia e ao meu cunhado David, por sempre estarem ao meu lado e me presentarem com dois grandes amores da minha vida: meus sobrinhos Bryan e o pequeno Gael, que mesmo sem ter tido a oportunidade de chegar ao mundo, será sempre lembrado com amor e carinho. À minha avó Naná, com seu amor e suas orações, que iluminaram meu caminho e renovaram minha força nos momentos mais desafiadores. À minha família de coração: Célio, Núbia, Júlia e Lucas. Vocês foram meu lar durante a graduação e são parte fundamental dessa conquista. Sou imensamente grata por todo o carinho e incentivo que me deram.

Agradeço à equipe de mulheres incríveis com quem tive o privilégio de trabalhar: minhas orientadoras Camila, Bárbara e Valéria, e também às pesquisadoras Emanuelle e Regina. A paciência, os ensinamentos, o incentivo e o apoio de vocês foram essenciais na elaboração deste trabalho. Muito obrigada.

Ao meu namorado, Thales, agradeço por toda a ajuda e por sempre me incentivar e acreditar no meu potencial, mesmo quando eu mesma duvidava. Você foi, e continua sendo, minha luz em meio à escuridão. Sou imensamente feliz e grata por tê-lo ao meu lado. Também agradeço à sua família, que me acolheu como parte dela: meus sogros, João e Eliana, e minha cunhada, Erika. Obrigada por todo o carinho e suporte essencial, especialmente na reta final.

Agradeço a todos os amigos que estiveram ao meu lado durante esta etapa. Em especial, à minha irmã de alma, Francielle, por compartilhar esse sonho comigo e ser sinônimo de lar para mim em Juiz de Fora. À minha amiga Viviane, por estar comigo nos momentos mais difíceis e sempre me incentivar. Aos amigos que fiz no Departamento de Matemática, em especial a dupla LariSheu, Letianne, Milena, Matheus, Thiago e Walter, muito obrigada por todo apoio e amizade. Vocês tornaram esta jornada muito mais leve e especial. Para além do meio acadêmico, agradeço às minhas amigas Amanda, Luana, Kamilla e Victória. Obrigada por sempre estarem ao meu lado, por cada palavra de apoio, pelo carinho e pela torcida constante.

Aos professores do Departamento, meu sincero agradecimento por contribuírem significativamente para a minha formação. Aos demais funcionários, agradeço pelo cuidado e zelo com o ambiente, pela atenção e pelo carinho com o qual fui acolhida durante todo o período. Em especial, agradeço à Paula, secretária do Programa, que, além de acolher os alunos com tanto carinho, se tornou uma verdadeira amiga. Sou muito grata por sua

amizade e apoio.

Aos membros da banca, Bárbara, Paulo e Regina, muito obrigada por aceitarem o convite e contribuírem com o meu trabalho.

Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro, que foi essencial para a realização deste trabalho.

“Mathematics Is Biology’s Next Microscope, Only Better; Biology Is Mathematics’ Next Physics, Only Better.” (Cohen 2004)

## RESUMO

O câncer representa um desafio significativo para a medicina contemporânea, sendo uma das principais causas de morte no mundo. Nos últimos anos, avanços nas pesquisas trouxeram novas perspectivas terapêuticas, entre elas a imunoterapia com células CAR-T, que utiliza linfócitos T geneticamente modificados para reconhecer e atacar células tumorais que expressam antígenos específicos. Apesar dos bons resultados, desafios como a definição de protocolos ótimos de tratamento e a resistência à imunoterapia ainda persistem. Este trabalho tem como objetivo contribuir para a eficácia dessa terapia por meio da análise de um modelo matemático que descreve a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR-T em camundongos imunodeficientes. Utilizando técnicas de inferência Bayesiana e teoria de controle ótimo, o modelo foi parcialmente calibrado com dados experimentais disponíveis na literatura e otimizado, tendo como objetivo minimizar tanto a quantidade de células tumorais quanto a dose necessária de células CAR-T, buscando maior eficiência no tratamento. Os resultados indicaram que ajustes nas doses iniciais de células CAR-T administradas podem reduzir significativamente a carga tumoral; no entanto, dependendo do valor da dose, a formação de células CAR-T de memória pode ser comprometida, afetando a resposta a longo prazo. A abordagem integrada proposta pode contribuir para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais eficazes e personalizados para o tratamento do câncer com células CAR-T.

Palavras-chave: teoria do controle ótimo; inferência bayesiana; modelagem matemática; células CAR-T.

## ABSTRACT

Cancer represents a significant challenge for contemporary medicine, being one of the leading causes of death worldwide. In recent years, advances in research have brought new therapeutic perspectives, including CAR-T cell immunotherapy, which utilizes genetically modified T lymphocytes to recognize and attack tumor cells expressing specific antigens. Despite promising results, challenges such as defining optimal treatment protocols and overcoming resistance to immunotherapy still persist. This work aims to contribute to the effectiveness of this therapy by analyzing a mathematical model that describes the tumor response to CAR-T cell immunotherapy in immunodeficient mice. Using Bayesian inference techniques and optimal control theory, the model was partially calibrated with experimental data available in the literature and optimized to minimize both the number of tumor cells and the required dose of CAR-T cells, seeking greater treatment efficiency. The results indicated that adjustments in the initial doses of administered CAR-T cells can significantly reduce tumor burden; however, depending on the dose level, the formation of CAR-T memory cells may be compromised, affecting the long-term response. The proposed integrated approach may contribute to the development of more effective and personalized therapeutic protocols for CAR-T cell cancer treatment.

Keywords: optimal control theory; bayesian inference; mathematical modeling; CAR-T cells.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Descrição esquemática do processo de imunoterapia com células CAR-T.	15
Figura 2 – Funções densidade de probabilidade de distribuições uniformes contínuas para diferentes intervalos. . . . .	22
Figura 3 – Funções densidade de probabilidade de distribuições normais para diferentes médias e desvios padrão. . . . .	23
Figura 4 – Funções densidade de probabilidade de distribuições gama. . . . .	24
Figura 5 – Descrição esquemática da estrutura do modelo. . . . .	39
Figura 6 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $r$ para o cenário HDLM-2 + CAR-T 123. . . . .	46
Figura 7 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $b$ para o cenário HDLM-2 + CAR-T 123. . . . .	46
Figura 8 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $\gamma$ para o cenário HDLM-2 + CAR-T 123. . . . .	47
Figura 9 – Descrição esquemática dos experimentos. . . . .	49
Figura 10 – Dinâmica das células tumorais $T$ , efetoras $C_T$ e de memória $C_M$ no cenário HDLM + CAR-T 123, ao longo de 500 dias. . . . .	50
Figura 11 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $r$ para o cenário RAJI + CAR-T 19. . . . .	51
Figura 12 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $\gamma$ para o cenário RAJI + CAR-T 19. . . . .	53
Figura 13 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $\alpha_C$ para o cenário RAJI CONTROL + CAR-T 19. . . . .	55
Figura 14 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $\alpha_{IC}$ para o cenário RAJI IDO + CAR-T 19. . . . .	55
Figura 15 – Histograma e <i>trace plot a posteriori</i> do parâmetro $\alpha_{ICM}$ para o cenário RAJI IDO + CAR-T 19 + 1-MT. . . . .	56
Figura 16 – Descrição esquemática dos experimentos. . . . .	56
Figura 17 – Dinâmica das células tumorais $T$ , efetoras $C_T$ e de memória $C_M$ no cenário RAJI. . . . .	57
Figura 18 – Dinâmica das células tumorais $T$ sem o controle ( $u = 0$ ). . . . .	61
Figura 19 – Dinâmica das soluções ótimas $C_T^*(t)$ , $C_M^*(t)$ , $T^*(t)$ e do controle ótimo $u^*(t)$ para $\Psi_1 = \Psi_2 = 1$ . . . . .	61
Figura 20 – Dinâmica das soluções ótimas $C_T^*(t)$ , $C_M^*(t)$ , $T^*(t)$ e do controle ótimo $u^*(t)$ para $\Psi_1 = 3, \Psi_2 = 1$ . . . . .	62
Figura 21 – Dinâmica das soluções ótimas $C_T^*(t)$ , $C_M^*(t)$ , $T^*(t)$ e do controle ótimo $u^*(t)$ para $\Psi_1 = 10, \Psi_2 = 1$ . . . . .	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Parâmetros do modelo e restrições impostas a $\phi$ , $\rho$ , e $\epsilon$ . . . . .	40
Tabela 2	–	Dados experimentais extraídos de Ruella et al. (2017) (Figura 4B): carga tumoral de HDLM-2. . . . .	45
Tabela 3	–	Dados experimentais extraídos de Ruella et al. (2017) (Figura 3B): atividade citotóxica das células CAR-T 123. . . . .	47
Tabela 4	–	Valores dos parâmetros do modelo utilizados no cenário HDLM-2 + CAR-T 123. Os parâmetros indicados com o sobrescrito “^” foram estimados via inferência Bayesiana e os demais via simulação, visando descrever o comportamento observado em Ruella et al. (2017). . . . .	48
Tabela 5	–	Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 2C): carga tumoral <i>in vivo</i> de RAJI-controle e RAJI-IDO+. . . . .	50
Tabela 6	–	Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 3D): atividade citotóxica das células CAR-T 19. . . . .	52
Tabela 7	–	Valores dos parâmetros do modelo, exceto $\alpha$ , utilizados no cenário Raji-controle + CAR-T 19. Os parâmetros indicados com o sobrescrito “^” foram estimados via inferência Bayesiana e os demais via simulação, visando descrever o comportamento observado em Ninomiya et al. (2015). . . . .	53
Tabela 8	–	Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 2C): carga tumoral <i>in vivo</i> de Raji-controle tratado com CAR-T 19. . . . .	53
Tabela 9	–	Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 3B): carga tumoral <i>in vivo</i> de Raji-IDO <sup>+</sup> tratado com CAR-T 19. . . . .	54
Tabela 10	–	Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 3B): carga tumoral <i>in vivo</i> de Raji-IDO <sup>+</sup> tratado com CAR-T 19 + 1-MT. . . . .	54

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>ASPECTOS BIOLÓGICOS . . . . .</b>	<b>14</b>
2.1	CÉLULAS CAR-T . . . . .	14
<b>3</b>	<b>ASPECTOS ESTATÍSTICOS . . . . .</b>	<b>17</b>
3.1	PROBABILIDADE . . . . .	18
<b>3.1.1</b>	<b>Probabilidade Condicional . . . . .</b>	<b>18</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Vetores Aleatórios . . . . .</b>	<b>19</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Famílias de Distribuições . . . . .</b>	<b>21</b>
3.1.3.1	Distribuição Uniforme . . . . .	21
3.1.3.2	Distribuição Normal . . . . .	22
3.1.3.3	Distribuição Gama . . . . .	23
3.2	INFERÊNCIA ESTATÍSTICA . . . . .	24
<b>3.2.1</b>	<b>Distribuição à Priori de <math>\theta</math> . . . . .</b>	<b>25</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Distribuição à Posteriori de <math>\theta</math> . . . . .</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>ASPECTOS MATEMÁTICOS . . . . .</b>	<b>30</b>
4.1	TEORIA DO CONTROLE ÓTIMO . . . . .	30
4.1.1	Preliminares . . . . .	30
4.1.2	Problema de Controle Ótimo Univariado . . . . .	31
4.1.3	Condições Necessárias e Suficientes . . . . .	32
4.1.4	Problema de Controle Ótimo com Variável de Controle Limitada . . . . .	35
4.1.5	Problema de Controle Ótimo Multivariado . . . . .	36
<b>5</b>	<b>MODELO MATEMÁTICO DA RESPOSTA TUMORAL . . . . .</b>	<b>39</b>
5.1	DESCRIÇÃO DO MODELO . . . . .	39
<b>6</b>	<b>RESULTADOS . . . . .</b>	<b>42</b>
6.1	ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO . . . . .	42
<b>6.1.1</b>	<b>Cenário HDLM-2 + CAR-T 123 . . . . .</b>	<b>44</b>
<b>6.1.2</b>	<b>Cenário RAJI + CAR-T 19 . . . . .</b>	<b>50</b>
6.2	MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL COM CONTROLE . . . . .	57
<b>6.2.1</b>	<b>Caracterização do Controle Ótimo . . . . .</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES . . . . .</b>	<b>64</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>66</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer representa um desafio significativo para a medicina contemporânea, sendo uma das principais causas de morte no mundo. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC), uma em cada cinco pessoas desenvolverá câncer ao longo da vida (12). A Organização Mundial da Saúde (WHO) também estima que, em 2050, surgirão 35 milhões de novos casos de câncer, o que representa um aumento de 77% em relação a 2022 (25). Esses dados ressaltam a necessidade de não só adotar estratégias eficazes de prevenção e controle, mas também a importância de continuar investindo no desenvolvimento de tratamentos.

Nos últimos 10 a 15 anos, a imunoterapia contra o câncer experimentou avanços importantes, revolucionando a prática da oncologia e proporcionando benefícios clínicos de longo prazo para determinados pacientes (9). Dentre esses avanços, destaca-se a imunoterapia com células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*), que tem mostrado resultados promissores no tratamento de câncer, especialmente de cânceres hematológicos. Neste tratamento, os linfócitos T, células fundamentais na defesa do organismo, são coletados do paciente doente, modificados geneticamente em laboratório para identificar o antígeno alvo expresso pelas células tumorais e submetidos à expansão. Posteriormente, as células resultantes, conhecidas como CAR-T (células T com receptor quimérico de antígeno), são reintroduzidas no paciente, visando atacar as células tumorais de forma mais direcionada e eficaz. É possível mencionar algumas vantagens, tais como a diminuição da dependência de medicamentos para alívio da dor, a redução da necessidade de sessões de quimioterapia e a possibilidade de remissão total ou parcial de alguns tipos de câncer (13).

Apesar dos bons resultados obtidos pela imunoterapia com células CAR-T, algumas questões importantes ainda estão em aberto, como a determinação de protocolos ótimos de tratamento, a eficácia em tumores sólidos, toxicidades associadas, recidiva tumoral e resistência à imunoterapia. A seleção da dose é um determinante crítico para o sucesso de qualquer terapia contra o câncer, incluindo a terapia com células CAR-T. A discussão sobre o possível aumento da eficácia com doses mais altas continua sendo um ponto controverso no desenvolvimento clínico, visto que há evidências conflitantes sobre a relação dose-resposta das células CAR-T (31). Essas questões precisam ser analisadas, e a modelagem matemática surge como uma ferramenta fundamental para compreender a dinâmica do tratamento, otimizar estratégias terapêuticas e auxiliar no desenvolvimento de novas abordagens para superar estes obstáculos (6).

Diante desses desafios, diversos estudos têm aplicado a modelagem matemática para aprofundar a compreensão da terapia com células CAR-T e propor possíveis soluções para suas limitações. Por exemplo, o artigo (17) propõe um modelo matemático de terapia com

células CAR-T para tumores sólidos, considerando tanto a heterogeneidade do antígeno quanto os efeitos colaterais, enquanto (33) desenvolveu um modelo matemático para investigar como os mecanismos de resistência mediados por antígeno afetam os resultados da terapia. Além disso, o estudo (30) propôs um modelo matemático com o objetivo de avaliar como os macrófagos associados a tumores influenciam na falha da terapia do melanoma.

Modelos matemáticos baseados em processos biológicos, quando ajustados e calibrados com dados experimentais, têm o potencial de melhorar a eficácia das terapias existentes. Isso pode ser alcançado por meio dos métodos da teoria de controle ótimo, conforme discutido em (16). Em comparação com os ensaios clínicos tradicionais, os modelos matemáticos podem funcionar como ferramentas complementares para experimentos realizados *in silico*, auxiliando tanto no desenvolvimento de novos protocolos terapêuticos quanto no aprimoramento da compreensão dos processos biológicos envolvidos.

Dessa forma, este trabalho visa otimizar o tratamento de câncer com células CAR-T, utilizando um modelo matemático que descreve a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR-T aplicada a camundongos imunodeficientes, proposto em (3), juntamente com uma abordagem integrada que combina análise matemática e técnicas estatísticas. Os parâmetros do modelo foram parcialmente calibrados por meio de inferência Bayesiana e com dados experimentais de dois cenários distintos, disponíveis em (24, 32). Ao combinar essa abordagem com a teoria do controle ótimo, o objetivo é minimizar tanto a quantidade de células tumorais quanto a dose de células CAR-T necessárias, visando um tratamento mais eficiente. Essa metodologia busca fornecer uma ferramenta para a personalização e aprimoramento dos protocolos terapêuticos com células CAR-T.

O trabalho está estruturado da seguinte forma. No Capítulo 2, é apresentada uma visão geral sobre o funcionamento das células CAR-T e os principais desafios ainda existentes. No Capítulo 3, introduzimos os conceitos necessários para compreender a inferência estatística, com um foco particular na abordagem Bayesiana. O Capítulo 4, é dedicado à apresentação dos conceitos fundamentais da Teoria de Controle Ótimo, essencial para a otimização da terapia com células CAR-T, apresentando as condições necessárias e suficientes. No Capítulo 5, é apresentado o modelo matemático utilizado para representar a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR-T em camundongos imunodeficientes, no contexto de cânceres hematológicos. O Capítulo 6 reúne os resultados obtidos por meio das abordagens matemática e estatística, incluindo a estimação dos parâmetros do modelo com base em dados experimentais de dois cenários distintos e a aplicação da teoria de controle ótimo, com o objetivo de otimizar a terapia por meio do ajuste da dose de células CAR-T e da minimização da carga tumoral. Por fim, o Capítulo 7 sintetiza os principais resultados do trabalho, apontando suas contribuições e possíveis direções para trabalhos futuros.

## 2 ASPECTOS BIOLÓGICOS

O câncer é um conjunto de doenças malignas que têm como característica comum o crescimento anormal (maligno) das células, que podem invadir tecidos adjacentes ou se espalhar (metástase) para órgãos distantes (29). Esse processo tem início com mutações no DNA, que alteram os genes responsáveis por regular o crescimento celular. Como consequência, ocorre uma divisão celular descontrolada, levando à formação de células que se tornam agressivas e incontroláveis, formando tumores que podem se espalhar para outras regiões do corpo (14). Assim, o processo de divisão celular, que normalmente é essencial para nosso crescimento, adaptação e recuperação, se transforma em um mecanismo destrutivo (23).

Embora os tratamentos convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, tenham sido eficazes em diversos casos, muitos pacientes ainda enfrentam dificuldades com a resistência aos tratamentos, efeitos colaterais graves e recaídas frequentes. Nesse cenário, a pesquisa científica tem buscado alternativas terapêuticas que possam oferecer novas esperanças para os pacientes, ampliando as opções de tratamento. Um desses avanços promissores é a imunoterapia, que visa potencializar as defesas naturais do corpo contra o câncer.

Nesse contexto, a imunoterapia com células CAR-T surgiu como uma abordagem promissora, se destacando por sua capacidade de reprogramar o sistema imunológico para identificar e eliminar células tumorais de forma eficaz e específica.

Neste capítulo, apresentaremos de forma breve o funcionamento e os desafios ainda existentes para a implementação das células CAR-T.

### 2.1 CÉLULAS CAR-T

As células CAR-T, células T com receptor quimérico de antígeno, do inglês *chimeric antigen receptor T-cell*) representam uma inovação significativa na imunoterapia para o tratamento do câncer. Neste tratamento, os linfócitos T do paciente, são retirados e modificados geneticamente para reconhecer antígeno alvo específico presente nas células tumorais. Em seguida, as células resultantes, CAR-T são multiplicadas em laboratório e reintroduzidas no paciente, com o objetivo de atacar as células cancerosas de forma mais precisa e eficaz. A Figura 1 ilustra de maneira esquemática o funcionamento dessa terapia.

Apesar dos bons resultados, a infusão de células CAR-T pode causar efeitos colaterais, que geralmente são reversíveis. Um dos principais efeitos adversos é a síndrome de tempestade de citocinas (STC), caracterizada por febre, hipotensão e insuficiência respiratória. Além disso, neurotoxicidade também pode ocorrer, afetando o sistema nervoso e resultando em sintomas como delírio, perda temporária da memória operacional e convulsões (37).

