



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

# **Oncologia Matemática: usando a teoria do controle ótimo para o cronograma de dosagens em quimioterapia**

IALY CORDEIRO DE SOUSA

João Pessoa

2019



IALY CORDEIRO DE SOUSA

Oncologia Matemática: usando a teoria do controle  
ótimo para o cronograma de dosagens em  
quimioterapia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção do  
Centro de Tecnologia, da Universidade Federal da Paraíba,  
como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia de Produção.

Orientador: Dr. Roberto Quirino do Nascimento

Agosto de 2019

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S725o Sousa, Ialy Cordeiro de.

Oncologia matemática: usando a teoria do controle ótimo para o cronograma de dosagens em quimioterapia. / Ialy Cordeiro de Sousa. - João Pessoa, 2019.

74 f. : il.

Orientação: Roberto Quirino Nascimento.  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/Tecnologia.

1. Oncologia matemática. 2. Câncer. 3. Tratamento quimioterápico. 4. Modelagem matemática. 5. Otimização.  
I. Nascimento, Roberto Quirino. II. Título.

UFPB/BC





UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção intitulado *Oncologia Matemática: usando a teoria do controle ótimo para o cronograma de dosagens em quimioterapia* de autoria de ITALY CORDEIRO DE SOUSA, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Roberto Quirino do Nascimento

Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Lucídio dos Anjos Formiga Cabral

Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dra. Kátia Elizabeth Galdino

Universidade Estadual da Paraíba

Prof. Dr. João Agnaldo do Nascimento

Universidade Federal da Paraíba

João Pessoa, 30 de agosto de 2019

Centro de Tecnologia, Universidade Federal da Paraíba  
Cidade Universitária, Castelo Branco III, João Pessoa, Paraíba, Brasil CEP: 58051-085  
Fone: +55 (83) 3216 7200



*“Você tem que encontrar algo que você ame o suficiente para ser capaz de aceitar riscos, pular sobre os obstáculos e avançar sobre os muros que serão sempre colocados na sua frente. Se você não tem esse tipo de sentimento por aquilo que está fazendo, você parará no primeiro grande obstáculo.” (George Lucas)*



## DEDICATÓRIA

*Para minha família, a Fabiano, a meu pai (in memorian), que me apoiaram e  
incentivaram nessa jornada.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida e força para continuar.

À Fabiano que me acompanha na vida e nessa jornada acadêmica desde a graduação, me apoiando, me vendo passar noites acordada estudando, e me dando amor e carinho a todo instante.

À minha mãe, Ivonete, aos meus irmãos, Jailton, Juscimar e, especialmente Isaías, que me apoiaram durante toda minha vida.

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Roberto Quirino do Nascimento, pelos seus grandes ensinamentos, apoios, conversas, por me mostrar os valores do conhecimento e ter contribuído muito para o meu crescimento profissional.

À minha banca de defesa pela disponibilidade em avaliar meu trabalho e suas dicas de como melhorá-lo.

Aos amigos, João Marcos, George, Luciano e Sabrina, que fiz durante o mestrado e que levarei para toda vida, obrigada pela amizade.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba - FAPESQ pela concessão da bolsa de estudos durante minha permanência na pós-graduação. Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção (PPGEP) da UFPB por me auxiliar na obtenção desse título e pelos auxílios financeiros referentes à participação em congresso.

Por fim, que agradecer também aos meus professores do mestrado que foram fundamentais para a formação do meu conhecimento, especialmente, Prof. Anand, Prof. Luciano e, Prof. Rogério. Bem como os professores do Centro de Informática - UFPB, que sempre me receberam com carinho.

## RESUMO

O câncer é a segunda doença não transmissível com maior índice de casos e óbitos no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares. E ela independe do desenvolvimento sócio-econômico do país para se manifestar, diferentemente, das doenças epidemiológicas que são mais propensas em regiões de baixo e médio nível de desenvolvimento. Estima-se que em 2030 serão diagnosticados mais de 21 milhões de novos casos no mundo. No que tange a Engenharia de Produção, isso gera um impacto negativo na economia e no mercado de trabalho em decorrência dos afastamentos, óbitos e até aposentadorias prematuras no âmbito da saúde coletiva mundial e nacional. Diversos estudos e tratamentos vêm sendo desenvolvidos ao longo dos anos com o intuito de combater o câncer, desde cirurgias, radioterapias, quimioterapias, até terapias biológicas dirigidas. Dentre eles, a quimioterapia é bastante utilizada, trazendo bons resultados, porém, acompanhada de muitos efeitos colaterais. Portanto, torna-se pertinente avaliar de maneira quantitativa o processo do tratamento quimioterápico. Diante desse cenário, esse trabalho tem como objetivo estudar os problemas de evolução e combate ao câncer analisando através de modelos matemáticos as estratégias de administração de quimioterápicos. Em virtude disso, foi analisado um modelo matemático de programação não-linear inteira mista existente na literatura e, a partir dele, gerado um modelo de programação linear inteiro que foi capaz de apresentar um cronograma ótimo das dosagens de quimioterápicos e, específico para cada paciente. Para isso, utilizou-se os softwares *Matlab* para a resolução numérica e o resolvidor *Cplex* para otimização do modelo.

**Palavras-chave:** Oncologia matemática. Câncer. Tratamento quimioterápico. Modelagem matemática. Otimização.

## ABSTRACT

Cancer is the second noncommunicable disease with the highest number of cases and deaths in the world, behind only cardiovascular diseases. And it does not depend on the socio-economic development of the country to manifest itself, differently, from the epidemiological diseases that are more prone in low- and middle-level regions of development. It is estimated that in 2030 will be diagnosed more than 21 million new cases in the world. With regard to Industrial Engineering, this has a negative impact on the economy and the labor market due to premature retirements, deaths and even retirements within the scope of global and national collective health. Several studies and treatments have been developed over the years to combat cancer, from surgeries, radiotherapies, chemotherapies, to targeted biological therapies. Among them, chemotherapy is widely used, bringing good results, but accompanied by many side effects. Therefore, it is relevant to quantitatively evaluate the chemotherapy treatment process. Given this scene, this work aims to study the problems of evolution and fight against cancer by analyzing through the mathematical models the strategies of administration of chemotherapeutics. As a result, a mathematical model of mixed integer nonlinear programming in the literature was analyzed and, from it, generated an integer linear programming model that was able to present an optimal schedule of chemotherapy dosages and specific for each patient. For this, we used *Matlab* software for numerical resolution and the *Cplex* resolver for model optimization.

**Key-words:** Mathematical oncology. Cancer. Chemotherapy treatment. Mathematical modeling. Optimization.

## LISTA DE FIGURAS

|    |                                                                              |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1  | Tipos de câncer mais comuns em 2015 . . . . .                                | 19 |
| 2  | Escala de desempenho ECOG . . . . .                                          | 28 |
| 3  | Escala de desempenho KARNOFSKY . . . . .                                     | 28 |
| 4  | Passos para a construção de um modelo . . . . .                              | 32 |
| 5  | Representação esquemática da evolução dos modelos de crescimento tumoral . . | 33 |
| 6  | Etapas da pesquisa . . . . .                                                 | 46 |
| 7  | Passos realizados para elaboração da RSL . . . . .                           | 47 |
| 8  | Números de publicações por ano para cada uma das palavras-chave escolhidas   | 49 |
| 9  | Artigos escolhidos na RSL . . . . .                                          | 50 |
| 10 | Dosagens ótimas da droga em relação ao tempo (P1 - P5) . . . . .             | 61 |
| 11 | Dosagens ótimas da droga em relação ao tempo (P6 - P10) . . . . .            | 62 |
| 12 | Concentração da droga durante o tratamento (P1 - P5) . . . . .               | 62 |
| 13 | Concentração da droga durante o tratamento (P6 - P10) . . . . .              | 63 |
| 14 | Número de células cancerígenas durante o tratamento (P1 - P5) . . . . .      | 63 |
| 15 | Número de células cancerígenas durante o tratamento (P6 - P10) . . . . .     | 64 |

## LISTA DE TABELAS

|   |                                                          |    |
|---|----------------------------------------------------------|----|
| 1 | Palavras-chave utilizadas na RSL . . . . .               | 48 |
| 2 | Notação do modelo matemático do tratamento . . . . .     | 53 |
| 3 | Parâmetros do modelo matemático do tratamento . . . . .  | 60 |
| 4 | Valores de $u(t)$ - Dosagens ótimas das drogas . . . . . | 64 |
| 5 | Valores de $v(t)$ - Concentração da droga . . . . .      | 66 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASHP - *American Society of Health-System*

BRICS - acrônimo que refere-se aos países membros fundadores que formam um grupo político de cooperação (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul)

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

EDO - Equações Diferenciais Ordinárias

EDP - Equações Diferenciais Parciais

Globocan/Iarc - *Global Cancer Observatory / Internation Agency for Research on Cancer*

KARNOSKY - Médico pesquisador americano

MTD - *Maximum Tolerated Dose*

PIB - Produto Interno Bruto

RSL - Revisão Sistemática da Literatura

TAF - *Tumoral Angiogenic Factors*

TIF - *Tumoral Inhibitor Factors*

VEGF - *Vascular Endotelial Growth Factors*

# Sumário

|          |                                                            |           |
|----------|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>                                          | <b>18</b> |
| 1.1      | Delimitação do tema e definição do problema . . . . .      | 18        |
| 1.2      | Objetivos . . . . .                                        | 20        |
| 1.2.1    | Objetivo geral . . . . .                                   | 20        |
| 1.2.2    | Objetivos específicos . . . . .                            | 20        |
| 1.3      | Justificativa . . . . .                                    | 20        |
| 1.4      | Estrutura do trabalho . . . . .                            | 22        |
| <b>2</b> | <b>CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA</b>            | <b>23</b> |
| 2.1      | Câncer . . . . .                                           | 23        |
| 2.2      | Tratamento quimioterápico . . . . .                        | 25        |
| 2.3      | Oncologia matemática . . . . .                             | 29        |
| 2.3.1    | Modelagem matemática . . . . .                             | 31        |
| 2.3.2    | Modelos matemáticos de crescimento tumoral . . . . .       | 33        |
| 2.3.2.1  | Modelo exponencial . . . . .                               | 33        |
| 2.3.2.2  | Modelo logístico . . . . .                                 | 34        |
| 2.3.2.3  | Modelo de Gompertz . . . . .                               | 37        |
| 2.3.2.4  | Modelo de Von Bertalanffy . . . . .                        | 39        |
| 2.3.3    | Modelos matemáticos no tratamento quimioterápico . . . . . | 41        |
| 2.3.3.1  | Farmacocinética . . . . .                                  | 41        |
| 2.3.3.2  | Farmacodinâmica . . . . .                                  | 42        |
| <b>3</b> | <b>METODOLOGIA</b>                                         | <b>45</b> |
| 3.1      | Etapas da pesquisa . . . . .                               | 45        |
| 3.1.1    | Revisão sistemática da literatura . . . . .                | 47        |

|          |                                                |           |
|----------|------------------------------------------------|-----------|
| <b>4</b> | <b>O MODELO</b>                                | <b>52</b> |
| 4.1      | Modelo de planejamento do tratamento . . . . . | 52        |
| 4.2      | Discretização do modelo . . . . .              | 54        |
| <b>5</b> | <b>APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS</b>   | <b>60</b> |
| 5.1      | A solução do modelo . . . . .                  | 60        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS</b>           | <b>69</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>                             | <b>70</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

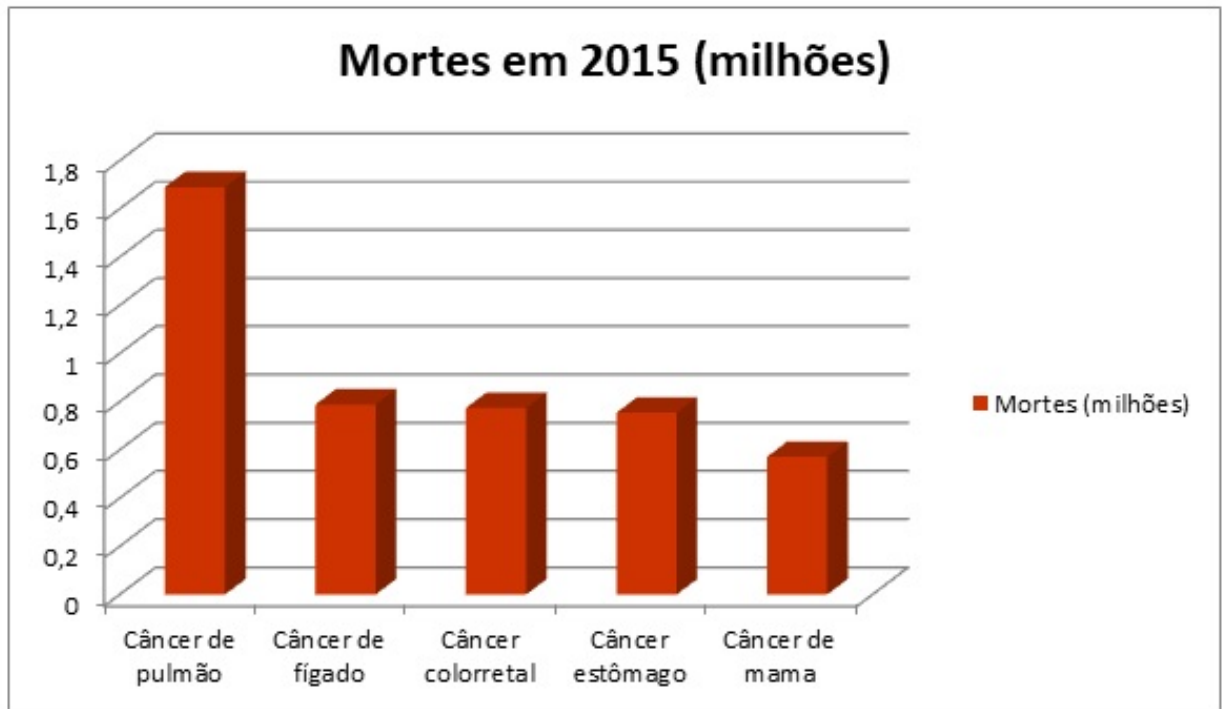
Neste capítulo serão apresentados os aspectos gerais da pesquisa, tais como o delimitamento do tema e definição do problema a ser estudado, os objetivos geral e específicos e, a justificativa que elucida a importância desse estudo. Por fim, é exposta uma súmula da estrutura do trabalho, abrangendo o enfoque principal de cada um dos capítulos.

## 1.1 Delimitação do tema e definição do problema

Desde a sua descoberta, o câncer tem tirado a vida de milhões de pessoas no mundo, e tem se tornado uma grande preocupação para os governantes, pois a necessidade de políticas públicas mais eficientes e o dispêndio com pesquisas e medicamentos gera um custo muito alto aos cofres públicos. Além disso, o impacto na economia devido aos óbitos prematuros de indivíduos atuantes no mercado de trabalho têm gerado grandes perdas na produtividade de vários países, como por exemplo, o BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China, África do Sul) que teve uma perda de produtividade de 0,33% do PIB em 2012, o equivalente a R\$ 147,2 bilhões (CANCELA & ALMEIDA, 2018).

