



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro de Tecnologia e Ciências  
Instituto Politécnico

Maicon de Paiva Torres

**Determinação da administração ótima de medicamentos de  
imunoterapia e quimioterapia no tratamento de câncer**

Nova Friburgo

2023

Maicon de Paiva Torres

**Determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e quimioterapia no tratamento de câncer**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Gustavo Barbosa Libotte, D.Sc.

Nova Friburgo

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/E

T693 Torres, Maicon de Paiva.  
Determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e quimioterapia no tratamento de câncer / Maicon de Paiva Torres - 2023.  
162 f. : il.

Orientador: Gustavo Barbosa Libotte.  
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Politécnico.

1. Câncer – Tratamento - Teses. 2. Imunoterapia – Métodos de simulação -Teses. 3. Quimioterapia – Métodos de simulação – Teses. 4. Otimização matemática – Teses. I. Libotte, Gustavo Barbosa. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto Politécnico. III. Título.

CDU 616-006.6:519.863

Bibliotecária Cleide Sancho CRB7/5843

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Maicon de Paiva Torres

**Determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e  
quimioterapia no tratamento de câncer**

Tese apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor, ao Programa de  
Pós-graduação em Modelagem Computacional,  
do Instituto Politécnico, da Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de dezembro de 2023.

Banca Examinadora:

---

Prof. Gustavo Barbosa Libotte, D.Sc. (Orientador)

Instituto Politécnico - UERJ

---

Prof. Fran Sérgio Lobato, D.Sc.

Universidade Federal de Uberlândia

---

Prof. Luiz Alberto Oliveira Rocha, Ph.D.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Prof. Paulo Eduardo Ambrósio, D.Sc.

Universidade Estadual de Santa Cruz

---

Prof<sup>a</sup>. Camila Martins Saporetti, D.Sc.

Instituto Politécnico - UERJ

Nova Friburgo

2023

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha querida esposa, e também melhor amiga, Gêssica Ramos da Silva; e aos meus eternos companheiros: Bobby, Lupi e Spike, *in memoriam*.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado força, sabedoria e resiliência para enfrentar os obstáculos e alcançar mais um objetivo em minha vida.

Aos meus queridos Bobby, Lupi e Spike, *in memoriam*, por terem feito parte da minha vida. Com eles foi possível aprender na prática qual é o significado de termos como amor incondicional, inocência e companheirismo. Contudo, a grande lição que tive deles é que a vida é passageira e, portanto, merece ser apreciada.

À minha amada esposa, e também melhor amiga, Gêssica Ramos da Silva, por todo carinho e companheirismo que me foram dedicados desde o dia em que nos conhecemos. Com ela aprendi que a vida só tem graça se houver alguém especial para compartilhá-la.

Ao meu orientador, Professor Gustavo Barbosa Libotte, por ter acreditado em minha capacidade no desenvolvimento deste trabalho e por ter sido um grande exemplo de Professor e de Pesquisador, me motivando para as áreas do ensino e da pesquisa. Também não posso deixar de agradecê-lo por sua atenção e disponibilidade, pois se mostrou um profissional dedicado e um grande amigo.

A todos os Professores e colegas que tive contato no IPRJ, seja na graduação em Engenharia Mecânica, no mestrado em Modelagem Computacional e também no decorrer do meu doutorado. A troca de conhecimento e as experiências vividas foram fundamentais para me tornar o profissional que sou hoje.

A todos os funcionários do IPRJ, por terem me proporcionado um ambiente agradável desde minha graduação em Engenharia Mecânica. O carinho e o respeito mútuo adquiridos ao longo desses anos ultrapassaram a relação institucional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A persistência é o menor caminho do êxito.

*Charles Chaplin*

Porque para Deus nada é impossível.

*Lucas 1:37*

## RESUMO

TORRES, Maicon de Paiva. *Determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e quimioterapia no tratamento de câncer*. 2023. 162 f. Tese (Doutorado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2023.

Este estudo aborda a combinação de imunoterapia e quimioterapia no tratamento oncológico, reconhecendo sua promissora eficácia, mas destacando os desafios das complexas interações entre essas modalidades terapêuticas. A proposta central é a utilização de modelos computacionais para simular respostas terapêuticas, visando um planejamento sistemático de estratégias individualizadas. O objetivo principal é determinar diretrizes para a administração ótima de medicamentos, utilizando um modelo de controle ótimo que considera as interações na dinâmica tumoral, incluindo células cancerígenas, sistema imunológico e agentes terapêuticos. O modelo de controle ótimo é transformado em um problema de otimização multi-objetivo com restrições de tratamento. Isso é realizado através da introdução de *trade-offs* ajustáveis, permitindo adaptações personalizadas na administração de medicamentos para alcançar um equilíbrio ideal entre os objetivos estabelecidos. Vários problemas de otimização são abordados, considerando dois e três objetivos simultâneos, como minimizar a quantidade de células cancerígenas e a densidade de células efetoras no tempo final do tratamento. As diversas combinações apresentadas refletem a flexibilidade do modelo diante da otimização multi-objetivo, proporcionando uma gama de abordagens para atender às necessidades médicas específicas. A análise das frentes ótimas de Pareto em cenários *in silico* oferece um recurso adicional para os tomadores de decisão, possibilitando assistir a uma determinação mais eficaz da administração ideal dos agentes citotóxico e imunoterápico.

Palavras-chave: modelagem biológica do câncer; administração ótima de medicamentos; imunoterapia; quimioterapia; otimização multi-objetivo.

## ABSTRACT

TORRES, Maicon de Paiva. *Determining the optimal drug administration of immunotherapy and chemotherapy in cancer treatment*. 2023. 162 f. Tese (Doutorado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2023.

This study addresses the combination of immunotherapy and chemotherapy in cancer treatment, recognizing its promising effectiveness but highlighting the challenges of complex interactions between these therapeutic modalities. The central proposal is the use of computational models to simulate therapeutic responses, aiming for a systematic planning of individualized strategies. The main objective is to determine guidelines for the optimal administration of drugs, using an optimal control model that considers interactions in tumor dynamics, including cancer cells, the immune system, and therapeutic agents. The optimal control model is transformed into a multi-objective optimization problem with treatment constraints. This is achieved by introducing adjustable trade-offs, allowing personalized adaptations in drug administration to achieve an optimal balance between established objectives. Various optimization problems are addressed, considering two and three simultaneous objectives, such as minimizing the number of cancer cells and the density of effector cells at the final treatment time. The diverse combinations presented reflect the model's flexibility in the face of multi-objective optimization, providing a range of approaches to meet specific medical needs. The analysis of Pareto optimal fronts in in-silico investigation offers an additional resource for decision-makers, enabling a more effective determination of the optimal administration of cytotoxic and immunotherapeutic agents.

Keywords: cancer biological modeling; optimal drug administration; immunotherapy; chemotherapy; multi-objective optimization.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais estágios de progressão de uma célula cancerígena. . . . .	30
Figura 2 - Ativação, proliferação e migração de uma célula T por uma célula dendrítica para combater uma célula cancerígena. . . . .	32
Figura 3 - Representação de um microambiente tumoral com vascularização e a resposta do sistema imune. . . . .	34
Figura 4 - Influência das terapias tradicional e adaptativa na sensibilidade (e resistência) das células cancerígenas ao tratamento. . . . .	48
Figura 5 - Representação da dinâmica que ocorre nas interações entre as células cancerígenas, o sistema imunológico e os agentes citotóxico e imunestimulante, com base no modelo de D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012). . . . .	53
Figura 6 - Perfis da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efectoras para o sistema não controlado para os dois tipos de câncer. . .	89
Figura 7 - Retrato de fase para o sistema não controlado para os dois tipos de câncer. . . . .	90
Figura 8 - Curvas de sensibilidade dos parâmetros do modelo de Stepanova (1979) para os dois tipos de câncer. . . . .	94
Figura 9 - Curvas de sensibilidade dos parâmetros de controle do modelo de D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012) para os dois tipos de câncer. . . . .	96
Figura 10 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de tumor. . . . .	100
Figura 11 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de tumor do tratamento de quimioterapia. . . . .	103
Figura 12 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de tumor do tratamento de imunoterapia. . . . .	104
Figura 13 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para o primeiro conjunto de dados e perfis sanguíneos citotóxico e imunoterápico modelados como variáveis discretas. . . . .	106
Figura 14 - Perfis sanguíneos citotóxico e imunestimulante discretizados para o sistema controlado considerando o primeiro conjunto de dados. . . . .	108
Figura 15 - Perfis dinâmicos das células cancerígenas e das células imunocompetentes para o sistema controlado considerando o primeiro conjunto de dados. . . . .	108
Figura 16 - Diagrama de caixa para representação da variação dos perfis sanguíneos do sistema controlado para o primeiro conjunto de dados. . . . .	110

Figura 17 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para o primeiro conjunto de dados e perfis sanguíneos citotóxico e imunoterápico modelados como pulsos discretos. . . . .	112
Figura 18 - Diagramas de caixa das distribuições das variáveis de busca. . . . .	114
Figura 19 - Frente de Pareto e perfis dinâmicos para o primeiro conjunto de dados e fator limitante de tratamento $\ell = 1, 0$ . . . . .	115
Figura 20 - Frentes de Pareto e perfis dinâmicos para o segundo conjunto de dados e distintos fatores limitantes de tratamento. . . . .	117
Figura 21 - Frentes de Pareto dos acumulados da quantidade das células tumorais e da densidade de células efectoras para o primeiro conjunto de dados. . . . .	120
Figura 22 - Perfis dinâmicos de $x(t)$ e de $y(t)$ gerados pelos indivíduos das frentes ótimas de Pareto e gráficos violino das distribuições destes perfis em $t_f = 60$ dias. . . . .	121
Figura 23 - Integrais $\int_0^{t_f} x(t)dt$ e $\int_0^{t_f} y(t)dt$ versus os valores de $x(t)$ e $y(t)$ em $t = t_f$ . . . . .	122
Figura 24 - Gráfico de bolhas do acumulado da quantidade das células tumorais e do acumulado da densidade de células efectoras. . . . .	123
Figura 25 - Frentes de Pareto dos acumulados da quantidade das células tumorais e da densidade de células efectoras referentes ao segundo conjunto de dados. . . . .	125
Figura 26 - Frentes de Pareto da quantidade das células tumorais e da densidade de células efectoras, e de seus acumulados, para diferentes números de subintervalos $N_{elem}$ , para o segundo conjunto de dados. . . . .	126
Figura 27 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos $x(t_f)$ , $y(t_f)$ e $u(t_u)$ , para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1). . . . .	128
Figura 28 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos $x(t_f)$ , $y(t_f)$ e $u(t_u)$ , para o segundo conjunto de dados (câncer tipo 2). . . . .	130
Figura 29 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos $x(t_f)$ , $y(t_f)$ e $v(t_v)$ , para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1). . . . .	131
Figura 30 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos $x(t_f)$ , $y(t_f)$ e $v(t_v)$ , para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 2). . . . .	132
Figura 31 - Frente ótima de Pareto e espaço de variáveis do problema de otimização do termo de penalidade e dos efeitos cumulativos dos medicamentos para o caso 1. . . . .	135

Figura 32 - Frente ótica de Pareto e espaço de variáveis do problema de otimização do termo de penalidade e dos efeitos cumulativos dos medicamentos para o caso 2. . . . . 136

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Metaheurísticas clássicas aplicadas em otimização e em aprendizado de máquina. . . . .	71
Tabela 2 - Importantes desenvolvimentos de algoritmos genéticos. . . . .	76
Tabela 3 - Variações do método PSO para aplicações na otimização-multiobjetivo. . . . .	76
Tabela 4 - Valores numéricos das variáveis e dos parâmetros utilizados nas simulações. . . . .	87
Tabela 5 - Pontos selecionados das curvas de Pareto para diferentes fatores limitantes de tratamento e modelamento dos perfis citotóxico e imunoestimulante como pulso discreto. . . . .	113
Tabela 6 - Pontos selecionados das curvas de Pareto para o primeiro conjunto de dados, com fator limitante de tratamento $\ell = 1,0$ e modelamento dos perfis citotóxico e imunoestimulante como pulso discreto. . . . .	114
Tabela 7 - Pontos selecionados das curvas de Pareto para o segundo conjunto de dados, com fator limitante de tratamento $\ell = 1,0$ e modelamento dos perfis citotóxico e imunoestimulante como pulso discreto. . . . .	117
Tabela 8 - Pontos selecionados dos gráficos das integrais $\int_0^{t_f} x(t)dt$ e $\int_0^{t_f} y(t)dt$ versus os valores de $x(t)$ e $y(t)$ em $t = t_f$ . . . . .	123

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Globocan	<i>Global Cancer Observatory</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade (do inglês, <i>major histocompatibility complex</i> )
NK	Células assassinas naturais (do inglês, <i>natural killer cells</i> )
OAT	Um por vez (do inglês, <i>On at a Time</i> )
RKF	Runge–Kutta-Fehlberg
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
TCR	Receptores de células T (do inglês, <i>T cell receptors</i> )
TICL	Infiltração de Linfócitos Citotóxicos no Tumor (do inglês, <i>Tumor Infiltrating Cytotoxic Lymphocytes</i> )

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\dot{x}$	Taxa de variação da quantidade de células cancerígenas
$t$	Tempo
$r$	Taxa de crescimento
$x$	Quantidade de células cancerígenas
$x_0$	Quantidade inicial de células cancerígenas
$\rho$	Taxa constante
$x_\infty$	Capacidade de carga ou população de platô
$F(x)$	Função de crescimento da quantidade de células cancerígenas
$\mu_C$	Parâmetro de crescimento do tumor
$\gamma$	Taxa de interação
$y$	Densidade de células efetoras
$\mu_I$	Taxa de proliferação de estímulo tumoral
$\beta$	Limite para supressão do tumor
$\delta$	Taxa de morte
$\alpha$	Taxa de influxo
$y_0$	Densidade inicial de células efetoras
$t_f$	Tempo final do tratamento
$u$	Perfil citotóxico
$v$	Perfil imunoestimulante
$U_{max}$	Máximo valor permissível para o perfil citotóxico
$V_{max}$	Máximo valor permissível para o perfil imunoestimulante
$k_x$	Parâmetro de morte da quimioterapia
$k_y$	Taxa de proliferação de células imune

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b>	17
1	<b>MODELAGEM BIOLÓGICA APLICADA AO CÂNCER</b>	29
1.1	<b>Células cancerígenas e a resposta do sistema imunológico</b>	29
1.1.1	<u>Métodos de defesa do sistema imunológico</u>	30
1.1.2	<u>Atividade do sistema imunológico nos estágios iniciais do câncer</u>	32
1.2	<b>Complexidade da modelagem biológica no estudo do câncer</b>	33
1.2.1	<u>Estado de dormência do câncer e os fatores que interrompem este equilíbrio</u>	33
1.2.2	<u>Dificuldades com testes <i>in vivo</i></u>	35
1.2.3	<u>Modelos biológicos de multiescala</u>	36
1.3	<b>Modelos de crescimento tumoral</b>	36
1.3.1	<u>Modelos fenomenológicos <i>versus</i> mecanicistas</u>	37
1.3.2	<u>Modelos de crescimento exponencial</u>	38
1.3.2.1	Modelo clássico	38
1.3.2.2	Modelo de Mendelsohn	39
1.3.3	<u>Modelos de crescimento sigmoide</u>	40
1.3.3.1	Modelo de Gompertz	40
1.3.3.2	Modelo Logístico (ou de Pearl-Verhulst)	42
1.3.3.3	Modelo de Bertalanffy	44
1.3.3.4	Justificativas para a hegemonia do modelo de Gompertz	44
1.4	<b>Modelos de interação entre o tumor e o sistema imunológico</b>	46
1.4.1	<u>Modelo clássico de Stepanova</u>	46
1.4.2	<u>Controle ótimo das interações entre o tumor e o sistema imunológico</u>	47
1.4.3	<u>Controle ótimo baseado no modelo de Stepanova modificado</u>	51
2	<b>FUNDAMENTOS DE OTIMIZAÇÃO</b>	54
2.1	<b>Conceitos matemáticos básicos</b>	54
2.2	<b>Considerações gerais sobre problemas de otimização</b>	55
2.2.1	<u>Variáveis de decisão</u>	55
2.2.2	<u>Estrutura de funções objetivo</u>	56
2.3	<b>Problemas de otimização multi-objetivo</b>	58
2.3.1	<u>Objetivos na otimização multi-objetivo</u>	59
2.3.2	<u>Tomada de decisão com múltiplos critérios</u>	60
2.3.3	<u>Gerenciamento da tomada de decisão</u>	61
2.3.4	<u>Conceitos sobre preferência</u>	62
2.3.5	<u>Dominância e otimalidade de Pareto</u>	64
2.3.5.1	Conceitos de dominância	64
2.3.5.2	Propriedades da relação de dominância	64

2.3.5.3	Otimidade de Pareto . . . . .	65
2.3.5.4	Problema genérico de otimização multi-objetivo . . . . .	66
3	<b>METAHEURÍSTICAS</b> . . . . .	67
3.1	<b>Métodos clássicos de otimização multi-objetivo</b> . . . . .	67
3.1.1	<u>Categorias de classificação</u> . . . . .	68
3.1.2	<u>Limitações dos métodos clássicos</u> . . . . .	69
3.2	<b>Métodos baseados em metaheurísticas</b> . . . . .	70
3.2.1	<u>Classificação dos algoritmos heurísticos</u> . . . . .	70
3.2.2	<u>Critérios necessários em metaheurísticas</u> . . . . .	72
3.2.3	<u>Classificação de metaheurísticas</u> . . . . .	72
3.2.4	<u>Escolha de parâmetros de controle</u> . . . . .	73
3.2.5	<u>Visão geral de algoritmos multi-objetivo</u> . . . . .	74
3.2.6	<u>Avanço dos algoritmos de otimização multi-objetivo</u> . . . . .	75
3.2.7	<u>Motivação para encontrar soluções ótimas de Pareto diversificadas</u> . . . . .	75
3.3	<b>Algoritmo genético de ordenamento não dominado (NSGA-II)</b> . . . . .	77
3.3.1	<u>Descrição do algoritmo NSGA-II</u> . . . . .	78
3.3.2	<u>Operador de torneio de seleção aglomerado</u> . . . . .	79
3.3.3	<u>Cálculo da distância de aglomeração</u> . . . . .	80
4	<b>CONTROLE ÓTIMO</b> . . . . .	81
4.1	<b>O problema de controle</b> . . . . .	81
4.2	<b>Formulação do problema de controle ótimo</b> . . . . .	82
4.2.1	<u>O modelo matemático de controle</u> . . . . .	82
4.2.2	<u>Restrições físicas</u> . . . . .	83
4.2.3	<u>Medida de desempenho</u> . . . . .	84
4.2.4	<u>O problema de controle ótimo</u> . . . . .	84
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> . . . . .	86
5.1	<b>Definição dos valores numéricos dos parâmetros do modelo de Stepanova para dois tipos de câncer</b> . . . . .	86
5.2	<b>Obtenção dos perfis dinâmicos e retratos de fase do modelo para auxílio na determinação da administração ótima de medicamentos</b> . . . . .	88
5.3	<b>Análise de sensibilidade dos modelos de Stepanova e de d’Onofrio</b> . . . . .	91
5.3.1	<u>Classificações dos métodos de análise de sensibilidade</u> . . . . .	91
5.3.2	<u>Análise de sensibilidade por diferenças finitas: método um por vez</u> . . . . .	92
5.3.2.1	<u>Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo de Stepanova</u> . . . . .	93
5.3.2.2	<u>Análise de sensibilidade dos parâmetros de controle do modelo de d’Onofrio</u> . . . . .	95
5.4	<b>Determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e quimioterapia via otimização multi-objetivo</b> . . . . .	98

5.4.1	<u>Explorando a minimização da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras no instante final <math>t_f</math> com fatores limitantes de tratamento</u> . . . . .	98
5.4.1.1	Caso 1: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como constantes	99
5.4.1.2	Caso 2: Administração isolada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como constantes . . .	102
5.4.1.3	Caso 3: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como variáveis discretas . . . . .	105
5.4.1.4	Caso 4: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como pulsos discretos . . . . .	111
5.4.2	<u>Explorando a minimização dos acumulados da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras com fatores limitantes de tratamento</u> . .	118
5.4.2.1	Caso 1: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia considerando intervalos de tratamento constantes . . . . .	118
5.4.2.2	Caso 2: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia considerando intervalos de tratamento variáveis . . . . .	125
5.4.3	<u>Explorando a minimização dos perfis quimioterápico e imunoestimulante com fatores limitantes de tratamento</u> . . . . .	126
5.4.4	<u>Explorando a minimização do termo de penalidade e dos efeitos cumulativos dos agentes quimioterápico e imunoestimulante</u> . . . . .	133
5.4.4.1	Caso 1: Conjunto de pesos em que apenas a quimioterapia é levada em consideração no problema de otimização . . . . .	134
5.4.4.2	Caso 2: Conjunto de pesos em que a quimioterapia e a imunoterapia são levadas em consideração no problema de otimização . . . . .	135
	<b>CONCLUSÕES E DESDOBRAMENTOS</b> . . . . .	137
	<b>REFERÊNCIAS</b> . . . . .	141
	<b>GLOSSÁRIO</b> . . . . .	155
	<b>ANEXO</b> – Confirmação de publicação e direitos de licença pela BioRender . . . . .	158

## INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento, juntamente com as alterações comportamentais e ambientais, envolvem diversos aspectos, como mobilidade, atividades recreativas, padrões alimentares e exposição a poluentes. De acordo com [Wild, Weiderpass e Stewart \(2020\)](#), estes pontos têm sido reconhecidos como fatores determinantes para o aumento da incidência e da mortalidade relacionadas ao câncer.

Segundo [Chaplain e Matzavinos \(2006\)](#), o câncer, também conhecido como tumor maligno, é uma condição caracterizada pela invasão de tecidos circundantes por um tumor. Esse tumor tem a capacidade de atravessar a membrana basal, crescer no mesênquima na região primária e, ainda, apresentar a habilidade de se desenvolver em um mesênquima distante, formando cânceres secundários ou metástases.

No trabalho de [Warburg \(1956\)](#), foi definido que as células cancerígenas surgem a partir de células normais do corpo em duas fases distintas. A primeira fase envolve a ocorrência de uma lesão irreversível no processo de respiração celular, que é reconhecida como a causa primária no desenvolvimento de todas as formas de câncer. Essa lesão irreversível da respiração é seguida pela segunda fase, caracterizada por uma batalha prolongada das células afetadas para manter sua estrutura e funcionalidade.

Nessa fase, ocorre a morte de uma parte das células devido à escassez de energia, enquanto outra parte consegue compensar a perda de energia respiratória por meio do processo de fermentação. No entanto, devido às limitações morfológicas da energia proveniente da fermentação, as células altamente diferenciadas do corpo sofrem uma transformação e se tornam células indiferenciadas, as quais apresentam crescimento desordenado e passam a ser conhecidas como células cancerígenas ([Warburg, 1956](#)).

### **Estatísticas do câncer no Brasil e no mundo**

O câncer representa uma preocupação significativa em termos de saúde pública global, destacando-se como uma das principais causas de óbito e, conseqüentemente, como uma das principais barreiras para o avanço da expectativa de vida. Em muitos países, o câncer ocupa o primeiro ou o segundo lugar como causa de mortalidade prematura antes dos 70 anos de idade ([Bray et al., 2018](#)). No trabalho elaborado por [Sung et al. \(2021\)](#) observou-se que, na última década, houve um aumento de 20% na incidência dessa doença e estima-se que até 2030 ocorrerão mais de 25 milhões de novos casos ao redor do mundo.

O impacto global do câncer em 2020, com base nas estimativas do *Global Cancer Observatory* (Globocan) e desenvolvidas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), revela que houve um total de 19,3 milhões de novos casos desta doença

(18,1 milhões, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). Estima-se que uma em cada cinco pessoas desenvolverá câncer em algum ponto ao longo de sua vida (Ferlay *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021).

Os dez tipos de câncer mais prevalentes são responsáveis por mais de 60% de todos os casos novos diagnosticados. O câncer de mama feminina é a forma mais incidente globalmente, com um registro de 2,3 milhões (11,7%) de novos casos, seguido pelo câncer de pulmão com 2,2 milhões (11,4%), câncer de cólon e reto com 1,9 milhão (10,0%), câncer de próstata com 1,4 milhão (7,3%), e câncer de pele não melanoma com 1,2 milhão (6,2%) de novos casos (IACR, 2020; Sung *et al.*, 2021).

O câncer de pulmão apresenta a maior incidência entre os homens, com um total de 1,4 milhão (14,3%) de novos casos, seguido pelos cânceres de próstata, com 1,4 milhão (14,1%); cólon e reto, com 1 milhão (10,6%); pele não melanoma, com 722 mil (7,2%); e estômago, com 719 mil (7,1%) novos casos em escala global. Já nas mulheres, o câncer de mama é o mais prevalente, com 2,3 milhões (24,5%) de casos novos, seguido pelos cânceres de cólon e reto, com 865 mil (9,4%); pulmão, com 771 mil (8,4%); colo do útero, com 604 mil (6,5%); e pele não melanoma, com 475 mil (5,2%) casos novos ao redor do mundo (IACR, 2020; Sung *et al.*, 2021).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) conduziu um estudo recente com o objetivo de estimar a magnitude e a distribuição dos principais tipos de câncer que serão diagnosticados no período de 2023 a 2025. De acordo com as projeções, é previsto um total de 704 mil casos novos de câncer. O câncer de pele não melanoma é estimado como o mais incidente, com 220 mil casos novos (31,3%), seguido pelos cânceres de mama, com 74 mil (10,5%); próstata, com 72 mil (10,2%); cólon e reto, com 46 mil (6,5%); pulmão, com 32 mil (4,6%); e estômago, com 21 mil (3,1%) casos novos.

Estima-se que, nos homens, os tipos de câncer mais frequentes serão o câncer de pele não melanoma, com 102 mil (29,9%) casos novos; câncer de próstata, com 72 mil (21,0%); câncer de cólon e reto, com 22 mil (6,4%); câncer de pulmão, com 18 mil (5,3%); câncer de estômago, com 13 mil (3,9%); e câncer de cavidade oral, com 11 mil (3,2%). No caso das mulheres, os tipos de câncer mais comuns serão o câncer de pele não melanoma, com 118 mil (32,7%); câncer de mama, com 74 mil (20,3%); câncer de cólon e reto, com 24 mil (6,5%); câncer de colo do útero, com 17 mil (4,7%); câncer de pulmão, com 15 mil (4,0%); e câncer de tireoide, com 14 mil (3,9%) casos novos (INCA, 2023).

## A necessidade da busca por novos tratamentos

Os custos associados ao tratamento do câncer têm apresentado um crescimento acima da taxa de inflação, impulsionado tanto pelo aumento do número de novos pacientes diagnosticados quanto pelos custos dos materiais e medicamentos envolvidos, além

da ineficiência do cuidado, que está se tornando cada vez mais complexo e descoordenado. A indústria farmacêutica tem lançado anualmente dezenas de novos medicamentos, com destaque para as terapias com alvos moleculares (terapias-alvo ou imunoterapias), caracterizadas por tecnologia avançada e precisão, e apresentando menor toxicidade em comparação às quimioterapias convencionais, embora com custos significativamente mais elevados. Surge, portanto, o dilema de como adotar tantas novas tecnologias sem os recursos necessários para atender a todos (Andrade, 2023).

No trabalho desenvolvido por Chen *et al.* (2023) é feita uma estimativa do custo do câncer entre os anos de 2020 e 2050, bem como sua distribuição em 204 países. Para essa análise, utilizou-se o valor constante internacional do dólar de 2017. Os resultados revelaram um investimento estimado em torno de 25 trilhões de dólares, correspondendo a 0,55% do produto interno bruto dos 204 países analisados nesse período. Além disso, constatou-se que nos países mais ricos, essa porcentagem alcançou 0,72%, enquanto nos países mais pobres atingiu 0,26%.

É importante ressaltar que os países mais pobres abrangem 86% da população, 75% dos anos de vida perdidos, 61% do produto interno bruto e 49% dos custos totais do câncer no grupo estudado, evidenciando uma disparidade significativa no controle da mortalidade e morbidade dessa doença. No que se refere aos custos específicos dos diferentes tipos de câncer (soma dos custos diretos e indiretos), verificou-se que o câncer de pulmão apresentou o maior custo (15%), seguido pelo câncer colorretal (11%), câncer de mama (8%), câncer de fígado (6%) e leucemia (6%) (Chen *et al.*, 2023).

De acordo com Santos *et al.* (2023), as estimativas do número de novos casos de câncer desempenham um papel significativo no embasamento de políticas públicas e na alocação racional de recursos para o enfrentamento dessa doença, enquanto que a vigilância assume um elemento crucial no planejamento, no monitoramento e na avaliação das medidas de controle.

Nos países caracterizados por um alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), pode-se observar um impacto significativo na redução das taxas de incidência e mortalidade relacionadas ao câncer devido à implementação de intervenções eficazes em prevenção, detecção precoce e tratamento. Em contrapartida, nos países em processo de transição, essas taxas continuam a aumentar ou permanecem estáveis. Dessa forma, um desafio enfrentado por esses países reside na necessidade de uma melhor alocação de recursos e esforços para tornar o controle do câncer mais efetivo (Sung *et al.*, 2021).

Na última década, o Brasil experimentou avanços significativos na disponibilidade e na qualidade das informações relacionadas à incidência e mortalidade por câncer. A vigilância do câncer, inserida no âmbito das medidas de controle de doenças não transmissíveis, utiliza-se das informações mais confiáveis provenientes de registros populacionais e hospitalares, bem como do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Essa vigilância desempenha um papel crucial ao fornecer subsídios para que os gestores possam

monitorar e organizar as ações de controle, além de direcionar pesquisas relacionadas à doença (INCA, 2023).

O contínuo avanço dos métodos de tratamento do câncer desempenha um papel fundamental na redução dos impactos prejudiciais causados por essa doença. As pesquisas contribuem para aprimorar os tratamentos existentes, descobrir tratamentos novos e mais eficazes e fornecer uma compreensão mais profunda sobre a natureza do câncer e os mecanismos para interrompê-lo. Essas investigações têm o potencial de impulsionar avanços significativos no combate ao câncer, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e aumentando suas chances de recuperação (Dehingia; Sarmah; Jeelani, 2021).

O avanço dos métodos de prevenção do câncer, incluindo a detecção precoce, bem como no desenvolvimento de tratamentos personalizados para cada indivíduo e seu tipo específico de câncer, são essenciais para reduzir o sofrimento causado pela doença, aprimorar os resultados dos pacientes e diminuir a taxa de mortalidade associada ao câncer (Dehingia; Sarmah; Jeelani, 2021).

## **Os desafios da combinação da imunoterapia e quimioterapia**

A sinergia obtida pela combinação entre a imunoterapia e a quimioterapia assume um papel importante no âmbito do tratamento oncológico. A imunoterapia opera mediante o estímulo do sistema imunológico, incitando-o a reconhecer e eliminar as células cancerígenas, enquanto a quimioterapia emprega agentes citotóxicos para atacar diretamente as células tumorais. Ao integrar essas abordagens terapêuticas, o organismo do paciente apresenta uma maior probabilidade de combater o câncer, simultaneamente reduzindo os efeitos adversos da quimioterapia e amplificando a eficácia do tratamento. Além disso, a terapia combinada de imunoterapia e quimioterapia pode contribuir para a diminuição do risco de recorrência do câncer (Tan; Li; Zhu, 2020).

De modo geral, a confluência desses tratamentos pode resultar em melhorias significativas nas taxas de resposta e desfechos clínicos mais favoráveis. Há uma suposição fundamentada de que a imunoterapia possa desempenhar um papel relevante na mitigação dos efeitos colaterais relacionados à quimioterapia, viabilizando, assim, a implementação de terapias mais agressivas para o paciente (Emens; Middleton, 2015).

Entretanto, a combinação de imunoterapia e quimioterapia no contexto do tratamento do câncer pode apresentar desafios decorrentes das interações complexas entre essas duas modalidades terapêuticas. Ao serem utilizadas de forma concomitante, as propriedades imunoestimulantes da imunoterapia podem interferir na eficácia da quimioterapia, ao passo que os efeitos imunossupressores induzidos pela quimioterapia podem comprometer a eficácia da imunoterapia (Lake; Robinson, 2005).

Conforme destacado por [Pillis \*et al.\* \(2008\)](#), a imunoterapia pode desencadear uma ampla gama de efeitos adversos, incluindo tempestades de citocinas, cuja gravidade pode ser acentuada quando combinada com a quimioterapia. Portanto, é imprescindível realizar uma avaliação cuidadosa e monitoramento contínuo do estado do paciente e da resposta ao tratamento, a fim de assegurar uma combinação bem-sucedida de imunoterapia e quimioterapia.

## **Evolução dos métodos de otimização na combinação de terapias**

Algoritmos evolutivos foram aplicados para estabelecer diretrizes para a administração de drogas quimioterápicas para o tratamento do câncer. [Petrovskib, Sudha e McCall \(2004\)](#) usaram um algoritmo bio-inspirado, denominado otimização de enxame de partículas, para estabelecer diretrizes para a aplicação de drogas quimioterápicas usando a minimização de células cancerígenas como objetivo, e utilizando a dosagem de medicamentos de quimioterapia como restrição do problema de otimização.

No trabalho de [McCall, Petrovski e Shakya \(2007\)](#), os autores estudaram a aplicação de drogas quimioterápicas usando algoritmos genéticos, tendo a erradicação do tumor como função-objetivo a ser minimizada. Neste trabalho, outros parâmetros de tratamento importantes, como doses máximas de medicamentos, doses cumulativas máximas de medicamentos, tamanho máximo permitido do tumor e efeitos colaterais tóxicos, foram usados como restrições no processo de otimização. Posteriormente, no trabalho de [Kiran, Jayachandran e Lakshminarayanan \(2009\)](#), uma estratégia de otimização multi-objetivo foi usada para definir um plano de imunoquimioterapia para tratar o câncer com intervenção terapêutica mínima.

[Algoul \*et al.\* \(2011\)](#) conduziram uma investigação sobre o desenvolvimento de um modelo de administração ótima de quimioterapia via otimização multi-objetivo para controlar o crescimento tumoral. Tal modelo foi projetado e desenvolvido com base nas funções das células que são usadas para prever e controlar o crescimento do tumor e outros efeitos do tratamento. Vários objetivos de projeto e restrições foram usados para alcançar as soluções ótimas, que incluem a maximização da morte de células tumorais, a minimização da toxicidade e a avaliação da concentração tolerável de droga.

Em seu trabalho, [Kiran e Lakshminarayanan \(2013\)](#) desenvolveram um modelo farmacocinético/farmacodinâmico *in silico* que descreve a interação entre células tumorais, células imunes e a medicação de doxorrubicina para formular um problema de otimização multi-objetivo, considerando objetivos e restrições clinicamente relevantes. Neste trabalho, o foco está na otimização da quimioterapia com doxorrubicina e sua combinação com a terapia de transferência de células adotivas, que é um dos esquemas de imunoterapia. Para tanto, o algoritmo genético NSGA-II é utilizado.

No trabalho de [Lobato, Machado e Steffen Jr. \(2016\)](#), o algoritmo de Evolução Diferencial de Otimização Multi-objetivo (MODE) e o Algoritmo Genético de Ordenamento Não Dominado (NSGA-II) foram usados para resolver um problema de otimização multi-objetivo que visa encontrar a estratégia de controle ideal para a administração de medicamentos para o tratamento do câncer.

[Shindi \*et al.\* \(2020\)](#) resolveu um Problema de Otimização Multi-objetivo Restrito (CMOOP) aplicado em quimioterapia, onde um cronograma ideal de medicamentos através da minimização do tamanho do tumor e da concentração do medicamento foi obtido, garantindo o nível de saúde do paciente durante a dosagem dentro de um nível aceitável. Foram desenvolvidas duas metodologias híbridas que combinam teoria de controle ótimo com enxame multi-objetivo e algoritmos evolutivos, e o desempenho dessas metodologias foram comparados com algoritmos de inteligência de enxame multi-objetivo como MOEAD, MODE, MOPSO e M-MOPSO abordando o CMOOP.

[Samy, Kanesan e Tiu \(2023\)](#) abordaram o problema de controle ótimo multi-objetivo, no qual foi desenvolvido um projeto para que a administração de drogas no tratamento quimioterápico seja realizada com uma compensação entre o uso de drogas e a redução de células tumorais. A saúde do paciente, avaliada em termos da densidade de células efectoras, foi adicionada como uma restrição ao problema de otimização.

## Motivação

O objetivo da determinação da administração ótima de agentes terapêuticos no tratamento do câncer consiste em reduzir a carga tumoral, ao mesmo tempo em que se monitora a densidade de células imunocompetentes. Contudo, devido aos potenciais efeitos colaterais adversos associados tanto à quimioterapia citotóxica quanto à imunoterapia, é inviável administrar esses agentes de forma contínua e indeterminada ([Sharifi; Ozgoli; Ramezani, 2017](#)).

A utilização de modelos computacionais com o propósito de simular a resposta a tratamentos que envolvam a combinação de imunoterapia e quimioterapia possibilita um planejamento sistemático de estratégias terapêuticas individualizadas, além de fornecer informações abrangentes sobre as interações multifatoriais complexas entre as células tumorais, o sistema imunológico e os agentes quimioterápicos ([Laleh \*et al.\*, 2022](#)).

Esses modelos têm a capacidade de simular diversas combinações de agentes de imunoterapia e drogas quimioterápicas, bem como suas interações com as células tumorais. Por meio da simulação dessas interações, é possível adquirir informações valiosas para otimizar a utilização desses tratamentos, visando maximizar sua eficácia e reduzir a toxicidade associada ([Perelson; Weisbuch, 1997](#)).

Recentemente, intensivos esforços de pesquisa conduziram à descoberta de diversas abordagens terapêuticas contra o câncer. Entretanto, uma terapia específica e definitiva para essa enfermidade ainda não existe. Como resultado, profissionais da área médica e pesquisadores estão propondo estratégias inovadoras, combinando terapias de forma sinérgica para tratar o câncer. O maior desafio na terapia combinada é determinar a sequência, o momento e a dosagem dos medicamentos para cada paciente (Kiran; Lakshminarayanan, 2013), o que continua sendo um problema relevante tanto em termos de pesquisa quanto de aplicação clínica (Kiran; Jayachandran; Lakshminarayanan, 2009).

A formulação dos objetivos dentro desta área de pesquisa pode resultar em desafios relacionados à otimização de objetivos individuais ou de natureza multi-objetiva. Contudo, à medida que os paradigmas terapêuticos para o câncer continuam a progredir, observa-se inevitavelmente um aumento no número de restrições e objetivos envolvidos. Esta evolução se estende da otimização de um único objetivo, que se concentra exclusivamente na minimização do tamanho do tumor, para a otimização multi-objetivo, que busca simultaneamente a redução das dimensões tumorais e a mitigação dos efeitos colaterais associados ao tratamento (Shindi *et al.*, 2020).

Nas abordagens clássicas, os diferentes objetivos relacionados às células tumorais e à terapia são combinados em um único objetivo. Nesta estratégia, a atribuição de pesos aos diferentes objetivos é uma questão intrínseca, onde o problema é resolvido iterativamente pela variação do vetor peso dos objetivos para permitir encontrar a melhor solução. Nesta abordagem, o método convencional de administração de drogas quimioterápicas raramente encontra doses ótimas que possam minimizar as células cancerígenas e os efeitos tóxicos simultaneamente, já que esses objetivos estão normalmente em conflito, além de ser uma estratégia demorada (Kiran; Lakshminarayanan, 2013).

Apesar das conhecidas limitações dos métodos clássicos de otimização, poucos trabalhos foram desenvolvidos usando estratégias de otimização multi-objetivo até o momento. O conjunto ótimo de Pareto é capaz de informar sobre a sensibilidade de um objetivo em relação a outros objetivos e permite quantificar o *trade-off* entre eles. Assim, a otimização multi-objetivo possibilita um melhor entendimento das consequências terapêuticas em diferentes objetivos na terapia do câncer, viabilizando, por exemplo, aliviar o sofrimento do paciente enquanto reduz o custo do tratamento. No entanto, deve-se notar que, embora a maioria dos problemas práticos tenha um conjunto de soluções, apenas uma solução é escolhida para a implementação em tempo real. Tal seleção pode nem sempre ser direta e pode depender do conhecimento prévio do tomador de decisão (Kiran; Lakshminarayanan, 2009).

## Objetivos gerais e específicos

O conceito de conflito entre objetivos na otimização multi-objetivo pode ser aplicado na administração de drogas terapêuticas no tratamento do câncer, visando equilibrar efetivamente as interações entre células tumorais, o sistema imunológico e os agentes quimioterápicos. Essa abordagem envolve a introdução de um *trade-off* entre os objetivos, tais como a minimização das células tumorais e a toxicidade da administração medicamentosa, juntamente com a maximização das células imunocompetentes, permitindo, assim, a otimização dos respectivos níveis envolvidos.

Por meio da introdução de um *trade-off* ajustável, a administração de medicamentos terapêuticos no tratamento do câncer pode ser adaptada de acordo com a condição individual de cada paciente, visando alcançar um equilíbrio ideal entre os objetivos estabelecidos, com base em suas necessidades específicas. Adicionalmente, a aplicação da otimização multi-objetivo pode ser empregada para abordar potenciais efeitos colaterais associados à administração de drogas terapêuticas contra o câncer.

O objetivo geral desta tese consiste na determinação da administração ótima dos medicamentos de imunoterapia e quimioterapia no tratamento de câncer, de modo a obter a melhor combinação entre sequência, momento e dosagem dos medicamentos para cada paciente. Desta forma, espera-se minimizar tanto o volume tumoral quanto os efeitos adversos resultantes da administração conjunta de medicamentos.

Para tanto, o objetivo específico desta tese é converter o modelo de controle ótimo proposto por [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), que rege as interações da dinâmica tumoral entre as células cancerígenas, o sistema imunológico e o agente citotóxico, numa formulação de otimização multi-objetivo. Diversos problemas de otimização multi-objetivo com dois e três objetivos são propostos, considerando ainda restrições de tratamento. A introdução de um *trade-off* ajustável visa permitir a adaptação da administração de medicamentos terapêuticos de acordo com a condição individual de cada paciente, visando alcançar um equilíbrio ideal entre os objetivos estabelecidos.

## Estrutura da tese

O objetivo do Capítulo 1 é proporcionar uma introdução aos conceitos biológicos subjacentes à modelagem da dinâmica do crescimento das células cancerígenas, considerando as interações entre o tumor e o sistema imunológico. Inicialmente, é dado enfoque na origem das células cancerígenas, que podem surgir de maneiras diversas e permanecerem em um estado latente até que estímulos favoráveis promovam seu desenvolvimento. Em seguida, é abordada a complexidade inerente à modelagem de sistemas biológicos, devido às múltiplas possibilidades de interação entre o câncer e o sistema imunológico.

Na sequência, são apresentados os modelos clássicos que governam o crescimento tumoral. Iniciando com os modelos de crescimento exponencial, é discutido o modelo de Mendelsohn, para posteriormente abordar os modelos mais comumente utilizados, caracterizados pelo formato sigmoide. Nessa categoria, destaca-se o renomado modelo de Gompertz, bem como os modelos Logístico e de Bertalanffy. Continuando, o modelo clássico de [Stepanova \(1979\)](#) é abordado para descrever a interação entre o tumor e o sistema imunológico. Então é feita uma contextualização do uso do controle ótimo aplicado nas interações entre o tumor e o sistema imunológico, de modo a obter uma função objetivo que leva em consideração os efeitos colaterais cumulativos do agente quimioterápico e do reforço do sistema imunológico, tomados como uma medida indireta dos efeitos colaterais do tratamento. Fechando o capítulo, é apresentado o modelo de controle ótimo baseado no modelo de Stepanova modificado, desenvolvido por [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#). Este é o modelo chave que será utilizado nas simulações da otimização multi-objetivo, com a intenção de se obter a administração ótima de medicamentos de imunoterapia e quimioterapia no tratamento do câncer.

O Capítulo 2 tem como objetivo apresentar os principais conceitos de otimização que serão aplicados nesta tese. O capítulo se inicia com a definição de conceitos fundamentais, como a notação empregada para identificar vetores e seus elementos, seguido pela definição de um vetor e das operações binárias correspondentes. Após a explanação dos conceitos básicos de vetores e operações binárias, é abordado o tema da otimização mono-objetivo. Nessa seção, é discutida a importância das variáveis de decisão e da estrutura das funções objetivo no contexto da otimização, exemplificando diferentes estruturas existentes. Os termos mínimo global e mínimo local são apresentados, ressaltando seu uso na otimização e ilustrando como problemas de minimização podem ser transformados em problemas de maximização. Adicionalmente, são introduzidos os conceitos fundamentais da otimização multi-objetivo, destacando a importância dos objetivos conflitantes na otimização multi-objetivo, visando alcançar um *trade-off* adequado na resolução do problema. Em seguida, é feita uma exploração da tomada de decisão em um contexto com múltiplos critérios para, por fim, apresentar os conceitos de preferência, essenciais para a definição de dominância e otimalidade de Pareto.

Os conceitos e definições relativos às metaheurísticas são tratados no Capítulo 3. Este capítulo tem como objetivo apresentar um panorama sobre os métodos clássicos de otimização multi-objetivo e destacar a importância do papel da evolução dos algoritmos evolucionários para as metaheurísticas. O capítulo começa com uma introdução sobre os métodos clássicos de otimização multi-objetivo, citando como é possível converter este problema em um único ou em uma família de problemas de otimização mono-objetivo por meio da escalarização. É apresentada a classificação dos métodos clássicos na perspectiva inicial de [Cohon \(1985\)](#), e então seu posterior refinamento no trabalho de [Miettinen \(1999\)](#). Na sequência, também são pontuadas as limitações dos métodos clássicos. A seção sobre

métodos baseados em metaheurísticas começa com a distinção entre as subclasses dos métodos de otimização aproximados. Este se divide em algoritmos de aproximação e algoritmos heurísticos. Por sua vez, os algoritmos heurísticos se subdividem em heurísticas específicas e metaheurísticas. Prosseguindo na seção, são apresentados os critérios necessários em metaheurísticas, suas diversas classificações e as estratégias *online* e *offline* para iniciação de parâmetros de controle. Também é apresentada uma visão geral de algoritmos multi-objetivo, incluindo seus avanços, além de uma breve motivação para se encontrar múltiplas soluções ótimas de Pareto. O capítulo é encerrado com uma seção com a descrição do algoritmo genético de ordenamento não dominado (NSGA-II), que será utilizado na solução do problema de otimização multi-objetivo deste trabalho.

O Capítulo 4 trata dos assuntos inerentes ao controle ótimo. Este capítulo tem início com uma introdução sobre os conceitos fundamentais no projeto de um sistema, informando que este pode ser iniciado pela declaração de uma tarefa que, em essência, possui dois elementos. O primeiro elemento constitui o conjunto de metas ou objetivos que serve como métrica para avaliar o desempenho do processo físico inerente; enquanto o segundo elemento é representado pelo conjunto de restrições que limitam este processo físico. Após a descrição do problema de projeto do sistema em termos matemáticos, é enfatizada a necessidade de implementar a busca por um outro projeto que seja capaz de representar a solução deste sistema. Deste modo, a simulação das relações matemáticas em um computador permite obter informações valiosas sobre a operação do sistema, por meio da realização de testes do comportamento do modelo em condições controladas. A primeira seção deste capítulo enfatiza que o problema de controle é um tipo específico de problema de projeto de sistema, e destaca os elementos fundamentais que um problema de controle precisa possuir. Na sequência, é explicitado que o modelo que descreve o sistema físico é dependente das entradas, que estão diretamente relacionadas na resposta deste sistema, e que os sinais de controle impõem importantes restrições às entradas do sistema, devido à capacidade limitada dos dispositivos à disposição. Finalmente, em outra seção, o capítulo aborda como um problema de controle ótimo pode ser formulado. É apresentada a formalização de um modelo matemático de controle, discutindo as restrições físicas por trás das variáveis de estado e de controle e as métricas de desempenho.

Os resultados gerados nesta tese são apresentados no Capítulo 5. As simulações realizadas consideram dois tipos específicos de tumor, sendo esta variabilidade de grande importância para permitir a verificação *in silico* da capacidade da determinação da administração ótima dos medicamentos de imunoterapia e quimioterapia em distintos casos clínicos de câncer. Este capítulo se inicia com a exposição destes dados e as motivações para seu uso. O primeiro conjunto de dados é mais usado na literatura, e é considerado no trabalho de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#). O segundo conjunto de dados exige uma abordagem mais severa do ponto de vista clínico, uma vez que seu domínio de atração para a região benigna do sistema não controlado é significativamente menor,

de acordo com o apresentado por [Moussa, Fiacchini e Alamir \(2021\)](#). Para resolução dos métodos de [Stepanova \(1979\)](#) e de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) neste trabalho, é considerado o método Runge–Kutta-Fehlberg (RKF). Uma motivação para seu uso é que este método tem mostrado resultados confiáveis no caso de modelos não lineares e, portanto, sua aplicação é encontrada em uma ampla gama de problemas determinísticos e estocásticos, lineares e não lineares.

Na primeira seção de resultados são apresentados os perfis dinâmicos e os retratos de fase do modelo de Stepanova (sistema não controlado, *i.e.*,  $u = 0$  e  $v = 0$ ). Estes resultados são de grande auxílio no projeto do problema de otimização multi-objetivo, pois permitem averiguar a existência de objetivos conflitantes e ainda serve de guia para conhecermos as regiões de atração benigna (microscópico), maligna (macroscópico) e a variedade estável de um ponto de sela intermediário que separa essas regiões. A seção seguinte trata da análise dos coeficientes de sensibilidade dos parâmetros do modelo de Stepanova e também dos parâmetros de controle do modelo de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#). Para tanto, os coeficientes são calculados pelo método de sensibilidade local conhecido como um por vez (do inglês, *On at a Time* - OAT). Apesar dos coeficientes de sensibilidade dos parâmetros do modelo de Stepanova apresentarem menores magnitudes para o primeiro conjunto de dados, os maiores valores de sensibilidade para os parâmetros de controle são obtidos para o segundo conjunto de dados. Desta forma, é possível verificar a sensibilidade de cada parâmetro na análise dos dois tipos de câncer, e a conjecturar hipóteses sobre a performance dos possíveis casos de tratamento com a aplicação de agentes citotóxicos e imunoestimulantes, da quimioterapia e da imunoterapia, respectivamente. Todos estes resultados são utilizados na análise da próxima seção, pela qual se inicia o estudo da aplicação da otimização multi-objetivo na determinação da administração ótima de medicamentos.

Nos problemas de otimização tratados neste capítulo é utilizado o método NSGA-II aplicado no modelo de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), utilizando a minimização da quantidade de células cancerígenas  $x$  e a densidade de células efetoras  $y$  como objetivos. Para tanto, é mostrado que a minimização destes objetivos preserva a condição de conflito entre ambos. Neste trabalho, é a primeira vez que o método de controle ótimo estabelecido por [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) é formulado como um problema de otimização multi-objetivo. Com base nisto, pode-se concluir que as análises feitas neste capítulo são originais e de relevância para a comunidade científica. Uma grande variedade de problemas de otimização multi-objetivo é desenvolvida. Devido a esta variedade de problemas e soluções, a escolha do problema que descreva melhor a administração de medicamentos para tratar um determinado paciente e seu tipo específico de câncer se torna um desafio. Saber qual problema deve ser resolvido para que se tenha uma boa perspectiva do tratamento a ser realizado é algo relevante, mas isto somente não é uma condição suficiente. Neste trabalho, diversos problemas de otimização com dois e três

objetivos são resolvidos, considerando funções objetivo que envolvam a quantidade de células cancerígenas, a densidade de células efetoras e os perfis imunoterápico e citotóxico no tempo final  $t = t_f$ . Os problemas de otimização tratados aqui também contemplam a minimização dos acumulados destes perfis, por meio de sua integração no intervalo  $[0, t_f]$ . Todas estas combinações mostraram a diversidade de maneiras que um dado modelo pode ser avaliado do ponto de vista da otimização multi-objetivo. Contudo, saber interpretar qual é o melhor problema está diretamente ligado à necessidade médica, e em como traduzir esta necessidade para um modelo matemático.

## 1 MODELAGEM BIOLÓGICA APLICADA AO CÂNCER

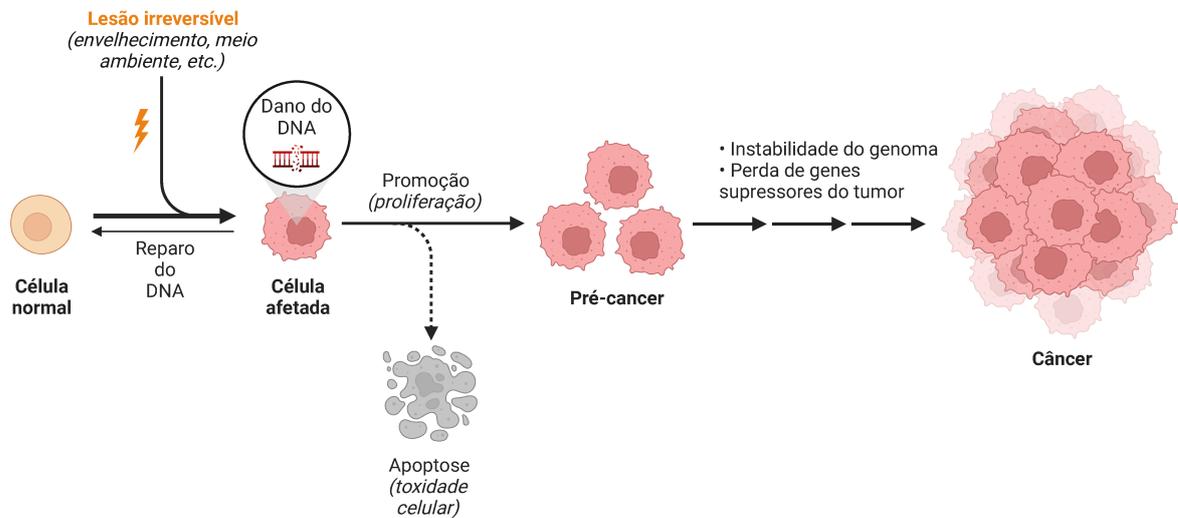
As células cancerígenas surgem a partir de células normais do corpo em duas fases distintas. A primeira fase envolve a ocorrência de uma lesão irreversível no processo de respiração celular, que é reconhecida como a causa primária no desenvolvimento de todas as formas de câncer. Essa lesão irreversível da respiração é seguida pela segunda fase, caracterizada por uma batalha prolongada das células afetadas para manter sua estrutura e funcionalidade. Nessa fase, ocorre a morte de uma parte das células devido à escassez de energia, enquanto outra parte consegue compensar a perda de energia respiratória por meio do processo de fermentação. No entanto, devido às limitações morfológicas da energia proveniente da fermentação, as células altamente diferenciadas do corpo sofrem uma transformação e se tornam células indiferenciadas, as quais apresentam crescimento desordenado e passam a ser conhecidas como células cancerígenas ([Warburg, 1956](#)).