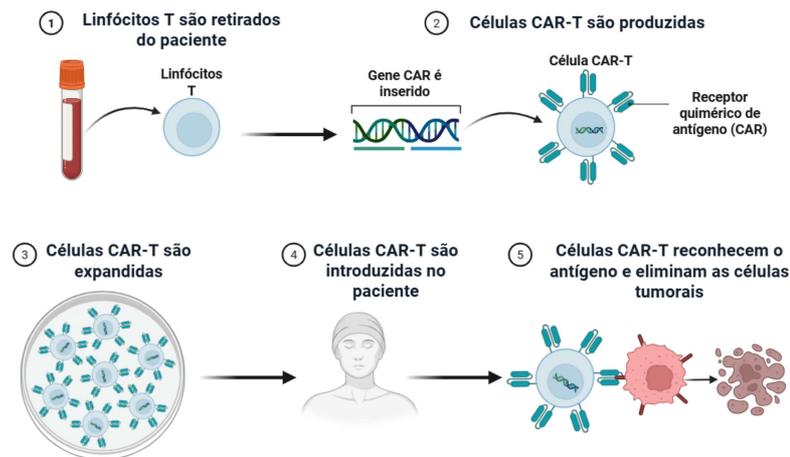


Figura 1 – Descrição esquemática do processo de imunoterapia com células CAR-T.

Fonte: Elaborada pela autora (criado com o Biorender.com).

Pesquisas indicam que a otimização do esquema de reinfusão das células CAR-T pode aumentar seu impacto terapêutico e reduzir as taxas de complicações (11). Além disso, estudos recentes sugerem que a administração fracionada das células CAR-T ao longo de 2–3 dias, em vez de uma infusão única, pode minimizar a incidência e/ou gravidade da toxicidade associada ao tratamento. Os dados também mostram que esse fracionamento não compromete a eficácia terapêutica (10).

A terapia CAR-T foi inicialmente desenvolvida nos Estados Unidos e começou a ser aplicada experimentalmente em pacientes com cânceres terminais no início dos anos 2010 (13). Os resultados positivos resultaram, em 2017, na aprovação da terapia pela FDA (Food and Drug Administration), para tratamento de diferentes malignidades hematológicas. Desde então, mais de 30 mil pacientes foram tratados mundialmente, com muitos alcançando remissões prolongadas, superiores a cinco anos, evidenciando a eficácia da terapia (13).

No Brasil, a terapia CAR-T com tecnologia nacional foi desenvolvida pela primeira vez no Centro de Terapia Celular da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto. O primeiro tratamento experimental foi realizado em 2019, levando o paciente à remissão total de um linfoma não Hodgkin em estágio terminal (8). Posteriormente, 20 pacientes foram tratados de forma compassiva, com uma taxa de eficácia de 80% na eliminação dos tumores. Atualmente, a terapia está na fase 1/2 de ensaios clínicos, iniciados em março de 2024, com 81 voluntários que não responderam a tratamentos convencionais, incluindo casos de leucemia linfóide aguda e linfoma não-Hodgkin (13).

A terapia CAR-T está aprovada no Brasil para pacientes com linfoma difuso de grandes células B (tipo de linfoma não Hodgkin), leucemia linfoblástica aguda, linfoma folicular (outro tipo de linfoma não Hodgkin) e mieloma múltiplo no cenário recidivado ou refratário da doença (13). Além disso, novos estudos clínicos estão em andamento, como o

iniciado em 2022 pelo A.C. Camargo Cancer Center, voltado para mieloma múltiplo (1).

Embora a imunoterapia com células CAR-T tenha demonstrado grande eficácia em alguns tipos de câncer, ainda existem desafios, como a recidiva e a resistência à terapia em muitos pacientes nos primeiros anos de tratamento. Além disso, questões como a otimização do tratamento, eficácia em tumores sólidos e toxicidade ainda estão em aberto e são foco de intensa pesquisa.

Diante desses desafios clínicos, estratégias baseadas em modelagem matemática vêm ganhando destaque como ferramentas complementares para o entendimento e otimização da imunoterapia com células CAR-T. Em especial, a teoria de controle ótimo se mostra promissora para definir protocolos terapêuticos mais eficientes, por meio da determinação de esquemas ideais de administração celular que maximizem o efeito terapêutico e minimizem possíveis efeitos adversos. Nesse contexto, o presente trabalho utiliza técnicas de controle ótimo para investigar estratégias de aplicação da terapia que conciliem eficácia e segurança.

### 3 ASPECTOS ESTATÍSTICOS

A análise estatística desempenha um papel fundamental na modelagem de fenômenos biológicos, pois permite a interpretação e a extração de informações a partir de dados experimentais. A probabilidade fornece a base matemática para descrever a incerteza associada aos parâmetros de modelos biológicos, enquanto a inferência estatística, em particular a inferência Bayesiana, permite atualizar e refinar as crenças sobre esses parâmetros à medida que novas evidências são obtidas. No contexto biológico, onde muitos fenômenos são complexos e envolvidos com variabilidade intrínseca, como taxas de crescimento, interações ecológicas ou respostas a tratamentos, a utilização de métodos estatísticos não só auxilia na quantificação da incerteza da predição do modelo, mas também permite a tomada de decisões mais informadas, sendo crucial para analisar diferentes cenários na modelagem de fenômenos reais (2, 21).

Neste capítulo, abordaremos os conceitos necessários para entender a inferência estatística, com ênfase na abordagem Bayesiana. A inferência Bayesiana apresenta várias vantagens, dentre elas, podemos citar:

1. **Incorporação de Conhecimento Prévio:** A inferência Bayesiana permite a inclusão de informações anteriores ou conhecimento prévio sobre os parâmetros do modelo, o que pode ser crucial, especialmente quando os dados disponíveis são limitados ou ruidosos. Isso é feito por meio da distribuição de probabilidade *a priori*, que reflete as crenças sobre os parâmetros antes de observar os dados.
2. **Tratamento Explícito da Incerteza:** A abordagem Bayesiana não só estima os parâmetros, mas também fornece uma distribuição completa para esses parâmetros (distribuição *a posteriori*), o que permite quantificar a incerteza associada às estimativas.
3. **Flexibilidade em Modelos Complexos:** A inferência Bayesiana é flexível e pode ser aplicada a modelos complexos, onde as distribuições dos dados ou dos parâmetros não seguem formas convencionais. Isso é útil em contextos como a modelagem de sistemas biológicos, onde as relações entre variáveis podem ser não lineares ou difíceis de modelar diretamente.
4. **Adequação em Pequenos Conjuntos de Dados:** Em situações em que os dados são limitados, a inferência Bayesiana pode ser mais eficaz, pois as distribuições *a priori* ajudam a regularizar o modelo e a evitar conclusões inflacionadas ou enviesadas com base em poucos dados.

A próxima seção será dedicada ao estudo da probabilidade, com foco nos tópicos mais diretamente relacionados aos problemas de inferência estatística, especialmente à inferência Bayesiana.

### 3.1 PROBABILIDADE

Segundo (5), a teoria de probabilidade é fundamental para o desenvolvimento da estatística, pois oferece um método para modelar populações por meio de distribuições probabilísticas. A partir desses modelos probabilísticos, os pesquisadores podem realizar inferências sobre as populações, baseando-se na análise de uma amostra representativa, que corresponde apenas a uma parte do todo. Nesse contexto, a probabilidade condicional desempenha um papel crucial, sendo a base matemática que sustenta a inferência Bayesiana. A inferência Bayesiana, por sua vez, utiliza a probabilidade condicional para atualizar as crenças sobre um parâmetro, à medida que novas evidências são observadas.

Os conceitos apresentados nesta seção foram extraídos de (15).

#### 3.1.1 Probabilidade Condicional

Nesta subseção, iremos abordar um conceito fundamental em teoria da probabilidade: a probabilidade condicional. Entender a probabilidade condicional é fundamental, especialmente para a parte de inferência Bayesiana que discutiremos posteriormente.

A probabilidade condicional é um conceito fundamental na teoria das probabilidades, definido dentro de um espaço completo de probabilidade. Em termos simples, dada a ocorrência de um evento  $B$  em um espaço amostral, a probabilidade condicional de um evento  $A$ , denotada por  $P(A | B)$ , é a probabilidade de  $A$  ocorrer, sabendo-se que  $B$  já ocorreu. Esse conceito é especialmente importante em situações em que informações adicionais afetam a análise de incertezas, como é o caso da inferência Bayesiana.

**Definição 3.1.1** *Seja  $(\Omega, \mathcal{A}, P)$  um espaço de probabilidade. Se  $A, B \in \mathcal{A}$  e  $P(B) > 0$ , a probabilidade condicional de  $A$  dado  $B$  é definida por*

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}.$$

**Definição 3.1.2** *Uma sequência de eventos aleatórios  $A_1, A_2, \dots$  finita ou enumerável é uma partição do espaço amostral  $\Omega$  quando os  $A_i$  são disjuntos dois a dois e  $\bigcup A_i = \Omega$ .*

**Teorema 3.1.1** *(Teorema da Probabilidade Total) Seja  $(\Omega, \mathcal{A}, P)$  um espaço de probabilidade. Se a sequência (finita ou enumerável) de eventos aleatórios  $A_1, A_2, \dots \in \mathcal{A}$  formar uma partição de  $\Omega$ , então*

$$P(B) = \sum_i P(B|A_i)P(A_i), \quad \forall B \in \mathcal{A}.$$

Utilizando o Teorema 3.1.1 é possível calcular a probabilidade de  $A_i$  dado que  $B$  ocorreu. Essa probabilidade é expressa pela fórmula de Bayes, apresentada no teorema a seguir.

**Teorema 3.1.2** (*Teorema de Bayes*) *Seja  $(\Omega, \mathcal{A}, P)$  um espaço de probabilidade. Se a seqüência (finita ou enumerável) de eventos aleatórios  $A_1, A_2, \dots \in \mathcal{A}$  formar uma partição de  $\Omega$ , então*

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i)P(A_i)}{\sum_j P(B|A_j)P(A_j)}, \quad \forall B \in \mathcal{A}.$$

A fórmula de Bayes é também chamada de fórmula de probabilidades “posteriores”. Assim, as probabilidades  $P(A_i)$  podem ser chamadas probabilidades “*a priori*” e as  $P(A_i|B)$ , probabilidades “*a posteriori*”.

Após uma breve discussão sobre probabilidade condicional e o Teorema de Bayes, que nos fornecem uma ferramenta essencial para atualizar nossas crenças sobre um parâmetro com base em novas evidências, passamos a abordar um cenário mais geral, no qual o interesse recai sobre múltiplos parâmetros ou variáveis simultaneamente. Nesse contexto, o conceito de vetores aleatórios torna-se fundamental para a modelagem e análise de situações em que diversas variáveis estão inter-relacionadas.

### 3.1.2 Vetores Aleatórios

Independentemente de um experimento gerar resultados quantitativos ou qualitativos, os métodos de análise estatística exigem a consideração de aspectos numéricos dos dados, como a proporção da amostra, a média ou o desvio padrão. Nesta subseção, o conceito de variável aleatória nos permite transitar dos resultados observados no experimento para uma função numérica que os represente. Existem dois tipos principais de variáveis aleatórias: as variáveis aleatórias discretas e as variáveis aleatórias contínuas. Além disso, em muitos experimentos, o interesse do pesquisador se estende a diversos aspectos numéricos dos resultados, ou seja, o foco está em um vetor de variáveis aleatórias, denominado vetor aleatório.

Seguem abaixo alguns conceitos importantes para este trabalho.

**Definição 3.1.3** *Uma variável aleatória  $X$  em um espaço de probabilidade  $(\Omega, \mathcal{A}, P)$  é uma função real definida no espaço  $\Omega$  tal que  $[X \leq x]$  é evento aleatório para todo  $x \in \mathbb{R}$ ; i.e.,  $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  é variável aleatória se  $[X \leq x] \in \mathcal{A} \forall x \in \mathbb{R}$ .*

**Definição 3.1.4** *A variável aleatória  $X$  é discreta se toma um número finito ou enumerável de valores, i.e., se existe um conjunto finito ou enumerável  $\{x_1, x_2, \dots\} \subset \mathbb{R}$  tal que  $X(\omega) \in \{x_1, x_2, \dots\} \forall \omega \in \Omega$ . A função  $p(x_i)$  definida por  $p(x_i) = P(X = x_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots$ , é chamada função de probabilidade de  $X$ .*

**Definição 3.1.5** *A variável aleatória  $X$  é (absolutamente) contínua se existe uma função  $f(x) \geq 0$  tal que*

$$F_X(x) = \int_{-\infty}^x f(t) dt, \quad \forall x \in \mathbb{R}.$$

Neste caso, dizemos que  $f$  é função de densidade de probabilidade (fdp) de  $X$  ou simplesmente densidade de  $X$ .

**Definição 3.1.6** Um vetor  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$ , cujas componentes são variáveis aleatórias definidas no mesmo espaço de probabilidade  $(\Omega, \mathcal{A}, P)$ , é chamado vetor aleatório (ou variável aleatória  $n$ -dimensional).

**Definição 3.1.7** A função de distribuição  $F = F_{\mathbf{X}} = F_{X_1, \dots, X_n}$  de um vetor aleatório  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$  é assim definida:

$$F(\mathbf{x}) = F(x_1, \dots, x_n) = P(X_1 \leq x_1, \dots, X_n \leq x_n), \quad \forall (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n.$$

$F$  é também chamada função de distribuição conjunta das variáveis aleatórias  $X_1, \dots, X_n$ .

**Definição 3.1.8** Se o vetor aleatório  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$  toma somente um número finito ou enumerável de valores, é chamado discreto.

**Definição 3.1.9** Seja  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$  um vetor aleatório e  $F$  sua função de distribuição. Se existe uma função  $f(x_1, \dots, x_n) \geq 0$  tal que

$$F(x_1, \dots, x_n) = \int_{-\infty}^{x_n} \cdots \int_{-\infty}^{x_1} f(t_1, \dots, t_n) dt_1 \cdots dt_n, \quad \forall (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n,$$

então  $f$  é chamada densidade do vetor aleatório  $\mathbf{X}$  ou densidade conjunta das variáveis aleatórias  $X_1, \dots, X_n$ , e neste caso, dizemos que  $\mathbf{X}$  é (absolutamente) contínuo.

Voltando nossa atenção para os vetores aleatórios contínuos, apresentamos a seguir algumas definições para o desenvolvimento deste trabalho.

**Definição 3.1.10** Sejam  $\varphi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  integrável e  $\mathbf{X}$  um vetor aleatório  $n$ -dimensional contínuo. O valor esperado ou esperança de  $\varphi(\mathbf{X})$  é dado por

$$E(\varphi(\mathbf{X})) = \int_{\mathbb{R}^n} \varphi(\mathbf{x}) f_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) dx.$$

**Definição 3.1.11** Seja  $\mathbf{X}$  um vetor aleatório  $n$ -dimensional. A variância de  $\mathbf{X}$  é definida pela matriz  $n \times n$  cuja expressão é dada por

$$\text{Var}(\mathbf{X}) = E \left[ (\mathbf{X} - E(\mathbf{X}))(\mathbf{X} - E(\mathbf{X}))^T \right].$$

**Definição 3.1.12** A fdp marginal das  $k$  primeiras coordenadas de  $\mathbf{X}$ , que denotaremos por  $g$ , é definida por

$$g(x_1, \dots, x_k) = \int_{\mathbb{R}^{n-k}} f(x_1, \dots, x_n) dx_{k+1} \dots dx_n.$$

**Definição 3.1.13** Seja  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$  um vetor aleatório com função densidade de probabilidade conjunta  $f$ . Denotando por  $f_{X_i}$  a fdp marginal de  $X_i$ , dizemos que  $X_1, \dots, X_n$  são chamadas variáveis aleatórias independentes se e somente se

$$f(x_1, \dots, x_n) = f_{X_1}(x_1) \dots f_{X_n}(x_n) = \prod_{i=1}^n f_{X_i}(x_i).$$

Por fim, é importante destacar que os vetores aleatórios são fundamentais para modelar as interações entre diferentes variáveis. As distribuições conjuntas dessas variáveis podem, então, ser empregadas na inferência Bayesiana para fazer inferências sobre múltiplos parâmetros simultaneamente. Na próxima seção, serão apresentadas as distribuições utilizadas neste trabalho.

### 3.1.3 Famílias de Distribuições

Nesta seção, abordamos algumas distribuições contínuas que são úteis no contexto da inferência Bayesiana, especialmente na modelagem de sistemas biológicos (3, 21).

#### 3.1.3.1 Distribuição Uniforme

**Definição 3.1.14** A variável aleatória  $X$  tem distribuição uniforme no intervalo  $[\alpha, \beta]$  se sua função densidade de probabilidade é dada por

$$f(x; \alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{1}{\beta - \alpha}, & \text{se } \alpha \leq x \leq \beta, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Usaremos a notação  $X \sim U(\alpha, \beta)$  para indicar que a variável aleatória  $X$  tem distribuição uniforme no intervalo  $[\alpha, \beta]$ .

Analisando a Figura 2, podemos perceber como a distribuição uniforme é caracterizada por uma densidade de probabilidade constante dentro de um intervalo definido, ou seja, todos os valores dentro de um intervalo têm a mesma probabilidade de ocorrência. No caso das distribuições que estamos analisando, podemos observar diferentes comportamentos em relação à amplitude dos intervalos. Além disso, é possível notar que a distribuição uniforme é simétrica em torno do seu ponto médio.

Agora, vamos explorar algumas propriedades importantes dessa distribuição. A esperança e a variância de  $X$  que segue distribuição  $U(\alpha, \beta)$  são, respectivamente:

$$E(X) = \frac{\alpha + \beta}{2}, \quad \text{Var}(X) = \frac{(\beta - \alpha)^2}{12}. \quad (3.1)$$

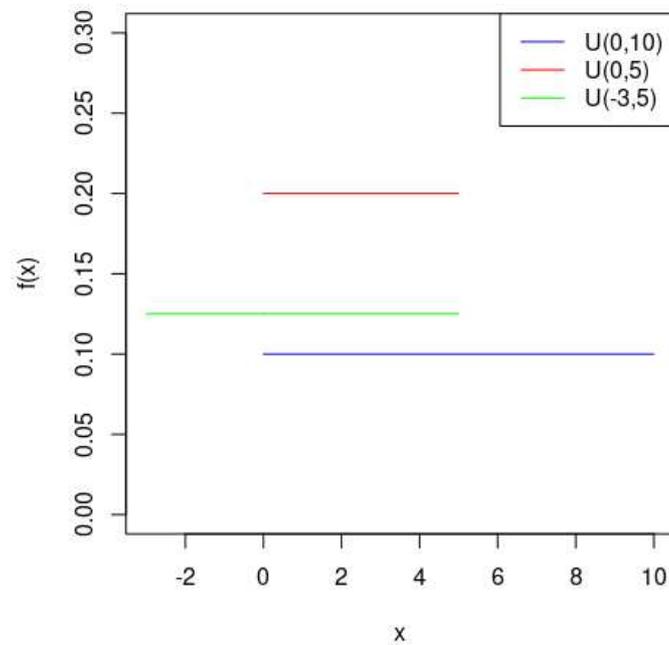


Figura 2 – Funções densidade de probabilidade de distribuições uniformes contínuas para diferentes intervalos.

Fonte: Elaborada pela autora.

A função de distribuição acumulada é dada por

$$F(x) = P(X \leq x) = \begin{cases} 0, & \text{se } x < \alpha \\ \frac{x-\alpha}{\beta-\alpha}, & \text{se } \alpha \leq x < \beta \\ 1, & \text{se } x \geq \beta \end{cases}$$

### 3.1.3.2 Distribuição Normal

**Definição 3.1.15** Dizemos que a variável aleatória  $X$  tem distribuição normal com parâmetros  $\mu$  e  $\sigma^2$ ,  $-\infty < \mu < +\infty$  e  $0 < \sigma^2 < \infty$ , se sua função densidade de probabilidade é dada por

$$f(x; \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right), \quad -\infty < x < \infty.$$

Usaremos a notação  $X \sim N(\mu, \sigma^2)$  para indicar que a variável aleatória  $X$  tem distribuição normal.