O câncer é uma das grandes causas de mortes pelo mundo, só em 2015 foram registrados 8,8 milhões de óbitos. A cada seis mortes que ocorrem no mundo, uma é causada pelo câncer e, cerca de 70% delas ocorrem em países de baixa e média renda. E em 2018 foram registradas 9,6 milhões de mortes. Os cinco principais riscos comportamentais e alimentares que tendem a desencadear o câncer são: alto índice de massa corpórea, baixa ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, consumo de álcool e o tabagismo, que dentre esses é o maior causador de mortes (OMS, 2018). Os tipos de câncer mais comuns que tem ceifado a vida dessas pessoas ao redor do mundo estão demonstrados na figura 1 a seguir. O gráfico (figura 1) mostra os dados referentes ao ano de 2015, porém em todos os outros anos os tipos mais comuns se repetem, diferenciando apenas, a quantidade de óbitos.

Figura 1: Tipos de câncer mais comuns em 2015



Fonte: Adaptado de OMS (2018)

Na atualidade, os métodos de combate ao câncer mais comuns são as cirurgias, quimioterapias e radioterapias, e mesmo com os avanços no tratamento, eles ainda causam muitos efeitos colaterais nos pacientes (MARTIN, 2013). Com o intuito de minimizar essas incidências da doença e seus efeitos colaterais, diversos estudos vem sendo desenvolvidos ao longo dos anos. Entretanto, para que sejam feitas essas terapias e elas possam ser utilizadas em seres humanos, são indispensáveis experimentos e testes clínicos para atestar sua eficiência. Porém, a realização desses testes em seres vivos é bastante complicada devido ao grande número de variáveis a serem consideradas e também, aos altos custos gerados. Desse modo, modelos matemáticos se revelam proveitosos, visto que podem delinear, de modo bastante complexo, sistemas biológicos, chegando a contribuir para o encaminhamento de novos experimentos (CASTIGLIONE et al., 2012).

Diversos pesquisadores fazem o uso da modelagem matemática para realizar estudos sobre oncologia, como por exemplo, R. Fisher da *Murray State University* que estuda os modelos de controle ótimo nas dosagens dos fármacos; C. Panetta do *St. Jude Children's Research Hospital* que usa equações diferenciais ordinárias (EDO) para prever como se comporta o indivíduo submetido a um certo cronograma de dosagens; como também, M. A. J. Chaplain da *University of Dundee* que estuda todo o processo de tumores sólidos,

desde a angiogênese até a metástase. E essa vertente só tem crescido ao longo dos anos (RODRIGUES, 2011).

Portanto, esse trabalho visa responder o seguinte questionamento: Como otimizar as dosagens no tratamento quimioterápico através de técnicas de otimização utilizando modelagem matemática?

## **1.2 Objetivos**

Neste tópico serão apresentados os objetivos geral e específicos que nortearão a finalidade dessa pesquisa.

### **1.2.1 Objetivo geral**

Estudar os problemas de evolução e combate ao câncer analisando através de modelos matemáticos as estratégias de administração de quimioterápicos.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

- Explorar os conceitos e abordagens de oncologia matemática, modelagem matemática, câncer, tratamento quimioterápico e otimização;
- Estudar as modelagens existentes para o crescimento tumoral e para tratamento quimioterápico;
- Estudar a modelagem mais adequada para analisar a otimização das dosagens do tratamento quimioterápico;
- Analisar se os resultados do modelo proposto são coerentes com as observações biológicas reais.

## **1.3 Justificativa**

Com todo esse aumento na incidência de novos casos de câncer, diversas preocupações vem sendo geradas ao redor do mundo. Só no Brasil, para o biênio 2018-2019 são estimados mais de 630 mil novos casos (BRASIL, 2017). Hoje em dia, o arsenal para

tratamento do câncer tem se desenvolvido bastante, ele vai desde cirurgias, radioterapias, quimioterapias, até terapias biológicas dirigidas. A maioria desses avanços, se dar através de um maior entendimento do câncer no ponto de vista genético e molecular. Após a instalação da doença e entendendo que as interações da região afetada podem ser analisadas em nível molecular, celular ou tecidual é viável apresentar uma abordagem matemática com o emprego de diferentes modelos conforme o tipo de interação e do nível que quer ser avaliado (PALOMINO, 2017).

No esforço para se alcançar a cura, muitas pesquisas vem sendo desenvolvidas e o tratamento através da quimioterapia têm avanços significativos. Entretanto, pouco se sabe sobre os efeitos quantitativos que os fármacos geram nas células tumorais e sadias. Ela tem sido um tratamento bastante utilizado no combate ao câncer, no entanto, deve haver uma maior compreensão do ponto de vista quantitativo e analítico, do modo em que as doses são administradas. Para que sejam analisados o comportamento da droga no organismo e, o porquê de muitos desses tratamentos fracassarem, existe o desenvolvimento de modelos matemáticos aplicados ao câncer (SILVA, SILVA & PRETA, 2016).

Para que essas terapias sejam desenvolvidas e utilizadas em seres humanos, faz-se necessários testes clínicos, os quais são bastante difíceis de serem realizados devido à imposição de condições ideais muitas vezes impossíveis de serem reproduzidas e, também pelo alto custo gerado (Castiglione et al., 2012).

No que tange a Engenharia de Produção, considerando o impacto negativo na economia e no mercado de trabalho em decorrência dos afastamentos, óbitos e até aposentadorias prematuras causadas pelo câncer no âmbito da saúde coletiva mundial e nacional, faz-se imprescindível o avanço nos estudos sobre a oncologia, que nos possibilite o entendimento sobre o crescimento tumoral, a resposta aos tratamentos anti-neoplásicos e também quando o tumor já se encontra estabelecido, juntamente, com os estudos que estimulam a evolução de novos métodos terapêuticos. Encontrar novos tratamentos eficazes de quimioterapia é um desafio, pois existe uma variedade enorme de possíveis combinações de drogas, especialmente quando se consideram diferentes doses e horários de dosagem para cada medicamento. Por isso, a necessidade do desenvolvimento de um modelo matemático e o uso de simulação, pois eles se mostram úteis e eficazes, já que reproduzem de maneira suficientemente complexa, sistemas biológicos, a ponto de auxiliarem no desenvolvimento do experimento e tratamento. Sem contar também, que desenvolver esses modelos possi-

bilita a realização de testes extremos sem a necessidade de colocar em risco um organismo vivo.

#### **1.4 Estrutura do trabalho**

Este trabalho está estruturado em 6 capítulos, dos quais serão apresentados, a introdução, a revisão da literatura, os procedimentos metodológicos, o modelo, a análise dos resultados, as discussões, os trabalhos futuros, a conclusão e as referências bibliográficas da pesquisa.

O primeiro capítulo refere-se a contextualização do tema, expondo a definição do problema de pesquisa, seguido dos objetivos geral e específicos, a justificativa e a delimitação da pesquisa.

O segundo capítulo apresenta a revisão da literatura realizada sobre o tema da pesquisa, que aborda os seguintes tópicos: o câncer e suas implicações, o tratamento quimioterápico, a oncologia matemática com o detalhamento do que se trata a modelagem matemática e os modelos referentes ao crescimento de tumores e, também os modelos relacionados ao papel das substâncias anticancerígenas no tratamento.

No terceiro capítulo estão traçados os procedimentos metodológicos que nortearam a pesquisa, a partir da descrição das técnicas utilizadas para se realizar a revisão sistemática da literatura que embasou a revisão bibliográfica do tema e, da escolha e de um modelo matemático para se analisar se existe solução ótima para o problema a ser definido num dado

Os capítulos seguintes apresentam o modelo matemático estudado, a análise dos resultados, as discussões e a conclusão do estudo.

Por fim, são apresentadas as referências bibliográficas utilizadas na pesquisa.

## 2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo serão exibidos os conceitos teóricos que constituirão a base deste estudo através das temáticas: Câncer com sua definição, tipos e tratamentos, Angiogênese tumoral, Tratamento quimioterápico e seus protocolos, Modelagem matemática e, a Oncologia matemática, mostrando os principais modelos de crescimento tumoral, as substâncias anticancerígenas e, a relação entre os modelos e essas substâncias. Para esse embasamento teórico, foram realizadas buscas de artigos, dissertações e teses nas bases de dados Web of Science e PubMed, no banco de teses do Massachusetts Institute of Technology – MIT e de outras universidades, e também, através de livros.

### 2.1 Câncer

O câncer é descrito de maneira geral, como “o crescimento descontrolado de células”. Porém, essa não é a definição mais acertada, pois existem outras doenças que não são cânceres, como a elefantíase, Alzheimer, aterosclerose, entre outras, que também possuem um crescimento celular desordenado. A melhor descrição para o câncer é a perda de homeostase tecidual, ou seja, como o conceito de homeostase é estabilidade das condições fisiológicas internas sob condições ambientais variáveis, algo acontece no tecido e as células se proliferam descontroladamente. No entanto, deve-se atentar que nem todos os tumores são malignos, muitos desenvolvem esse crescimento desordenado, mas possuem uma fronteira definida de células normais a sua volta, não se espalhando para tecidos vizinhos, nem pela corrente sanguínea ou pelo sistema linfático, oferecendo assim, riscos menores à saúde do indivíduo (KUANG, NAGY & EIKENBERRY, 2016).

Existem cerca de 35 mil genes em cada célula do corpo humano, cada um com sua função, como por exemplo, a divisão celular que resulta na reprodução das células, a telomerase que é o mecanismo que impõe o limite para o número de vezes que uma célula se reproduzirá, e até a apoptose, que é a morte celular programada. Esses mecanismos fazem com que exista uma harmonia e um controle para que o corpo humano se desenvolva de maneira saudável. (MARTIN, 2013).

Alterações genéticas podem resultar em desordens nos mecanismos de controle e replicação celular, fazendo com que as células comecem a se proliferar de maneira inapropriada, tendo a possibilidade de se transformar em cancerígenas (HANAHAHAN & WEI-

BENRG, 2011). Segundo Martin (2013), essas alterações podem ser de origem hereditária, infecções virais, exposição à radiações ionizantes, entre outros.

Sharma e Samanta (2013) mostram que o sistema imunológico que tem o papel de reconhecer substâncias estranhas em nosso corpo, chamadas de antígenos, acaba ficando com sua função comprometida, devido a essas alterações genéticas das células cancerígenas, pois diferentemente dos patógenos que possuem características diferentes das células normais, as cancerígenas quase não possuem diferenças claras, fazendo com que o sistema imunológico se confunda e não as reconheça como invasoras e prejudiciais, resultando no surgimento de cada vez mais casos da doença.

O projeto Globocan/Iarc estima que em 2030 serão diagnosticados mais de 21 milhões de novos casos de câncer no mundo, exceto câncer de pele não melanoma. Um aumento de mais de 7,5 milhões casos, comparado a incidência ocorrida em 2012. Dentre estes, só no Brasil, serão mais de 733 mil casos.

Inúmeros estudos vem sendo desenvolvidos para o tratamento e combate ao câncer, desde a sua descoberta até hoje. Ainda não se encontrou a cura, porém os avanços nos tratamentos são bem significativos. Existem os mais variados tipos de tratamentos, desde cirurgias para remoção do tumor, radioterapias, quimioterapias, até terapias biológicas dirigidas (MARTIN, 2013).

Para que o controle do câncer seja eficaz, se faz necessário um maior entendimento da biologia tumoral. Então, os pesquisadores iniciam suas pesquisas analisando como as células cancerígenas conseguem manter um crescimento permanente, que é conhecido como angiogênese tumoral. De acordo com Pinho et. al (2013), angiogênese tumoral é a vascularização do tumor através da proliferação de células sanguíneas fornecendo oxigênio e nutrientes para seu desenvolvimento. Essa vascularização se dá por meio da liberação de fatores angiogênicos tumorais (TAF), que desencadeiam o crescimento de brotos capilares que envolvem o tumor.

Devido a hipóxia em áreas com baixa vascularização basal, as células endoteliais do tumor são ativadas, são liberadas citocinas e, vários fatores de crescimento, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), responsáveis pela neovascularização tumoral (TERRY et al., 2014).

Além dos fatores pró-angiogênicos, como o VEGF, os tumores são capazes de produzir proteínas específicas (TIF), como a angiostatina e endostatina, que inibem o

crescimento das células endoteliais (RODRIGUES, 2011).

A partir desse crescimento permanente das células cancerígenas, elas conseguem se proliferar cada vez mais, surgindo assim as metástases. López (2016) afirma que a metástase ocorre quando as células do tumor primário entram na corrente sanguínea e se espalham por outros locais do corpo e, que 90% dos cânceres fatais são metastáticos.

Por isso, a necessidade de pesquisas sobre os tratamentos vem se tornando cada vez maior, e demonstrando resultados cada vez mais significativos.

## **2.2 Tratamento quimioterápico**

Como falado anteriormente, existem diversos tipos de tratamentos contra o câncer, e um deles é a quimioterapia. Tratamento que será objeto de estudo dessa pesquisa.

Paiva (2011) define quimioterapia de maneira geral e simples, como sendo o uso de drogas que danificam e eliminam células em divisão. A administração da droga pode ser feita por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intra-arterial, intrapleural, intraperitoneal, intravesical, intratecal e, tópica, em clínicas ou hospitais de oncologia (ALVARADO et al., 2018).

Dos tipos de tratamento para o câncer, a quimioterapia é a que apresenta aumento na sobrevida do paciente e até, maior ocorrência de cura (SOUZA et al., 2017).

D'Onofrio e Gandolfi (2010) dizem que devido à sua importância na medicina oncológica, o termo quimioterapia relaciona-se diretamente à quimioterapia antineoplásica, que é utilizada especialmente no tratamento de neoplasias.

Segundo Brasil (2008), a quimioterapia antineoplásica pode ser classificada em:

- a) Curativa - tem como objetivo eliminar os indícios da neoplasia;
- b) Paliativa - propõe-se à desenvolver a qualidade de vida do paciente, reduzindo os sintomas derivados do crescimento tumoral, maximizando seu tempo de sobrevida em função de uma atenuação significativa do número de células neoplásicas;
- c) Potencializadora - é utilizada conjuntamente com a radioterapia, com o intuito de aprimorar a relação entre a dose terapêutica e a dose tóxica do tratamento com irradiação. Pretende especialmente, intensificar o efeito dos antineoplásicos no local irradiado e, basicamente, não afeta o efeito sistêmico do tratamento;

- d) Adjuvante - é efetuada subsequente ao tratamento principal, seja ele cirúrgico ou radioterápico. Ela tem o propósito de viabilizar a erradicação da doença residual metastática potencial, imperceptível, entretanto supostamente presente;
- e) Neo-adjuvante - nesse caso, ela é realizada antes do tratamento principal, quer seja cirúrgico ou radioterápico. Tem como objetivo tanto a diminuição do volume tumoral, como também a destruição de metástases não-detectáveis clinicamente efetivas ou, ocasionalmente, concebidas no instante da manipulação cirúrgica.

Rodrigues (2011), afirma que os agentes quimioterápicos também podem ser classificados de acordo com a sua relação com o ciclo celular. São eles os ciclo-específicos, que são os que atingem mais as células que estão numa determinada fase do ciclo celular. Nele deve-se observar uma certa quantidade de células, que podem ser eliminadas com apenas uma exposição, em um curto espaço de tempo, já que unicamente as células que estiverem na fase sensível serão mortas. Uma dose maior não irá eliminar mais células. Portanto, é imprescindível, viabilizar uma exposição prolongada ou reaplicar as doses do quimioterápico para se ter a oportunidade de mais células conseguirem entrar na fase sensível do ciclo. E os ciclo-inespecíficos, onde o impacto citotóxico das drogas é atingido em qualquer fase do ciclo celular. Esses agentes atuam melhor em tumores maiores e com células que não se apresentam muito ativas em relação à divisão, durante a administração medicamentosa. Eles são normalmente mais dependentes da dose em relação a quantidade e o tempo no qual é administrado, do que os ciclo-específicos, ou seja, a quantidade de células destruídas é equivalente à dose da medicação aplicada.