### 1.1 Células cancerígenas e a resposta do sistema imunológico

Um extenso conjunto de interações celulares ocorre durante as respostas imunológicas relacionadas a tumores, envolvendo a participação de diversas células. A formação de um tumor se origina a partir do crescimento anormal de uma única célula em qualquer região do corpo, podendo apresentar propensão à disseminação. Com base em sua capacidade de se espalhar, um tumor pode ser classificado em três tipos distintos. O primeiro tipo compreende os tumores que apresentam um padrão de crescimento lento e não demonstram tendência de expansão, que são conhecidos como benignos e não possuem propriedades cancerígenas. Em contrapartida, existem tumores benignos que possuem o potencial de se tornarem cancerígenos devido ao crescimento descontrolado das células, que são classificados como pré-malignos e constituem o segundo tipo. Por fim, os tumores do tipo três são malignos, consistindo de células cancerígenas que crescem rapidamente e apresentam alta capacidade de disseminação ([Byrne \*et al.\*, 2006](#)).

A Figura 1 esquematiza as etapas de formação de um tumor do tipo três, ou seja, um câncer. Nesta figura, é possível observar a ocorrência de uma lesão em uma célula saudável que, caso não consiga ser reparada pela atividade do sistema imunológico, esta lesão se torna irreversível e a célula não retorna para sua forma original, sadia. Se o sistema imunológico não for capaz de suprimir o avanço do câncer, a célula afetada progride para um estado pré-maligno (pré-câncer) e, por fim, atinge o estado maligno (câncer). Neste estágio, somente a administração de medicamentos se torna eficaz na supressão da doença, como será visto em maiores detalhes nesta tese.

Figura 1 - Principais estágios de progressão de uma célula cancerígena.



Legenda: O envelhecimento e as alterações comportamentais e ambientais podem contribuir para a lesão irreversível de uma célula. A célula lesionada, ainda na fase inicial de promoção, pode ser reparada pela atividade do sistema imunológico. Caso isso não ocorra, a fase de promoção progride para pré-câncer, e então para o estado maligno.

Fonte: O autor, 2023.

### 1.1.1 Métodos de defesa do sistema imunológico

Um câncer, também conhecido como tumor maligno, é uma condição caracterizada pela invasão de tecidos circundantes por um tumor. Esse tumor tem a capacidade de atravessar a membrana basal, crescer no mesênquima na região primária e, ainda, apresentar a habilidade de se desenvolver em um mesênquima distante, formando cânceres secundários ou metástases (Chaplain; Matzavinos, 2006). Enquanto isso, o sistema imunológico consiste em um complexo conjunto de células e moléculas que operam em sinergia dentro do organismo humano, desempenhando um papel fundamental na defesa contra organismos invasores e agentes patogênicos (Perelson; Weisbuch, 1997). Esse sistema pode ser categorizado em duas subdivisões principais: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo (Chaplain; Matzavinos, 2006).

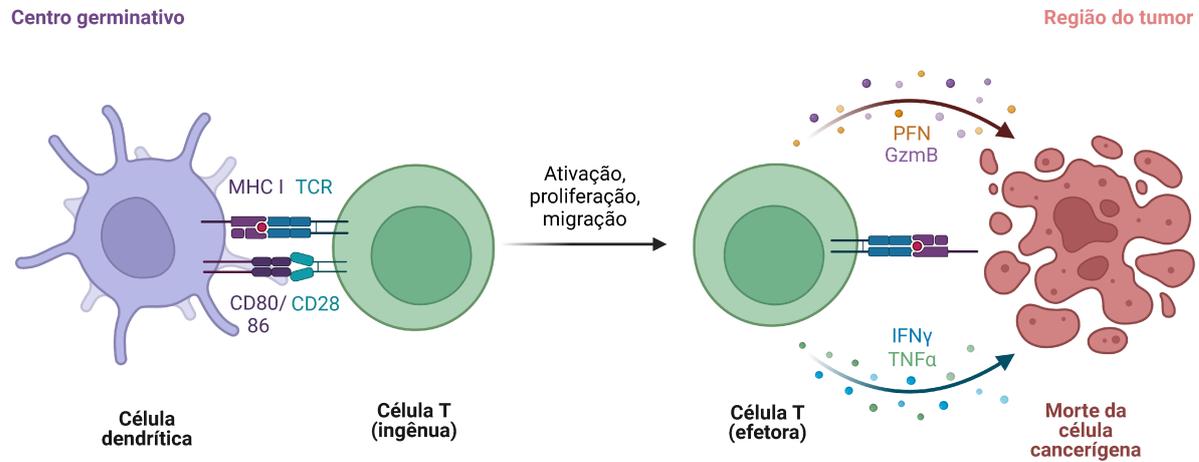
As células tumorais frequentemente passam por diversos eventos genéticos e epigenéticos que resultam no surgimento de antígenos específicos. Esses eventos são resultado de diversos processos biológicos, tais como síntese de proteínas mutantes, subexpressão ou superexpressão de proteínas normais, entre outros. Essas alterações desencadeiam respostas tanto no sistema imunológico inato quanto no adaptativo (Pardoll, 2003; Swann; Smyth, 2007; D'Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012).

Diversos tipos de células T (ou linfócitos T) do sistema imunológico desempenham um papel crucial na eliminação do câncer durante suas distintas fases de desenvolvimento. De acordo com estudos conduzidos por [Tsukumo e Yasutomo \(2018\)](#), [Kimpo, Oh e Lee \(2019\)](#), as células cancerígenas atravessam quatro estágios principais em seu processo de formação: iniciação, promoção, progressão e conversão maligna. No estágio inicial do desenvolvimento do câncer, as células T assassinas naturais (*natural killer* - NK) e as células T CD8<sup>+</sup> desempenham um papel significativo na eliminação de células cancerígenas imunogênicas. Entretanto, sua eficácia na eliminação destas células diminui consideravelmente no estágio subsequente de promoção do câncer. Por outro lado, os macrófagos, células imunes que se infiltram nos tumores, têm a capacidade de eliminar células tumorais durante o estágio de promoção. À medida que o câncer progride e ocorre a conversão para o estado maligno, a eliminação do tumor requer a participação de citocinas, quimiocinas, células T citotóxicas e células dendríticas, dentre outras.

Como exemplo, é possível ilustrar a participação de células dendríticas para auxiliar a ativação de células T na tentativa de erradicação de um tumor no estado maligno. Conforme pode ser observado na [Figura 2](#), os antígenos intracelulares relacionados ao tumor podem ser apresentados como peptídeos no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na superfície celular, que interagem com os receptores de células T (TCR) nas células T específicas do antígeno para estimular uma resposta antitumoral ([He et al., 2019](#)). Em relação aos genes CD80 e CD86, estes são expressos em células apresentadoras de antígenos e são necessários para envolver seu receptor compartilhado, CD28, para a co-estimulação de células T CD4 ([Halliday et al., 2020](#)). Já a perforina (PFN) desencadeia uma resposta de reparo da membrana plasmática que facilita a indução de apoptose (morte da célula cancerígena) por células T citotóxicas ([Keefe et al., 2005](#)). Outra interação notada nesta figura, mas não menos importante que as citadas acima, é a sinergia entre TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  que desencadeia a morte celular inflamatória, dano tecidual e mortalidade na infecção por SARS-CoV-2 e síndromes de choque de citocinas ([Karki et al., 2021](#)).

As células T CD4<sup>+</sup>, também pertencentes à linhagem das células T, desempenham um papel fundamental na resposta imune durante a malignidade, especialmente na produção de anticorpos. Além disso, essas células auxiliam na ativação e na expansão das células T CD8<sup>+</sup>, conferindo-lhes a designação de células auxiliares T. Além de sua função auxiliar, as células T CD4<sup>+</sup> também exercem efeitos inibitórios no crescimento tumoral, exibindo atividade citotóxica, mediando moléculas MHC-II e produzindo quimiocinas com propriedades antiangiogênicas ([Lai; Jeng; Chen, 2011](#)).

Figura 2 - Ativação, proliferação e migração de uma célula T por uma célula dendrítica para combater uma célula cancerígena.



Legenda: Exemplo da ativação de uma célula T pela participação de uma célula dendrítica, para atingir a apoptose (morte da célula cancerígena).

Fonte: O autor, 2023.

### 1.1.2 Atividade do sistema imunológico nos estágios iniciais do câncer

A fase inicial do processo de formação do tumor primário, que pode se estender por vários anos (Folkman, 1986; Retsky *et al.*, 1987), é geralmente caracterizada pela ausência de uma rede vascular estabelecida. Essa restrição ao crescimento tumoral pode ser atribuída à competição entre as células tumorais por metabólitos, bem como ao efeito citostático/citotóxico direto induzido pelas células tumorais umas sobre as outras, e à competição entre as células tumorais e as células do sistema imunológico pelos metabólitos disponíveis. Além disso, nos tumores sólidos, pode ocorrer um equilíbrio entre a proliferação e a morte celular (Chaplain; Matzavinos, 2006).

O crescimento lento dos tumores e sua regressão podem ser atribuídos à resposta do sistema imunológico do hospedeiro às células tumorais emergentes. Assim, um tumor maligno nesse estado estacionário, se mantido sob controle local pelo hospedeiro (por exemplo, através do sistema imunológico), pode persistir por meses ou até anos (Uhr; Marches, 2001). De fato, os tumores podem expressar antígenos em estágios muito precoces, o que leva a uma intensa infiltração de linfócitos, granulócitos e monócitos (Chaplain; Matzavinos, 2006). Se a infiltração for particularmente acentuada, esta pode apresentar correlação com um prognóstico favorável na mitigação da doença (Brocker *et al.*, 1988; Lord; Burkhardt, 1984).

Nesta fase inicial avascular e nos estágios subsequentes do crescimento tumoral, ocorre uma infiltração inflamatória crônica caracterizada pela presença de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos/macrófagos, linfócitos T, linfócitos B e células assassinas naturais (NK) (Lord; Nardella; Sutherland, 1980; Sordat; MacDonald; Lees, 1980; Wilson; Lord, 1987). Essas células imunológicas penetram e se acumulam no interior do tumor em virtude da ação de substâncias secretadas pelo tecido tumoral, além da alta motilidade exibida pelas células imunológicas ativadas (Chaplain; Matzavinos, 2006).

Neste estágio, a infiltração de linfócitos citotóxicos no tumor (do inglês, *tumor-infiltrating cytotoxic lymphocytes* - TICLs) desempenha um papel crucial na supressão do desenvolvimento tumoral, de maneira semelhante às células assassinas naturais (NK) e às células linfocinas assassinas ativadas (Lord; Nardella; Sutherland, 1980; Lord; Burkhardt, 1984; Forni *et al.*, 1994). Embora em menor frequência, a atividade citostática/citotóxica também pode ser observada nos monócitos/macrófagos e nos granulócitos presentes no tumor (Suzuki *et al.*, 1987; Weger *et al.*, 1987; Forni *et al.*, 1994).

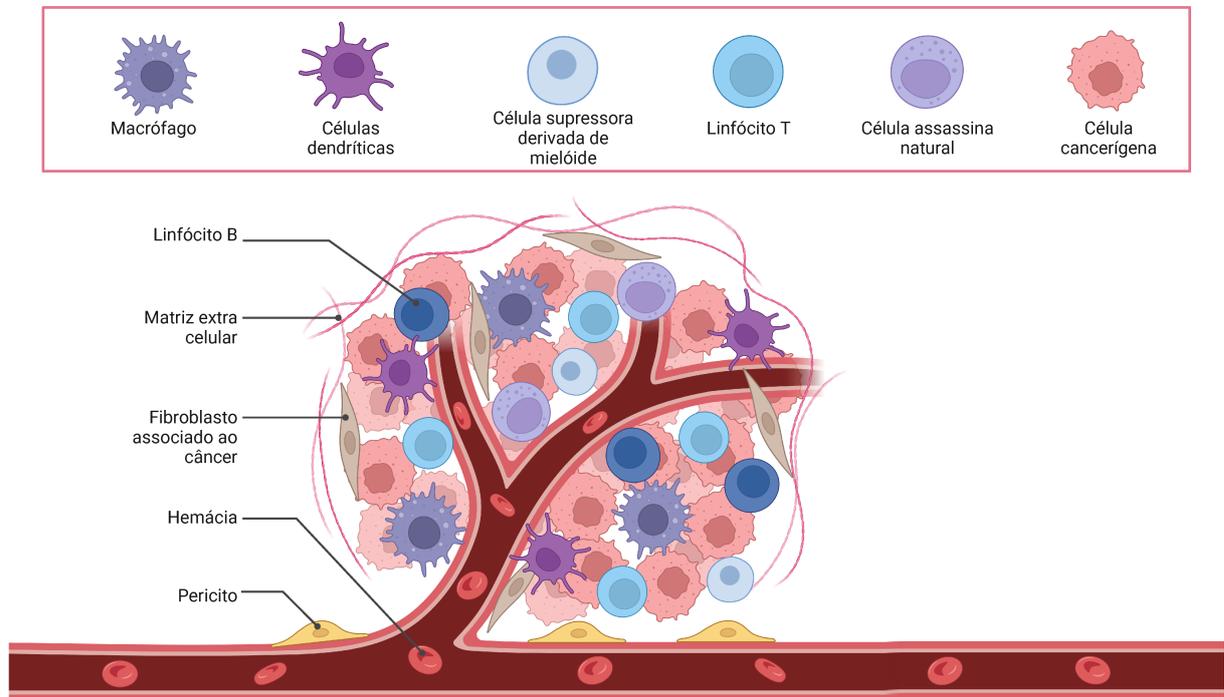
## 1.2 Complexidade da modelagem biológica no estudo do câncer

Os sistemas biológicos são caracterizados por sua natureza dinâmica, não linear e altamente complexa, sendo compostos por múltiplas variáveis de interação. Nesse contexto, a modelagem matemática desempenha um papel significativo na compreensão das diversas características do comportamento dinâmico desses sistemas, ao mesmo tempo em que permite o controle e a previsão de sua evolução. Consequentemente, a criação de modelos é cada vez mais valorizada tanto por pesquisadores experimentais quanto por profissionais clínicos (Chaplain; Matzavinos, 2006). Através da aplicação de modelos matemáticos no contexto do tratamento do câncer, é viável descrever e analisar a resposta imunológica frente a essa doença, permitindo a concepção de estratégias de imunoterapia otimizadas. Contudo, a correta formulação desses modelos matemáticos requer uma compreensão aprofundada do funcionamento do sistema imunológico e de suas interações com os tumores no organismo (Pacheco, 2016).

### 1.2.1 Estado de dormência do câncer e os fatores que interrompem este equilíbrio

A interação competitiva entre o sistema imunológico e as células tumorais é um fenômeno altamente complexo, envolvendo uma ampla gama de eventos e moléculas, com uma cinética fortemente não linear, conforme pode ser observado na Figura 3. O resultado dessa interação não se limita a uma supressão completa do tumor ou a um surto descontrolado, mas abrange uma variedade de cenários intermediários (D'Onofrio; Ledzewicz;

Figura 3 - Representação de um microambiente tumoral com vascularização e a resposta do sistema imune.



Legenda: Exemplo de um tumor no estado maligno com vascularização e esquematização da interação das células tumorais com as células do sistema imunológico.

Fonte: O autor, 2023.

Schättler, 2012).

Em alguns casos, o câncer pode levar dias, meses ou até mesmo anos para apresentar manifestações clínicas observáveis (Lord; Nardella; Sutherland, 1980; Siu *et al.*, 1986; Uhr *et al.*, 1991). De fato, os tumores podem exibir um crescimento lento ou permanecer em um estado de tamanho praticamente estável por um longo período, o qual é conhecido como dormência do câncer (Wheelock; Weinhold; Levich, 1981; Chaplain; Matzavinos, 2006). Isso ocorre devido ao estabelecimento de um equilíbrio dinâmico entre o tumor e o sistema imunológico, o que viabiliza a sobrevivência do tumor em um estado microscópico, dormente e indetectável (Matzavinos; Chaplain; Kuznetsov, 2004; d'Onofrio, 2005; d'Onofrio, 2007).

Entretanto, é importante ressaltar que esse equilíbrio pode ser desestabilizado por eventos súbitos capazes de afetar o funcionamento do sistema imunológico (D'Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012). Diversos fatores, tais como a idade, níveis de estresse, deficiências relacionadas a doenças dos sistemas imunológico inato e adaptativo, infecções, tratamentos de câncer, tratamentos imunossupressores, bem como outras alterações no

hospedeiro, podem desencadear o surgimento de um crescimento desregulado dessas células e, conseqüentemente, o desenvolvimento de ondas subseqüentes de metástases (Holmberg; Baum, 1996; Uhr; Marches, 2001).

Além dos fatores associados à imunossupressão, existe uma classe significativa de causas que interrompem o equilíbrio dinâmico mencionado acima. Essas causas estão diretamente relacionadas ao fenômeno conhecido como imunoedição do processo adaptativo (Dunn; Old; Schreiber, 2004). À medida que o tempo avança, a neoplasia, ou seja, o crescimento desordenado de células no organismo, pode adotar diversas estratégias para superar a resposta do sistema imunológico (Pardoll, 2003). Conseqüentemente, o tumor readquire a capacidade de se expandir, alcançando dimensões clinicamente perceptíveis (Koebel *et al.*, 2007).

### 1.2.2 Dificuldades com testes *in vivo*

A dinâmica imuno-oncológica é influenciada por diversos fenômenos espaciais. A interação entre o tumor e o sistema imunológico é fortemente influenciada pela mobilidade das células tumorais e das células imunocompetentes (Matzavinos; Chaplain; Kuznetsov, 2004). De fato, a distribuição espacial dos TICLs parece desempenhar um papel crucial no resultado das interações entre essas células e as células tumorais em um tumor sólido (Chaplain; Matzavinos, 2006).

Em geral, observa-se a formação de uma camada espessa de infiltração linfóide ao redor do tumor (Berezhnaya *et al.*, 1986) e em proximidade à zona central hipóxica (Loeffler; Heppner; Lord, 1988). Essa configuração estabelece uma estrutura interna caracterizada por regiões alternadas de proliferação e morte celular (Matzavinos; Chaplain; Kuznetsov, 2004; Nesvetov; Zhdanov, 1981).

Os TICLs são predominantemente encontrados em proximidade da região de morte das células tumorais (Nesvetov; Zhdanov, 1981). No entanto, ainda existem lacunas de conhecimento em relação à dinâmica espaço-temporal dos TICLs em tumores avasculares e micrometástases *in vivo*. Além disso, as citocinas e outros componentes do sistema imunológico desempenham um papel essencial na modulação da resposta celular local e dinâmica do sistema imunológico (Chaplain; Matzavinos, 2006).

As culturas de tecidos tridimensionais têm sido utilizadas como uma abordagem para modelar a heterogeneidade das alterações ambientais e populacionais em tumores sólidos. No entanto, essa abordagem apresenta certas limitações. Por exemplo, é desafiador controlar experimentalmente todos os elementos que interagem em um tumor (Chaplain; Matzavinos, 2006). Além disso, o sistema imunológico é um sistema biológico complexo e o comportamento do câncer *in vivo* nem sempre corresponde ao observado em investigações experimentais *in vitro* (Prehn, 1994).

Nesse contexto, os modelos matemáticos das interações imune-tumorais e as simulações computacionais desempenham um papel fundamental nessa área de estudo (Chaplain; Matzavinos, 2006; Pillis; Radunskaya, 2014). Essas abordagens são valiosas para compreender características importantes desses sistemas (Prehn, 1994; Nowak; May, 2000) e investigar questões específicas relacionadas à dinâmica imunológica tumoral e opções de tratamento do câncer (Pillis; Radunskaya, 2014).

Por estes motivos, a simulação de diferentes abordagens de tratamento, envolvendo variações de medicamentos, dosagens e intervalos de administração, através de simulações *in silico*, continua sendo um desafio autêntico (Barbolosi *et al.*, 2016).

### 1.2.3 Modelos biológicos de multiescala

Considerando a predominância dos modelos computacionais atuais aplicados à oncologia que se concentram em estudar o câncer em uma única escala biológica, como a angiogênese ou disseminação metastática, é relevante destacar a existência de modelos multiescala. Estes abrangem pelo menos duas escalas espaciais e/ou incorporam processos físicos ou biológicos que ocorrem em duas ou mais escalas temporais (Barbolosi *et al.*, 2016).

Esses modelos consideram uma ampla gama de estruturas moleculares, subcelulares, celulares, teciduais e processos que ocorrem em todo o corpo, resultando em um modelo global mais realista do crescimento tumoral. Essa abordagem permite a tradução da complexidade da biologia dos sistemas do câncer em aplicações clínicas. Em essência, os processos em níveis mais baixos (como os níveis moleculares e subcelulares) são acoplados a escalas espaciais pequenas e dinâmicas rápidas. Por sua vez, os processos em níveis mais altos (como os níveis celulares e teciduais), que geralmente ocorrem em escalas espaciais maiores, são acoplados a dinâmicas mais lentas (Barbolosi *et al.*, 2016).

No entanto, a construção de modelos multiescala de câncer é uma tarefa significativamente mais complexa do que modelos de escala única, pois exige a quantificação de numerosos parâmetros com base em informações da literatura disponível, dados pré-clínicos e/ou clínicos, bem como a definição das interações entre vários processos biológicos (Stamatakis *et al.*, 2014).

## 1.3 Modelos de crescimento tumoral

Um modelo de crescimento tumoral deve ser fundamentado em bases fisiológicas, apresentar a capacidade de incorporar um conjunto mínimo de constantes arbitrárias e incluir variáveis mensuráveis que permitam a coleta de dados experimentais (Martin; Teo,

1994). Além disso, o modelo deve ser capaz de se ajustar adequadamente aos dados experimentais, oferecer previsões precisas em relação ao crescimento do tumor e ser aplicável a diferentes pacientes ou animais com o mesmo tipo de tumor. Para isso, o modelo deve ser uma função contínua, monotonicamente crescente e de valor positivo (Vaidya; Alexandro, 1982).

### 1.3.1 Modelos fenomenológicos versus mecanicistas

Existem dois tipos de modelos utilizados na modelagem do crescimento tumoral: os fenomenológicos e os mecanicistas. Os modelos fenomenológicos são caracterizados por serem descritivos, ou seja, não se baseiam em processos ou parâmetros mecanicistas ou biológicos. Eles fornecem uma representação simplificada do comportamento do tumor, sem incorporar detalhes específicos dos processos biológicos subjacentes. Por outro lado, os modelos mecanicistas são explicativos e buscam incorporar a influência dos complexos fatores biológicos e processos no crescimento tumoral. Esses modelos consideram, por exemplo, a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), os efeitos do sistema imunológico sobre o câncer, a influência das células-tronco cancerígenas no padrão de crescimento celular, a resistência à terapia e a heterogeneidade tumoral.

Ao incorporar esses mecanismos biológicos, os modelos mecanicistas permitem uma compreensão mais detalhada e realista do crescimento tumoral, possibilitando a análise de diferentes cenários e a previsão de respostas a terapias específicas (Edelman; Eddy; Price, 2010). Essa abordagem é especialmente relevante para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e personalizadas no combate ao câncer (Jain, 2005). No entanto, é importante ressaltar que, embora os modelos fenomenológicos sejam mais simples em comparação aos modelos mecanicistas, eles têm demonstrado capacidade de prever e descrever dados experimentais ou clínicos (Byrne *et al.*, 2006).

Os modelos mecanicistas ainda possuem limitações em termos de aplicação clínica e são predominantemente utilizados em estágios pré-clínicos. Até o momento, esses modelos sofisticados baseiam-se principalmente em simulações computacionais (testes *in silico*) e não possuem correlação direta com observações clínicas experimentais. Como resultado, surgem várias questões em relação à sua confiabilidade e aplicabilidade no contexto do desenvolvimento de tratamentos farmacológicos para os pacientes (Valentinuzzi; Jeraj, 2020).

Embora os modelos mecanicistas ofereçam uma representação mais detalhada dos processos biológicos subjacentes ao crescimento tumoral, sua transição para a aplicação clínica requer uma validação rigorosa por meio de estudos experimentais e clínicos. A falta de correlação com observações clínicas atuais e a necessidade de dados empíricos adicionais são fatores que podem limitar a sua utilidade imediata na prática médica.

Portanto, é necessário continuar a pesquisa e aprimorar esses modelos, a fim de estabelecer sua confiabilidade e utilidade na previsão de resultados clínicos e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes (Barbolosi *et al.*, 2016).

### 1.3.2 Modelos de crescimento exponencial

É estabelecido que, se as células cancerígenas se dividirem de maneira irrestrita seguindo um processo contínuo de divisão celular, em que cada célula dá origem a duas células filhas em intervalos regulares, então o número de células cancerígenas e, conseqüentemente, o volume do tumor, aumentariam de forma exponencial ao longo do tempo. Essa compreensão fundamental do crescimento tumoral é baseada no pressuposto de um crescimento celular contínuo e ilimitado, sem restrições impostas por fatores regulatórios. De acordo com esse modelo, a taxa de crescimento das células cancerígenas seria constante e proporcional ao tamanho atual do tumor, resultando em um aumento exponencial tanto no número de células quanto no volume tumoral.

No entanto, é importante ressaltar que esse modelo simplificado representa apenas uma visão inicial do crescimento tumoral e não leva em consideração fatores biológicos mais complexos, como o microambiente tumoral, a resposta imunológica ou a heterogeneidade celular. Modelos mais sofisticados e mecanicistas foram desenvolvidos para abordar essas questões e fornecer uma compreensão mais completa e realista do crescimento tumoral.

O aumento geométrico do crescimento exponencial implicaria que o tempo necessário para o tumor dobrar de tamanho é constante ao longo do tempo. Foi mostrado que este modelo de crescimento exponencial representa bem os estágios iniciais do crescimento do tumor, mas, em todos os casos conhecidos, o tempo de duplicação aumenta eventualmente e continua a fazê-lo para o restante da doença. Isso pode ocorrer se o tempo médio do ciclo celular aumentar ou se houver perda de células em divisão devido a quiescência ou morte celular (Gerlee, 2013).

#### 1.3.2.1 Modelo clássico

O paradigma do crescimento exponencial é, portanto, incapaz de explicar a dinâmica de crescimento dos tumores a longo prazo, e é preciso olhar além da simples ideia de divisão irrestrita da célula para explicar os dados observados. Isso foi realmente feito na primeira metade do século 20 através dos trabalhos pioneiros de Mayneord (1932) e Schrek (1936), que consideraram modelos em que a taxa de crescimento é retardada. No entanto, para apreciar plenamente este avanço, é necessário recorrer à notação matemática. O

crescimento exponencial clássico é descrito pela seguinte equação diferencial

$$\dot{x}(t) = rx(t), \quad (1)$$

que iguala a taxa de aumento do volume tumoral  $\dot{x}$  ao volume atual  $x$ , vezes a taxa de crescimento  $r$ , assumida como constante. Isso significa que, dentro de um intervalo de tempo infinitesimal  $dt$ , o aumento do volume  $x$  é proporcional ao tamanho atual do tumor.

A solução desta equação é  $x(t) = x_0 e^{rt}$ , onde  $x_0$  é o volume do tumor no instante  $t = 0$ , quando as medições são iniciadas, e  $e$  é a base do logaritmo natural.

### 1.3.2.2 Modelo de Mendelsohn

O modelo de crescimento exponencial clássico descrito pela Eq. (1) pode, no entanto, ser visto como um caso especial da equação mais geral formulada no modelo de Mendelsohn, conforme abaixo

$$\dot{x}(t) = rx(t)^b.$$

Esta versão para o modelo de crescimento exponencial foi introduzida por [Mendelsohn \(1963\)](#), onde a taxa de aumento é proporcional ao volume elevado à potência  $b$ , que pode assumir qualquer valor. Se  $b = 1$ , a solução é a curva de crescimento exponencial acima. Para  $b \neq 1$  a solução é dada por

$$x(t) = [(1 - b)(rt + C)]^{\frac{1}{1-b}}, \quad (2)$$

onde  $C$  é uma constante relacionada com a condição inicial.

Ao ajustar curvas de crescimento de tumores mamários de camundongos a esta equação, [Dethlefsen, Prewitt e Mendelsohn \(1968\)](#) foram capazes de mostrar que muitos tumores crescem de acordo com a Eq. (2) com  $b \approx 2/3$ . Esse valor para  $b$  já havia, de fato, ser sugerido por [Mayneord \(1932\)](#) e pode ser derivado de simples considerações físicas. Ao assumir que o tumor é de forma esférica e com volume  $x$ , sua área de superfície escala como  $x^{2/3}$ . Se ainda for assumido que o crescimento do tumor é limitado por nutrientes e/ou oxigênio que entram pela superfície, então a taxa de crescimento do tumor deveria ser proporcional à sua área superficial, ou seja,  $x^{2/3}$ . Neste caso para ( $b = 2/3$ ), a solução é dada por  $x(t) \approx t^3$ .

Em outras palavras, o raio do tumor cresce linearmente ao longo do tempo, e esse comportamento também pode ser explicado ao assumir que apenas uma fina camada de células na superfície do tumor está se dividindo, de fato. Contudo, essa sugestão foi bastante contestada em sua época ([Patt; Blackford, 1954; Baserga; Kisielewski; Halvorsen,](#)

1960; Mendelsohn, 1962) e resultados de modelos de animais sugeriram que todo o tumor era mitoticamente ativo.

De fato, para que o crescimento subexponencial ocorra, este não seria sustentável para uma fração constante de células tumorais quiescentes, mas uma fração cada vez maior de células deve se tornar mitoticamente inativa à medida que o crescimento progride. Este parecia um cenário improvável, dado que os tumores realmente crescem a uma taxa considerável, mas agora é conhecido que este é o modo geral de crescimento de tumores sólidos, pelo menos sob vascularização. Os tumores contêm uma região proliferante de largura aproximadamente constante e, portanto, uma diminuição cada vez maior da fração de células ativas (Gerlee, 2013).

### 1.3.3 Modelos de crescimento sigmoide

Existe uma classe adicional de modelos de crescimento tumoral que exibem uma forma sigmoide (em formato de “S”). Esses modelos são identificados pela presença de uma curva crescente com um ponto de inflexão e uma convergência assintótica para um valor máximo conhecido como capacidade de carga ou população de platô ( $x_\infty$ ). Acima desse valor máximo, o tamanho da população não pode mais aumentar (Hartung *et al.*, 2014). Essa população de platô, conforme identificada por Martin e Teo (1994), encontra-se acima do limiar letal para o hospedeiro. Como consequência, em todos esses modelos de crescimento sigmoide, é observada uma diminuição na taxa de crescimento do tumor à medida que o seu volume aumenta. Portanto, esses modelos são coerentes com os padrões gerais de crescimento de órgãos e organismos, uma vez que reproduzem a desaceleração do crescimento observada experimentalmente (Hartung *et al.*, 2014).

#### 1.3.3.1 Modelo de Gompertz

Embora o modelo de crescimento tumoral proposto por Mendelsohn (1963) tenha melhorado a descrição das curvas de crescimento, ele não aborda a redução a longo prazo na taxa de crescimento frequentemente observada em estágios avançados da doença. Para abordar essa questão, Laird (1964) apresentou um modelo fundamentalmente diferente para explicar o crescimento tumoral, conhecido como modelo de Gompertz.

O modelo de Gompertz foi inicialmente proposto por Gompertz (1825) como uma forma de explicar curvas de mortalidade. A principal motivação para o modelo foi atuarial, como meios práticos de determinação do valor dos seguros de vida, e só mais tarde foi proposto como modelo de crescimento biológico, no trabalho de Wright (1926). Neste, foi observado que o poder médio de crescimento, medido pela taxa percentual de aumento,

tende a cair mais ou menos em uma taxa percentual uniforme. Em outras palavras, a taxa de crescimento de um organismo ou órgão tende a diminuir a uma taxa constante. Mais tarde, o modelo de Gompertz foi aplicado no trabalho de [Davidson \(1928\)](#) para descrever o crescimento do gado, o que ajudou a formalizar matematicamente o modelo que Wright tinha publicado de modo textual.

Deste modo, o processo de crescimento tumoral descrito pelo modelo de Gompertz pode ser escrito da seguinte forma

$$\dot{x}(t) = r(t)x(t),$$

onde  $x(t)$  é o volume tumoral. Esta equação é semelhante à equação de crescimento exponencial, Eq. (1), mas com a taxa de crescimento  $r = r(t)$  dependente do tempo. Agora, assume-se que  $r(t)$  diminui proporcionalmente ao seu valor atual a uma taxa constante  $\rho$ , ou seja,

$$\dot{r}(t) = -\rho r(t). \tag{3}$$

A solução dessas duas equações acopladas permite obter a curva de Gompertz em sua forma mais familiar

$$x(t) = x_0 e^{\frac{r_0}{\rho}(1-e^{-\rho t})}, \tag{4}$$

onde  $r_0$  é a taxa de crescimento no tempo  $t = 0$  e  $x_0$  é o volume inicial do tumor.

Em contraste com os modelos exponencial e de Mendehlson, a curva de crescimento gerada pelo modelo de Gompertz (Eq. 4) é de forma sigmoideal e atinge um valor constante, ou assíntota, conforme  $t \rightarrow \infty$  com  $x_\infty = x_0 e^{r_0/\rho}$ . Esta equação foi ajustada com sucesso para descrever o crescimento biológico em uma ampla variedade de contextos, desde o crescimento de órgãos internos ([Laird, 1965](#)), organismos inteiros ([Laird; Tyler; Barton, 1965](#)) e populações ([Spickett; Ark, 1990](#)).

O sucesso anterior em descrever o crescimento biológico é provavelmente o que motivou a aplicação da equação de Gompertz ao crescimento do tumor, mas [Laird \(1965\)](#), [Laird, Tyler e Barton \(1965\)](#) também dão uma justificativa em termos de biologia tumoral. Ao argumentar em favor do modelo de Gompertz, Laird observa que se apenas uma fração constante das células do tumor estavam num ciclo, então isso ainda poderia dar origem ao crescimento exponencial, embora com uma taxa de crescimento menor. A hipótese de que a diminuição exponencial da taxa de crescimento global, verificada juntamente com observações experimentais que sugerem que quase todas as células cancerígenas em um tumor estão passando pelo ciclo celular, foi prontamente explicada por um modelo no qual todas as células realizaram o ciclo, mas com uma velocidade cada vez menor ([Laird, 1964](#)).

Um mecanismo de ação sugerido é baseado nos fatores de retardo do crescimento, cujos efeitos aumentam durante o crescimento de acordo com uma função exponencial (Laird, 1964). Agora, sabe-se que o oposto é verdadeiro; grandes partes de tumores sólidos são quiescentes, e as células que estão realmente se dividindo fazem isso em uma taxa comparativa para aquela dos estágios iniciais de progressão (Kloppel; Otto; Baisch, 1987). Isso significa que não pode ser atribuído qualquer significado biológico natural à taxa de crescimento decrescente na Eq. 3, porque representa, não apenas um único processo, mas o efeito conjunto de muitos fatores confusos, cuja soma total é negativa. Além disso, os tempos de duplicação necessários para correspondência às fases iniciais do crescimento do tumor, às vezes, assumem valores irrealisticamente pequenos (menos de dez horas, de acordo com Steel e Lamerton (1966)), sugerindo problemas fundamentais com o modelo proposto.

Apesar destas desvantagens, o modelo de Gompertz provou ser uma ferramenta útil ao descrever curvas de crescimento do volume de células tumorais. Este modelo tem sido aplicado e variado de distintas formas, por exemplo, para capturar os efeitos da radiação (O'Donoghue, 1997) e da terapia antiangiogênica (Hahnfeldt *et al.*, 1999).

Uma variação mais recente deste modelo é interessante, pois faz uso da noção de um volume máximo variável ou capacidade de carga  $x_\infty$ , imposta por alguma limitação ambiental, como de nutrientes, por exemplo. Para entender este conceito, é preciso ver a equação de Gompertz de uma forma diferente, mas completamente equivalente, como segue

$$\dot{x}(t) = -\rho x(t) \ln \frac{x(t)}{x_\infty}, \quad (5)$$

onde  $x_\infty$  é a capacidade de carga do tumor.

Quando  $x(t) = x_\infty$ , tem-se  $\ln x(t)/x_\infty = \ln(1) = 0$ , e a taxa de crescimento é igual a zero. Hahnfeldt *et al.* (1999) acoplou a capacidade de carga à resposta angiogênica por meio da formulação de uma equação diferencial separada para  $x_\infty$ , que leva em consideração a influência da massa do tumor na dinâmica da vascularização. Foi possível mostrar que este modelo descreve com precisão a dinâmica de crescimento tanto em tumores não tratados quanto aqueles expostos a fatores antiangiogênicos, como angiostatina.

### 1.3.3.2 Modelo Logístico (ou de Pearl-Verhulst)

O modelo de Gompertz não se destaca como a única abordagem capaz de representar a diminuição na taxa de crescimento tumoral ao longo do tempo e a convergência para um volume assintótico. Diversos outros modelos podem ser considerados como alternativas plausíveis para esse propósito.

Nesse sentido, equação logística (ou de Pearl-Verhulst) dada por

$$\dot{x}(t) = rx(t) \left( 1 - \frac{x(t)}{x_\infty} \right),$$

foi formulada por [Verhulst \(1838\)](#) como um meio de descrever a dinâmica de uma população com uma taxa de crescimento intrínseca  $r$ , cujo tamanho total também é limitado por uma capacidade de carregamento  $x_\infty$ . Desde então, esta equação tornou-se um dos pilares da biomatemática e tem sido aplicada com sucesso em um grande número de fenômenos biológicos, variando desde populações bacterianas até algas e mamíferos ([Murray, 2002](#)).

A equação logística possui solução

$$x(t) = \frac{x_0 x_\infty}{x_0 + (x_\infty - x_0)e^{-rt}}$$

e, diferente do modelo de Gompertz, que assume uma taxa de crescimento exponencial decrescente, considera que a taxa de crescimento decresce linearmente com o tamanho, até que se torne igual a zero, quando atinge a capacidade de carga  $x(t) = x_\infty$ .

Em termos de correspondência com as curvas de crescimento reais, os modelos Logístico e de Gompertz apresentam semelhanças significativas ([Winsor, 1932](#)). A principal diferença entre eles reside na assimetria da curva de crescimento. No modelo de Gompertz, o ponto de inflexão, que representa o momento em que a taxa de crescimento é máxima, ocorre após 37% do tamanho final ter sido alcançado. Por outro lado, no modelo Logístico, esse ponto de inflexão ocorre quando metade do crescimento total foi alcançado. Essas características distintas têm implicações na dinâmica do crescimento tumoral. A assimetria da curva de Gompertz indica que o crescimento inicial é relativamente lento, acelerando à medida que o tumor se aproxima de seu tamanho máximo. Por outro lado, o modelo Logístico sugere um crescimento mais rápido no início, que posteriormente desacelera à medida que o tumor se aproxima de seu tamanho máximo.

Embora ambos os modelos sejam úteis na descrição de curvas de crescimento, a escolha entre eles dependerá da adequação ao conjunto de dados em estudo e da interpretação biológica desejada. É importante considerar as características intrínsecas de cada modelo ao aplicá-lo para representar o crescimento tumoral em contextos específicos.

O modelo Logístico pode ser derivado considerando uma população em que a reprodução é limitada pela disponibilidade de espaço. No entanto, essa derivação simplificada não leva em conta outros fatores cruciais, como a limitação de nutrientes, que também desempenham um papel significativo no crescimento tumoral. Como resultado, o modelo Logístico permanece em um domínio fenomenológico abstrato, compartilhando esse aspecto com o modelo de Gompertz. No entanto, o modelo de Gompertz possui uma vantagem potencial ao apresentar uma derivação mecanicista, incorporando aspectos mais

detalhados dos processos biológicos subjacentes ao crescimento tumoral ([Winsor, 1932](#)).

### 1.3.3.3 Modelo de Bertalanffy

Um terceiro modelo que representa uma curva de crescimento sigmoide, equiparável aos modelos de Gompertz e Logístico, é baseado na equação de Bertalanffy

$$\dot{x}(t) = ax(t)^\gamma - bx(t), \quad (6)$$

onde, em geral,  $\gamma = 2/3$ . Seu instigador foi o fundador da teoria geral dos sistemas Ludwig von Bertalanffy, que apresentou este método como um modelo para descrever o crescimento de organismos ([Bertalanffy, 1949](#)), tendo uma derivação semelhante ao modelo de [Mendelsohn \(1963\)](#).

Neste modelo, o crescimento tumoral é descrito como sendo proporcional à área de superfície do tumor. Além disso, assume-se que a perda de massa tumoral devido à morte celular ocorre de forma proporcional ao volume do tumor, com uma constante denominada  $b$ , que está relacionada ao fator de perda celular comumente utilizado. A solução dessa equação, que também segue uma forma sigmoide e converge para um volume  $x_\infty$  no qual os termos de crescimento e perda se equilibram, é expressa por

$$x(t) = \left[ \frac{a}{b} + \left( x_0^{1-\gamma} - \frac{a}{b} \right) e^{-b(1-\gamma)t} \right]^{\frac{1}{1-\gamma}}. \quad (7)$$

Um aspecto notável relacionado à equação de Bertalanffy é que, além de apresentar uma correspondência adequada com as curvas experimentais de crescimento tumoral, também possui uma derivação que envolve parâmetros biologicamente significativos.

### 1.3.3.4 Justificativas para a hegemonia do modelo de Gompertz

Em uma revisão de diferentes modelos de crescimento tumoral, foi de fato demonstrado que o modelo de Bertalanffy permitiu um melhor ajuste do que os modelos de Gompertz e Logístico em 7 de 10 casos de estudo ([Vaidya; Alexandro, 1982](#)). Apesar deste fato, o modelo de Gompertz permaneceu como o modelo mais aplicado quando se trata de descrever as curvas de crescimento tumoral ([Norton, 1988](#)). De acordo com [Gerlee \(2013\)](#), isso pode ter duas motivações, sendo uma teórica e uma prática.

A motivação teórica está relacionada com a natureza e a finalidade da modelagem. É possível aplicar um modelo objetivando o entendimento de um sistema, ou então prever seu comportamento. Se o objetivo for relativo à previsão, então a aplicação de

um modelo que está desconectado da realidade em termos de mecanismos e dinâmicas é aceitável, desde que cumpra o trabalho de prever. Por outro lado, se o objetivo for a compreensão do sistema que se tem em mãos, então o modelo tem que ser derivado e baseado em mecanismos e entidades reais deste sistema. Uma vez que o objetivo das curvas de crescimento é, muitas vezes, prever o tamanho futuro do tumor, não é surpreendente que o modelo fenomenológico de Gompertz seja dominante (Gerlee, 2013).

A segunda motivação é de natureza mais prática, e está relacionada ao método com o qual os dados experimentais são ajustados para o modelo de Gompertz. Para encontrar os parâmetros do modelo, pode-se levar em consideração a quantidade  $W(t) = \ln x(t) - \ln x(t - 1)$ , que decai exponencialmente com o tempo de acordo com  $W(t) = Ae^{-\rho t}$ , onde  $A = r_0/\rho(e^\rho - 1)$ . Assim, para encontrar os parâmetros do modelo, pode-se plotar a quantidade  $\ln W(t) = \ln A - \rho t$  como uma função do tempo, para então aplicar algum método de regressão, como mínimos quadrados, para encontrar  $\rho$  como a inclinação (negativa) e  $\ln A$  como o intercepto. Nesse processo, em essência, o logaritmo do volume do tumor  $x(t)$  é tomado duas vezes, suprimindo quaisquer desvios do modelo de Gompertz e, assim, torna-se mais fácil ajustar o modelo aos dados que seguem uma lei de crescimento completamente diferente. É evidente que, mesmo que as curvas de crescimento  $x(t)$  pareçam diferentes, os gráficos de  $\ln W(t)$ , pelo menos para períodos de tempo mais longos, estão muito próximos de serem linhas retas, o que é consistente com o modelo de Gompertz. No caso de dados reais de tumores, com os erros experimentais inerentes, e em alguns casos de detecção tardia, essa distinção é ainda mais difícil de ser feita e, em certo sentido, o modelo de Gompertz consegue um melhor ajuste que os outros modelos (Gerlee, 2013).

De acordo com Gerlee (2013), as duas razões apresentadas acima representam as principais motivações pelas quais o modelo de Gompertz vem ocupando uma posição dominante frente a outros modelos. Por estes motivos, a função de crescimento de Gompertz (1825) é considerada no modelo biológico que descreve a dinâmica entre o tumor e o sistema imunológico neste trabalho.

No entanto, a facilidade com que um modelo de crescimento pode ser ajustado aos dados não deve ser um fator decisivo para determinar seu uso sobre outros que sejam mais acurados. Um modelo fundamentado na biologia real (que o modelo de Gompertz não é) pode não apenas fornecer previsões, mas também informações sobre o processo dinâmico por trás do crescimento do tumor. Comparando os valores dos parâmetros obtidos de diferentes pacientes ou linhagens celulares, pode-se tirar conclusões sobre a base do crescimento e sua dinâmica. O modelo de Bertalanffy também representa um candidato adequado, pois produz curvas de crescimento quase indistinguíveis das produzidas pelo bem conhecido modelo de Gompertz, além de possuir a vantagem de ser motivada do ponto de vista biológico (Gerlee, 2013).

## 1.4 Modelos de interação entre o tumor e o sistema imunológico

### 1.4.1 Modelo clássico de Stepanova

O clássico modelo matemático de [Stepanova \(1979\)](#) descreve a dinâmica das interações entre o crescimento da quantidade de células cancerígenas (*i.e.*, o volume tumoral) e a atividade da resposta do sistema imunológico. Esse modelo consiste de duas equações diferenciais ordinárias acopladas e, através de seus parâmetros, é possível obter características clinicamente observáveis ([Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2011b](#)). Com o passar do tempo, esse modelo tornou-se a base para inúmeras extensões e generalizações, dando origem a vários outros modelos para descrever a dinâmica tumoral ([Ledzewicz; Schättler, 2020](#)).

Sob certas condições, o sistema imunológico pode controlar eficazmente pequenos volumes de câncer. Por sua vez, grandes volumes podem suprimir a dinâmica imunológica e, deste modo, os dois sistemas tornam-se separados. Existe um caso intermediário em que há tanto um equilíbrio benigno estável (microscópico ou macroscópico), quanto um crescimento descontrolado ([Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2011b](#)).

De fato, existe um ponto de equilíbrio instável cuja variedade estável separa a região benigna da maligna no crescimento descontrolado do câncer. Deste modo, o objetivo é, por meio da terapia, deslocar a condição inicial do sistema da região de crescimento descontrolado, região de atração do ponto de equilíbrio maligno (a região maligna), para a região de atração do equilíbrio benigno (a região benigna) ([Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2011b](#); [Ledzewicz; Mosalman; Schättler, 2013](#)).

Para obter a formulação geral do modelo de Stepanova, é preciso levar em consideração um modelo de crescimento tumoral geral  $F(x)$ , onde  $x$  é o volume do tumor e  $F$  é uma função positiva e duplamente diferenciável definida no intervalo  $(0, x_\infty)$ , com  $x_\infty$  representando uma capacidade de carga fixa para o câncer. Neste trabalho, é considerada a versão mais atual do modelo de [Gompertz \(1825\)](#) para representar a função de crescimento  $F(x)$ , que é dado pela Equação 5. Prosseguindo com a formulação do modelo de Stepanova, temos que  $y$  representa a densidade de células imunocompetentes (ou efectoras) e, sendo uma quantidade adimensional de ordem de grandeza relacionada a vários tipos de células T ativadas durante a reação imune, o modelo assume a seguinte forma ([Stepanova, 1979](#))

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu_C x F(x) - \gamma x y \\ \dot{y} = \mu_I (x - \beta x^2) y - \delta y + \alpha. \end{cases} \quad (8)$$

O parâmetro  $\mu_C$  é um coeficiente de crescimento do tumor, fatorado da função  $F(x)$ ,  $\gamma$  denota a taxa de eliminação de células cancerígenas através da ação de células T, e então o termo  $\gamma xy$  modela o efeito benéfico da reação imune no volume do câncer. A primeira equação do modelo acima, portanto, representa o crescimento do tumor.

Na segunda equação, o primeiro termo modela a proliferação de linfócitos, que é proporcional ao volume tumoral  $x$  e é estimulada pelo antígeno tumoral. [Stepanova \(1979\)](#) sugere que grandes tumores suprimem a atividade do sistema imunológico devido à estimulação inadequada das forças imunes e supressão geral de linfócitos imunes pelo tumor. Isso é expresso no modelo através da inclusão do termo  $\beta x^2$ . Os coeficientes  $\mu_I$  e  $\beta$  são usados para calibrar essas interações e, no produto com  $y$ , descrevem coletivamente uma influência dependente do estado das células cancerígenas na estimulação do sistema imunológico. Por sua vez, o coeficiente  $\alpha$  capta o influxo constante de células T geradas por órgãos primários, enquanto  $\delta$  é a taxa de morte natural de células T ([Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2012](#)).

#### 1.4.2 Controle ótimo das interações entre o tumor e o sistema imunológico

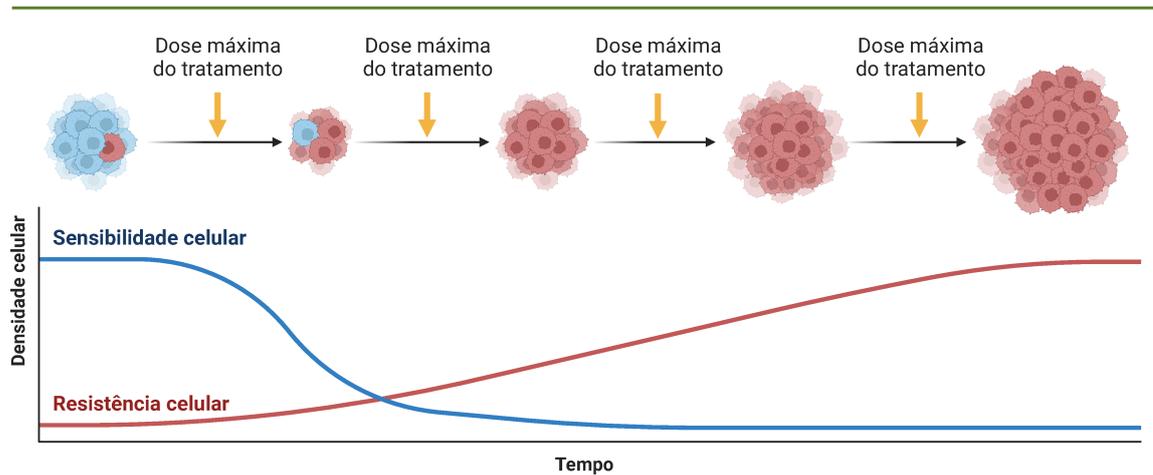
Tendo em vista os efeitos colaterais nocivos, tanto das drogas citotóxicas quanto das drogas que impulsionam o sistema imunológico, não é viável considerar a administração indefinida destes agentes. Na Figura 4 é apresentado um esquema no qual são mostrados os distintos efeitos das terapias tradicional e adaptativa na sensibilidade e na resistência das células cancerígenas ao longo do tratamento. Este tema é de grande relevância, pois todas as terapias contra o câncer, inclusive as bem-sucedidas, são limitadas pelo desenvolvimento de resistência aos medicamentos ([Garraway; Jänne, 2012](#)).

Segundo [Aktipis et al. \(2011\)](#), a evolução da resistência à medicação é uma causa comum para a progressão do tumor e consequente falha do tratamento. De fato, a estratégia convencional de terapia, que administra drogas citotóxicas na dose máxima tolerada até a progressão, pode ser evolutivamente imprudente porque seleciona fortemente fenótipos resistentes e elimina potenciais concorrentes, o que pode levar à rápida proliferação das populações de células cancerígenas ([Enriquez-Navas; Wojtkowiak; Gatenby, 2015](#)).

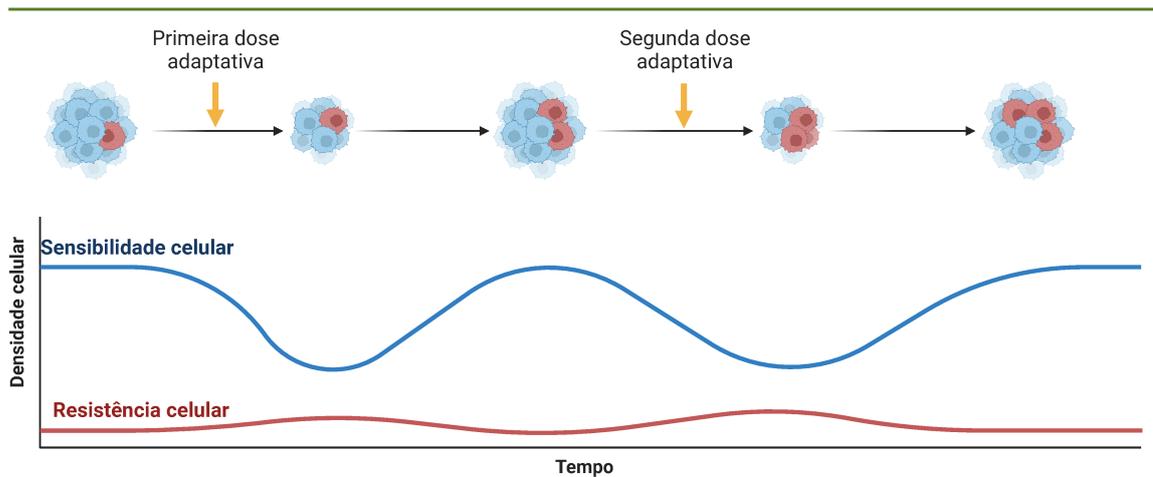
Por outro lado, a opção pela terapia adaptativa permite manter as médias das densidades de células sensíveis e resistentes em níveis constantes ao longo do tratamento. Isso permite reduzir as doses na administração de medicamentos e, por consequência, os efeitos colaterais, enquanto contribui para a diminuição do volume tumoral. Deste modo, indo além dos modelos de perfis sanguíneos constantes, o ponto de interesse torna-se, em resumo, em como determinar a melhor administração dos medicamentos para o tratamento.

Figura 4 - Influência das terapias tradicional e adaptativa na sensibilidade (e resistência) das células cancerígenas ao tratamento.

#### Terapia tradicional



#### Terapia adaptativa



Legenda: A quimioterapia pode ser considerada como terapia tradicional, enquanto a imunoterapia, ou a combinação desta com a quimioterapia, representa a terapia adaptativa. A estratégia convencional de terapia, que administra drogas citotóxicas na dose máxima tolerada até a progressão, pode levar à rápida proliferação de populações de células cancerígenas. A opção pela terapia adaptativa permite manter as médias das densidades de células sensíveis e resistentes ao tratamento em níveis aceitáveis ao longo do tratamento, permitindo a redução das doses dos medicamentos e, desta forma, os efeitos colaterais, enquanto contribui para a diminuição da quantidade de células cancerígenas. Sabe-se que a evolução da resistência à medicação é uma causa comum para a progressão do tumor e consequente falha do tratamento.

Fonte: O autor, 2023.

Conforme observado na seção anterior, o objetivo do tratamento é transferir uma condição inicial  $(x_0, y_0)$  que se encontra na região de crescimento do câncer maligno do sistema sem controle, para a região de atração do ponto de equilíbrio estável e benigno (microscópico), de modo a controlar o volume do câncer. Em uma formulação de controle ótimo, procura-se atingir esse objetivo de forma eficiente e eficaz (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012).