Vale destacar que a densidade  $f(x; \mu, \sigma^2)$  é simétrica em relação à reta  $x = \mu$ , isto é,  $f(\mu + x; \mu, \sigma^2) = f(\mu - x; \mu, \sigma^2)$ , para todo  $x$  real. Além disso, a esperança e a variância de  $X$  que segue distribuição  $N(\mu, \sigma^2)$  são, respectivamente:

$$E(X) = \mu, \quad \text{Var}(X) = \sigma^2. \quad (3.2)$$

A função de distribuição acumulada é dada por

$$F(x) = P(X \leq x) = \int_{-\infty}^x f(x; \mu, \sigma^2) dx, \quad y \in \mathbb{R}.$$

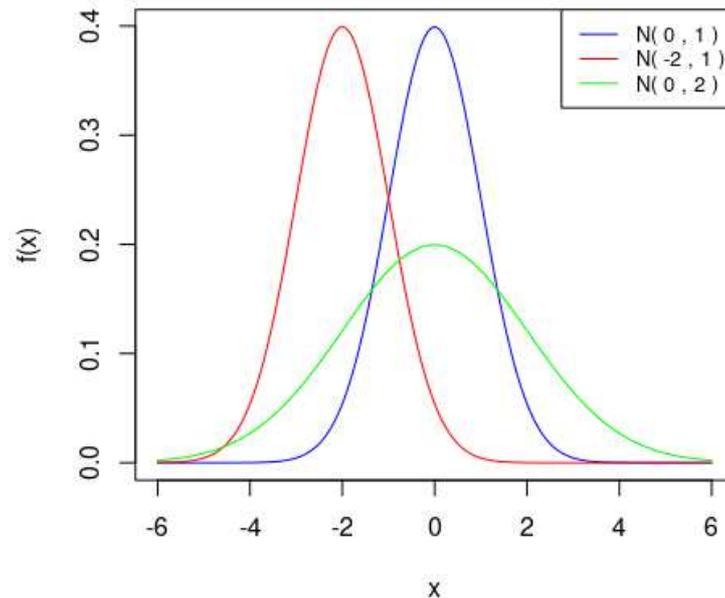


Figura 3 – Funções densidade de probabilidade de distribuições normais para diferentes médias e desvios padrão.

Fonte: Elaborada pela autora.

Na Figura 3 é possível observar que a esperança  $\mu$  é um parâmetro de localização, determinando o deslocamento horizontal da curva. Enquanto isso, a variância  $\sigma^2$  atua como um parâmetro de escala, influenciando na dispersão em torno de  $\mu$ . Além disso, é simétrica em torno de  $\mu$ .

### 3.1.3.3 Distribuição Gama

**Definição 3.1.16** *A variável aleatória contínua  $X$ , assumindo valores positivos, tem uma distribuição gama com parâmetros  $\alpha \geq 0$  e  $\beta \geq 0$ , se sua função densidade de probabilidade for dada por*

$$f(x; \alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{1}{x^\alpha \beta^\alpha \Gamma(\alpha)} e^{-\frac{x}{\beta}}, & \text{se } x \geq 0, \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

em que  $\Gamma(\alpha)$  é a função gama, definida por

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^{\infty} e^{-x} x^{\alpha-1} dx, \quad \alpha \geq 0.$$

Usaremos a notação  $X \sim \text{Gama}(\alpha, \beta)$  para designar uma variável aleatória com a distribuição gama.

Além disso, temos que  $E(X) = \alpha\beta$  e  $\text{Var}(X) = \alpha\beta^2$ .

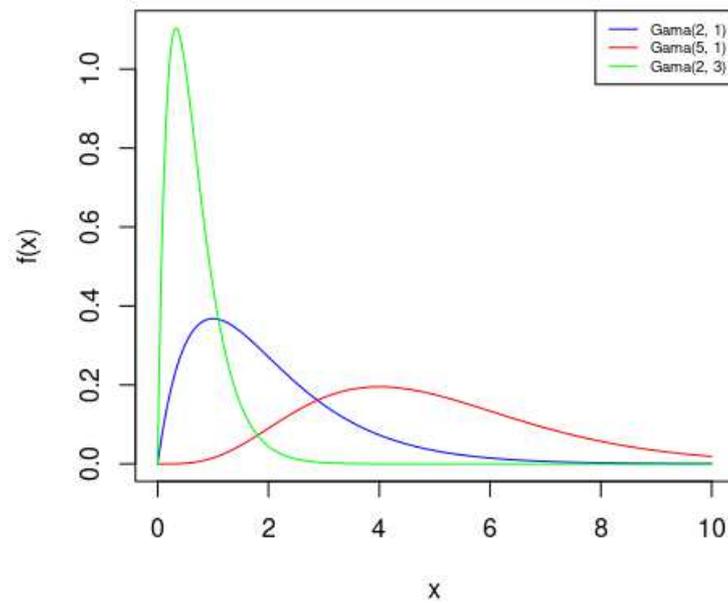


Figura 4 – Funções densidade de probabilidade de distribuições gama.

Fonte: Elaborada pela autora.

A Figura 4 ilustra os gráficos da fdp gama  $f(x; \alpha, \beta)$  para alguns pares  $(\alpha, \beta)$ . É possível observar que  $\alpha$  determina a forma da distribuição, quando  $\alpha > 1$ , a função aumenta a partir de 0 em  $x = 0$ , atinge um máximo e depois decresce. Já o parâmetro  $\beta$  é denominado parâmetro de escala porque valores diferentes de 1 esticam ou comprimem a fdp na direção de  $x$ .

### 3.2 INFERÊNCIA ESTATÍSTICA

A inferência clássica e a inferência Bayesiana são duas abordagens distintas para fazer inferências sobre parâmetros desconhecidos, mas ambas utilizam dados observacionais para estimar esses parâmetros. A principal diferença entre elas reside na maneira como tratam a incerteza e incorporam o conhecimento prévio.

A inferência clássica baseia-se no conceito de probabilidade frequentista, que define a probabilidade de um evento como a frequência com que ele ocorre em experimentos repetidos. No contexto de estimativas, a inferência clássica utiliza métodos como o intervalo de confiança e os testes de hipótese para fazer afirmações sobre os parâmetros populacionais; veja (5) para mais detalhes, por exemplo.

A inferência Bayesiana, por sua vez, adota a interpretação subjetiva da probabilidade, tratando a probabilidade como uma medida de crença ou incerteza sobre um evento. Na inferência Bayesiana, a incerteza sobre os parâmetros é tratada de maneira probabilística, e o conhecimento prévio é formalizado por meio de uma distribuição *a priori*, que é então atualizada à medida que novos dados são observados. O Teorema de Bayes é utilizado para calcular a distribuição *a posteriori* dos parâmetros, combinando as informações da distribuição *a priori* com os dados observacionais; veja (26) para mais detalhes.

Em outras palavras, no modelo clássico, consideramos  $\theta$  um escalar ou vetor desconhecido, mas fixo, enquanto na inferência Bayesiana ele é tomado como uma variável aleatória e, por isso, recebe uma distribuição, conhecida como distribuição *a priori*.

Para realizar a inferência Bayesiana, precisamos definir três componentes principais: distribuição *a priori* de  $\theta$  ( $\pi(\theta)$ ), função de verossimilhança ( $f(\mathbf{y}|\theta)$ ) e distribuição *a posteriori* de  $\theta$  ( $\pi(\theta|\mathbf{y})$ ), onde  $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_k)^\top$  é o vetor de parâmetros  $k$ -dimensional e  $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n)^\top$  é o vetor de dados  $n$ -dimensional.

### 3.2.1 Distribuição à Priori de $\theta$

Refere-se à distribuição de probabilidade que representa o conhecimento ou as crenças iniciais sobre um parâmetro antes de observar qualquer dado. Em outras palavras, a *priori* é a informação que se tem antes de coletar dados, baseada em experiência prévia, estudos anteriores e suposições.

Tipos de Priori:

1. **Priori Informativa:** Quando temos um conhecimento prévio considerável sobre o parâmetro, como em situações com muitos dados históricos ou estudos anteriores.
2. **Priori Não Informativa** (ou **imparcial**): Quando temos pouca ou nenhuma informação prévia sobre o parâmetro. Nesse caso, a distribuição é escolhida de maneira a refletir o mínimo de suposições possíveis, permitindo que os dados observados desempenhem um papel mais significativo.
3. **Priori Conjugada:** Quando se escolhe uma distribuição *a priori* que, em combinação com uma função de verossimilhança específica, resulta em uma distribuição *a posteriori* que pertence à mesma família de distribuições. Isso simplifica os cálculos e é útil em muitos modelos bayesianos.

No contexto bayesiano, as distribuições normal, uniforme e gama são frequentemente usadas como distribuições *a priori* para representar o conhecimento ou incerteza inicial sobre os parâmetros de um modelo. Cada uma delas tem características que a tornam

mais adequada a certos tipos de situações. Abaixo, comparamos as três distribuições, destacando suas vantagens e desvantagens no uso como prioris em modelos Bayesianos.

### **Distribuição normal**

A distribuição normal é uma das mais utilizadas como priori em modelagem Bayesiana, especialmente quando se espera que os parâmetros sigam um comportamento "típico" (formato de sino), com certa variação ao redor de uma média.

Vantagens:

- **Flexibilidade:** A distribuição normal é bastante flexível e pode ser ajustada para refletir diferentes cenários por meio dos parâmetros de média ( $\mu$ ) e desvio padrão ( $\sigma$ ).
- **Simplicidade e Conjugação:** Em muitos casos, a distribuição normal tem a propriedade de ser uma distribuição conjugada para a verossimilhança normal, o que facilita os cálculos da distribuição *a posteriori*. Em outras palavras, quando você usa uma priori normal e uma verossimilhança normal, a posteriori também será normal, o que simplifica o processo de inferência.
- **Comportamento Realista:** Para muitos fenômenos naturais, a distribuição normal é uma boa aproximação, pois muitos processos biológicos e físicos seguem um padrão centralizado com variação aleatória (ex.: erros de medição, características biológicas como altura ou peso).

Desvantagens:

- **Suposição de Simetria:** A distribuição normal assume que o parâmetro de interesse segue um padrão simétrico em torno da média. Em situações onde os dados ou parâmetros são assimétricos ou com caudas pesadas (ex.: renda, taxas de falha), a normal pode não ser uma boa escolha.

### **Distribuição uniforme**

A distribuição uniforme é uma escolha popular quando se tem pouca informação prévia sobre o parâmetro e deseja-se expressar uma incerteza total, ou seja, acredita-se que todos os valores dentro de um intervalo específico têm a mesma probabilidade de ocorrer.

Vantagens:

- **Simplicidade e Neutralidade:** A distribuição uniforme expressa a ideia de que, antes de observar os dados, todos os valores dentro de um determinado intervalo são igualmente plausíveis. Isso é útil quando não há informações claras sobre o valor esperado de um parâmetro ou quando se quer evitar fazer suposições fortes.

- **Facilidade de Implementação:** A forma simples da distribuição uniforme facilita sua implementação em modelos bayesianos, sem a necessidade de especificar uma média ou desvio padrão, como na distribuição normal.
- **Incerteza Não Informativa:** Quando usada em um intervalo amplo e adequado, a distribuição uniforme pode ser vista como uma forma de priori não informativa, fornecendo uma abordagem "neutra" quando se tem pouco conhecimento prévio sobre os parâmetros.

Desvantagens:

- **Falta de Flexibilidade:** A distribuição uniforme não permite expressar informações sobre a variabilidade dos parâmetros dentro do intervalo. Por exemplo, ela não tem a capacidade de indicar que certos valores são mais prováveis que outros, o que pode ser uma limitação em cenários onde se tem alguma ideia de onde os parâmetros podem estar concentrados.
- **Suposição Assumida:** Ao usar uma distribuição uniforme, se assume que todos os valores no intervalo são igualmente prováveis, o que pode ser uma suposição irrealista, especialmente em situações onde os dados mostram uma concentração em torno de um valor específico ou uma distribuição assimétrica.

### **Distribuição Gama**

Vantagens:

- **Adequada para parâmetros positivos:** A distribuição gama é frequentemente usada como priori em problemas onde o parâmetro de interesse é estritamente positivo, como a precisão (inverso da variância) em modelos Bayesianos com erro normalmente distribuído.
- **Flexibilidade:** A distribuição gama é parametrizada por dois parâmetros, a forma ( $\alpha$ ) e a escala ( $\beta$ ), o que permite ajustar a distribuição para uma ampla gama de cenários. Ela pode modelar tanto distribuições com caudas pesadas quanto distribuições mais concentradas.
- **Conjugação em muitos modelos:** A gama é conjugada para distribuições de Poisson e distribuições exponenciais, o que facilita os cálculos bayesianos em certos modelos, proporcionando uma posteriori de forma conhecida.

Desvantagens:

- Suposição assumida: A gama é útil para modelar parâmetros positivos, portanto, ela não é apropriada para cenários em que os dados podem assumir valores negativos ou valores próximos de zero.

### 3.2.2 Distribuição à Posteriori de $\theta$

A distribuição *a posteriori*  $\pi(\theta|\mathbf{y})$  é a distribuição de probabilidade do parâmetro  $\theta$  após a incorporação das evidências fornecidas pelos dados  $\mathbf{y}$ . De acordo com o Teorema de Bayes, formalmente, é dada por

$$\pi(\theta|\mathbf{y}) = \frac{f(\mathbf{y}|\theta)\pi(\theta)}{f(\mathbf{y})}, \quad (3.3)$$

onde  $f(\mathbf{y}) = \int_{\theta} f(\mathbf{y}|\theta)\pi(\theta) d\theta$ , para o caso contínuo. A distribuição posteriori combina a distribuição *a priori* e a função de verossimilhança para fornecer uma visão atualizada do parâmetro após a observação dos dados.

Além disso, note que a distribuição *a posteriori* de  $\theta$ , dada a observação dos dados  $\mathbf{y}$ , é proporcional ao produto da função de verossimilhança  $f(\mathbf{y}|\theta)$  e da priori  $\pi(\theta)$ . Ou seja,

$$\pi(\theta|\mathbf{y}) \propto f(\mathbf{y}|\theta)\pi(\theta).$$

**Definição 3.2.1** *Uma família  $\mathcal{F}$  de distribuições de probabilidade sobre  $\theta$  é dita ser conjugada (ou fechada sob amostragem) para uma função de verossimilhança  $f(y|\theta)$  se, para cada  $\pi \in \mathcal{F}$ , a distribuição a posteriori  $\pi(\theta|y)$  também pertence a  $\mathcal{F}$ .*

Conforme mencionado em (26), a inferência Bayesiana é inteiramente fundamentada na distribuição *a posteriori*, que possibilita tanto a estimação pontual quanto a estimativa por meio de intervalos ou regiões, além de ser utilizada em testes de hipóteses.

O cálculo da distribuição *a posteriori* pode ser desafiador, especialmente em modelos com alta dimensionalidade ou quando a função de verossimilhança não é conjugada. Em tais casos, técnicas numéricas, como o Método de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC), são amplamente utilizadas para aproximar a posteriori e realizar inferências práticas. Adicionalmente, segundo (26), é natural que esses métodos desempenhem um papel preponderante na Estatística Bayesiana, uma vez que o cálculo, seja por via analítica ou numérica, de quantidades à posteriori, muitas das quais exigem integração, é frequentemente desafiador.

Na prática, nosso interesse é resumir a informação obtida pela distribuição *a posteriori* de maneira clara e eficiente para a tomada de decisões. Isso pode ser feito por meio da estimação pontual e da estimação por regiões.

A estimação pontual busca fornecer um único valor representativo para o parâmetro desconhecido, que pode ser, por exemplo, a moda *a posteriori*, a média *a posteriori*, ou a mediana *a posteriori*, dependendo do critério adotado. Em nosso contexto utilizaremos a média *a posteriori*, que representa o valor esperado de  $\theta$ .

Já a estimação por regiões fornece um intervalo que contém  $\theta$  com uma certa probabilidade, capturando a incerteza associada à estimativa. Iremos utilizar o intervalo de credibilidade HPD (*Highest posterior density*) de 95%, que representa a região com maior densidade *a posteriori*. Dessa forma, esse intervalo contém os valores mais prováveis do parâmetro desconhecido, garantindo que a densidade dentro do intervalo seja sempre maior do que fora dele.

## 4 ASPECTOS MATEMÁTICOS

Neste capítulo, apresentaremos conceitos fundamentais relacionados à Teoria de Controle Ótimo. Primeiramente, consideramos problemas que envolvem uma única variável de estado e uma única variável de controle, abordando as condições necessárias e suficientes para encontrar soluções ótimas. Em seguida, expandimos a análise para problemas multivariados, que nos permitirá trabalhar com sistemas mais complexos, como os sistemas biológicos que envolvem múltiplas variáveis de estado. A partir dessa base, apresentamos o Teorema do Máximo de Pontryagin, que será utilizado posteriormente para resolver nosso problema de controle, levando em consideração as equações diferenciais que descrevem a dinâmica do sistema e as influências externas que podem afetá-lo.

Aqui, utilizamos como referência os livros (19, 20, 34), que abordam a teoria matemática do controle ótimo e suas diversas aplicações a modelos biológicos, em especial, aos modelos de crescimento tumoral e terapias.

### 4.1 TEORIA DO CONTROLE ÓTIMO

De forma geral, podemos dizer que a Teoria do Controle Ótimo estuda como um sistema evolui ao longo do tempo sob a influência de variáveis externas, buscando otimizar seu comportamento levando em consideração as dinâmicas internas do sistema e as influências externas que podem afetá-lo. Ou seja, o controle ótimo visa determinar os fatores específicos que controlam um sistema, por exemplo, um regime de dosagem para tratar câncer para que um critério específico possa ser alcançado, por exemplo, minimizar a quantidade de células tumorais e os efeitos colaterais. Esta teoria pode ser aplicada em diversos cenários, desde economia (36), até aeronáutica (4).

Neste trabalho, vamos utilizar a Teoria do Controle Ótimo para otimizar a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR-T, com o objetivo de minimizar as células tumorais e a dosagem de células CAR-T. Utilizando um modelo matemático baseado em equações diferenciais, formularemos o problema de controle ótimo, aplicando as condições apresentadas ao longo desta seção.

#### 4.1.1 Preliminares

Nesta subseção, apresentamos conceitos fundamentais que servirão de base para a formulação e análise dos problemas de controle ótimo, sendo essenciais para a compreensão dos tópicos abordados ao longo deste capítulo.

**Definição 4.1.1** *Dizemos que uma função  $f : I \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  é contínua por partes se ela for contínua em cada ponto  $t \in I$ , com a possível exceção de, no máximo, um número finito de pontos  $t$ , e se, em cada um desses pontos,  $f$  for igual ao seu limite à esquerda ou à direita.*

**Definição 4.1.2** Dizemos que  $g : I \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  é diferenciável por partes se ela é contínua em  $I$  e diferenciável em todos, exceto um número finito de pontos de  $I$ . Além disso, a derivada de  $g$ ,  $g'$  deve ser contínua onde quer que esteja definida.

**Definição 4.1.3** Dizemos que  $h : I \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  é continuamente diferenciável se  $h'$  existir e for contínua em  $I$ .

**Definição 4.1.4** Uma função  $k(t)$  é dita côncava em  $[a, b]$  se

$$\alpha k(t_1) + (1 - \alpha)k(t_2) \leq k(\alpha t_1 + (1 - \alpha)t_2)$$

para todo  $0 \leq \alpha \leq 1$  e para quaisquer  $a \leq t_1, t_2 \leq b$ .

Uma função  $k$  é dita *convexa* em  $[a, b]$  se satisfizer a desigualdade inversa ou, de forma equivalente, se  $-k$  for côncava.

**Definição 4.1.5** Um funcional é uma aplicação que associa cada elemento de um espaço de funções a um número real. Ou seja, um funcional  $F$  definido em um espaço de funções  $V$  é uma função  $F : V \rightarrow \mathbb{R}$ .

#### 4.1.2 Problema de Controle Ótimo Univariado

Nesta subseção, apresentamos o problema básico de controle ótimo no contexto univariado, tanto para a variável de controle quanto para a variável de estado, com o objetivo de, posteriormente, estendê-lo ao contexto multivariado.

Para entender o problema de controle ótimo, é essencial considerar alguns elementos fundamentais, que são descritos a seguir.

- Funcional Objetivo ( $J(u)$ ): Representa a função que se deseja otimizar (seja maximizando ou minimizando) ao longo do tempo, definida como:

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt.$$

- Sistema de controle ( $x'(t)$ ): Representa a dinâmica do sistema. Em nosso contexto, esses sistemas são descritos por equações diferenciais ordinárias (EDO's) da forma:

$$x' = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0.$$

- Variável de Estado ( $x(t)$ ): Variável que descreve a condição do sistema em um determinado instante  $t$ , representado o que desejamos monitorar e controlar ao longo do tempo.

- Variável de Controle ( $u = u(t)$ ): Variável que representa a influência externa sobre a dinâmica do sistema.

Dessa forma, o objetivo é encontrar o controle  $u$ , contínuo por partes, e o estado associado  $x$  que maximizem (ou minimizem)  $J(u)$ , sujeito a restrições impostas pelo sistema. Se esse controle existir, será denominado controle ótimo e representado por  $u^*$  e o estado associado a esse controle será indicado por  $x^*$ .

Podemos formular o problema de controle ótimo descrito acima como

$$\begin{cases} \text{Maximizar (ou minimizar)} \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt \\ \text{sujeito a } x' = g(t, x(t), u(t)), \\ x(t_0) = x_0. \end{cases} \quad (4.1)$$

Para nossos propósitos,  $f$  e  $g$  serão sempre funções continuamente diferenciáveis em todos os três argumentos. Assim, como os controles serão sempre contínuos por partes, os estados associados serão sempre diferenciáveis por partes.