De acordo com Hinow et al. (2010) as drogas quimioterápicas são geralmente divididas em três classes. A classe I, onde os fármacos afetam todas as células, independente da fase que estejam, tanto as quiescentes quanto as proliferativas. Na classe II, os fármacos só atingem as células que se apresentam em uma determinada fase do seu ciclo celular. E por fim, a classe III, onde os fármacos têm como alvo apenas as células que estão se proliferando.

Brasil (2008) certifica que existem diversos tipos de quimioterápicos e, os mais comuns se classificam em:

- i) Alquilantes - eles provocam modificações nas cadeias de DNA, dificultando a sua replicação. São do tipo ciclo-inespecíficos e atuam em todas as fases do ciclo celular;

- ii) Anti-metabólicos - eles tem a capacidade de “enganar” a célula, integrando-se a ela, disseminando mensagens imprecisas. São do tipo ciclo-específicos e agem em certa fase do ciclo celular;
- iii) Anti-mitóticos - esses atingem a formação do fuso mitótico. São do tipo ciclo-específicos e operam na fase da mitose;
- iv) Topoisomerase-interativos - esses relacionam-se com a enzima topoisomerase I e II, prejudicando a síntese do DNA. São do tipo ciclo-específicos e atuam na fase de síntese;
- v) Antibióticos antitumorais - eles atuam prejudicando a síntese de ácidos nucleicos, evitando a duplicação e segmentação das cadeias de DNA e RNA. São do tipo ciclo-inespecíficos e operam em todas as fases do ciclo celular.

Outro aspecto comum a quimioterapia é o fato das células serem resistentes ao tratamento, o que se faz necessário o uso de técnicas de poliquimioterapia, na qual são usadas mais de um tipo de droga (RODRIGUES e MANCERA, 2013).

Para que seja feito o tratamento mais adequado, deve-se analisar determinantes básicos como, o diagnóstico e a localização da neoplasia; o estágio da doença, incluindo padrões prováveis de disseminação para localizações regionais e a distância; a toxicidade potencial de uso; a duração da toxicidade presumida e; as condições clínicas do paciente, que podem ser quantificadas pelas escalas de *performance status*, que são as escalas de Karnofsky e Ecog [ver figuras 2 e 3] (BRASIL 2008).

Figura 2: Escala de desempenho ECOG

| Grau     | Nível de atividade                                                                                                                                                                                    |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0</b> | Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades tal como antes da doença, sem restrições (Karnofsky 90-100%)                                                                               |
| <b>1</b> | Restrição de atividades fisicamente estenuantes, mas deambulando e capaz de executar tarefas leves ou sedentárias, por exemplo, trabalhos domésticos leves, serviços de escritório (Karnofsky 70-80%) |
| <b>2</b> | Deambulando e capaz de cuidar de si próprio, mas incapaz de realizar qualquer trabalho; de pé e ativo mais de 50% das horas em que passa acordado (Karnofsky 50-60%)                                  |
| <b>3</b> | Limitação da capacidade de se autocuidar, confinado ao leito ou a uma poltrona durante mais de 50% do período em que permanece acordado (Karnofsky 30-40%)                                            |
| <b>4</b> | Completamente incapacitado; não consegue executar qualquer autocuidado; totalmente confinado ao leito ou à poltrona (Karnofsky 10-20%)                                                                |

Fonte: BRASIL (2008)

Figura 3: Escala de desempenho KARNOFSKY

| Capacidade funcional                                                                                                                        | Nível de atividade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Capaz de executar suas atividades normais; sem necessidade de cuidados especiais.                                                           | 100% - normal; sem queixas; sem evidência de doença;<br>90% - capaz de realizar as atividades normais; sinais e sintomas menos importantes;<br>80% - atividades normais com esforço; alguns sinais e sintomas.                                                                                                                                |
| Incapaz de trabalhar; capaz de ficar em casa; capaz de dar conta da maioria das necessidades pessoais; necessidade variável de assistência. | 70% - capaz de cuidar de si próprio; incapaz de executar as atividades normais;<br>60% - requer assistência ocasional, mas ainda é capaz de dar conta da maior parte de suas necessidades;<br>50% - requer assistência considerável e assistência médica freqüente.                                                                           |
| Incapaz de cuidar de si mesmo; requer cuidados institucionais ou hospitalares.                                                              | 40% - incapacidade física; requer cuidados e assistência médica especial;<br>30% - grave incapacidade física; indicação e hospitalização, apesar de o óbito não ser iminente;<br>20% - muito enfermo; necessidade de hospitalização e tratamento ativo de suporte;<br>10% - moribundo; processos letais evoluindo rapidamente;<br>0% - óbito. |

Fonte: BRASIL (2008)

Para que o tratamento quimioterápico seja eficaz, faz-se necessário o uso de protocolos de quimioterapia. Rodrigues (2011) define esses protocolos como a administração de uma ou a combinação de algumas drogas, com doses e datas programadas.

Existem diversos protocolos de quimioterapia utilizados em todo o mundo. Eles são divididos de acordo com o tipo de câncer. Tem como objetivo de padronizar os tratamentos e também de minimizar os riscos de erros na administração da droga. Os mais utilizados estão baseados na *American Society of Health-System* (ASHP). E no Brasil, tem o documento “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia” do Ministério da Saúde (COSTA, 2012).

Normalmente, esses protocolos são administrados de acordo com a dosagem da droga. Os mais comuns são: o *Maximum Tolerated Dose* (MTD) que refere-se a dose máxima tolerada, de onde se tira a ideia de que quanto maior a dose, mais eficiente a eliminação das células cancerígenas. Todavia, maior os efeitos colaterais. E com isso, faz-se necessário uma distância maior entre uma dosagem e outra, resultando assim, o restabelecimento da massa tumoral durante esse período e, conseqüentemente, pode-se dizer que é um protocolo no qual não se tem progressos significativos. E o outro protocolo é o metronômico que também é conhecido como antiangiogênico, onde as doses são menores, fazendo com que o tempo entre as dosagens também sejam menores, reduzindo consideravelmente as chances das células cancerígenas se vascularizarem e desenvolverem (MARTIN, 2013).

Como todo e qualquer tratamento, a quimioterapia também possui efeitos colaterais. Visto que a divisão da célula cancerígena é muito maior do que a de células normais o tratamento atinge bem mais células cancerígenas, porém a droga afeta também as células normais, contribuindo para o surgimento de efeitos colaterais, tais como a anemia, a perda de cabelo, entre outros (PAIVA, 2011).

Por isso, a necessidade e o avanço em estudos de otimização das dosagens no tratamento quimioterápico segue uma vertente crescente.

## **2.3 Oncologia matemática**

Com os avanços das pesquisas de combate ao câncer, várias estratégias vêm sendo desenvolvidas que passam por distintas rotinas experimentais e abordagens teóricas (MARTIN, 2013). Uma dessas estratégias nos leva ao estudo dos modelos matemáticos voltados

para a compreensão do desenvolvimento de tumores, principalmente, modelos que utilizam EDO, em que suas funções dependem apenas de uma variável (número de células ou volume do tumor dependente do tempo).

A modelagem matemática concede um grande alicerce para que se possa compreender o avanço da doença e testar hipóteses biológicas. Ao interpretar a complexidade biológica e entender os componentes biológicos do desenvolvimento do câncer em termos matemáticos, o processo de modelagem caracteriza os fenômenos referentes ao câncer como um conjunto complexo de interações com o resultado proveniente no qual foi esperado pela análise matemática, o que determina o campo da oncologia matemática (CHAUVIERE et al., 2010).

Nos últimos 15 anos, houve um crescimento considerável dos modelos matemáticos voltados ao câncer, como também no impacto de suas pesquisas. Isso se deve, boa parte, ao aumento no interesse da comunidade oncológica, que passou a perceber a importância dos modelos matemáticos para um entendimento mais mecanicista de um sistema tão complexo. Pois, com esses modelos mais concretos e enraizados na literatura, pode-se além de fazer previsões experimentais, também tornou-se possível realizar testes com dados reais (ANDERSON & MAINI, 2018).

Os estudos mais utilizados na área da modelagem matemática para o tratamento do câncer, estão relacionados com a modelagem no contexto da epidemiologia e outros dados estatísticos; modelagem mecanicista do crescimento tumoral, incluindo modelagem multiescala e; a modelagem da concepção e progressão do câncer como evolução somática (WODARZ & KOMAROVA, 2014).

Para Anderson e Maini (2018), das áreas da oncologia matemática onde está havendo um maior progresso e que trará maiores impactos para o tratamento do câncer, são:

- a) Previsão e otimização das estratégias de tratamentos específicas para cada paciente;
- b) Integração de dados de escala molecular, de maneira funcional, em modelos multiescala;
- c) Definir e facilitar o papel do sistema imunológico no câncer;
- d) Facilitar e aumentar o projeto de estudos clínicos;
- e) Compreender e minimizar a resistência ao tratamento;

f) Maior integração com a biologia sistêmica.

Embora existam modelos matemáticos relacionados à oncologia que utilizam EDO, também vale-se ressaltar que existem modelos que usam equações diferenciais parciais (EDP), onde suas funções dependem de duas variáveis, porém essa pesquisa focará apenas nos modelos que usam EDO. Portanto, baseado nessas áreas acima citadas, esse trabalho terá como foco, a otimização das dosagens no tratamento quimioterápico utilizando modelos matemáticos.

### **2.3.1 Modelagem matemática**

Para iniciarmos o entendimento da oncologia matemática, faz-se necessário uma breve introdução e explicação do que é modelagem matemática de maneira mais genérica.

De acordo com Bassanezi (2015), modelagem matemática é um procedimento usado para que se possa validar e resolver modelos matemáticos. É um método de generalização com o intuito de antever tendências. Ela fundamenta-se, basicamente, em analisar situações reais através de problemas matemáticos, onde seus resultados devem ser elucidados por meio de linguagem usual.

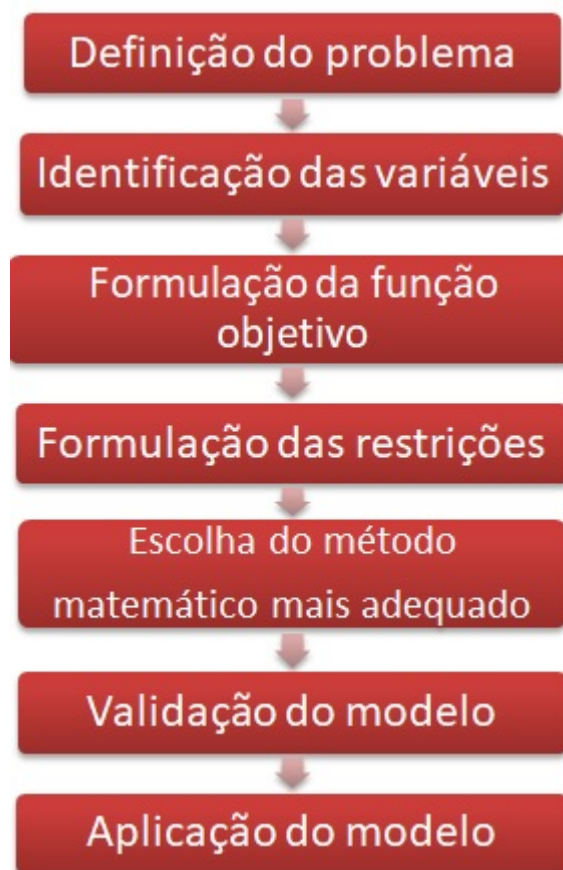
A classificação dos modelos matemáticos se dá de acordo com o nível de certeza ou incerteza que existe entre as relações das variáveis, através de modelos determinísticos, onde todos os dados relevantes são declarados como conhecidos, ou seja, sem incertezas; ou os probabilísticos, onde uma ou mais variáveis de decisão não são conhecidas com certeza (LACHTERMACHER, 2016).

Segundo Hillier e Lieberman (2013), a modelagem matemática possui diversas vantagens no tocante à uma descrição verbal do problema. Uma delas é que o modelo matemático detalha um problema de modo muito mais claro. Dessa maneira, a estrutura geral do problema torna-se mais visível e demonstra os relacionamentos causa-efeito mais importantes. Assim sendo, ela aponta de forma mais nítida, quais as informações adicionais são imprescindíveis para a análise. Além disso, simplifica a análise do problema como um todo, levando em consideração todos os seus inter-relacionamentos concomitantemente. E por último, pode-se dizer que a modelagem matemática é um elo entre as técnicas matemáticas e a simulação computacional para análise de problemas.

Após a definição da abordagem metodológica adequada, o modelo é então formu-

lado e começa o processo de aquisição dos resultados. Até a formulação final, constantemente faz-se pequenos ajustes ou até alteração na metodologia. Finalmente, quando o modelo é delineado, dar-se continuidade na obtenção e análise dos resultados e, a posteriori, quando se vai comparar com os dados experimentais, quando disponíveis. Na hipótese de haver divergência entre simulações e experimento, o modelo é refutado (ARENALES, 2015). A figura 4 explica de maneira resumida os passos para a construção de um modelo.

**Figura 4: Passos para a construção de um modelo**



Fonte: Adaptado de Andrade (2015)

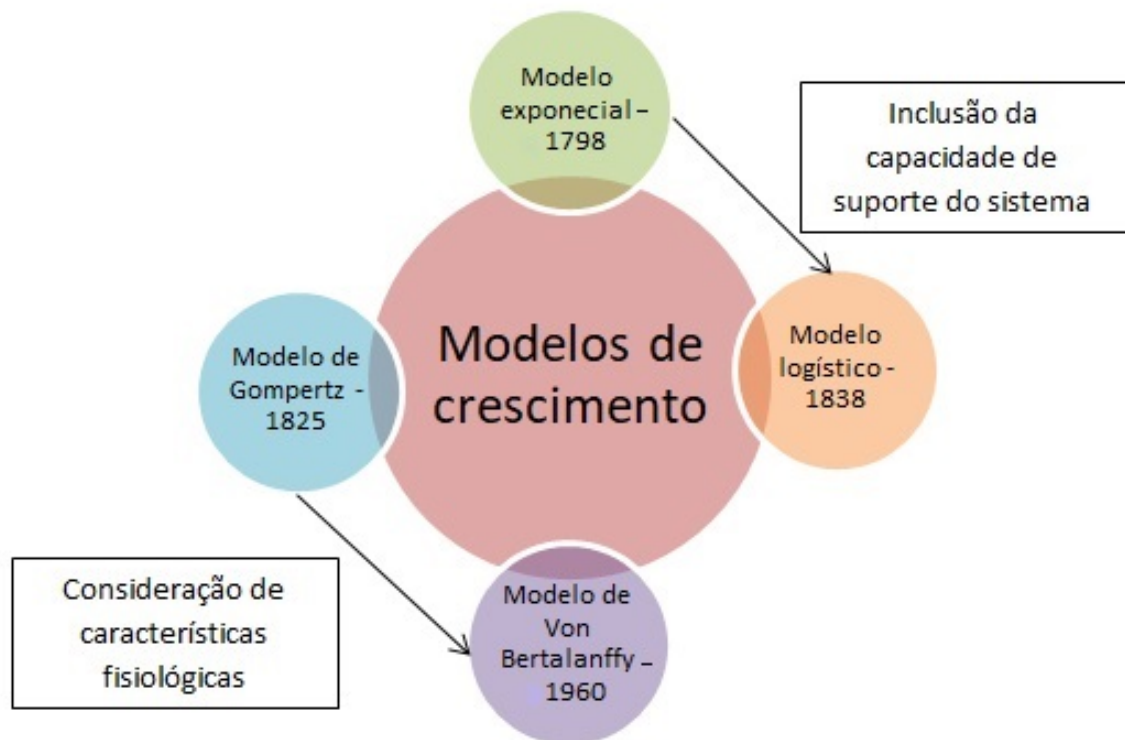
Bassanezi (2004) alega que a modelagem se torna apropriada a partir do momento que compreendemos que estamos sempre atuando com aproximações da realidade, isto é, que nos encontramos a todo momento executando representações de um sistema ou parte dele.