Intuitivamente, tal transferência requer a minimização da quantidade de células cancerígenas  $x$  enquanto se evita o esgotamento da densidade de células efetoras  $y$ . A fronteira entre as regiões benigna e maligna consiste em variedades estáveis de equilíbrios instáveis. Para a maioria dos modelos, como a versão clássica do modelo de Stepanova (1979) ou sua extensão elaborada por Vladar e González (2004), existe uma ponto de sela cuja variedade estável define esse limite, a chamada separatriz.

Em geral, é bastante difícil dar descrições analíticas dessas variedades, mas seus espaços tangentes são facilmente calculados e fornecem uma primeira aproximação para a separatriz. Isso motiva a adaptar um termo no objetivo matemático a ser minimizado que induz o sistema a mover-se através desta fronteira.

O sistema subjacente é bidimensional e, portanto, a sela tem um único autovetor estável  $\mathbf{v}_s = (B, A)^\top$ . Segue do fundamento da geometria que esses coeficientes são normalmente positivos. Assim, ao incluir um termo de penalidade  $Ax(T) - By(T)$  no tempo final, isso não apenas está de acordo com a noção heurística de minimização da quantidade de células cancerígenas, mas de uma forma matemática muito precisa justifica os pesos escolhidos fornecendo um incentivo para o sistema se mover através da separatriz para a região benigna.

Além disso, os efeitos colaterais do tratamento devem ser levados em consideração. O modelo de Stepanova (1979), em uma primeira aproximação, não incorpora células saudáveis e tecido e, portanto, os efeitos colaterais são apenas modelados indiretamente. É assumido que a quimioterapia e a imunoterapia têm um efeito proporcional no tecido saudável e assim no desenvolvimento do modelo são adicionados os termos integrais ponderados  $\int_0^T u(t)dt$  e  $\int_0^T v(t)dt$ , que medem as quantidades totais fornecidas de um agente citotóxico  $u$  e de um agente imunoestimulador  $v$ , respectivamente.

Os efeitos colaterais dos reforços imunológicos são menos severos mas, geralmente, não podem ser ignorados. Assim, ambas as integrais são incluídas no objetivo com pesos adequados. Alternativamente, com base na expertise médica, essas quantidades podem ser limitadas e então um problema de minimização sujeito as restrições isoperimétricas

$$\int_0^T u(t)dt \leq U_{max}$$

e

$$\int_0^T v(t)dt \leq V_{max}$$

precisa ser considerado.

Finalmente, o tempo terminal  $T$  na formulação do problema é mantido livre. No entanto, devido à existência de um equilíbrio benigno microscópico ou livre de tumor, é possível que as trajetórias usem os controles zerados em horizontes de tempo muito longos (Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2011a; Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2012).

Essas trajetórias, que melhoram o valor do objetivo matemático sem incorrer em qualquer custo, fornecem um passe livre, mas levam a uma formulação matemática mal condicionada, como se não existisse ponto de mínimo. De fato, o ínfimo surge quando o controle muda para seguir  $u = 0$  e  $v = 0$  quando a trajetória controlada intercepta a separatrix, e então segue esta separatrix por um tempo infinito até a sela e, em seguida, novamente deixa este ponto de sela ao longo de uma variedade instável, mais uma vez levando um tempo infinito.

Na verdade, esta deveria ser a solução ótima para a formulação deste problema, mas esta trajetória não é admissível no sistema em questão. Para evitar esse cenário, também inclui-se um termo de penalidade no tempo final. Do ponto de vista biológico, a adição deste termo induz a soluções ótimas para possibilitar o aumento da administração de medicamentos e, assim, atingir o ponto de equilíbrio benigno mais rápido.

Claramente, não é desejável que o sistema evolua ao longo da fronteira entre o comportamento tumoral benigno e maligno e é esse termo que força o sistema a entrar na região benigna mais rapidamente. Tendo em vista dinâmicas imprecisas e matematicamente não modeladas e outras perturbações, de uma perspectiva teórica do sistema, a adição deste termo fornece propriedades de robustez e estabilidade desejadas para o sistema em questão.

Em resumo, o objetivo matemático consiste em uma média ponderada do termo de penalidade  $Ax(T) - By(T)$  que induz o sistema a se mover através da separatrix da região maligna para a região benigna do espaço de estados. Além disso, este objetivo matemático leva em consideração os efeitos colaterais cumulativos do agente quimioterápico e do reforço do sistema imunológico, tomados como uma medida indireta dos efeitos colaterais do tratamento. Por fim, é considerado um pequeno termo de penalidade no tempo terminal  $T$  que torna o problema matemático bem posto. Então, a expressão geral para o objetivo matemático assume a forma

$$J(u, v) = Ax(T) - By(T) + C \int_0^T u(t)dt + D \int_0^T v(t)dt + ST. \quad (9)$$

Conforme explicado anteriormente,  $A$  e  $B$  são coeficientes positivos determinados pelo autovetor estável  $\mathbf{v}_s = (B, A)^\top$  da sela e  $C$ ,  $D$  e  $S$  são pesos positivos. É importante destacar que estes últimos coeficientes são variáveis de escolha e podem ser escolhidos para calibrar a resposta do sistema. A escolha dos pesos visa encontrar um equilíbrio entre o benefício no momento terminal  $T$ ,  $Ax(T) - By(T)$ , e os efeitos colaterais gerais medidos pela quantidade total de medicamentos administrados, enquanto garante a existência de uma solução ótima ao também penalizar o tempo terminal livre  $T$ .

As integrais das taxas de dose modelam os efeitos colaterais das terapias no tecido saudável e se houver dados quanto à severidade das drogas, então isso será refletido nas escolhas para  $C$  e  $D$ . Naturalmente, o tipo específico de tumor e até mesmo o estágio de câncer que o paciente tem, também entrará na calibração desses coeficientes. Para o caso de um estágio mais avançado, efeitos colaterais mais elevados precisam ser tolerados e, assim, valores menores de  $C$  e  $D$  serão tomados. No geral, os coeficientes  $C$ ,  $D$  e  $S$  são variáveis de escolha que podem ser ajustadas para calibrar a resposta ótima do sistema (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012).

### 1.4.3 Controle ótimo baseado no modelo de Stepanova modificado

Como visto nas seções anteriores, a modelagem matemática de todo o sistema imunológico é uma tarefa muito complexa; portanto, os pesquisadores tentam encontrar modelos que descrevam as respostas do sistema imunológico com foco em elementos com efeitos mais importantes no controle do crescimento deste tumor (Perelson; Weisbuch, 1997).

Evidências clínicas, indicando o potencial do sistema imunológico para eliminar o câncer, veem impulsionando várias pesquisas em imunoterapia nos últimos anos. Com isso, muitos estudos têm sido conduzidos para utilizar as estratégias de controle mais adequadas para atingir diferentes objetivos de desempenho. No entanto, a maneira ideal de combinar várias terapias contra o câncer permanece uma questão em aberto (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012).

Como exemplo, há um modelo matemático que se concentra na interação tumor-imune (Kirschner; Panetta, 1998), e inclusive um modelo mais detalhado que trata de tais interações (Pillis; Radunskaya; Wiseman, 2005; Pillis; Gu; Radunskaya, 2006). Além disso, uma classe geral de modelos com um pequeno número de parâmetros, que captura as características mais importantes das interações entre o tumor e o sistema imunológico, foi formulada por D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012).

Devido aos efeitos colaterais danosos da quimioterapia citotóxica e da imunoterapia, não é viável considerar a administração indefinida destes agentes (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012). Portanto, o objetivo dos métodos de controle ótimo é determinar

a combinação ideal de tratamento que minimize o volume do tumor e os efeitos negativos das drogas combinadas (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012), sem esgotar a densidade de células efectoras. O modelo de controle preditivo (do inglês, *model predictive control* - MPC), por exemplo, tem como principal vantagem sobre outros esquemas de controle, sua capacidade de lidar com restrições de forma eficiente e direta (Wang; Wan, 2001; Sharifi; Ozgoli; Ramezani, 2017).

Pesquisas sobre controle ótimo têm sido realizadas extensivamente para encontrar a melhor combinação de quimioterapia e imunoterapia, bem como os métodos de injeção mais eficazes (Pacheco, 2016; Sharifi; Ozgoli; Ramezani, 2017; Sharma *et al.*, 2021). O modelo largamente utilizado para este fim, proposto por D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012), é uma variante do modelo de Stepanova (1979) dada por

$$\begin{cases} \dot{x} = -\mu_C x \ln\left(\frac{x}{x_\infty}\right) - \gamma xy - k_x xu \\ \dot{y} = \mu_I(x - \beta x^2)y - \delta y + \alpha + k_y yv, \end{cases} \quad (10)$$

onde  $k_x$  é o parâmetro de morte de células tumorais pelo efeito da quimioterapia e  $k_y$  é a taxa de proliferação de células imunes quando a imunoterapia é usada. As variáveis  $u$  e  $v$  representam os perfis sanguíneos de um agente citotóxico e de um agente imunestimulante genérico, respectivamente. A Figura 5 apresenta um esquema para descrever as diferentes interações entre o tumor e o sistema imunológico, de acordo com este modelo.

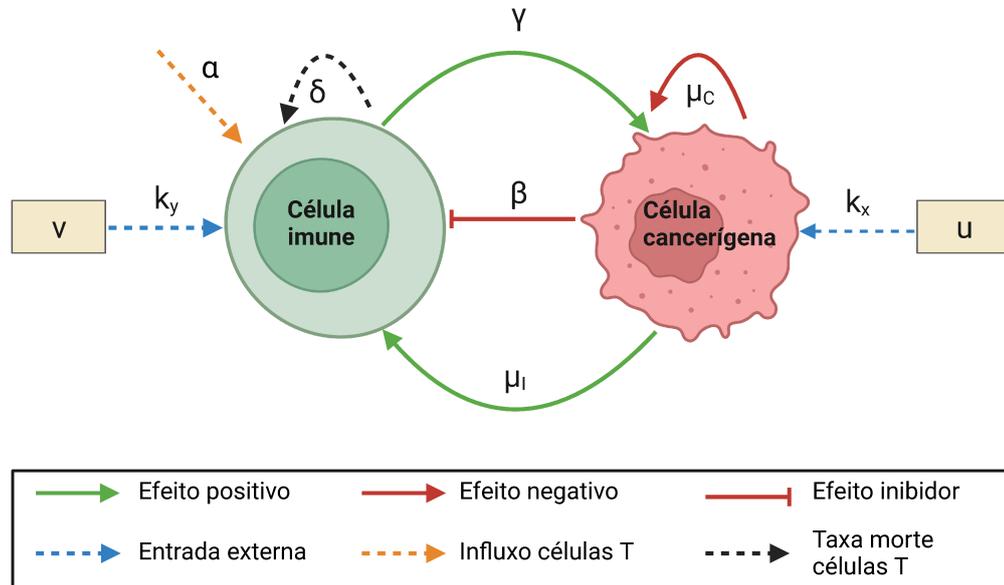
Evidências médicas sugerem que muitos tumores seguem um modelo de crescimento Gompertziano (Norton; Simon, 1977; Norton, 1988), para o qual, neste caso em particular, a função  $F$  é expressa como  $F(x) = -\ln(x/x_\infty)$ .

O sistema não controlado (*i.e.*, quando  $u = 0$  e  $v = 0$  são tomados simultaneamente), possui dois pontos de equilíbrio localmente assintoticamente estáveis; um em nível microscópico e outro em nível macroscópico, com as regiões de atração separadas por uma variedade estável de um ponto de sela intermediária. Essas propriedades dinâmicas permanecem inalteradas sob imunoterapia de dose completa e, portanto, para algumas condições iniciais, a imunoterapia sozinha pode não ser suficiente para erradicar o câncer (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012).

Considerando uma função de crescimento Gompertziana, o retrato de fase deste sistema possui três equilíbrios: um foco assintoticamente estável, um ponto de sela e um nó assintoticamente estável. Idealmente, o sistema deve se mover em direção ao foco assintoticamente estável e evitar o nó assintoticamente estável (Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2011b).

Quando  $u = 1$ , o sistema tem apenas um equilíbrio cujo foco é globalmente assintoticamente estável. Portanto, em princípio, sempre seria possível (ignorando os efeitos colaterais) reduzir o volume do câncer para um estado crônico suficiente pequeno. No

Figura 5 - Representação da dinâmica que ocorre nas interações entre as células cancerígenas, o sistema imunológico e os agentes citotóxico e imunoestimulante, com base no modelo de D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012).



Fonte: O autor, 2023.

entanto, os efeitos colaterais das drogas invalidam esta abordagem. Portanto, a condição inicial  $(x_0, y_0)$  na região de crescimento do câncer maligno no sistema sem controle deve ser transferida de maneira ótima para a região de atração do ponto de equilíbrio estável e benigno que, neste caso, é o ponto de sela. Para isso, geralmente, é necessário minimizar as células cancerígenas  $x$  sem esgotar a densidade  $y$  de células T (Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2011b).

## 2 FUNDAMENTOS DE OTIMIZAÇÃO

No geral, o termo otimização é frequentemente empregado de maneira cotidiana para descrever uma potencial melhoria. Entretanto, sob a perspectiva matemática, esse termo possui um conceito mais preciso, que consiste em identificar a solução ótima por meio da manipulação de variáveis controláveis, muitas vezes sujeitas a restrições.

A otimização é um conceito amplamente aplicável em várias áreas do conhecimento, sendo que o desejo inato do ser humano em aprimorar resultados é intrínseco à natureza humana. Independentemente da natureza do problema em que uma decisão precisa ser tomada, este pode ser formulado e abordado como um problema de otimização. Todavia, nem todos os problemas de otimização podem ser solucionados de forma analítica.

A maior parte dos problemas práticos de interesse, incluindo aqueles de natureza física, química ou biológica, apresenta uma complexidade que torna a resolução analítica inviável. No entanto, graças ao avanço da computação numérica e ao desenvolvimento de algoritmos de otimização, tornou-se possível resolver problemas com crescente grau de complexidade (Martins; Ning, 2021).

### 2.1 Conceitos matemáticos básicos

Para as definições a seguir, vetores serão representados por símbolos em negrito e identificados por sobrescrito, por exemplo  $\mathbf{x}^1$ , enquanto que subscritos serão usados para indicar componentes de vetores, por exemplo  $x_1$ .

Seja  $\mathbb{R}$  o conjunto de todos os números reais. Para qualquer  $n \geq 1$ , é possível definir  $\mathbb{R}^n = \{(x_1, \dots, x_n)^\top \mid x_i \in \mathbb{R}, i = 1, 2, \dots, n\}$  e identificar que  $\mathbb{R}^1 = \mathbb{R}$ . Elementos do  $\mathbb{R}^n$  são conhecidos como vetores e podem ser denotados de forma resumida, por exemplo, como  $\mathbf{x}$ ,  $\mathbf{y}$  e  $\mathbf{z}$ , onde  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^\top$ ,  $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n)^\top$  e  $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n)^\top$ . O sobrescrito  $\top$  indica a transposição do vetor, pois aqui são considerados vetores coluna.

Considerando a possibilidade de se realizar relações binárias entre dois vetores quaisquer  $\mathbf{x} \equiv (x_1, \dots, x_n)^\top \in \mathbb{R}^n$  e  $\mathbf{y} \equiv (y_1, \dots, y_n)^\top \in \mathbb{R}^n$ , é possível escrever que  $\mathbf{x} = \mathbf{y}$  se  $x_i = y_i$ , que  $\mathbf{x} \geq \mathbf{y}$  se  $x_i \geq y_i$  e que  $\mathbf{x} > \mathbf{y}$  se  $x_i > y_i$ , para todo  $i = 1, 2, \dots, n$ . Desta análise é possível inferir que, para  $n = 1$ , e para qualquer  $x, y \in \mathbb{R}$ , pode-se obter  $x \geq y$  ou  $y \geq x$ .

O operador binário “ $\geq$ ” pode ser referido como uma ordem em  $\mathbb{R}$ . Em adição, é possível refinar as relações acima de modo que, para qualquer  $x, y \in \mathbb{R}$ , uma e apenas uma das seguintes relações possa ser verdadeira:  $x = y$ ,  $x > y$  e  $y > x$ . Contudo, se  $n \geq 2$ , existem  $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$  para os quais as relações acima não tem validade. Por exemplo, quando  $\mathbf{x} = (1, 0)^\top$  e  $\mathbf{y} = (0, 1)^\top$ , nenhuma das relações  $\mathbf{x} \geq \mathbf{y}$  ou  $\mathbf{y} \geq \mathbf{x}$  é válida. Então,

para o caso  $n \geq 2$ , a relação “ $\geq$ ” é geralmente referida como uma ordem parcial, uma vez que ela só dá relações a alguns pares de vetores.

Prosseguindo, também é possível estabelecer as definições  $\mathbb{R}_+^n = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{x} \geq \mathbf{0}\}$  e  $\mathbb{R}_{++}^n = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{x} > \mathbf{0}\}$ , que são chamadas de não-negativa e estritamente positiva do  $\mathbb{R}^n$ , respectivamente. Observa-se que  $\mathbf{x} = \mathbf{y}$  se, e somente se,  $\mathbf{x} \geq \mathbf{y}$  e  $\mathbf{y} \geq \mathbf{x}$ . Em adição, defini-se que  $\mathbf{x} \leq \mathbf{y}$  se  $\mathbf{y} \geq \mathbf{x}$  e que  $\mathbf{x} < \mathbf{y}$  se  $\mathbf{y} > \mathbf{x}$ .

Levando em consideração alguns conceitos básicos dos conjuntos no  $\mathbb{R}^n$ , se  $\mathbf{A}$  é um conjunto do  $\mathbb{R}^n$  que consiste dos vetores  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  que satisfazem uma certa propriedade  $\mathbf{P}$ , então é possível escrever  $\mathbf{A} = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{x} \text{ satisfaz } \mathbf{P}\}$ . Por exemplo,  $\mathbf{A} = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{x} \geq \mathbf{0}\}$ . Se  $\mathbf{A}$  representa um conjunto do  $\mathbb{R}^n$ , e se o vetor  $\mathbf{x}$  é um elemento de  $\mathbf{A}$ , pode-se afirmar que  $\mathbf{x} \in \mathbf{A}$ . Caso contrário, é preciso afirmar que  $\mathbf{x} \notin \mathbf{A}$  (Yong, 2018).

## 2.2 Considerações gerais sobre problemas de otimização

### 2.2.1 Variáveis de decisão

Uma função escalar é baseada em um mapeamento  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ . Quando  $n = 1$ , tal função é dita ser de uma variável. Para  $n \geq 2$ , a função é dita ser multi-variável. Assim, por convenção, para o caso geral em que  $n \geq 2$ , os vetores no  $\mathbb{R}^n$  são denotados por  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^\top$ ,  $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n)^\top$  e assim por diante. Tradicionalmente, para  $n = 1, 2, 3$ , os vetores do  $\mathbb{R}^n$  são escritos nas formas  $x$ ,  $(x, y)^\top$  e  $(x, y, z)^\top$ , respectivamente (Yong, 2018).

Um vetor  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  define um determinado projeto e, portanto, diferentes vetores  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  correspondem a projetos distintos. As variáveis que compõem estes vetores (usualmente chamadas de variáveis de projeto) ajudam na descrição do sistema e o número de variáveis  $n$  determina a dimensionalidade do problema. Estas variáveis precisam atender a algumas regras básicas como, por exemplo, não poderem depender umas das outras ou de qualquer outro parâmetro, e o otimizador deve ser livre para escolher os elementos de forma independente.

Isso significa que, na análise de um determinado projeto, as variáveis devem ser parâmetros de entrada que permanecem fixos ao longo do processo de análise. Caso contrário, o otimizador não tem absoluto controle das variáveis de projeto. Outra possível armadilha é definir uma variável de projeto que passa a ser uma combinação linear de outras variáveis, o que resulta em um problema de otimização mal-condicionado com um número infinito de combinações de valores de variáveis de projeto que correspondem ao mesmo projeto.

A escolha das variáveis geralmente não é única. Por exemplo, a forma de um quadrado pode ser parametrizada pelo comprimento de sua aresta ou pela sua área e, com

isto, diferentes sistemas de unidades podem ser usados. Pode-se concluir que a escolha das unidades afeta o dimensionamento do problema, mas não a sua forma funcional. Já a escolha das variáveis de projeto pode afetar diretamente a forma funcional do objetivo e de suas restrições. Exemplificando, algumas relações não lineares podem ser convertidas em lineares por meio de uma mudança de variáveis. Pela escolha destas variáveis também é possível introduzir ou eliminar descontinuidades (Martins; Ning, 2021).

### 2.2.2 Estrutura de funções objetivo

Permita que  $\mathbf{G} \subseteq \mathbb{R}^n$  e  $f : \mathbf{G} \rightarrow \mathbb{R}$ . Por definição, um ponto  $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{G}$  é chamado de mínimo global de  $f(\cdot)$  sobre  $\mathbf{G}$  se  $f(\mathbf{x}_0) \leq f(\mathbf{x}), \forall \mathbf{x} \in \mathbf{G}$ . De forma recíproca, um ponto  $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{G}$  é chamado de máximo global de  $f(\cdot)$  ao longo de  $\mathbf{G}$  se  $f(\mathbf{x}_0) \geq f(\mathbf{x}), \forall \mathbf{x} \in \mathbf{G}$ . Quando as desigualdades acima são estritas para qualquer  $\mathbf{x} \in \mathbf{G} \setminus \{\mathbf{x}_0\}$ , o ponto  $\mathbf{x}_0$  é chamado de mínimo global estrito (ou máximo global estrito) de  $f(\cdot)$  sobre  $\mathbf{G}$ .

Por definição, um ponto  $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{G}$  é chamado de mínimo local, ou de máximo local de  $f(\cdot)$  se existe um  $\delta > 0$  de modo que  $\mathbf{x}_0$  seja um mínimo global (estrito) ou máximo global (estrito) de  $f$  sobre  $\mathbf{G} \cap B_\delta(\mathbf{x}_0)$ .

Os pontos de mínimo global e de máximo global também são conhecidos por pontos de mínimo absoluto e de máximo absoluto, respectivamente. Em adição, ambos os pontos podem ser chamados de globais ou de extremos absolutos. Da mesma forma, os pontos de mínimo local e de máximo local podem ser chamados de mínimo relativo e de máximo relativo, respectivamente. Também, ambos os pontos de mínimo local e de máximo local são chamados de extremos locais.

É evidente que, se  $x_0 \in \mathbf{G}$  for um mínimo global (ou máximo global) de  $f(\cdot)$  sobre  $\mathbf{G}$ , então  $f(\mathbf{x}_0) = \min f(\mathbf{G})$  (ou  $f(\mathbf{x}_0) = \max f(\mathbf{G})$ ). E, ainda, se  $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{G}$  for um mínimo local (ou máximo local), então para  $\delta > 0$ ,  $f(\mathbf{x}_0) = \min f(\mathbf{G} \cap B_\delta(\mathbf{x}_0))$  (ou  $f(\mathbf{x}_0) = \max f(\mathbf{G} \cap B_\delta(\mathbf{x}_0))$ ).

Para encontrar o melhor projeto, é preciso escolher uma função objetivo, que é uma quantidade pela qual é possível mensurar se um projeto é melhor que outro. Sejam  $\mathbf{F}, \mathbf{G} \subseteq \mathbb{R}^n$  conjuntos não vazios, com  $\mathbf{F} \subseteq \mathbf{G}$  e  $f : \mathbf{G} \rightarrow \mathbb{R}$  sendo uma dada função. Ainda,  $\mathbf{G} = \mathbb{R}^n$  e/ou  $\mathbf{G} = \mathbf{F}$ . A partir destas definições, é possível definir um problema de otimização como um problema genérico cujo objetivo é encontrar um  $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbf{F}$  tal que

$$f(\bar{\mathbf{x}}) = \min_{\mathbf{x} \in \mathbf{F}} f(\mathbf{x}), \quad (11)$$

onde  $f(\cdot)$  é chamada de função objetivo e  $\mathbf{F}$  é o conjunto viável (ou conjunto de restrição). Qualquer  $\mathbf{x} \in \mathbf{F}$  é chamado de ponto viável (ou solução viável) do conjunto  $\mathbf{G}$ , e qualquer

$\bar{\mathbf{x}} \in \mathbf{F}$  que satisfaça a Eq. (11) é chamado de solução ótima do conjunto  $\mathbf{G}$ .

Desde que este problema tenha como objetivo encontrar um mínimo da função  $f(\cdot)$  sobre o conjunto  $\mathbf{F}$ , este também pode ser referido como problema de minimização. Qualquer  $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbf{F}$  que satisfaça a Eq. (11) é chamado de mínimo global de  $f(\cdot)$  sobre  $\mathbf{F}$ . De forma correspondente, pode-se afirmar que  $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbf{F}$  é um mínimo local de  $f(\cdot)$  sobre  $\mathbf{F}$  se existe algum  $\delta > 0$  de forma que  $\bar{\mathbf{x}}$  é um mínimo global de  $f(\cdot)$  sobre  $\mathbf{F} \cap B_\delta(\bar{\mathbf{x}})$ .

É importante enfatizar que a seleção da função objetivo desempenha um importante papel no êxito do problema de otimização. Caso a função escolhida não seja capaz de representar adequadamente a verdadeira intenção do programador, a precisão alcançada ao calcular a função e seu ponto ótimo serão irrelevantes, uma vez que o ótimo matemático não corresponderá ao ótimo do ponto de vista da engenharia. Uma inadequada escolha da função objetivo constitui um equívoco comum na otimização de projetos.

Neste ponto, é interessante definir o problema de otimização sobre um conjunto  $\mathbf{G}'$ : encontre um  $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbf{F}$  de forma que  $f(\bar{\mathbf{x}}) = \max_{\mathbf{x} \in \mathbf{F}} f(\mathbf{x})$ . Este problema é referido como problema de maximização e, de forma similar ao problema de minimização, os conceitos de máximo global e máximo local são definidos.

Pode-se observar claramente que o problema  $\mathbf{G}'$  é equivalente ao problema  $\mathbf{G}$ , com  $f(\cdot)$  substituído por  $-f(\cdot)$ . Deste modo, basta adotar um dos problemas, por exemplo, o problema que envolve o conjunto  $\mathbf{G}$ . Por fim, entende-se que o objetivo do problema de otimização é encontrar soluções ótimas e estudar as propriedades destas soluções.

Alguns casos especiais do problema que envolve o conjunto  $\mathbf{G}$  são de interesse particular. Primeiramente, são consideradas as aplicações  $f : \mathbf{G} \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $\mathbf{g} : \mathbf{G} \rightarrow \mathbb{R}^m$  e  $\mathbf{h} : \mathbf{G} \rightarrow \mathbb{R}^l$ , onde  $\mathbf{G} \subseteq \mathbb{R}^n$ ,  $\mathbf{G}(\mathbf{x}) = (g_1(\mathbf{x}), g_2(\mathbf{x}), \dots, g_m(\mathbf{x}))$ ,  $\mathbf{H}(\mathbf{x}) = (h_1(\mathbf{x}), h_2(\mathbf{x}), \dots, h_l(\mathbf{x}))$  e  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ .

No seguinte problema

$$\left\{ \begin{array}{l} \min \quad \mathbf{F}(\mathbf{x}) \\ \text{sujeito a} \quad g_i(\mathbf{x}) = 0, \quad 1 \leq i \leq m, \\ \quad \quad \quad h_j(\mathbf{x}) \leq 0, \quad 1 \leq j \leq l \end{array} \right.$$

para  $1 \leq i \leq m$  e  $1 \leq j \leq l$ , cada  $g_i(\mathbf{x}) = 0$  é chamado de restrição de igualdade, enquanto cada  $h_j(\mathbf{x}) \leq 0$  é conhecido como restrição de desigualdade. Estão, conforme acima, existem  $m$  restrições de igualdade e  $l$  restrições de desigualdade. A equação acima pode, ainda, ser escrita na forma mais compacta

$$\left\{ \begin{array}{l} \min \quad \mathbf{F}(\mathbf{x}) \\ \text{sujeito a} \quad \mathbf{G}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}, \quad h(\mathbf{x}) \leq \mathbf{0}. \end{array} \right.$$

Pode-se observar que a equação acima é um caso especial do problema que envolve o conjunto  $\mathbf{G}$  com  $\mathbf{F} = \{\mathbf{x} \in \mathbf{G} \mid \mathbf{G}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}, \mathbf{H}(\mathbf{x}) \leq \mathbf{0}\}$  (Yong, 2018).

### 2.3 Problemas de otimização multi-objetivo

Além da quantidade de objetivos, há uma série de diferenças fundamentais entre as otimizações mono-objetivo e multi-objetivo. Dentre essas diferenças, destaca-se a presença de duas metas em vez de apenas uma, bem como a necessidade de lidar com dois espaços de busca distintos.

Na otimização mono-objetivo há apenas uma única meta, que é a busca por uma solução ótima. Embora o espaço de busca possa ter várias soluções ótimas locais, a meta é sempre encontrar a solução ótima global. Contudo, há uma exceção. No caso da otimização multimodal, o objetivo é encontrar um número de soluções ótimas locais e globais, em vez de encontrar uma solução ótima. No entanto, a maioria dos algoritmos de otimização mono-objetivo visa encontrar uma solução ótima, mesmo quando existem várias soluções ótimas.

Por outro lado, na otimização multi-objetivo há duas metas. Progredir em direção à frente ótima de Pareto é certamente uma meta importante. No entanto, manter um conjunto diversificado de soluções na frente não dominada também é essencial. Como todos os objetivos são importantes em uma otimização multi-objetivo, um conjunto diversificado de soluções obtidas perto da frente ótima de Pareto fornece uma variedade de soluções ideais.

Vale destacar que ambas as metas acima são, de fato, ortogonais entre si. A conquista de uma meta não garante necessariamente que a outra meta seja atingida. Por causa dessas tarefas duplas, a otimização multi-objetivo é considerada mais complexa quando comparada com a otimização mono-objetivo. Em uma otimização mono-objetivo existe apenas um espaço de busca, que representa o espaço variável de decisão. Um algoritmo funciona neste espaço aceitando e rejeitando soluções com base em seus valores de função objetivo.

Já na otimização multi-objetivo, além da decisão no espaço variável, existe também o espaço objetivo ou critério. Embora esses dois espaços estejam relacionados por um mapeamento único entre eles, muitas vezes o mapeamento não é linear e as propriedades dos dois espaços de busca não são semelhantes. Por exemplo, a proximidade de duas soluções em um espaço não significa proximidade no outro espaço. Assim, enquanto a segunda meta de manter a diversidade no conjunto de soluções é obtida, é importante decidir o espaço em que a diversidade deve ser alcançada. Em qualquer algoritmo de otimização, a busca é realizada na variável do espaço de decisão. No entanto, o procedimento de um algoritmo no espaço variável de decisão pode ser traçado no espaço objetivo (Deb, 2001).

### 2.3.1 Objetivos na otimização multi-objetivo

Inicialmente, no contexto de problemas com múltiplos objetivos, o espaço de busca pode ser segregado em duas regiões distintas e não sobrepostas: uma denominada região ótima e a outra como não ótima. Essa divisão ocorre em cenários com dois ou mais objetivos. Em situações em que os objetivos são conflitantes, é comum que o conjunto de soluções ótimas contenha mais de uma solução.

Na presença de múltiplas soluções ótimas de Pareto, torna-se desafiador estabelecer uma preferência por uma solução em detrimento de outra, a menos que informações mais detalhadas sobre o problema estejam disponíveis. Quando informações de alto nível são prontamente acessíveis, é possível realizar uma pesquisa mais direcionada e fundamentada. No entanto, na ausência de tais informações, todas as soluções ótimas de Pareto possuem igual importância e relevância. Nesse contexto, à luz da abordagem ideal, é de grande importância identificar o maior número possível de soluções ótimas de Pareto para um determinado problema. Nessa perspectiva, é possível conjecturar que duas metas são inerentes a uma otimização multi-objetivo: (i) encontrar um conjunto de soluções que se aproxime ao máximo da frente ótima de Pareto e (ii) obter um conjunto de soluções que seja o mais diversificado possível.

A primeira meta é considerada essencial em qualquer tarefa de otimização, uma vez que convergir para um conjunto de soluções que não esteja próximo do verdadeiro conjunto ótimo é indesejável. Somente quando as soluções convergem para proximidade das soluções ótimas reais é possível assegurar suas propriedades de quase otimalidade. Essa meta na otimização multi-objetivo guarda semelhança com a meta de otimalidade em um problema de otimização mono-objetivo. Por outro lado, a segunda meta é totalmente específica para um problema de otimização multi-objetivo. Além de convergirem para a proximidade da frente ótima de Pareto, as soluções também devem estar esparsamente distribuídas na região ótima de Pareto. Somente com um conjunto diversificado de soluções é possível garantir a presença de um bom conjunto de troca (*trade-off*) de soluções entre os objetivos.

Por exemplo, duas soluções podem ser consideradas diversas no espaço das variáveis de decisão quando sua distância euclidiana nesse espaço é significativa. Da mesma forma, duas soluções são consideradas diversas no espaço objetivo quando sua distância euclidiana nesse espaço é considerável. Embora, na maioria dos problemas, a diversidade em um espaço esteja associada à diversidade no outro espaço, essa relação pode não ocorrer em todos os problemas. Em contextos mais complexos e não lineares, a tarefa consiste em identificar um conjunto de soluções com uma adequada diversidade no espaço desejado.

É relevante destacar que a existência de múltiplas soluções ótimas de Pareto em um problema ocorre apenas quando os objetivos são conflitantes entre si. Caso os objetivos não apresentem conflitos, a cardinalidade do conjunto ótimo de Pareto é unitária, ou seja, compreende apenas uma solução (Deb, 2001).

### 2.3.2 Tomada de decisão com múltiplos critérios

A tomada de decisão com múltiplos critérios refere-se à tomada de decisão na presença de múltiplos objetivos que são, geralmente, conflitantes. Problemas de decisão com múltiplos critérios permeiam tudo o que fazemos e podem incluir tarefas de cunho coletivo, como tarefas de empresas privadas no desenvolvimento de novos produtos, decisões de preços e seleção de projetos de pesquisa. Já para um indivíduo, a compra de um automóvel ou de uma casa exemplifica um problema de múltiplos critérios de caráter individual. No entanto, todas estas tarefas, sejam coletivas ou individuais, têm algo em comum: múltiplos objetivos conflitantes.

O problema geral de tomada de decisão com múltiplos critérios pode ser formulado na seguinte forma

$$\begin{cases} \min & \mathbf{F}(\mathbf{x}) \\ \text{sujeito a} & \mathbf{G}(\mathbf{x}) = 0, \mathbf{H}(\mathbf{x}) \leq 0, \end{cases}$$

onde  $\mathbf{x}$  é o vetor de variáveis de decisão e  $\mathbf{F}(\mathbf{x})$  é o vetor de objetivos a ser minimizado. As restrições  $\mathbf{G}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$  e  $\mathbf{H}(\mathbf{x}) \leq \mathbf{0}$  são as restrições que definem o espaço de solução possível.

Na tomada de decisão com múltiplos critérios, deve haver um tomador de decisão, um conjunto de objetivos que deve ser seguido e um conjunto de alternativas das quais uma deve ser selecionada. Em uma situação de tomada de decisão há critérios, metas, objetivos, atributos, variáveis de decisão e restrições. Embora as palavras critério, meta e objetivo tenham essencialmente as mesmas definições de dicionário, é importante distinguir seus significados no contexto de tomada de decisão, conforme segue abaixo ([Serafini, 1985](#)):

- Critério: representa uma medida da efetividade de desempenho. É a base para a avaliação. Os critérios ainda podem ser classificados adicionalmente como metas ou objetivos.
- Meta: algo que é alcançado ou não. Por exemplo, aumentar as vendas de um produto em pelo menos 10% durante um ano em relação ao anterior é uma meta. Se uma meta é improvável ou se não pode ser alcançada, ela pode ser convertida em um objetivo.
- Objetivo: algo a ser perseguido ao seu mais completo. Por exemplo, uma empresa pode querer maximizar seu nível de lucros ou maximizar a qualidade do serviço prestado ou minimizar as reclamações dos clientes. Um objetivo geralmente indica a direção desejada.

- **Atributo:** medida que fornece uma base para avaliar se os objetivos foram alcançados ou não, dada uma determinada decisão. Ele fornece um meio para avaliar os objetivos.
- **Variável de decisão:** uma das variáveis específicas das decisões tomadas por um tomador de decisão. Por exemplo, a produção planejada de um determinado produto é uma variável de decisão.
- **Restrição:** limite de atributos e variáveis de decisões que podem ou não ser expressas matematicamente. Por exemplo, a imposição de que uma fábrica pode operar no máximo doze horas por dia é uma restrição.

### 2.3.3 Gerenciamento da tomada de decisão

A maioria dos problemas têm, além de múltiplos objetivos conflitantes, uma hierarquia de objetivos. Por exemplo, segundo [Manheim e Hall \(1968\)](#), o objetivo de avaliar as instalações de transporte de passageiros que atendem o Corredor Nordeste dos EUA em 1980 foi aumentar a qualidade de vida dos passageiros. Este super-objetivo foi subdividido em quatro objetivos principais: conveniência, segurança, estética e economia. Por sua vez, estes objetivos foram subdivididos em sub-objetivos, e assim por diante, para formar uma hierarquia de objetivos.

Alguns dos objetivos, como considerações econômicas, têm atributos que permitem uma medição precisa do desempenho. Outros, tais como estética, são altamente subjetivos. Para representar adequadamente os objetivos, é preciso fazer a escolha adequada dos atributos.

De acordo com [Keeney e Raiffa \(1976\)](#), os atributos (*i*) devem cobrir todos os aspectos de um problema - serem completos, (*ii*) podem ser significativamente usados na análise - serem operacionais, (*iii*) podem ser quebrados em partes para simplificar o processo - serem decomponíveis, (*iv*) precisam evitar problemas de dupla contagem - serem não redundantes e (*v*) devem manter um número pequeno - serem mínimos.

Como as restrições precisam obrigatoriamente serem atendidas, não é recomendado trabalhar com faixas de restrições muito estreitas. Além disso, pode ser útil verificar se ainda existem alternativas viáveis após a adição de cada restrição ou então depois de adicionar um conjunto de restrições. Uma alternativa reside em tratar alguns dos objetivos como metas. Desta forma, é feita uma tentativa para satisfazer as metas e, caso não seja possível, estas podem ser tratadas como objetivos.

No gerenciamento de tomada de decisão, geralmente, é possível assumir um cenário no qual (*i*) um tomador de decisão toma uma decisão (*ii*), a escolha feita vem de um conjunto de possíveis decisões e (*iii*) a solução escolhida é ótima.

Primeiramente, o tomador de decisão, se for um indivíduo, raramente toma uma decisão por ele mesmo, pois esta é fortemente influenciada pelo grupo. Em segundo lugar, o conjunto de possíveis decisões não é um dado, devido ao fato do conjunto de soluções ter que ser gerado. Por último, é preciso entender claramente o que significa uma solução ótima, pois, como é impossível maximizar simultaneamente todos os objetivos na determinação de uma solução, uma definição mais viável é necessário. Contudo, uma típica definição para otimização, que não é viável, é particularmente usada: uma decisão ótima é aquela que maximiza a satisfação do tomador de decisão (Serafini, 1985).

### 2.3.4 Conceitos sobre preferência

Permita que  $\mathbf{X}$  seja o conjunto de alternativas,  $\mathbf{F} = (f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_n(\mathbf{x}))$  o conjunto de critérios e  $\mathbf{Y} = \{\mathbf{y} = f(\mathbf{x}) \mid \mathbf{x} \in \mathbf{X}\}$  o espaço de saída, onde  $\mathbf{Y} \subseteq \mathbb{R}^n$ . Aqui, sobrescritos são usados para indicar elementos de  $\mathbf{Y}$ , enquanto que subscritos são usados para indicar componentes de  $\mathbf{y}$ . Deste modo,  $y_j^i$  é o  $j$ -ésimo componente de  $\mathbf{y}^i \in \mathbf{Y}$ .

O termo “preferência” pode ser descrito da seguinte forma: para quaisquer dois resultados  $\mathbf{y}^1$  e  $\mathbf{y}^2$  é possível escrever  $\mathbf{y}^1 \succ \mathbf{y}^2$  se  $\mathbf{y}^1$  é preferido ou se for melhor que  $\mathbf{y}^2$ ,  $\mathbf{y}^1 \prec \mathbf{y}^2$  se  $\mathbf{y}^1$  for pior que  $\mathbf{y}^2$  e  $\mathbf{y}^1 \sim \mathbf{y}^2$  se  $\mathbf{y}^1$  for indiferente a  $\mathbf{y}^2$  ou se a relação de preferência é indefinida. Quando uma relação de preferência é indefinida, não se sabe qual relação ( $\succ$  ou  $\prec$ ) deve ser aplicada. Observa-se, ainda, que apenas um desses três operadores pode ser válido para qualquer par de resultados.

Representando a preferência por um subconjunto do produto cartesiano  $\mathbf{Y} \times \mathbf{Y}$ , é possível definir que uma preferência baseada em  $\succ$  é um subconjunto de  $\mathbf{Y} \times \mathbf{Y}$  denotado por  $\{\succ\}$ , então para qualquer  $(\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2) \in \{\succ\}$ ,  $\{\mathbf{y}^1 \succ \mathbf{y}^2\}$ . Além disso, também é possível definir que  $\{\succ\} = \{\succ\} \cup \{\sim\}$  e  $\{\prec\} = \{\prec\} \cup \{\sim\}$ . É importante lembrar que  $\{\succ\}$ ,  $\{\prec\}$  e  $\{\sim\}$  são conhecidos como relações binárias.

Ao assumir que mais é melhor sem perda de generalidade, é possível definir a *Preferência de Pareto* por  $\mathbf{y}^1 \overset{P}{\succ} \mathbf{y}^2$  se, e somente se,  $y_i^1 \geq y_i^2$  para todo  $i = 1, \dots, n$  e  $\mathbf{y}^1 \neq \mathbf{y}^2$ , *i.e.*, se, e somente se,  $\mathbf{y}^1 \geq \mathbf{y}^2$ . Neste caso, a notação  $\mathbf{a} \geq \mathbf{b}$  ( $\mathbf{a}, \mathbf{b} \in \mathbb{R}^n$ ) é usada para informar que  $\mathbf{a}$  é maior que ou igual a  $\mathbf{b}$ , elemento a elemento, e que  $\mathbf{a} \geq \mathbf{b}$  para  $a_i \geq b_i$ , onde  $i \in 1, \dots, n$ , mas nem todos  $a_i = b_i$ . Desta forma, a Preferência de Pareto pode ser descrita por

$$\begin{aligned} \{\overset{P}{\succ}\} &= \{(\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2) \mid \mathbf{y}^1 \geq \mathbf{y}^2; \mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2 \in \mathbf{Y}\} \text{ e} \\ \{\overset{P}{\sim}\} &= \{(\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2) \mid \mathbf{y}^1 \text{ não é } \geq \mathbf{y}^2 \text{ e } \mathbf{y}^2 \text{ não é } \geq \mathbf{y}^1; \mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2 \in \mathbf{Y}\}. \end{aligned}$$

Tendo realizado as definições acima, agora é possível definir os conjuntos melhor, pior e indefinido/indiferente com respeito a  $\mathbf{y}^0 \in \mathbf{Y}$ : (i) o conjunto superior (ou melhor) com respeito a  $\mathbf{y}^0$  pode ser definido por  $\{\mathbf{y}^0 \prec\} = \{\mathbf{y} \in \mathbf{Y} \mid \mathbf{y}^0 \prec \mathbf{y}\}$ ; (ii) já o conjunto inferior (ou pior) com respeito a  $\mathbf{y}^0$ , possui uma definição dada por  $\{\mathbf{y}^0 \succ\} = \{\mathbf{y} \in \mathbf{Y} \mid \mathbf{y}^0 \succ \mathbf{y}\}$ ; (iii) em relação ao conjunto indefinido (ou indiferente) com respeito a  $\mathbf{y}^0$ , este é definido por  $\{\mathbf{y}^0 \sim\} = \{\mathbf{y} \in \mathbf{Y} \mid \mathbf{y}^0 \sim \mathbf{y}\}$ ; (iv) dado  $\mathbf{y}^0 \subseteq \mathbf{Y}$ , pode-se obter as relações  $\{\mathbf{y}^0 \prec\} = \bigcup_{\mathbf{y}^0 \in \mathbf{Y}^0} \{\mathbf{y}^0 \prec\}$ ,  $\{\mathbf{y}^0 \succ\} = \bigcup_{\mathbf{y}^0 \in \mathbf{Y}^0} \{\mathbf{y}^0 \succ\}$  e  $\{\mathbf{y}^0 \sim\} = \bigcup_{\mathbf{y}^0 \in \mathbf{Y}^0} \{\mathbf{y}^0 \sim\}$ .

Se for possível descrever a estrutura de preferência em termos das definições (i-iii) acima para todo  $\mathbf{y}^0 \in \mathbf{Y}$ , então é possível obter a preferência revelada. Para aprofundar a investigação das relações binárias definidas por  $\{\succ\}$ ,  $\{\prec\}$  e  $\{\sim\}$ , é preciso definir algumas propriedades para a relação binária entre  $\mathbf{B}$  com  $\mathbf{Y}$  por exemplo. A relação binária entre  $\mathbf{B}$  e  $\mathbf{Y}$  é:

- Simétrica, se  $(\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2) \in \mathbf{B}$  implicar que  $(\mathbf{y}^2, \mathbf{y}^1) \in \mathbf{B}$ , para cada  $y^1, y^2 \in Y$ .
- Transitiva, se  $(\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2) \in \mathbf{B}$  e  $(\mathbf{y}^2, \mathbf{y}^3) \in \mathbf{B}$  implicar que  $(\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^3) \in \mathbf{B}$ , para cada  $\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2, \mathbf{y}^3 \in \mathbf{Y}$ .
- Reflexiva, se  $(\mathbf{y}, \mathbf{y}) \in \mathbf{B}$ , para cada  $\mathbf{y} \in \mathbf{Y}$ .
- Uma equivalência, se as três condições anteriores forem satisfeitas.

Pode-se observar, ainda, que a preferência de Pareto  $\{\succ^P\}$  é transitiva, enquanto que as preferências  $\{\sim^P\}$  e  $\{\succ^P\}$  não o são. Prosseguindo com as definições, é possível definir que (i)  $\{\succ\}$  é uma ordem parcial se ela for transitiva e (ii)  $\{\succ\}$  é uma ordem fraca se ela for transitiva e se  $\{\succ\} = \{\succ\} \cup \{\sim\}$  também for transitiva.

Assumindo que  $\{\succ\}$  é uma ordem parcial, então a preferência  $\{\succ\}$  é também uma ordem fraca se, e somente se, (i)  $\{\sim\}$  for uma equivalência e (ii)  $\mathbf{y}^1 \succ \mathbf{y}^2$  e  $\mathbf{y}^2 \sim \mathbf{y}^3$ , ou se  $\mathbf{y}^1 \sim \mathbf{y}^2$  e  $\mathbf{y}^2 \succ \mathbf{y}^3$ , então  $\mathbf{y}^1 \succ \mathbf{y}^3$ .

Dada uma função de valor definida por  $v : \mathbf{Y} \rightarrow \mathbb{R}$ , esta é chamada de função de valor para  $\{\succ\}$  em  $\mathbf{Y}$  se para cada  $\mathbf{y}^1, \mathbf{y}^2 \in \mathbf{Y}$ , tem-se que  $\mathbf{y}^1 \succ \mathbf{y}^2$  se e somente se  $v(\mathbf{y}^1) > v(\mathbf{y}^2)$ .

Agora ficou claro que a preferência representada por uma função de valor é uma ordem fraca, enquanto que a Preferência de Pareto  $\{\succ^P\}$  não o é, apesar desta última ser uma ordem parcial. Vale a pena destacar que a Preferência de Pareto no  $\mathbb{R}^n$ , para  $n \geq 2$ , não é uma ordem fraca, porque  $\{\succ^P\}$  e  $\{\sim^P\}$  não são transitivos. Portanto, a preferência de Pareto não pode ser representada por uma função de valor (Serafini, 1985).

### 2.3.5 Dominância e otimalidade de Pareto

A maioria dos algoritmos de otimização multi-objetivo usa o conceito de dominância em sua busca. A seguir, os conceitos de dominância e de termos relacionados são definidos e também algumas técnicas para identificar soluções dominadas em um espaço finito de soluções são apresentadas.

#### 2.3.5.1 Conceitos de dominância

A maioria dos algoritmos de otimização multi-objetivo usa o conceito de dominação. Nesses algoritmos, duas ou mais soluções são comparadas com base se uma domina as outras soluções ou não (Deb, 2001). De acordo com Libotte *et al.* (2022), ao todo, há três possibilidades de resultado que podem advir da verificação da dominância entre duas soluções  $\mathbf{y}^1$  e  $\mathbf{y}^2$ : (i) a solução  $\mathbf{y}^1$  domina a solução  $\mathbf{y}^2$ , (ii) a solução  $\mathbf{y}^1$  é dominada pela solução  $\mathbf{y}^2$  e (iii) não há dominância entre as soluções  $\mathbf{y}^1$  e  $\mathbf{y}^2$ .

Permita que  $m_1 \geq 0$  e  $m_2 \geq 0$ , com  $m = m_1 + m_2$ , e que os objetivos  $f_r$  sejam ordenados de modo que os primeiros  $m_1$  objetivos, para  $r = 1, \dots, m_1$ , sejam minimizados, enquanto que os próximos  $m_2$  objetivos, para  $r = m_1 + 1, \dots, m_1 + m_2$ , sejam maximizados. Devido ao conflito entre as funções objetivo, no geral, não existe um único ponto capaz de otimizar todas as funções simultaneamente. Isto ocorre por que, tipicamente, cada objetivo possui um otimizador diferente (seja minimizador, se  $r = 1, \dots, m_1$ , ou maximizador, se  $r = m_1 + 1, \dots, m_1 + m_2$ ) no conjunto viável.

Uma solução viável  $\mathbf{y}^1 \in \mathbf{Y}$  é dominante sobre outra solução  $\mathbf{y}^2 \in \mathbf{Y}$  (ou  $\mathbf{y}^2$  é dominada por  $\mathbf{y}^1$ ), representada por  $\mathbf{y}^1 \succ \mathbf{y}^2$ , se as seguintes condições forem atendidas:

- A solução  $\mathbf{y}^1$  não for pior que  $\mathbf{y}^2$  em todos os objetivos; isto é,  $f_r(\mathbf{x}^1) \leq f_r(\mathbf{x}^2)$ , para todo  $r = 1, \dots, m_1$ , e  $f_r(\mathbf{x}^1) \geq f_r(\mathbf{x}^2)$ , para todos  $r = m_1 + 1, \dots, m$ .
- A solução  $\mathbf{y}^1$  é estritamente melhor que  $\mathbf{y}^2$  em pelo menos um objetivo; *i.e.*,  $f_r(\mathbf{x}^1) < f_r(\mathbf{x}^2)$ , para algum  $r \in \{1, \dots, m_1\}$  ou  $f_r(\mathbf{x}^1) > f_r(\mathbf{x}^2)$ , para algum  $r \in \{m_1 + 1, \dots, m\}$ .

Se qualquer uma dessas duas condições for violada, diz-se que a solução  $\mathbf{y}^1$  não domina a solução  $\mathbf{y}^2$ .

#### 2.3.5.2 Propriedades da relação de dominância

Agora, é possível definir as diferentes propriedades de relação binária do operador de dominância, conforme abaixo.

- Simetria: a relação de dominância não é simétrica, pois  $\mathbf{y}^1 \leq \mathbf{x}^2$  não implica que  $\mathbf{y}^2 \leq \mathbf{x}^1$ . Portanto, a relação de dominância é assimétrica.
- Antissimetria: desde que a relação de dominância não é simétrica, ela também não pode ser antissimétrica.
- Transitividade: a relação de transição é transitiva. Isto porque se  $\mathbf{y}^1 \leq \mathbf{y}^2$  e  $\mathbf{y}^2 \leq \mathbf{y}^3$ , então  $\mathbf{y}^1 \leq \mathbf{y}^3$ .
- Reflexividade: a relação de dominância não é reflexiva, pois nenhuma solução  $\mathbf{y}^1$  domina a si mesma, de acordo com a segunda condição da definição de solução dominante (vide acima).

É importante destacar que, além das três propriedades destacadas acima, existe ainda uma quarta propriedade interessante que a relação de dominância possui: se a solução  $\mathbf{y}^1$  não domina a solução  $\mathbf{y}^2$ , isso não implica que  $\mathbf{y}^2$  domine  $\mathbf{y}^1$ .

Para que uma relação binária se qualifique como uma relação de ordenação, ela deve ser ao menos transitiva. Assim, a relação de dominância se qualifica como uma relação de ordenamento. Como a relação de dominância não é reflexiva, ela é uma ordenadora parcialmente estrita.

Em geral, se uma relação é reflexiva, antissimétrica e transitiva, ela pode ser chamada de ordenadora parcial e um conjunto no qual uma ordenadora parcial é definida é chamado de conjunto parcialmente ordenado. No entanto, é importante notar que a relação de dominância não é reflexiva e nem antissimétrica. Assim, a relação de dominância não é uma relação parcial de ordem em seu sentido geral, mas apenas uma relação de ordem parcial estrita (Deb, 2001).

### 2.3.5.3 Otimalidade de Pareto

Para um dado conjunto finito de soluções, pode-se realizar todas as comparações possíveis entre os pares correspondentes e descobrir qual solução domina qual e quais soluções não são dominadas com respeito a cada uma outra. No final, é esperado obter um conjunto de soluções, em que quaisquer duas das quais não dominem uma a outra. Este conjunto também possui outra propriedade.

Para qualquer solução fora deste conjunto, é sempre possível encontrar uma solução neste conjunto que irá dominar a solução de fora. Assim, este conjunto particular tem a propriedade de dominar todas as outras soluções que não pertencem a este conjunto. Em termos simples, isso significa que as soluções desse conjunto são melhores em comparação com o restante das soluções. Este conjunto recebe um nome especial. Este é chamado de conjunto não dominado para um dado conjunto de soluções.

Ainda, para definir o conjunto de soluções não dominadas  $\mathbf{Y}'$ , tem-se que o conjunto não dominado, dentre o conjunto de soluções  $\mathbf{Y}$ , é aquele que não é dominado por nenhum membro do conjunto  $\mathbf{Y}$  (Deb, 2001).

#### 2.3.5.4 Problema genérico de otimização multi-objetivo

Para  $m \geq 2$  funções objetivo, o problema geral de otimização multi-objetivo pode ser escrito na forma

$$\begin{cases} \text{Otimizar} & \{f_1(\mathbf{x}), \dots, f_{m_1}(\mathbf{x}), f_{m_1+1}(\mathbf{x}), \dots, f_m(\mathbf{x})\} \\ \text{sujeito a} & \mathbf{x} \in \mathbf{S}, \end{cases}$$

onde  $f_r : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  e  $m = m_1 + m_2$ . O vetor de funções objetivas pode ser denotado por  $\mathbf{F} = (f_1(\mathbf{x}), \dots, f_{m_1}(\mathbf{x}), f_{m_1+1}(\mathbf{x}), \dots, f_m(\mathbf{x}))^\top$ . Os vetores de decisão  $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{m_1}, \mathbf{x}_{m_1+1}, \dots, \mathbf{x}_m)^\top$  pertencem à região viável (e não vazia)  $\mathbf{S}$ , que é um subconjunto do espaço de decisão  $\mathbb{R}^n$ . Aqui,  $\mathbf{S}$  é formado genericamente por funções de restrição.