Nosso objetivo neste trabalho é aplicar os conceitos da Teoria de Controle Ótimo para resolver um problema específico no campo da Oncologia Matemática. Mais especificamente, buscamos responder à seguinte pergunta: como administrar doses de células CAR-T ao longo do tempo para minimizar o crescimento do tumor?

Essa questão representa uma aplicação prática da teoria apresentada. Para abordá-la, primeiro precisamos entender como resolver problemas de controle ótimo. A técnica principal para isso é resolver um conjunto de condições necessárias que devem ser satisfeitas pelo controle ótimo e o seu estado correspondente, como veremos a seguir.

### 4.1.3 Condições Necessárias e Suficientes

**Teorema 4.1.1** (*Condição Necessária*) *Considere*

$$\mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt,$$

*sujeito a*

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0.$$

*Suponha que  $f(t, x(t), u(t))$  e  $g(t, x(t), u(t))$  sejam funções continuamente diferenciáveis e côncavas em  $x$  e  $u$ . Se existe o controle ótimo  $u^*$  (contínuo por partes) e seu correspondente estado ótimo  $x^*$ , então  $u^*$  e  $x^*$  satisfazem:*

$$\begin{cases} f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)) = 0 & (\text{Condição de otimalidade}) \\ \lambda'(t) = -[f_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_x(t, x^*(t), u^*(t))] & (\text{Equação adjunta}) \\ \lambda(t_f) = 0 & (\text{Condição de transversalidade}) \end{cases} \quad (4.2)$$

onde  $\lambda(t)$  (função adjunta) é uma função diferenciável por partes.

Vale destacar que  $\lambda(t)$  tem como intuito integrar a informação da equação diferencial à função objetivo.

Na prática, geramos as condições necessárias acima a partir do hamiltoniano  $H$ , que é definido como

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t)). \quad (4.3)$$

Dessa forma, as condições do sistema 4.2 podem ser escritas em termos do hamiltoniano.

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \quad \text{em} \quad u^* \Rightarrow f_u + \lambda g_u = 0 & (\text{condição de otimalidade}) \\ \lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} \Rightarrow \lambda' = -(f_x + \lambda g_x) & (\text{equação adjunta}) \\ \lambda(t_f) = 0 & (\text{condição de transversalidade}) \end{cases} \quad (4.4)$$

A equação de estado, nesse contexto, é dada por

$$x' = g(t, x, u) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}, \quad x(t_0) = x_0 \quad (4.5)$$

Estas condições podem ser estendidas para uma versão do Princípio do Máximo de Pontryagin (27), cuja versão utilizada neste trabalho está disponível em (19), e será apresentada a seguir.

**Teorema 4.1.2** (*Princípio do Máximo de Pontryagin*) Se  $u^*(t)$  e  $x^*(t)$  são soluções ótimas para o problema

$$\mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt,$$

sujeito a

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0,$$

com  $f(t, x(t), u(t))$  e  $g(t, x(t), u(t))$  funções continuamente diferenciáveis e côncavas em  $x$  e  $u$ , então existe uma função adjunta  $\lambda(t)$ , diferenciável por partes, tal que

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

para todos os controles  $u(t)$  em cada instante  $t \in [t_0, t_f]$ , em que o hamiltoniano  $H$  é dado por

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t)),$$

e

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)),$$

$$\lambda(t_f) = 0,$$

sendo  $U$  o conjunto dos controles que satisfazem a todas as restrições do problema.

Este resultado garante que, se  $u^*$  e  $x^*$  existem, são as soluções que maximizam a função  $H$  e, conseqüentemente, o funcional objetivo. Entretanto, se estivermos trabalhando com um problema de minimização, é necessário que as funções  $f$  e  $g$  sejam convexas em relação a  $u$ . Ademais, caso não seja possível garantir a concavidade ou a convexidade das funções  $f$  e  $g$ , podemos aplicar o Princípio do Máximo, juntamente com a observação abaixo.

É possível verificar se o controle ótimo encontrado maximiza ou minimiza o funcional objetivo. Se

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} < 0 \quad \text{em} \quad u^* \Rightarrow u^* \text{ maximiza } H,$$

enquanto

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} > 0 \quad \text{em} \quad u^* \Rightarrow u^* \text{ minimiza } H.$$

Agora vamos apresentar uma condição suficiente para o problema de controle ótimo, ou seja, se  $u^*(t)$  e  $x^*(t)$  satisfizerem as seguintes condições, então  $u^*(t)$  e  $x^*(t)$  serão soluções ótimas.

**Teorema 4.1.3** (*Condição Suficiente*) *Considere*

$$\mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt,$$

sujeito a

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0.$$

Suponha que  $f(t, x(t), u(t))$  e  $g(t, x(t), u(t))$  sejam funções continuamente diferenciáveis nas suas três variáveis e côncavas em  $x$  e  $u$ . Suponha que  $u^*$  seja um controle, com o estado associado  $x^*$ , e  $\lambda$  uma função diferenciável por partes, tal que  $u^*$ ,  $x^*$  e  $\lambda$  satisfaçam para  $t_0 \leq t \leq t_f$ :

1.  $f_u + \lambda g_u = 0$ ,
2.  $\lambda' = -(f_x + \lambda g_x)$ ,
3.  $\lambda(t_f) = 0$ ,
4.  $\lambda(t) \geq 0$ .

Então, para todos os controles  $u$ , temos:

$$\mathcal{J}(u^*) \geq \mathcal{J}(u). \quad (4.6)$$

#### 4.1.4 Problema de Controle Ótimo com Variável de Controle Limitada

Em muitos problemas, é necessário limitar a variável de controle para encontrar uma solução mais realista. Em nosso contexto, por exemplo, isso se faz necessário, já que a variável de controle representa a dose de células CAR-T ao longo do tempo. Como as células CAR-T possuem uma quantidade limite para cada aplicação, é fundamental considerar essa restrição no modelo. A administração de doses excessivas pode levar a efeitos colaterais severos, como a síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e outras complicações potencialmente fatais. Além disso, do ponto de vista do controle ótimo, essa limitação introduz uma restrição importante que modifica a estrutura da solução ótima do problema, exigindo o uso de métodos apropriados para lidar com controles limitados. Portanto, incorporar essa condição torna o modelo mais realista e clinicamente relevante.

Dessa forma, precisamos adequar as condições necessárias apresentadas anteriormente ao novo formato do problema. Considere o seguinte problema de controle ótimo com restrição na variável de controle:

$$\text{Maximizar } \mathcal{J}(u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt,$$

sujeito a

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0, \quad a \leq u(t) \leq b,$$

onde  $a$  e  $b$  são constantes reais fixas e  $a < b$ .

Neste problema, as condições necessárias para  $x^*$  e  $\lambda$  permanecem inalteradas, ou seja,

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}, & x(t_0) = x_0, \\ \lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}, & \lambda(t_f) = 0. \end{cases} \quad (4.7)$$

Por outro lado, as condições de otimalidade são ajustadas conforme descrito a seguir.

$$\begin{cases} u^* = a & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} < 0, \\ a \leq u^* \leq b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} = 0, \\ u^* = b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} > 0. \end{cases} \quad (4.8)$$

Dessa forma, a versão do Princípio de Máximos de Pontryagin também é verdadeira aqui. Ela é essencialmente a mesma do Teorema 4.1.2, exceto que a maximização é sobre todos os controles admissíveis, ou seja, todos os controles que obedecem aos limites.

Além disso, se tivermos um problema de minimização, então isso tem o efeito de inverter os sinais de  $<$  e  $>$  na primeira e terceira linhas do sistema (4.8).

#### 4.1.5 Problema de Controle Ótimo Multivariado

Nas subseções anteriores, abordamos problemas envolvendo uma única variável de controle e uma variável de estado. Entretanto, em alguns casos, é necessário considerar múltiplas variáveis de estado e/ou de controle para uma modelagem mais precisa do sistema. Em nosso contexto, estamos lidando com um modelo que descreve a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR-T (3). Este modelo envolve três equações diferenciais, representando a dinâmica das células efectoras ( $C_T$ ), das células de memória ( $C_M$ ) e das células tumorais ( $T$ ). Além disso, consideramos apenas uma variável de controle, que representa a dose de células CAR-T. Entretanto, poderíamos acrescentar outras variáveis, por exemplo, uma que representasse a dosagem de um medicamento para suprimir a chamada "tempestade de citocinas", como feito em (18).

Dessa forma, nesta subseção, vamos lidar com problemas com múltiplas variáveis de estado e controle. O método adotado é basicamente uma extensão do que foi apresentado anteriormente para resolver problemas com uma única variável de estado e controle, mas agora expandindo para o contexto multivariado.

Considere um problema envolvendo  $n$  variáveis de estado e  $m$  variáveis de controle. Definimos:

$$\begin{aligned}
\mathbf{x}(t) &= (x_1(t), \dots, x_n(t)), \\
\mathbf{u}(t) &= (u_1(t), \dots, u_m(t)), \\
\mathbf{x}_0 &= (x_{10}, \dots, x_{n0}), \\
\mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) &= (g_1(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \dots, g_n(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})).
\end{aligned}$$

Dessa forma, o problema pode ser formulado como:

$$\max_{\mathbf{u}} \int_{t_0}^{t_f} f(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) dt,$$

sujeito a

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt}(t) = \mathbf{g}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0.$$

As funções  $f$  e  $\mathbf{g}$  são continuamente diferenciáveis em todas as variáveis.

Seja  $\mathbf{u}^*$  um vetor das funções de controle ótimas e  $\mathbf{x}^*$  o vetor das variáveis de estado ótimas correspondentes. Como temos  $n$  variáveis de estados, precisaremos de  $n$  funções adjuntas, um para cada estado. Assim,

$$\boldsymbol{\lambda}(t) = (\lambda_1(t), \dots, \lambda_n(t)),$$

é um vetor de funções diferenciáveis por partes, onde  $\lambda_i$  é a variável adjunta correspondente ao estado  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ .

As variáveis satisfazem as mesmas condições de otimalidade, adjunto e transversalidade em cada componente do vetor, ou seja,

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_i} = g_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad x_i(t_0) = x_{i0} \quad \text{para } i = 1, \dots, n,$$

$$\frac{d\lambda_i(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x_i}, \quad \lambda_i(t_f) = 0 \quad \text{para } i = 1, \dots, n,$$

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u_k} \quad \text{em } u_k^* \quad \text{para } k = 1, \dots, m,$$

onde

$$H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}, \boldsymbol{\lambda}) = f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) + \langle \boldsymbol{\lambda}(t), \mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) \rangle,$$

sendo  $\langle \cdot, \cdot \rangle$  o produto interno entre os vetores.

Se limites são impostos sobre uma variável de controle, resultam em ajustes nas condições de otimalidade de forma semelhante ao que foi apresentado na subseção anterior. Por exemplo, se considerarmos uma restrição  $a_k \leq u_k \leq b_k$ , então a condição de otimalidade é alterada de

$$\frac{\partial H}{\partial u_k} = 0$$

para

$$\begin{cases} u_k = a_k & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u_k} < 0, \\ a_k \leq u_k \leq b_k & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u_k} = 0, \\ u_k = b_k & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u_k} > 0. \end{cases} \quad (4.9)$$

Além disso, se tivermos um problema de minimização, então isso novamente tem o efeito de inverter os sinais de  $<$  e  $>$  na primeira e terceira linhas do sistema (4.9).

## 5 MODELO MATEMÁTICO DA RESPOSTA TUMORAL

Neste capítulo, apresentamos o modelo utilizado para descrever a resposta tumoral a imunoterapia com células CAR-T aplicada a camundongos imunodeficientes, no contexto de cânceres hematológicos.

### 5.1 DESCRIÇÃO DO MODELO

O modelo proposto por (3) é baseado em equações diferenciais ordinárias (EDOs) que descrevem a dinâmica das populações de células tumorais ( $T$ ), células CAR-T efetoras ( $C_T$ ) e células CAR-T de memória ( $C_M$ ). Este modelo teve como objetivo entender a interação entre os fatores que influenciam no sucesso do tratamento, como a capacidade das células CAR-T efetoras de eliminar as células tumorais, a formação de memória imunológica a longo prazo e os efeitos imunossupressores do microambiente tumoral. Além disso, visou avaliar os possíveis resultados terapêuticos, considerando diferentes estratégias de tratamento e suas implicações clínicas.

A Tabela 1 apresenta os parâmetros utilizados, seus significados biológicos e as respectivas unidades, enquanto a Figura 5 apresenta a descrição esquemática do modelo.

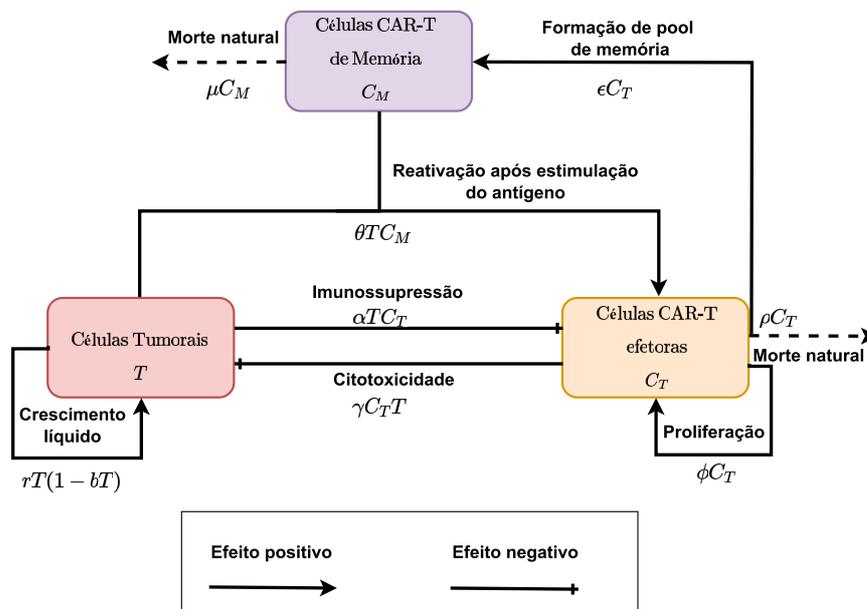


Figura 5 – Descrição esquemática da estrutura do modelo.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 1 – Parâmetros do modelo e restrições impostas a  $\phi$ ,  $\rho$ , e  $\epsilon$ .

Parâmetro	Unidade	Significado
$\phi$	dia <sup>-1</sup>	Taxa de proliferação de $C_T$
$\rho$	dia <sup>-1</sup>	Taxa de conversão de $C_T$ (inclui morte natural e sua diferenciação em $C_M$ )
$\theta$	(cel · dia) <sup>-1</sup>	Coefficiente de conversão de $C_M$ devido à interação com $T$
$\alpha$	(cel · dia) <sup>-1</sup>	Coefficiente de inibição/expansão de $C_T$ devido à interação com $T$
$\epsilon$	dia <sup>-1</sup>	Taxa de conversão efetiva de $C_T$ em $C_M$
$\mu$	dia <sup>-1</sup>	Taxa de mortalidade de $C_M$
$r$	dia <sup>-1</sup>	Taxa máxima de crescimento de $T$
$b$	cel <sup>-1</sup>	Inverso da capacidade suporte do tumor
$\gamma$	(cel · dia) <sup>-1</sup>	Coefficiente citotóxico induzido por $C_T$
Restrição	Significado	
$\phi < \rho$	As células CAR-T efetoras decaem para zero na ausência de células tumorais	
$\phi > \rho - \epsilon$	Células CAR-T de doadores saudáveis proliferam <i>in vivo</i> e se diferenciam em células CAR-T de memória	

As células CAR-T efetoras desempenham um papel fundamental na resposta imunológica, atuando diretamente no combate às células tumorais. Sua dinâmica é descrita pela equação:

$$\frac{dC_T}{dt} = \phi C_T - \rho C_T + \theta T C_M - \alpha T C_T. \quad (5.1)$$

O primeiro termo da equação (5.1) representa a expansão dessa população devido à proliferação das células CAR-T, que cresce a uma taxa de  $\phi$ . O segundo termo,  $\rho C_T$ , considera a redução devido a morte natural das células efetoras e sua diferenciação em células de memória. A terceira parte,  $\theta T C_M$ , descreve a reativação das células efetoras, quando as células de memória entram em contato com as células tumorais. O último termo,  $\alpha T C_T$ , reflete os efeitos de inibição do tumor sobre as células CAR-T efetoras.

A dinâmica das células CAR-T de memória, que desempenham um papel importante na proteção a longo prazo contra o tumor, é descrita pela equação:

$$\frac{dC_M}{dt} = \epsilon C_T - \theta T C_M - \mu C_M. \quad (5.2)$$

A formação dessas células ocorre a partir da diferenciação das células efetoras, com uma taxa dada por  $\epsilon$ . Quando as células de memória entram em contato com as células tumorais, elas se reativam e retornam à sua forma efetora, conforme o termo  $\theta T C_M$ . O termo  $\mu C_M$  descreve a taxa de mortalidade natural das células de memória, com uma taxa de  $\mu$ .

A resposta do tumor à terapia CAR-T é modelada pela equação:

$$\frac{dT}{dt} = rT(1 - bT) - \gamma C_T T. \quad (5.3)$$

O primeiro termo,  $rT(1 - bT)$ , descreve o crescimento logístico do tumor, levando em conta à limitação de recursos disponíveis no microambiente tumoral, caracterizando a existência de competição entre as células tumorais. O segundo termo,  $\gamma C_T T$ , representa o mecanismo de citotoxicidade antitumoral induzido pelas células efectoras.

Além disso, todos os parâmetros assumem valores positivos.

## 6 RESULTADOS

Neste capítulo, apresentamos os resultados obtidos por meio das abordagens matemática e estatística. Inicialmente, descrevemos o processo de estimação dos parâmetros do modelo em dois cenários distintos, com base em dados experimentais. Em seguida, apresentamos a aplicação da teoria de controle ótimo, destacando como essa abordagem pode ser utilizada para otimizar a terapia.

### 6.1 ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO

Nesta seção, detalhamos como os parâmetros do modelo proposto foram estimados, considerando dois cenários distintos, como realizado em (3).

O primeiro cenário, apresentado em (32), descreve experimentos realizados em camundongos imunodeficientes para investigar a ação da imunoterapia CAR-T 123 em um linfoma de Hodgkin. A numeração associada às células CAR-T indica o antígeno alvo expresso pelas células tumorais, no caso da CAR-T 123, o alvo é o antígeno CD123, comumente encontrado em certos tipos de leucemias e linfomas. Os resultados mostraram que essa terapia foi capaz de eliminar o linfoma e proporcionar imunidade de longo período, oferecendo dados importantes sobre a dinâmica das células CAR-T efectoras e a formação de células CAR-T de memória. O segundo cenário, baseado no estudo de (24), investigou a combinação da terapia CAR-T com 1-metil-triptofano (1-MT), um inibidor da indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima que tem efeito de inibição sobre as células CAR-T. Nesse estudo, a combinação da terapia CAR-T com 1-MT foi capaz de potencializar a eficácia da terapia CAR-T.

Nos dois cenários considerados, o vetor de parâmetros  $\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}_i$  representa os parâmetros desconhecidos do modelo que precisam ser estimados. No entanto, os parâmetros específicos de interesse podem variar entre os cenários, dependendo dos dados disponíveis. No cenário 1 (HDLM-2 + CAR-T 123) estimamos os parâmetros  $\boldsymbol{\theta}_1 = (r, b, \gamma)$ , enquanto no cenário 2 (CAR-T + 1-MT), consideramos  $\boldsymbol{\theta}_2 = (r, \gamma, \alpha)$ .

Em ambos, utilizamos a mesma função de verossimilhança e distribuição *a priori* de  $\boldsymbol{\theta}$ , com diferenças apenas nos valores atribuídos aos hiperparâmetros (média e desvio padrão), conforme descritos nas subseções a seguir.

Assumimos que os dados são independentes e seguem uma distribuição normal, com média  $\boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\theta})$  e variância  $\boldsymbol{\sigma}^2$ . Logo, a função de verossimilhança do modelo é expressa por

$$f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{(2\pi\boldsymbol{\sigma}^2)^{\frac{n}{2}}} \exp\left(\sum_{i=1}^n \frac{-(y_i - \mu_i(\boldsymbol{\theta}))^2}{2\boldsymbol{\sigma}^2}\right), \quad (6.1)$$

onde  $\mathbf{y}$  é o vetor que contém os  $n$  dados experimentais, representando o número de células

tumorais medido em  $n$  diferentes momentos no tempo. A função  $\mu_i(\theta)$  representa a solução do modelo avaliada no tempo  $t_i$ , em função do parâmetro  $\theta$ . O termo  $(y_i - \mu_i)$  corresponde a diferença entre os dados observados e os valores simulados pela solução do sistema de EDOs.