### 2.3.2 Modelos matemáticos de crescimento tumoral

Originaram-se da ecologia, partindo do princípio da caracterização do crescimento populacional, os primeiros modelos matemáticos aplicados para demonstrar o crescimento de tumores. Posteriormente, baseado em dados experimentais de crescimento tumoral, estes modelos foram ajustados especialmente para caracterizarem o crescimento de tumores sólidos, auxiliando na construção do conhecimento que se tem atualmente acerca do desenvolvimento das neoplasias, do mesmo modo que para os tratamentos oncológicos existentes (WODARZ & KOMAROVA, 2014).

A figura 5 apresenta um resumo dos modelos de crescimento tumoral que serão descritos a seguir, mostrando seu comportamento evolutivo em relação aos tumores.

**Figura 5:** Representação esquemática da evolução dos modelos de crescimento tumoral



Fonte: Elaborada pela autora (2018)

#### 2.3.2.1 Modelo exponencial

O modelo exponencial foi desenvolvido por Malthus em 1798 em sua forma discreta, onde a taxa de crescimento populacional é equivalente a quantidade de indivíduos

naquele instante de tempo,  $Q(t)$ :

$$\frac{dQ(t)}{dt} = kQ(t) \quad (1)$$

onde  $k$  é uma constante que representa a taxa de crescimento inerente da população, que também pode ser chamada de taxa de divisão celular.

Solucionando (1) por variáveis separáveis, temos:

$$\begin{aligned} \int \frac{dQ(t)}{Q(t)} &= \int k dt \\ \Rightarrow \ln |Q(t)| &= kt + C \\ \Rightarrow e^{\ln |Q(t)|} &= e^{kt+C} \\ \Rightarrow |Q(t)| &= e^{kt} e^C \\ \Rightarrow Q(t) &= e^{kt} e^C \\ \Rightarrow Q_0 &= e^{k0} e^C \\ \Rightarrow Q_0 &= e^C \end{aligned}$$

Então, chegamos ao seguinte resultado:

$$Q(t) = Q_0 e^{kt} \quad (2)$$

com  $Q_0 > 0$  a quantidade de células em  $t = 0$ .

Como as células tumorais apresentam um crescimento acelerado, já que competem entre si por recursos nutritivos no ambiente em que se encontram, então, a velocidade de crescimento da população reduz quando se chega a uma quantidade de células (MARTIN, 2013).

Portanto, o modelo exponencial não mostra a dinâmica do crescimento tumoral a longo prazo, ele só consegue ser aplicado na fase inicial do tumor quando ele ainda não é vascularizado e possui no máximo 2mm de diâmetro (GERLEE, 2013).

### 2.3.2.2 Modelo logístico

Como dito no tópico anterior, as células tumorais competem entre si pelos recur-

so vitais, e para considerar essa interação durante o crescimento populacional, Verhulst (1838) apresentou o modelo logístico, que pode ser descrito como:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \lambda Q(t) \left(1 - \frac{Q(t)}{C}\right) \quad (3)$$

onde o  $\lambda$  representa a taxa crescimento inerente da população, o  $C > 0$  é a capacidade de suporte da população e, o  $\frac{Q(t)}{C}$  descreve a competição intraespecífica.

Pode-se observar aqui, que a velocidade de crescimento é elevada ou minimizada à medida que a população varia, chegando a zero quando esta população alcança sua capacidade suporte, ou seja,  $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = C$ , resultando numa curva sigmóide com o ponto de inflexão em  $\frac{C}{2}$ . Se  $Q_0 < C$ , a solução aumenta até a capacidade suporte e, se  $Q_0 > C$ , com  $Q_0$  sendo a população inicial, a população diminui até a capacidade de suporte. Resolvendo (3) temos:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \lambda Q(t) - \lambda \frac{Q^2(t)}{C}$$

Chamando  $y = Q(t)$ , temos:

$$y' - \lambda y = -\lambda \frac{y^2}{C} \quad (a)$$

Fazendo:

$$v = y^{-1}$$

$$y = v^{-1}$$

$$y' = -\frac{1}{v^2} v'$$

Substituindo em (a):

$$-\frac{1}{v^2} v' - \frac{\lambda}{v} = -\frac{\lambda}{C v^2}$$

Multiplicando por  $-v^2$ , temos:

$$v' + \lambda v = \frac{\lambda}{C} \quad (b)$$

Solucionando (b):

$$v(t) = e^{-\lambda t} \left( k_0 + \int \frac{\lambda}{C} e^{\lambda t} dt \right) \Rightarrow e^{-\lambda t} \left( k_0 + \frac{e^{\lambda t}}{C} \right) = e^{-\lambda t} k_0 + \frac{1}{C}$$

$$v' = -\lambda e^{-\lambda t} k_0$$

$$v'(t) + \lambda v = -\lambda e^{-\lambda t} k_0 + \lambda \left( e^{-\lambda t} k_0 + \frac{1}{C} \right) = -\lambda e^{-\lambda t} k_0 + \lambda e^{-\lambda t} k_0 + \frac{\lambda}{C}$$

$$y(t) = \frac{1}{v(t)} = \frac{1}{\left( \frac{1}{C} \right) + e^{-\lambda t} \left( \frac{k_0 C}{C} \right)} = \frac{C}{1 + e^{-\lambda t} C k_0}$$

Com  $y(0) = Q_0$ :

$$y(0) = \frac{C}{1 + C k_0} \Rightarrow Q_0 = \frac{1}{1 + C k_0}$$

$$C = Q_0 (1 + C k_0) = Q_0 + k_0 C Q_0$$

$$k_0 = \frac{C - Q_0}{C Q_0}$$

Logo,

$$y(t) = \frac{C}{1 + e^{-\lambda t} C \frac{(C - Q_0)}{(C Q_0)}} = \frac{C C Q_0}{C Q_0 + C(C - Q_0) e^{-\lambda t}}$$

Então, a resolução de (3) é dada por:

$$Q(t) = \frac{C Q_0}{Q_0 + (C - Q_0) e^{-\lambda t}} \quad (4)$$

Baseado na modelagem oncológica, o modelo dado por (3) configura o crescimento inicial exponencial do tumor, visto que para  $C \gg Q$  sabe-se que  $\frac{C}{Q} \ll 1$  e, portanto a equação (3) assume a forma de (1) (MARTIN, 2013). Porém, o ponto de inflexão em  $\frac{C}{2}$  define o ajuste de dados de crescimento dos mais variados tipos de cânceres.

Para que haja mais flexibilidade no ajuste de dados, faz-se necessário a utilização de uma modelagem mais ampla do modelo logístico, ou seja, um modelo generalizado, no qual se tenha um fator referente à saturação do crescimento. Que pode ser descrito como:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \frac{\lambda}{\theta} Q(t) \left( 1 - \frac{Q(t)}{C} \right)^\theta \quad (5)$$

onde  $\theta$  é o fator referente à saturação do crescimento da população. Para  $\theta = 1$ , (5)

assume a forma da equação (3). A resolução de (5), é dada através de uma Bernoulli, da seguinte maneira:

$$y' + a(x) y = b(x) y^n$$

Chamando  $Q(t) = y$ , temos:

$$y' = \frac{\lambda}{\theta} y \left(1 - \frac{y}{C}\right)^\theta$$

Fazendo:

$$\begin{aligned} v &= \left(1 - \frac{y}{C}\right)^\theta \Rightarrow v^{\frac{1}{\theta}} = \left(1 - \frac{y}{C}\right) \\ \Rightarrow -\frac{y}{C} &= v^{\frac{1}{\theta}} - 1 \Rightarrow y = C \left(1 - v^{\frac{1}{\theta}}\right) \\ \Rightarrow y' &= -\frac{1}{\theta} v^{\frac{1}{\theta}-1} v' \end{aligned}$$

Substituindo:

$$\begin{aligned} -\frac{v^{\frac{1}{\theta}-1}}{\theta} v' &= \frac{\lambda}{\theta} \left(C \left(1 - v^{\frac{1}{\theta}}\right) v\right) \\ &= \frac{C}{\theta} \lambda v - \frac{\lambda}{\theta} C v^{\frac{1}{\theta}+1} \end{aligned}$$

e fazendo as substituições necessárias, é dada por:

$$Q(t) = C \left( \frac{1}{1 + \left( \left( \frac{C}{Q_0} \right)^\theta - 1 \right) e^{-\lambda t}} \right)^{\frac{1}{\theta}} \quad (6)$$

### 2.3.2.3 Modelo de Gompertz

Proposto por Benjamin Gompertz em 1825, o modelo foi definido com o intuito de ajustar os dados de crescimento populacional e, posteriormente foi adaptado para o uso na oncologia matemática (MARTIN, 2013). Ele pode ser descrito como:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \lambda Q(t) \ln \left( \frac{Q(t)}{C} \right) \quad (7)$$

A solução é dada por variáveis separáveis, como segue:

$$\frac{dQ(t)}{\lambda Q(t) \ln \left( \frac{Q(t)}{C} \right)} = dt$$

Integrando em cada lado:

$$\int \frac{dQ(t)}{\lambda Q(t) \ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)} = \int dt$$

$$\frac{1}{\lambda} \int \frac{dQ(t)}{Q(t) \ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)} = t$$

Fazendo:

$$u = \ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)$$

$$du = \frac{1}{Q(t)} dQ(t)$$

Resolvendo:

$$t = \frac{1}{\lambda} \int \frac{1}{u} du = \frac{\ln u}{\lambda}$$

$$= \ln\left(\frac{\ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)}{\lambda}\right) + k$$

$$= \lambda t - \lambda k = \ln(u) \Rightarrow \lambda(t - k) = \ln\left(\ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)\right)$$

$$e^{\lambda(t-k)} = \ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)$$

Como  $Q(0) = Q_0$  :

$$e^{-\lambda k} = \ln\left(\frac{Q_0}{C}\right)$$

$$\Rightarrow e^{\lambda t} e^{-\lambda k} = \ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)$$

$$e^{\lambda t} \ln\left(\frac{Q_0}{C}\right) = \ln\left(\frac{Q(t)}{C}\right)$$

$$e^{e^{\lambda t} \ln\left(\frac{Q_0}{C}\right)} = \frac{Q(t)}{C}$$

Portanto, a solução de (7), é a seguinte:

$$Q(t) = C e^{e^{\lambda t} \ln \frac{Q_0}{C}} \quad (8)$$

Apesar de também apresentar um comportamento sigmóide, o modelo gompertziano é assimétrico no que se refere ao ponto de inflexão da curva, onde apresenta um valor diferente do observado no modelo logístico, que é de  $\frac{C}{2}$ . Seu ponto de inflexão é

dado quando o tamanho máximo populacional atinge aproximadamente 37% (GERLEE, 2013).

#### 2.3.2.4 Modelo de Von Bertalanffy

Von Bertalanffy desenvolveu seu modelo em 1960, buscando entender por qual motivo um organismo cresce e, depois de um certo tempo para. Se fizermos uma analogia com o câncer, substituindo a palavra organismo por tumor, podemos aplicar seu estudo à oncologia. Ele trata os processos metabólicos como a taxa de pulso e a basal, não como massa ou volume corporal e, sim como área da superfície. O modelo mostra que o crescimento é igual ao número de nascimento menos o de mortes, que no caso de células tumorais, é a proliferação e a necrose delas. (KUANG, NAGY & EIKENBERRY, 2016).

Se assumirmos que esse crescimento é um mecanismo metabólico independente, o modelo inicial de Bertalanffy pode ser escrito em relação a massa tumoral,  $W(t)$ :

$$\frac{dW(t)}{dt} = \alpha W^\gamma - \beta W^\mu \quad (9)$$

onde o primeiro termo representa a proliferação e o segundo a morte das células. Dependendo do sinal de  $\alpha$  e  $\beta$  o modelo pode prever um crescimento ou decaimento exponencial. E se caso, definirmos  $\gamma = 1$  e  $\mu = 2$  recairemos no modelo logístico de Verhulst visto em (3).

Conforme a área de superfície  $S$  do tumor vai aumentando, também se intensifica a disseminação de oxigênio e nutrientes através de sua superfície, do qual podemos afirmar que o crescimento tumoral é proporcional a área de sua superfície. Já o consumo de substâncias é equivalente a massa tumoral  $W$ , resultando que, quão grande for o tumor, maior consistirá o consumo de nutrientes e oxigênio. Então, podemos considerar as proporcionalidades,  $\alpha W^\gamma \propto S$  e que  $\beta W^\mu \propto W$ . Caso o tumor seja esférico de raio  $r$ , tomamos  $W \propto r^3$  e  $S \propto r^2$ , procedendo em,  $S \propto W^{2/3} \propto r^2$ . Dessa maneira,  $\gamma = \frac{2}{3}$ , visto que  $\alpha W^\gamma \propto S \propto W^{2/3}$ ,  $\beta = 1$ , já que  $\beta W^\mu \propto W^1$ . Portanto, podemos chamar o modelo de Von Bertalanffy de modelo de superfície e, sua solução também tem comportamento sigmóide (RODRIGUES, 2011).

Se considerarmos o tempo de duplicação tumoral em fase de crescimento exponencial, através de (2) teremos  $Q(0) = Q_0$  para esse tempo, onde  $Q(t_d) = 2Q_0$ , resulta em

$2Q_0 = Q_0 e^{\lambda t_d}$ . Então,  $\lambda$  é dada por:

$$\lambda = \frac{t_d}{\ln 2} \quad (10)$$

Scapin e Bassanezi (2008) mostram o modelo de Bertalanffy generalizado (11) e, que por se tratar de uma equação não linear de Bernoulli, o mesmo pode ser resolvido através de uma substituição de variáveis, para torná-lo linear.

$$\begin{cases} \frac{dW}{dt} = \alpha W^\gamma - \beta W \\ w(0) = w_0 \end{cases} \quad (11)$$

onde,  $W = W(t)$ ,  $W_0$  é a massa inicial e,  $0 < \gamma < 1$ .

Tomando  $Z = W^{1-\gamma}$  e substituindo em (11), temos:

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = (1 - \gamma) W^{-\gamma} \frac{dW}{dt} \\ Z(0) = W_0^{1-\gamma} \end{cases}$$

Como  $\frac{dW}{dt} = \alpha W^\gamma - \beta W$ , então:

$$\frac{dZ}{dt} = (1 - \gamma) W^{-\gamma} (\alpha W^\gamma - \beta W)$$

Substituindo novamente  $Z = W^{1-\gamma}$ , temos:

$$\frac{dZ}{dt} = (1 - \gamma) (\alpha - \beta W^{1-\gamma}) = (1 - \gamma)(\alpha - \beta Z)$$

$$\frac{dZ}{dt} + \beta(1 - \gamma)Z = \alpha(1 - \gamma)$$

Dispomos, então, de uma EDO linear em Z, da qual a solução é dada por:

$$Z(t) = \frac{\alpha}{\beta} + C e^{-\beta(1-\gamma)t}$$

Retornando para  $W(t)$ :

$$W(t) = \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)^{\frac{1}{1-\gamma}} \left( 1 + C \frac{\beta}{\alpha} e^{-\beta(1-\gamma)t} \right)^{\frac{1}{1-\gamma}} \quad (12)$$

### 2.3.3 Modelos matemáticos no tratamento quimioterápico

De maneira resumida, pode-se dizer que a farmacocinética analisa toda a dinâmica que uma droga passa no organismo, desde a sua administração, passando pelo metabolismo, até a sua eliminação. E que a farmacodinâmica estuda o impacto da reação da droga, o elo entre a concentração e o efeito do fármaco no organismo (BENGUIGUI et al., 2018).