A imagem da região viável é denotada por  $\mathbf{Z} = \mathbf{F}(\mathbf{S})$  e é chamada de região objetiva viável. Esta representa um subconjunto do espaço objetivo  $\mathbb{R}^m$ . Os elementos de  $\mathbf{Z}$  são chamados de vetores objetivo ou vetores de critério e são denotados por  $\mathbf{F}(\mathbf{x})$  ou  $\mathbf{Z} = (\mathbf{z}_1, \dots, \mathbf{z}_{m_1}, \mathbf{z}_{m_1+1}, \dots, \mathbf{z}_m)^\top$ , onde  $Z_r = f_r(\mathbf{X})$  para todo  $i = 1, \dots, m_1, m_1 + 1, \dots, m$ , são valores de objetivo ou valores de critério (Miettinen, 1999).

### 3 METAHEURÍSTICAS

A obtenção de soluções ótimas de Pareto desempenha um papel de relevância na área da otimização multi-objetivo. Do ponto de vista matemático, considera-se o problema resolvido quando se alcança o conjunto ótimo de Pareto. Ocasionalmente, utiliza-se o termo otimização vetorial para referenciar o desafio de identificar o conjunto ótimo de Pareto. Contudo, a mera obtenção dessas soluções nem sempre é satisfatória. O objetivo almejado é alcançar uma única solução ótima. Nesse sentido, faz-se necessário encontrar uma maneira para estabelecer uma ordenação completa das soluções ótimas de Pareto. Isso justifica a indispensável presença de um tomador de decisão e a definição de sua respectiva estrutura de preferência.

Na maioria dos métodos, o foco recai sobre o espaço objetivo em vez do espaço de variáveis de decisão. Uma justificativa para tal abordagem é que, nos problemas práticos, a dimensão do espaço objetivo é significativamente menor do que a dimensão do espaço de variáveis de decisão. Adicionalmente, outra razão é que os tomadores de decisão, em geral, demonstram maior interesse nos valores dos objetivos. No entanto, o procedimento de cálculo permanece no âmbito do espaço de variáveis de decisão, uma vez que a forma explícita da região objetivo viável não é conhecida. Em síntese, os tomadores de decisão lidam, frequentemente, com os valores objetivos, enquanto a programação matemática ocorre no contexto do espaço de variáveis de decisão (Miettinen, 1999).

#### 3.1 Métodos clássicos de otimização multi-objetivo

Existe uma ampla diversidade de métodos de otimização multi-objetivo, e nenhum deles pode ser considerado universalmente superior aos demais (Wolpert; Macready, 1997). Ao optar por um método de solução, é necessário considerar as particularidades específicas do problema em questão, bem como as perspectivas do tomador de decisão, as quais desempenham um papel crucial na obtenção bem-sucedida da solução para o problema em pauta.

Os problemas de otimização multi-objetivo podem ser abordados por meio de um processo denominado escalarização, o qual envolve a conversão do problema em um único ou em uma família de problemas de otimização mono-objetivo, com um objetivo de valor realista. Esse objetivo é referido como função escalarizante e pode depender de parâmetros específicos. Essa abordagem possibilita a aplicação da teoria e dos métodos de otimização escalar (Miettinen, 1999). O método da soma ponderada pode ser mencionado a título de ilustração. Conforme o próprio nome sugere, esse método realiza a escalarização de um conjunto de objetivos em um único objetivo, mediante a pré-multiplicação de cada

objetivo por um peso arbitrário. Essa abordagem representa a forma mais simples e, provavelmente, a abordagem clássica mais utilizada até o momento presente.

Embora o conceito subjacente a este método seja simples, ele traz consigo uma questão não tão trivial, que diz respeito à definição dos valores a serem atribuídos aos pesos. Evidentemente, há inúmeras combinações possíveis para determinar esses pesos. Ademais, é importante salientar que a abordagem da soma ponderada pode não ser capaz de encontrar certas soluções ótimas de Pareto quando se trata de um espaço objetivo não convexo (Deb, 2001).

### 3.1.1 Categorias de classificação

Os métodos tradicionais de otimização multi-objetivo têm uma trajetória de desenvolvimento com duração de aproximadamente seis décadas. Durante esse período, diversos algoritmos de otimização foram propostos e pesquisadores têm se esforçado para categorizá-los com base em diferentes critérios. Cohon (1985) realizou uma classificação dos métodos de otimização multi-objetivo, agrupando-os em dois tipos distintos: (i) métodos de geração e (ii) métodos baseados em preferência.

Nos métodos de geração, o tomador de decisão é responsável por gerar um conjunto de soluções não dominadas a partir do qual uma solução é escolhida. Nesse processo, não é empregado nenhum conhecimento prévio sobre a importância relativa de cada objetivo. Em contrapartida, nos métodos baseados em preferência, informações sobre as preferências conhecidas para cada objetivo são utilizadas durante o processo de otimização. Esse tipo de abordagem incorpora as preferências do tomador de decisão para guiar a busca por soluções que melhor se adequem aos seus objetivos individuais.

Ching e Masud (1979) e posteriormente Miettinen (1999) aprimoraram a classificação dos métodos de otimização multi-objetivo, resultando nas seguintes quatro categorias: (i) métodos sem preferência, (ii) métodos *a posteriori*, (iii) métodos *a priori* e (iv) métodos interativos.

Os métodos sem preferência são caracterizados por não assumirem qualquer informação sobre a importância relativa dos objetivos. Nesses casos, uma heurística é empregada para encontrar uma única solução ótima. É importante observar que, embora nenhuma informação de preferência seja utilizada, esses métodos não se empenham em encontrar múltiplas soluções ótimas de Pareto. Por outro lado, os métodos *a posteriori* utilizam informações sobre as preferências relativas de cada objetivo e, por meio de iterações, geram um conjunto de soluções ótimas de Pareto. Já os métodos *a priori* empregam informações mais abrangentes sobre as preferências dos objetivos e, geralmente, conseguem encontrar uma solução ótima de Pareto preferida. Por fim, os métodos interativos utilizam a informação de preferência de maneira progressiva ao longo do processo

de otimização (Deb, 2001). Para obter mais detalhes sobre os métodos que se enquadram nessas categorias, recomenda-se consultar Lobato e Steffen Jr. (2017).

Em adição às classificações anteriores, os métodos clássicos de otimização também podem ser categorizados em: (i) métodos diretos e (ii) métodos baseados em gradiente (Deb, 1995). Nos métodos de busca direta, a estratégia de busca é guiada apenas pela função objetivo e pelos valores das restrições, sem o uso das derivadas. Em contraste, os métodos baseados em gradiente utilizam as derivadas da função objetivo e/ou das restrições para direcionar o processo de busca.

### 3.1.2 Limitações dos métodos clássicos

Muitos dos algoritmos clássicos ponto a ponto empregam um procedimento determinístico para obter a solução ótima. Esses algoritmos iniciam com uma estimativa aleatória da solução e, em seguida, com base em uma regra de transição pré-especificada, sugerem uma direção de busca, que geralmente é baseada em informações locais. Posteriormente, uma busca unidirecional é conduzida ao longo da direção de busca para encontrar a melhor solução. Essa melhor solução é então adotada como a nova solução, e o procedimento é repetido várias vezes.

Uma vez que os métodos de busca direta não fazem uso das informações de derivadas, eles tendem a ser geralmente lentos, demandando um grande número de avaliações da função para alcançar a convergência. Devido a essa característica, esses métodos podem ser aplicados a diversos problemas sem a necessidade de grandes modificações no algoritmo. Por outro lado, os métodos baseados em gradiente apresentam rápida convergência para uma solução ótima. Contudo, estes não são eficazes em lidar com problemas que tenham variáveis mistas, que possuam inúmeras restrições, que não sejam diferenciáveis ou que possuam descontinuidades, e também quando se deseja obter uma solução ótima global.

Adicionalmente, há algumas dificuldades comuns encontradas na maioria das técnicas clássicas, sejam elas diretas ou baseadas em gradiente, como relatado por (Deb, 2001): a convergência para uma solução ótima é sensível à escolha da solução inicial; muitos algoritmos tendem a ficar presos em soluções subótimas; a eficiência de um algoritmo em resolver um problema de otimização não garante eficiência em resolver outro problema de otimização distinto; os algoritmos não são eficazes em lidar com problemas que possuam um espaço de busca discreto.

## 3.2 Métodos baseados em metaheurísticas

A determinação de soluções ótimas é um desafio intratável para muitos problemas de otimização de processos de relevância industrial e científica. Na prática, algoritmos heurísticos ou metaheurísticos têm sido empregados para obter soluções de boa qualidade. As metaheurísticas compõem uma família de técnicas de otimização aproximadas que têm ganhado considerável popularidade ao longo das últimas décadas. Estas têm sido amplamente adotadas na ciência e na engenharia devido à capacidade de fornecer soluções suficientemente aproximadas para resolver problemas complexos em um tempo finito e razoável. Esse fato tem impulsionado significativamente o interesse no campo das metaheurísticas. No entanto, ao contrário dos algoritmos de otimização exatos, as metaheurísticas não garantem a obtenção de soluções ótimas. Além disso, diferentemente dos algoritmos de aproximação, as metaheurísticas não estabelecem a proximidade das soluções obtidas em relação às soluções ótimas (Talbi, 2009).

### 3.2.1 Classificação dos algoritmos heurísticos

Na classe de métodos aproximados, é possível distinguir duas subclasses de algoritmos: (i) algoritmos de aproximação e (ii) algoritmos heurísticos. Enquanto a heurística geralmente consegue encontrar soluções razoavelmente boas em um tempo de execução viável, os algoritmos de aproximação podem oferecer soluções de qualidade, mas em um tempo de execução que se torna proibitivo.

O conceito heurístico na resolução de problemas de otimização foi inicialmente proposto por Polya (1945). Heurísticas são técnicas que visam encontrar soluções de boa qualidade para instâncias de problemas de grande porte. Essas abordagens permitem obter um desempenho aceitável com custos razoáveis em uma ampla gama de problemas. É importante notar que, em geral, as heurísticas não fornecem garantias formais de aproximação das soluções obtidas. Nesse sentido, elas podem ser classificadas em duas famílias distintas: (i) heurísticas específicas e (ii) metaheurísticas.

Heurísticas específicas são estruturadas e desenvolvidas com o objetivo de abordar um problema particular ou instância. Em contraste, as metaheurísticas constituem-se como algoritmos de propósito geral, capazes de se aplicarem a praticamente qualquer problema de otimização. Elas representam metodologias abrangentes de nível superior que podem ser empregadas como diretrizes orientadoras na concepção de heurísticas subjacentes, destinadas a solucionar problemas específicos de otimização (Talbi, 2009). A Tabela 1 apresenta as referências de algumas metaheurísticas clássicas, considerando a sua aplicabilidade em otimização ou problemas de aprendizado de máquina.

Tabela 1 - Metaheurísticas clássicas aplicadas em otimização e em aprendizado de máquina.

Nome do algoritmo	Sigla	Referência
Evolutionary Programming	EP	(Fogel, 1962)
Genetic Algorithm	GA	(Holland, 1962; Holland, 1975)
Evolution Strategies	ES	(Rechenberg, 1965; Schwefel, 1965)
Scatter Search	SS	(Glover, 1977)
Simulated Annealing	SA	(Kirkpatrick; Gelatt; Vecchi, 1983; Cerny, 1985)
Artificial Immune Systems	AIS	(Farmer; Packard; Perelson, 1986; Bersini; Varela, 1991)
Smoothing Method	SM	(Glover; McMillan, 1986)
Tabu Search	TS	(Glover, 1986; Hansen, 1986)
Greedy Adaptive Search Procedure	GRASP	(Feo; Resende, 1989)
Coevolutionary Algorithms	CEA	(Hillis, 1990; Husbands; Mill, 1991)
Threshold Accepting	TA	(Dueck; Scheuer, 1990)
Iterated Local Search	ILS	(Martin, 1991)
Ant Colonies Optimization	ACO	(Dorigo, 1992)
Genetic Programming	GP	(Koza, 1992)
Great Deluge	GDA	(Dueck, 1993)
Noisy Method	NM	(Charon; Hudry, 1993)
Cultural Algorithms	CA	(Reynolds, 1994)
Differential Evolution	DE	(PRICE, 1994; Storn; Price, 1995)
Estimation of Distribution Algorithms	EDA	(Baluja, 1994)
Bee Colony	BC	(Seeley, 1995; Yonezawa; Kikuchi, 1996)
Particle Swarm Optimization	PSO	(Kennedy; Eberhart, 1995)
Guided Local Search	GLS	(Voudouris; Tsang, 1995; Voudouris, 1998)
Variable Neighborhood Search	VNS	(Mladenovic, 1995)
Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy	CEMA-ES	(Hansen; Ostermeier, 1996)

Fonte: O autor, 2023.

### 3.2.2 Crêterios necessários em metaheurísticas

Conforme mencionado por [Talbi \(2009\)](#), ao projetar uma metaheurística,   necessário levar em considera o dois critérios contraditórios: (*i*) a explora o do espaço de busca, que garante a diversifica o; e (*ii*) a explora o das melhores solu es encontradas, que representa a intensifica o da busca.

Na fase de diversifica o,   essencial explorar regiões inexploradas do espaço de busca, garantindo uma explora o equitativa de todas as regiões e evitando a concentra o da busca em um número limitado de subregiões. Neste contexto, os algoritmos de busca aleatória representam abordagens extremas em termos de explora o, onde as regiões promissoras são identificadas com base nas melhores solu es obtidas. Por outro lado, na fase de intensifica o, o foco   dado às regiões promissoras, permitindo uma explora o mais profunda dessas áreas específicas com o intuito de encontrar solu es ainda melhores.

### 3.2.3 Classifica o de metaheurísticas

Numerosos critérios de classifica o podem ser empregados para as metaheurísticas. Os mais frequentemente citados na literatura são os seguintes: (*i*) inspira o na natureza, (*ii*) uso de memória, (*iii*) natureza determinística ou estocástica e (*iv*) abordagem de busca baseada em popula o ou individual ([Talbi, 2009](#)). Abaixo, segue uma breve descri o de cada uma dessas classifica es.

- Inspira o na natureza: muitas metaheurísticas são inspiradas por processos naturais como, por exemplo, algoritmos evolutivos e sistemas imunológicos artificiais da biologia; formigas, col nias de abelhas, e otimiza o de enxame de partículas baseada na inteligência de enxames de diferentes espécies (ciências sociais); e recozimento simulado da física.
- Uso de memória: alguns algoritmos metaheurísticos são sem memória; ou seja, nenhuma informa o extraída dinamicamente   usada durante a busca. Alguns representantes desta classe são busca local, GRASP e SA. Enquanto outras metaheurísticas usam uma memória que cont m algumas informa es extraídas *online* durante a busca. Por exemplo, memórias de curto prazo e de longo prazo na busca tabu.
- Determinístico ou estocástico: uma metaheurística determinística resolve um problema de otimiza o tomando decisões determinísticas (por exemplo, busca local e busca tabu), enquanto que, na metaheurística estocástica, algumas regras aleatórias são aplicadas durante a busca (em geral, recozimento simulado e algoritmos evolutivos). Em algoritmos determinísticos, a mesma soluço inicial levará sempre   mesma

solução final, enquanto que em metaheurísticas estocásticas, diferentes soluções finais podem ser obtidas da mesma solução inicial. Essa característica deve ser levada em consideração na avaliação de desempenho de algoritmos metaheurísticos.

- Busca baseada em população ou individual: algoritmos baseados em solução única (*e.g.*, busca local e recozimento simulado) manipulam e transformam uma única solução durante a busca, enquanto que em algoritmos baseados em população (*e.g.*, enxame de partículas e algoritmos evolutivos) toda uma população de soluções está envolvida. Essas duas famílias possuem características complementares. Metaheurísticas baseadas em solução única são orientadas para a exploração; elas têm o poder de intensificar a busca em regiões locais. Já metaheurísticas baseadas em população são orientadas para exploração; elas permitem uma melhor diversificação em todo o espaço de busca.

#### 3.2.4 Escolha de parâmetros de controle

A principal vantagem do emprego de metaheurísticas reside em sua capacidade de escapar de ótimos locais e na facilidade de se aplicar hipóteses restritivas na formulação do modelo. Alguns problemas de otimização não podem ser formalizados por meio de uma notação matemática analítica inequívoca. De fato, a função objetivo pode ser tratada como uma caixa preta (Kargupta, 1996). Em uma situação de otimização com caixa preta, não se dispõe de uma formulação analítica clara para o objetivo. Exemplos típicos de problemas de otimização que envolvem cenários de caixa preta são a otimização de forma, a calibração de modelos (físicos, químicos ou biológicos) e a calibração de parâmetros.

Toda metaheurística requer a adaptação de parâmetros de controle para o seu adequado funcionamento. O ajuste desses parâmetros possibilita maior flexibilidade e robustez, embora demande uma inicialização cuidadosa. É importante ressaltar que tais parâmetros exercem significativa influência na eficiência e eficácia do processo de busca. Entretanto, definir antecipadamente a configuração ideal dos parâmetros não é uma tarefa trivial. Os valores mais adequados dos parâmetros estão intrinsecamente vinculados às características do problema em questão, à instância específica a ser tratada e ao tempo de pesquisa que o usuário está disposto a investir na solução do problema. Não existe um conjunto universalmente ótimo de valores de parâmetros aplicável a todas as instâncias de uma determinada metaheurística (Talbi, 2009).

Além disso, conforme mencionado por Talbi (2009), existem duas estratégias distintas para o ajuste de parâmetros em metaheurísticas: (i) a inicialização *offline* do parâmetro (ou meta-otimização) e (ii) a estratégia de ajuste de parâmetro *online*. Na abordagem de inicialização *offline* de parâmetros, os valores de diferentes parâmetros são

fixados antes do início da execução da metaheurística, enquanto que na estratégia *online*, os parâmetros são controlados e atualizados dinamicamente ou de forma adaptativa durante a execução da metaheurística.

### 3.2.5 Visão geral de algoritmos multi-objetivo

Uma distinção significativa entre um método clássico de busca e otimização e um algoritmo evolucionário reside no fato de que, neste último, uma população de soluções é tratada em cada iteração (ou geração). Essa característica, por si só, confere ao algoritmo evolucionário uma vantagem para sua aplicação na resolução de problemas de otimização multi-objetivo.

Um dos objetivos fundamentais de um procedimento de otimização multi-objetivo ideal é a identificação do maior número possível de soluções ótimas de Pareto. Dado que um algoritmo evolucionário funciona com uma população de soluções, é possível capturar uma população de soluções ótimas de Pareto em uma única execução desse algoritmo. Caso isso seja alcançado, o uso repetido de um método de otimização mono-objetivo para obter soluções ótimas de Pareto distintas em cada execução torna-se desnecessário.

A utilização de algoritmos de otimização multi-objetivo também elimina a necessidade de empregar quaisquer parâmetros como vetores de peso, como é comum na estratégia de escalarização mencionada anteriormente. Esses parâmetros são requeridos em algoritmos clássicos de otimização multi-objetivo para converter o problema em um problema de otimização mono-objetivo, favorecendo uma única solução ótima de Pareto. Isso ocorre devido à associação de cada configuração desses vetores a uma solução ótima de Pareto específica em determinados problemas. Ao empregar métodos clássicos para encontrar múltiplas soluções ótimas de Pareto, é necessário selecionar diferentes vetores de peso para possibilitar a resolução novamente do problema de otimização mono-objetivo resultante.

Por outro lado, a abordagem de população empregada pelo algoritmo evolucionário pode ser explorada para enfatizar de maneira equitativa todas as soluções não dominadas presentes em uma população, ao mesmo tempo em que preserva um conjunto diversificado de múltiplas soluções não dominadas. Dessa forma, diversas soluções de alta qualidade podem ser identificadas e retidas dentro da população. Com o decorrer das gerações, esse processo pode levar a população a convergir próxima à fronteira ótima de Pareto, exibindo uma boa dispersão dos pontos representativos (Deb, 2001).

### 3.2.6 Avanço dos algoritmos de otimização multi-objetivo

Desde o ano de 1994, quando o algoritmo NSGA (Non-dominated Sorting Genetic Algorithm) foi inicialmente proposto para alcançar a frente de Pareto em um problema de otimização multi-objetivo (Srinivas; Deb, 1994), têm emergido uma série de algoritmos inteligentes de otimização fundamentados em métodos de dominância de Pareto.

Algoritmos inteligentes têm demonstrado capacidade para resolver problemas de otimização não convexos sem o acoplamento de objetivos, mantendo as características individuais de cada objetivo. Diversas pesquisas foram realizadas em relação aos algoritmos inteligentes de otimização, com o intuito de buscar soluções baseadas na dominância de Pareto para problemas de otimização multi-objetivo (Cui *et al.*, 2017). A Tabela 2 apresenta um resumo das principais variantes dos Algoritmos Genéticos (GA) adaptados para lidar com problemas de otimização multi-objetivo, destacando melhorias significativas alcançadas em suas aplicações.

O conjunto de algoritmos inspirados na biologia pode ser dividido em duas classes principais: (i) algoritmos baseados em evolução e (ii) algoritmos baseados em enxame. Os Algoritmos Genéticos pertencem à classe de técnicas baseadas em evolução, e uma revisão abrangente desses algoritmos pode ser encontrada no estudo de Cui *et al.* (2017).

Ainda dentro da classe dos algoritmos baseados em evolução, é relevante enfatizar as variantes do algoritmo Differential Evolution (DE) que foram desenvolvidas com o objetivo de possibilitar sua aplicação na otimização multi-objetivo. Nesse contexto, destacam-se os algoritmos Multiobjective Differential Evolution (MODE), originalmente proposto por Babu, Chakole e Mubeen (2005), e o Multi-objective SaDE (MOSaDE), proposto por Huang *et al.* (2009).

Na classe dos algoritmos baseados em enxame, destaca-se a relevância das variantes do método Particle Swarm Optimization (PSO), originalmente proposto no trabalho de Eberhart e Kennedy (1995). Lalwani *et al.* (2013) conduziu uma extensa investigação sobre as principais variações deste algoritmo com aplicações na otimização multi-objetivo. A Tabela 3 apresenta uma lista contendo algumas das suas principais variações.

### 3.2.7 Motivação para encontrar soluções ótimas de Pareto diversificadas

Do ponto de vista prático, é preciso apenas uma solução a ser implementada, mesmo obtendo várias soluções ótimas de Pareto. Portanto, a verdadeira questão é qual dessas múltiplas soluções é a de interesse. Esta pode não ser uma pergunta difícil de se responder na presença de um conjunto de possíveis soluções (*trade-off*) obtidas mas, ainda assim, é difícil respondê-la na ausência de qualquer conhecimento que forneça as bases para uma escolha razoável. Esta é precisamente a dificuldade a ser enfrentada ao se

Tabela 2 - Importantes desenvolvimentos de algoritmos genéticos.

Nome do algoritmo	Sigla	Referência
Vector-Evaluated Genetic Algorithm	VEGA	(Schaffer, 1985)
Multiobjective Genetic Algorithm	MOGA	(Fonseca; Fleming, 1993)
Non-dominated Sorting Genetic Algorithm	NSGA	(Srinivas; Deb, 1994)
Niched Pareto Genetic Algorithm	NPGA	(Horn; Nafpliotis; Goldberg, 1994)
Strength Pareto Evolutionary Algorithm	SPEA	(Zitzler; Thiele, 1999)
Pareto Archived Evolution Strategy	PAES	(Knowles; Corne, 2000)
Pareto Envelope-based Selection Algorithm	PESA	(Corne; Knowles; Oates, 2000)
Pareto Envelope-based Selection Algorithm II	PESA-II	(Corne <i>et al.</i> , 2001)
Niched Pareto Genetic Algorithm II	NPGA-II	(Erickson; Mayer; Horn, 2001)
Micro Genetic Algorithms	Micro-GA	(Coello; Pulido, 2001)
Strength Pareto Evolutionary Algorithm 2	SPEA2	(Zitzler; Laumanns; Thiele, 2001)
Non-dominated Sorting Genetic Algorithm II	NSGA-II	(Deb <i>et al.</i> , 2002)

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 3 - Variações do método PSO para aplicações na otimização-multiobjetivo.

Nome do algoritmo	Sigla	Referência
Multi-objective Particle Swarm Optimization	MOPSO	(Moore; Chapman, 1999)
Accelerated Multi-objective Particle Swarm Optimization	AMOPSO	(Bilil; Ellaia; Maaroufi, 2012)
Bare-bones Multi-objective Particle Swarm Optimization	BB-MOPSO	(Zhang; Gong; Ding, 2012)
Learning Automata based Particle Swarm Optimization	LAPSO	(Yousefi <i>et al.</i> , 2015)

Fonte: O autor, 2023.

utilizar um método clássico. Em geral, é mais apropriado, portanto, encontrar primeiro um conjunto de soluções ótimas de Pareto e depois escolher uma solução do conjunto usando algumas outras informações ou considerações de nível superior (Deb, 2001).

A seguir, será apresentada uma metaheurística populacional, o algoritmo genético de ordenamento não dominado (NSGA-II), que tem a capacidade de aproximar o conjunto ótimo de Pareto para os problemas de interesse deste trabalho.

### 3.3 Algoritmo genético de ordenamento não dominado (NSGA-II)

O algoritmo genético de ordenamento não dominado (NSGA), proposto inicialmente por Srinivas e Deb (1994), foi um dos primeiros algoritmos evolucionários desenvolvidos. Entretanto, o algoritmo NSGA tem sido alvo de principais críticas, incluindo: (i) alta complexidade computacional associada ao processo de ordenamento não dominado; (ii) ausência de elitismo; e (iii) a necessidade de especificar um parâmetro de compartilhamento  $\sigma_{share}$ . A fim de abordar essas críticas, Deb *et al.* (2002) propôs uma versão aperfeiçoada do algoritmo NSGA, conhecida como NSGA-II. O NSGA-II apresenta melhorias para mitigar os desafios apontados anteriormente e tem como objetivo aprimorar o desempenho da abordagem original.

No algoritmo NSGA-II, a população filha  $Q_t$  é obtida por meio da população pai  $P_t$  (descendência). No entanto, em vez de simplesmente encontrar a frente de Pareto não-dominada  $Q_t$ , primeiro as duas populações são combinadas para formar a população  $R_t$  com um tamanho de  $2N$ , onde  $N$  representa o tamanho da população. Em seguida, um procedimento de ordenamento não dominado é aplicado para classificar toda a população  $R_t$ . Embora esse procedimento exija mais esforço computacional em comparação com a execução de um ordenamento não dominado apenas em  $Q_t$ , ele permite a verificação de não dominação global entre as soluções descendentes e parentais. Após a conclusão do ordenamento não dominado, a nova população  $Q_t$  é preenchida com soluções provenientes de diferentes frentes não dominadas, uma de cada vez. Esse processo contribui para a formação de uma população diversificada e eficiente para a próxima geração do algoritmo.

O preenchimento da população inicia-se pela melhor frente não dominada e prossegue com a inclusão de soluções da segunda frente não dominada, seguida pela terceira frente não dominada e assim por diante. Como a população total  $R_t$  possui tamanho de  $2N$ , nem todas as frentes podem ser acomodadas nos  $N$  slots disponíveis na nova população  $Q_t$ . Consequentemente, as frentes que não podem ser completamente acomodadas são excluídas da nova população. Durante o processo de inclusão, ao considerar a última frente disponível, é possível que haja mais soluções nessa frente do que slots restantes na nova população. Nesse caso, somente as melhores soluções da última frente serão incluídas, de forma a preencher a nova população  $Q_t$  até sua capacidade máxima,

garantindo assim um conjunto final de soluções diversificadas e não dominadas.

Em vez de descartar arbitrariamente alguns membros da última frente, uma abordagem mais adequada seria utilizar uma estratégia de *niching* para selecionar os membros dessa frente que residem na região menos populosa. Essa estratégia de *niching* não afeta significativamente os procedimentos do algoritmo, especialmente nos estágios iniciais de evolução. Isso ocorre porque, desde as fases iniciais, a população combinada geralmente apresenta várias frentes não dominadas. É provável que soluções de alta qualidade de várias frentes não dominadas já estejam inclusas na nova população, mesmo antes de alcançar sua capacidade máxima  $N$ .

Posteriormente, a escolha específica das soluções para preencher a população se torna menos relevante. No entanto, nos estágios finais da simulação, é provável que a maioria das soluções residam na melhor frente não dominada da população. Além disso, na população combinada  $R_t$  de tamanho  $2N$ , é provável que o número de soluções na primeira frente não dominada exceda  $N$ . Nesse contexto, o algoritmo assegura que a estratégia de *niching* selecionará um conjunto diversificado de soluções a partir desse conjunto. À medida que toda a população converge em direção à frente ótima de Pareto, a continuação desse algoritmo garantirá uma melhor distribuição entre as soluções.

### 3.3.1 Descrição do algoritmo NSGA-II

A seguir, será apresentado o algoritmo NSGA-II em formato passo a passo. Inicialmente, é criada uma população aleatória  $P_0$ . Em seguida, essa população é ordenada em diferentes níveis de não dominação, atribuindo a cada solução um *fitness* correspondente ao seu nível de não dominação (onde 1 representa o melhor nível). Nessa abordagem, assume-se a minimização do *fitness*. Os operadores de seleção binária (juntamente com um operador de torneio populacional, que será descrito posteriormente), recombinação e mutação são utilizados para criar uma população descendente  $Q_0$  com tamanho  $N$ . O procedimento do algoritmo NSGA-II é detalhado a seguir:

- Passo 1: Combine as populações de pais e filhos e crie  $R_t = P_t \cup Q_t$ . Faça um ordenamento não dominado para  $R_t$  e identifique diferentes frentes  $\mathcal{F}_i$ ,  $i = 1, 2, \dots$
- Passo 2: Defina a nova população  $P_{t+1} = \emptyset$ . Defina um contador  $i = 1$ . Até  $|P_{t+1}| + |\mathcal{F}_i| < N$ , faça  $P_{t+1} = P_{t+1} \cup \mathcal{F}_i$  e  $i = i + 1$ .
- Passo 3: Execute o procedimento *crowding-sort* ( $\mathcal{F}_i <_c$ , descrito na próxima subseção) e inclua as soluções mais dispersadas  $N - |P_{t+1}|$  pelo uso dos valores de distância de aglomeração no  $\mathcal{F}_i$  ordenado para  $P_{t+1}$ .
- Passo 4: Crie a população descendente  $Q_{t+1}$  a partir de  $P_{t+1}$  pelo uso dos operadores

da seleção de torneio aglomerado, de cruzamento e de mutação.

No passo 3, procede-se com o ordenamento de aglomeração das soluções pertencentes à frente  $i$ , que é a última frente que não pode ser totalmente acomodada. Esse ordenamento é realizado por meio da aplicação de uma métrica de distância de aglomeração, a qual será elucidada em detalhes a seguir. A população é então organizada em uma ordem decrescente com base na magnitude dos valores de distância de aglomeração atribuídos a cada solução. No passo 4, emprega-se um operador de seleção de torneio de aglomeração, o qual também utiliza a distância de aglomeração como critério de seleção.

É relevante ressaltar que a ordenação não dominada no passo 1 e o preenchimento da população  $P_{t+1}$  podem ser realizados de forma simultânea. Dessa maneira, sempre que uma frente não dominada for identificada, o tamanho dessa frente poderá ser utilizado para determinar se ela pode ser totalmente incorporada à nova população. Caso a sua inclusão não seja viável, não haverá necessidade de realizar qualquer outra ordenação adicional. Essa abordagem contribui significativamente para a redução do tempo de execução.

### 3.3.2 Operador de torneio de seleção aglomerado

O operador de comparação lotado  $<_c$  tem a finalidade de comparar duas soluções e determinar o vencedor do torneio. Supõe-se que cada solução  $i$  possui dois atributos: (i) uma classificação de não dominação  $r_i$  na população; e (ii) uma distância de aglomeração local ( $d_i$ ) em relação à população (a qual será explicada na próxima subseção).

A distância de aglomeração  $d_i$  associada a uma solução  $i$  corresponde a uma medida do espaço de busca em torno de  $i$  que não está ocupado por nenhuma outra solução presente na população. A partir desses dois atributos, é possível estabelecer a definição do operador de torneio de seleção de aglomeração.

Uma solução  $i$  é declarada vencedora em um torneio com outra solução  $j$  caso alguma das seguintes condições seja verdadeira: (i) se a solução  $i$  possuir um *rank* superior, ou seja,  $r_i < r_j$ ; (ii) se ambas as soluções tiverem a mesma classificação, mas a solução  $i$  apresentar uma distância de aglomeração superior à solução  $j$ , ou seja,  $r_i = r_j$  e  $d_i > d_j$ .

A primeira condição mencionada assegura que a solução selecionada pertença a uma frente não dominada superior. A segunda condição resolve empates no caso de ambas as soluções estarem na mesma frente não dominada, ao considerar suas distâncias de aglomeração. Portanto, a solução com menor aglomeração (apresentando uma distância de aglomeração  $d_i$  maior) é escolhida como vencedora.

### 3.3.3 Cálculo da distância de aglomeração

Para obter uma estimativa da densidade de soluções em torno de uma solução específica  $i$  na população, procedemos calculando a distância média entre duas soluções em ambos os lados da solução  $i$  em relação a cada um dos objetivos. Essa quantidade, denotada como  $d_i$ , representa uma estimativa do perímetro do cuboide formado pela inclusão dos vizinhos mais próximos como vértices (esse conceito é referido como distância de aglomeração). O algoritmo a seguir é empregado para calcular a distância de aglomeração de cada ponto presente no conjunto  $\mathcal{F}$ .

- Passo 1: Chame o número de soluções em  $\mathcal{F}$  como  $l = |\mathcal{F}|$ . Para cada  $i$  no conjunto, primeiro atribua  $d_i = 0$ .
- Passo 2: Para cada função objetivo  $m = 1, 2, \dots, M$ , ordene o conjunto na pior ordem de  $f_m$  ou encontre os índices ordenados do vetor de  $I_m = \text{sort}(f_m, >)$ .
- Passo 3: Para  $m = 1, 2, \dots, M$ , atribua uma grande distância às soluções de contorno, ou  $d_{I_1^m} = d_{I_l^m} = \infty$ , e para todas as outras soluções  $j = 2$  até  $(l - 1)$ , atribua:

$$d_{I_j^m} = d_{I_j^m} + \frac{f_m^{(I_{j+1}^m)} - f_m^{(I_{j-1}^m)}}{f_m^{\max} - f_m^{\min}}$$

O índice  $I_j$  refere-se ao índice da solução do  $j$ -ésimo membro da lista ordenada. Desse modo, para qualquer objetivo,  $I_1$  e  $I_l$  representam os valores mais baixos e mais altos da função objetivo, respectivamente. O segundo termo do lado direito da equação anterior é a diferença nos valores da função objetivo entre duas soluções vizinhas, posicionadas em ambos os lados da solução  $I_j$ . Portanto, essa métrica denota a metade do perímetro do cuboide que envolve as soluções vizinhas mais próximas, colocadas nos vértices desse cuboide.

É relevante observar que, para qualquer solução  $i$ , as soluções adjacentes  $(i + 1)$  e  $(i - 1)$  não necessariamente precisam ser vizinhas em todos os objetivos, principalmente quando o número de objetivos  $M$  é maior ou igual a três. Os parâmetros  $f_m^{\max}$  e  $f_m^{\min}$  podem ser estabelecidos como os valores máximo e mínimo da população da  $m$ -ésima função objetivo.

## 4 CONTROLE ÓTIMO

O problema de projeto de um sistema pode ter início com a apresentação de uma declaração, por vezes imprecisa, de uma tarefa a ser realizada por um processo físico existente ou a ser construído. Essa declaração de tarefa compreende dois elementos essenciais: (i) um conjunto de metas ou objetivos que descrevem de forma abrangente o desempenho desejado do processo físico; e (ii) um conjunto de restrições que representam as limitações inerentes à física da situação ou que são impostas artificialmente. Esses elementos são considerados componentes fundamentais da definição de um problema de projeto de sistema. A concepção de um sistema que alcance os objetivos desejados e que esteja em conformidade com as restrições impostas constitui, essencialmente, o cerne do problema de projeto de sistemas.

Uma vez que o problema de projeto do sistema tenha sido formulado em termos de um modelo matemático, é possível empreender a busca por um projeto que represente a solução para a versão matemática do problema em questão. Nesse contexto, a simulação das relações matemáticas em um computador desempenha, frequentemente, um papel fundamental na busca por uma solução adequada. O *design* resultante proporcionará uma visão sobre o número de interconexões necessárias, os tipos de cálculos a serem executados e a descrição matemática dos subsistemas requeridos.

Após a derivação das relações matemáticas que especificam o sistema global, é comum que simulações dessas relações sejam realizadas, visando obter *insights* valiosos sobre a operação do sistema e testar o comportamento do modelo em condições ideais. Essas simulações permitem avaliar se a formulação matemática resultará em uma representação adequada do sistema físico, além de permitir a análise da sensibilidade do modelo diante de variações nos parâmetros e perturbações imprevisíveis. Dessa forma, conclusões fundamentadas podem ser obtidas, proporcionando uma avaliação prévia do desempenho do sistema e de suas características sob diferentes cenários (Athans; Falb, 2007).

### 4.1 O problema de controle

Um tipo específico de problema de projeto de sistema é o controle. Os elementos fundamentais do problema de controle são: (i) um modelo matemático que descreva o sistema a ser controlado; (ii) uma saída desejada do sistema; (iii) um conjunto de entradas admissíveis ou controles; e (iv) uma função de desempenho ou custo que avalia a eficácia de uma determinada ação de controle. Esses elementos constituem os principais componentes do problema de controle e são essenciais para o desenvolvimento de estratégias e algoritmos de controle eficientes.

O modelo matemático que representa o sistema físico é composto por um conjunto de relações que descrevem a resposta do sistema diante de diferentes entradas. Essas relações incorporam restrições fundamentadas na situação física em consideração. Ao realizar a tradução do problema de projeto para um problema de controle, a tarefa de descrever o comportamento físico desejado utilizando termos matemáticos torna-se um desafio. Frequentemente, o objetivo do sistema é convertido em um requisito específico na saída deste. Essa abordagem busca estabelecer uma relação clara entre os requisitos de desempenho desejados e as características matemáticas do sistema a ser controlado.

Os sinais de controle em sistemas físicos são comumente adquiridos de dispositivos que possuem uma capacidade limitada de fornecer força ou energia, o que impõe restrições às entradas do sistema. Essas restrições resultam em um conjunto de entradas admissíveis, também conhecidas como sinais de controle. É importante ressaltar que, frequentemente, há diversas entradas admissíveis que possam levar à obtenção do objetivo desejado. Nesse sentido, busca-se determinar uma medida de desempenho ou custo de controle, a fim de selecionar a melhor entrada dentre as opções disponíveis. Essa medida de desempenho ou custo permite avaliar e comparar as diferentes entradas, auxiliando na escolha daquela que melhor atenda aos critérios de otimização estabelecidos (Athans; Falb, 2007).

## 4.2 Formulação do problema de controle ótimo

O objetivo da teoria de controle ótimo é determinar os sinais de controle que farão com que um processo satisfaça as restrições e, ao mesmo tempo, minimizar (ou maximizar) algum critério de desempenho. Primeiramente, é considerada a questão da formulação do problema, para então prosseguir com uma declaração matemática mais explícita do problema de controle ótimo.

### 4.2.1 O modelo matemático de controle

A modelagem de qualquer problema de controle não é uma tarefa trivial. O objetivo reside na obtenção da descrição matemática mais simples possível que seja capaz de prever a resposta do sistema físico frente a todas as entradas. A discussão aqui será restrita a sistemas descritos por equações diferenciais ordinárias (na forma de variável de estado). Desta forma, se  $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$  são as variáveis de estado (ou simplesmente estados) do processo no tempo  $t$ , e  $u_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t)$  são as entradas de controle no tempo  $t$ , então o sistema pode ser descrito por  $n$  equações diferenciais de primeira ordem, como segue

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1(t) &= a_1(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t), t) \\
\dot{x}_2(t) &= a_2(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t), t) \\
&\vdots \\
\dot{x}_n(t) &= a_n(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t), t).
\end{aligned}$$

Também é possível definir  $\mathbf{x}(t) \triangleq (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$  como o vetor de estado do sistema, enquanto  $\mathbf{u}(t) \triangleq (u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t))^T$  é o vetor de controle. Assim, as equações de estado podem ser escritas na seguinte forma vetorizada

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{a}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t). \quad (12)$$

Antes de iniciar a discussão sobre as restrições físicas, são consideradas duas definições que serão úteis nesta análise. Considerando que o sistema possa ser descrito pela Equação (12) para  $t \in [t_0, t_f]$ , temos que: (i) um histórico de valores de entrada de controle durante o intervalo  $[t_0, t_1]$  é denotado por  $\mathbf{u}$  e é chamado de histórico de controle, ou simplesmente de controle; e (ii) um histórico de valores de estado no intervalo  $[t_0, t_f]$  é chamado de trajetória de estado e é denotado por  $\mathbf{x}$ . Aqui, os termos história, curva, função e trajetória são usados de forma intercambiável (Kirk, 2004).

#### 4.2.2 Restrições físicas

Após ter selecionado o modelo matemático, é preciso definir as restrições físicas por trás dos valores das variáveis de estado e de controle. Complementando as duas definições da seção anterior, pode-se definir que um histórico de controle que satisfaça as restrições de controle durante o intervalo de tempo inteiro  $[t_0, t_f]$  seja chamado de controle admissível. Ao denotar o conjunto de controles admissíveis por  $\mathbf{U}$ , a notação  $\mathbf{u} \in \mathbf{U}$  significa que o histórico de controle  $\mathbf{u}$  é admissível.

Uma trajetória de estado que satisfaça as restrições de variável de estado durante todo o intervalo de tempo  $[t_0, t_f]$  é chamado de trajetória admissível. O conjunto de trajetórias de estado admissíveis será denotado por  $\mathbf{X}$ , e  $\mathbf{x} \in \mathbf{X}$  significa que a trajetória  $\mathbf{x}$  é admissível. Em geral, o estado final de um sistema deverá estar em uma região especificada  $S$  da dimensão  $(n + 1)$  do espaço de tempo-estado. Pode-se referir a  $S$  como o conjunto alvo. Se o estado final e o tempo final são fixados, então  $S$  é um ponto. A admissibilidade é um conceito importante, porque reduz a faixa de valores que podem ser assumidos pelos estados e controles. Ao invés de considerar todas as históricas de

controle e suas trajetórias para ver quais são as melhores (de acordo com algum critério), investigamos apenas aquelas trajetórias e controles que são admissíveis (Kirk, 2004).

#### 4.2.3 Medida de desempenho

Para avaliar quantitativamente o desempenho de um sistema, é preciso selecionar uma medida de desempenho, pois um controle ótimo é definido como uma metodologia que minimize (ou maximize) esta medida. Em certos casos, a declaração do problema pode indicar claramente o que deve ser selecionado para uma medida de desempenho, enquanto que em outros problemas esta seleção é uma questão subjetiva. Por exemplo, a instrução “transfira o sistema do ponto A para o ponto B o mais rápido possível”, indica claramente que o tempo decorrido é a medida de desempenho a ser minimizada. Por outro lado, a declaração “Mantenha a posição e a velocidade do sistema próximas de zero com o menor gasto de energia possível”, não sugere instantaneamente uma medida de desempenho única. Em tais problemas, deve-se tentar várias medidas de desempenho antes de selecionar uma que produza o que seja considerado ótimo.

Para as definições que se seguirão, é assumido que o desempenho de um sistema é avaliado por uma medida da forma

$$J = h(\mathbf{X}(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} g(\mathbf{X}(t), \mathbf{u}(t), t) dt, \quad (13)$$

onde  $t_0$  e  $t_f$  são os tempos inicial e final, e  $h$  e  $g$  são funções escalares. O tempo final  $t_f$  pode ser especificado ou ser livre, dependendo da declaração do problema.

Partindo do estado inicial  $x(t_0) = x_0$ , a aplicação de um sinal de controle  $u(t)$ , para  $t \in [t_0, t_f]$ , faz com que um sistema siga alguma trajetória de estado, e a medida de desempenho atribui um único número real para cada trajetória do sistema (Kirk, 2004).

#### 4.2.4 O problema de controle ótimo

A teoria desenvolvida nas seções subsequentes visa resolver o problema de encontrar um controle admissível  $\mathbf{u}^*$  que faça com que o sistema dado pela Equação (12) siga uma trajetória admissível  $\mathbf{x}^*$  que minimize a medida de desempenho dada pela Equação (13). Aqui,  $\mathbf{u}^*$  é chamado de controle ótimo, enquanto  $\mathbf{x}^*$  é denominado trajetória ótima.

Infelizmente, não é possível saber com antecedência se um controle ótimo existe. Isto é, a tarefa de encontrar um controle que seja admissível e que faça com que o sistema siga uma trajetória é impossível em certos problemas. Como os teoremas de existência

são escassos, é preciso, na maioria dos casos, tentar encontrar um controle ideal em vez de tentar provar sua existência. Mesmo que exista um controle ótimo, este pode não ser único. Controles ótimos não únicos podem complicar procedimentos computacionais, mas eles permitem a possibilidade de escolher entre várias configurações do controlador. Isso certamente é útil, pois é possível considerar outros fatores, como custo, tamanho, confiabilidade, dentre outros, que podem não ter sido incluídos na medida de desempenho.

Quando é dito que  $\mathbf{u}^*$  faz com que a medida de desempenho seja minimizada, isso significa que

$$\begin{aligned} \mathbf{J}^* &\triangleq h(\mathbf{X}^*(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} g(\mathbf{X}^*(t), \mathbf{u}^*(t), t) dt \\ &\geq h(\mathbf{X}(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} g(\mathbf{X}(t), \mathbf{u}(t), t) dt \end{aligned}$$

para todo  $\mathbf{u} \in \mathbf{U}$ , o que faz que  $\mathbf{x} \in \mathbf{X}$ . A desigualdade acima afirma que um controle ótimo e sua trajetória fazem com que a medida de desempenho tenha um valor menor que (ou talvez igual) a medida de desempenho para qualquer outro controle admissível e trajetória.

Portanto, é possível afirmar que o objetivo é a obtenção do mínimo global ou mínimo absoluto de  $\mathbf{J}$ , e não apenas seus mínimos locais. Todavia, sabe-se que a maneira de encontrar o mínimo global é pela determinação de todos os mínimos locais, para então possibilitar a escolha (um ou mais) que produza o menor valor para a medida de desempenho (Kirk, 2004).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Definição dos valores numéricos dos parâmetros do modelo de Stepanova para dois tipos de câncer

Para a realização das simulações neste trabalho, são considerados dois conjuntos de dados, em que cada um representa uma dinâmica específica para o modelo de Stepanova (1979), descrito pela Equação 8. Desta forma, será possível realizar as simulações considerando dois tipos específicos de câncer, sendo esta variabilidade de grande importância para podermos verificar *in silico* a capacidade da determinação da administração ótima dos medicamentos de imunoterapia e quimioterapia em distintos casos clínicos. Nesta seção, os resultados apresentados também podem ser gerados pelo modelo de D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012), formulado pela Equação 10, considerando o sistema não controlado (*i.e.*,  $u = 0$  e  $v = 0$ ).

A Tabela 4 contém as definições dos parâmetros do modelo e seus respectivos valores numéricos, que são amplamente utilizados na literatura, tanto para o conjunto 1 de dados (D’Onofrio; Ledzewicz; Schättler, 2012; Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2012; Ledzewicz; Mosalman; Schättler, 2013; Pacheco, 2016; Sharifi; Ozgoli; Ramezani, 2017), quanto para o conjunto 2 (Moussa; Fiacchini; Alamir, 2019; Moussa; Fiacchini; Alamir, 2020; Moussa; Fiacchini; Alamir, 2021; Moussa; Fiacchini; Alamir, 2022).

Os valores numéricos considerados para os parâmetros do primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1) são definidos por  $\alpha = 0,1181$ ,  $\beta = 0,00264$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\delta = 0,37451$ ,  $\mu_C = 0,5618$ ,  $\mu_I = 0,00484$  e  $x_\infty = 780$ . Os parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  são obtidos diretamente do artigo de Kuznetsov *et al.* (1994), onde os parâmetros foram estimados com base em dados experimentais *in vivo* para B-linfoma BCL1 no baço de camundongos. Neste mesmo artigo, um termo logístico clássico é usado para o crescimento do câncer e, portanto, foi preciso ajustar o restante dos parâmetros para contabilizar o crescimento Gompertziano por meio do ajuste linear de dados (Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2012). Além disso, a forma funcional  $(x - \beta x^2)y$  usada no modelo de Stepanova é uma expansão quadrática do termo usado em Kuznetsov *et al.* (1994).

Os valores dos parâmetros para o segundo conjunto de dados (câncer tipo 2) são expressos por  $\alpha = 0,0827$ ,  $\beta = 0,0040$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\delta = 0,1873$ ,  $\mu_C = 1,0078$ ,  $\mu_I = 0,0029$  e  $x_\infty = 780$ . É possível notar que, em comparação com conjunto 1, os valores de alguns parâmetros foram ligeiramente alterados. De acordo com Moussa, Fiacchini e Alamir (2021), o domínio de atração do sistema modelado pelo conjunto anterior de dados para o sistema não controlado (para  $u = 0$  e  $v = 0$ ) pode se apresentar irrealisticamente grande. Desta forma, o segundo conjunto de dados permite resolver um dado problema de forma mais razoável e realista do ponto de vista prático. Além disso, neste trabalho, o foco é

Tabela 4 - Valores numéricos das variáveis e dos parâmetros utilizados nas simulações.

Símbolo	Interpretação	Conjunto 1	Conjunto 2	Dimensão
$x$	Volume do tumor	—	—	$10^6$ células
$x_0$	Valor inicial para $x$	600	600	$10^6$ células
$y$	Densidade de células imunocompetentes	—	—	—
$y_0$	Valor inicial para $y$	0,10	0,10	—
$\alpha$	Taxa de influxo	0,1181	0,0827	1/dia
$\beta$	Limite para supressão do tumor	0,00264	0,0040	—
$\gamma$	Taxa de interação	1	1	$10^7$ células/dia
$\delta$	Taxa de morte	0,37451	0,1873	1/dia
$\mu_C$	Parâmetro de crescimento do tumor	0,5599	1,0078	$10^7$ células/dia
$\mu_I$	Taxa de proliferação de estímulo tumoral	0,00484	0,0029	$10^7$ células/dia
$x_\infty$	Capacidade de carga fixa	780	780	$10^6$ células
$k_x$	Parâmetro de morte da quimioterapia	1	1	$10^7$ células/dia
$k_y$	Taxa de proliferação de células imune	0,1	0,1	—

Fonte: O autor, 2023.

dados na avaliação de uma metodologia que pode ser aplicável para diferentes tipos de câncer.

Conforme apresentado no início deste trabalho, o sistema imunológico é um sistema biológico complexo e o comportamento do câncer *in vivo* nem sempre corresponde ao observado em investigações experimentais *in vitro*. Isso dificulta a disponibilidade de dados experimentais válidos na literatura e reforça a necessidade do uso de modelos matemáticos e computacionais para modelar as interações imune-tumorais, auxiliando na avaliação de características importantes desses sistemas. Deste modo, a simulação de diferentes abordagens de tratamento através de simulações *in silico* continua sendo um grande desafio.

## 5.2 Obtenção dos perfis dinâmicos e retratos de fase do modelo para auxílio na determinação da administração ótima de medicamentos

No campo da ciência e da tecnologia, diversos fenômenos físicos, químicos e biológicos são tipicamente modelados por equações diferenciais não-lineares. Tais equações, em muitos casos, são difíceis ou impraticáveis de serem resolvidas analiticamente. Este é o caso do modelo de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) discutido neste trabalho (vide Equação 10). No entanto, métodos analíticos aproximados para obter soluções precisas ganharam muita importância nos últimos anos ([Tian; Feng, 2022](#)).

Um dos métodos mais populares com tamanho de passo constante é o método Runge-Kutta de quarta ordem (RK4). De forma razoável, o método Runge-Kutta pode obter a precisão de uma aproximação da Série de Taylor sem a necessidade de cálculos de derivadas mais altas ([Prince; Dormand, 1981](#); [Albrecht, 1996](#)). Este método pode ser considerado a forma básica de outros métodos. No entanto, em termos de estimativa de erro, o método de uma etapa com tamanho de passo adaptativo, como o método Runge-Kutta-Fehlberg (RKF) ([Fehlberg, 1969](#)), fornece melhor estimativa de erro do que o método de uma etapa com tamanho de passo constante.

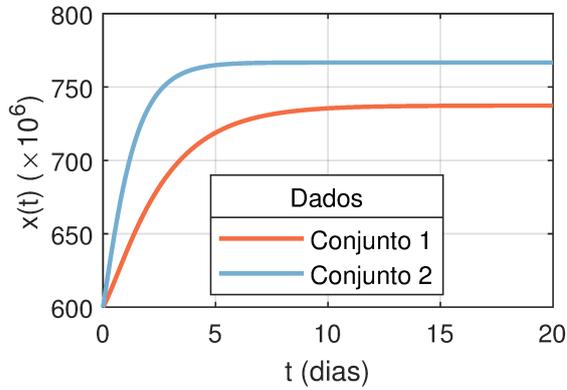
O método Runge-Kutta-Fehlberg é um método derivado do cálculo de dois métodos Runge-Kutta de ordem diferente. Ao subtrair os resultados um do outro, obtém-se uma estimativa do erro. O método de algoritmo de uma etapa com tamanho de passo adaptativo organiza automaticamente o tamanho do passo como uma recomposição dos erros de truncamento de cálculo. Este método tem mostrado resultados confiáveis no caso de modelos não lineares e, portanto, sua aplicação é encontrada em uma ampla gama de problemas determinísticos e estocásticos, lineares e não lineares. Por estes motivos, o RKF é o método numérico adotado para resolver o modelo de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) deste ponto em diante.

A Figura 6 apresenta os perfis dinâmicos da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras considerando o modelo de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) não controlado, para os dois conjuntos de dados presentes na Tabela 4. Nota-se, pela análise das Figuras 6a e 6b, que o tumor cresce o suficiente para atingir um estado de equilíbrio maligno, caso a evolução ocorra na ausência de qualquer tratamento, acompanhado de uma considerável redução da densidade de células imunocompetentes. Isto ocorre nos dois tipos de câncer em estudo. Por meio da Figura 6c é possível observar que existe uma forte correlação entre a quantidade de células cancerígenas  $x$  e a densidade de células efetoras  $y$ , para ambos os conjuntos de dados, no qual cada um representa um tipo específico de câncer.