É importante destacar que a variância ( $\sigma^2$ ) dos dados foi tratada como um hiperparâmetro a ser estimado no modelo. Para realizar essa estimativa, consideramos, *a priori*  $\frac{1}{\sigma^2} \sim \text{Gama}(1, 0.5)$ . Essa escolha se justifica pelo fato de a distribuição Gama ser conjugada para a variância inversa (ou precisão) em modelos com erro normalmente distribuído, o que simplifica a obtenção de distribuições posteriores.

Em relação aos parâmetros  $\theta$ , escolhemos uma *priori* normal truncada, com o objetivo de refletir a natureza biológica. A *priori* normal truncada é uma versão da distribuição normal, na qual os valores são restritos a um intervalo específico. Neste caso, o intervalo adotado foi  $[0, +\infty)$ , garantindo que os parâmetros não assumam valores negativos.

Inicialmente, consideramos utilizar uma distribuição *a priori* uniforme, que é uma escolha natural quando não temos informações prévias sobre os parâmetros. Essa escolha também foi adotada em trabalhos da literatura, como em (3). No entanto, ao tentar calcular numericamente a distribuição à posteriori, enfrentamos um problema computacional ( $\log(0)$ ), o que gerou dificuldades durante a execução. Além disso, a *priori* uniforme impõe uma limitação significativa, pois fora do intervalo definido, a probabilidade atribuída é zero. Isso se torna um problema quando a amplitude do intervalo é pequena, pois, nesse caso, a distribuição pode não capturar de forma adequada a incerteza sobre os parâmetros.

Para resolver esse problema, substituímos a *priori* uniforme por uma distribuição normal truncada. Os intervalos fornecidos pela distribuição uniforme na literatura foram utilizados para calcular a média e o desvio padrão da distribuição normal. A principal vantagem da distribuição normal é sua capacidade de modelar de forma mais flexível a incerteza sobre os parâmetros. Isso possibilita que o modelo se ajuste de maneira mais precisa às variações nos dados.

Dessa forma, cada parâmetro  $\theta$  estimado segue uma distribuição *a priori* normal truncada, expressa por

$$\theta \sim \mathcal{N}(\mu_0, \sigma_0^2) \mathcal{I}(\theta \geq 0),$$

no qual  $\mu_0$  e  $\sigma_0^2$  são a média e a variância obtidas a partir dos intervalos definidos pela *priori* uniforme da literatura (3). O termo  $\mathcal{I}(\theta \geq 0)$  representa o operador indicadora, que restringe o suporte da distribuição para valores não negativos, isto é,  $\theta$  só pode assumir valores maiores ou iguais a zero.

Dessa forma,

$$\pi(\theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{(y - \mu_0)^2}{2\sigma_0^2}\right). \quad (6.2)$$

Assim, eliminando o termo constante que não depende de  $\theta$ , a distribuição de probabilidade *a posteriori* pode ser expressa como

$$\pi(\theta|\mathbf{y}) \propto \exp\left(\sum_{i=1}^n \frac{-(y_i - \mu_i(\theta))^2}{2\sigma^2}\right) \pi(\theta). \quad (6.3)$$

A inferência sobre o vetor de parâmetros de interesse é realizada por meio da distribuição *a posteriori*, conforme descrito brevemente na subseção **3.2.2**. No entanto, como ocorre em muitos casos, e também no nosso, obter essa distribuição *a posteriori* analítica não é trivial, devido a complexidade do modelo estudado. Para isso, utilizamos o software Stan (35) por meio do pacote rstan, desenvolvido na linguagem estatística R (28), a fim de obter uma aproximação da distribuição *a posteriori*.

A estimação no Stan utiliza um algoritmo de Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC). Em particular, adota-se o No U-Turn Sampler (NUTS), um variante do método de Monte Carlo Hamiltoniano (HMC).

Uma forma de verificar a convergência das cadeias geradas pelo algoritmo é utilizando o *trace plot*, que permite visualizar o comportamento das amostras ao longo das iterações. Cada cadeia deve oscilar em torno de uma região estacionária, indicando que o algoritmo está explorando adequadamente o espaço dos parâmetros.

Além do *trace plot*, o pacote utilizado para estimar os parâmetros fornece um teste de convergência baseado na estatística  $\hat{R}$ , proposto por Gelman e Rubin (1992), que monitora se uma cadeia convergiu para a distribuição de equilíbrio comparando seu comportamento com outras cadeias inicializadas aleatoriamente. O valor de  $\hat{R}$  mede a razão entre a variância média dos valores dentro de cada cadeia e a variância dos valores agrupados entre as cadeias. Se todas as cadeias estiverem em equilíbrio, essas variâncias serão iguais e  $\hat{R} = 1$ . Se as cadeias não convergirem para uma distribuição comum,  $\hat{R} > 1$  (35).

### 6.1.1 Cenário HDLM-2 + CAR-T 123

Neste cenário, estimamos os parâmetros  $r$  (taxa de crescimento do tumor),  $b$  (inverso da capacidade de suporte) e  $\gamma$  (coeficiente de citotoxicidade) utilizando os dados extraídos por (3) do estudo de (32).

Para estimar os parâmetros  $r$  e  $b$ , utilizamos os dados extraídos da Figura 4.B de (32), que ilustram o crescimento *in vivo* de células tumorais em camundongos tratados ou não com células CAR-T 123. A calibração foi realizada com base nos dados do grupo que não recebeu tratamento, conforme apresentado na tabela a seguir. Os valores referentes às

células tumorais são expressos em BLI (imagem de bioluminescência), mas assumimos, por simplicidade, que as medidas de BLI representam o número de células tumorais, uma vez que estão fortemente relacionadas com o volume do tumor.

Tabela 2 – Dados experimentais extraídos de Ruella et al. (2017) (Figura 4B): carga tumoral de HDLM-2.

Dia	HDLM-2 [BLI] $\rightarrow$ T [cel]
48	$9.22 \pm 4.27 \times 10^6$
55	$1.09 \pm 0.36 \times 10^7$
71	$1.01 \pm 0.40 \times 10^8$
85	$2.26 \pm 0.68 \times 10^8$
92	$2.02 \times 10^8$
97	$9.51 \pm 6.09 \times 10^8$
108	$1.31 \times 10^9$
112	$2.10 \times 10^9$
120	$1.26 \times 10^9$
136	$2.73 \times 10^9$
142	$7.55 \times 10^9$

Como esses dados representam o crescimento tumoral na ausência de tratamento, calibramos  $r$  e  $b$  considerando apenas os termos do modelo que descrevem o crescimento do tumor. Dessa forma, o modelo utilizado é dado por

$$\frac{dT}{dt} = rT(1 - bT). \quad (6.4)$$

A solução analítica dessa equação diferencial, que descreve o crescimento tumoral e será utilizada como média da função de verossimilhança (definida em (6.1)), é expressa por

$$T(t) = \frac{Ke^{rt}}{1 + bKe^{rt}}, K = \frac{T(0)}{1 - bT(0)}. \quad (6.5)$$

De acordo com (3), após a injeção das células tumorais, ocorre um período inicial de crescimento irregular devido à adaptação das células ao microambiente. Por esse motivo, os cinco primeiros pontos experimentais foram descartados. Com essa abordagem, torna-se necessário estimar a condição inicial do tumor, representada por  $T_0$ .

Assumimos que os parâmetros  $r$ ,  $b$  e  $T_0$  seguem distribuições normais truncadas. Dessa forma, suas distribuições *a priori* foram definidas como

$$r \sim \mathcal{N}(0.05, 0.03) \text{ dia}^{-1} \mathcal{I}(r \geq 0),$$

$$b \sim \mathcal{N}(5 \times 10^{-11}, 2.88 \times 10^{-11}) \text{ cel}^{-1} \mathcal{I}(b \geq 0),$$

$$T_0 \sim \mathcal{N}(5.05 \times 10^7, 2.86 \times 10^7) \text{ cel} \mathcal{I}(T_0 \geq 0).$$

As estimativas obtidas para a média *a posteriori* e o intervalo HPD foram, respectivamente:

$$\hat{r} = 4, 42 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}, [2.82 \times 10^{-2}, 6.24 \times 10^{-2}],$$

$$\hat{b} = 4.41 \times 10^{-11} \text{ cel}^{-1}, [3.94 \times 10^{-14}, 8.58 \times 10^{-11}].$$

Para o parâmetro  $r$ , os resultados são apresentados na Figura 6, que inclui o histograma da distribuição *a posteriori* aproximada e o *trace plot* correspondente. De maneira análoga, para o parâmetro  $b$ , a Figura 7 apresenta o histograma da sua distribuição *a posteriori* junto ao *trace plot* correspondente.

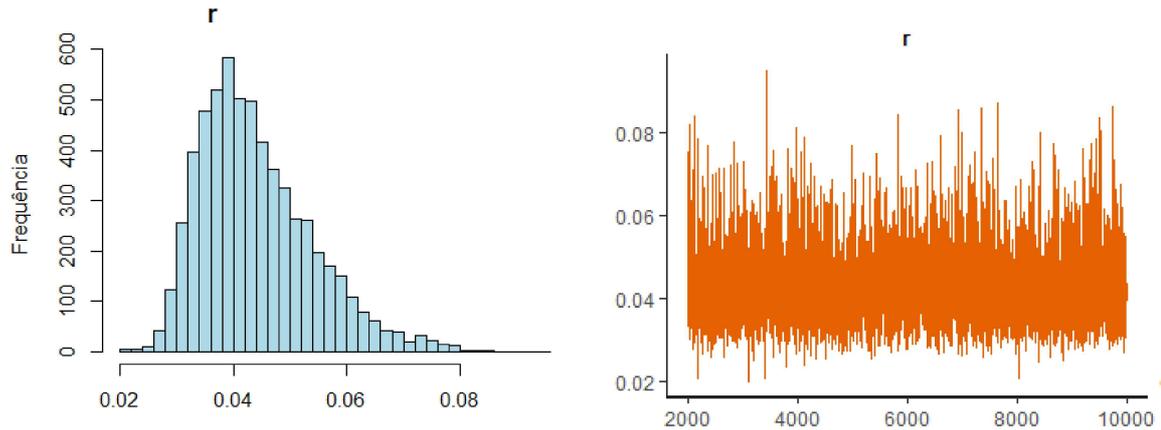


Figura 6 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $r$  para o cenário HDLM-2 + CAR-T 123.

Fonte: Elaborada pela autora.

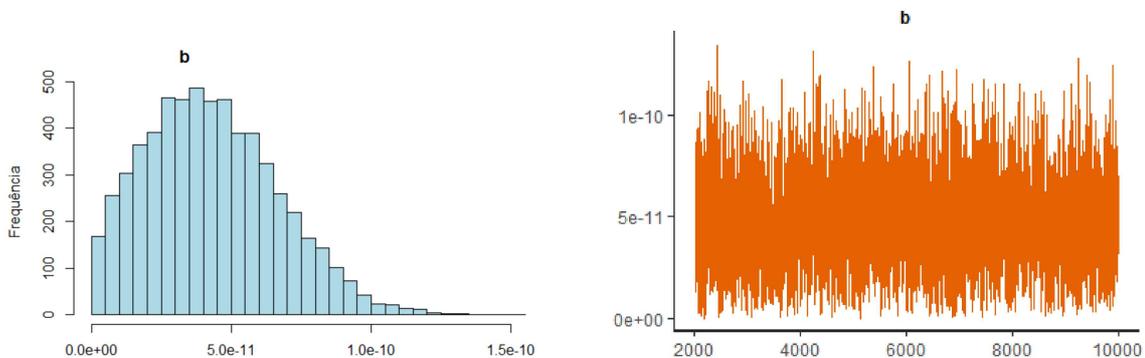


Figura 7 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $b$  para o cenário HDLM-2 + CAR-T 123.

Fonte: Elaborada pela autora.

Para estimar o parâmetro  $\gamma$ , utilizamos os dados extraídos da Figura 3.B de (32), que retratam o resultado de um ensaio padrão de liberação de cromo-51 *in vitro*, para verificar a citotoxicidade das células CAR-T. Conforme descrito em (32), é feita uma cocultura de  $2 \times 10^6$  células cancerosas e células CAR-T 123 em diferentes proporções. Após 4 horas, foi avaliado o número de células tumorais que se mantiveram vivas. Os dados estão na Tabela 3.

Para ajustar esses dados, consideramos apenas a parte do modelo que descreve a mortalidade tumoral devido à presença de células efetoras, ou seja,

Tabela 3 – Dados experimentais extraídos de Ruella et al. (2017) (Figura 3B): atividade citotóxica das células CAR-T 123.

Relação efetor-alvo	Células vivas
CT:T	$T[\text{cel}]$
0.3 : 1	$2.46 \times 10^6$
0.6 : 1	$9.90 \times 10^5$
1.25 : 1	$3.41 \times 10^5$
2.5 : 1	$1.82 \times 10^5$
5 : 1	$1.62 \times 10^5$
10 : 1	$9.65 \times 10^4$

$$\frac{dT}{dt} = -\gamma C_T T. \quad (6.6)$$

A solução da equação (6.6) em  $t = 4 \text{ horas} = \frac{1}{6} \text{ dias}$ , que será utilizada como média da função de verossimilhança (definida em (6.1)), é dada por

$$T(t) = T(0)e^{-\gamma C_T t}. \quad (6.7)$$

Assumimos, *a priori*, que  $\gamma$  segue uma distribuição normal truncada, definida como  $\gamma \sim \mathcal{N}(5 \times 10^{-6}, 2.88 \times 10^{-6}) (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1} \mathcal{I}(\gamma \geq 0)$ .

As estimativas obtidas para a média *a posteriori* e o intervalo HPD foram, respectivamente:

$$\hat{\gamma} = 3.43 \times 10^{-6} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}, [1.29 \times 10^{-6}, 6.29 \times 10^{-6}].$$

Apresentamos o histograma e o *trace plot* associados à distribuição *a posteriori* aproximada de  $\gamma$  na Figura 8.

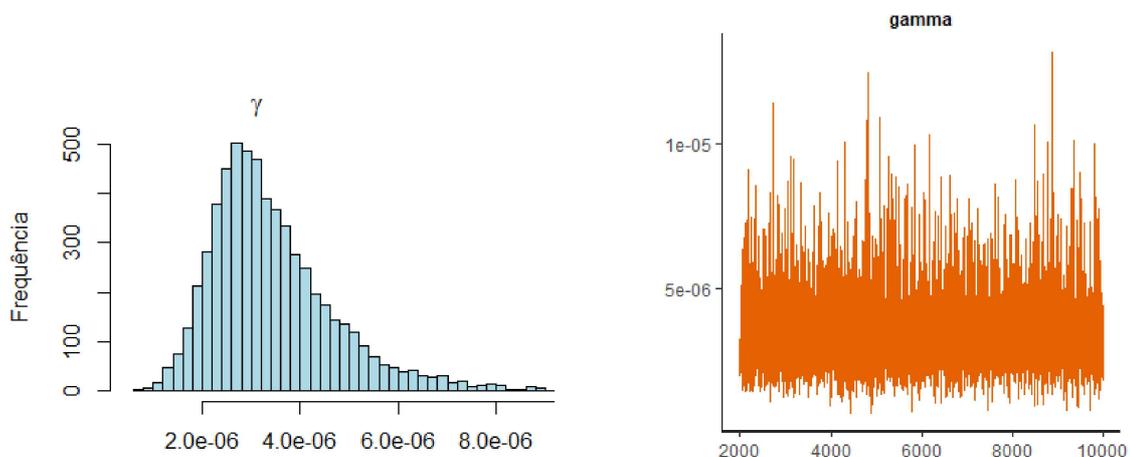


Figura 8 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $\gamma$  para o cenário HDLM-2 + CAR-T 123.

Fonte: Elaborada pela autora.

Devido à ausência de dados experimentais relacionados às células CAR-T efetoras e de memória no cenário descrito em (32), os demais parâmetros foram estimados através de simulações. Nessas simulações, os valores estimados para  $r$ ,  $b$  e  $\gamma$  foram mantidos fixos, enquanto os demais parâmetros foram ajustados, tendo como referência inicial os valores obtidos em (3). Foram realizadas diversas simulações até obter um conjunto de parâmetros que descrevesse qualitativamente o cenário apresentado em (32).

Para realizar as simulações, foi necessário resolver numericamente o sistema (5.1)-(5.3). Para isso, utilizamos o método explícito de Runge-Kutta de quarta ordem, com um passo de tempo de  $1 \times 10^{-3}$  dia, valor que, conforme indicado em (3), é suficientemente pequeno para garantir a convergência da solução aproximada. As condições iniciais para as populações celulares foram definidas como  $C_T(0) = C_M(0) = 0$  cel e  $T(0) = 2 \times 10^6$  cel.

Os valores dos parâmetros estimados através da inferência Bayesiana e pela simulação estão apresentados na Tabela 4, e a dinâmica associada a esse cenário é apresentada na Figura 10.

Tabela 4 – Valores dos parâmetros do modelo utilizados no cenário HDLM-2 + CAR-T 123. Os parâmetros indicados com o sobrescrito “^” foram estimados via inferência Bayesiana e os demais via simulação, visando descrever o comportamento observado em Ruella et al. (2017).

Parâmetro	HDLM-2 + CAR-T 123
$\phi$	$0.267 \text{ dia}^{-1}$
$\rho$	$0.350 \text{ dia}^{-1}$
$\theta$	$6.0 \times 10^{-6} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}$
$\alpha$	$4.5 \times 10^{-8} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}$
$\epsilon$	$0.140 \text{ dia}^{-1}$
$\mu$	$5.0 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$
$\hat{r}$	$4.422945 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$
$\hat{b}$	$4.409535 \times 10^{-11} \text{ cel}^{-1}$
$\hat{\gamma}$	$3.434556 \times 10^{-6} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}$

A Figura 9 apresenta a descrição esquemática dos experimentos realizados em (32).

No cenário descrito em (32) a dinâmica das populações celulares foram acompanhadas para investigar a resposta tumoral das células de linfoma de Hodgkin (HDLM-2) a imunoterapia com células CAR-T 123 e investigar também a formação de memória imunológica. Para isso,  $2 \times 10^6$  células tumorais foram injetadas em camundongos NSG imunodeficientes. Na Figura 10 é possível observar que as células tumorais crescem até atingir cerca de  $1.3 \times 10^7$  células no tempo  $t = 42$ . Nesse momento, a imunoterapia com células CAR-T 123 é realizada, adicionando  $C_T = 2 \times 10^6$  células em  $t = 42$  dias. Podemos observar que as células CAR-T efetoras ( $C_T$ ) eliminam as células tumorais ( $T$ ) em poucos dias, reproduzindo os resultados experimentais de remissão apresentados na literatura.

Em relação a dinâmica das células CAR-T de memória ( $C_M$ ) é possível observar

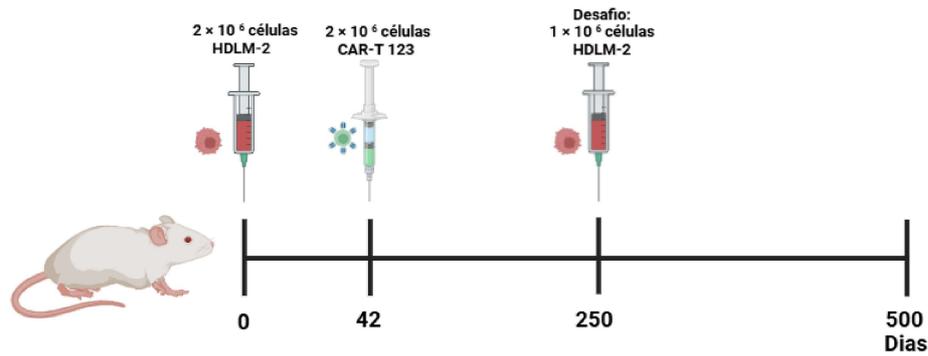


Figura 9 – Descrição esquemática dos experimentos.

Fonte: Elaborada pela autora (criado com o Biorender.com).

que, à medida que a população de células efetoras ( $C_T$ ) diminui, ocorre uma diferenciação fenotípica, dando origem às células CAR-T de memória. A população de células CAR-T efetoras permanece indetectável até  $t = 250$  dias, o que concorda com os resultados apresentados. Além disso, é possível observar a presença de células CAR-T de memória de longo prazo, que declinam levemente ao longo do tempo.