Segundo Cavalheiro e Comarella (2016) o objetivo dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos é conseguir detectar as peculiaridades de uma droga *in vivo*, para que se possa identificar o curso dessa droga e seus efeitos no corpo humano, esteja ele sadio, ou com alguma patologia. O uso de modelagem matemática para analisar a farmacocinética e a farmacodinâmica é imprescindível, pois não se pode monitorar a concentração do medicamento no corpo sem afetar o ser humano estudado. Porém, não existe um modelo genérico que abranja toda a esfera dos dados farmacocinéticos, e sim, modelos elaborados de acordo com o tipo de fármaco, de sua administração e também o tipo da enfermidade para o qual está sendo utilizado.

#### 2.3.3.1 Farmacocinética

Os modelos farmacocinéticos propõem-se a prognosticar a variação da quantidade do fármaco no organismo em relação ao tempo. Esses modelos podem ser classificados como monocompartimental, onde é considerado apenas o plasma sanguíneo; bicompartimental, onde além do plasma, considera-se um compartimento periférico e; multicompartmental, que inclui a divisão dos órgãos e tecidos. Através desse tipo de modelagem, é possível testar as mais variadas situações em que o medicamento é administrado, das mais simples até as mais extremas, sem a possibilidade de ocorrer riscos ao organismo em teste, ou gerar altos custos, caso esses testes fossem realizados em laboratórios experimentais (GALLO-NETO, 2012).

O modelo a seguir apresentado é baseado no modelo de Bellman descrito em 1983 e, em Rodrigues (2011).

Tomando o sistema circulatório como um compartimento, uma certa dose de uma droga é dada por  $b(t)$ . Considere que, uma droga seja inserida nesse compartimento a uma taxa  $v(t)$ . Essa taxa tem um decréscimo de  $\zeta$ , através de processos como excreção e/ou metabolismo. Portanto, de acordo com a lei da conservação de massa, a porção de

droga no compartimento após um tempo  $dt$ , ocasionalmente ínfimo, é dada por:

$$b(t + dt) = b(t) - \zeta b(t)dt + v(t)dt \quad (13)$$

ou seja, a porção da droga após um certo tempo  $dt$ , é equivalente a quantidade de droga da dose  $b(t)$ , menos a porção da droga  $\zeta b(t)dt$  que houve decréscimo, mais a porção de droga  $v(t)dt$  que foi inserida. Admita que,  $b(t)$  seja diferenciável, sabe-se que, por expansão em série de Taylor, temos:

$$b(t + dt) \approx b(t) + \frac{db(t)}{dt}dt \quad (14)$$

onde os termos de ordem superior a 1 foram desprezados. No momento em que se leva em consideração que o decréscimo da droga é equivalente a  $b(t)$ , assim tem-se a cinética de primeira ordem. Substituindo (14) em (13), obtemos:

$$\frac{db(t)}{dt} = v(t) - \zeta b(t) \quad (15)$$

onde  $b(0) = b_0$ , ou seja, igual a zero, já que é no momento inicial quando a droga ainda não está no compartimento. Através de uma integral, a solução de (15) é dada por:

$$b(t) = e^{\zeta t} \int_0^t e^{\zeta s} v(s) ds \quad (16)$$

o valor de  $\zeta$  é obtido em (15), para a equivalência  $v(t) \equiv 0$ , pode ser resolvida analogamente à (10), quando se leva em consideração que  $\zeta(0) = \zeta_0$ , que tem como solução:

$$\zeta = \frac{t_{1/2}}{\ln 2} \quad (17)$$

onde  $t_{1/2}$  é a meia vida do fármaco.

### 2.3.3.2 Farmacodinâmica

Sabe-se que a farmacodinâmica complementa a farmacocinética mostrando os efeitos que o medicamento provoca no organismo. Esses efeitos podem ser terapêuticos, ou ocasionar uma intoxicação, caso seja excedida a concentração que proporciona os benefícios (GALLO-NETO, 2012).

O modelo de resposta do fármaco que será aqui explicitado, é baseado em Hop-

pensteadt e Murray (1981) e, também em Rodrigues (2011).

Segundo Rodrigues (2011), normalmente, é a conexão de partes específicas que ocasiona a reação farmacológica no indivíduo. Se  $F(t)$  é a quantidade de partes ativas livres e,  $H(t)$  é a quantidade de partes inativas ligadas e supondo que não há a criação de nenhuma parte, logo  $F(t) + H(t) = n$ . Então, o modelo de Hoppensteadt e Murray (1981) é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dF}{dt} = \alpha H - \beta Fq \\ \frac{dH}{dt} = \beta Fq - \alpha H \end{cases} \quad (18)$$

onde  $F(0) = n$  e  $H(0) = 0$ . Admitindo assim, que a taxa de conexão é equivalente a quantidade do fármaco  $q(t)$  e ainda, a quantidade de partes ativas disponíveis. Considerando ainda, que a reação (resposta)  $r(t)$  também é proporcional a eles, temos:

$$r(t) = pq(t)F(t) \quad (19)$$

onde  $p > 0$  é a resposta individual de uma determinada pessoa. Quando se há uma taxa de conexão elevada, a quantidade de partes ativas e inativas ficam rapidamente balanceadas. Portanto, quando  $F + H = n$ , estão em equilíbrio, temos:

$$\overline{F} = \frac{\alpha n}{\alpha + \beta q} \quad (20)$$

$$\overline{H} = \frac{\beta n q}{\alpha + \beta q} \quad (21)$$

Por conseguinte, a resposta da droga é dada por:

$$r = \frac{p \alpha n q}{\alpha + \beta q} \quad (22)$$

onde tem-se uma reação do tipo Michaelis-Menten (cinética enzimática), cumulando-se em  $r_{max} = \frac{p \alpha n}{\beta}$  para grandes valores de  $q$ . Ajustando (21) e (22), podemos escrever que a resposta é  $r = \frac{p \alpha \overline{H}}{\beta}$ , isto é, ela é equivalente a quantidade de partes ligadas. A saturação é modelada de maneira adequada através da equação (22), já que, a partir de uma certa quantidade do fármaco, o perecimento das células não depende dessa quantidade. Essa saturação descreve o processo de quimioterapia ciclo-inespecífica. Porém, pode-se usá-la

também, na quimioterapia ciclo-específica, contanto que, ela seja usada numa fase em que seja gasto o tempo total da divisão celular, de maneira que a especificidade da droga seja omitida (RODRIGUES, 2011).

### 3 METODOLOGIA

Esta seção descreve os procedimentos metodológicos empregados para o alcance dos objetivos propostos nesta pesquisa. Deste modo, aqui serão apresentados, as etapas da pesquisa, mostrando como foi realizada a revisão sistemática da literatura para se ter embasamento teórico para o estudo, e como serão desenvolvidos os passos para a análise do modelo escolhido.

#### 3.1 Etapas da pesquisa

Inicialmente, realizou-se o estudo do tema de maneira superficial, através de leituras de livros, artigos, sites, entre outros, para que houvesse uma familiarização maior com o assunto. Por conseguinte, foi feita uma busca mais detalhada de artigos, teses e dissertações em bases de dados e bancos de teses nacionais e internacionais. Essa busca foi estruturada por meio de uma revisão sistemática da literatura (RSL) com filtros temporais, termos específicos e palavras-chave, como por exemplo, oncologia matemática, quimioterapia, otimização, etc.

Após a estruturação da RSL, os artigos foram minerados, lidos e usados como base para a elaboração da revisão da literatura. Nessa revisão, buscou-se apresentar os conceitos relacionados ao tema, como embasamento para a realização da pesquisa.

Dentro dessa revisão da literatura, foram explanados os modelos de crescimento tumoral mais comuns e usados e, também os modelos relacionados ao tratamento quimioterápico, que traçam o caminho e a resposta dos fármacos no corpo.

Em seguida, escolheu-se um modelo para analisar matematicamente, a relação do tratamento quimioterápico quando as células ainda se encontram no processo de vascularização (angiogênese) e, do tratamento quando estas células já estão com o crescimento estabilizado. Esse modelo tratará da quimioterapia neo-adjuvante, já que se usa apenas drogas, sem a necessidade de ser feita em conjunto com outro tipo de tratamento, como a radioterapia, por exemplo. As drogas estudadas, serão as ciclo-inespecíficas, visto que atuam igualmente tanto em células proliferativas, quanto nas não proliferativas. E será utilizado o protocolo metronômico, pois deseja-se verificar o processo crescimento tumoral *versus* a dose, ao longo do tempo.

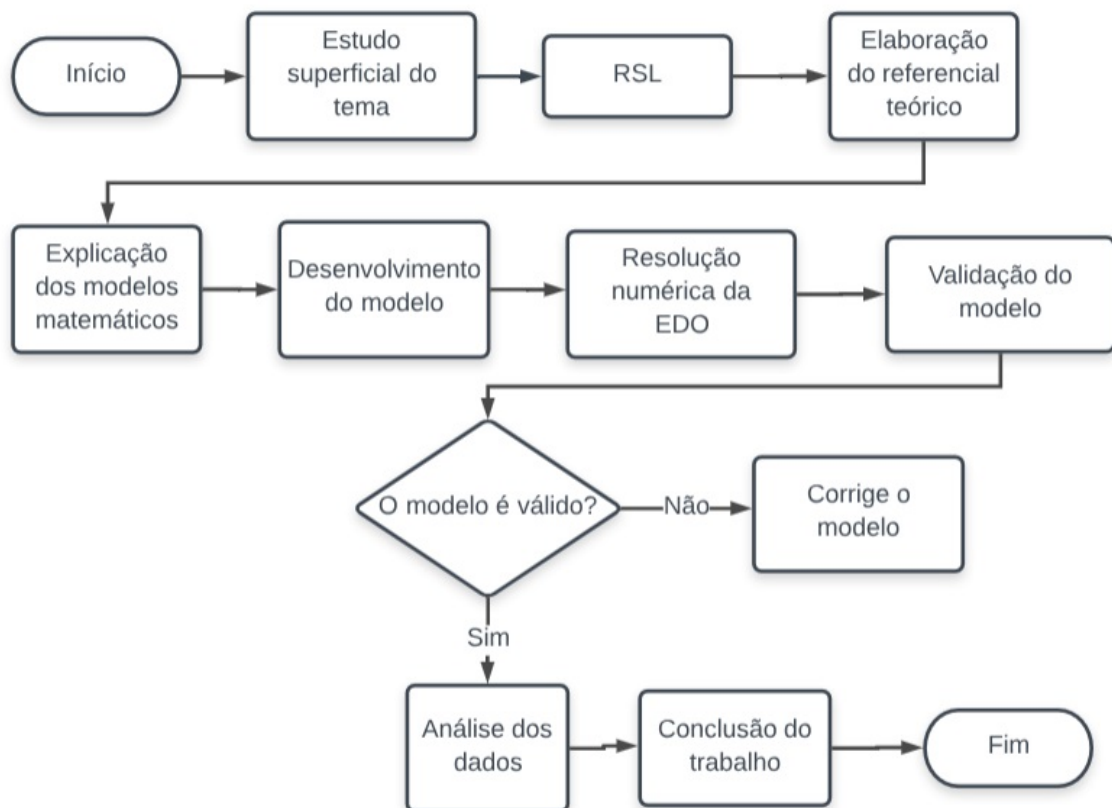
Posteriormente, realizou-se a resolução numérica da EDO, através da discretização

do modelo. Seguidamente, utilizou-se o software *Matlab*, que é voltado para o cálculo numérico com o uso de matrizes, para verificar a consistência do modelo e, só assim, poder validá-lo e, realizar a análise dos dados. Essa análise será realizada com o *Cplex*. E consequentemente, concluir o trabalho.

A motivação pela qual foi escolhido o software *Matlab* se deu pela aplicabilidade dele na resolução de cálculos numéricos, pela robustez e, principalmente, pela rapidez no tempo de resposta comparado à outros softwares, usando apenas uma fração do tempo que se empregaria para escrever um programa semelhante em outras linguagens como Fortran, C, etc. E o *Cplex*, foi escolhido por ser o resolvidor de modelos de otimização de decisão que usa programação matemática com restrições, que apresenta o melhor desempenho e funcionalidade atualmente.

O fluxograma a seguir (figura 6), mostra resumidamente as etapas da pesquisa, as ações já realizadas e, as que irão ser executadas.

**Figura 6: Etapas da pesquisa**



Fonte: Elaborada pela autora (2018)

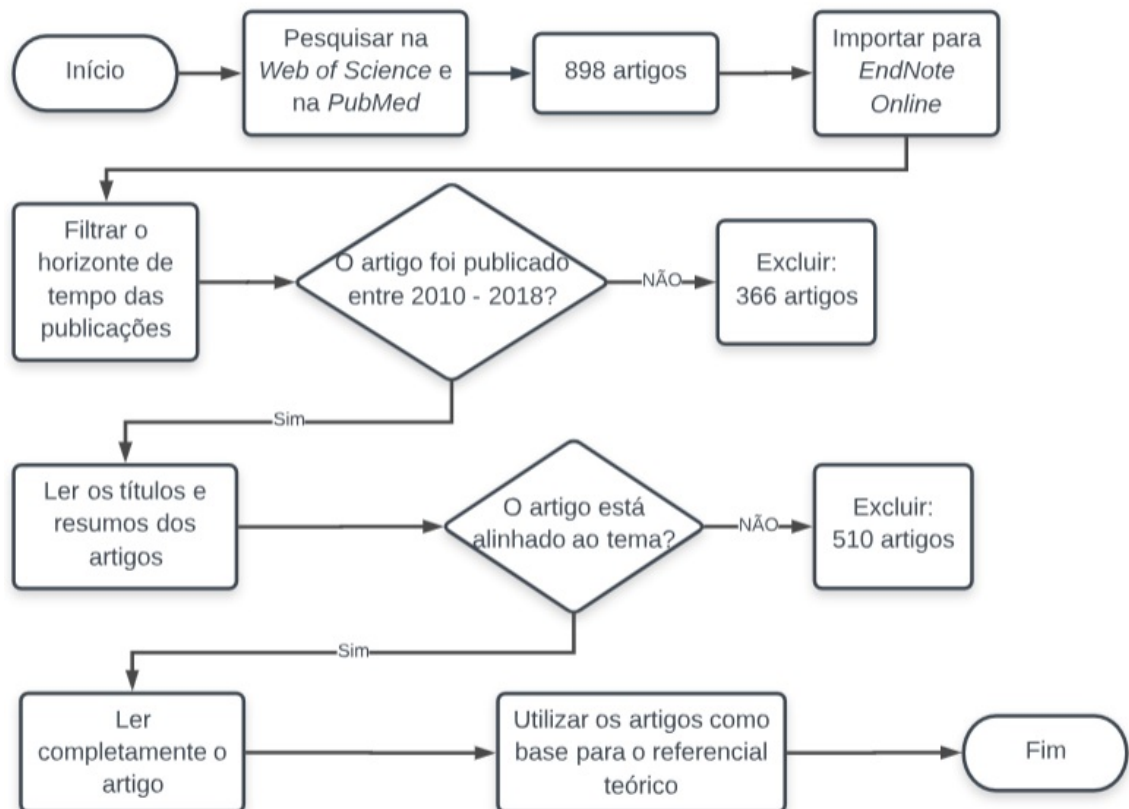
### 3.1.1 Revisão sistemática da literatura

Nessa etapa a pesquisadora decidiu buscar a literatura existente e compreender o que estava sendo estudado por outros pesquisadores e quais os temas indispensáveis para respaldar a pesquisa, realizando assim, uma revisão sistemática da literatura.