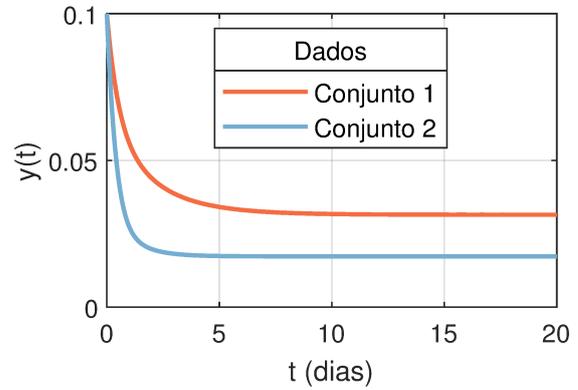
Pela análise destas figuras chega-se à conclusão de que no modelo em questão há a existência de objetivos conflitantes no problema de administração conjunta dos medicamentos dos tratamentos de imunoterapia e quimioterapia. Isso se deve ao interesse que

Figura 6 - Perfis da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras para o sistema não controlado para os dois tipos de câncer.

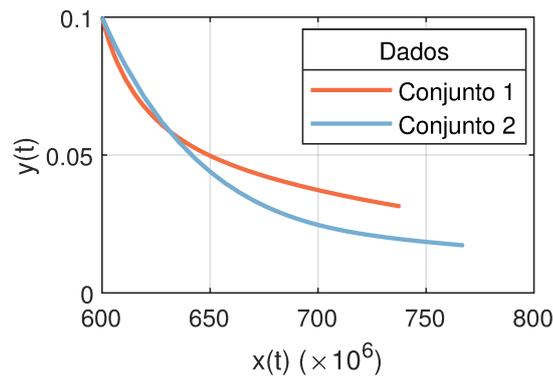
(a) Evolução temporal da quantidade de células cancerígenas  $x$ .



(b) Evolução temporal da densidade de células efetoras  $y$ .



(c) Correlação temporal entre a quantidade de células cancerígenas  $x$  e a densidade de células efetoras  $y$ .



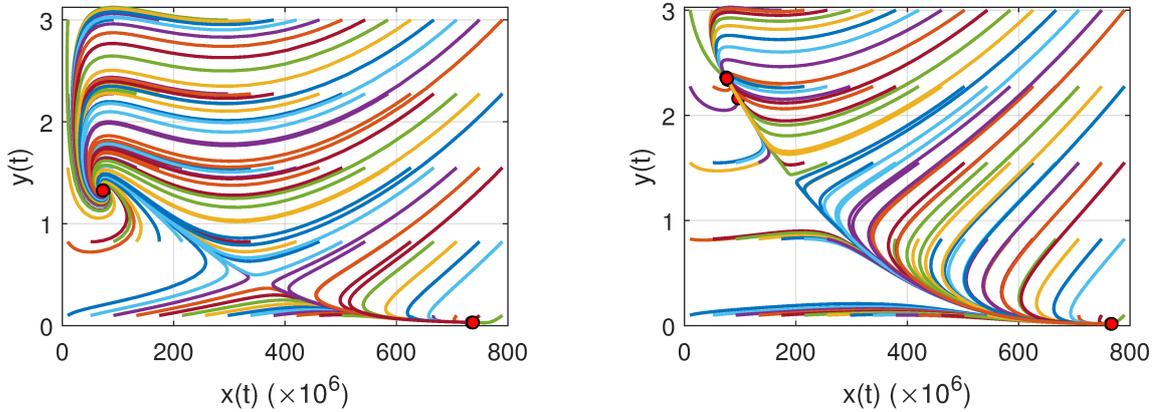
Fonte: O autor, 2023.

reside na redução da quantidade de células cancerígenas ao mesmo tempo em que é necessário evitar o esgotamento da densidade de células imunocompetentes, considerando ainda a menor dosagem possível de medicamentos, para para amenizar os efeitos colaterais do tratamento.

Os retratos de fase do sistema estão presentes na Figura 7. Para gerar estes resultados, os dois conjuntos de dados apresentados na Tabela 4 e diferentes combinações para as condições iniciais  $(x_0; y_0)$  na faixa  $[10 \ 790] \times [0,1 \ 3]$  são considerados. Nas Figuras 7a e 7b é possível observar que existe um ponto de equilíbrio instável cuja variedade estável separa duas regiões de equilíbrio, sendo uma região benigna e a outra uma maligna, onde ocorre o crescimento descontrolado do câncer. Deste modo, o objetivo se torna, por meio de tratamento, deslocar a condição inicial do sistema da região de crescimento descontrolado, que é a região de atração do ponto de equilíbrio maligno (nó), para a região de

Figura 7 - Retrato de fase para o sistema não controlado para os dois tipos de câncer.

(a) Retrato de fase do primeiro conjunto de dados. (b) Retrato de fase do segundo conjunto de dados.



Legenda: No retrato de fase do modelo é possível observar os pontos de equilíbrio locais assintoticamente estáveis (benigno e maligno) e a variedade estável de um ponto de sela intermediário que separa essas regiões de atração.

Fonte: O autor, 2023.

atração do equilíbrio benigno (foco).

Pela análise gráfica fica nítido que o domínio do equilíbrio benigno do primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1) é significativamente maior que o domínio do equilíbrio do segundo conjunto (câncer tipo 2), para o foco assintoticamente estável. Conforme indicado por [Moussa, Fiacchini e Alamir \(2021\)](#) em seu trabalho, o domínio de atração para o primeiro conjunto de dados pode ser irrealisticamente grande. Na Figura 7a, o equilíbrio maligno macroscópico ocorre no ponto  $(x_m; y_m) = (737, 4; 0, 031)$ , enquanto o equilíbrio benigno acontece em  $(x_b; y_b) = (73, 07; 1, 320)$ . Além disso, essas regiões de atração são separadas pela variedade estável de um ponto de sela intermediário em  $(x_s; y_s) = (356, 2; 0, 439)$ . A Figura 7b contém um ponto de equilíbrio maligno macroscópico em  $(x_m; y_m) = (766, 7; 0, 017)$ , enquanto o benigno é  $(x_b; y_b) = (75, 01; 2, 360)$ . Neste caso, as regiões de atração são separadas pela variedade estável de um ponto de sela intermediário em  $(x_s; y_s) = (192, 4; 1, 372)$ .

É relevante destacar o fato de que o desempenho do tratamento é altamente depende das condições iniciais, pois há a coexistência de equilíbrios macro e microscópicos. Os estados iniciais do sistema podem ser estimados com algumas incertezas, antes do projeto dos esquemas de injeção de drogas. O objetivo do tratamento do câncer pode então ser formulado para conduzir as condições iniciais do estado da região de atração do equilíbrio maligno para a região de atração do o equilíbrio benigno.

A relação entre a densidade de células efetoras e o volume de um tumor no tratamento de câncer está relacionada à eficácia da resposta imunológica contra as células

tumorais. A presença de células efetoras, como os linfócitos T citotóxicos (CTLs), no ambiente tumoral, é fundamental para combater o crescimento do câncer. A densidade dessas células efetoras dentro do tumor pode influenciar diretamente a capacidade do sistema imunológico de controlar a progressão do câncer.

Em termos gerais: (i) uma alta densidade de células efetoras, especialmente os CTLs, no microambiente do tumor, é geralmente associada a uma melhor resposta imunológica contra o câncer. Isso significa que há um maior número de células que são capazes de reconhecer e destruir as células cancerígenas. A presença de células efetoras dentro do tumor indica que o sistema imunológico está mais ativo no combate à doença; (ii) o volume do tumor pode afetar a interação entre as células efetoras e as células cancerígenas. Tumores maiores tendem a criar um ambiente mais imunossupressor, onde as células cancerígenas podem secretar substâncias que suprimem a resposta imunológica ou criar uma barreira física que dificulta o acesso das células efetoras ao centro do tumor. Isso pode reduzir a eficácia das células efetoras em atacar e destruir as células cancerígenas.

Portanto, a relação entre a densidade de células efetoras e o volume do tumor é um aspecto crítico a ser considerado no tratamento do câncer. Estratégias que visam aumentar a densidade de células efetoras no tumor, bem como abordagens que buscam diminuir o tamanho do tumor, podem melhorar a eficácia da resposta imunológica e aumentar as chances de controle ou regressão do câncer. É importante notar que essa relação pode variar dependendo do tipo de câncer, do estágio da doença, das características genéticas do paciente e de outros fatores. Portanto, o tratamento do câncer é complexo e requer uma abordagem personalizada e multidisciplinar para otimizar os resultados.

### 5.3 Análise de sensibilidade dos modelos de Stepanova e de d’Onofrio

A análise de sensibilidade é usada principalmente para quantificar e/ou explorar a força das relações entre as entradas e saídas do modelo (Saltelli *et al.*, 2004). Embora a incerteza e a análise de sensibilidade sejam frequentemente realizadas em conjunto, elas servem a propósitos diferentes; a primeira foca na propagação de incerteza das entradas para as saídas (Saltelli; Chan; Scott, 2000), enquanto a última se concentra na influência das entradas nas saídas do modelo, que neste caso são os modelos de Stepanova (1979) e de D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012).

#### 5.3.1 Classificações dos métodos de análise de sensibilidade

A classificação mais conhecida para métodos de análise de sensibilidade é baseada na exploração do espaço dos parâmetros. Quando a análise é realizada variando pa-

râmetros individualmente em uma pequena vizinhança em torno de um ponto base, o método é classificado como local. O procedimento é semelhante ao cálculo numérico de derivadas parciais. Por outro lado, se a análise de sensibilidade é realizada variando simultaneamente todos os parâmetros dentro de suas respectivas faixas de incerteza, o método é classificado como global (Yuan *et al.*, 2015).

Os métodos locais são, em geral, mais eficientes do ponto de vista computacional. No entanto, seus resultados muitas vezes não são confiáveis porque eles são aplicáveis apenas em torno do ponto base e não podem explicar a não linearidade do modelo, a não monotonicidade e as interações entre os parâmetros. Métodos globais de análise de sensibilidade são capazes de superar algumas ou todas as desvantagens de métodos locais (Saltelli; Tarantola; Campolongo, 2000; Saltelli *et al.*, 2008).

Outra forma de classificar os métodos de análise de sensibilidade é baseada na finalidade da aplicação. Alguns métodos de baixo custo computacional, capazes de identificar qualitativamente parâmetros influentes, são categorizados como métodos de triagem ou qualitativos, que são frequentemente usados para reduzir a carga em análises subsequentes do modelo (Campolongo; Cariboni; Saltelli, 2007; Munoz-Carpena; Zajac; Kuo, 2007). Por outro lado, os métodos que quantificam as contribuições de parâmetros individuais com a saída de variância, muitas vezes com elevado custo computacional, são conhecidos como métodos quantitativos.

A terceira forma de classificação dos métodos de análise de sensibilidade é baseada na avaliação de sensibilidade (medida de sensibilidade), que vai desde uma simples inspeção visual de gráficos de entrada versus saída até índices de sensibilidade robustos e sofisticados baseados em variância.

### 5.3.2 Análise de sensibilidade por diferenças finitas: método um por vez

Um dos métodos de análise de sensibilidade mais simples e mais comumente usado se baseia na alteração de um parâmetro por vez (do inglês, *One at a Time* - OAT), enquanto todos os outros parâmetros são mantidos fixos em seus valores base (Nearing; Deer-Ascough; Lafen, 1990; White; Chaubey, 2005). Deste modo, a sensibilidade é medida pela razão da mudança na saída do modelo (resposta) com respeito a um parâmetro individual. A análise de sensibilidade local, com o método OAT, se mostra uma abordagem razoável, considerando que qualquer alteração na saída irá inequivocamente ser devido ao único parâmetro alterado. No entanto, esta abordagem precisa ser usada com cautela, porque, para modelos não lineares, esta medida de sensibilidade depende fortemente no ponto do espaço de parâmetros em que está sendo avaliada, por ser de natureza local (Yuan *et al.*, 2015).

### 5.3.2.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo de Stepanova

Considere o modelo de Stepanova (1979) descrito pela Equação 8, para o qual o vetor saída  $\mathbf{v} = (\mathbf{x}, \mathbf{y})$  é uma função determinística de  $k = 6$  entradas denotadas pelo vetor  $\mathbf{p} = (\alpha, \beta, \gamma, \delta, \mu_C, \mu_I)$ . Para um dado  $\mathbf{p}$ , o modelo pode ser usado para avaliar  $\mathbf{v}$  sem erro; ou seja, duas avaliações de  $\mathbf{v}$  no mesmo  $\mathbf{p}$  são idênticos. Se  $\mathbf{v}$  é pelo menos uma vez diferenciável em relação a cada entrada,  $\partial(\mathbf{v}) = \partial\mathbf{v}/\partial p_i$  é um índice funcional da influência de  $p_i$  em  $\mathbf{v}$ . Por exemplo,  $\partial(\mathbf{v})$  pode ser exatamente ou aproximadamente (i) zero sobre todos os valores de  $\mathbf{p}$ ; (ii) uma constante não nula sobre todos os valores de  $\mathbf{p}$ ; (iii) uma função não constante de  $p_i$ ; ou (iv) uma função não constante de um ou mais  $p_j (j \neq i)$ . Estes correspondem, respectivamente, em situações em que o efeito de  $p_i$  em  $\mathbf{v}$  é dito ser (i) insignificante; (ii) linear e aditivo, (iii) não linear; ou (iv) envolvidos em interações com outras entradas (Morris, 1991).

O papel de um experimento preliminar é determinar, dentro de uma incerteza razoável, quais entradas podem ser consideradas como tendo efeitos que sejam (i) negligenciáveis; (ii) lineares e aditivos; e (iii ou iv) outros. A motivação para combinar (iii) e (iv) é que, se existirem importantes características de não linearidade ou de interação entre parâmetros, um projeto de experimento que seja pequeno em relação ao número de entradas não produzirá informações suficientes para resolver a natureza desses efeitos.

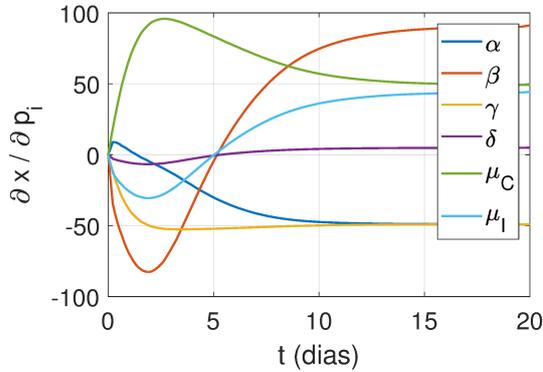
A Figura 8 apresenta de forma gráfica as curvas de sensibilidade do vetor de respostas  $\mathbf{v}$  com relação ao vetor de entradas  $\mathbf{p}$ , tendo como valores base os valores numéricos apresentados na Tabela 4 (conjuntos 1 e 2 de dados) e condições iniciais  $(x_0; y_0) = (600; 0, 1)$ . Os coeficientes de sensibilidade foram calculados por um método de diferenças finitas centradas em torno de cada valor base, com um incremento  $\varepsilon = 0,001$ .

É possível observar que os coeficientes de sensibilidade dos parâmetros calculados para o volume de células cancerígenas  $x$  apresentaram um comportamento não linear nos primeiros dias da simulação, o que demonstra que no início há uma importante relação de não linearidade ou de interação entre os parâmetros. Contudo, a partir de um dado instante de tempo, seus comportamentos se estabilizam num padrão linear, destacando a aditividade dos parâmetros na resposta do modelo. É importante destacar que o modelo com o primeiro conjunto de dados apresentou maiores coeficientes de sensibilidade, quando comparado com o segundo conjunto. Além disso, o intervalo inicial de não linearidade para o primeiro conjunto de dados é significativamente maior, sendo aproximadamente dez dias, contra apenas cinco dias para o segundo conjunto.

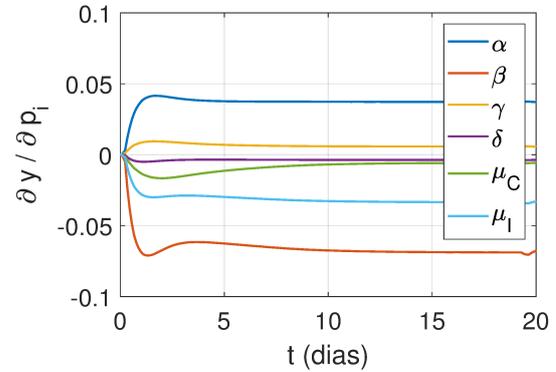
Em relação à densidade de células imunocompetentes  $y$ , o comportamento das curvas dos coeficientes de sensibilidade para os dois conjuntos de dados é praticamente linear desde o início da simulação. Isso indica que não há uma relação forte de não linearidade entre os parâmetros para o cálculo de  $y$ , mas, como vimos, isto ocorre no cálculo de  $x$ . O que pode ser destacado destes resultados é que há uma forte aditividade entre

Figura 8 - Curvas de sensibilidade dos parâmetros do modelo de [Stepanova \(1979\)](#) para os dois tipos de câncer.

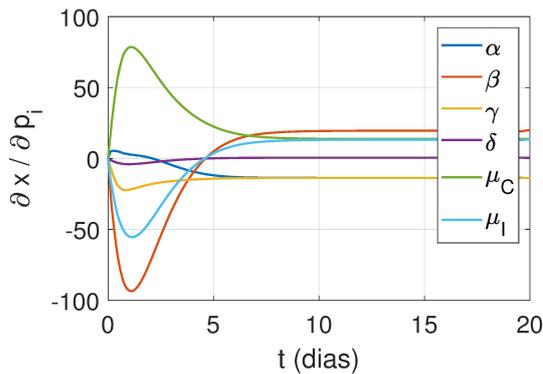
(a) Sensibilidade com respeito a  $x$  para o primeiro conjunto de dados.



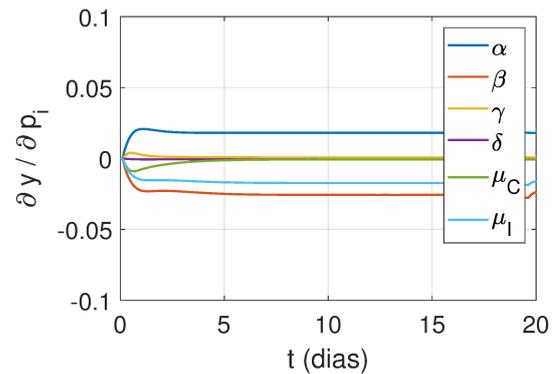
(b) Sensibilidade com respeito a  $y$  para o primeiro conjunto de dados.



(c) Sensibilidade com respeito a  $x$  para o segundo conjunto de dados.



(d) Sensibilidade com respeito a  $y$  para o segundo conjunto de dados.



Fonte: O autor, 2023.

os parâmetros para o cálculo da densidade de células imunocompetentes, principalmente para o sistema modelado com o primeiro conjunto de dados, pois este apresenta maiores coeficientes de sensibilidade.

O coeficiente  $\alpha$  é responsável pelo influxo constante de células T geradas por órgãos primários. Este parâmetro possui um efeito positivo na densidade de células imunocompetentes e, conseqüentemente, na redução do volume de células tumorais. Como pode ser visto, este parâmetro apresenta maior sensibilidade no modelo com o primeiro conjunto de dados. Esta é uma forte razão para indicar o motivo para este conjunto ter apresentado um melhor perfil dinâmico no crescimento tumoral na ausência de tratamento, conforme pode ser visto na Figura 6. Nesta, fica claro que um menor volume tumoral foi obtido em  $t_f = 20$  dias, para o modelo que levou em consideração o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1).

Grandes tumores suprimem a atividade do sistema imunológico devido à estimulação inadequada das forças imunes e supressão geral de linfócitos imunes pelo tumor. Os coeficientes  $\beta$  e  $\mu_I$  são usados para calibrar essas interações e, no produto com  $y$ , descrevem coletivamente uma influência dependente do estado das células cancerígenas na estimulação do sistema imunológico. Estes parâmetros possuem coeficientes de sensibilidade com magnitudes significativas, principalmente para o sistema modelado com o primeiro conjunto de dados. Nota-se também que, próximo ao quinto dia da dinâmica, suas curvas de sensibilidade possuem um ponto de inflexão em relação ao volume tumoral. Desta forma, próximo ao quinto dia do tratamento, este equilíbrio praticamente é negligenciável no cálculo da quantidade de células cancerígenas  $x$ . Isto é válido para os dois tipos de câncer, definidos pelos conjuntos 1 e 2 de dados.

O parâmetro  $\gamma$  denota a taxa de eliminação de células cancerígenas através da ação de células T, e então o termo  $\gamma xy$  modela o efeito benéfico da reação imune no volume do câncer. Como  $\gamma$  apresenta um efeito positivo na redução de células cancerígenas, é interessante que tenha uma sensibilidade razoável no modelo, principalmente com relação à saída  $x$ . Felizmente, é isso o que ocorre, principalmente para o primeiro conjunto de dados. Os valores de seus coeficientes de sensibilidade são praticamente constantes ao longo da duração da dinâmica.

No modelo, a taxa de morte natural de células T é representada pelo parâmetro  $\delta$  e, portanto, este atribui um efeito negativo na proliferação de células imunocompetentes e, por consequência, na diminuição de células cancerígenas. De modo apropriado, em ambos os conjuntos de dados, este parâmetro apresenta valor praticamente nulo durante todo o tempo de simulação.

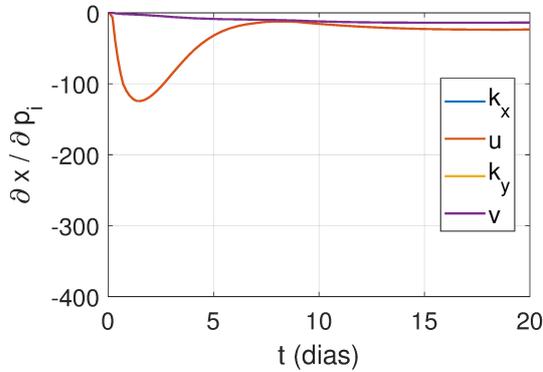
O parâmetro  $\mu_C$  é um coeficiente de crescimento do tumor, fatorado da função  $F(x)$ , e está diretamente associado ao crescimento das células tumorais. Conforme observado nas Figuras 8a e 8c, seus coeficientes de sensibilidade para a saída  $x$  é extremamente significativo no modelo, principalmente para o primeiro conjunto de dados. Para ambos os casos, o pico de sensibilidade é atingido entre os dias 2 e 3. Observa-se também que, posteriormente ao dia 10, seus perfis ficam praticamente constantes, assim como os demais parâmetros. Por outro lado, suas curvas de sensibilidade mostram que este parâmetro pode ser negligenciável no cálculo da densidade de células imunocompetentes  $y$ .

### 5.3.2.2 Análise de sensibilidade dos parâmetros de controle do modelo de d'Onofrio

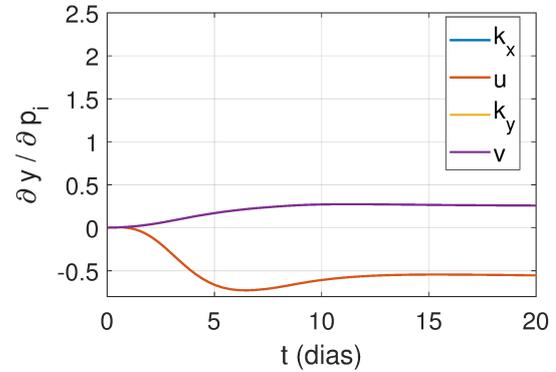
Até o momento, foi realizada a análise dos coeficientes de sensibilidade pelo método OAT em relação aos parâmetros de entrada do modelo de [Stepanova \(1979\)](#). Da mesma forma, é possível realizar um estudo da influência dos parâmetros de controle dados pelo vetor de entradas  $\mathbf{p}^* = (k_x, u, k_y, v)$  no vetor saídas  $\mathbf{v} = (\mathbf{x}, \mathbf{y})$ , gerado pelo modelo de

Figura 9 - Curvas de sensibilidade dos parâmetros de controle do modelo de D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012) para os dois tipos de câncer.

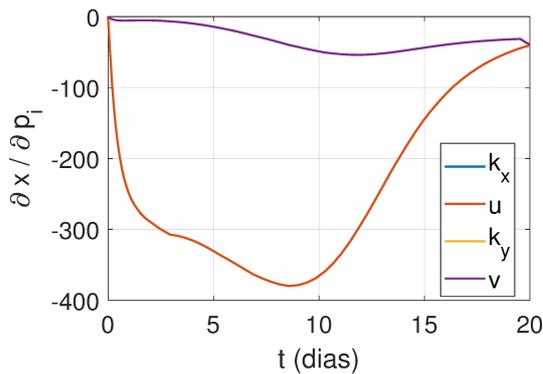
(a) Sensibilidade com respeito a  $x$  para o primeiro conjunto de dados.



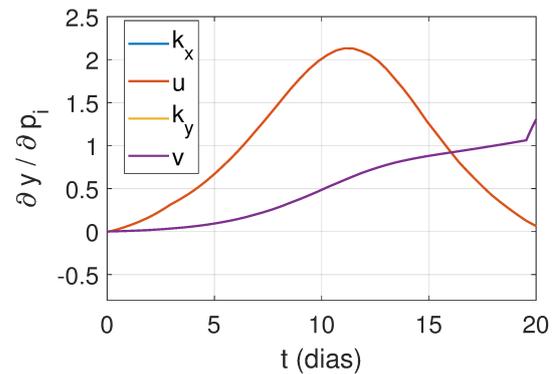
(b) Sensibilidade com respeito a  $y$  para o primeiro conjunto de dados.



(c) Sensibilidade com respeito a  $x$  para o segundo conjunto de dados.



(d) Sensibilidade com respeito a  $y$  para o segundo conjunto de dados.



Fonte: O autor, 2023.

D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler (2012). A Figura 9 apresenta de forma gráfica as curvas de sensibilidade do vetor de respostas  $\mathbf{v}$  com relação ao vetor de entradas  $\mathbf{p}^*$ , tendo como valores base os valores numéricos apresentados na Tabela 4 (conjuntos 1 e 2 de dados), considerando valores unitários e constantes para os parâmetros de controle ( $u = 1$  e  $v = 1$ ). Os coeficientes de sensibilidade foram calculados por um método de diferenças finitas centradas em torno de cada valor base, com um incremento  $\varepsilon = 0,001$ .

A primeira característica importante que os gráficos das curvas de sensibilidade apresentam é a sobreposição dos coeficientes de sensibilidade  $k_x$  e  $u$ , assim como ocorre para  $k_y$  e  $v$ . Isto mostra que estes parâmetros estão intrinsecamente correlacionados, e o que os difere na simulação é que  $k_x$  e  $k_y$  são constantes pré-definidas na simulação, enquanto os parâmetros de controle  $u$  e  $v$  podem variar ao longo do tempo e assumir perfis complexos, contínuos ou discretizados.

Conforme vimos na Figura 8, os parâmetros do modelo de [Stepanova \(1979\)](#) possuem menores coeficientes de sensibilidade para o segundo conjunto de dados e, no geral, os maiores valores de sensibilidade ficaram concentrados nos primeiros dias de tratamento. Contudo, em relação à sensibilidade dos parâmetros de controle do modelo de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), ocorre o oposto. Os menores coeficientes de sensibilidade são obtidos para o primeiro conjunto de dados. Em adição, para ambos os tipos de câncer, o controle  $u$  têm coeficientes de sensibilidade significativamente maiores que os de  $v$ .

Em relação ao sistema modelado com o primeiro conjunto de dados, nota-se que a sensibilidade do controle  $u$  para a quantidade de células cancerígenas  $x$  é consideravelmente pequena, e está concentrada nos cinco primeiros dias de tratamento. Já a sensibilidade com respeito a  $v$  é praticamente nula. Em relação à sensibilidade dos controles  $u$  e  $v$  na densidade de células imunocompetentes  $y$ , observa-se uma similaridade entre as magnitudes dos coeficientes de sensibilidade com relação a  $u$  e  $v$ . Desta análise, é possível justificar a administração de agentes citotóxicos da quimioterapia logo no início do tratamento, pois é o período em que este agente, simulado pela entrada  $u$ , terá maior sensibilidade e, portanto, surtirá melhor efeito. Acompanhado da administração conjunta de um agente imunoestimulante, é provável que menores doses deste medicamento poderá causar um efeito significativo na redução das células cancerígenas, enquanto mantém a densidade de células efectoras em um nível mínimo aceitável, possibilitando, desta forma, um tratamento com efeitos colaterais reduzidos.

O modelo que considera o segundo conjunto de dados permite a obtenção de valores significativamente maiores para os coeficientes de sensibilidade do controle  $u$  em praticamente os 20 primeiros dias do tratamento, tanto para o volume de células tumorais, quanto para a densidade de células imunocompetentes. Há também um aumento nos valores dos coeficientes de sensibilidade para o controle  $v$ , mas de forma mais sutil. Assim, é possível que a combinação da administração de medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia seja mais efetiva se forem aplicadas em doses menores e em intervalos de tempo frequentes ao longo do período do tratamento, diferente da análise anterior, em que apenas uma dosagem concentrada no início do tratamento poderia ser suficiente.

Estes resultados podem se mostrar de grande interesse quando se tem em mãos um caso real de combinação de tratamentos de quimioterapia e de imunoterapia, para aplicação de agentes citotóxicos e imunoestimulantes, respectivamente, em que a particularidade do paciente e do seu tipo de câncer poderá fazer toda a diferença no sucesso do tratamento. Será possível observar todos estes cenários pela análise dos problemas de otimização multi-objetivo que estão por vir.

## 5.4 Determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e quimioterapia via otimização multi-objetivo

O conflito entre objetivos pode auxiliar no equilíbrio efetivo das interações entre células tumorais, o sistema imunológico e os agentes quimioterápicos e imunoestimulantes. Essa abordagem envolve a introdução de um *trade-off* ajustável entre os objetivos, pela qual a administração de medicamentos terapêuticos no tratamento do câncer pode ser adaptada de acordo com a condição individual de cada paciente, visando alcançar um equilíbrio ideal entre os objetivos estabelecidos, com base em seu tipo de câncer.

O equilíbrio entre estes objetivos pode não ser alcançado por meio de abordagens de objetivo único, tendo em vista que o sistema que modela a dinâmica de interesse é representado por um sistema de equações diferenciais acopladas. Como em uma única execução do algoritmo multi-objetivo é possível obter um conjunto diversificado de soluções não dominadas, estas podem ser um importante auxílio para se determinar por meio de testes *in silico* quais seriam as melhores opções de tratamento para um dado paciente e seu tipo específico de câncer.

Nesta seção de resultados estamos interessados na resolução do problema de otimização multi-objetivo via otimização simultânea da quantidade de células tumorais  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$ , respeitando a solução da Equação 10 para um dos conjuntos de parâmetros da Tabela 4. Para resolver todos os problemas de otimização multi-objetivo analisados aqui, adota-se o método NSGA-II rodando para 100 gerações e com 50 indivíduos na população, simulação de cruzamento binário com probabilidade igual a 0,9, mutação polinomial com índice de distribuição igual a 20 e seleção por torneio.

A seguir são analisados diversos cenários referentes a critérios de tratamento específicos. O propósito é analisar a capacidade da abordagem proposta em determinar diretrizes de tratamento particulares à condição de cada paciente, apresentando estratégias em que elementos vão sendo incorporados ao problema de otimização, visando simular condições de administração de medicamentos diversificadas. Os problemas são apresentados de acordo com o que entende-se ser uma ordem crescente de complexidade do problema, visando construir uma compreensão gradativa da capacidade das estratégias, enquanto os resultados vão sendo comparados entre si.

### 5.4.1 Explorando a minimização da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras no instante final $t_f$ com fatores limitantes de tratamento

O interesse dos primeiros problemas de otimização multi-objetivo tratados neste trabalho residem na análise da aplicação de distintos fatores limitantes de tratamento  $\ell$  na determinação da administração ótima dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia no tratamento de dois tipos distintos de câncer, dados pelos conjuntos de dados

1 e 2. Desta forma, é considerado o seguinte problema de otimização multi-objetivo

$$\begin{aligned} \min \quad & \{x(t_f), y(t_f)\} \\ \text{Sujeito a} \quad & 0 \leq u, v \leq \ell, \end{aligned}$$

onde os objetivos referem-se à solução do sistema de equações 10 no intervalo  $[0, t_f]$ . Neste caso, adota-se  $t_f = 60$  dias, seguindo Sharifi, Ozgoli e Ramezani (2017).

É relevante destacar que a minimização dos objetivos preserva a condição de conflito entre ambos, sendo esta condição fundamental na otimização multi-objetivo, mesmo que do ponto de vista prático, o propósito seja minimizar a quantidade de células tumorais enquanto maximiza-se a densidade de células efectoras. Contudo, resolver o problema de minimização simplifica as análises e gera perfis que vão ao encontro do comportamento observado na Figura 6c.

Considerando que os perfis sanguíneos possuem valores não-negativos, então o fator limitante é considerado como um limite superior para os agentes quimioterápico e imunoestimulante, o qual é denotado como  $\ell$ . Nos casos analisados, são considerados arbitrariamente quatro fatores,  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$ .

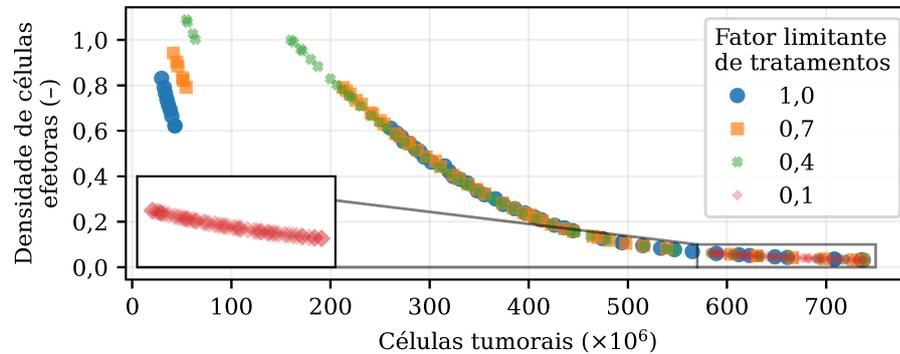
#### 5.4.1.1 Caso 1: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como constantes

Como simplificação inicial, é assumido que os perfis sanguíneos citotóxico  $u$  e imunoestimulante  $v$  sejam constantes ao longo de toda a dinâmica de simulação. Apesar de não representar uma abordagem ideal para a administração combinada de medicamentos (vide a Figura 4), a definição dos perfis sanguíneos como constantes permite avaliar a significância da otimização multi-objetivo em um modelo mais simples, visando obter uma compreensão preliminar e simplificada do comportamento do sistema em um contexto de otimização multi-objetivo. Em adição, os dois tipos de câncer (conjuntos de dados 1 e 2) apresentados na Tabela 4 são levados em consideração na avaliação dos resultados obtidos das frentes ótimas de Pareto.

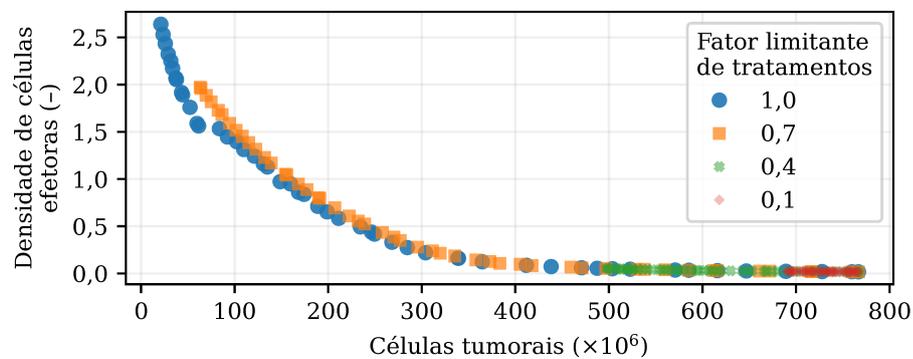
A Figura 10 apresenta as frentes de Pareto considerando distintos fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de câncer. O primeiro ponto a ser destacado é que, mesmo com a diminuição de  $\ell$ , as curvas de Pareto se mantêm sobrepostas. Contudo, ocorre um encurtamento destas curvas. No Capítulo 2 foi discutido que progredir em direção à frente ótima de Pareto é uma meta importante da otimização multi-objetivo, e isto foi obtido para os diferentes fatores limitantes de tratamento, para os dois tipos de câncer. No entanto, o encurtamento observado prejudicou a obtenção de conjuntos diversificados de soluções na frente não dominada, que também é uma meta essencial da otimização multi-objetivo.

Figura 10 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de tumor.

(a) Frente Ótima de Pareto para o primeiro conjunto dados.



(b) Frente Ótima de Pareto para o segundo conjunto de dados.



Legenda: Frente Ótima de Pareto do problema de minimização simultânea das células tumorais e da densidade de células efetoras com fatores limitantes de tratamento  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$  e perfis citotóxicos e imunoterápicos constantes.

Fonte: O autor, 2023.

Como todos os objetivos são importantes em uma otimização multi-objetivo, um conjunto diversificado de soluções obtidas perto da frente ótima de Pareto fornece uma variedade de soluções ideais. Desta forma, para o sistema modelado pelo câncer tipo 1, o fator limitante de tratamento  $\ell = 0,1$  não possibilitou obter uma curva de Pareto diversificada o suficiente para ser utilizável em um tratamento. Para o câncer tipo 2, esta limitação é agravada, pois ocorre tanto para  $\ell = 0,1$ , quanto para  $\ell = 0,4$ .

Para os dois tipos de câncer em estudo, quando o fator limitante mais baixo  $\ell = 0,1$  é considerado, o encurtamento das curvas leva à concentração dos pontos não dominados da frente ótima de Pareto na extremidade direita do gráfico. Observa-se que, nestas curvas, a variação dos valores da densidade das células efetoras é desprezível e que a quantidade de células tumorais aumenta significativamente. Deste modo, é possível modelar a relação entre os dois objetivos por meio de uma função linear entre a quantidade de células

tumorais  $x$  e a densidade de células efetoras  $y$ , onde  $y$  seria uma constante.

Para o segundo conjunto de dados, isto também ocorre para  $\ell = 0,4$ . Então, pode-se concluir que, para este último tipo de câncer, um tratamento eficiente para reduzir a quantidade de células cancerígenas para próximo do equilíbrio benigno exigiria o uso de um fator limitante acima de  $\ell = 0,4$ . Isto implica diretamente na administração de doses maiores de medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia.

Quanto aos demais fatores limitantes de tratamento, cujas imagens das soluções têm maior alcance, estes permitem obter frentes ótimas de Pareto mais diversificadas. Para o caso da Figura 10a,  $\ell \geq 0,4$  provou ser uma condição suficiente para isso. Já para o caso apresentado na Figura 10b, é preciso considerar  $\ell \geq 0,7$  para obter esta diversificação nas curvas de Pareto. Uma característica importante das curvas obtidas com estes últimos fatores limitantes é que suas frentes são desconexas na região esquerda do gráfico, ocorrendo descontinuidades com espaçamentos longos para os valores das quantidades de células tumorais, enquanto os valores das densidades de células efetoras se mantêm aproximadamente constantes.

Para fins de exemplificação, na região de descontinuidade da Figura 10a, para  $\ell = 0,4$ , o ponto imediatamente à esquerda foi gerado pela administração dos perfis citotóxico  $u = 0,3999$  e imunoterápico  $v = 9,3747E-05$ , que levaram ao resultados  $x = 63,7819$  e  $y = 1,0021$ . Enquanto isso, no ponto imediatamente à direita, obtido pelos perfis  $u = 0,1620$  e  $v = 0,0287$ , os resultados obtidos foram  $x = 160,1617$  e  $y = 0,9993$ . Ou seja, se optarmos pela administração da combinação de medicamentos representada pelo ponto à esquerda, seria possível trazer a quantidade das células tumorais para a região próxima do equilíbrio benigno em  $t_f = 60$  dias, mantendo a densidade de células efetoras praticamente no mesmo nível.

De acordo com Moussa, Fiacchini e Alamir (2021), o domínio de atração benigno para o tumor modelado pelo primeiro conjunto de dados pode se apresentar irrealisticamente grande. Portanto, o segundo conjunto de dados permite modelar um tumor de forma mais razoável e realista do ponto de vista prático e, portanto, seu tratamento exigiria doses maiores de medicamentos. Isto foi observado no uso de fatores limitantes de tratamento, onde na Figura 10b foi necessário  $\ell \geq 0,7$  para obter conjuntos diversificados para as frentes ótimas de Pareto. Então, conclui-se que, para este modelo de câncer, é necessário uma dosagem maior da administração conjunta dos medicamentos citotóxico e imunoterápico para trazer o sistema para próximo ao equilíbrio benigno. Também é possível observar que, para este caso, não há desconexão significativa nas frentes Ótimas de Pareto na extremidade esquerda do gráfico. Ocorre apenas uma leve desconexão para o fator limitante em  $\ell = 1,0$ .

#### 5.4.1.2 Caso 2: Administração isolada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como constantes

As frentes ótimas de Pareto apresentadas para ambos os tipos de tumor, considerando fatores limitantes de tratamento e perfis sanguíneos citotóxico e imunoterápico constantes na determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia via otimização multi-objetivo, têm como objetivo obter conjuntos de soluções diversificadas que possam vir a auxiliar tratamentos clínicos pela aplicação de dosagens otimizadas da combinação destes medicamentos.

De acordo com [Lake e Robinson \(2005\)](#), a combinação de imunoterapia e quimioterapia no tratamento do câncer pode apresentar desafios decorrentes das interações complexas entre essas duas modalidades terapêuticas. Ao serem utilizadas de forma concomitante, as propriedades imunoestimulantes da imunoterapia podem interferir na eficácia da quimioterapia, ao passo que os efeitos imunossupressores induzidos pela quimioterapia podem comprometer a eficácia da imunoterapia. Agora, de forma a complementar esta análise, é apresentado um caso em que há apenas a administração de um medicamento por tratamento, para possibilitar a comparação entre os casos e observar as possíveis vantagens e desvantagens de cada um.

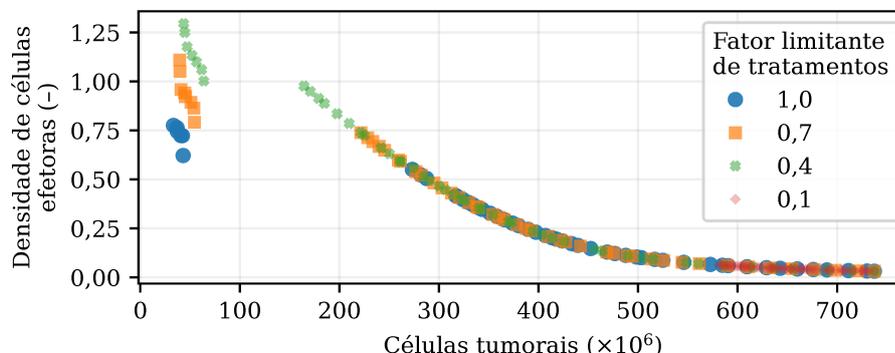
Na Figura 11 estão as curvas de Pareto traçadas para os dois tipos de câncer, considerando os quatro casos arbitrários para o fator limitante  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$  e perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes constantes. Contudo, apenas o tratamento de quimioterapia é levado em consideração. Nas curvas da Figura 11a, referente ao primeiro conjunto de dados, ocorre a sobreposição, o encurtamento e a desconexão de modo equivalente ao caso em que há os tratamentos concomitantes de imunoterapia e quimioterapia. Isto prova que existem condições particulares para as quais a quimioterapia sozinha consegue controlar um tumor em crescimento. Um resultado similar foi observado no trabalho de [Sharifi, Ozgoli e Ramezani \(2017\)](#), só que utilizando um método de controle ótimo, pelo qual uma única solução foi obtida.

Em relação ao segundo conjunto de dados, cujas curvas de Pareto estão presentes na Figura 11b, é possível notar um encurtamento das curvas para valores maiores do fator limitante de tratamento, que neste caso específico ocorre até  $\ell = 0,7$ . Dos fatores limitantes considerados, apenas  $\ell = 1,0$  possibilitou reduzir a quantidade de células tumorais para próximo da região de equilíbrio benigno (região esquerda do gráfico). Todavia, para atingir este resultado, a densidade de células efetoras atinge valores em torno de duas vezes dos que foram obtidos para o primeiro conjunto de dados. Isto indica que houve uma proliferação significativa de células efetoras mesmo sem a administração de medicamentos de imunoterapia.

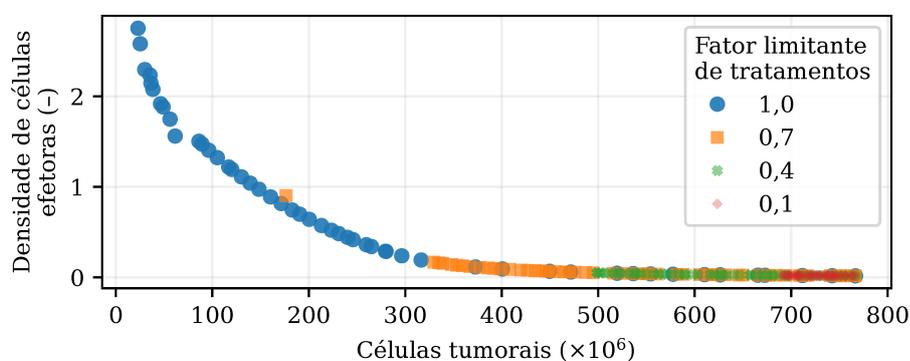
Assim como foram gerados os resultados para a administração sozinha da quimioterapia, as curvas de Pareto para o tratamento de imunoterapia estão presentes na

Figura 11 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de tumor do tratamento de quimioterapia.

(a) Frente Ótima de Pareto para o primeiro conjunto dados.



(b) Frente Ótima de Pareto para o segundo conjunto de dados.



Legenda: Frente Ótima de Pareto do problema de minimização simultânea das células tumorais e da densidade de células efetoras com fatores limitantes de tratamento  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$  e perfil citotóxico constantes.

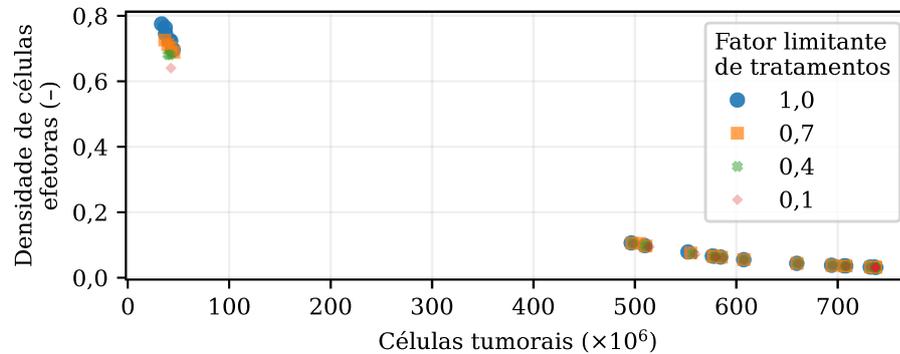
Fonte: O autor, 2023.

Figura 12. Nota-se que, neste caso, também ocorre a sobreposição das curvas. Contudo, na Figura 12a, é possível observar que há uma forte desconexão dos pontos das curvas de Pareto e que estes estão concentrados nas extremidades do gráfico. Para o segundo conjunto de dados, cujos resultados estão presentes na Figura 12b, ocorre a sobreposição das curvas, mas há uma menor concentração destas.

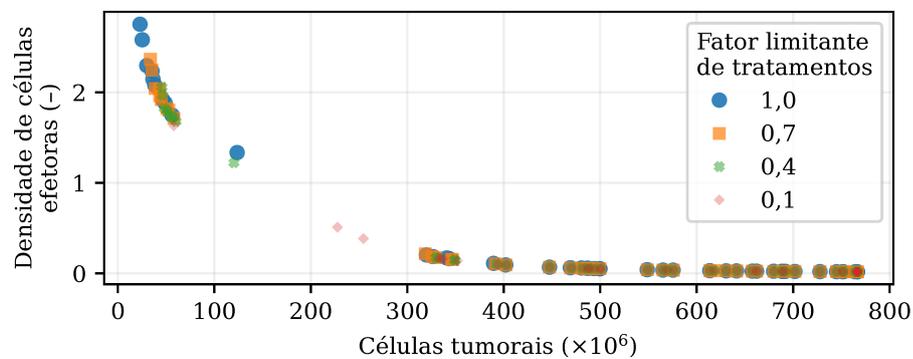
Uma característica notável destes últimos resultados é o fato de ter sido possível identificar soluções ótimas pelas quais apenas a imunoterapia sozinha foi capaz de reduzir a quantidade de células tumorais para a região de equilíbrio benigno, enquanto que no trabalho de Sharifi, Ozgoli e Ramezani (2017), por meio do método de controle ótimo, esta hipótese havia sido descartada. Outro ponto importante a ressaltar é que as dosagens dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia estão limitadas, o que impede a administração excessiva e ilimitada dos agentes citotóxico e imunoestimulante. Isso

Figura 12 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para os dois tipos de tumor do tratamento de imunoterapia.

(a) Frente Ótima de Pareto para o primeiro conjunto dados.



(b) Frente Ótima de Pareto para o segundo conjunto de dados.



Legenda: Frente ótima de Pareto do problema de minimização simultânea das células tumorais e da densidade de células efetoras com fatores limitantes de tratamento  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$  e perfis citotóxico e imunoterápico constantes.

Fonte: O autor, 2023.

contribui diretamente para a redução dos efeitos colaterais, trazendo mais qualidade de vida para os pacientes.

Em relação ao conjunto de soluções viáveis para serem utilizadas em um tratamento, podemos imaginar uma reta vertical na Figura 12a em  $x \approx 45,0(\times 10^6)$ . Tomando os pares  $(x, y)$  dos fatores limitantes  $\ell = 0,1$  e  $\ell = 1,0$  interceptados, fica evidente a existência de tratamentos que levam a significativas diferenças nas densidades de células efetoras, para um mesmo valor da quantidade de células tumorais em  $t_f = 60$  dias.

Com base nesta análise, para o câncer tipo 1, uma pequena quantidade do medicamento de imunoterapia foi suficiente para suprimir seu crescimento. Uma provável explicação para isso é que o tratamento de quimioterapia poderia vir a suprimir o tratamento de imunoterapia. Os resultados da análise de sensibilidade dos parâmetros de controle da Figura 9 indicam que a quimioterapia tem coeficientes de controle razoavelmente maiores que os da imunoterapia. Por este motivo, quando a quimioterapia foi

suspensa, o tratamento da imunoterapia se tornou mais eficiente e eficaz.

#### 5.4.1.3 Caso 3: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como variáveis discretas

Nos casos anteriores foram discutidos os resultados das curvas de Pareto obtidas para a determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia considerando a perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes constantes ao longo do tratamento. Apesar desta simplificação não corresponder a um tratamento ideal do ponto de vista clínico, foi possível avaliar o desempenho do problema de otimização multi-objetivo aplicado ao modelo de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) para descrever a dinâmica tumoral de dois tipos de câncer, com base nas diversas possibilidades de administração de medicamentos encontradas. As análises também levaram em consideração as administrações combinada e isolada dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia.

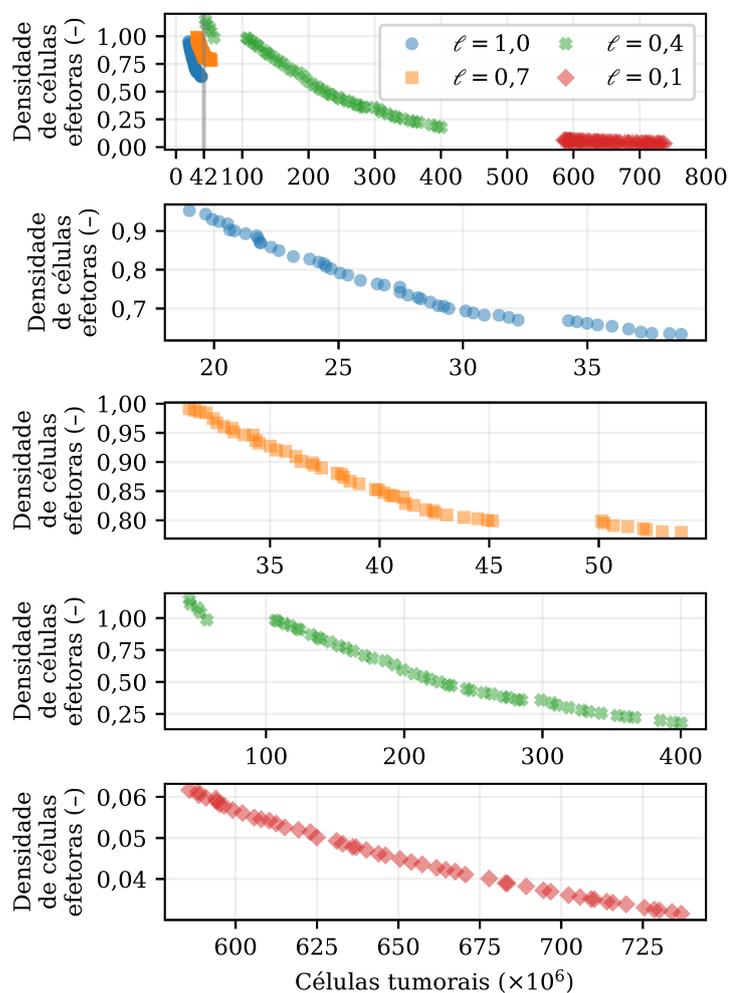
De modo a permitir a simulação de um problema mais realístico do ponto de vista clínico e que ainda leve em consideração as particularidades de cada paciente e seu tipo específico de câncer, neste caso, os perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes são tratados como variáveis discretas ao longo da dinâmica tumoral.

Para tanto, as variáveis de controle  $u(t)$  e  $v(t)$  serão discretizadas, submetendo o intervalo de tempo  $[0, t_f]$  à discretização, empregando  $N_{elem}$  nós de tempo, com cada nó designado como  $t_i$ , onde  $i = 0, \dots, N_{elem} - 1$ , e segue que  $t_0 \leq t_i \leq t_f$ . Dentro de cada um dos subintervalos de tempo  $N_{elem} - 1$ , denotados como  $[t_i, t_{i+1}]$ , as variáveis de controle são tratadas como constantes por partes, especificamente,  $u(t) = u_i$  e  $v(t) = v_i$  para  $t_i \leq t < t_{i+1}$ , sujeito às restrições  $u_{min} \leq u_i \leq u_{max}$  e  $v_{min} \leq v_i \leq v_{max}$ . Quanto às restrições, seguiremos com o que foi definido nos casos anteriores, onde os perfis sanguíneos são não-negativos e limitados pelos fatores limitantes  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$ .

Levando em consideração que o tempo total da simulação é  $t_f = 60$  dias, neste caso, cada variável de controle  $u(t)$  e  $v(t)$  é então discretizada em  $N_{elem} = 10$  subintervalos fixos de seis dias. Desta forma, esta tarefa de otimização é caracterizada por um total de vinte variáveis de decisão:  $u_i$ , para  $i = 0, \dots, 9$  e  $v_i$ , para  $i = 0, \dots, 9$ . Com isso, para cada ponto das curvas de Pareto, os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante apresentarão perfis discretizados com dez elementos cada, em que cada variável de decisão terá um valor específico.