Tendo como objetivo verificar a formação de memória imunológica, um experimento adicional foi feito em (32). Nesse experimento, foi inserido em camundongos previamente tratados com a imunoterapia,  $1 \times 10^6$  células HDLM-2 em  $t = 250$  dias. De acordo com os resultados apresentados, o tumor foi eliminado devido à re-expansão das células CAR-T efetoras. Para investigar o comportamento do modelo nesse contexto, continuamos a simulação anterior introduzindo  $1 \times 10^6$  células tumorais em  $t = 250$  dias.

De maneira semelhante ao comportamento observado em (32), o tumor foi rapidamente eliminado após a ativação das células de memória. Estas células, ao reconhecerem a presença do tumor, se convertem em células CAR-T efetoras, com ação eficaz na eliminação das células tumorais. Em seguida, as células CAR-T efetoras sofrem rápido declínio, enquanto células CAR-T de memória são novamente geradas.

Em relação a convergência dos parâmetros estimados, podemos observar nas Figuras 6, 7 e 8 que todas as cadeias oscilam em torno de regiões estacionárias, o que indica uma boa convergência para a distribuição *a posteriori* dos parâmetros. Além disso, o valor de  $\hat{R}$  obtido em todos os casos foi igual a 1, o que confirma que as cadeias foram bem misturadas e que o algoritmo convergiu. Vale destacar também que os valores estimados para os parâmetros  $r$ ,  $b$  e  $\gamma$  por (3) estão contidos em nossos intervalos HPD. Isso sugere que os resultados obtidos neste estudo estão em concordância com os apresentados na literatura, reforçando a consistência e a confiabilidade das estimativas.

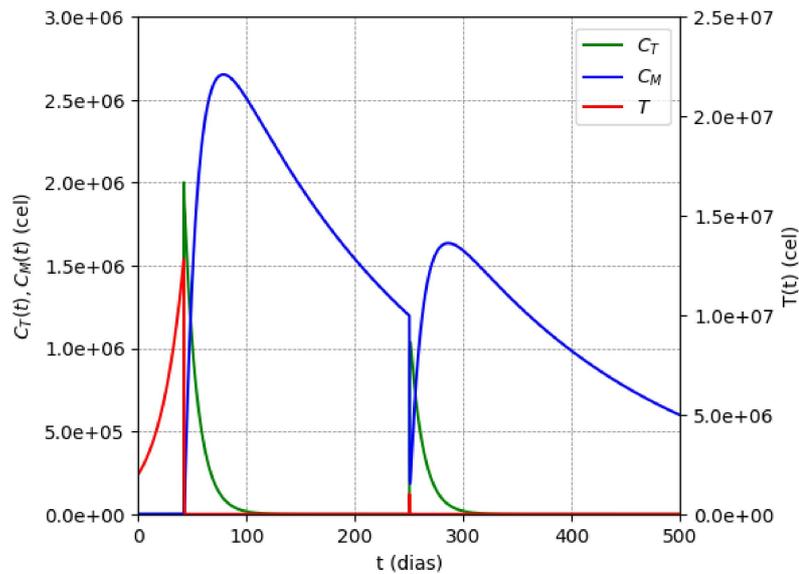


Figura 10 – Dinâmica das células tumorais  $T$ , efetoras  $C_T$  e de memória  $C_M$  no cenário HDLM + CAR-T 123, ao longo de 500 dias.

Fonte: Elaborada pela autora.

### 6.1.2 Cenário RAJI + CAR-T 19

Neste cenário, estimamos os parâmetros  $r$  (taxa de crescimento do tumor),  $\gamma$  (coeficiente de citotoxicidade), e  $\alpha$  (coeficiente de inibição de  $C_T$ ) utilizando os dados extraídos por (3) do estudo de (24).

Inicialmente, estimamos o parâmetro  $r$  na ausência da imunoterapia, como foi feito no cenário apresentado na subseção anterior. No experimento representado na Figura 2.C de (24), está disponível apenas um dado de bioluminescência (BLI) referente ao crescimento tumoral na ausência de imunoterapia. Este dado corresponde ao dia 0 no artigo, que é o momento em que a imunoterapia com células CAR-T foi iniciada. Entretanto, é mencionado que  $3 \times 10^6$  células tumorais foram injetadas nos camundongos sete dias antes da infusão das células CAR-T. Para nossa análise, consideramos o dia da injeção das células tumorais como o dia 0. Assim, o dado referente ao início do tratamento, que ocorre 7 dias após a injeção das células tumorais (dia 0 no artigo), foi ajustado como sendo o dia 7 na nossa abordagem. Estes dados foram utilizado para calibrar o parâmetro  $r$ .

Tabela 5 – Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 2C): carga tumoral *in vivo* de RAJI-controle e RAJI-IDO+.

Dia	Raji-IDO <sup>+</sup> /Raji-controle [BLI] $\rightarrow T$ [cel]
0	$3 \times 10^6$
7	$1.05 \pm 0.07 \times 10^8$

Os tumores do tipo Raji são altamente agressivos e, conforme o experimento, apresentaram um crescimento exponencial ao longo dos sete dias do período de monitoramento.

Além disso, como os dados disponíveis correspondem ao crescimento tumoral na ausência de tratamento, utilizamos o seguinte modelo para descrever essa dinâmica

$$\frac{dT}{dt} = rT. \quad (6.8)$$

A solução da equação (6.8), utilizada como média na função de verossimilhança (definida em (6.1)), é expressa por

$$T(t) = T_0 e^{rt}, \quad (6.9)$$

onde  $T_0$  representa o valor inicial da carga tumoral no dia 0, ou seja,  $T_0 = 3 \times 10^6$  cel.

Assumimos, *a priori*, que a taxa de crescimento  $r$  segue uma distribuição normal truncada, definida como

$$r \sim \mathcal{N}(0.5, 0.23) \text{ dia}^{-1} \quad \mathcal{I}(r \geq 0).$$

As estimativas obtidas para a média *a posteriori* e o intervalo HPD foram, respectivamente:

$$\hat{r} = 5.08 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}, \quad [3.86 \times 10^{-1}, 6.40 \times 10^{-1}].$$

A Figura 11 apresenta o histograma e o *trace plot* associados à distribuição *a posteriori* aproximada de  $r$ .

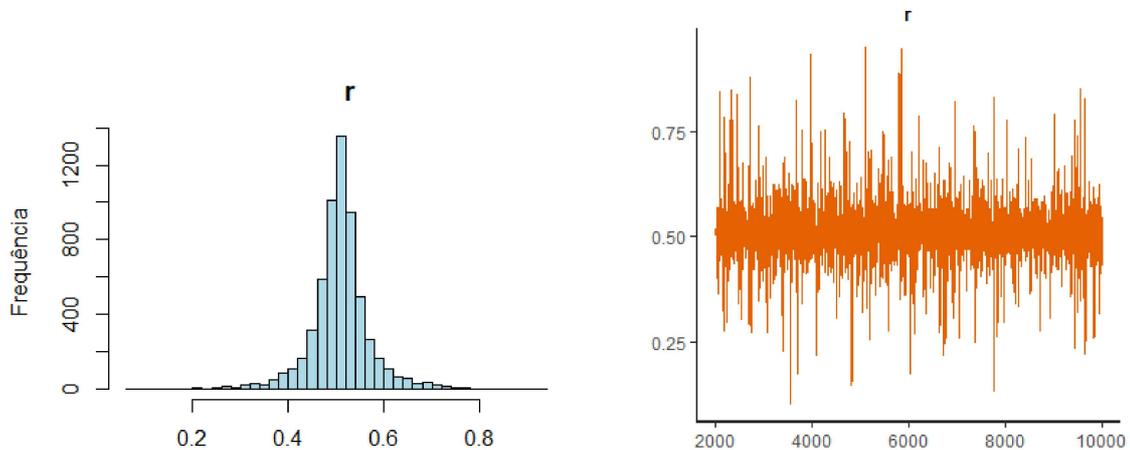


Figura 11 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $r$  para o cenário RAJI + CAR-T 19.

Fonte: Elaborada pela autora.

Para estimar o parâmetro  $\gamma$ , utilizamos os dados apresentado na Figura 3.D de (24), provenientes de um experimento *in vitro* de um ensaio padrão de liberação de cromo-51. Conforme descrito neste estudo, é feita uma cocultura de  $2 \times 10^6$  células tumorais e células CAR-T 19 em diferentes proporções. Após 4 horas, foi avaliada a atividade citotóxica induzida pelas células CAR-T 19 contra Raji-controle (tumor do tipo Raji que não expressa a enzima IDO) e Raji-IDO (tumor do tipo Raji que expressa a enzima IDO). Os dados experimentais são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 3D): atividade citotóxica das células CAR-T 19.

Relação efetor-alvo	Citotoxicidade
CT:T	[%]
40 : 1	73
50 : 1	69
10 : 1	63
5 : 1	56

Utilizamos os dados referentes à relação efetor-alvo apresentados, e a partir das taxas de citotoxicidade, calculamos a quantidade de células tumorais vivas em cada caso.

O ajuste desses dados considerou apenas a parte do modelo que descreve a mortalidade tumoral causada pela presença de células efetoras, descrita pela seguinte equação

$$\frac{dT}{dt} = -\gamma C_T T. \quad (6.10)$$

A solução da equação (6.10) em  $t = 4$  horas =  $\frac{1}{6}$  dias, que será utilizada como média da função de verossimilhança, é dada por

$$T(t) = T(0)e^{-\gamma C_T t}. \quad (6.11)$$

Assumimos que  $\gamma$  segue, *a priori*, uma distribuição normal truncada, definida como  $\gamma \sim \mathcal{N}(5.05 \times 10^{-8}, 2.86 \times 10^{-8}) (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1} \mathcal{I}(\gamma \geq \iota)$ .

As estimativas obtidas para a média *a posteriori* e o intervalo HPD foram, respectivamente:

$$\hat{\gamma} = 5.25 \times 10^{-8} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}, [7.67 \times 10^{-9}, 1.01 \times 10^{-7}].$$

O histograma e o *trace plot* associados à distribuição *a posteriori* de  $\gamma$  são apresentados na Figura 12.

Assim como feito no cenário descrito na subseção anterior, devido à ausência de dados experimentais relacionados às células CAR-T efetoras e de memória, os demais parâmetros, exceto  $\alpha$ , foram estimados através de simulações.

Em relação aos dados associados ao crescimento do tumor Raji-controle, os valores estimados para  $r$  e  $\gamma$  foram mantidos fixos, enquanto os demais parâmetros foram ajustados, tendo como referência inicial os valores obtidos em (3). Foram realizadas diversas simulações até obter um conjunto de parâmetros que descrevesse o comportamento da resposta tumoral à imunoterapia descrito na Figura 2.C apresentado em (24). Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 7.

Para avaliar o efeito da enzima IDO e do 1-metiltryptofano (1-MT), um inibidor da IDO, estimamos o parâmetro  $\alpha$ , que está associado à inibição das células efetoras, em três

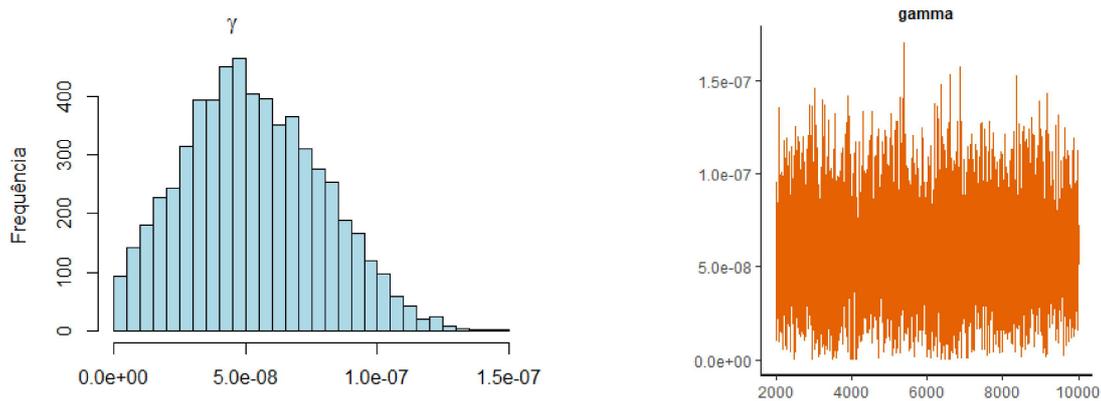


Figura 12 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $\gamma$  para o cenário RAJI + CAR-T 19.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 7 – Valores dos parâmetros do modelo, exceto  $\alpha$ , utilizados no cenário Raji-controle + CAR-T 19. Os parâmetros indicados com o sobrescrito “^” foram estimados via inferência Bayesiana e os demais via simulação, visando descrever o comportamento observado em Ninomiya et al. (2015).

Parâmetro	Raji-controle + CAR-T 19
$\phi$	1.140 dia <sup>-1</sup>
$\rho$	1.2744536 dia <sup>-1</sup>
$\theta$	$2.3 \times 10^{-4}$ (cel · dia) <sup>-1</sup>
$\epsilon$	1.79595 dia <sup>-1</sup>
$\mu$	$6.89 \times 10^{-7}$ dia <sup>-1</sup>
$\hat{\rho}$	0.5079069 dia <sup>-1</sup>
$\hat{\gamma}$	$5.253395 \times 10^{-8}$ (cel · dia) <sup>-1</sup>

casos distintos. Os casos são:

- Raji-controle tratada com CAR-T 19 ( $\alpha_C$ )
- Raji-IDO tratada com CAR-T 19 ( $\alpha_{IC}$ )
- Raji-IDO tratada com CAR-T 19 + 1-MT ( $\alpha_{ICM}$ )

Para isso, utilizamos os dados extraídos de (24), conforme apresentados nas Tabelas 8, 9, 10.

Tabela 8 – Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 2C): carga tumoral in vivo de Raji-controle tratado com CAR-T 19.

Dia	Raji-controle + CAR-T 19 [BLI] $\rightarrow$ T[cel]
0	$1.05 \pm 0.07 \times 10^8$
4	$1.6 \pm 2.1 \times 10^8$
7	$5.5 \pm 7.4 \times 10^8$

Tabela 9 – Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 3B): carga tumoral in vivo de Raji-IDO<sup>+</sup> tratado com CAR-T 19.

Dia	Raji-IDO <sup>+</sup> + CAR-T 19 [BLI] → T[cel]
0	$1.05 \pm 0.07 \times 10^8$
4	$4.98 \pm 2.01 \times 10^8$
7	$16.82 \pm 12.71 \times 10^8$

Tabela 10 – Dados experimentais extraídos de Ninomiya et al. (2015) (Figura 3B): carga tumoral in vivo de Raji-IDO<sup>+</sup> tratado com CAR-T 19 + 1-MT.

Dia	Raji-IDO <sup>+</sup> + CAR-T 19 + 1-MT [BLI] → T[cel]
0	$1.05 \pm 0.07 \times 10^8$
4	$1.9 \pm 1.3 \times 10^8$
7	$6.9 \pm 4.9 \times 10^8$

Como os dados são obtidos a partir do início do tratamento, que ocorre quando  $1 \times 10^7$  células efetoras são inseridas nos camundongos, as condições iniciais consideradas para as populações celulares foram:  $C_T(0) = 1 \times 10^7$  cel,  $C_M(0) = 0$  cel e  $T(0) = 1.05 \times 10^8$  cel.

A estimação do parâmetro  $\alpha$  nos três casos foi realizada utilizando os parâmetros da Tabela 7 e o sistema (5.1)-(5.3). O sistema foi resolvido numericamente com o método de Runge-Kutta de quarta ordem, com um passo de tempo de  $1 \times 10^{-5}$  dia. Dessa forma, a aproximação obtida para a solução da equação que descreve a dinâmica tumoral, foi utilizada como a média da função de verossimilhança.

Em todos os casos utilizamos que  $\alpha$  segue uma distribuição normal truncada, definida como

$$\alpha \sim \mathcal{N}(5.49 \times 10^{-8}, 2.59 \times 10^{-8}) (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1} \quad \mathcal{I}(\alpha \geq 0).$$

As estimativas obtidas para a média *a posteriori* e o intervalo HPD foram, respectivamente:

$$\begin{aligned} \hat{\alpha}_C &= 1.65 \times 10^{-8} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}, \quad [1.643 \times 10^{-8}, 1.649 \times 10^{-8}], \\ \hat{\alpha}_{IC} &= 1.95 \times 10^{-8} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}, \quad [1.847 \times 10^{-8}, 2.085 \times 10^{-8}], \\ \hat{\alpha}_{ICM} &= 1.66 \times 10^{-8} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1} \quad [1.659 \times 10^{-8}, 1.670 \times 10^{-8}]. \end{aligned}$$

As Figuras 13, 14, 15 apresentam os histogramas e as cadeias referentes às distribuições *a posteriori* de  $\alpha$ .

Para analisar a dinâmica do sistema nos três casos, conforme em (24),  $3 \times 10^6$  células tumorais foram injetadas nos camundongos e, após 7 dias, a imunoterapia com  $1 \times 10^7$  células CAR-T 19 foi administrada. Dessa forma, as condições iniciais consideradas para as populações celulares foram:

$$C_T(0) = C_M(0) = 0 \text{ cel} \quad \text{e} \quad T(0) = 3 \times 10^6 \text{ cel}.$$

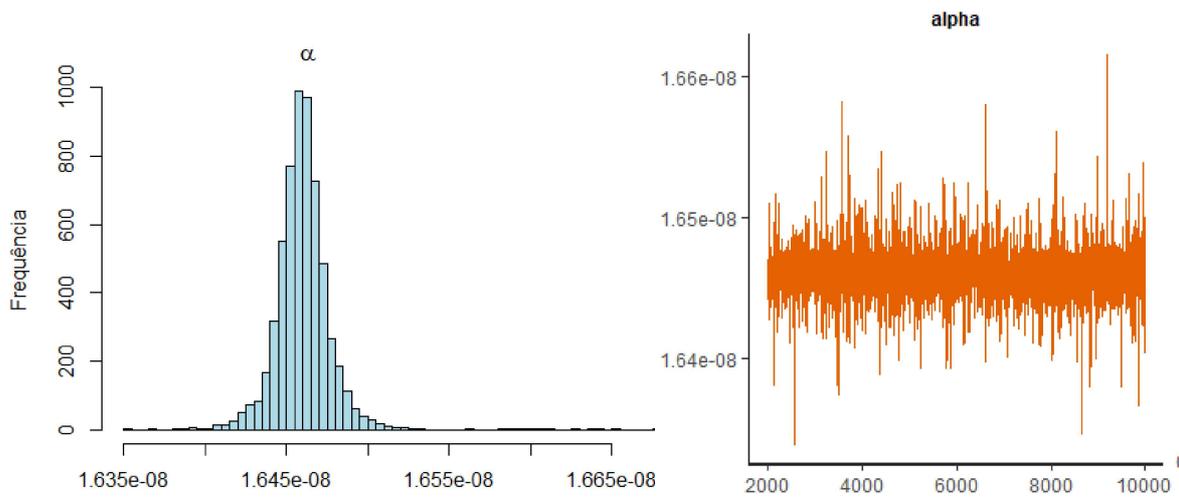


Figura 13 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $\alpha_C$  para o cenário RAJI CONTROL + CAR-T 19.

Fonte: Elaborada pela autora.

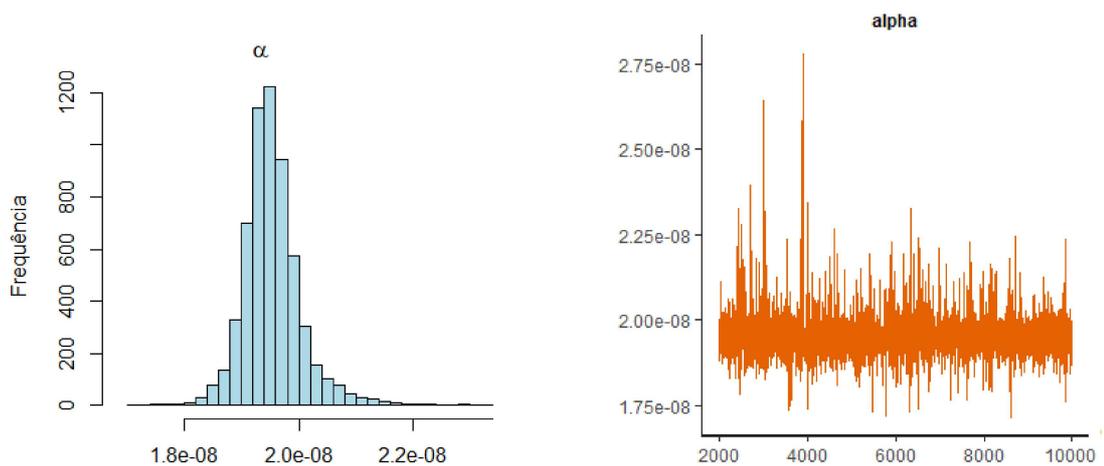


Figura 14 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $\alpha_{IC}$  para o cenário RAJI IDO + CAR-T 19.