Inicialmente, com o intuito de compor um portfólio de artigos para a elaboração da revisão teórica sobre o tema de modelagem matemática na otimização de dosagens no tratamento quimioterápico, foram escolhidas as bases de dados para esta pesquisa, que são a *Web of Science* e a *PubMed*, apontadas como referências com padrão internacional e, que propiciaram o delineamento do campo amostral, através de um conjunto de artigos relevantes ao tema, e que foram utilizados no processo de seleção dos que mais se adequavam.

A figura 7 mostra esquematicamente os passos utilizados para a realização dessa revisão sistemática.

**Figura 7: Passos realizados para elaboração da RSL**



Fonte: Elaborada pela autora (2018)

Essa busca iniciou-se em outubro de 2017, como filtro colocou-se para pesquisar em *title/keywords/abstract*, e os dados foram exportados para o *EndNote Online* e agrupados de acordo com as palavras-chave, com a finalidade de estruturar as referências e leituras. A tabela 1 mostram as palavras-chave utilizadas na pesquisa bem como o número de resultados da busca já com a exclusão dos artigos duplicados. Nessa primeira busca não houve delimitação de tempo em relação ao ano de publicação dos artigos.

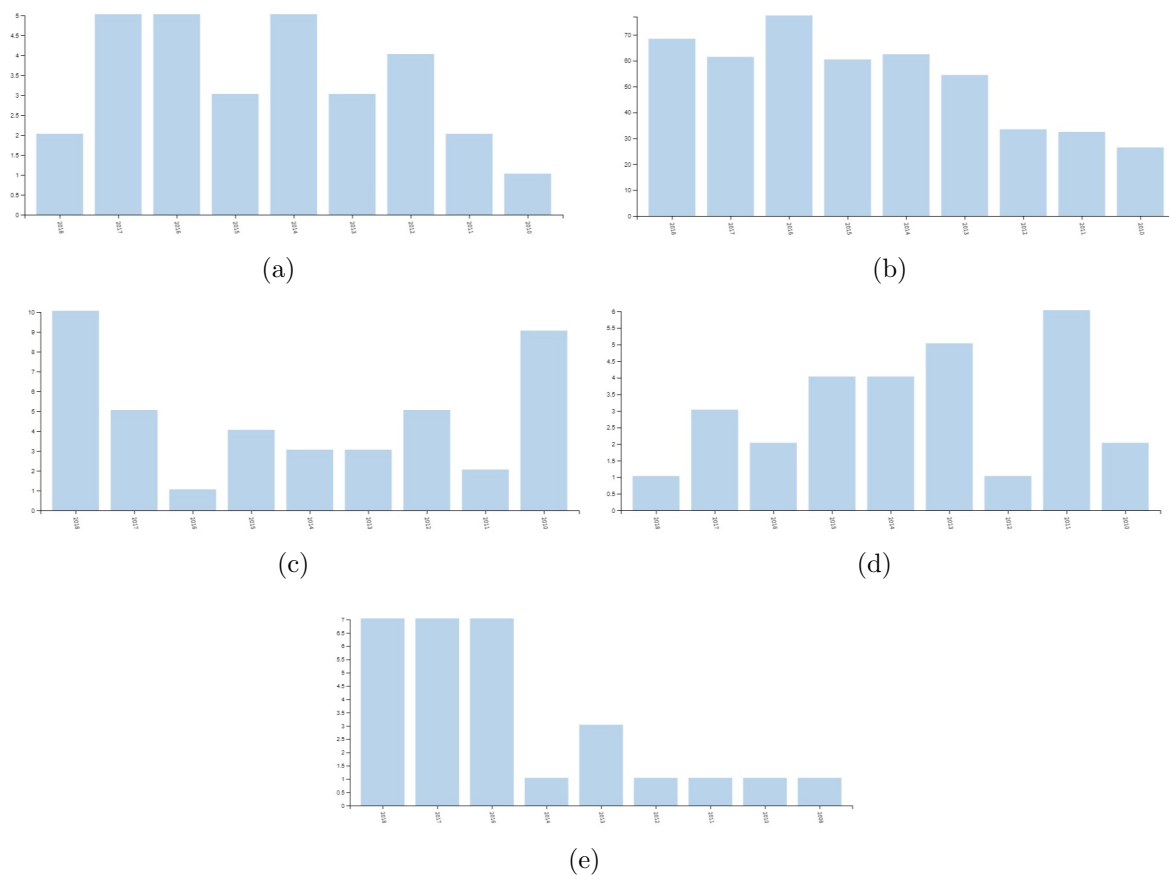
**Tabela 1: Palavras-chave utilizadas na RSL**

| Palavras-chave                             | Resultados (artigos) |
|--------------------------------------------|----------------------|
| “Mathematical model of cancer” (a)         | 40                   |
| “Mathematical model” and chemotherapy (b)  | 651                  |
| “Computer simulation” and chemotherapy (c) | 134                  |
| “Cancer optimization” (d)                  | 37                   |
| “Mathematical oncology” (e)                | 27                   |
| <b>TOTAL</b>                               | 889                  |

Fonte: Elaborado pela autora

Após esse levantamento inicial, delimitou-se o horizonte de tempo do ano da publicação dos artigos em 8 anos, ou seja, de 2010 a 2018, para analisar as pesquisas mais recentes, então, permaneceram 532 artigos. Essa delimitação de horizonte de tempo se deu especialmente pela busca de pesquisas mais recentes sobre o tema e também, pelo fato de que a ascensão dessas pesquisas ocorreu nesse período [ver figuras 8 (a - e)]. Essa análise foi realizada. Em seguida, fez-se a leitura dos títulos e resumos para identificar os artigos que mais se adequavam a pesquisa.

**Figura 8: Números de publicações por ano para cada uma das palavras-chave escolhidas**



Fonte: Elaborada pela autora (2018)

Após esse refinamento, foram escolhidos 22 artigos, pois eram os que mais estavam em conformidade com a pesquisa em questão. A figura 9 demonstra detalhadamente os artigos escolhidos através de seus títulos e autores, ano de publicação e o periódico no qual foi publicado, relacionados com as palavras-chave buscadas.

Figura 9: Artigos escolhidos na RSL

| Palavras-chave                         | Título                                                                                                                                     | Autores                                                                                                                                                      | Ano  | Citações | Journals                                             |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|------------------------------------------------------|
| "Mathematical model of cancer"         | Serum UPAR as Biomarker in Breast Cancer Recurrence: A Mathematical Model                                                                  | Hao, W.R.; Friedman, A.                                                                                                                                      | 2016 | 0        | Plos One                                             |
|                                        | Análise da estabilidade de um problema em imuno-oncologia: uma abordagem teórica ampliada                                                  | PALOMINO, S.                                                                                                                                                 | 2017 | 0        | Tema                                                 |
|                                        | Hallmarks of cancer: the next generation                                                                                                   | HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A.                                                                                                                                 | 2011 | 29753    | Cell                                                 |
| "Mathematical model" and chemotherapy  | Dose and time dependence of the host mediated response to paclitaxel therapy: a mathematical modelling approach                            | BENGUIGUI, M.; ALISHEKEVITZ, D.; TIMANER, M.; SHECHTER, D.; RAVIV, Z.; BENZEIRY, S.; SHAKED, Y.                                                              | 2018 | 0        | Oncotarget                                           |
|                                        | Modelagem matemática da quimioterapia: um estudo da qualidade de vida do paciente                                                          | SILVA, J. M.; SILVA, L. V.; PRETA, R. T. O. C.                                                                                                               | 2016 | 0        | Voices dos Vales                                     |
|                                        | Emergência oncológica: atuação dos enfermeiros no extravasamento de drogas quimioterápicas antineoplásicas                                 | SOUZA, N. R.; BUSHATSKY, M.; FIGUEIREDO, E. G.; MELO, J. T. S.; FREIRE, D. A.; SANTOS, I. C. R. V.                                                           | 2017 | 0        | Escola Anna Nery Revista de Enfermagem               |
|                                        | Dynamical behaviour of a tumor-immune system with chemotherapy and optimal control                                                         | SHARMA, S.; SAMANTA, G. P.                                                                                                                                   | 2013 | 14       | Journal of Nonlinear Dynamics                        |
|                                        | A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy                          | S.T.R. Pinho; F.S. Bacelar; R.F.S. Andrade; H.I. Freedman                                                                                                    | 2013 | 27       | Nonlinear Analysis: Real World Applications          |
| "Computer simulation" and chemotherapy | A spatial model of tumor-host interaction: application of chemotherapy                                                                     | HINOW P. GERLEE, P. MCCAWLEY, L. J. QUARANTA, V. CLOBANU, M. WANG, S. GRAHAM, J. M. AVATI, B. P. CLARIDGE, J. SWANSON, K. R. LOVELESS, M. ANDERSON, A. R. A. | 2010 | 60       | Mathematical Bioscience and Engineering              |
|                                        | Chemotherapy of vascularised tumors: role of vessel density and the effect of vasculature pruning                                          | D'ONOFIO, A.; GANDOLFI, A.                                                                                                                                   | 2010 | 39       | Journal of Theoretical Biology                       |
|                                        | Modelling and simulation of oncology clinic operations in discrete event system specification                                              | ALVARADO, M. M.; COTTON, T. G.; NTAIMO, L.; PÉREZ, E.; CARPENTIER, W. R.                                                                                     | 2018 | 0        | Simulation                                           |
| "Cancer optimization"                  | Effective chemotherapy of heterogeneous and drug-resistant early colon cancers by intermittent dose schedules: a computer simulation study | AXELROD, D. E.; VEDULA, S.; OBANYI, J.                                                                                                                       | 2017 | 1        | Cancer Chemotherapy and Pharmacology                 |
|                                        | Impacto econômico da mortalidade prematura por câncer no BRICS                                                                             | CANCELA, M. C.; ALMEIDA, L. M.                                                                                                                               | 2018 | 0        | Rede Câncer - INCA                                   |
|                                        | Mathematical Oncology: How Are the Mathematical and Physical Sciences Contributing to the War on Breast Cancer?                            | CHAUVERIE, A. H.; HATZIKIROU, H.; LOWENGRUB, J. S.; FRIEDBOES, H. B.; THOMPSON, A. M.; CRISTINI, V.                                                          | 2010 | 18       | Springer                                             |
| "Mathematical oncology"                | Mathematical oncology                                                                                                                      | ANDERSON, A. R. A.; MAINI, P. K.                                                                                                                             | 2018 | 0        | Bulletin of Mathematical Biology                     |
|                                        | Environmental factors in breast cancer invasion: a mathematical modelling review                                                           | SIMMONS, A.; BURRAGE, P. M.; NICOLAU, D. V.; LAKHANI, S. R.; BURRAGE, K.                                                                                     | 2017 | 4        | Pathology                                            |
|                                        | Evaluating the efficacies of Maximum Tolerated Dose and metronomic chemotherapies: A mathematical approach                                 | GUIRADELLO, R. T.; MARTINS, M. L.; MANCERA, P. F. A.                                                                                                         | 2016 | 0        | Physica a-Statistical Mechanics and Its Applications |
|                                        | Farmacocinética: modelos e conceitos                                                                                                       | CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L.                                                                                                                             | 2016 | 1        | Saúde e Desenvolvimento                              |
|                                        | Mathematical oncology: using mathematics to enable cancer discoveries                                                                      | JACKSON, T.; KOMAROVA, N.; SWANSON, K.                                                                                                                       | 2014 | 2        | American Mathematical Monthly                        |
|                                        | Radio-labeled imaging probes targeting angiogenesis for personalized medicine                                                              | TERRY, S. Y. A.; RUPKEMA, M.; ABIRAJ, K.; GRAAF, W. T. V. D.; OYEN, W. J.; BOERMAN, O. C.                                                                    | 2014 | 4        | Current Pharmaceutical Design                        |
|                                        | The model muddle: in search of tumor growth laws                                                                                           | GERLEE, P.                                                                                                                                                   | 2013 | 70       | Cancer Research                                      |
|                                        | Mathematical analysis and simulation involving chemotherapy and surgery on large human tumors under suitable cell-kill functional response | RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.                                                                                                                          | 2013 | 11       | Mathematical Biosciences and Engineering             |

Fonte: Elaborada pela autora (2018)

Dessa forma, a importância atrelada à estruturação da pesquisa em forma sistemática, contribuiu para a elaboração da revisão teórica sobre o tema de modelagem matemática no tratamento quimioterápico, e, principalmente, possibilitou encontrar os melhores resultados quanto aos modelos matemáticos mais utilizados na perspectiva da sustentabilidade. Cabe salientar que além do portfólio de artigos, buscou-se identificar, primeiramente, quais seriam os autores clássicos que já haviam tratado deste tema, bem como as pesquisas recentes especialmente em periódicos nacionais, livros, dissertações e teses que pudessem ser mais relevantes para a revisão da literatura, constituindo o alicerce sobre o qual esta pesquisa está estruturada.

## 4 O MODELO

O modelo em estudo, foi selecionado da literatura, e trata-se de um modelo de controle ótimo. Esse modelo trata da quimioterapia neo-adjuvante, já que se usa apenas drogas, sem a necessidade de ser feita em conjunto com outro tipo de tratamento, como a radioterapia, por exemplo. As drogas estudadas, são as ciclo-inespecíficas, visto que atuam igualmente tanto em células proliferativas, quanto nas não proliferativas. E foi utilizado o protocolo metronômico, pois o intuito era verificar o processo crescimento tumoral *versus* a dose, ao longo do tempo.

O modelo determina o cronograma das doses ótimas de tratamento em relação ao tempo para cada paciente entre um conjunto de pacientes.

Posteriormente, fará-se a resolução numérica da EDO através do software Matlab para se verificar a consistência do modelo. E só assim, poder validar o modelo e, realizar a análise dos dados e concluir o trabalho.

### 4.1 Modelo de planejamento do tratamento

O modelo em estudo foi o proposto por Heshmat e Eltawil (2017). Ele tem o objetivo de definir as dosagens ótimas de infusão da droga, para que se possa minimizar a população de células cancerígenas no corpo do indivíduo em um certo período de tempo. Esse período representa na prática o tempo que o paciente leva para completar seu cronograma de tratamento. A tabela 2 mostra a notação usada na construção do modelo.