A Figura 13 apresenta as curvas de Pareto obtidas para os distintos fatores limitantes  $\ell$ , considerando o atual caso em que os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são modelados como variáveis ao longo do tratamento, de acordo com a discretização das variáveis de controle  $u(t)$  e  $v(t)$ . Estes resultados se referem ao primeiro conjunto de dados,

Figura 13 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para o primeiro conjunto de dados e perfis sanguíneos citotóxico e imunoterápico modelados como variáveis discretas.



Fonte: O autor, 2023.

*i.e.*, para o câncer tipo 1. O gráfico superior da figura resume as quatro frentes ótimas de Pareto obtidas, sendo uma para cada fator limitante de tratamento. As demais curvas de Pareto são apresentadas individualmente nos gráficos inferiores. Diferente do que vimos nas Figuras 10a, 11a e 12a, não ocorre a sobreposição das curvas. Isso indica que, neste caso, diferentes valores para  $\ell$  levaram a tratamentos sem equivalência clínica direta.

A curva para  $\ell = 0,4$  é a que apresentou a maior diversificação dentre os fatores considerados, tendo uma desconexão próxima à região de equilíbrio benigno, similarmente às Figuras 10a e 11a. Já os fatores limitantes  $\ell = 0,7$  e  $\ell = 1,0$  levaram a frentes ótimas de Pareto concentradas na extremidade esquerda do gráfico. Apesar da baixa diversificação, os resultados são excelentes do ponto de vista clínico, uma vez que faria com que o sistema saísse da região de equilíbrio maligno e atingisse o equilíbrio benigno. Um resultado similar a este foi obtido com o tratamento isolado de imunoterapia para o primeiro conjunto de

dados, conforme apresentado na Figura 12a.

É importante ressaltar que o fator limitante de tratamento  $\ell = 0,1$  levou à concentração da curva de Pareto para a extremidade direita do gráfico, assim como ocorreu nas Figuras 10a e 11a. Isso continua descartando a empregabilidade do fator  $\ell = 0,1$  no tratamento deste tipo específico de câncer devido à baixa diversificação da frente ótima de Pareto e por sua curva se encontrar próxima à região de equilíbrio maligno.

Outra característica importante a ser notada no gráfico superior da Figura 13 é o deslocamento vertical das curvas de Pareto na região próxima ao equilíbrio benigno da dinâmica tumoral. Traçando uma reta vertical em  $x = 42,0 \times 10^6$ , para este mesmo valor de quantidade de células tumorais, há três níveis distintos de densidade de células efetoras. Como os pontos das curvas de Pareto interceptados pela reta são equivalentes para o problema de otimização multiobjetivo em questão, então pode-se optar pelo que tenha o menor fator limitante de tratamento.

Por meio desta escolha, é possível fazer com que o tumor regrida para o estado microscópico aplicando dosagens significativamente menores de medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia, conforme pode ser visto na Figura 14. Pela análise desta figura, também fica claro como foi realizada a discretização das variáveis de controle  $u(t)$  e  $v(t)$ .

Uma grande vantagem desta metodologia, sobre a que considera os perfis citotóxico e imunoestimulante constantes ao longo do tempo, é que a carga de medicamentos administrada é adaptativa e pode apresentar valores significativamente menores com o avanço do tratamento. Apesar de estarmos considerando a restrição dos fatores limitantes de tratamento, as integrais dos perfis citotóxico e imunoestimulante no intervalo  $[0, t_f]$  assumidos pelas variáveis de decisão podem ser significativamente menores que os valores correspondentes para estes perfis nos casos anteriores, onde possuem valores constantes.

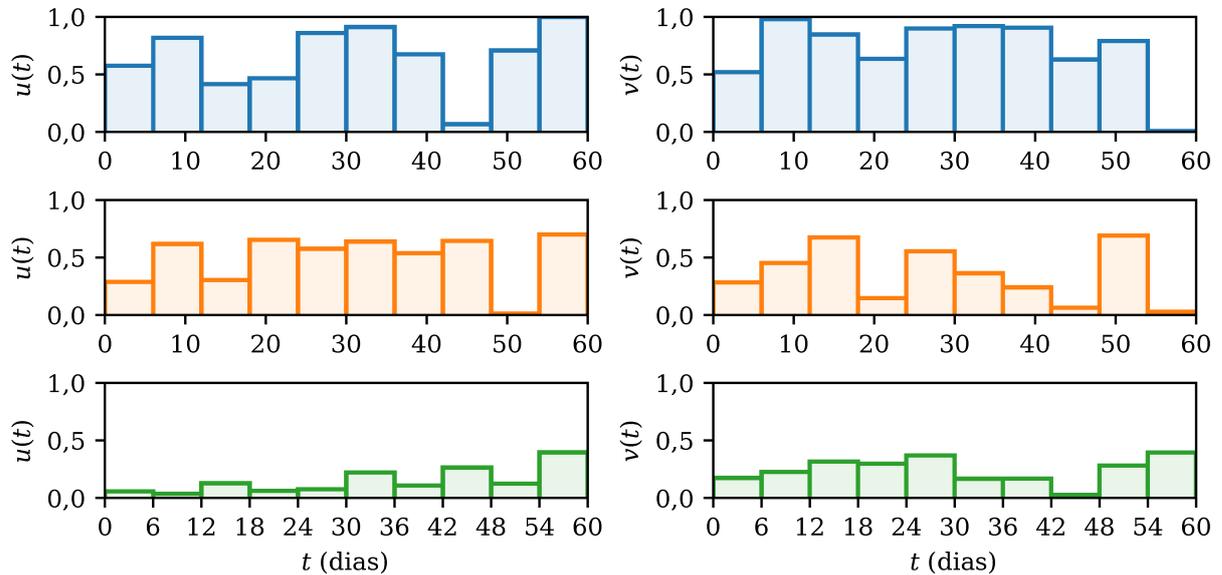
A Figura 15 mostra os perfis dinâmicos da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$ , gerados pelos controles apresentados na Figura 14. Como o objetivo referente à quantidade de células tumorais é sua minimização no instante final em  $t = t_f$ , observa-se que isto é obtido com êxito.

Para o fator limitante de tratamento  $\ell = 0,4$ , o valor de  $x(t)$  oscila, até mesmo em picos acima ao de  $x$  em  $t = 0$ , por este ser considerado um fator limitante baixo, mas suficiente para cumprir o objetivo imposto. Em relação aos fatores  $\ell = 0,7$  e  $\ell = 1,0$ , nota-se uma queda brusca das quantidades de células tumorais à partir dos primeiros dias de tratamento.

Também é possível notar que há uma relação inversa entre  $x(t)$  e  $y(t)$ , tanto nas taxas de decaimento/crescimento, quanto no cálculo das áreas sob as curvas. Isso reforça a importância da imunoterapia no tratamento do câncer e a relevância de se determinar uma combinação otimizada dos medicamentos.

Na Figura 16 estão os diagramas de caixa (ou *boxplots*) dos perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes obtidos para os diferentes fatores limitantes de tratamento

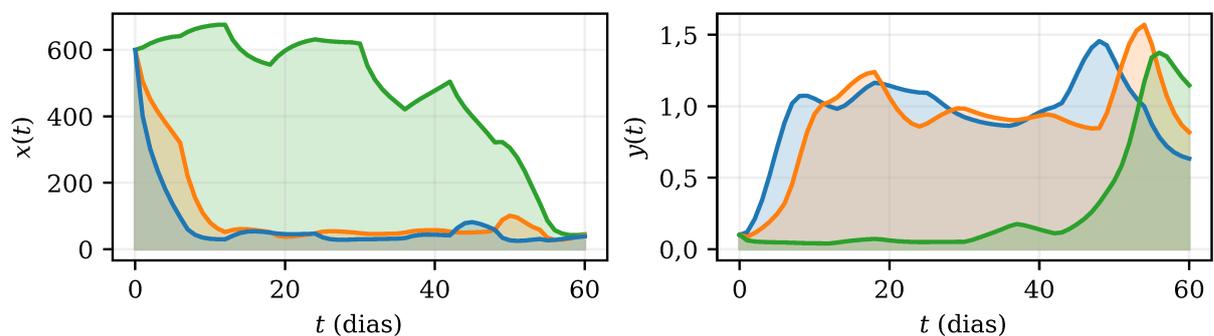
Figura 14 - Perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante discretizados para o sistema controlado considerando o primeiro conjunto de dados.



Legenda: Perfis sanguíneos citotóxicos (à esquerda) e imunoestimulantes (à direita). Os três perfis representam a configuração da administração da combinação dos medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia, que geraram os pontos interceptados pela reta vertical traçada na Figura 13. O esquema de cores para identificação do fator limitante de tratamento  $\ell$  é o mesmo usada na Figura 13.

Fonte: O autor, 2023.

Figura 15 - Perfis dinâmicos das células cancerígenas e das células imunocompetentes para o sistema controlado considerando o primeiro conjunto de dados.



Legenda: Evolução temporal da quantidade de células cancerígenas (à esquerda) e da densidade de células efetoras (à direita). As três soluções foram obtidas com base nos perfis sanguíneos presentes na Figura 14.

Fonte: O autor, 2023.

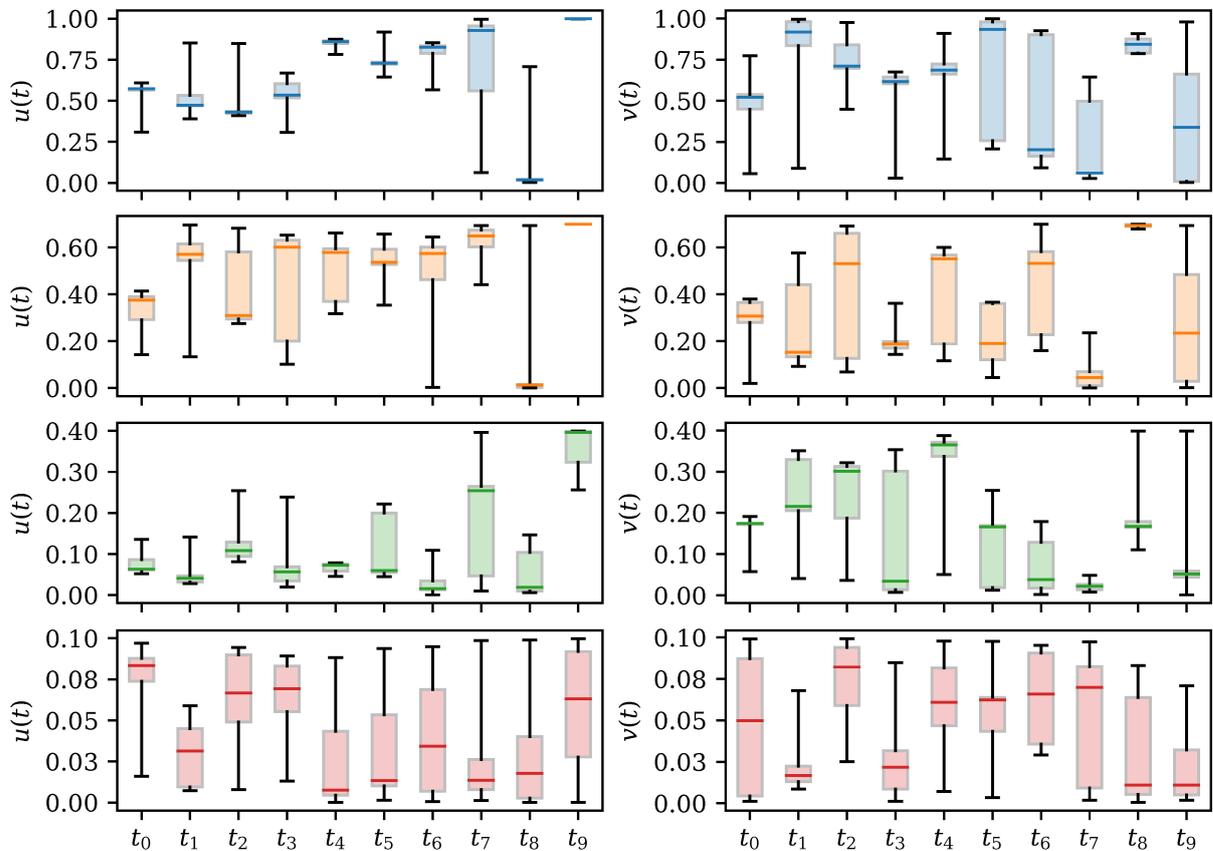
$\ell$ . O esquema de cores para identificação do fator limitante de tratamento  $\ell$  é o mesmo usado na Figura 13. Os diagramas da esquerda tratam das variáveis de decisão para  $u(t)$ , enquanto os da direita representam as variáveis de decisão para  $v(t)$ . Como cada variável de controle é discretizada em dez intervalos de tempo, cada gráfico possui dez caixas. Assim, os diagramas de caixa representam a distribuição dos valores de  $u$  e de  $v$  em um dado intervalo de tempo. Em essência, cada caixa corresponde a um dado intervalo de tempo, para todos os indivíduos da população de  $u$  e de  $v$ .

Nestes diagramas, a variação dos dados observados ocorre por meio de quartis. Os dados são ordenados em ordem crescente, e o primeiro quartil contém 25% das menores amostras, enquanto o terceiro quartil contém 75% das menores amostras. Cada caixa é limitada pelo primeiro e pelo terceiro quartis, e altura da caixa (diferença entre o terceiro e primeiro quartis), representa o intervalo interquartil. A barra horizontal interna à caixa representa a mediana dos dados e o *whisker* (barra vertical) indica os limites inferior e superior dos dados. Como em cada curva de Pareto gerada neste trabalho há um total de cinquenta indivíduos (nos problemas com dois objetivos), cada caixa do diagrama contém um total de vinte e cinco pontos. Desta forma, o primeiro quartil considera os dados a partir da média entre o décimo segundo e o décimo terceiro ponto, e vai até a média do trigésimo sétimo e o trigésimo oitavo ponto. Como a mediana é o valor que separa as metades superior e inferior de uma dada amostra, aqui é considerado a média entre o vigésimo quinto e o vigésimo sexto ponto.

Nos diagramas de caixa, a dispersão dos dados está diretamente ligada à altura e a posição da caixa, em comparação com a amplitude do *whisker*. Por meio dos diagramas de caixa, também podemos determinar se os dados obtidos são simétricos ou não. Se os dados forem simétricos, a linha da mediana ficará próxima ao centro da caixa. Caso a linha da mediana fique mais próxima da base (primeiro quartil), os dados ditos assimétricos positivos. Por outro lado, se a mediana ficar mais próxima do topo (terceiro quartil), os dados são ditos assimétricos negativos. Um ponto importante a ser considerado é que, neste caso em particular, não há *outliers*, pois não há amostras descaracterizadas do conjunto, uma vez que todos os resultados são compostos por indivíduos dominantes e que formam a curva de Pareto.

A grande vantagem do uso dos gráficos de caixa é a possibilidade de tornar possível a análise da distribuição das variáveis de controle  $u(t)$  e  $v(t)$  para cada intervalo do tratamento *in silico*, considerando todas as soluções da curva ótima de Pareto. Para o fator limitante  $\ell = 1,0$ , observa-se que, com exceção do penúltimo intervalo de tempo, todas as caixas da distribuição de  $u(t)$  estão acima de 0,5 e, além disso, as medianas encontram-se nas extremidades das caixas, indicando assimetria. No último intervalo de tempo, a caixa é achatada e esta se encontra próxima do limite superior  $\ell = 1,0$ . Isso indica que o sistema precisou de um reforço na dosagem do agente citotóxico perto do instante final do tratamento, em  $t_f = 60$  dias, para poder garantir a minimização

Figura 16 - Diagrama de caixa para representação da variação dos perfis sanguíneos do sistema controlado para o primeiro conjunto de dados.



Legenda: Diagrama de caixa dos perfis sanguíneos citotóxicos (à esquerda) e imunoestimulantes (à direita). O esquema de cores para identificação do fator limitante de tratamento  $\ell$  é o mesmo usada na Figura 13.

Fonte: O autor, 2023.

da quantidade de células cancerígenas. Este comportamento não é observado para a distribuição da variável de controle  $v(t)$ . Na primeira metade do tempo de tratamento as distribuições estão concentradas, assumindo valores medianos acima de 0,5. Contudo, próximos dos intervalos finais, sua distribuição fica mais alongada, tendo uma relação oposta à variável de controle  $u(t)$ .

Estes comportamentos são encontrados nas distribuições de  $u(t)$  e  $v(t)$  para o fator limitante  $\ell = 0,7$ . Por outro lado, para  $\ell = 0,1$  e  $\ell = 0,4$ , a distribuição de  $u(t)$  se mostrou mais alongada próxima dos intervalos finais da dinâmica tumoral, enquanto houve um encolhimento da distribuição de  $v(t)$ .

#### 5.4.1.4 Caso 4: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia com perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante modelados como pulsos discretos

No caso anterior foi tratado um problema mais realístico do ponto de vista clínico. Para tanto, foram considerados os resultados das curvas de Pareto obtidas para a determinação da administração ótima de medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia considerando perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes modelados como variáveis discretas ao longo do tratamento, para o primeiro conjunto de dados. As variáveis de controle  $u(t)$  e  $v(t)$  foram discretizadas no intervalo de tempo  $[0, t_f]$  com  $N_{elem} = 10$  elementos e  $t_f = 60$  dias, enquanto seus valores máximos  $U_{max}$  e  $V_{max}$  continuaram sendo restringidos pelos fatores limitantes  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$ .

Neste próximo caso, é dada continuidade na resolução de um problema de otimização multiobjetivo cujo objetivo é a minimização simultânea da quantidade de células tumorais  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$  em  $t = t_f$ , com  $t_f = 60$  dias. Contudo, as variáveis de controle  $u(t)$  e  $v(t)$ , que representam os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante, respectivamente, são modelados como pulsos discretos.

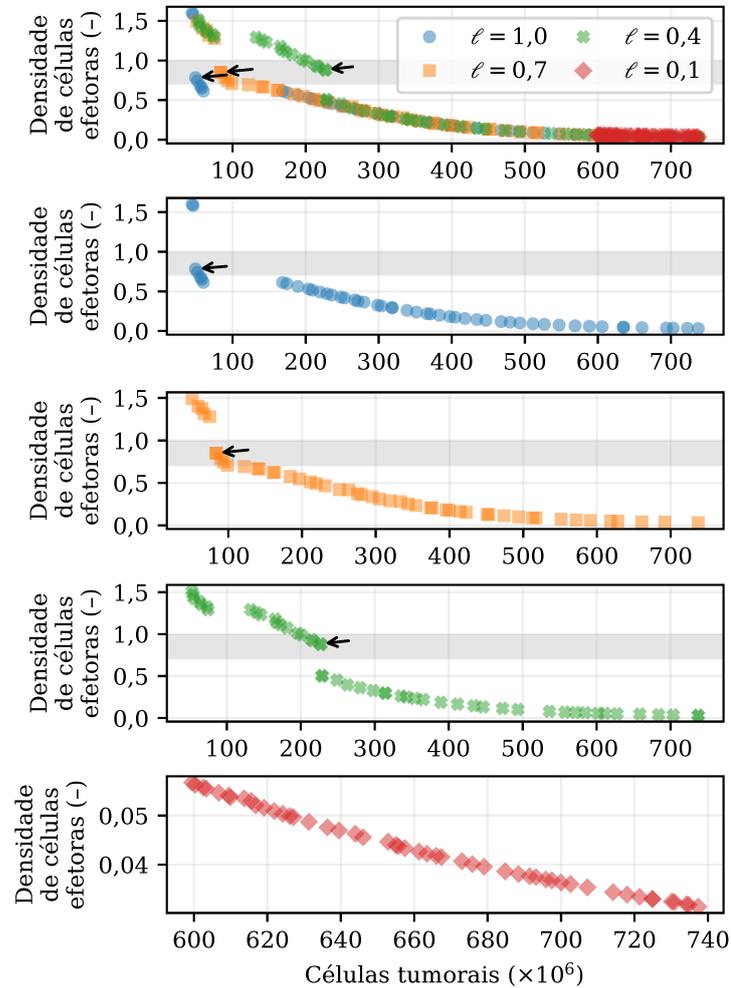
Esta tarefa de otimização é caracterizada por quatro variáveis de decisão:  $0 \leq u \leq U_{max}$ ,  $0 \leq v \leq V_{max}$ ,  $1 \leq t_u \leq 10$  e  $1 \leq t_v \leq 10$ . Aqui,  $t_u$  e  $t_v$  correspondem aos subintervalos discretos considerados mais apropriados para a administração de medicamentos em cada respectivo regime de tratamento. Consequentemente,  $t_u$  e  $t_v$  estão confinados a números naturais que abrangem o intervalo de um até o limite superior dos subintervalos considerados que, neste caso específico, é dez.

O caso de estudo em questão é de extrema relevância. Como a administração dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia terá a duração de apenas um intervalo de tempo discreto (*i.e.*, seis dias), as dosagens totais dos medicamentos serão consideravelmente menores que as do caso anterior, em que as dosagens foram administradas ao longo de todo o tratamento. Isso é assegurado pela aplicação dos fatores limitantes  $\ell$  para os valores máximos de  $u(t)$  e  $v(t)$ . Agora, é preciso avaliar as curvas de Pareto para verificar a viabilidade desta nova sugestão de tratamento.

A Figura 17 apresenta as curvas de Pareto obtidas para os distintos fatores limitantes  $\ell$ , considerando o atual caso em que os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são modelados como pulsos discretos. Estes resultados se referem ao primeiro conjunto de dados, *i.e.*, para o câncer tipo 1.

No gráfico superior da figura estão as quatro frentes ótimas de Pareto, em que cada uma é obtida por um distinto fator limitante de tratamento. As demais curvas de Pareto são apresentadas, individualmente, nos gráficos inferiores. Observa-se um encurtamento da curva de Pareto para o menor fator limitante,  $\ell = 0,1$ , e sua baixa diversificação a desqualifica para ser usada em um tratamento. Por outro lado, as demais curvas de Pareto demonstram boa diversificação, indicando possíveis combinações de imunoterapia

Figura 17 - Frentes de Pareto com fatores limitantes de tratamento para o primeiro conjunto de dados e perfis sanguíneos citotóxico e imunoterápico modelados como pulsos discretos.



Fonte: O autor, 2023.

e quimioterapia que poderiam conduzir a um tratamento de sucesso.

A faixa horizontal em cinza destaca uma região de interesse, onde as curvas são desconexas e há pontos que representam tratamentos distintos, cuja densidade de células efetoras é similar, mas a quantidade de células tumorais é significativamente diferente. Estes pontos estão representados com a seta preta, e os respectivos valores numéricos estão na Tabela 5. Por exemplo, para  $\ell = 0,7$ , temos  $u(t_u) = 0,6979$ ,  $v(t_v) = 0,6991$ ,  $t_u = 8,7063$  e  $t_v = 8,7919$ . Como a discretização é de seis em seis dias,  $t_u = 8,7063$  equivale ao nono subintervalo e, portanto, neste caso,  $u(48 > t \leq 54) = 0,6979$ . Para  $\ell = 1,0$ , temos  $u(t_u) = 0,9999$ ,  $v(t_v) = 0,9947$ ,  $t_u = 8,7956$  e  $t_v = 8,9844$ .

Para estes dois fatores limitantes, a diferença relativa entre as densidades de células efetoras no instante  $t_f = 60$  dias é de 8,73%, enquanto a diferença entre as quantidades de células cancerígenas é de 69,72%. Levando em consideração os efeitos colaterais preju-

Tabela 5 - Pontos selecionados das curvas de Pareto para diferentes fatores limitantes de tratamento e modelamento dos perfis citotóxico e imunoestimulante como pulso discreto.

$\ell$	$t_u$	$t_v$	$u(t_u)$	$v(t_v)$	$x (\times 10^6)$	$y$
0,4	7,5275	6,8296	0,3606	0,3258	226,1841	0,8835
0,7	8,7063	8,7919	0,6979	0,6991	83,4754	0,8515
1,0	8,7956	8,9844	0,9999	0,9947	49,1819	0,7831

Fonte: O autor, 2023.

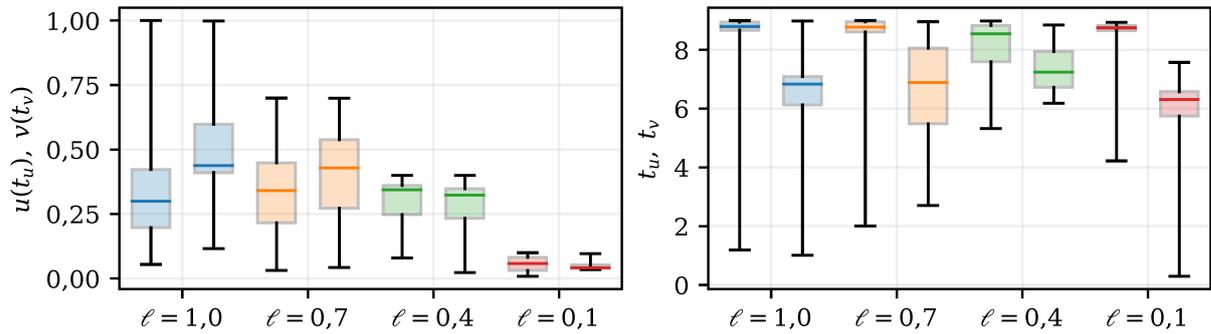
diciais diretamente ligados às doses da administração dos medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia, pode ser preferível optar pelo fator limitante  $\ell = 0,7$ , uma vez que garante a conservação dos níveis da densidade de células efetoras e reduz a quantidade de células imunocompetentes para próximo do ponto de equilíbrio benigno.

De maneira a permitir uma visão geral das variáveis de controle deste caso, na Figura 18 estão plotadas os diagramas de caixa com as distribuições dos parâmetros de busca deste problema. As cores fazem correspondência com as adotadas para os fatores limitantes nas curvas de Pareto. No primeiro conjunto de eixos, por exemplo, para diagramas de caixa de mesma cor, o da esquerda se refere a  $u(t_u)$ , enquanto que o da direita é  $v(t_v)$ , seguindo o nome do eixo. Analogamente, isto vale para o segundo conjunto de eixos com  $t_u$  e  $t_v$ . Cada caixa representa as estatísticas de uma dada variável para os cinquenta pontos presentes na curva de Pareto, considerando o respectivo fator limitante de tratamento.

As medianas das distribuições das variáveis de controle associadas às dosagens dos medicamentos de quimioterapia  $u(t_u)$  e de imunoterapia  $v(t_v)$  para os fatores limitantes  $\ell \geq 0,1$  possuem valores próximos, estando entre 0,25 e 0,50. Um comportamento similar ocorre para a altura de suas caixas, onde os cinquenta pontos em torno das medianas das distribuições estão entre 0,20 e 0,60. Isto indica que, neste caso em que é considerado um pulso discreto para modelar os perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes, o fator limitante  $\ell = 0,4$  seria suficiente para reduzir a quantidade de células cancerígenas para próximo da região de equilíbrio benigno.

Isso é excelente do ponto de vista clínico, pois o sucesso do tratamento seria obtido pela administração ótima dos medicamentos, considerando um fator limitante baixo e tempo de aplicação dos medicamentos limitado a um intervalo de seis dias. Quanto às variáveis de controle que representam os intervalos de tempo do tratamento, nota-se que as medianas das distribuições de  $t_u$  e  $t_v$  e as caixas estão concentradas entre o sexto e o nono intervalos de tratamento.

Figura 18 - Diagramas de caixa das distribuições das variáveis de busca.



Legenda: Distribuições dos parâmetros de busca  $u(t_u)$  e  $v(t_v)$  (à esquerda) e  $t_u$  e  $t_v$  (à direita). As cores fazem correspondência com as adotadas para os fatores limitantes nas curvas de Pareto (Figura 17).

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 6 - Pontos selecionados das curvas de Pareto para o primeiro conjunto de dados, com fator limitante de tratamento  $\ell = 1,0$  e modelamento dos perfis citotóxico e imunoestimulante como pulso discreto.

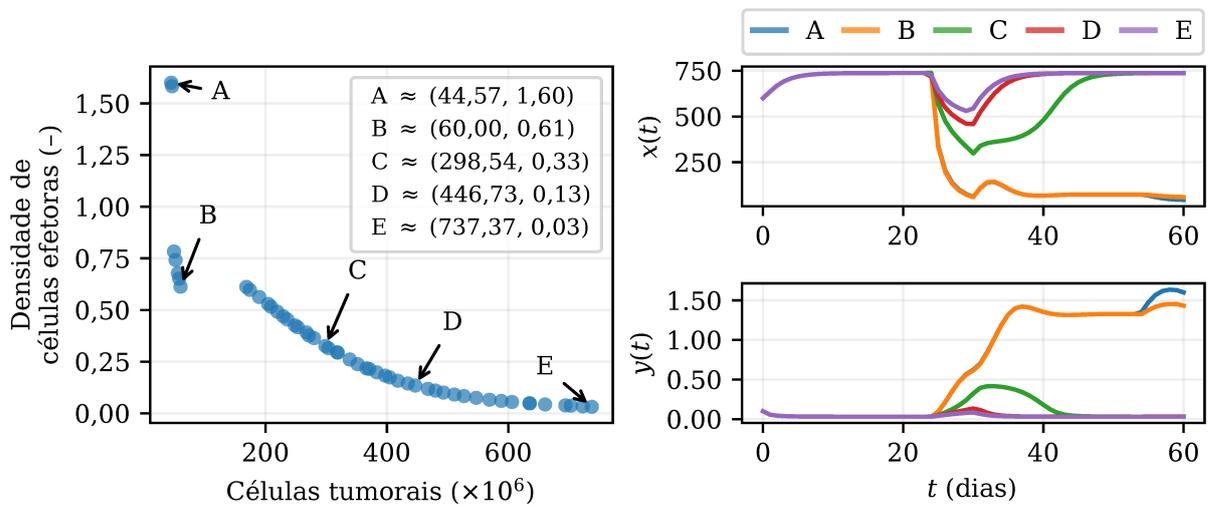
Ponto	$t_u$	$t_v$	$u(t_u)$	$v(t_v)$	$x (\times 10^6)$	$y$
A	3,7163	8,6962	0,9766	0,9980	44,5655	1,6000
B	8,7188	7,0839	0,9999	0,4420	60,0035	0,6124
C	8,7969	6,3762	0,3424	0,4640	298,5418	0,3256
D	8,6326	6,8618	0,2196	0,4110	446,7337	0,1343
E	1,1951	6,2060	0,1601	0,1222	737,3686	0,0314

Fonte: O autor, 2023.

Desta forma, para este caso em que os perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes são modelados como pulsos com duração de apenas um intervalo de seis dias, os melhores instantes para administração dos medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia estão entre os dias 36 e 54. Destes resultados, pode-se verificar a relevância da aplicação da otimização multi-objetivo na minimização da quantidade das células cancerígenas, enquanto é evitado o esgotamento da densidade de células efetoras.

Na Figura 19 estão plotados a curva de Pareto para o fator limitante de tratamento  $\ell = 1,0$  e os perfis dinâmicos da quantidade de células tumorais  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$ . Conforme pode ser observado, esta frente de Pareto possui boa diversificação, mas apresenta pontos de desconexão em sua extremidade esquerda. Nesta figura, é dado destaque para cinco pontos da curva de Pareto, rotulados de A-E, e os respectivos perfis dinâmicos são apresentados à direita.

Figura 19 - Frente de Pareto e perfis dinâmicos para o primeiro conjunto de dados e fator limitante de tratamento  $\ell = 1, 0$ .



Fonte: O autor, 2023.

Uma característica importante destes pontos é que estes possuem compromissos distintos com respeito a cada um dos objetivos do problema de otimização. O ponto A, por exemplo, tem um bom compromisso com a minimização da quantidade de células cancerígenas, enquanto que maximiza a densidade de células efetoras. Com relação ao ponto E ocorre o oposto. Este demonstra um compromisso ruim com a minimização da quantidade de células cancerígenas, ao passo que não garante um nível mínimo tolerável para a densidade de células efetoras. Já os pontos B, C e D possuem compromissos intermediários e, portanto, nenhum se destaca em relação ao outro. Apesar destes últimos pontos serem numericamente equivalentes, na hora de se determinar um tratamento, a escolha do ponto em questão deve ser feita com base na particularidade de cada indivíduo e sua respectiva condição.

Os valores numéricos das variáveis de busca  $t_u$ ,  $t_v$ ,  $u(t_u)$  e  $v(t_v)$ , e os valores finais (em  $t = t_f$ ) da quantidade de células cancerígenas  $x(t_f)$  e da densidade de células efetoras  $y(t_f)$  estão na Tabela 6. Observa-se que os pontos C, D e E foram os que apresentaram as menores doses na administração dos medicamentos, mas nestes testes *in silico* as dosagens não foram suficientes para reduzir a quantidade de células cancerígenas o suficiente.

Nos perfis dinâmicos está visível que, próximo ao sexto intervalo de tempo do tratamento ( $t \approx 36$  dias), quando é aplicado o medicamento de imunoterapia, o quadro clínico do paciente começa a apresentar uma melhora, mas como a administração dos medicamentos é pontual, o quadro apresenta uma súbita piora. Por outro lado, por meio dos pontos A e B foi possível obter êxito nos testes *in silico*, por meio dos quais foi possível deslocar o sistema da região de equilíbrio maligno (condição inicial) para a região

de equilíbrio benigno.

No tratamento representado pelo ponto A da curva de Pareto, a administração do medicamento de quimioterapia se inicia no quarto intervalo de tempo, ( $18 > t \leq 24$  dias), enquanto a administração do medicamento de imunoterapia tem início apenas no nono intervalo de tempo do tratamento ( $48 > t \leq 54$  dias). Conforme pode ser visto na tabela, as dosagens da quimioterapia e da imunoterapia ficaram próximas das dosagens máximas permitidas, sendo  $u(t_u) = 0,9766$  e  $v(t_v) = 0,9766$ . A quantidade de células cancerígenas em  $t = t_f$  foi reduzida para  $x(t_f) = 44,5655 \times 10^6$ , enquanto da densidade de células efetoras aumentou para  $y(t_f) = 1,6000$ .

O ponto B é outro ponto de interesse da curva de Pareto, por meio do qual também foi possível obter sucesso nos testes *in silico*. Neste, o tratamento de quimioterapia se inicia no nono intervalo de tempo do tratamento ( $48 > t \leq 54$  dias), enquanto de imunoterapia tem início no intervalo imediatamente antes ( $42 > t \leq 48$  dias).

Os perfis dinâmicos para  $x(t)$  e para  $y(t)$  nestas condições são praticamente idênticos ao obtidos pelo tratamento indicado pelo ponto A. Contudo, uma grande vantagem do ponto B sobre o A é a significativa redução da dosagem do medicamento da imunoterapia. Na administração de medicamentos indicada pelo ponto B, temos que a dose de quimioterapia é dada por  $u(t_u) = 0,9999$ , enquanto a de imunoterapia é  $v(t_v) = 0,4420$ .

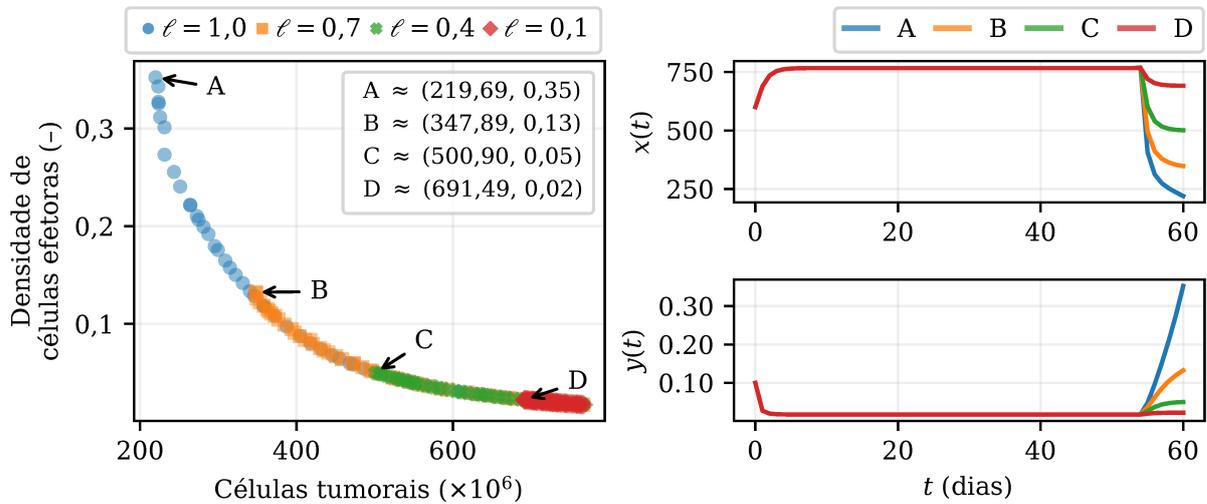
Estes resultados são de grande interesse do ponto de vista clínico, pois a otimização multi-objetivo permitiu obter um conjunto de soluções viáveis para serem analisadas. Levando em consideração que os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são tratados como pulsos discretos, aplicados em intervalos discretos e independentes de seis dias, o ponto B indicou que a administração da imunoterapia, seguida da quimioterapia, pode auxiliar o organismo do paciente a se fortalecer e responder melhor ao tratamento, permitindo resistir a maiores dosagens de quimioterapia.

A Figura 20 apresenta as curvas de Pareto das simulações realizadas para o segundo conjunto de dados (câncer tipo 2). Os perfis sanguíneos citotóxicos e imunoestimulantes continuam sendo modelados como pulsos discretos, e os resultados são apresentados para os fatores limitantes de tratamento  $\ell \in \{0,1, 0,4, 0,7, 1,0\}$ . Nesta figura, é dado destaque para quatro pontos da curva de Pareto, rotulados de A-D, e os respectivos perfis dinâmicos da quantidade de células tumorais  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$  são apresentados à direita desta figura.

Para este conjunto de dados, as quatro curvas de Pareto estão sobrepostas, e a diversificação destas aumenta proporcionalmente com o aumento de  $\ell$ . Contudo, para este tipo de câncer, ficou nítido que a administração pontual das dosagens dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia não foi suficiente para suprimir a quantidade de células cancerígenas até um tamanho microscópico (região de equilíbrio benigno).

Os valores numéricos das variáveis de busca  $t_u$ ,  $t_v$ ,  $u(t_u)$  e  $v(t_v)$ , e os valores finais (em  $t = t_f$ ) da quantidade de células cancerígenas  $x(t_f)$  e da densidade de células

Figura 20 - Frentes de Pareto e perfis dinâmicos para o segundo conjunto de dados e distintos fatores limitantes de tratamento.



Fonte: O autor, 2023.

Tabela 7 - Pontos selecionados das curvas de Pareto para o segundo conjunto de dados, com fator limitante de tratamento  $\ell = 1,0$  e modelamento dos perfis citotóxico e imunoestimulante como pulso discreto.

Ponto	$t_u$	$t_v$	$u(t_u)$	$v(t_v)$	$x (\times 10^6)$	$y$
A	8,6294	8,7140	0,9999	0,9997	219,6884	0,3524
B	8,5927	8,9803	0,6998	0,3560	347,8891	0,1324
C	8,7277	6,1955	0,3992	0,0047	500,8971	0,0499
D	8,6414	7,1482	0,0998	0,0729	691,4928	0,0222

Fonte: O autor, 2023.

efetoras  $y(t_f)$  estão na Tabela 7. Nos quatro pontos em destaque, a administração da medicação de quimioterapia ocorreu no nono intervalo de tempo do tratamento, *i.e.*, em  $48 \geq t \geq 54$  dias. Já a administração da medicação da imunoterapia variou entre o sétimo e o nono intervalos de tempo. Conforme pode ser visto, os perfis dinâmicos mostram que as respostas ao tratamento ocorrem à partir do nono intervalo do tratamento.

Também nota-se que, quanto maior as dosagens das variáveis de controle  $u(t_u)$  e  $v(t_v)$ , menores são as quantidades de células cancerígenas em  $t = t_f$ . Todavia, nenhum ponto destas curvas de Pareto foi capaz de modelar um tratamento eficaz nos testes *in silico* realizados para o segundo conjunto de dados (câncer tipo 2). Para este problema, seria necessário considerar a administração dos medicamentos durante todo o período do tratamento, conforme foi realizado no caso anterior, em que os perfis sanguíneos citotóxico

e imunoestimulante foram modelados como variáveis discretas.

#### 5.4.2 Explorando a minimização dos acumulados da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras com fatores limitantes de tratamento

O primeiro problema de otimização multi-objetivo tratado neste trabalho teve como foco a minimização da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$  no tempo final  $t_f = 60$  dias. Para tanto, foi considerada a análise da aplicação de distintos fatores limitantes de tratamento  $\ell$  na determinação da administração ótima dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia no tratamento de dois tipos distintos câncer. Nestes problemas, os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante foram modelados como constantes, como variáveis discretas e como pulsos discretos.

Agora, é considerado o seguinte problema de otimização multi-objetivo

$$\min \left\{ \int_0^{t_f} x(t)dt, \int_0^{t_f} y(t)dt \right\}$$

Sujeito a  $0 \leq u, v \leq \ell$ ,

onde os objetivos referem-se aos acumulados da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras, calculados pelas integrais da solução do sistema de equações 10 no intervalo  $[0, t_f]$ . Neste caso, continuaremos adotando  $t_f = 60$  dias, seguindo [Sharifi, Ozgoli e Ramezani \(2017\)](#).

##### 5.4.2.1 Caso 1: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia considerando intervalos de tratamento constantes

A intenção do modelamento dos casos anteriores era minimizar, simultaneamente, a quantidade de células tumorais e a densidade de células efetoras, ambos no tempo final  $t_f = 60$  dias. No caso atual, iremos minimizar de modo concomitante as integrais da quantidade de células tumorais e da densidade de células efetoras, ou seja, a área abaixo da curva nos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$  para cada configuração de tratamento. A grande relevância na adoção destes objetivos é que a otimização das integrais permite levar em consideração toda a dinâmica tumoral, ao invés de apenas os valores dos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$  no instante final  $t_f = 60$  dias.

Do ponto de vista clínico, isto pode auxiliar na manutenção da quantidade de células cancerígenas abaixo de um valor crítico (ou pelo menos a sua média) ao longo de todo o tratamento, ao invés de ser considerada sua minimização apenas no instante final. Além disso, como o resultado da dinâmica tumoral no instante de tempo atual depende

de seu estado anterior, obter valores menores para a quantidade de células cancerígenas já nos primeiros dias do tratamento pode ser benéfico para poder suprimir de modo mais eficiente a progressão do câncer ao longo do tratamento, inclusive no instante final. Por outro lado, a minimização das integrais dos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$  não garante que seja obtido um valor desejável para  $x(t)$  e  $y(t)$  no instante final  $t_f$ .

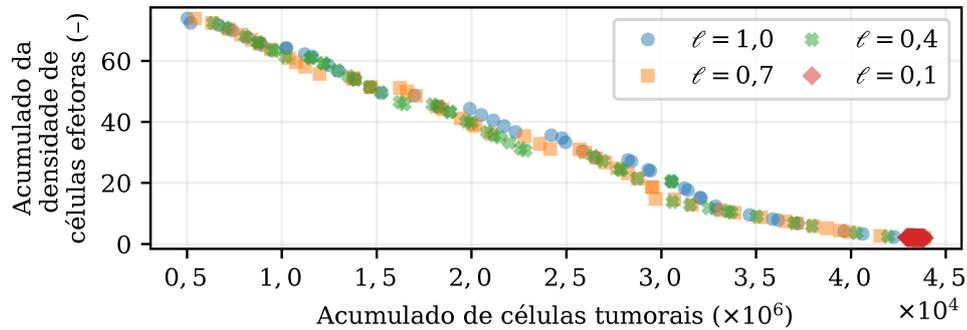
Por trás de cada ponto da curva de Pareto há quatro variáveis de decisão ( $u$ ,  $v$ ,  $t_u$  e  $t_v$ ), assim como no caso anterior e, portanto, cada ponto representa uma solução não dominada que precisa ser analisada para verificar sua aplicabilidade num dado tratamento clínico. Na Figura 21 estão plotadas as curvas de Pareto do problema de otimização cuja meta é minimizar os acumulados (ou integrais) da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$ . Neste caso, os distintos fatores limitantes  $\ell$  são levados em consideração, e os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante continuam sendo modelados como pulsos discretos. Estes resultados se referem ao primeiro conjunto de dados, *i.e.*, para o câncer tipo 1.

Pode-se observar que, com exceção do fator limitante de tratamento  $\ell = 0, 1$ , cuja frente ótima de Pareto ficou concentrada na extremidade direita do gráfico, as curvas obtidas para os fatores  $\ell \in \{0,4, 0,7, 1,0\}$  apresentam boas diversificações e suas curvas estão sobrepostas. Como estas últimas curvas representam tratamentos clínicos equivalentes, podemos assumir que para este caso o fator limitante de tratamento  $\ell = 0,4$  gera os melhores indivíduos deste experimento *in silico*. Desta forma, menores dosagens de medicamentos são administradas, levando a resultados similares aos fatores  $\ell \in \{0,7, 1,0\}$ . Contudo, conforme mencionado anteriormente, a minimização das integrais dos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$  não garante que seja obtido um valor desejável para  $x(t)$  e  $y(t)$  no instante final  $t_f$ . Para tanto, as frentes ótimas de Pareto precisam ser analisadas em conjunto com os gráficos dos perfis dinâmicos de  $x(t)$  e de  $y(t)$ .

A Figura 22 contém estes perfis, que foram gerados para cada um dos cinquenta indivíduos que formam a frente ótima de Pareto. Nesta figura, para os fatores limitantes  $\ell \in \{0,4, 0,7, 1,0\}$ , podemos observar que os gráficos dos perfis da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras apresentam variações significativas para os diversos pontos de uma dada curva de Pareto. Devido às distintas variáveis de decisão associadas a cada ponto das frentes ótimas de Pareto, há diferenças entre os intervalos de tempo do tratamento em que ocorre a variação dos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$ , assim como suas intensidades no instante final do tratamento. Nota-se que há uma tendência dos perfis caminharem para as regiões de equilíbrio benigno e maligno, que contém o foco estável e o nó estável, respectivamente, do diagrama de fase deste sistema (vide Figura 7a). Por outro lado, para  $\ell = 0,1$ , o único equilíbrio obtido foi na região maligna, demonstrando que este fator limitante é insuficiente para suprimir o crescimento do câncer.

Ao lado de cada gráfico dos perfis da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$ , é plotado o gráfico violino que contém a distribuição

Figura 21 - Frentes de Pareto dos acumulados da quantidade das células tumorais e da densidade de células efetoras para o primeiro conjunto de dados.



Legenda: Os perfis sanguíneos são modelados como pulsos discretos, e os acumulados são calculados com as integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ .

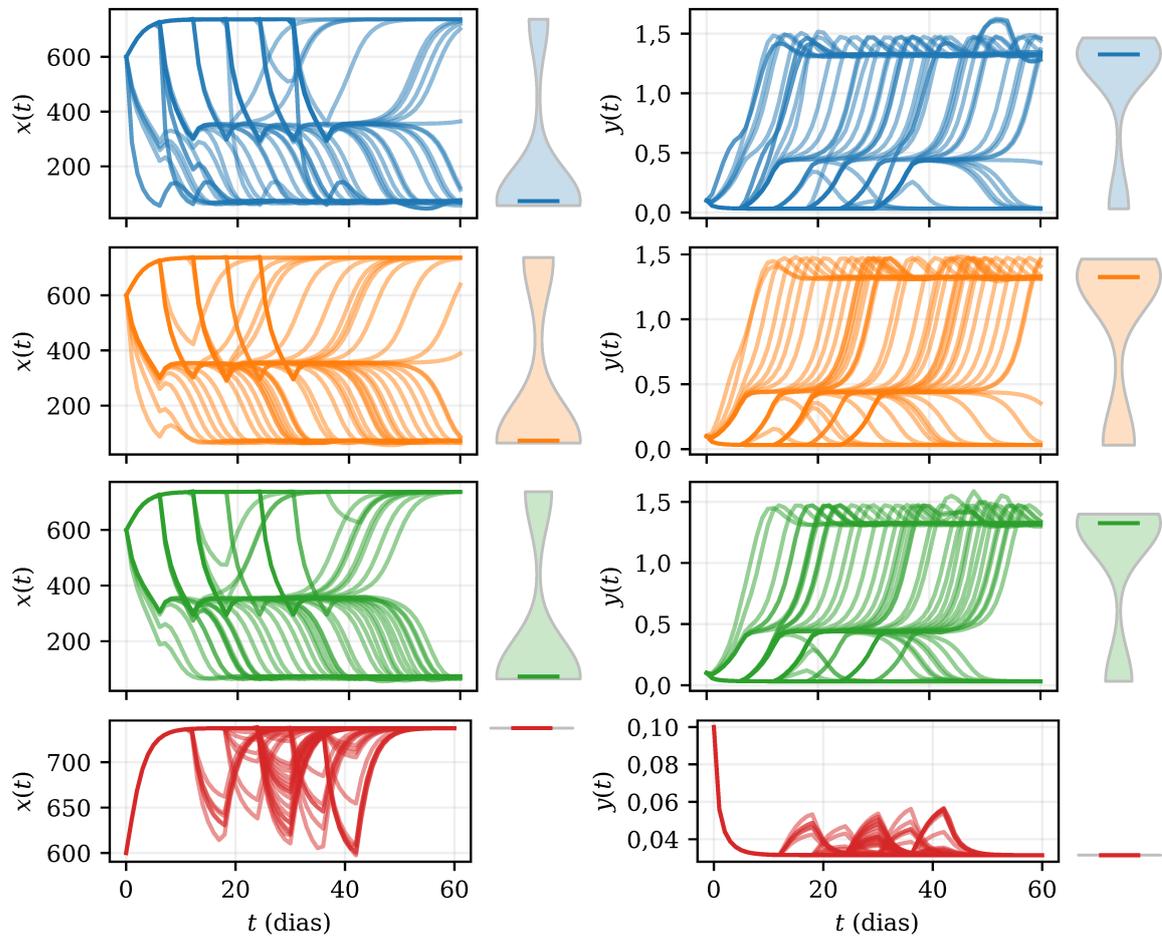
Fonte: O autor, 2023.

do valor final destes perfis em  $t = t_f$ . Nos gráficos violino, a barra horizontal representa a mediana da distribuição dos pontos, e esta distribuição envolve os valores dos cinquenta indivíduos de cada curva de Pareto, para cada fator limitante de tratamento  $\ell$ . Para o menor fator limite de tratamento,  $\ell = 0,1$ , o gráfico violino da distribuição de  $x(t)$  apresentou uma forma achatada na região de equilíbrio maligna, e o mesmo ocorreu com gráfico de  $y(t)$ . Para os demais fatores limitantes  $\ell \in \{0,4, 0,7, 1,0\}$ , nota-se um prolongamento da curva do violino, desde a região de equilíbrio maligna até a benigna. Contudo, observa-se que a maior concentração dos indivíduos das curvas de Pareto, incluindo as medianas, estão na região de equilíbrio benigno. Além disso, o estrangulamento da parte média dos gráficos violino indica que a concentração dos indivíduos da população em  $t = t_f$  é baixa próxima à região do ponto de cela intermediário, quando comparado com suas concentrações nas regiões de equilíbrio benigno e maligno.

A área sob a curva dos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$  não garante o compromisso de minimizar a quantidade de células cancerígenas em  $t = t_f$ . Apesar disto, podemos afirmar que há uma relação direta (mesmo que não seja uma regra) entre a minimização das integrais e a minimização dos perfis no instante final. Ao observar os gráficos novamente, nota-se que as menores áreas sobre a curva levaram às melhores distribuições dos gráficos violinos para  $t = t_f$ , garantindo o compromisso com a minimização de  $x(t)$ . Isso ficou evidente na forma dos gráficos violino, com o alargamento em sua base e com a localização da mediana em sua extremidade inferior.

De modo a permitir uma melhor análise destes resultados, na Figura 23 estão plotados os gráficos dos resultados das integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ , versus os valores correspondentes de  $x(t)$  e  $y(t)$  em  $t = t_f$ , para os fatores limitantes  $\ell \in \{0,4, 0,7, 1,0\}$ . Os valores das integrais e dos perfis da quantidade de células cancerígenas e da densidade de

Figura 22 - Perfis dinâmicos de  $x(t)$  e de  $y(t)$  gerados pelos indivíduos das frentes ótimas de Pareto e gráficos violino das distribuições destes perfis em  $t_f = 60$  dias.



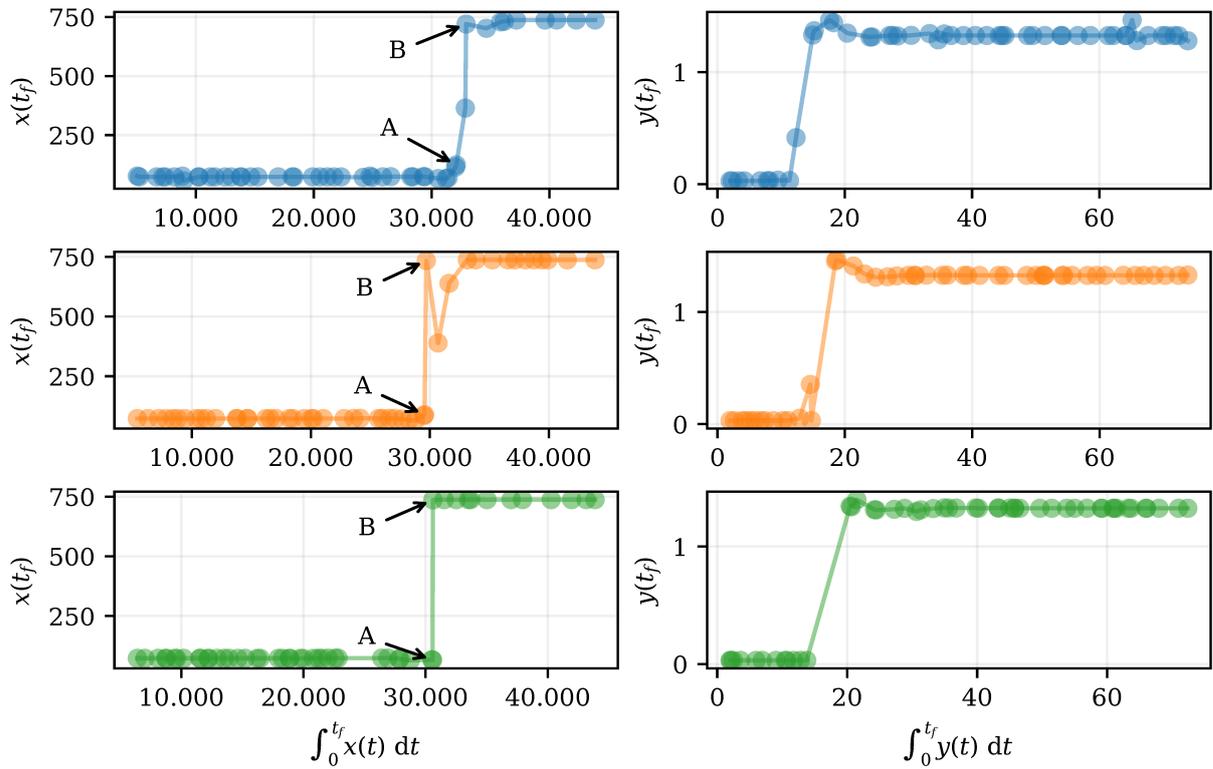
Legenda: O esquema de cores para identificação do fator limitante de tratamento  $\ell$  é o mesmo usada na Figura 21.