Fonte: Elaborada pela autora.

Além disso, em todas as simulações utilizamos os mesmos parâmetros previamente definidos na Tabela 7, com exceção do parâmetro  $\alpha$ , que varia entre os cenários, conforme descrito anteriormente. A Figura 16 apresenta a descrição esquemática dos experimentos realizados em (24), enquanto a Figura 17 apresenta as simulações em cada caso.

De acordo com as simulações obtidas, foi possível recuperar os resultados apresentados por (24), a imunoterapia foi capaz de reduzir o crescimento do tumor em todos os casos, mas não eliminá-lo completamente. Observou-se que, no cenário Raji-IDO tratada apenas com CAR-T 19, essa redução foi significativamente menor em comparação com os outros dois casos, destacando o papel da enzima IDO em imunossuprimir as células CAR-T.

Em relação à população de células CAR-T efetoras, verificou-se que, em todos os

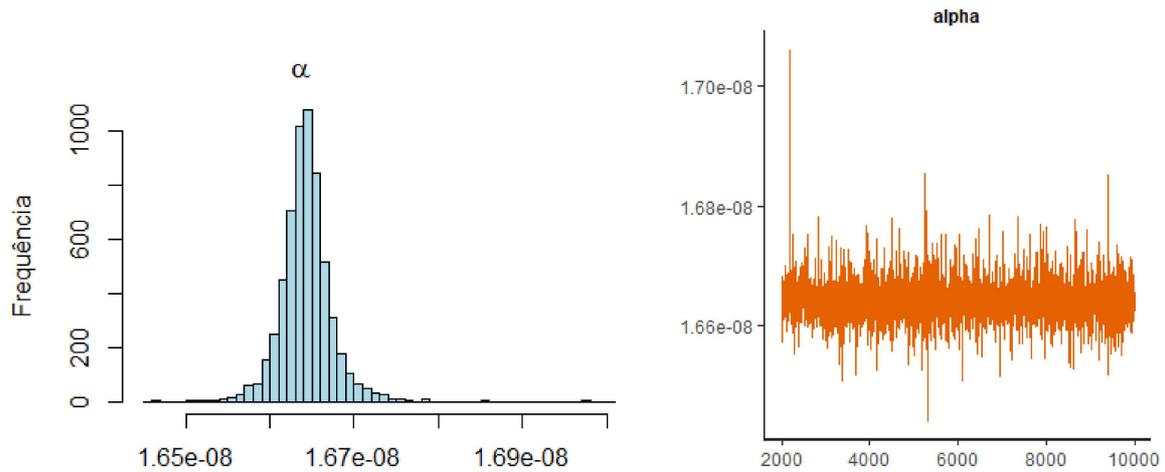


Figura 15 – Histograma e *trace plot a posteriori* do parâmetro  $\alpha_{ICM}$  para o cenário RAJI IDO + CAR-T 19 + 1-MT.

Fonte: Elaborada pela autora.

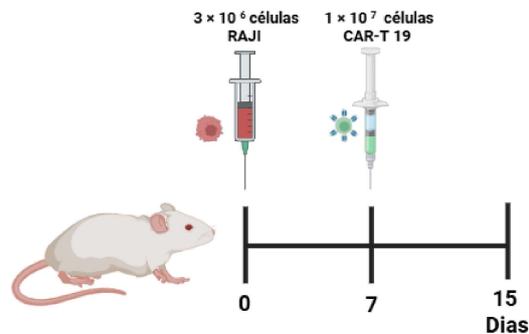


Figura 16 – Descrição esquemática dos experimentos.

Fonte: Elaborada pela autora (criado com o Biorender.com).

cenários, essas células decaíram até a extinção ao longo do tempo. No caso da Raji-IDO tratada apenas com CAR-T 19, esse declínio foi mais rápido, como já esperado, já que o valor de  $\alpha$  obtido na calibração foi maior neste caso.

Outro aspecto relevante observado foi que, nos três cenários, não houve geração de células CAR-T de memória, o que é consistente com os dados apresentados por (24).

Os resultados das simulações evidenciaram semelhanças importantes entre os cenários Raji-controle tratada com CAR-T 19 e Raji-IDO tratada com CAR-T 19 + 1-MT. Essa similaridade reflete a capacidade do 1-MT de bloquear o efeito imunossupressor da enzima IDO. Os valores de  $\alpha$  estimados nesses cenários foram muito próximos, indicando que a adição do inibidor 1-MT neutralizou efetivamente a ação da IDO sobre as células CAR-T.

Por fim, foi possível perceber, pelos resultados das simulações entre os cenários, a importância do parâmetro  $\alpha$  em modelar mecanismos imunossupressores. Além disso, a semelhança entre os resultados simulados e os dados experimentais reforça a qualidade da

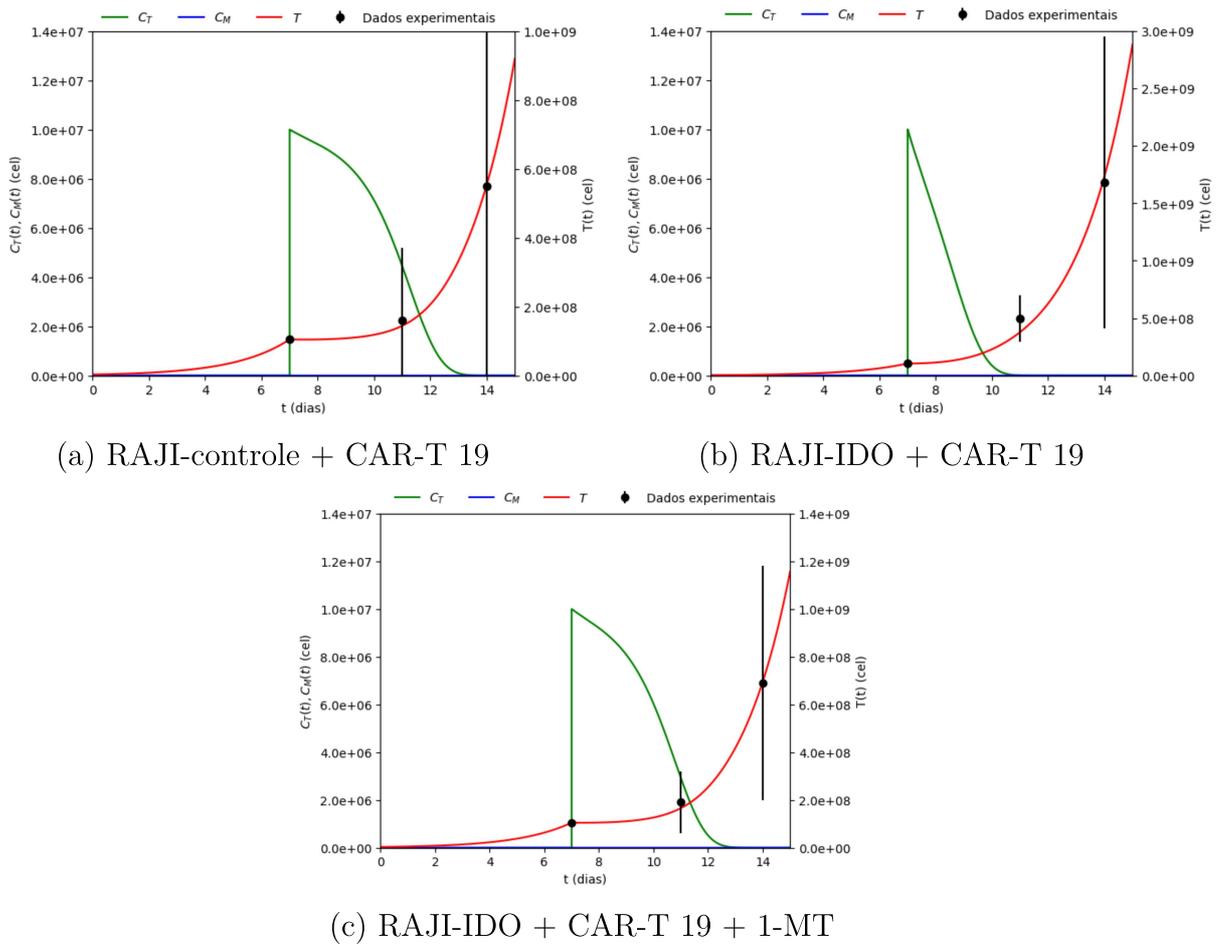


Figura 17 – Dinâmica das células tumorais  $T$ , efetoras  $C_T$  e de memória  $C_M$  no cenário RAJI.

Fonte: Elaborada pela autora.

estimação dos parâmetros.

Em relação a convergência dos parâmetros estimados, podemos observar nas Figuras 11, 12, 13, 14 e 15 uma boa mistura das cadeias, o que indica que a convergência foi atingida de forma satisfatória. Além disso, para todos os parâmetros estimados,  $\hat{R} = 1$ , o que indica que as cadeias convergiram adequadamente. Vale destacar também que os valores estimados para os parâmetros  $r$ ,  $\gamma$  por (3) estão contidos em nossos intervalos HPD, ou seja, os resultados obtidos neste estudo estão em concordância com os apresentados na literatura.

## 6.2 MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL COM CONTROLE

O desenvolvimento de estratégias alternativas de protocolos terapêuticos para pacientes de forma individualizada é essencial, especialmente em oncologia. A integração da Teoria do Controle Ótimo com modelos matemáticos que descrevem a resposta tumoral ao tratamento, pode auxiliar na identificação de regimes terapêuticos mais eficazes e personalizados (16).

As técnicas de controle ótimo são ferramentas importantes para criar estratégias de tratamento do câncer, permitindo desenvolver planos que funcionem como “controles” destinados a atingir um objetivo específico, como, por exemplo, o de reduzir ao máximo o tamanho do tumor, enquanto minimizam os efeitos colaterais durante o tratamento. Nesse sentido, estudos como o de (18, 22) aplicam essas técnicas de controle para otimizar a terapia com células CAR-T. Ambos propõem modelos matemáticos para descrever a resposta à imunoterapia, considerando a dose de células CAR-T e um medicamento imunossupressor para síndrome de liberação de citocinas, como controles. O objetivo foi melhorar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais.

Nesta seção, apresentamos a formulação de um problema de controle ótimo baseado no modelo descrito nas equações (5.1)-(5.3). Aqui, a dose de células CAR-T injetadas é considerada como uma variável de controle contínua e é incorporada ao modelo por meio de sua adição à equação que descreve a variação das células efectoras.

Propomos o seguinte problema de controle ótimo:

$$\text{Minimizar } \mathcal{J}(u(t)) = \int_0^{t_f} (\Psi_1 T(t) + \Psi_2 u^2(t)) dt, \quad (6.12)$$

sujeito ao sistema

$$\begin{cases} \frac{dC_T}{dt} = \phi C_T - \rho C_T + \theta T C_M - \alpha T C_T + u(t), \\ \frac{dC_M}{dt} = \epsilon C_T - \theta T C_M - \mu C_M, \\ \frac{dT}{dt} = rT(1 - bT) - \gamma C_T T, \end{cases} \quad (6.13)$$

satisfazendo,

$$C_T(0) = C_{T0} \geq 0, \quad C_M(0) = C_{M0} \geq 0, \quad T(0) = T_0 \geq 0, \quad 0 \leq u \leq u_{max}.$$

As constantes positivas  $\Psi_1$  e  $\Psi_2$  representam fatores de peso subjetivos, ou seja, parâmetros ajustáveis que equilibram a importância relativa entre os dois termos do funcional. Além disso,  $C_T(0)$ ,  $C_M(0)$ , e  $T(0)$  representam as condições iniciais, enquanto  $u_{max}$  é a dose máxima de células CAR-T administrada e  $t_f$  é o tempo final.

No funcional (6.12), buscamos minimizar a carga tumoral durante o tratamento, representada pelo primeiro termo da integral, e a dose total de células CAR-T, correspondente ao segundo termo. O objetivo é encontrar um equilíbrio que permita utilizar a menor dose possível de células CAR-T para evitar possíveis efeitos colaterais, mas que, ao mesmo tempo, seja eficaz no combate ao tumor. Embora a forma quadrática no funcional objetivo com relação à variável de controle não seja diretamente motivada por fenômenos biológicos, ela é adotada para garantir que o problema de otimização seja convexo, facilitando a obtenção de soluções ótimas (16).

Além disso, os pesos são selecionados de forma a garantir que a característica desejada da solução ótima seja alcançada. Por exemplo, podemos considerar  $\Psi_2 > \Psi_1$ , com o objetivo de reduzir a dose cumulativa administrada. No entanto, se o objetivo principal for diminuir a carga tumoral durante o tratamento, com pouca consideração à dose cumulativa, pode-se definir  $\Psi_1 > \Psi_2$ .

### 6.2.1 Caracterização do Controle Ótimo

Aplicamos o Princípio do Máximo de Pontryagin, que fornece as condições necessárias de otimalidade, para determinar o controle ótimo  $u^*$  e as soluções ótimas associadas às populações de células correspondentes  $C_T^*$ ,  $C_M^*$  e  $T^*$ .

O hamiltoniano para este problema é definido como:

$$H = \Psi_1 T(t) + \Psi_2 u^2(t) + \left\langle (\lambda_{C_T}, \lambda_{C_M}, \lambda_T), \left( \frac{dC_T}{dt}, \frac{dC_M}{dt}, \frac{dT}{dt} \right) \right\rangle, \quad (6.14)$$

no qual  $(\lambda_{C_T}, \lambda_{C_M}, \lambda_T)$  são as variáveis adjuntas associadas aos estados  $C_T$ ,  $C_M$  e  $T$ , respectivamente. A expansão completa do hamiltoniano, incorporando as dinâmicas do sistema, é:

$$\begin{aligned} H = & \Psi_1 T(t) + \Psi_2 u^2(t) + \lambda_{C_T} (\phi C_T - \rho C_T + \theta T C_M - \alpha T C_T + u(t)) \\ & + \lambda_{C_M} (\epsilon C_T - \theta T C_M - \mu C_M) \\ & + \lambda_T (r T (1 - b T) - \gamma C_T T). \end{aligned} \quad (6.15)$$

Seja  $u^*$  o controle ótimo e  $C_T^*$ ,  $C_M^*$ ,  $T^*$  soluções ótimas do problema (6.12)-(6.13). Pelo Princípio do Máximo de Pontryagin, existem as variáveis adjuntas  $(\lambda_{C_T}, \lambda_{C_M}, \lambda_T)$ , que satisfazem as equações:

$$\frac{d\lambda_{C_T}}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial C_T}, \quad \frac{d\lambda_{C_M}}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial C_M}, \quad \frac{d\lambda_T}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial T}. \quad (6.16)$$

Explicitamente, temos:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_{C_T}}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial C_T} = \lambda_{C_T} (-\phi + \rho + \alpha T) + \lambda_{C_M} (-\epsilon) + \lambda_T (\gamma T), \\ \frac{d\lambda_{C_M}}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial C_M} = \lambda_{C_T} (-\theta T) + \lambda_{C_M} (\theta T + \mu), \\ \frac{d\lambda_T}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial T} = -\Psi_1 + \lambda_{C_T} (-\theta C_M + \alpha C_T) + \lambda_{C_M} (\theta C_M) + \lambda_T (r(2bT - 1) + \gamma C_T), \end{aligned} \quad (6.17)$$

satisfazendo as condições de transversalidade:

$$\lambda_{C_T}(t_f) = \lambda_{C_M}(t_f) = \lambda_T(t_f) = 0.$$

Além disso, como temos um controle limitado, a condição de otimalidade é dada por:

$$\begin{cases} u^* = 0 & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} > 0, \\ 0 \leq u^* \leq u_{\max} & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} = 0, \\ u^* = u_{\max} & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} < 0, \end{cases} \quad (6.18)$$

na qual

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2\Psi_2 u + \lambda_{C_T}.$$

Para encontrar uma aproximação numérica para o controle ótimo e os estados ótimos associados, utilizamos o método de Varredura para Frente e para Trás, conhecido como *Forward-Backward Sweep Method* (19). Este método consiste em resolver as equações de estado (6.13) avançando no tempo e as equações adjuntas (6.17) regredindo no tempo, ajustando iterativamente o controle  $u^*$  para satisfazer todas as condições de otimalidade. Para a resolução das equações, empregamos o método de Runge-Kutta de quarta ordem com um passo de tempo de  $10^{-3}$  dia.

Os valores dos parâmetros utilizados nessas simulações foram os obtidos para o cenário experimental HDLM-2 + CAR-T 123, disponíveis na Tabela 4. Para as condições iniciais das populações celulares, adotamos  $C_T(0) = C_M(0) = 0$  cel e  $T(0) = 2 \times 10^6$  cel. O limite máximo para a taxa de injeção de células CAR-T foi definido como  $u_{\max} = 2 \times 10^6$ , refletindo a dose máxima aplicada no experimento de (32). Além disso, estabelecemos um limiar de detecção para a carga tumoral de  $8 \times 10^5$  células, conforme feito em (32).

Na ausência de controle, representado pela Figura 18, o tumor progride com o tempo, alcançando aproximadamente  $7,5 \times 10^6$  células em  $t = 30$  dias.

Para entender como diferentes pesos nos termos da função objetivo influenciam o tratamento, realizamos três simulações usando combinações variadas dos parâmetros  $\Psi_1$  e  $\Psi_2$ . Além disso, para comparar os resultados, simulamos também a dinâmica tumoral sem o controle, ou seja, quando a dose de células CAR-T administrada é zero ( $u = 0$ ). Os resultados dessas simulações podem ser visualizados nas Figuras 19, 20 e 21.

Ao atribuir pesos iguais para os termos ( $\Psi_1 = \Psi_2 = 1$ ) (Figura 19), observamos que a dose de células CAR-T foi mantida em níveis baixos durante todo o período. Como resultado, ocorre o escape do tumor. A população de células CAR-T efetoras também permaneceu baixa, diminuindo ainda mais após o dia 15, e não houve formação de células CAR-T de memória.

Quando aumentamos o peso atribuído à minimização das células tumorais ( $\Psi_1 = 3, \Psi_2 = 1$ ) (Figura 20), conseguimos reduzir o tamanho do tumor, embora ele não tenha sido completamente eliminado. Neste caso, a intensidade do tratamento foi maior, especialmente

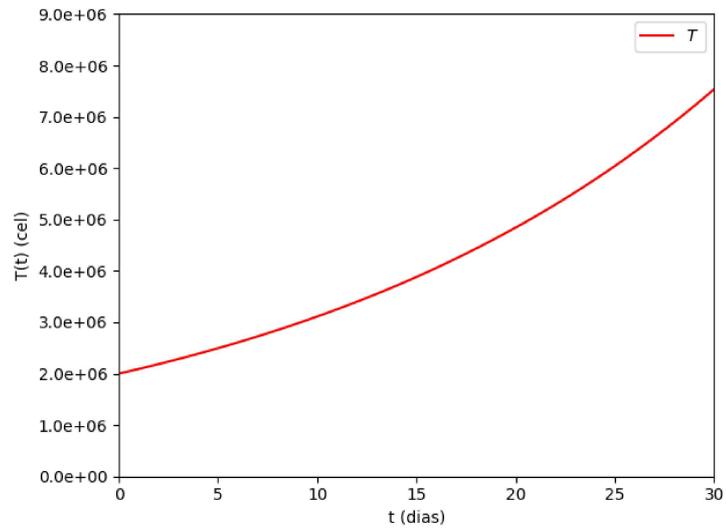


Figura 18 – Dinâmica das células tumorais  $T$  sem o controle ( $u = 0$ ).

Fonte: Elaborada pela autora.