**Tabela 2: Notação do modelo matemático do tratamento**

| Notação            | Descrição                                                                          |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| $T$                | Tempo total do tratamento                                                          |
| $P(t)$             | População de células cancerígenas em relação ao tempo                              |
| $\lambda$          | Crescimento positivo constate do tumor                                             |
| $\varphi$          | Capacidade de carga do tumor                                                       |
| $w$                | Proporção de células mortas por um medicamento por unidade de tempo e concentração |
| $v(t)$             | Concentração da droga em função do tempo                                           |
| $v_{th}$           | Concentração limite                                                                |
| $H(v(t) - v_{th})$ | Função passo = 1 se $v \geq v_{max}$ e 0 cc.                                       |
| $P_0$              | População inicial de células cancerígenas                                          |
| $u(t)$             | Função de decisão da administração da droga                                        |
| $\sigma$           | Quantidade de redução da concentração de droga por unidade de tempo                |
| $v(0)$             | Concentração inicial da droga                                                      |
| $v_{max}$          | Limite máximo da concentração da droga                                             |
| $v_{cum}$          | Concentração de droga acumulada admissível                                         |
| $\beta$            | Tempo pré-estabelecido, $0 < \beta < T$                                            |
| $\xi$              | Fração do parâmetro de redução do tumor, $0 < \xi < 1$                             |

Fonte: Adaptado de Heshmat e Etawil (2017)

Modelo:

Função objetivo

$$\text{Minimizar } P(T) \quad (23)$$

Sujeito a

$$\dot{P}(t) = \lambda P(t) \ln \frac{\varphi}{P(t)} - w(v(t) - v_{th}) H(v(t) - v_{th}) P(t) \quad (24)$$

$$\dot{v}(t) = u(t) - \sigma v(t) \quad (25)$$

$$0 \leq v(t) \leq v_{max} \quad (26)$$

$$\int_0^T v(s) ds \leq v_{cum} \quad (27)$$

$$P(\beta_{i+1}) \leq \xi P(\beta), \quad i \in \{0, 1, 2, 3, \dots, L\}, 0 < L < T \quad (28)$$

$$P, w, H, v, u \geq 0 \quad (29)$$

Com  $P(0) = P_0$  e;  $v(0) = v_0$ .

O tratamento inicia-se em  $t = 0$  e finaliza em um tempo fixo  $t = T$ , que é o tempo total de tratamento. O parâmetro  $\lambda$  é uma constante positiva. A primeira restrição

(24) mostra o desenvolvimento do tratamento ao longo do tempo, fornecendo o equilíbrio entre a proliferação e a morte das células cancerígenas. O primeiro termo representa o crescimento de células cancerígenas, enquanto o segundo termo fornece a quantidade de células cancerígenas que são destruídas pelo fármaco. Já a segunda restrição (25) trata da taxa de concentração do fármaco em função da administração deste fármaco e da concentração dele em relação ao tempo. A taxa líquida de concentração resulta da taxa de infusão da droga e da taxa de eliminação da droga para fora do corpo do paciente através de metabolismo e excreção. A restrição (26) garante que a concentração do fármaco em relação ao tempo esteja sempre dentro dos limites. E a restrição (27) assegura que a concentração total acumulada de medicamentos no período  $T$  está sempre abaixo do limite permitido. Desse modo, as restrições (26) e (27) são consideradas os limites de toxicidade dentro do corpo do paciente. A restrição (28) garante que o número de células cancerígenas decrescerá com uma certa taxa para cada intervalo de tempo. E por fim, a restrição (29) que trata da não-negatividade.

Como descrito por Heshmat e Etawil (2017) o modelo não tem solução analítica até o momento devido ao número desconhecido de variáveis e da variação nas populações de células próximas aos tempos da dose. Eles discretizaram o modelo, tornando-o em um modelo de programação não-linear inteira mista e o resolveu globalmente. Entretanto, decidimos discretizar esse modelo e transformá-lo em um modelo de programação linear inteira, como será visto na subseção seguinte.

## 4.2 Discretização do modelo

Para reduzir a equação (24) divide-se por  $P$ , fazendo:

$$y(t) = \ln \left( \frac{\varphi}{P(t)} \right) \quad (30)$$

$$\Rightarrow e^{y(t)} = \frac{\varphi}{P(t)} \Rightarrow P(t) = \varphi e^{-y(t)}$$

$$\Rightarrow \dot{P}(t) = -\varphi e^{-y(t)} y(t)$$

Assim, a Função Objetivo se torna:

$$\text{Minimizar } \varphi e^{-y(t)} \quad (31)$$

A restrição (24):

$$\dot{P}(t) = \lambda P(t) \ln \left( \frac{\varphi}{P(t)} \right) - w(v(t) - v_{th}) H(v(t) - v_{th}) P(t)$$

Com a mudança proposta em (30), temos:

$$-\varphi e^{-y(t)} y(t) = \lambda \varphi e^{-y(t)} y(t) - w(v(t) - v_{th}) H(v(t) - v_{th}) \varphi e^{-y(t)}$$

Dividindo por  $\varphi e^{y(t)}$ , temos:

$$\dot{y}(t) = -\lambda y(t) + w(v(t) - v_{th}) H(v(t) - v_{th}) \quad (32)$$

$$\dot{y}(t) = -\lambda + \alpha x(t)$$

onde,  $\alpha x(t) = w(v(t) - v_{th}) H(v(t) - v_{th})$ .

Pela fórmula de variações das constantes, temos:

$$y(t) = e^{-\lambda(t-t_0)} y(t_0) + \int_{t_0}^t e^{-\lambda(t-s)} \alpha x(s) ds$$

$$y(t) = e^{-\lambda(t-t_0)} y(t_0) + e^{-\lambda t} \int_{t_0}^t e^{-\lambda s} \alpha x(s) ds$$

$$\dot{y}(t) = -\lambda e^{-\lambda(t-t_0)} y(t_0) + (-e^{-\lambda t} \lambda) \int_{t_0}^t e^{-\lambda s} \alpha x(s) ds + e^{-\lambda t} e^{\lambda t} \alpha x(t)$$

$$= -\lambda \left( e^{-\lambda(t-t_0)} y(t_0) - \int_{t_0}^t e^{-\lambda(t-s)} \alpha x(s) ds \right) + \alpha x(t)$$

$$= -\lambda y(t) + \alpha x(t)$$

Por discretização:

$$y(t_{i+1}) = e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)} y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{-\lambda(t_{i+1}-s)} \alpha x(s) ds \quad (33)$$

Resolvendo a integral:

$$\begin{aligned} \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{-\lambda(t_{i+1}-s)} \alpha x(s) ds &= \alpha x(t_i) e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)} \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{\lambda s} ds \\ \Rightarrow \alpha x(t_i) e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)} \frac{e^{\lambda s}}{\lambda} \Big|_{t_i}^{t_{i+1}} &= \left( \frac{\alpha x(t_i) e^{-\lambda(t_{i+1}-t_i)}}{\lambda} \right) (e^{\lambda t_{i+1}} - e^{\lambda t_i}) = \\ &\Rightarrow \frac{\alpha x(t_i)}{\lambda} (1 - e^{-\lambda \Delta t}) \end{aligned}$$

Então,

$$y(t_{i+1}) = e^{-\lambda \Delta t} y(t_i) + \frac{\alpha x(t_i)}{\lambda} (1 - e^{-\lambda \Delta t}), \quad (34)$$

onde:  $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ .

Sendo assim, analogamente a equação (34), a equação (32) fica:

$$y(t_{i+1}) = e^{-\lambda \Delta t} y(t_i) + \left( \frac{w + (v(t_i) - v_{th}) H(v(t_i) - v_{th})}{\lambda} \right) (1 - e^{-\lambda \Delta t}) \quad (35)$$

Como proposto por Heshmat e Eltawil (2017), este modelo tornou-se, um modelo de programação não-linear inteira mista. A não linearidade encontra-se exatamente no segundo termo da restrição (35). Porém, para que possamos obter uma melhor resolução, o transformamos em um modelo de programação linear inteira.

Para isso, usamos variáveis binárias para lidar com a descontinuidade da função passo, já que a restrição é do tipo *se-então*.

Temos:

$$r \geq v - v_{max} + (v_{max} - v_{th}) Z_i \quad (36)$$

$$i = 1, \dots, n - 1.$$

$$MZ_i \geq v - v_{max} > 0 \quad (37)$$

$$r \geq 0, \quad Z_i \in \{0, 1\}$$

Desse modo, o termo  $H(v(t_i) - v_{th})$  da equação (35) que refere-se à função passo é substituído com a inserção das equações (36) e (37) como restrições do modelo e, assim, a não-linearidade do modelo é extinta.

Sendo assim, a Função Objetivo se torna:

$$\text{Minimizar} \quad -y_i + M \sum (r_i + Z_i) \quad (38)$$

A restrição (25):

$$\dot{v}(t) = u(t) - \sigma v(t)$$

Analogamente a restrição (24), pela fórmula de variações das constantes, temos:

$$v(t) = e^{-\sigma(t-t_0)} v(t_0) + \int_{t_0}^t e^{-\sigma(t-s)} \alpha x(s) ds$$

$$v(t) = e^{-\sigma(t-t_0)} v(t_0) + e^{-\sigma t} \int_{t_0}^t e^{\sigma s} \alpha x(s) ds$$

$$\dot{v}(t) = -\sigma e^{-\sigma(t-t_0)} v(t_0) + (-e^{-\sigma t} \sigma) \int_{t_0}^t e^{-\sigma s} \alpha x(s) ds + e^{-\sigma t} e^{\sigma t} \alpha x(t)$$

$$= -\sigma \left( e^{-\sigma(t-t_0)} v(t_0) - \int_{t_0}^t e^{-\sigma(t-s)} \alpha x(s) ds \right) + \alpha x(t)$$

$$= -\sigma v(t) + \alpha x(t)$$

Por discretização:

$$v(t_{i+1}) = e^{-\sigma(t_{i+1}-t_i)} v(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{-\sigma(t_{i+1}-s)} \alpha x(s) ds \quad (39)$$

Resolvendo a integral:

$$\begin{aligned} \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{-\sigma(t_{i+1}-s)} \alpha x(s) ds &= \alpha x(t_i) e^{-\sigma(t_{i+1})} \int_{t_i}^{t_{i+1}} e^{\sigma s} ds \\ \Rightarrow \alpha x(t_i) e^{-\sigma(t_{i+1})} \frac{e^{\sigma s}}{\sigma} \Big|_{t_i}^{t_{i+1}} &= \left( \frac{\alpha x(t_i) e^{-\sigma(t_{i+1})}}{\sigma} \right) (e^{\sigma(t_{i+1})} - e^{\sigma t_i}) = \\ &\Rightarrow \frac{\alpha x(t_i)}{\sigma} (1 - e^{-\sigma \Delta t}) \end{aligned}$$

Então,

$$v(t_{i+1}) = e^{-\sigma \Delta t} v(t_i) + \frac{\alpha x(t_i)}{\sigma} (1 - e^{-\sigma \Delta t}), \quad (40)$$

onde:  $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ .

Sendo assim, por analogia a equação (40), a equação (25) fica:

$$v(t_{i+1}) = e^{-\sigma \Delta t} v(t_i) + \left( \frac{u(t_i)}{\sigma} \right) (1 - e^{-\sigma \Delta t}) \quad (41)$$

A restrição (27):

$$\begin{aligned} \int_0^T v(s) ds &\leq v_{cum} = v_1 \Delta t + v_2 \Delta t + \dots + v_n \Delta t \\ &= \sum_{i=0}^{n-1} v_i \Delta t \leq v_{cum} \end{aligned}$$

Então,

$$\sum_{i=1}^{n-1} v_i \leq \frac{v_{cum}}{\Delta t} \quad (42)$$

A restrição (28):

Usando a equação (30), temos que  $P(t) = \varphi e^{-y(t)}$ , então:

$$P(\beta_{i+1}) \leq \xi P(\beta) = -y(\beta_{i+1}) \leq -y(\beta) + \ln(\xi)$$

$$\varphi e^{-y(\beta_{i+1})} \leq \xi \varphi e^{-y(\beta)} = y(\beta_{i+1}) \geq y(\beta) - \ln(\xi)$$

Para melhor resolução computacional do modelo, definiu-se os parâmetros da seguinte maneira:

$$a = e^{-\lambda(\Delta t)} \quad (43)$$

$$b = \frac{w}{\lambda}(1 - e^{-\lambda(\Delta t)}) \quad (44)$$

$$c = e^{-\sigma(\Delta t)} \quad (45)$$

$$d = 1 - e^{-\sigma(\Delta t)} \quad (46)$$

Então, o modelo discretizado é:

Função objetivo

$$\min_{u_0, u_1, \dots, u_{n-2}} -y_n + M \sum_{i=1}^n (r_n + Z_n) \quad (47)$$

Sujeito a

$$y_n - a y_{n-1} - b r_{n-1} = 0 \quad (48)$$

$$r_n \geq (v_{n-1} - v_{max}) + (v_{max} - v_{th}) Z_n \quad (49)$$

$$M Z_n \geq v_{n-1} - v_{max} \quad (50)$$

$$0 \geq v_{n-1} \geq v_{max} \quad (51)$$

$$v_{n-1} - c v_{n-2} - d \frac{u_{n-2}}{\sigma} = 0 \quad (52)$$

$$\sum_{i=1}^{n-1} v_i \leq \frac{v_{cum}}{\Delta t} \quad (53)$$

$$y_j \geq y_{j-1} - \ln(\xi), \quad j \in \{1, 2, 3, \dots, L\}, \quad L < n \quad (54)$$

$$P, w, H, v, u \geq 0 \quad (55)$$

## 5 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Nessa seção serão apresentados os resultados obtidos durante a pesquisa, através da resolução computacional do modelo matemático em estudo.

### 5.1 A solução do modelo

Neste momento, apresentar-se-à a resolução do modelo matemático. Ele consiste em um modelo de programação linear inteira. Possui um total de variáveis igual a  $5(n-5)$  e um total de restrições igual a  $4n + L - 5$ .

Os parâmetros usados nessa pesquisa são os mesmos de Heshmat e Eltawil (2017), eles estão apresentados na tabela 3 e, são mostrados os dados para cada um dos dez pacientes. Os testes foram realizados em um computador pessoal *Intel Core i5*, 3.67 GHz e 4 GB RAM. Escolheu-se primeiramente o software *Matlab* para realizar a manipulação matricial do sistema de equações lineares do modelo em estudo. Em seguida, usou-se o software *Cplex 12.9* para a implementação do modelo de otimização das dosagens do fármaco para cada paciente.

**Tabela 3: Parâmetros do modelo matemático do tratamento**

| Parâmetro                | P1        | P2        | P3        | P4        | P5        | P6        | P7        | P8        | P9        | P10       |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $\lambda \times 10^{-4}$ | 9.9       | 7.3       | 5.7       | 2.9       | 1.8       | 4.5       | 87        | 3.6       | 8.9       | 7.4       |
| $\varphi$                | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ | $10^{12}$ |
| $w \times 10^{-3}$       | 8.4       | 4.4       | 2.9       | 6.7       | 9.6       | 93        | 94        | 3.1       | 6.7       | 9.7       |
| $v_{th}$                 | 10        | 10        | 12        | 15        | 8         | 6         | 5         | 8         | 12        | 20        |
| $P_0 \times 10^8$        | 100       | 10        | 15        | 2         | 1         | 0.04      | 0.04      | 0.003     | 3         | 0.2       |
| $\sigma$                 | 0.27      | 0.27      | 3.1       | 0.37      | 0.42      | 0.32      | 0.122     | 0.312     | 0.18      | 0.28      |
| $v_0$                    | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         |
| $v_{max}$                | 50        | 60        | 80        | 100       | 40        | 45        | 40        | 75        | 105       | 105       |
| $v_{cum} \times 10^3$    | 2.1       | 2         | 2.5       | 2.9       | 1.7       | 1.2       | 1.4       | 2.8       | 4.3       | 3.9       |
| $\xi$                    | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       | 0.5       |

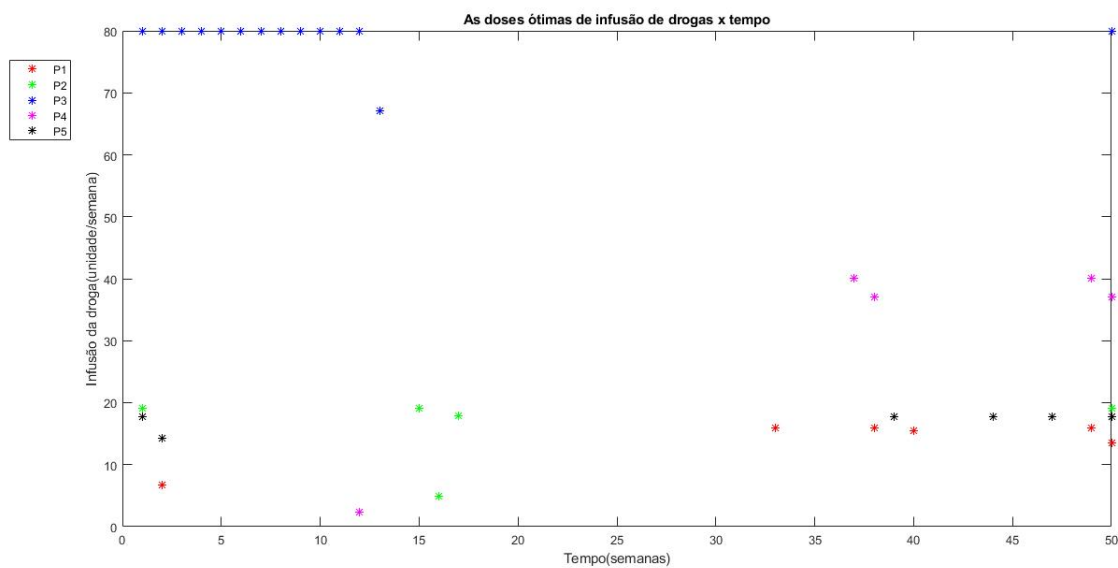
Fonte: Adaptado de Heshmat e Etawil (2017)

O modelo foi resolvido em 10 tempos, um para cada paciente. O espaço de tempo adotado na modelagem computacional foi de trezentos e sessenta e quatro dias ( $T = 364$ ), dividido em semanas, ou seja, cinquenta e duas semanas ( $n = 52$ ). Esse tempo é uma estimativa de um tratamento desenvolvido ao longo de um ano, porém esses parâmetros

podem ser ajustados no modelo de acordo com o protocolo utilizado.