Fonte: O autor, 2023.

células efetoras foram calculados para cada um dos cinquenta indivíduos das frentes ótimas de Pareto. Para os três fatores limitantes em questão, percebe-se que as curvas  $\int_0^{t_f} x(t)dt \times x(t_f)$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt \times y(t_f)$  possuem perfis similares. Uma característica importante é o fato da relação entre as curvas ser contante por partes, ocorrendo um degrau em  $\int_0^{t_f} x(t)dt \approx 32.000$  e em  $\int_0^{t_f} y(t)dt \approx 18$ .

Se olharmos os pontos A-B em destaque na Figura 23, cujos valores numéricos correspondentes das variáveis de decisão estão na Tabela 8, veremos que não há diferença significativa entre as dosagens da quimioterapia. As variáveis de decisão correspondentes aos pontos A-B se diferenciam basicamente pelos instantes da administração dos agentes citotóxico e imunoestimulante e pela dosagem do medicamento de imunoterapia. O degrau que ocorre nesta figura representa o salto entre o nó estável da região de equilíbrio benigno

Figura 23 - Integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$  versus os valores de  $x(t)$  e  $y(t)$  em  $t = t_f$ .



Legenda: O esquema de cores para identificação do fator limitante de tratamento  $\ell$  é o mesmo usada na Figura 21.

Fonte: O autor, 2023.

e o nó estável da região de equilíbrio maligno. Desta forma, fica claro observar que, para valores das integrais (ou acumulados)  $\int_0^{t_f} x(t)dt \leq 32.000$ , os pontos das frentes ótimas de Pareto são capazes de atribuir valores para as variáveis de decisão de modo que o sistema seja convertido da região de equilíbrio benigno para a região do equilíbrio benigno.

A Figura 24 contém os gráficos de bolha dos acumulados da quantidade de células cancerígenas  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e da densidade de células efetoras  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ . O diâmetro das bolhas está diretamente relacionado aos valores das integrais, enquanto suas posições dependem dos pares dos valores numéricos das variáveis de decisão  $(u, t_u)$  e  $(v, t_v)$ . Para os gráficos da esquerda, cujas bolhas representam os acumulados da quantidade de células cancerígenas, é preferível que os diâmetros destas sejam os menores possíveis. Por outro lado, para os gráficos da direita, que representam os acumulados da densidade de células efetoras, é desejável que estes tenham diâmetros maiores.

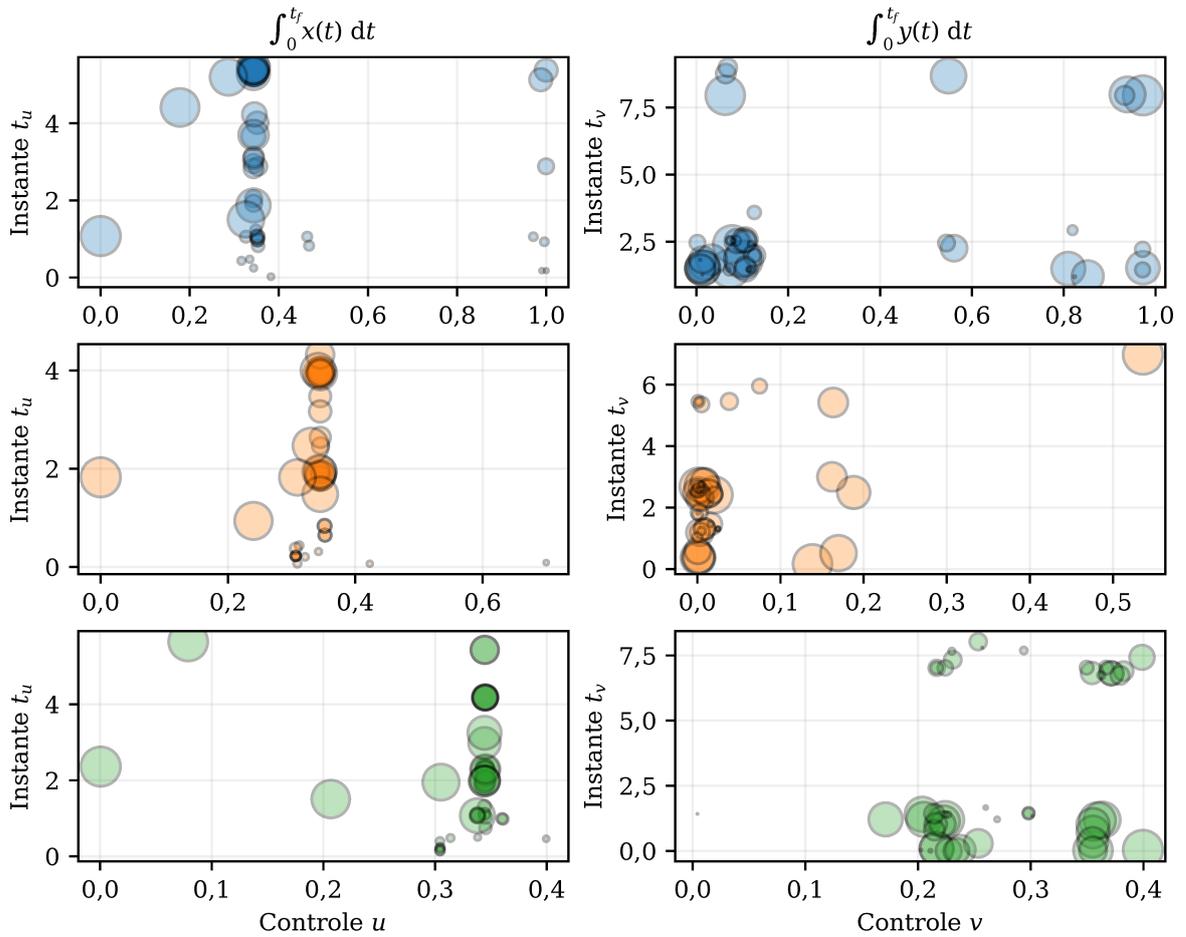
Pode-se observar que, para os diferentes fatores limitantes de tratamento considerados, há concentrações de bolhas em valores específicos de  $u$  e  $v$ , que são consideravelmente inferiores aos fatores limitantes  $\ell \in \{0,4, 0,7, 1,0\}$ . Por exemplo, para  $\ell = 1,0$ , há uma

Tabela 8 - Pontos selecionados dos gráficos das integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$  versus os valores de  $x(t)$  e  $y(t)$  em  $t = t_f$ .

$\ell$	Ponto	$t_u$	$t_v$	$u(t_u)$	$v(t_v)$
1,0	A	5,3511	2,5503	0,3433	0,0734
1,0	B	3,6993	2,4151	0,3433	0,1192
0,7	A	3,9535	1,0268	0,3449	0,0000
0,7	B	1,8761	1,2348	0,3450	0,0049
0,4	A	5,4348	1,4293	0,3445	0,2980
0,4	B	2,2854	6,7406	0,3450	0.3626

Fonte: O autor, 2023.

Figura 24 - Gráfico de bolhas do acumulado da quantidade das células tumorais e do acumulado da densidade de células efetoras.



Legenda: O esquema de cores para identificação do fator limitante de tratamento  $\ell$  é o mesmo usada na Figura 21.

Fonte: O autor, 2023.

concentração acentuada do acumulado  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  em torno de  $u = 0,35$ . Além disso, nesta região existem bolhas de diversos diâmetros, inclusive de pequenas dimensões (em comparação com as demais). Isso significa que, apesar do fator limitante do tratamento ser alto, uma dosagem de apenas  $u \approx 0,35$  foi suficiente para reduzir de forma considerável a quantidade inicial de células cancerígenas. O mesmo cenário é observado para os fatores limitantes  $\ell \in \{0,4, 0,7\}$ . Este resultado indica que  $u \approx 0,35$  pode ser considerado um nível adequado para a administração do perfil citotóxico, independente do nível do fator limitante de tratamento, para o câncer modelado com o primeiro conjunto de dados.

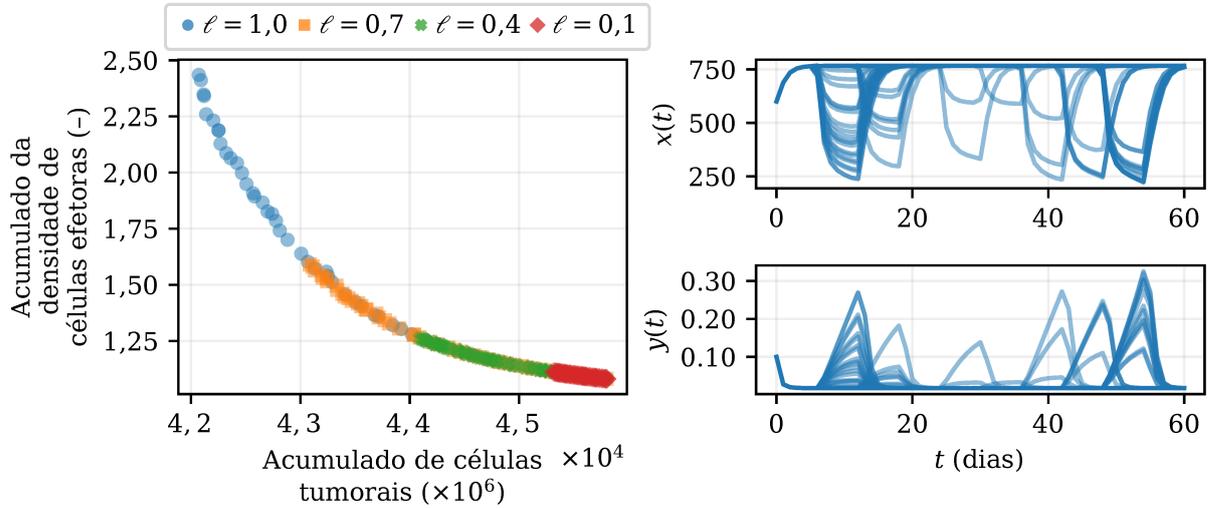
Outra observação que pode ser feita sobre os gráficos de bolha do acumulado  $\int_0^{t_f} x(t)dt$ , é que as bolhas com os menores diâmetros estão concentradas nos primeiros instantes de tratamento  $t_u$ . Isto reforça o ponto levantado na análise das Figuras 22 e 23, pois os menores valores das integrais estavam relacionados de forma direta à valores baixos da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  no final do tratamento em  $t = t_f$ . Com respeito ao acumulado  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ , nota-se que há pontos de concentração ao longo da variável de controle  $v$ , mas não de forma acentuada como no caso do perfil citotóxico. Observa-se também que as bolhas com os maiores diâmetros estão distribuídas em ambas as extremidades da variável de controle  $t_v$ . Isso indica que o intervalo no qual o medicamento de imunoterapia é administrado não influencia, pelo menos não de maneira forte, no aumento da densidade das células efetoras  $y(t)$ .

Na Figura 21 foram apresentadas as curvas de Pareto do problema de otimização em questão, considerando o primeiro conjunto de dados, *i.e.*, para o câncer tipo 1. Todavia, é preciso levar em consideração os efeitos da minimização simultânea dos acumulados (ou integrais) da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efetoras  $y(t)$  no segundo conjunto de dados, *i.e.*, para o câncer tipo 2. Para tanto, manteremos a configuração com os distintos fatores limitantes  $\ell$ , e modelagem dos perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante como pulsos discretos. As curvas de Pareto para o câncer tipo 2 estão na Figura 25.

Diferente das curvas de Pareto obtidas para o primeiro conjunto de dados, onde houve o encurtamento da curva somente para o fator limitante  $\ell = 0,1$ , observa-se a ocorrência do encurtamento para todos os fatores, inclusive para  $\ell = 1,0$ . Isto é evidenciado pelos gráficos dos perfis de  $x(t)$  e de  $y(t)$  para  $\ell = 1,0$ , onde é possível observar um comportamento oscilante em ambos os perfis, mas em nenhum instante o sistema é capaz de ultrapassar a barreira imposta pela região do ponto de sela intermediário (vide a Figura 7b) e adentrar na região do equilíbrio benigno. Desta forma, em  $t = t_f$ ,  $x(t)$  e  $y(t)$  tendem ao nó estável do equilíbrio maligno.

Com base nesta análise, pode-se concluir que o uso dos acumulados da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras, calculados pelas integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ , respectivamente, não se configurou como um problema de otimização capaz de obter um bom compromisso com a minimização de  $x(t)$  no instante

Figura 25 - Frentes de Pareto dos acumulados da quantidade das células tumorais e da densidade de células efectoras referentes ao segundo conjunto de dados.



Legenda: Os perfis sanguíneos são modelados como pulsos discretos, e os acumulados são calculados com as integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ . Os gráficos da direita são os perfis de  $x(t)$  e de  $y(t)$  para  $\ell = 1,0$ .

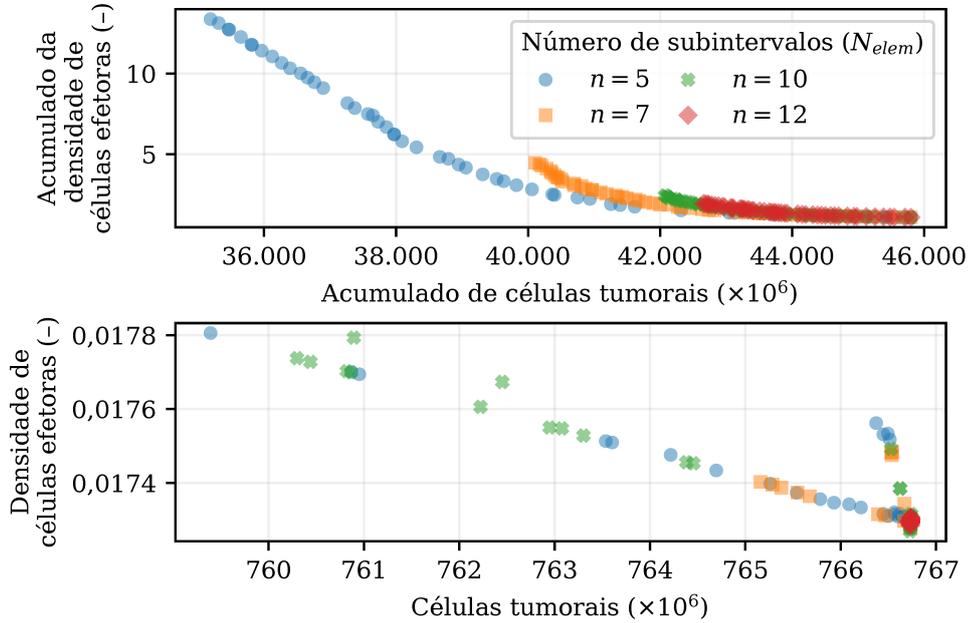
Fonte: O autor, 2023.

final do tratamento, para o câncer tipo 2, modelado pelo segundo conjunto de dados. Pelo menos, isto não foi obtido pelo maior fator limitante de tratamento  $\ell = 1,0$ . Possivelmente, para este tipo de câncer, e na configuração do problema de otimização considerando os acumulados dos perfis  $x(t)$  e  $y(t)$ , para garantir um bom compromisso para a minimização da quantidade de células cancerígenas, seriam necessárias dosagens mais elevadas dos agentes citotóxico e imunestimulante. Contudo, altas dosagens destes medicamentos seriam proibitivas, devido aos efeitos colaterais prejudiciais ao paciente.

#### 5.4.2.2 Caso 2: Administração combinada de imunoterapia e quimioterapia considerando intervalos de tratamento variáveis

Até o momento, foi investigada a influência do fator limitante de tratamento  $\ell$  na geração das soluções não dominadas nas frentes ótimas de Pareto, para então ser possível avaliar a aplicabilidade destas soluções na determinação da administração ótima dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia no tratamento do câncer. Contudo, um ponto a ser verificado é a influência do número de subintervalos  $N_{elem}$  na geração destes resultados. Isto permitiria concluir se algum fator limitante  $\ell$  seria capaz de suprimir o crescimento da câncer no caso anterior, se considerarmos intervalos de tratamento com uma duração diferente da utilizada para a obtenção das frentes de Pareto da Figura 25.

Figura 26 - Frentes de Pareto da quantidade das células tumorais e da densidade de células efectoras, e de seus acumulados, para diferentes números de subintervalos  $N_{elem}$ , para o segundo conjunto de dados.



Legenda: Os perfis sanguíneos são modelados como pulsos discretos, e os acumulados são calculados com as integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ .

Fonte: O autor, 2023.

Na Figura 26 estão plotadas as curvas de Pareto, referentes ao segundo conjunto de dados, *i.e.*, para o câncer tipo 2. Neste problema de otimização, é levado em consideração apenas o fator limitante  $\ell = 1,0$ , e a meta é minimizar os acumulados (ou integrais) da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efectoras  $y(t)$ . A diferença fundamental deste caso para o anterior (vide a Figura 25) é, que, agora, são considerados números distintos de subintervalos  $N_{elem}$ . Nota-se que a divisão do tratamento em intervalos distintos não trouxe melhoras significativas na diversificação das curvas de Pareto. As curvas estão sobrepostas e a que apresentou a melhor diversificação foi a curva gerada com  $N_{elem} = 5$ . Com o período de sessenta dias do tratamento dividido apenas cinco intervalos de tempo, cada intervalo tem uma duração de doze dias, o que aumentou o tempo de administração dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia.

#### 5.4.3 Explorando a minimização dos perfis quimioterápico e imunoestimulante com fatores limitantes de tratamento

Nos casos anteriores, foi mostrado que o conflito entre objetivos no problema de otimização para se determinar a administração ótima dos medicamentos de imunoterapia

pia e de quimioterapia auxilia, de fato, no equilíbrio efetivo das interações entre células tumorais, o sistema imunológico e os agentes quimioterápicos e imunostimulantes. As abordagens envolveram a introdução de um *trade-off* ajustável, por meio da minimização da quantidade de células tumorais e da densidade de células efetas, pela qual a administração de medicamentos terapêuticos no tratamento do câncer pôde ser adaptada de acordo com o tipo específico de câncer. Nos problemas iniciais, os objetivos envolveram a minimização da quantidade de células tumorais e da densidade de células efetas no instante final  $t_f = 60$  dias, enquanto que no problema de otimização anterior foi considerado a minimização de seus acumulados por meio das integrais  $\int_0^{t_f} x(t)dt$  e  $\int_0^{t_f} y(t)dt$ .

No entanto, a métrica usada para avaliar a influência dos níveis da administração dos medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia nos tratamentos *in silico* foi baseada apenas no uso de fatores limitantes de tratamento  $\ell$ . Como o objetivo deste trabalho é analisar diversos cenários referentes a critérios de tratamento específicos, é preciso determinar diretrizes de tratamento particulares à condição de cada paciente, além de apresentar estratégias em que elementos vão sendo incorporados ao problema de otimização, visando simular condições de administração de medicamentos diversificadas.

Prosseguindo com a apresentação de problemas que seguem uma ordem crescente de complexidade, o problema de otimização atual considera casos com a inclusão de um terceiro objetivo conflitante. Os dois primeiros objetivos se resumem na minimização simultânea da quantidade de células cancerígenas  $x(t)$  e da densidade de células efetas  $y(t)$  no instante de tempo  $t = t_f$ . Deste modo, no primeiro problema, a minimização do perfil sanguíneo citotóxico  $u(t_u)$  é considerada como terceiro objetivo,

$$\begin{aligned} \min \quad & \{x(t_f), y(t_f), u(t_u)\} \\ \text{Sujeito a} \quad & 0 \leq u, v \leq 1, 0, \end{aligned}$$

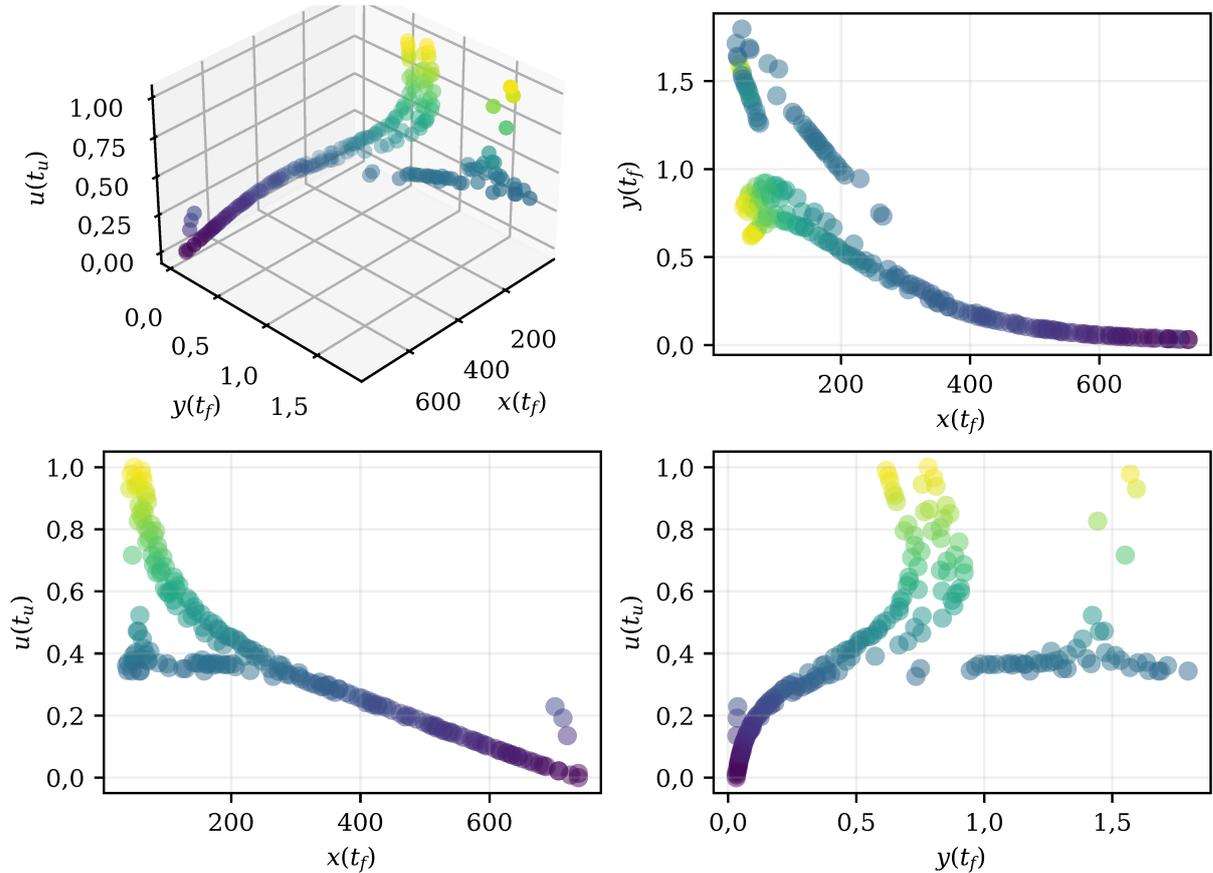
enquanto que no problema seguinte é considerada a minimização do perfil sanguíneo imunostimulante  $v(t_v)$

$$\begin{aligned} \min \quad & \{x(t_f), y(t_f), v(t_v)\} \\ \text{Sujeito a} \quad & 0 \leq u, v \leq 1, 0. \end{aligned}$$

Desta forma, as variáveis  $t_u$ ,  $t_v$ ,  $u(t_u)$  e  $v(t_v)$ , que antes eram tratadas como variáveis de decisão, agora são vistas como objetivos de minimização nos problemas de otimização multi-objetivo.

Para resolver os problemas de otimização multi-objetivo desta seção, é considerado o método NSGA-II rodando para 3.000 gerações e com 200 indivíduos na população, simulação de cruzamento binário com probabilidade igual a 0,9, mutação polinomial com

Figura 27 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos  $x(t_f)$ ,  $y(t_f)$  e  $u(t_u)$ , para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1).



Legenda: Os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são modelados como pulsos discretos.

Fonte: O autor, 2023.

índice de distribuição igual a 20 e seleção por torneio. A duração do tratamento é mantida em  $t_f = 60$  dias, enquanto que a quantidade de subintervalos de tratamento é fixada em  $N_{elem} = 10$ , *i.e.*,  $1 \leq t_u \leq 10$  e  $1 \leq t_v \leq 10$ .

A Figura 27 contém os resultados do primeiro problema de otimização tratado nesta seção. Nesta figura, no gráfico superior à esquerda, está a superfície de Pareto do problema de otimização cujo compromisso é minimizar o conjunto  $\{x(t_f), y(t_f), u(t_u)\}$  sujeito à restrição  $0 \leq u, v \leq 1, 0$ . Para permitir uma melhor visualização desta superfície, são plotadas suas projeções nos planos  $x(t_f) \times y(t_f)$ ,  $x(t_f) \times u(t_u)$  e  $y(t_f) \times u(t_u)$ . O objetivo destes testes *in silico* é poder avaliar a eficácia da otimização conjunta destes objetivos na redução da quantidade de células cancerígenas no instante  $t = t_f$  e na redução do agente quimioterápico  $u(t_u)$ , para o câncer tipo 1, modelado com o primeiro conjunto de dados.

A projeção da superfície de Pareto no plano  $x(t_f) \times y(t_f)$  mostra que a curva

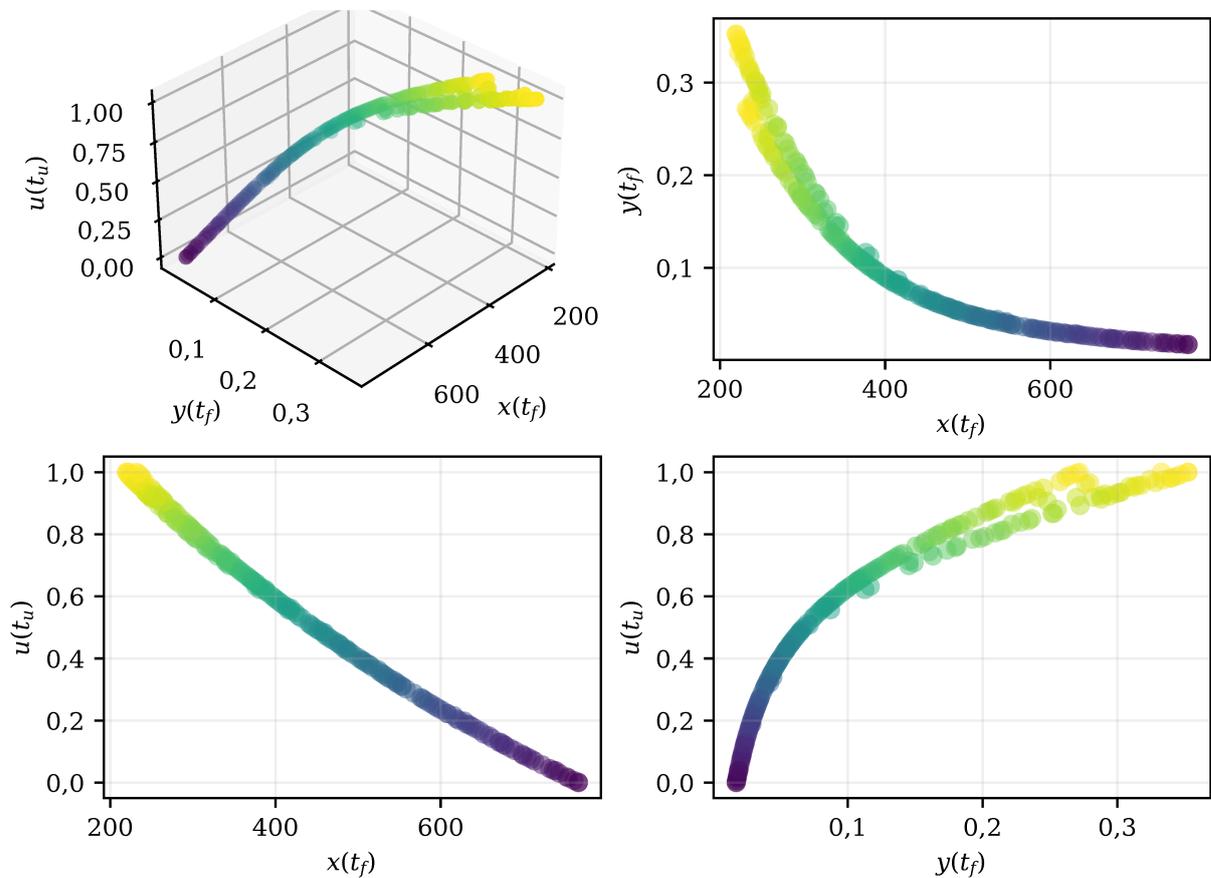
obtida aproxima a frente ótima de Pareto e que esta apresenta uma boa diversidade de soluções não dominadas. Podemos afirmar que nossa área de interesse está delimitada por uma reta vertical em  $x(t_f) = 200 \times 10^6$ , que limita uma região próxima ao foco estável do equilíbrio benigno (vide figura 7a). Se traçarmos uma outra reta vertical considerando como ponto o foco estável do retrato de fase em  $x_b = 73,07 \times 10^6$ , esta reta irá interceptar diversos pontos em que foram utilizados diferentes níveis de dosagem dos medicamentos de quimioterapia e de imunoterapia, representados no modelo pelas variáveis de decisão  $u(t_u)$  e  $v(t_u)$ , respectivamente. Estes pontos interceptados representam tratamentos clínicos equivalentes, se considerarmos o compromisso de minimizar a quantidade de células cancerígenas  $x(t_f)$ .

Isso indica que, neste problema de otimização, para o câncer modelado pelo primeiro conjunto de dados, é possível obter um bom compromisso na minimização de  $x(t)$  em  $t = t_f$  considerando uma grande variedade de combinações de doses dos medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia. Desta forma, é preferível optar pelos pontos com as menores dosagens destes medicamentos, de modo a reduzir os efeitos colaterais no tratamento a ser selecionado. Todavia, nestes pontos há uma variação significativa da densidade de células efetoras, o que é justificado pela administração de dosagens altas do agente imunoterápico  $v(t_v)$ , uma vez que este não é um dos objetivos do problema de otimização. A única restrição imposta a este perfil é que ele resida no intervalo  $0 \leq v \leq 1,0$ .

A projeção  $x(t_f) \times u(t_u)$  também demonstrou que há uma boa aproximação para a frente ótima de Pareto para estes dois objetivos, além de apresentar uma boa diversificação. Assim como no caso da projeção  $x(t_f) \times y(t_f)$ , o perfil da curva indica que estes objetivos são conflitantes. Neste gráfico fica clara a relação entre os compromissos com a minimização da quantidade de células cancerígenas e com a minimização da dosagem do agente citotóxico da quimioterapia. Voltando na análise acima, nota-se que a minimização de  $x(t_f)$  até o foco estável do equilíbrio benigno é obtida com  $u(t_u) \leq 0,4$ . Com respeito à projeção  $x(t_f) \times v(t_v)$ , nota-se que não há uma correlação forte de conflito entre os perfis  $y(t_f)$  e  $u(t_u)$ . Porém, é possível afirmar que pequenos valores para a dosagem do agente quimioterápico  $u(t_u)$  estão diretamente associados à pequenas densidades de células efetoras  $y(t_f)$ , e isto é justificado pela relação conflitante entre  $x(t_f)$  e  $y(t_f)$ .

A Figura 28 contém os resultados do primeiro problema de otimização tratado nesta seção, para o câncer tipo 2, modelado com o segundo conjunto de dados. O objetivo, desta vez, é poder avaliar a eficácia da otimização conjunta destes objetivos na redução da quantidade de células cancerígenas no instante  $t = t_f$  e na redução do agente quimioterápico  $u(t_u)$ , para este tipo específico de câncer. A projeção da superfície de Pareto no plano  $x(t_f) \times y(t_f)$  mostra que a curva obtida está encurtada, em comparação com a do câncer tipo 1. A curva de Pareto não atinge a região do equilíbrio benigno, próxima ao foco estável dada pelo ponto  $x_b = 73,07 \times 10^6$ . Como este tipo de câncer é mais severo e possui uma região de equilíbrio benigno limitada (Moussa; Fiacchini; Ala-

Figura 28 - Frente ótica de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos  $x(t_f)$ ,  $y(t_f)$  e  $u(t_u)$ , para o segundo conjunto de dados (câncer tipo 2).



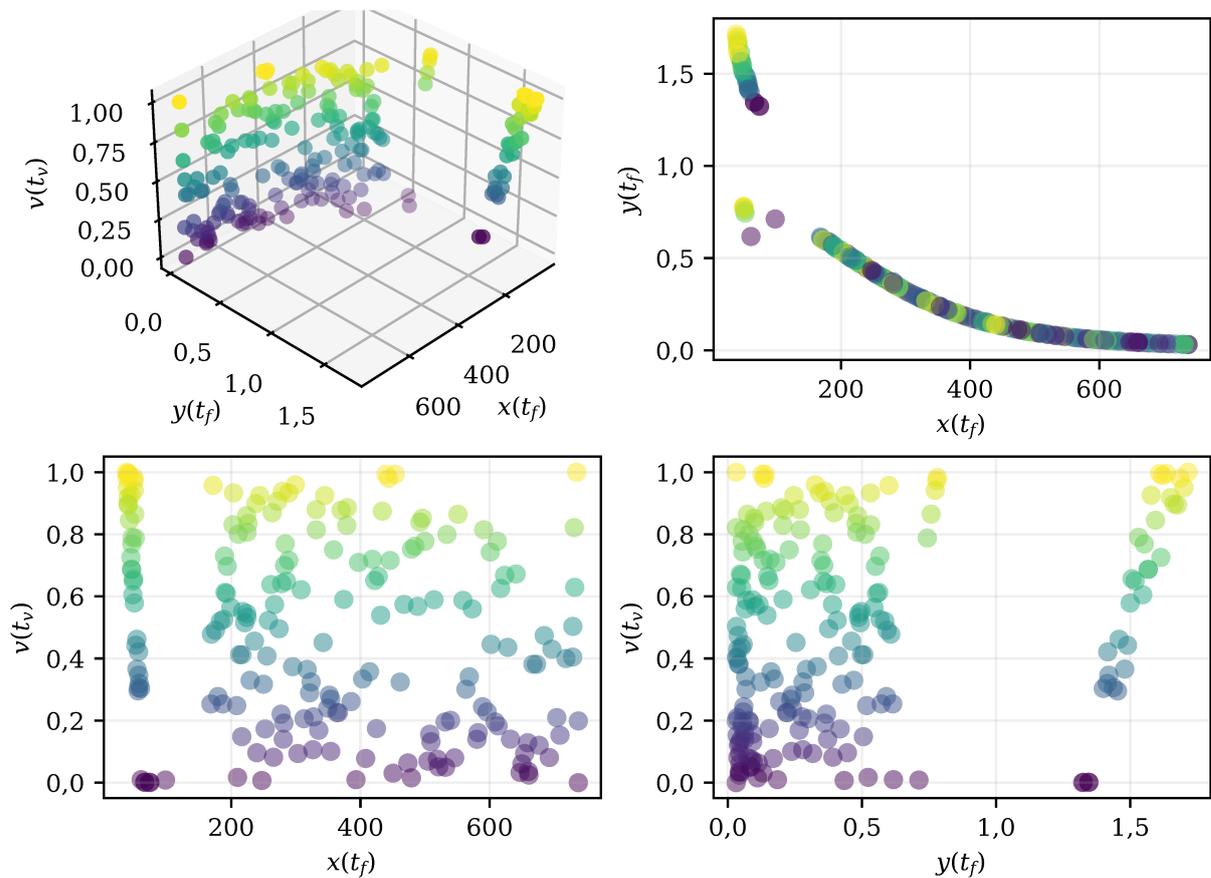
Legenda: Os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são modelados como pulsos discretos.

Fonte: O autor, 2023.

mir, 2021), já era esperado certa dificuldade na obtenção de um bom compromisso com a minimização da quantidade de células cancerígenas  $x(t_f)$ . Contudo, na Figura 17, o uso de fatores limitantes  $\ell$  no problema de minimização  $\{x(t_f), y(t_f)\}$ , provou ser capaz de obter melhores resultados.

Na Figura 29 estão os resultados do segundo problema de otimização tratado nesta seção. Nesta figura, no gráfico superior à esquerda, está a superfície de Pareto do problema de otimização cujo compromisso é a minimização do conjunto  $\{x(t_f), y(t_f), v(t_v)\}$  sujeito à restrição  $0 \leq u, v \leq 1, 0$ . Nesta figura, também estão plotadas as projeções da superfície de Pareto nos planos  $x(t_f) \times y(t_f)$ ,  $x(t_f) \times v(t_v)$  e  $y(t_f) \times v(t_v)$ . O objetivo é poder avaliar a eficácia da otimização conjunta destes objetivos na redução da quantidade de células cancerígenas no instante  $t = t_f$ , para o câncer tipo 1, modelado com o primeiro conjunto de dados.

Figura 29 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos  $x(t_f)$ ,  $y(t_f)$  e  $v(t_v)$ , para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1).

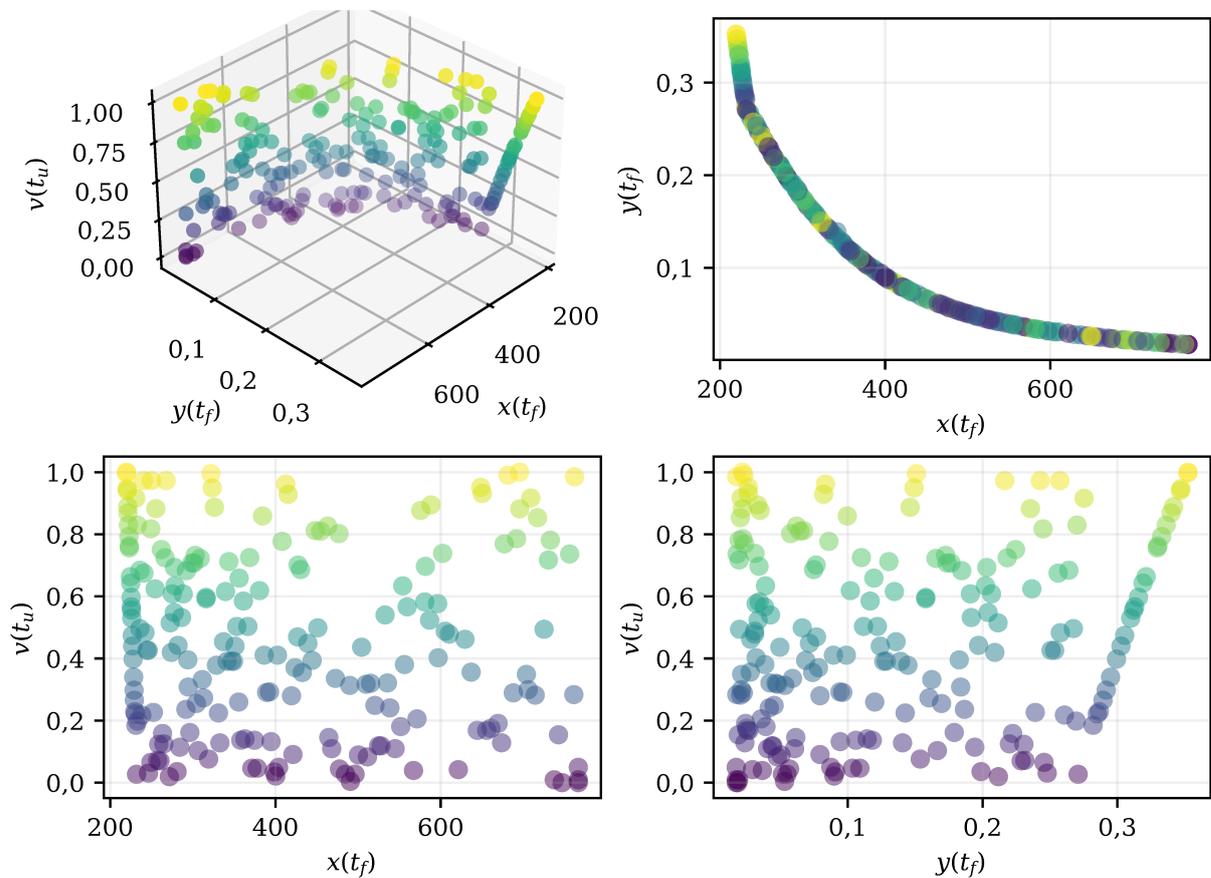


Legenda: Os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são modelados como pulsos discretos.

Fonte: O autor, 2023.

Assim como no problema de otimização anterior, a projeção da superfície de Pareto no plano  $x(t_f) \times y(t_f)$  mostra que a curva obtida aproxima a frente ótima de Pareto e que esta apresenta uma boa diversidade de soluções não dominadas. É possível traçar uma reta vertical em  $x(t_f) = 200 \times 10^6$ , que separa as soluções dentro da área que limita a região próxima ao foco estável do equilíbrio benigno (vide figura 7a). Se uma outra reta vertical for traçada exatamente no ponto do foco estável do retrato de fase em  $x_b = 73,07 \times 10^6$ , esta reta irá interceptar diversos pontos em que foram utilizados diferentes níveis de dosagem do medicamento de imunoterapia  $v(t_u)$ . Deste modo, neste problema de otimização, para o câncer modelado pelo primeiro conjunto de dados, também é possível obter um bom compromisso na minimização de  $x(t)$  em  $t = t_f$  considerando uma grande variedade de combinações de doses dos medicamentos. A diferença deste problema de otimização para o anterior é, que, desta vez, o perfil citotóxico  $u(t_f)$  é visto

Figura 30 - Frente ótima de Pareto do problema de otimização considerando os objetivos  $x(t_f)$ ,  $y(t_f)$  e  $v(t_v)$ , para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 2).



Legenda: Os perfis sanguíneos citotóxico e imunoestimulante são modelados como pulsos discretos.

Fonte: O autor, 2023.

como uma variável de decisão, e não como um objetivo do problema de otimização.

As projeções  $x(t_f) \times v(t_v)$  e  $y(t_f) \times v(t_v)$ , por outro lado, apresentam elevadas dispersões na obtenção das soluções ótimas de Pareto. Esta grande área da superfície de Pareto nestes planos indica que não há uma forte correlação entre os objetivos  $x(t_f)$  e  $y(t_f)$  com o objetivo  $v(t_v)$ . Nestas projeções, também é possível observar que não há uma relação direta do valor do objetivo  $v(t_f)$  com o compromisso da minimização da quantidade de células cancerígenas  $x(t_f)$ . Isto reforça nosso entendimento quanto a relevância do uso combinado do agente citotóxico da quimioterapia com o agente imunoestimulante. A imunoterapia, por si só, apresenta dificuldades para suprimir o crescimento de tumores em estados de progressão avançada, como foi discutido sobre os resultados da Figura 11a.

A Figura 30 contém os resultados do segundo problema de otimização tratado nesta seção, mas desta vez para o câncer tipo 2, modelado com o segundo conjunto de

dados. O objetivo, para este problema, continua sendo realizar a avaliação da eficácia da otimização conjunta destes objetivos na redução da quantidade de células cancerígenas no instante  $t = t_f$ , para este tipo específico de câncer. Como pode ser observado, a projeção da superfície de Pareto no plano  $x(t_f) \times y(t_f)$  mostra que a curva obtida também está encurtada, em comparação com a do câncer tipo 1. A curva de Pareto não é capaz de atingir a região do equilíbrio benigno, próxima ao foco estável dada pelo ponto  $x_b = 73,07 \times 10^6$ . Para este conjunto de dados também ocorre uma elevada dispersão das projeções da superfície de Pareto nos planos  $x(t_f) \times v(t_v)$  e  $y(t_f) \times v(t_v)$ .

#### 5.4.4 Explorando a minimização do termo de penalidade e dos efeitos cumulativos dos agentes quimioterápico e imunostimulante

Conforme discutido na subseção 1.4.2 deste trabalho, é possível transferir uma condição inicial  $(x_0, y_0)$  que se encontra na região de crescimento do câncer maligno do sistema sem controle, para a região de atração do ponto de equilíbrio estável e benigno, por meio de uma formulação de controle ótimo. A fronteira entre as regiões benigna e maligna consiste em variedades estáveis de equilíbrios instáveis. Para a maioria dos modelos, como a versão clássica do modelo de [Stepanova \(1979\)](#) ou sua extensão elaborada por [Vladar e González \(2004\)](#), existe um ponto de sela cuja variedade estável define esse limite, a chamada separatriz. Em geral, não é uma tarefa fácil dar descrições analíticas dessas variedades, mas seus espaços tangentes são facilmente calculados e fornecem uma primeira aproximação para a separatriz. Isso motiva a adaptar um termo no objetivo matemático a ser minimizado que induz o sistema a mover-se através desta fronteira.

Como o sistema subjacente é bidimensional, a sela tem um único autovetor estável  $\mathbf{v}_s = (B, A)^\top$ . Assim, ao incluir um termo de penalidade  $Ax(T) - By(T)$  no tempo final, isso não apenas está de acordo com a noção heurística de minimização da quantidade de células cancerígenas, mas de uma forma matemática muito precisa justifica os pesos escolhidos fornecendo um incentivo para o sistema mover-se através da separatriz para a região benigna. Além disso, é assumido que a quimioterapia e a imunoterapia exercem um efeito proporcional no tecido saudável e, assim, no desenvolvimento do modelo são adicionados os termos integrais ponderados  $C \int_0^T u(t)dt$  e  $D \int_0^T v(t)dt$ , que medem as quantidades totais fornecidas de um agente citotóxico  $u$  e de um agente imunostimulante  $v$ , respectivamente. Por fim, é considerado um pequeno termo de penalidade no tempo terminal  $ST$ , que torna o problema matemático bem posto, fornecendo propriedades de robustez e estabilidade desejadas para o sistema, e assim forçando-o a entrar na região benigna mais rapidamente. Então, a expressão geral para o objetivo matemático assume a forma da Equação 9.

Nesta subseção, ao invés de resolvermos o problema de controle ótimo acima, utilizando o termo de penalidade e os efeitos cumulativos dos agentes citotóxico  $u$  e imunestimulante  $v$ , iremos transformá-lo no seguinte problema de otimização multi-objetivo

$$\min \left\{ Ax(T) - By(T), C \int_0^T u(t)dt + D \int_0^T v(t)dt + ST \right\}$$

Sujeito a  $(u, v) : [0, T] \rightarrow [0, 1] \times [0, 1], t \mapsto (u(t), v(t))$ .

Este problema de otimização é claramente mais complexo que os desenvolvidos anteriormente. Cada objetivo consiste de relações ponderadas e o conflito entre os objetivos pode ser observado somente de forma macro. O primeiro objetivo se baseia no termo de penalidade  $Ax(T) - By(T)$  no tempo final, que força o sistema se mover através da separatriz para a região benigna e, portanto, sua minimização garante a minimização da quantidade de células cancerígenas. O segundo objetivo, por outro lado, leva em consideração a minimização dos efeitos colaterais pela minimização das integrais das taxas de dose dos agentes citotóxico  $C \int_0^T u(t)dt$  e imunestimulante  $D \int_0^T v(t)dt$ , além de um termo de penalidade  $ST$ . Nas simulações,  $u(t)$  e  $v(t)$  são tratados como constantes no intervalo  $[0, T]$ , enquanto que o tempo final  $T$  é limitado pelo tempo máximo de tratamento estipulado neste trabalho,  $t_f = 60$  dias. Assim,  $0 < T \leq t_f$ .

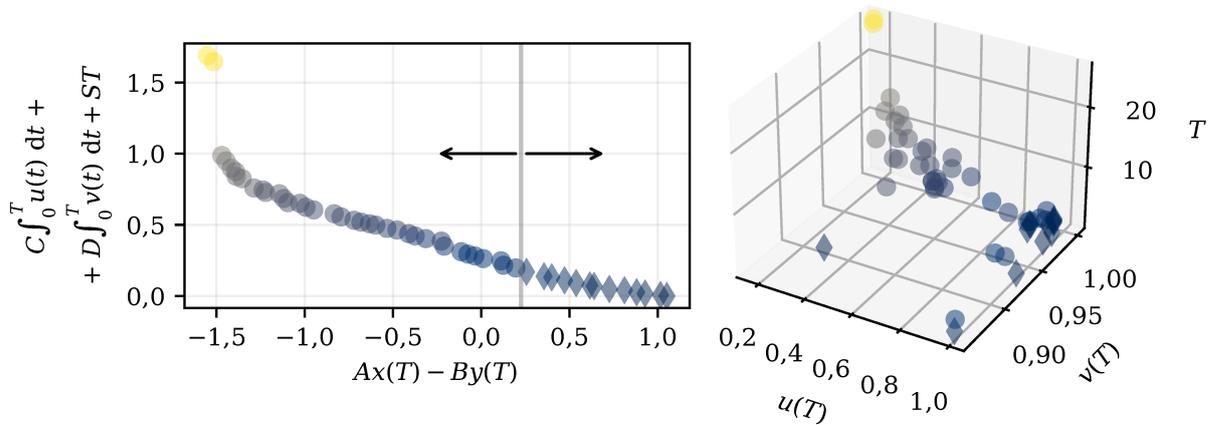
#### 5.4.4.1 Caso 1: Conjunto de pesos em que apenas a quimioterapia é levada em consideração no problema de otimização

Assim como no trabalho de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), aqui consideramos dois conjuntos de pesos para este problema de otimização. No primeiro caso, cujos valores são dados por  $A = 0,00192$ ,  $B = 1$ ,  $C = 0,08$ ,  $D = 0$  e  $S = 0,05$ , o agente imunestimulante não é levado em consideração (*i.e.*,  $D = 0$ ).

Na Figura 31 está a curva que aproxima a frente ótima de Pareto para este problema de otimização, considerando os pesos do caso 1. É possível observar que a curva de Pareto possui uma boa diversificação e que nesta há uma desconexão na extremidade esquerda. Nesta mesma figura também se encontra o gráfico do espaço de variáveis deste problema, que é representado por  $u(T)$ ,  $v(T)$  e  $T$ . Em ambos os gráficos, as cores dos marcadores estão relacionadas à magnitude do tempo final  $T$ .

Ao testar os candidatos à solução da curva de Pareto no modelo de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), para o tempo  $t_f = 60$  dias, foi observado que todas as soluções convergem para um dos dois pontos de equilíbrio estáveis do sistema. No retrato de fase disponível na Figura 7a, foi visto que o equilíbrio maligno macroscópico ocorre no ponto  $(x_m; y_m) = (737, 4; 0, 031)$ , enquanto que o equilíbrio benigno se situa

Figura 31 - Frente ótima de Pareto e espaço de variáveis do problema de otimização do termo de penalidade e dos efeitos cumulativos dos medicamentos para o caso 1.



Fonte: O autor, 2023.

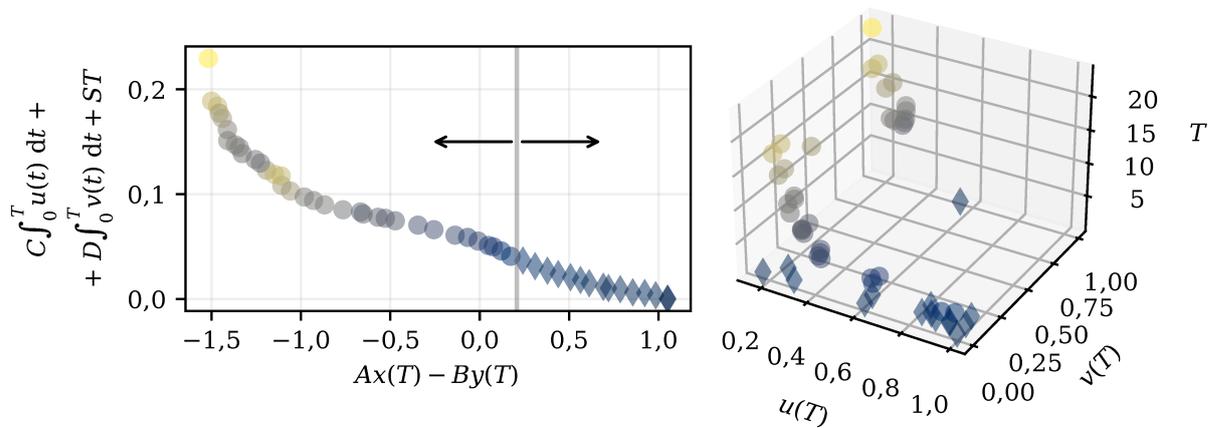
em  $(x_b; y_b) = (73,07; 1,320)$ . Na frente ótima de Pareto, as soluções identificadas por marcadores circulares fazem com que o sistema convirja para o equilíbrio benigno. Por outro lado, as soluções cujos marcadores são losangos, o sistema converge para o equilíbrio maligno. No gráfico da curva de Pareto foi adicionado uma reta vertical com setas para indicar esta separação entre as soluções. Esta análise é de grande pertinência, pois se observarmos o gráfico do espaço de variáveis, podemos notar que há variáveis muito próximas neste espaço, mas que levam às diferentes regiões de equilíbrio do sistema. Vale a pena destacar que esta análise ficou implícita neste problema de otimização, e que só foi possível demonstrá-la pela aplicação dos resultados obtidos no modelo considerando  $t_f = 60$  dias.

#### 5.4.4.2 Caso 2: Conjunto de pesos em que a quimioterapia e a imunoterapia são levadas em consideração no problema de otimização

Para o segundo caso, os pesos assumem os valores  $A = 0,00192$ ,  $B = 1$ ,  $C = 0,025$ ,  $D = 0,005$  e  $S = 0,0005$ , e ambos os agentes citotóxico e imunoterápico são considerados no problema de otimização. Isto permite avaliar de forma direta a influência do tratamento de imunoterapia neste problema de otimização. Para os dois casos em questão, é considerado o primeiro conjunto de dados da Tabela 4 (câncer tipo 1).

Conforme pode ser visto na Figura 32, resultados similares são obtidos para o caso 2, em que a imunoterapia é levada em consideração no problema de otimização. Neste caso, os valores dos coeficientes  $C$  e  $D$  são escolhidos com a consideração de que os efeitos colaterais da quimioterapia são mais severos que os da imunoterapia. É possível observar que a curva de Pareto gerada possui o mesmo comportamento que a do caso anterior,

Figura 32 - Frente ótima de Pareto e espaço de variáveis do problema de otimização do termo de penalidade e dos efeitos cumulativos dos medicamentos para o caso 2.



Fonte: O autor, 2023.

tanto na aproximação da frente ótima de Pareto, quanto em sua diversificação.

Uma vantagem observada é a grande redução dos efeitos cumulativos dos agentes citotóxico e imunoestimulante. Além disso, nota-se que há diferenças significativas no tempo final  $T$  e na aglomeração no espaço das variáveis, entre os dois casos. Agora, valores mais baixos para a administração do agente imunoestimulante  $v(T)$  são obtidos, e percebe-se que há uma grande quantidade de candidatos aglomerados nesta região. Também é possível observar que há proximidade no espaço de variáveis que levam à soluções extremas do ponto de vista do retrato de fase do sistema.