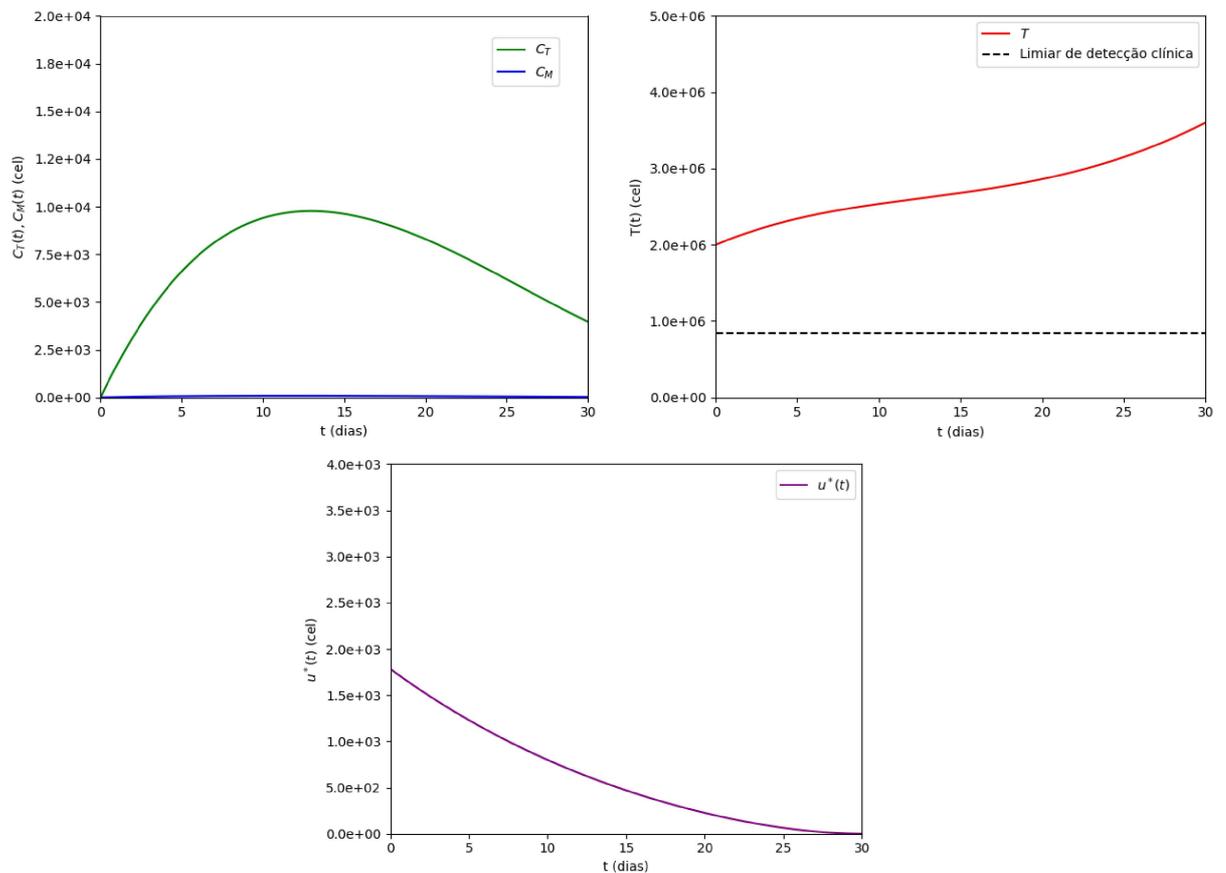


Figura 19 – Dinâmica das soluções ótimas  $C_T^*(t)$ ,  $C_M^*(t)$ ,  $T^*(t)$  e do controle ótimo  $u^*(t)$  para  $\Psi_1 = \Psi_2 = 1$ .

Fonte: Elaborada pela autora.

no início, o que resultou em um aumento na quantidade de células CAR-T efectoras. No entanto, ainda não houve uma formação significativa de células de memória.

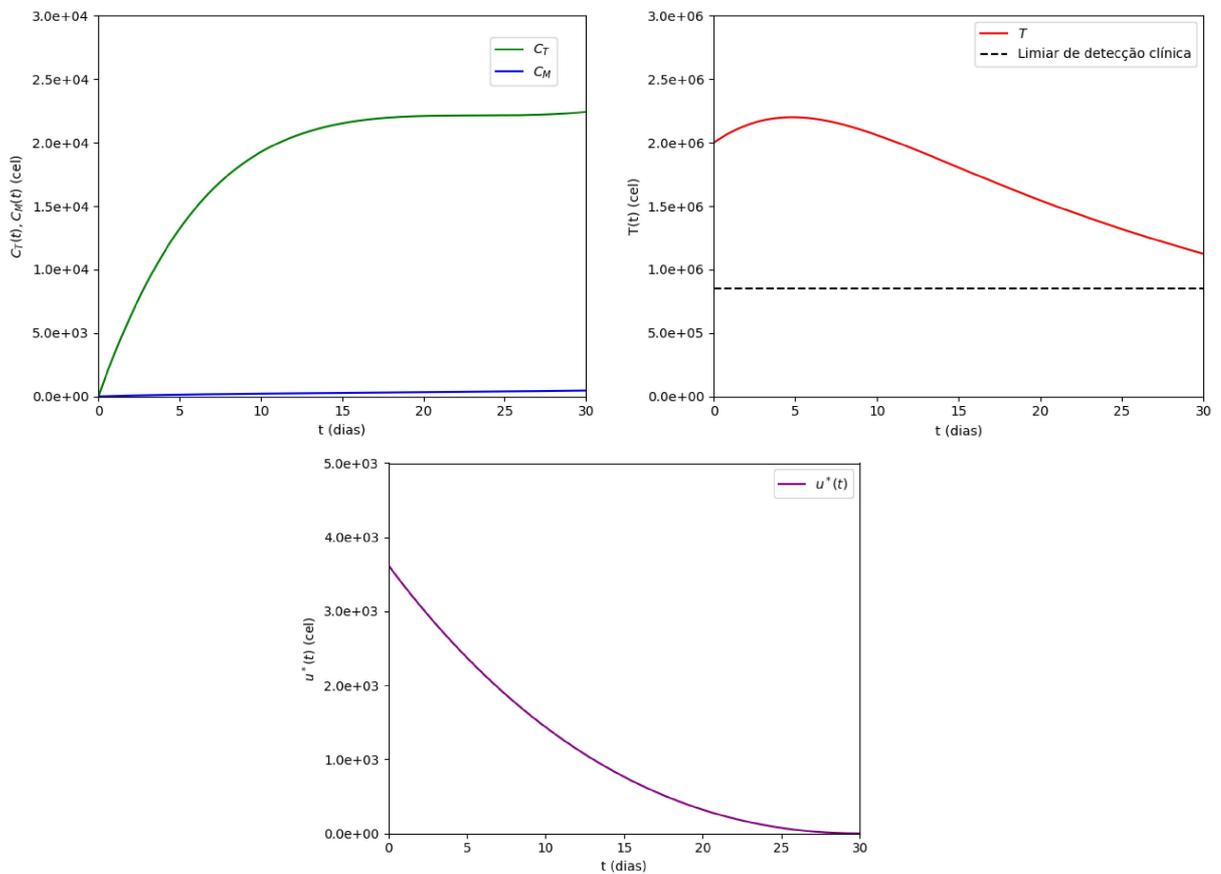


Figura 20 – Dinâmica das soluções ótimas  $C_T^*(t)$ ,  $C_M^*(t)$ ,  $T^*(t)$  e do controle ótimo  $u^*(t)$  para  $\Psi_1 = 3$ ,  $\Psi_2 = 1$ .

Fonte: Elaborada pela autora.

Ao intensificar ainda mais o peso dado à minimização da densidade tumoral, tornando-a 10 vezes mais importante do que a minimização da quantidade de células CAR-T administradas ( $\Psi_1 = 10$ ,  $\Psi_2 = 1$ ) (Figura 21), o tumor foi reduzido abaixo do limiar de detecção clínica por volta do dia 18. A intensidade do tratamento foi ainda maior do que nos casos anteriores, e houve um leve aumento na formação de células de memória.

De forma geral, podemos observar que a estratégia ótima de tratamento obtida consiste em uma intensidade maior de células CAR-T no início, seguida por uma redução gradual até a interrupção total do tratamento, próximo ao dia 30. Embora os gráficos resultantes sugiram uma administração contínua do controle, é importante observar que, na prática, a infusão de células CAR-T não ocorre continuamente ao longo de 30 dias.

Esses resultados podem contribuir para a personalização do tratamento e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que considerem tanto a resposta imunológica quanto os possíveis custos associados a alta administração de doses. Em trabalhos futuros, pretendemos ajustar as condições impostas ao controle para se aproximar mais da prática

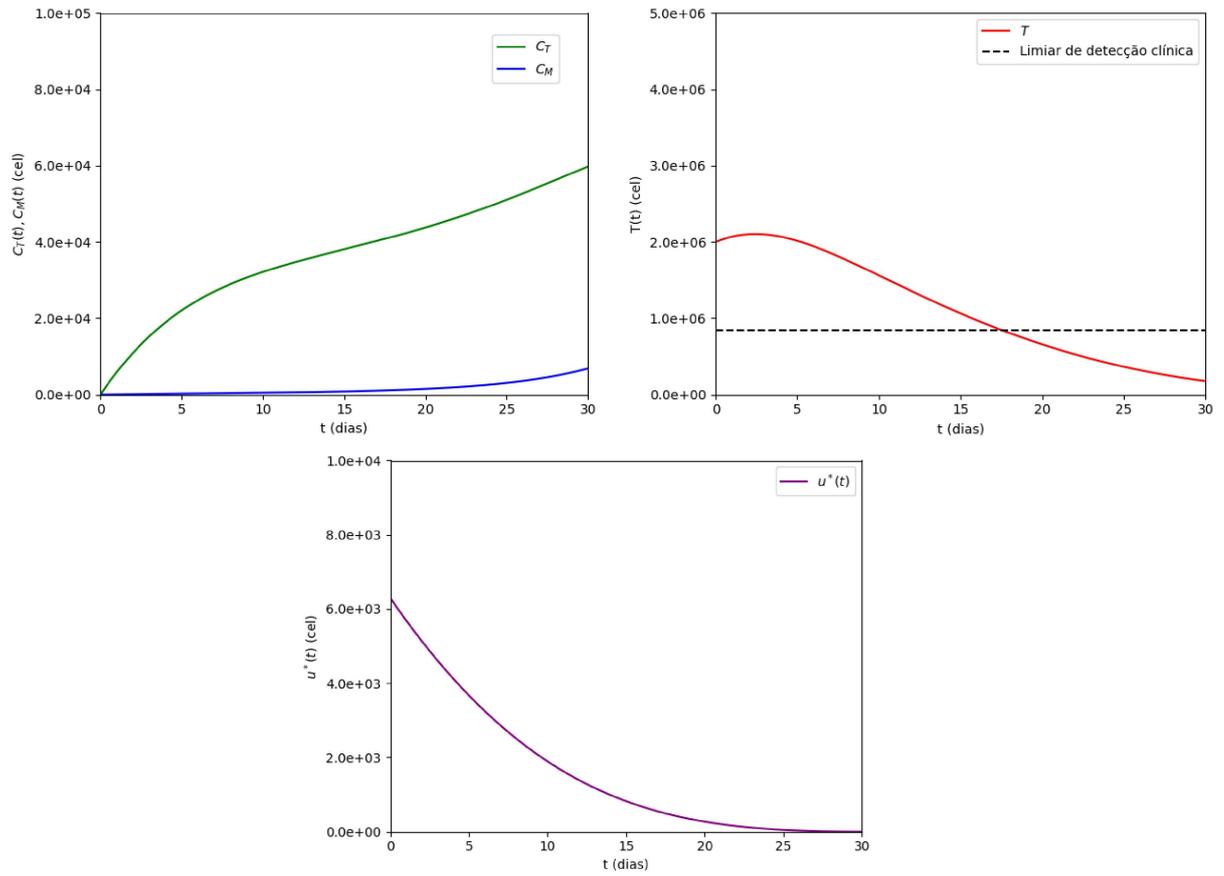


Figura 21 – Dinâmica das soluções ótimas  $C_T^*(t)$ ,  $C_M^*(t)$ ,  $T^*(t)$  e do controle ótimo  $u^*(t)$  para  $\Psi_1 = 10$ ,  $\Psi_2 = 1$ .

Fonte: Elaborada pela autora.

clínica.

## 7 CONCLUSÕES

Este trabalho teve como objetivo otimizar a imunoterapia com células CAR-T por meio de uma análise matemática e estatística do modelo proposto por (3). Ao integrar essas abordagens, foi possível aprimorar a eficácia do tratamento em modelos pré-clínicos. Para isso, utilizamos dados da literatura para estimar parcialmente os parâmetros do modelo e, além disso, incorporamos um termo de controle associado à concentração de células CAR-T. Essa modificação permitiu analisar o modelo do ponto de vista da teoria do controle ótimo.

Com base nas análises e simulações realizadas, é possível concluir que a utilização da inferência Bayesiana foi eficaz na estimação dos parâmetros envolvidos na dinâmica da terapia com células CAR-T, considerando diferentes cenários experimentais. A estimação e calibração dos parâmetros para os cenários de HDLM-2 + CAR-T 123 e Raji + CAR-T 19 demonstrou a capacidade do modelo de capturar os efeitos de diferentes fatores, como a formação de células CAR-T de memória e o impacto da enzima IDO no contexto da imunossupressão. Assim, o uso da inferência Bayesiana permitiu uma estimativa robusta dos parâmetros, validando o modelo ao reproduzir resultados experimentais observados na literatura.

A aplicação da teoria de controle ótimo permitiu analisar como a taxa de administração das células CAR-T ao longo do tempo poderia ser ajustada com o objetivo de minimizar a carga tumoral e evitar doses excessivas. Ao formular um problema de controle ótimo, foi possível verificar a relação entre a redução do tumor e o uso de células CAR-T, considerando diferentes valores para os parâmetros de peso,  $\Psi_1$  e  $\Psi_2$ . Os resultados indicaram que, ao aumentar a dose inicial de células CAR-T e diminuir gradualmente a administração, seria possível reduzir significativamente o tamanho do tumor, chegando até mesmo a valores abaixo dos limites clínicos de detecção.

Os cenários simulados com diferentes pesos atribuídos aos termos de controle destacaram a importância de ajustar as doses de células CAR-T conforme o objetivo do tratamento, seja a minimização da carga tumoral e/ou a redução da dose cumulativa. Embora o protocolo terapêutico sugerido tenha mostrado eficácia na redução do tumor, a formação de células CAR-T de memória foi limitada. Isso sugere que estratégias de controle mais restritivas podem ser necessárias para garantir uma resposta imunológica a longo prazo.

Apesar do grande potencial do problema de controle ótimo proposto na personalização da terapia, é importante destacar que ele se baseia em um cenário idealizado, no qual as injeções de células CAR-T são administradas de forma contínua ao longo do tempo. Na prática clínica, as infusões são realizadas em dose única ou fracionadas, o que exigirá ajustes adicionais para refletir com maior precisão as condições reais do tratamento.

Em trabalhos futuros, planejamos adaptar o modelo para incorporar dados de pacientes humanos e incluir restrições no problema de controle que levem em consideração a taxa de injeção de células CAR-T, de acordo com as práticas clínicas. Essa adaptação será fundamental para aproximar o modelo da realidade terapêutica e aprimorar a personalização da imunoterapia, maximizando a eficácia do tratamento.

## REFERÊNCIAS

- 1 A.C.CAMARGO CANCER CENTER. *A.C.Camargo realiza infusão de células CAR-T em paciente adulto de SP*. 2023. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/accamargo-realiza-infusao-de-celulas-car-t-em-paciente-adulto-de-sp>. Acesso em: 6 mar. 2024.
- 2 ANTONINI, E. et al. MCMC Methods for Parameter Estimation in ODE Systems for CAR-T Cell Cancer Therapy. *Cancers*, v. 16, n. 18, 2024.
- 3 BARROS, L. R. C. et al. CARTmath - a mathematical model of CAR-T immunotherapy in preclinical studies of hematological cancers. *Cancers*, v. 13, n. 12, 2021.
- 4 BISWAS, M. H. A. et al. Optimal control theory and its applications in aerospace engineering. *Int J Acad Res*, v. 3, n. 2, p. 349–357, 2011.
- 5 CASELLA, G.; BERGER, R. L. *Statistical Inference*. 2. ed. Duxbury Press, 2002.
- 6 CLAPP, G.; LEVY, D. A review of mathematical models for leukemia and lymphoma. *Drug Discovery Today: Disease Models*, v. 16, p. 1–6, 2015.
- 7 COHEN, J. E. Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better. *PLoS Biology*, v. 2, n. 12, 2004.
- 8 CTC-USP. *O que são células CAR-T?* Disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-que-sao-celulas-car-t/>. Acesso em: 6 mar. 2024.
- 9 EMENS, L. A. et al. Challenges and opportunities in cancer immunotherapy: a Society for Immunotherapy of Cancer strategic vision. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 12, n. 6, 2024. doi:10.1136/jitc-2024-009063.
- 10 FRIGAULT, M. et al. Dose fractionation of CAR-T cells. A systematic review of clinical outcomes. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 42, n. 1, p. 11, 2023.
- 11 HAN, Z.; MA, X.; MA, G. Improving cell reinfusion to enhance the efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy and alleviate complications. *Heliyon*, 2024.
- 12 INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Cancer Topics*. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-topics/>. Acesso em: 15 fev. 2024.
- 13 INSTITUTO BUTANTAN. *Terapia Celular*. Disponível em: <https://butantan.gov.br/terapia-celular>. Acesso em: 6 mar. 2024.
- 14 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *O que é câncer?* Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 15 fev. 2024.
- 15 JAMES, B. R. *Probabilidade: um curso em nível intermediário*. Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 2023.

- 16 JARRETT, A. M. et al. Optimal control theory for personalized therapeutic regimens in oncology: Background, history, challenges, and opportunities. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 5, p. 1314, 2020.
- 17 KARA, E. et al. Mathematical modeling insights into improving CAR T cell therapy for solid tumors with bystander effects. *npj Systems Biology and Applications*, v. 10, n. 1, p. 105, 2024.
- 18 KHAILOV, E.; GRIGORIEVA, E.; KLIMENKOVA, A. Optimal CAR T-cell immunotherapy strategies for a leukemia treatment model. *Games*, v. 11, n. 4, p. 53, 2020.
- 19 LENHART, S.; WORKMAN, J. T. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman and Hall/CRC, 2007.
- 20 LIBERZON, D. *Calculus of Variations and Optimal Control Theory*. Princeton University Press, 2012.
- 21 LINDEN, N. J.; KRAMER, B.; RANGAMANI, P. Bayesian parameter estimation for dynamical models in systems biology. *PLoS Computational Biology*, v. 18, n. 10, p. e1010651, 2022.
- 22 MOSTOLIZADEH, R.; AFSHARNEZHAD, Z.; MARCINIAK-CZOCHRA, A. Mathematical model of chimeric anti-gene receptor (CAR) T cell therapy with presence of cytokine. *Numerical Algebra, Control & Optimization*, v. 8, n. 1, p. 63–80, 2018.
- 23 MUKHERJEE, S. *O Imperador de Todos os Males: Uma Biografia do Câncer*. Companhia das Letras, 2012.
- 24 NINOMIYA, S. et al. Tumor indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs. *Blood*, v. 125, n. 25, p. 3905–3916, 2015.
- 25 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços*. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>. Acesso em: 15 fev. 2024.
- 26 PAULINO, C. D. et al. *Estatística Bayesiana*. 2. ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2018.
- 27 PONTRYAGIN, L. S. *Mathematical theory of optimal processes*. Routledge, 2018.
- 28 R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
- 29 RODRIGUES, D.; MANCERA, P.; PINHO, S. *Modelagem Matemática em Câncer e Quimioterapia: Uma introdução*. SBMAC, 2011. doi:10.5540/001.2011.0058.01.
- 30 RODRIGUES, G. et al. A mathematical model to the melanoma dynamics involving CAR T-cells. *Computational and Applied Mathematics*, v. 44, n. 1, p. 1–30, 2025.

- 31 ROTTE, A. et al. Dose–response correlation for CAR-T cells: a systematic review of clinical studies. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 10, n. 12, 2022.
- 32 RUELLA, M. et al. Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of Hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells. *Cancer Discovery*, v. 7, n. 10, p. 1154–1167, 2017.
- 33 SANTURIO, D. S. et al. Mechanisms of resistance to CAR-T cell immunotherapy: Insights from a mathematical model. *Applied Mathematical Modelling*, v. 125, p. 1–15, 2024.
- 34 SCHATTLER, H.; LEDZEWICZ, U. *Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies*. Springer, 2014.
- 35 STAN DEVELOPMENT TEAM. *RStan: the R interface to Stan*. R package version 2.32.6, 2024. Disponível em: <https://mc-stan.org/>.
- 36 WEBER, T. A. *Optimal control theory with applications in economics*. MIT Press, 2011.
- 37 ZHANG, Y. et al. Exploring CAR-T Cell Therapy Side Effects: Mechanisms and Management Strategies. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 19, p. 6124, 2023.