## CONCLUSÕES E DESDOBRAMENTOS

Este trabalho teve como objetivo determinar a administração ótima de medicamentos de imunoterapia e de quimioterapia no tratamento de câncer. Para tanto, foi considerado o modelo de controle ótimo publicado por [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#), que rege as interações presentes na dinâmica tumoral, considerando as células cancerígenas, o sistema imunológico e a administração dos agentes quimioterápico e imunestimulante. O modelo de controle ótimo foi convertido num problema de otimização multi-objetivo com restrições de tratamento, por meio do qual a introdução de um *trade-off* ajustável permitiu adaptar a administração de medicamentos de acordo com a condição de cada paciente, visando alcançar um equilíbrio ideal entre os objetivos estabelecidos.

Há poucos trabalhos publicados na literatura que utilizam um método de otimização multi-objetivo para determinar a administração ótima de medicamentos no tratamento de câncer. Um número ainda menor se baseia na combinação dos tratamentos de imunoterapia e de quimioterapia. Na grande maioria das aplicações, métodos de controle ótimo são considerados. Apesar destes de serem capazes de obter uma solução otimizada, a grande desvantagem dos métodos de controle é que, assim como os métodos de otimização mono-objetivo, apenas uma solução é obtida no final da simulação. Neste trabalho, os problemas de otimização considerados, tendo dois ou três objetivos, além de distintos fatores limitantes de tratamento, permitiram obter vários conjuntos ótimos e diversificados de soluções não dominadas em apenas uma simulação do algoritmo. As frentes ótimas de Pareto permitiram a análise de um cenário completo de testes *in silico*, permitindo que o tomador de decisão possa determinar de forma mais confiável a administração ótima dos agentes citotóxico e imunoterápico.

Neste trabalho foi proposta uma grande gama de problemas de otimização multi-objetivo. Devido a esta variedade de problemas e soluções, a escolha do problema que descreva melhor a administração de medicamentos para tratar um determinado paciente e seu tipo específico de câncer se torna um desafio. Pode-se dizer que há uma barreira entre o médico, o modelador e o modelo computacional. Portanto, saber qual problema deve ser resolvido para que se tenha uma boa perspectiva do tratamento a ser realizado é algo relevante, mas isto somente não é uma condição suficiente. Neste trabalho, foram resolvidos diversos problemas de otimização com dois e três objetivos, considerando a minimização da quantidade de células cancerígenas e a quantidade de células efetas no tempo final  $t = t_f$ , e também a minimização de seus acumulados, por meio da integração dos perfis no intervalo  $[0, t_f]$ , por exemplo. Todas estas combinações mostraram a diversidade de maneiras que um dado modelo pode ser avaliado do ponto de vista da otimização multi-objetivo. Saber interpretar qual é o melhor problema está diretamente ligado à necessidade médica, e em como traduzir esta necessidade para um modelo matemático.

## Sugestões para trabalhos futuros

Na geração dos resultados foram considerados dois conjuntos de dados para a modelagem de tipos distintos de câncer. O objetivo desta variabilidade foi testar a resposta do sistema frente a modelos com sensibilidade e regiões de atração distintas. Deste modo, permitiu-se que os problemas de otimização fossem testados em casos clínicos distintos, com diferentes graus de dificuldade. Contudo, uma dificuldade encontrada neste trabalho foi devida à escassez de dados experimentais para representação dos parâmetros dos modelos de [Stepanova \(1979\)](#) e de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#). Apenas dois conjuntos de dados, um empírico baseado no trabalho de [Kuznetsov \*et al.\* \(1994\)](#), e um simulado, desenvolvido por [Moussa, Fiacchini e Alamir \(2019\)](#), foram encontrados na literatura. Uma forma de contornar esta falta de dados experimentais para os parâmetros do modelo reside na obtenção de perfis experimentais da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras. Sendo estes dados provenientes de tratamentos que envolvam a administração combinada de agentes citotóxicos da quimioterapia e de agentes imunostimulantes, pode-se empregar uma técnica de um problema inverso para estimar os parâmetros do modelo. Assim, o uso de um problema inverso com dados experimentais reais para obter os valores numéricos dos parâmetros do modelo é uma sugestão para um trabalho futuro.

Nas últimas décadas foram publicados diversos modelos de crescimento tumoral, desde modelos mais simples, de cunho fenomenológico, até modelos mais complexos, conhecidos como mecanicistas. Além disso, há vários modelos que podem ser usados para descrever as interações no ambiente tumoral, *i.e.*, entre as células cancerígenas, o sistema imunológico e os agentes quimioterápicos e imunostimulantes. O modelo de controle ótimo de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) pertence a uma classe geral de modelos que contém um pequeno número de parâmetros, mas que é capaz de capturar as principais características das interações deste ambiente. Contudo, devido à complexidade de um ambiente tumoral, é necessário o uso de um modelo mecanicista que empregue uma quantidade grande de parâmetros para ser possível representar todos os fenômenos biológicos das interações presentes em tal sistema, e isto pode representar uma barreira para o uso do modelo de [D'Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) em um estudo clínico real. Por outro lado, o uso de um modelo mais complexo, que considera uma quantidade exagerada de parâmetros, aumentará a dificuldade de obtenção de dados experimentais para ajustá-los aos parâmetros do modelo. O princípio da parcimônia sempre deve ser levado em consideração. Desta forma, como sugestão para trabalho futuro, recomenda-se o estudo de outros modelos, com um número maior de parâmetros, para descrever as interações que ocorrem na dinâmica tumoral. Uma sugestão é o modelo desenvolvido por [Moussa, Fiacchini e Alamir \(2022\)](#), que contém um sistema de cinco equações diferenciais para descrever a dinâmica não-linear das interações entre um tumor e o sistema

imunológico na presença de tratamentos de quimioterapia e imunoterapia.

Os perfis das variáveis de controle, pelas quais são modeladas as administrações dos agentes quimioterápico e imunoestimulante, foram tratados de maneira simplificada neste trabalho. Estes perfis foram considerados como constantes ao longo de todo o teste *in silo* ou então como constantes por partes, em intervalos discretos de tratamento. Obter uma função que descreva a forma funcional destes perfis é uma tarefa difícil, pois a escolha desta função está diretamente relacionada ao efeito que um determinado medicamento produz no corpo do paciente. Deste modo, definir o uso de formas de controle que sejam mais aprimoradas e que dependam diretamente do tipo específico de câncer e dos medicamentos usados no tratamento se torna um desafio, e isto fica como sugestão para um trabalho futuro. Por exemplo, estes controles podem ser representados por uma função exponencial decrescente, uma função com forma similar à uma distribuição normal, ou por uma forma bilinear. Se houver uma boa relação entre a função que representa o sinal de controle e a ação do medicamento no organismo do paciente, é possível obter uma melhor descrição de como o modelo está atuando do ponto de vista do controle.

A criação de uma interface gráfica tendo como base os problemas de otimização desenvolvidos neste trabalho pode ser vista como uma sugestão importante para um trabalho futuro. Esta interface permitirá que aquele usuário que não tenha experiência com programação (seja este um médico ou um biomédico, por exemplo) possa trabalhar com o modelo e gerar os resultados gráficos e numéricos para avaliar diversas possibilidades de tratamento. O objetivo, então, é permitir o acesso a um ambiente mais amigável e acessível para quem for trabalhar com este modelo computacional. Nesta interface, pode haver um campo para inserir os valores numéricos dos parâmetros e os atributos do modelo, além da duração do tratamento ou do teste *in silico*. Desta forma, a simulação pode ter início com o clique de um botão para gerar os gráficos, como as frentes ótimas de Pareto. Também pode haver a possibilidade do usuário clicar em uma dada solução e obter as informações do domínio, como os perfis citotóxico e imunoterápico.

Como última sugestão para trabalhos futuros, propomos a resolução dos problemas resolvidos nesta tese no contexto da otimização com incertezas. Como em todos os dados experimentais há presença de incertezas, o caso da definição dos valores numéricos para os parâmetros do modelo de [D’Onofrio, Ledzewicz e Schättler \(2012\)](#) não é diferente. Por exemplo, os valores dos parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  para o primeiro conjunto de dados (câncer tipo 1) foram estimados com base em dados experimentais *in vivo* para B-linfoma BCL1 no baço de camundongos ([Ledzewicz; Naghnaeian; Schättler, 2012](#)). Se for formulado um problema inverso para estimarmos os valores dos parâmetros, a partir de dados experimentais que contenham os perfis da quantidade de células cancerígenas e da densidade de células efetoras, a incerteza destes dados também será transmitida para os parâmetros do modelo. Quando é resolvido um problema de otimização robusta, são consideradas eventuais incertezas que são externas ao sistema e, por meio desta, obtemos soluções que

são minimamente sensíveis às perturbações externas dentro de um limite aceitável. Com relação à otimização baseada em confiabilidade, tratamos variáveis determinísticas como variáveis aleatórias, e eventuais restrições do sistema se transformam em restrições probabilísticas, e desta forma torna-se possível determinar o nível de confiança que temos na solução. Em resumo, ao considerar estes dois modelos de incerteza para o problema em questão, conseguimos aumentar as chances de implementar na prática as soluções obtidas.

## REFERÊNCIAS

- AKTIPIS, C. A. *et al.* Overlooking evolution: A systematic analysis of cancer relapse and therapeutic resistance research. *PLoS ONE*, v. 6, 2011. ISSN 19326203.
- ALBRECHT, P. The runge-kutta theory in a nutshell. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, v. 33, 1996. ISSN 00361429.
- ALGOUL, S. *et al.* Multi-objective optimal chemotherapy control model for cancer treatment. *Medical and Biological Engineering and Computing*, v. 49, 2011. ISSN 01400118.
- ANDRADE, V. P. de. *A crise está aí: o custo do câncer para a sociedade*. 2023. (<https://saude.abril.com.br/coluna/cancer-sem-tabu-e-com-ciencia/a-crise-esta-ai-o-custo-do-cancer-para-a-sociedade/>). Acessado em 08/04/2023.
- ATHANS, M.; FALB, P. L. *Optimal control: an introduction to the theory and its applications*. Mineola, New York: Dover Publications, Inc., 2007. ISBN 0-486-45328-6.
- BABU, B. V.; CHAKOLE, P. G.; MUBEEN, J. H. S. Multiobjective differential evolution (MODE) for optimization of adiabatic styrene reactor. *Chemical Engineering Science*, v. 60, 2005. ISSN 00092509.
- BALUJA, S. Population-based incremental learning: A method for interacting genetic search based function optimization and coemptive learning. *Technical Report, Carnegie Mellon University*, v. 94, 1994.
- BARBOLOSI, D. *et al.* Computational oncology-mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 13, 2016. ISSN 17594782.
- BASERGA, R.; KISIELESKI, W. E.; HALVORSEN, K. A study on the establishment and growth of tumor metastases with tritiated thymidine. *Cancer Research*, v. 20, 1960. ISSN 15387445.
- BEREZHNYAYA, N. *et al.* The effect of interleukin-2 on proliferation of explants of malignant soft-tissue tumours in diffusion chambers. *Exp. Oncol*, v. 8, p. 39–42, 1986.
- BERSINI, H.; VARELA, F. L. Hints for adaptive problem solving gleaned from immune networks. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 496 LNCS, 1991. ISSN 16113349.
- BERTALANFFY, L. V. Problems of organic growth. *Nature*, v. 163, 1949. ISSN 00280836.
- BILIL, H.; ELLAIA, R.; MAAROUFI, M. A new multi-objective particle swarm optimization for reactive power dispatch. In: *Proceedings of 2012 International Conference on Multimedia Computing and Systems*. Tangiers, Morocco: IEEE, 2012.

- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, 2018. ISSN 0007-9235.
- BROCKER, E. B. *et al.* Inflammatory cell infiltrates in human melanoma at different stages of tumor progression. *International Journal of Cancer*, v. 41, 1988. ISSN 10970215.
- BYRNE, H. M. *et al.* Modelling aspects of cancer dynamics: A review. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 364, 2006. ISSN 1364503X.
- CAMPOLONGO, F.; CARIBONI, J.; SALTELLI, A. An effective screening design for sensitivity analysis of large models. *Environmental Modelling and Software*, v. 22, 2007. ISSN 13648152.
- CERNY, V. Thermodynamical approach to the traveling salesman problem: An efficient simulation algorithm. *Journal of Optimization Theory and Applications*, v. 45, 1985. ISSN 15732878.
- CHAPLAIN, M.; MATZAVINOS, A. Mathematical modelling of spatio-temporal phenomena in tumour immunology. *Lecture Notes in Mathematics*, v. 1872, 2006. ISSN 00758434.
- CHARON, I.; HUDRY, O. The noising method: a new method for combinatorial optimization. *Operations Research Letters*, v. 14, 1993. ISSN 01676377.
- CHEN, S. *et al.* Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050. *JAMA Oncology*, v. 9, p. 465, 4 2023. ISSN 2374-2437.
- CHING, L.; MASUD, A. S. M. *Multiple objective decision making-methods and applications*. New York: Springer-Verlag, 1979.
- COELLO, C. A. C.; PULIDO, G. T. A micro-genetic algorithm for multiobjective optimization. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 1993, 2001. ISSN 16113349.
- COHON, J. L. Multicriteria programming: brief review and application. *Design Optimization*, 1985.
- CORNE, D. *et al.* PESA-II: Region-based selection in evolutionary multiobjective optimization. *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO'2001)*, 2001.
- CORNE, D. W.; KNOWLES, J. D.; OATES, M. J. The pareto envelope-based selection algorithm for multiobjective optimization. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 1917, 2000. ISSN 16113349.
- CUI, Y. *et al.* Review: Multi-objective optimization methods and application in energy saving. *Energy*, v. 125, 2017. ISSN 03605442.

- DAVIDSON, F. Growth and senescence in pure-bred jersey cows. *Bulletin*, n. 32, p. 192–199, 1928.
- DEB, K. Ch-6: Nontraditional optimization algorithms (pp 290-359). *Optimization for Engineering Design: Algorithms and Examples*, 1995.
- DEB, K. *Multi-objective optimization using evolutionary algorithms*. England: John Wiley & Sons, Inc, 2001. v. 1. ISBN 0-471-87339-X.
- DEB, K. *et al.* A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, v. 6, 2002. ISSN 1089778X.
- DEHINGIA, K.; SARMAH, H. K.; JEELANI, M. B. A brief review on cancer research and its treatment through mathematical modelling. *Annals of Cancer Research and Therapy*, v. 29, 2021. ISSN 13446835.
- DETHLEFSEN, L. A.; PREWITT, J. M.; MENDELSON, M. L. Analysis of tumor growth curves. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 40, 1968. ISSN 14602105.
- D'ONOFRIO, A.; LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER, H. On the Dynamics of Tumor-Immune System Interactions and Combined Chemo- and Immunotherapy. In: D'ONOFRIO, A.; CERRAI, P.; GANDOLFI, A. (Ed.). *SEMA SIMAI Springer Series*. Milano: Springer Milan, 2012. p. 249–266. ISBN 978-88-470-2571-4.
- DORIGO, M. *Optimization, learning and natural algorithms*. Tese (Doutorado) — Ph. D. Thesis, Politecnico di Milano, 1992.
- DUECK, G. New optimization heuristics; the great deluge algorithm and the record-to-record travel. *Journal of Computational Physics*, v. 104, 1993. ISSN 00219991.
- DUECK, G.; SCHEUER, T. Threshold accepting: A general purpose optimization algorithm appearing superior to simulated annealing. *Journal of Computational Physics*, v. 90, 1990. ISSN 10902716.
- DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer immunoediting. *Annual Review of Immunology*, v. 22, 2004. ISSN 07320582.
- D'ONOFRIO, A. A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: Mathematical analysis and biomedical inferences. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, v. 208, 2005. ISSN 01672789.
- D'ONOFRIO, A. Tumor evasion from immune control: Strategies of a miss to become a mass. *Chaos, Solitons and Fractals*, v. 31, 2007. ISSN 09600779.
- EBERHART, R.; KENNEDY, J. New optimizer using particle swarm theory. *Proceedings of the International Symposium on Micro Machine and Human Science*, 1995.
- EDELMAN, L. B.; EDDY, J. A.; PRICE, N. D. In silico models of cancer. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, v. 2, 2010. ISSN 19395094.
- EMENS, L. A.; MIDDLETON, G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: Harnessing potential synergies. *Cancer Immunology Research*, v. 3, 2015. ISSN 23266074.

- ENRIQUEZ-NAVAS, P. M.; WOJTKOWIAK, J. W.; GATENBY, R. A. Application of evolutionary principles to cancer therapy. *Cancer Research*, v. 75, 2015. ISSN 15387445.
- ERICKSON, M.; MAYER, A.; HORN, J. The niched pareto genetic algorithm 2 applied to the design of groundwater remediation systems. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 1993, 2001. ISSN 16113349.
- FARMER, J. D.; PACKARD, N. H.; PERELSON, A. S. The immune system, adaptation, and machine learning. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, v. 22, 1986. ISSN 01672789.
- FEHLBERG, E. *Low-Order Classical Runge-Kutta Formulas with Step Size Control and Their Application to Some Heat Transfer Problems*. NASA, 1969. Technical Report 315.
- FEO, T. A.; RESENDE, M. G. A probabilistic heuristic for a computationally difficult set covering problem. *Operations Research Letters*, v. 8, 1989. ISSN 01676377.
- FERLAY, J. *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, v. 149, 2021. ISSN 10970215.
- FOGEL, L. J. Toward inductive inference automata. In: *IFIP Congress*. Munich, Germany: International Federation for Information Processing, 1962. v. 62, p. 395–400.
- FOLKMAN, J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G.H.A. clowes memorial award lecture. *Cancer Research*, v. 46, 1986. ISSN 15387445.
- FONSECA, C. M.; FLEMING, P. J. Genetic algorithms for multiobjective optimization: Formulation, discussion and generalization. *Icga*, v. 93, 1993. ISSN 14639076.
- FORNI, G. *et al.* Gene transfer in tumor therapy. *Annals of Oncology*, v. 5, 1994. ISSN 09237534.
- GARRAWAY, L. A.; JÄNNE, P. A. Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. *Cancer Discovery*, v. 2, 2012. ISSN 21598274.
- GERLEE, P. The model muddle: In search of tumor growth laws. *Cancer Research*, v. 73, 2013. ISSN 00085472.
- GLOVER, F. Heuristics for integer programming using surrogate constraints. *Decision Sciences*, v. 8, 1977. ISSN 15405915.
- GLOVER, F. Future paths for integer programming and links to artificial intelligence. *Computers and Operations Research*, v. 13, 1986. ISSN 03050548.
- GLOVER, F.; MCMILLAN, C. The general employee scheduling problem. an integration of MS and AI. *Computers and Operations Research*, v. 13, 1986. ISSN 03050548.
- GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, v. 115, 1825.
- HAHNFELDT, P. *et al.* Tumor development under angiogenic signaling: A dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer Research*, v. 59, 1999. ISSN 00085472.

- HALLIDAY, N. *et al.* Cd86 is a selective cd28 ligand supporting foxp3+ regulatory t cell homeostasis in the presence of high levels of ctla-4. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 2020. ISSN 16643224.
- HANSEN, N.; OSTERMEIER, A. Adapting arbitrary normal mutation distributions in evolution strategies: the covariance matrix adaptation. *Proceedings of the IEEE Conference on Evolutionary Computation*, 1996.
- HANSEN, P. The steepest ascent mildest descent heuristic for combinatorial programming. In: EDITOR, T. (Ed.). *The title of the book*. Capri, Italy, 1986. p. 70–145.
- HARTUNG, N. *et al.* Mathematical modeling of tumor growth and metastatic spreading: Validation in tumor-bearing mice. *Cancer Research*, v. 74, 2014. ISSN 15387445.
- HE, Q. *et al.* Targeting cancers through tcr-peptide/mhc interactions. *Journal of Hematology and Oncology*, v. 12, 2019. ISSN 17568722.
- HILLIS, W. D. Co-evolving parasites improve simulated evolution as an optimization procedure. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, v. 42, 1990. ISSN 01672789.
- HOLLAND, J. H. Outline for a logical theory of adaptive systems. *Journal of the ACM (JACM)*, v. 9, 1962. ISSN 1557735X.
- HOLLAND, J. H. *Adaptation in natural and artificial systems*. Michigan: The University of Michigan Press, 1975.
- HOLMBERG, L.; BAUM, M. Work on your theories! *Nature Medicine*, v. 2, 1996. ISSN 10788956.
- HORN, J.; NAFPLIOTIS, N.; GOLDBERG, D. E. Niche genetic algorithm for multiobjective optimization. *IEEE Conference on Evolutionary Computation - Proceedings*, v. 1, 1994.
- HUANG, V. L. *et al.* Multi-objective optimization using self-adaptive differential evolution algorithm. In: *2009 IEEE Congress on Evolutionary Computation*. Trondheim, Norway: IEEE, 2009.
- HUSBANDS, P.; MILL, F. Simulated co-evolution as the mechanism for emergent planning and scheduling. In: *Proceedings of the 4th International Conference on Genetic Algorithms*. San Diego: Belew, R. & Booker, 1991. p. 264–270.
- IACR. *Global cancer observatory: cancer today*. 2020. <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acessado em 08/04/2023.
- INCA. *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. 2023. <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acessado em 08/04/2023.
- JAIN, K. K. Personalised medicine for cancer: From drug development into clinical practice. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 6, 2005. ISSN 14656566.
- KARGUPTA, H. SEARCH, polynomial complexity, and the fast messy genetic algorithm. *Urbana*, v. 51, 1996.

- KARKI, R. *et al.* Synergism of  $\text{TNF}\alpha$  and  $\text{IFN}\gamma$  triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in sars-cov-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell*, v. 184, 2021. ISSN 10974172.
- KEEFE, D. *et al.* Perforin triggers a plasma membrane-repair response that facilitates ctl induction of apoptosis. *Immunity*, v. 23, 2005. ISSN 10747613.
- KEENEY, R. L.; RAIFFA, H. *Decision analysis with multiple conflicting objectives*. New York: John Wiley and Sons Inc., 1976.
- KENNEDY, J.; EBERHART, R. Particle swarm optimization. In: IEEE. *Proceedings of ICNN'95-international conference on neural networks*. Perth, WA, Australia, 1995. v. 4, p. 1942–1948.
- KIMPO, M. S.; OH, B.; LEE, S. The role of natural killer cells as a platform for immunotherapy in pediatric cancers. *Current Oncology Reports*, v. 21, 2019. ISSN 15346269.
- KIRAN, K. L.; JAYACHANDRAN, D.; LAKSHMINARAYANAN, S. Multi-objective optimization of cancer immuno-chemotherapy. *IFMBE Proceedings*, v. 23, 2009. ISSN 16800737.
- KIRAN, K. L.; LAKSHMINARAYANAN, S. Treatment Planning of Cancer Dendritic Cell Therapy Using Multi-Objective Optimization. *IFAC Proceedings Volumes*, v. 42, n. 11, p. 109–116, 2009. ISSN 14746670.
- KIRAN, K. L.; LAKSHMINARAYANAN, S. Optimization of chemotherapy and immunotherapy: In silico analysis using pharmacokinetic-pharmacodynamic and tumor growth models. *Journal of Process Control*, v. 23, 2013. ISSN 09591524.
- KIRK, D. E. *Optimal control theory: An introduction*. 1. ed. Mineola, New York: Dover Publications, Inc, 2004. ISBN 0-486-43484-2.
- KIRKPATRICK, S.; GELATT, C. D.; VECCHI, M. P. Optimization by simulated annealing. *Science*, v. 220, 1983. ISSN 00368075.
- KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor - immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, v. 37, 1998. ISSN 03036812.
- KLOPPEL, G.; OTTO, U.; BAISCH, H. Stability of human renal cell carcinomas during long term serial transplantation into nude mice: Histopathology, nuclear grade, mitotic rate, and dna content in thirty tumors1. *Cancer Research*, v. 47, 1987. ISSN 15387445.
- KNOWLES, J. D.; CORNE, D. W. Approximating the nondominated front using the pareto archived evolution strategy. *Evolutionary computation*, v. 8, 2000. ISSN 10636560.
- KOEBEL, C. M. *et al.* Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*, v. 450, 2007. ISSN 14764687.
- KOZA, J. R. Evolution of subsumption using genetic programming. *Proceedings of the First European Conference on Artificial Life. Towards a Practice of Autonomous Systems*, 1992.

- KUZNETSOV, V. A. *et al.* Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 56, 1994. ISSN 15229602.
- LAI, Y.-P.; JENG, C.-J.; CHEN, S.-C. The roles of CD4 + T cells in tumor immunity. *ISRN Immunology*, v. 2011, 2011. ISSN 2090-5645.
- LAIRD, A. K. Dynamics of tumor growth. *British Journal of Cancer*, v. 18, 1964. ISSN 15321827.
- LAIRD, A. K. Dynamics of relative growth. *Growth, Development and Aging*, v. 29, 1965. ISSN 00174793.
- LAIRD, A. K.; TYLER, S. A.; BARTON, A. D. Dynamics of normal growth. *Growth, Development and Aging*, v. 29, 1965. ISSN 00174793.
- LAKE, R. A.; ROBINSON, B. W. Immunotherapy and chemotherapy - a practical partnership. *Nature Reviews Cancer*, v. 5, 2005. ISSN 1474175X.
- LALEH, N. G. *et al.* Classical mathematical models for prediction of response to chemotherapy and immunotherapy. *PLoS Computational Biology*, v. 18, 2022. ISSN 15537358.
- LALWANI, S. *et al.* a comprehensive survey: Applications of multi-objective particle swarm optimization (mopso) algorithm. *Transactions on Combinatorics ISSN*, v. 2, 2013. ISSN 2251-8657.
- LEDZEWICZ, U.; MOSALMAN, M. S. F.; SCHÄTTLER, H. Optimal controls for a mathematical model of tumor-immune interactions under targeted chemotherapy with immune boost. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, v. 18, 2013. ISSN 15313492.
- LEDZEWICZ, U.; NAGHNAEIAN, M.; SCHÄTTLER, H. Dynamics of tumor-immune interaction under treatment as an optimal control problem. *Discrete and Continuous Dynamical Systems- Series A*, 2011. ISSN 10780947.
- LEDZEWICZ, U.; NAGHNAEIAN, M.; SCHÄTTLER, H. An optimal control approach to cancer treatment under immunological activity. *Applicationes Mathematicae*, v. 38, 2011. ISSN 1233-7234.
- LEDZEWICZ, U.; NAGHNAEIAN, M.; SCHÄTTLER, H. Optimal response to chemotherapy for a mathematical model of tumor-immune dynamics. *Journal of Mathematical Biology*, v. 64, 2012. ISSN 03036812.
- LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER. On the role of the objective in the optimization of compartmental models for biomedical therapies. *Journal of Optimization Theory and Applications*, v. 187, 2020. ISSN 15732878.
- LIBOTTE, G. B. *et al.* A novel reliability-based robust design multiobjective optimization formulation applied in chemical engineering. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 61, 2022. ISSN 15205045.

- LOBATO, F. S.; MACHADO, V. S.; STEFFEN JR., V. Determination of an optimal control strategy for drug administration in tumor treatment using multi-objective optimization differential evolution. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 131, 2016. ISSN 18727565.
- LOBATO, F. S.; STEFFEN JR., V. Treatment of Multi-objective Optimization Problem. In: LOBATO, F. S.; Steffen Jr., V. (Ed.). Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 25–44. ISBN 978-3-319-58565-9.
- LOEFFLER, D.; HEPPNER, G.; LORD, E. Influence of hipoxia on lymphocytes-T in solid tumors. In: . Philadelphia, PA: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 1988. v. 29.
- LORD, E. M.; BURKHARDT, G. Assessment of in situ host immunity to syngeneic tumors utilizing the multicellular spheroid model. *Cellular Immunology*, v. 85, 1984. ISSN 10902163.
- LORD, E. M.; NARDELLA, G. B.; SUTHERLAND, R. M. The multicellular tumor spheroid model. I. characterization of the allograft response in sensitized mice. *Cellular Immunology*, v. 52, 1980. ISSN 10902163.
- MANHEIM, M. L.; HALL, F. L. *Abstract representation of goals: a method for making decisions in complex problems*. Massachusetts, USA, 1968.
- MARTIN, O. Large-step markov chains for the traveling salesman problem. *Operations Research Letters*, v. 11, p. 219–224, 1991.
- MARTIN, R.; TEO, K. L. *Optimal Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy*. Singapore: World Scientific, 1994. 204 p. ISBN 9810214286.
- MARTINS, J. R. R. A.; NING, A. *Engineering Design Optimization*. Eletronic edition: Cambridge University Press, 2021. ISBN 9781108833417.
- MATZAVINOS, A.; CHAPLAIN, M. A.; KUZNETSOV, V. A. Mathematical modelling of the spatio-temporal response of cytotoxic t-lymphocytes to a solid tumour. *Mathematical Medicine and Biology*, v. 21, 2004. ISSN 14778599.
- MAYNEORD, W. V. On a law of growth of jensen's rat sarcoma. *American Journal of Cancer*, v. 16, 1932. ISSN 15387445.
- MCCALL, J.; PETROVSKI, A.; SHAKYA, S. Evolutionary algorithms for cancer chemotherapy optimization. *Computational Intelligence in Bioinformatics*, Wiley Online Library, p. 263–296, 2007.
- MENDELSON, M. L. Chronic infusion of tritiated thymidine into mice with tumors. *Science*, v. 135, 1962. ISSN 00368075.
- MENDELSON, M. L. Cell proliferation and tumor growth. *Cell proliferation*, Blackwell Oxford, p. 190–210, 1963.
- MIETTINEN, K. *Nonlinear multiobjective optimization*. New York: Springer Science & Business Media, 1999. v. 12. ISBN 978-1-4613-7544-9.

- MLADENOVIC, N. *A variable neighborhood algorithm – a new metaheuristic for combinatorial optimization*. Montreal, 1995. v. 12.
- MOORE, J.; CHAPMAN, R. Application of particle swarm to multiobjective optimization. *Department of Computer Science and Software Engineering Department, Auburn University*, 1999.
- MORRIS, M. D. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*, v. 33, 1991. ISSN 15372723.
- MOUSSA, K.; FIACCHINI, M.; ALAMIR, M. Robust optimal control-based design of combined chemo-and immunotherapy delivery profiles. *IFAC-PapersOnLine*, v. 52, 2019. ISSN 24058963.
- MOUSSA, K.; FIACCHINI, M.; ALAMIR, M. Robust optimal scheduling of combined chemo-and immunotherapy: Considerations on chemotherapy detrimental effects. *Proceedings of the American Control Conference*, v. 2020-July, 2020. ISSN 07431619.
- MOUSSA, K.; FIACCHINI, M.; ALAMIR, M. Robust domain of attraction estimation for a tumor growth model. *Applied Mathematics and Computation*, v. 410, 2021. ISSN 00963003.
- MOUSSA, K.; FIACCHINI, M.; ALAMIR, M. Probabilistically certified region of attraction of a tumor growth model with combined chemo- and immunotherapy. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, v. 32, 2022. ISSN 10991239.
- MUNOZ-CARPENA, R.; ZAJAC, Z.; KUO, Y. M. Global sensitivity and uncertainty analyses of the water quality model vfmmod-w. *Transactions of the ASABE*, v. 50, 2007. ISSN 21510032.
- MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: An Introduction*. New York: Springer, 2002. v. 1. ISBN 0-387-95223-3.
- NEARING, M. A.; DEER-ASCOUGH, L.; LAFLEN, J. M. Sensitivity analysis of the wepp hillslope profile erosion model. *Transactions of the American Society of Agricultural Engineers*, v. 33, 1990. ISSN 00012351.
- NESVETOV, A.; ZHDANOV, A. Relationship of the morphology of the immune-response and the histological structure of tumors in stomach-cancer patients. *Voprosy Onkologii*, v. 27, n. 7, p. 25–31, 1981.
- NORTON, L. A gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Research*, v. 48, 1988. ISSN 15387445.
- NORTON, L.; SIMON, R. Growth curve of an experimental solid tumor following radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 58, 1977. ISSN 14602105.
- NOWAK, M.; MAY, R. M. *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*. USA: Oxford University Press, 2000. ISBN 0198504179.
- O'DONOGHUE, J. A. The response of tumours with gompertzian growth characteristics to fractionated radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology*, v. 72, 1997. ISSN 09553002.

- PACHECO, E. *A review of models for cancer chemotherapy based on Optimal Control*. Lisbon, 2016. Internship 2016, INESC-ID Technical report.
- PARDOLL, D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annual Review of Immunology*, v. 21, 2003. ISSN 07320582.
- PATT, H. M.; BLACKFORD, M. E. Quantitative studies of the growth response of the krebs ascites tumor. *Cancer Research*, v. 14, 1954. ISSN 15387445.
- PERELSON, A. S.; WEISBUCH, G. Immunology for physicists. *Reviews of Modern Physics*, v. 69, 1997. ISSN 00346861.
- PETROVSKIB, A.; SUDHA, B.; MCCALL, J. Optimising cancer chemotherapy using particle swarm optimisation and genetic algorithms. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 3242, 2004. ISSN 03029743.
- PILLIS, L. G. D. *et al.* Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors. *Journal of Biological Systems*, v. 16, 2008. ISSN 02183390.
- PILLIS, L. G. D.; GU, W.; RADUNSKAYA, A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: Modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, v. 238, 2006. ISSN 00225193.
- PILLIS, L. G. D.; RADUNSKAYA, A. E. Modeling tumor-immune dynamics. In: . [S.l.: s.n.], 2014. v. 107. ISSN 21941017.
- PILLIS, L. G. D.; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, v. 65, 2005. ISSN 00085472.
- POLYA, G. *How to Solve It*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1945.
- PREHN, R. T. Stimulatory effects of immune reactions upon the growths of untransplanted tumors. *Cancer Research*, v. 54, 1994. ISSN 15387445.
- PRICE, K. Genetic annealing. *Dr. Dobb's Journal*, v. 19, p. 127–132, 1994.
- PRINCE, P. J.; DORMAND, J. R. High order embedded runge-kutta formulae. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 7, 1981. ISSN 0771050X.
- RECHENBERG, I. Cybernetic solution path of an experimental problem. *Roy. Aircr. Establ., Libr. transl.*, v. 1122, 1965.
- RETSKY, M. W. *et al.* Prospective computerized simulation of breast cancer: Comparison of computer predictions with nine sets of biological and clinical data. *Cancer Research*, v. 47, 1987. ISSN 15387445.
- REYNOLDS, R. G. An introduction to cultural algorithms. *The third annual conference on evolutionary programming*, 1994.
- SALTELLI, A.; CHAN, K.; SCOTT, E. *Sensitivity analysis*. Wiley Ser. Probab. Stat. Chichester, U.K.: Wiley New York, 2000.

- SALTELLI, A. *et al.* *Global sensitivity analysis: The primer*. Hoboken, N.J.: [s.n.], 2008.
- SALTELLI, A.; TARANTOLA, S.; CAMPOLONGO, F. Sensitivity analysis as an ingredient of modeling. *Statistical Science*, v. 15, 2000. ISSN 08834237.
- SALTELLI, A. *et al.* *Sensitivity Analysis in Practice. A Guide to Assessing Scientific Models*. New York: Wiley Online Library, 2004.
- SAMY, P. G.; KANESAN, J.; TIU, Z. C. Optimization of chemotherapy using hybrid optimal control and swarm intelligence. *IEEE Access*, v. 11, 2023. ISSN 21693536.
- SANTOS, M. de O. *et al.* Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, 2023.
- SCHAFFER, J. D. Multiple objective optimization with vector evaluated genetic algorithms. *Proceedings of the First International Conference on Genetic Algorithms and their Applications*, 1985.
- SCHREK, R. A comparison of the growth curves of malignant and normal (embryonic and postembryonic) tissues of the rat. *The American Journal of Pathology*, v. 12, n. 4, p. 525, 1936.
- SCHWEFEL, H. P. *Kybernetische Evolution als Strategie der experimentellen Forschung in der Stromungsmechanik*. Dissertação (Mestrado) — Technische Universität Berlin, Berlin, 1965.
- SEELEY, T. *The Wisdom of the hive*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1995. ISBN 9780674953765.
- SERAFINI, P. *Mathematics of multi objective optimization*. New York: Springer, 1985. v. 289.
- SHARIFI, N.; OZGOLI, S.; RAMEZANI, A. Multiple model predictive control for optimal drug administration of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumours. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 144, 2017. ISSN 18727565.
- SHARMA, R. *et al.* Intelligent automated drug administration and therapy: future of healthcare. *Drug Delivery and Translational Research*, v. 11, 2021. ISSN 21903948.
- SHINDI, O. *et al.* The combined effect of optimal control and swarm intelligence on optimization of cancer chemotherapy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 189, 2020. ISSN 18727565.
- SIU, H. *et al.* Tumor dormancy. I. Regression of BCL1 tumor and induction of a dormant tumor state in mice chimeric at the major histocompatibility complex. *The Journal of Immunology*, v. 137, 1986. ISSN 0022-1767.
- SORDAT, B.; MACDONALD, H. R.; LEES, R. K. The multicellular spheroid as a model tumor allograft: Iii. morphological and kinetic analysis of spheroid infiltration and destruction. *Transplantation*, v. 29, 1980. ISSN 00411337.
- SPICKETT, A. M.; ARK, H. van. Fitting the gompertz function to dose-response data of larval tick populations. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, v. 57, 1990. ISSN 00302465.

- SRINIVAS, N.; DEB, K. Multiobjective optimization using nondominated sorting in genetic algorithms. *Evolutionary Computation*, v. 2, 1994. ISSN 1063-6560.
- STAMATAKOS, G. *et al.* The technologically integrated oncosimulator: Combining multiscale cancer modeling with information technology in the in silico oncology context. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, v. 18, 2014. ISSN 21682194.
- STEEL, G. G.; LAMERTON, L. F. The growth rate of human tumours. *British Journal of Cancer*, v. 20, 1966. ISSN 15321827.
- STEPANOVA, N. V. Course of the immune reaction during the development of a malignant tumour. *Biophysics*, v. 24, 1979. ISSN 00063509.
- STORN, R.; PRICE, K. Differential evolution – a simple and efficient adaptive scheme for global optimization over continuous spaces. *International Computer Science Institute*, v. 11, 1995.
- SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, 2021. ISSN 0007-9235.
- SUZUKI, Y. *et al.* Immune regulation of the L5178Y murine tumor-dormant state. II. Interferon-gamma requires tumor necrosis factor to restrain tumor cell growth in peritoneal cell cultures from tumor-dormant mice. *The Journal of Immunology*, v. 139, 1987. ISSN 0022-1767.
- SWANN, J. B.; SMYTH, M. J. Immune surveillance of tumors. *Journal of Clinical Investigation*, v. 117, 2007. ISSN 00219738.
- TALBI, E. G. *Metaheuristics: From Design to Implementation*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2009. ISBN 978-0-470-27858-1.
- TAN, S.; LI, D.; ZHU, X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 124, 2020. ISSN 19506007.
- TIAN, Y.; FENG, G. Q. A short review on approximate analytical methods for non-linear problems. *Thermal Science*, v. 26, 2022. ISSN 03549836.
- TSUKUMO, S. I.; YASUTOMO, K. Regulation of CD8+ T cells and antitumor immunity by notch signaling. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018. ISSN 16643224.
- UHR, J. W.; MARCHES, R. Dormancy in a model of murine B cell lymphoma. *Seminars in Cancer Biology*, v. 11, 2001. ISSN 1044579X.
- UHR, J. W. *et al.* Cancer dormancy: Studies of the murine bcl1 lymphoma. *Cancer Research*, v. 51, 1991. ISSN 00085472.
- VAIDYA, V. G.; ALEXANDRO, F. J. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. *International Journal of Bio-Medical Computing*, v. 13, 1982. ISSN 00207101.
- VALENTINUZZI, D.; JERAJ, R. Computational modelling of modern cancer immunotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, v. 65, 2020. ISSN 13616560.

- VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Correspondance Mathématique et Physique*, v. 10, 1838.
- VLADAR, H. P. D.; GONZÁLEZ, J. A. Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy. *Journal of Theoretical Biology*, v. 227, 2004. ISSN 00225193.
- VOUDOURIS, C. Guided local search - an illustrative example in function optimisation. *BT Technology Journal*, v. 16, 1998. ISSN 13583948.
- VOUDOURIS, C.; TSANG, E. Function optimization using guided local search. Colchester, UK, 1995. Report CSM-249.
- WANG, L. X.; WAN, F. Structured neural networks for constrained model predictive control. *Automatica*, v. 37, 2001. ISSN 00051098.
- WARBURG, O. On the origin of cancer cells. *Science*, v. 123, 1956. ISSN 00368075.
- WEGER, R. A. D. *et al.* Immune reactivity in SL2 lymphoma-bearing mice compared with SL2-immunized mice. *Cancer Immunology Immunotherapy*, v. 24, 1987. ISSN 03407004.
- WHEELOCK, E. F.; WEINHOLD, K. J.; LEVICH, J. The tumor dormant state. *Advances in Cancer Research*, v. 34, p. 107–140, 1 1981. ISSN 0065230X.
- WHITE, K. L.; CHAUBEY, I. Sensitivity analysis, calibration, and validations for a multisite and multivariable swat model. *Journal of the American Water Resources Association*, v. 41, 2005. ISSN 1093474X.
- WILD, C.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Eletronic edition: International Agency for Research on Cancer, 2020. ISBN 978-92-832-0448-0.
- WILSON, K. M.; LORD, E. M. Specific (EMT6) and non-specific (WEHI-164) cytolytic activity by host cells infiltrating tumour spheroids. *British Journal of Cancer*, v. 55, 1987. ISSN 15321827.
- WINSOR, C. P. The gompertz curve as a growth curve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 18, 1932. ISSN 0027-8424.
- WOLPERT, D.; MACREADY, W. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, v. 1, n. 1, p. 67–82, apr 1997. ISSN 1089778X.
- WRIGHT, S. book review: The biology of population growth. by raymond pearl; the natural increase of mankind. by j. shirley sweeney. v. 21, p. 493–497, 1926.
- YONEZAWA, Y.; KIKUCHI, T. Ecological algorithm for optimal ordering used by collective honey bee behavior. *Proceedings of the International Symposium on Micro Machine and Human Science*, 1996.
- YONG, J. *Optimization theory: A concise introduction*. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2018. ISBN 978-981-3237-64-3.

YOUSEFI, M. *et al.* Multi-stage thermal-economical optimization of compact heat exchangers: A new evolutionary-based design approach for real-world problems. *Applied Thermal Engineering*, v. 83, 2015. ISSN 13594311.

YUAN, Y. *et al.* Hydrologic and water quality models: Sensitivity. *Transactions of the ASABE*, v. 58, 2015. ISSN 21510032.

ZHANG, Y.; GONG, D. W.; DING, Z. A bare-bones multi-objective particle swarm optimization algorithm for environmental/economic dispatch. *Information Sciences*, v. 192, 2012. ISSN 00200255.

ZITZLER, E.; LAUMANN, M.; THIELE, L. SPEA2: Improving the strength pareto evolutionary algorithm. *Evolutionary Methods for Design Optimization and Control with Applications to Industrial Problems*, 2001.

ZITZLER, E.; THIELE, L. Multiobjective evolutionary algorithms: A comparative case study and the strength pareto approach. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, v. 3, 1999. ISSN 1089778X.

## GLOSSÁRIO

Angiogênese	Processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes, que ocorre em condições fisiológicas e patológicas. É um fenômeno complexo no qual participam inúmeras moléculas que estimulam e inibem a formação dos neovasos.
Angiostatina	Proteína encontrada em diversas espécies animais, inclusive em humanos. É um inibidor endógeno da angiogênese (ou seja, bloqueia o crescimento de novos vasos sanguíneos) e atualmente está sendo usado em ensaios clínicos para uso em terapias contra o câncer.
Antiangiogênica	Agente terapêuticos ainda em fase de investigação pré-clínica e clínica, que pode ser útil no tratamento de doenças malignas (cancros, leucemias, sarcomas, doenças primárias da medula óssea) que dependem da neoformação vascular (angiogênese) para o seu crescimento e metastização.
Antígeno	Qualquer substância que provoca a resposta imune do organismo, ou seja, que se ligue a moléculas de anticorpos ou receptores de células T.
Basófilos	Células do sangue, sendo tipos de leucócitos. Sua presença é fundamental para indicar processos inflamatórios ou infecciosos orgânicos.
Citocina	Nome geral dado a qualquer proteína que é secretada por células e que afeta o comportamento das células vizinhas portadoras de receptores adequados. É produzida durante a fase de ativação e fase efetora da imunidade para mediar e regular a resposta inflamatória e imunitária.
Citoquinas	Glicoproteínas ou proteínas de baixo peso molecular produzidas durante a fase inicial ou na fase efetora da resposta imune com a finalidade de mediar e regular a amplitude e duração das respostas imune/inflamatórias.
Citotóxico	Que tem um efeito tóxico sobre determinadas células como, por exemplo, os linfócitos citotóxicos e a quimioterapia citotóxica.
Dendrítica	Tipo de leucócito produzido na medula óssea que pode ser encontrado no sangue, pele e tratos digestivo e respiratório.

Eosinófilos	Células sanguíneas que se desenvolvem na medula óssea e são responsáveis pela defesa do organismo contra parasitas e agentes infecciosos. Também participam dos processos inflamatórios em doenças alérgicas e asma.
Epigenética	Campo de pesquisa que investiga como os estímulos ambientais podem ativar determinados genes e silenciar outros. Descreve eventos moleculares que ocorrem no DNA, mas não afetam a sequência de DNA em si.
Granulócitos	Células de defesa do organismo, caracterizadas pela presença de grânulos em seu interior. São produzidos na medula óssea, encontrados na corrente sanguínea e compreendem os neutrófilos, eosinófilos e basófilos.
Hipóxico	Relativo à hipoxia, insuficiência ou redução de oxigênio no sangue, nas células ou nos tecidos.
Linfócitos	Principais células funcionais do sistema imune na defesa do organismo. Estas células são capazes de reconhecer moléculas estranhas em agentes infecciosos e combatê-las por respostas humoral e citotóxica mediada por células.
Macrófagos	Células de defesa do organismo que atuam no sistema imunológico. Os macrófagos são encontrados no tecido conjuntivo e se concentram em órgãos com a função de defesa do organismo.
Melanoma	Existem dois tipos básicos de câncer de pele, o não melanoma, que surge nas células basais ou nas escamosas, e o melanoma, que tem origem nos melanócitos, células que produzem a melanina, o pigmento que dá cor à pele.
Membrana basal	Delgada lâmina de matriz extracelular que reveste células nervosas, adiposas e musculares, além de separar células epiteliais do tecido conjuntivo subjacente
Mesênquima	Tecido embrionário derivado da mesoderme. Durante suas fases de transformação, o mesoderma origina uma espécie de tecido conjuntivo primitivo chamado mesênquima. A partir do mesênquima, passam a se formar todos os tecidos conjuntivos (conectivo, adiposo, cartilaginoso, ósseo e hematopoiético), bem como os tecidos musculares.
Monócitos	Maiores leucócitos observados em esfregaços de sangue e têm núcleo ovoide em forma de rim ou ferradura, localizado na periferia do citoplasma. O núcleo dos monócitos é mais claro do que o dos linfócitos.

Neoplasia	Massa de tecido anormal que surge em diferentes partes do corpo, com características específicas em cada local e apresenta ritmos de crescimento e riscos diferentes.
Neutrófilo	Tipo leucocitário mais abundante em circulação, constituem a primeira linha de reconhecimento e defesa contra agentes infecciosos no tecido, tradicionalmente iniciam uma inflamação aguda e são responsáveis por uma resposta imune pró-inflamatória eficaz.
Patogênico	Relativo a patogenia, patogênese ou patogenesia. Que provoca ou pode provocar, direta ou indiretamente, uma doença.
Quimiocina	Faz parte de uma família especializada de citocinas, que funcionam como potentes mediadores ou reguladores da inflamação, pela habilidade de recrutar e ativar subpopulações específicas de leucócitos.

## ANEXO – Confirmação de publicação e direitos de licença pela BioRender

### Direitos de licença e publicação da Figura 1



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

### Confirmation of Publication and Licensing Rights

October 14th, 2023  
Science Suite Inc.

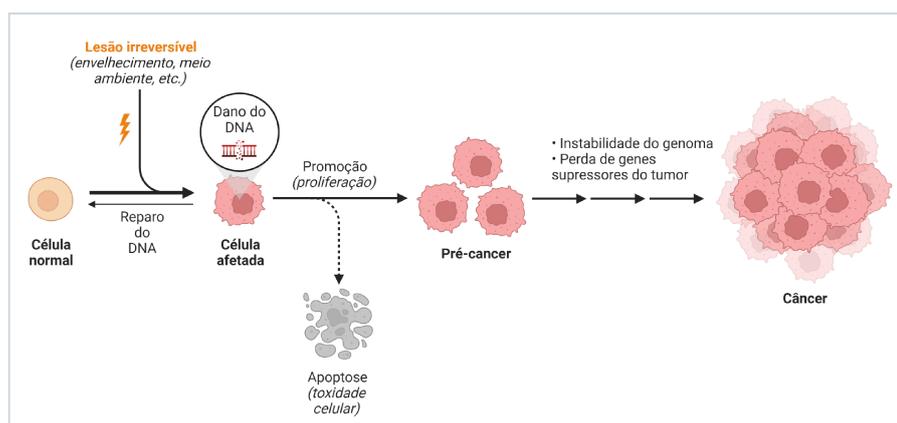
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** HT25Z1ZKAD  
**Journal name:** UERJ

To whom this may concern,

This document is to confirm that Maicon Torres has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).

## Direitos de licença e publicação da Figura 2



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

### Confirmation of Publication and Licensing Rights

October 14th, 2023  
Science Suite Inc.

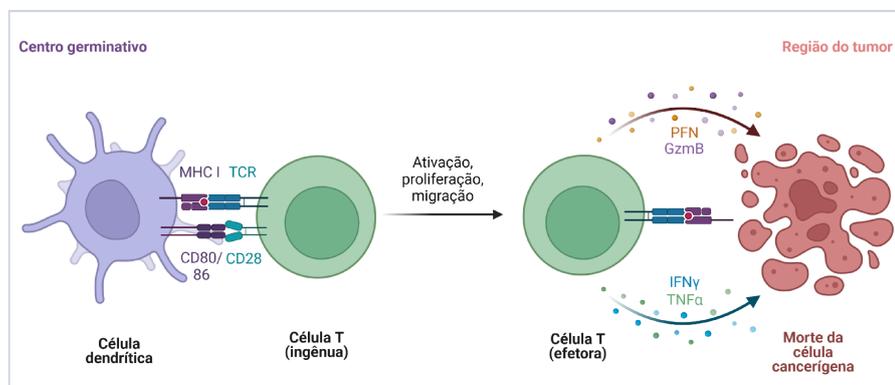
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** AN25Z1ZY47  
**Journal name:** UERJ

To whom this may concern,

This document is to confirm that Maicon Torres has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).

## Direitos de licença e publicação da Figura 3



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

### Confirmation of Publication and Licensing Rights

October 14th, 2023  
Science Suite Inc.

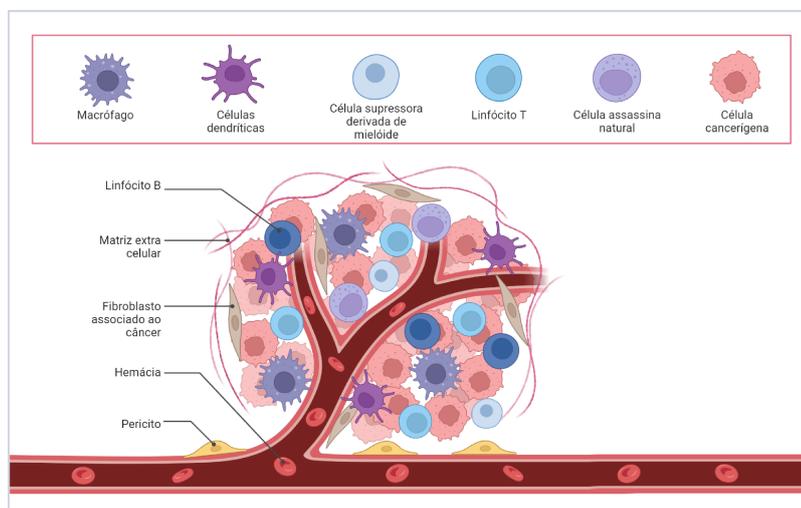
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** ZT25Z20AMG  
**Journal name:** UERJ

To whom this may concern,

This document is to confirm that Maicon Torres has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).

## Direitos de licença e publicação da Figura 4



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

### Confirmation of Publication and Licensing Rights

October 14th, 2023  
Science Suite Inc.

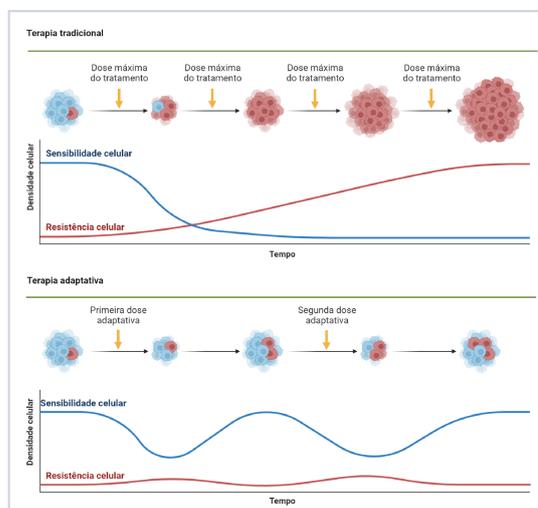
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** YC25Z20LP8  
**Journal name:** UERJ

To whom this may concern,

This document is to confirm that Maicon Torres has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).

## Direitos de licença e publicação da Figura 5



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

### Confirmation of Publication and Licensing Rights

October 14th, 2023  
Science Suite Inc.

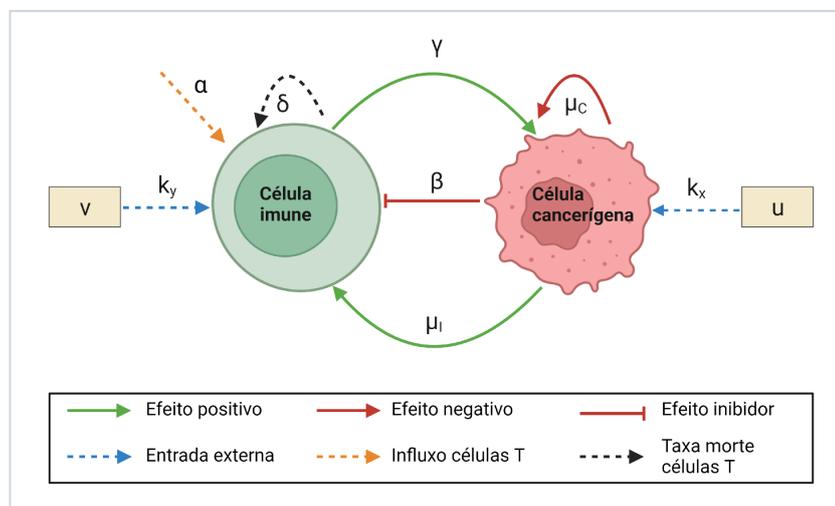
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** NV25Z21W32  
**Journal name:** UERJ

To whom this may concern,

This document is to confirm that Maicon Torres has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).