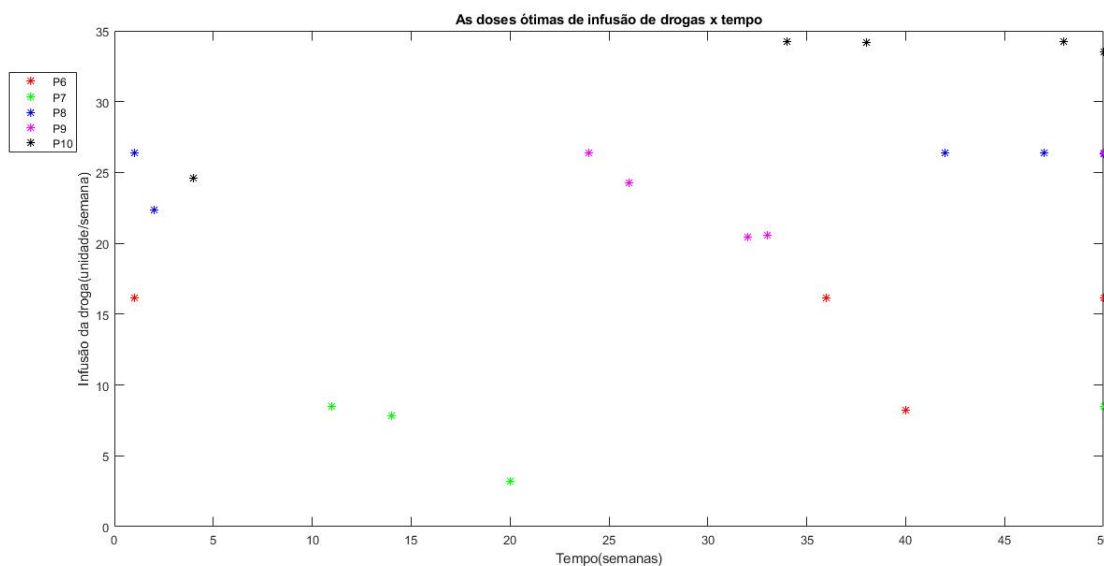
Os resultados obtidos por esta pesquisa, estão relacionadas à otimização das dosagens das drogas quimioterápicas. Nesses resultados são apresentados, a infusão dessas dosagens ótimas em relação ao tempo, a concentração desta droga no decorrer do tratamento e, o número de células cancerígenas durante este tratamento quimioterápico. As figuras 9 e 10 mostram o cronograma de dosagens ótimas obtido através do modelo para cada um dos dez pacientes ( $P \in \{1, 2, 3, \dots, 10\}$ ) em relação ao tempo  $T$ . Cada um dos pacientes foram classificados por cores para uma melhor visualização. Os pontos simbolizados por asteriscos representam as doses que devem ser administradas durante o tratamento. Nesse momento, são especificados a quantidade de droga naquela dose e quando a dose deve ser administrada.

**Figura 10: Dosagens ótimas da droga em relação ao tempo (P1 - P5)**



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

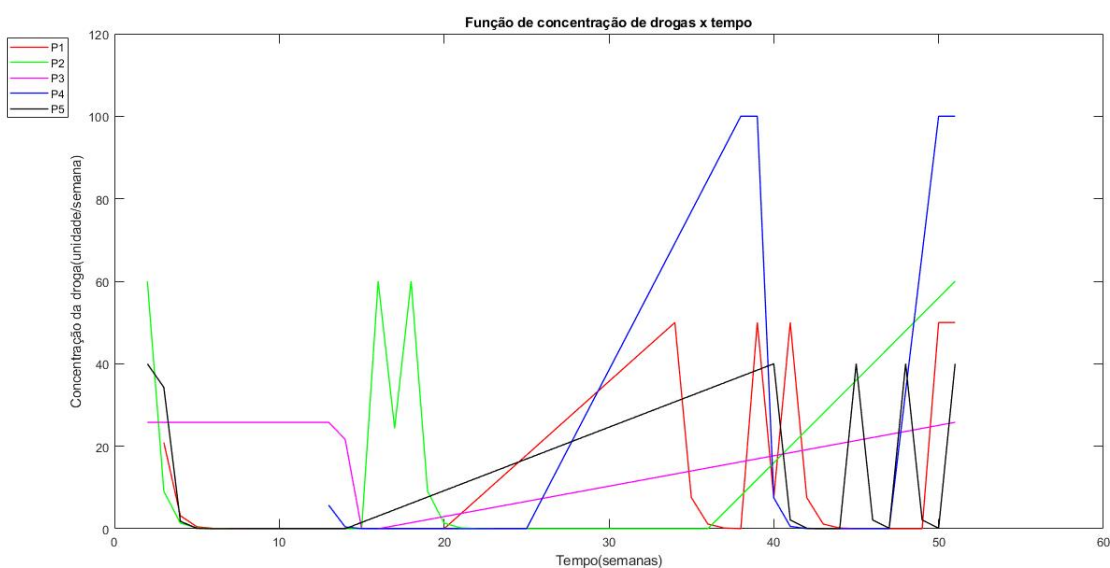
**Figura 11: Dosagens ótimas da droga em relação ao tempo (P6 - P10)**



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

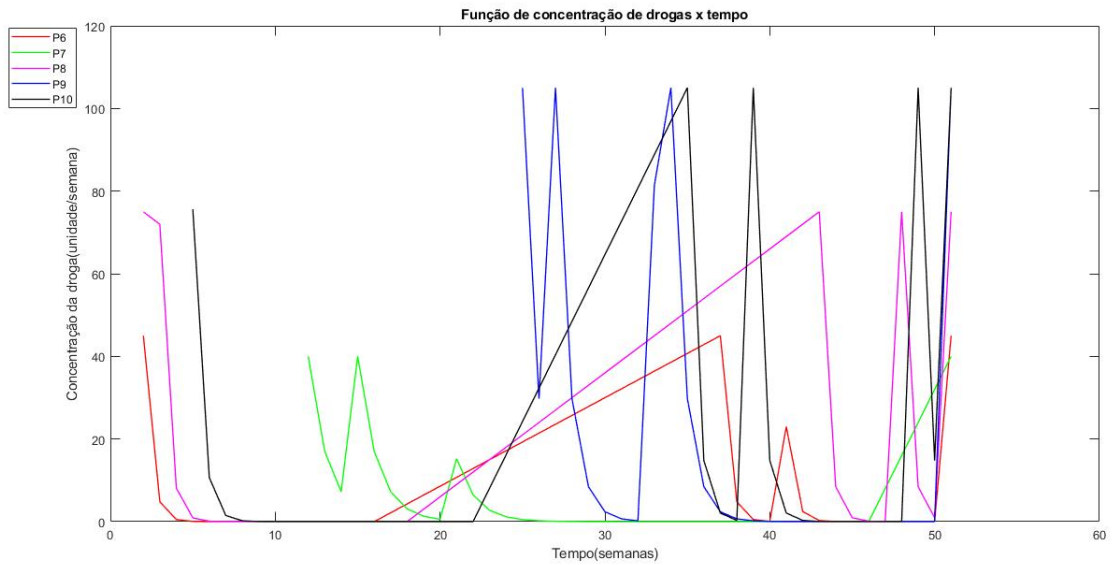
As figuras 11 e 12, apresentam a concentração da droga no corpo do paciente no decorrer de todo o tratamento. Quando a dose é administrada observa-se um pico no gráfico, e no decorrer do tempo, essa concentração vai decaindo até que outra dose seja aplicada.

**Figura 12: Concentração da droga durante o tratamento (P1 - P5)**



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

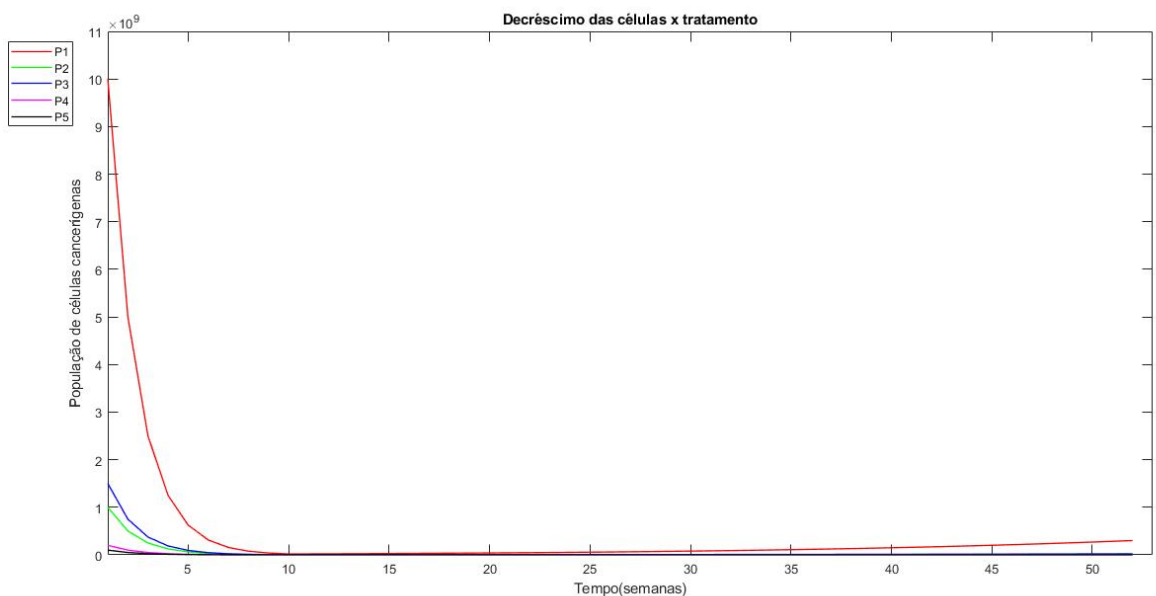
**Figura 13: Concentração da droga durante o tratamento (P6 - P10)**



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

Em seguida, as figuras 13 e 14 demonstram o comportamento das células cancerígenas de cada paciente durante o tratamento quimioterápico. A quantidade de células no início no tratamento ( $t = 0$ ) que foi dada através da tabela 3, e como esse número de células se comportou ao longo do tempo. Esses valores estão na ordem de  $10^8$ .

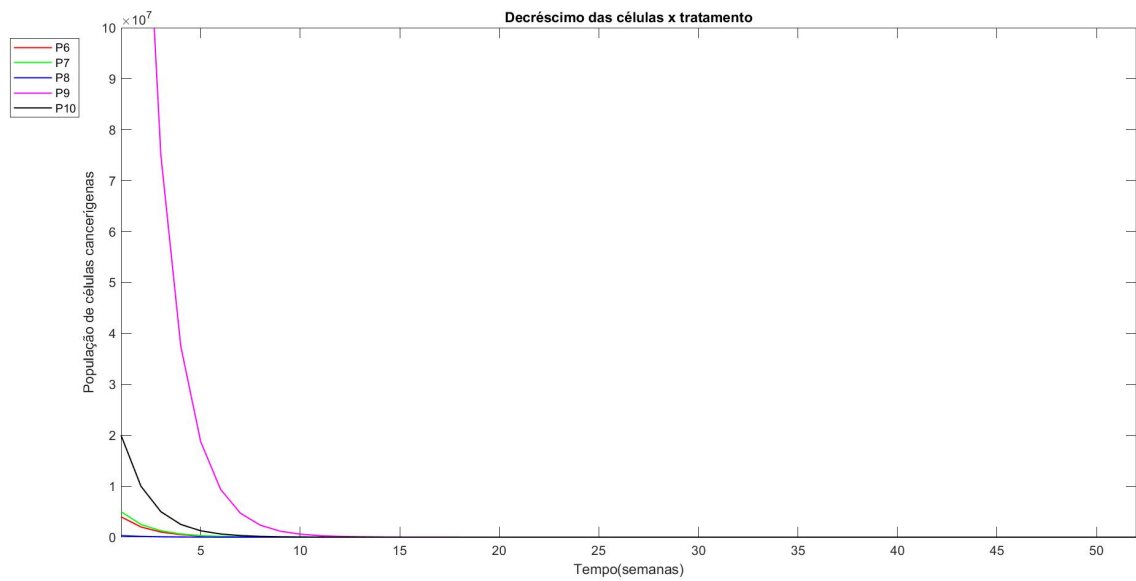
**Figura 14: Número de células cancerígenas durante o tratamento (P1 - P5)**



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

Nota-se que as células cancerígenas dos pacientes obtiveram o decréscimo substancial ao longo do tratamento, com alguns pacientes chegando próximo e até a zerar esse número. Porém, alguns desses pacientes tiveram um leve aumento no número de células no final do tratamento, supondo um possível retorno da doença, como é o caso do paciente P1. Mas também, pode-se observar que ele é um dos pacientes que possui o maior número de células cancerígenas, demonstrando estar em um caso mais avançado da doença.

**Figura 15: Número de células cancerígenas durante o tratamento (P6 - P10)**



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

O grupo de pacientes P5 - P10 possuíam uma quantidade muito pequena de células cancerígenas e, por isso o decréscimo da população destas células foi total após a infusão das dosagens das drogas quimioterápicas, chegando assim, a anular esses valores e, corroborar com o sucesso do tratamento.

A seguir, serão apresentados os valores obtidos através da resolução computacional. A tabela 4 mostra os valores da função de decisão da administração da droga  $[u(t)]$ . A função  $u(t)$  se apresenta na ordem de  $n - 2$ .

**Tabela 4: Valores de  $u(t)$  - Dosagens ótimas das drogas**

| Semana(n) | P1   | P2    | P3    | P4 | P5    | P6    | P7 | P8    | P9 | P10 |
|-----------|------|-------|-------|----|-------|-------|----|-------|----|-----|
| 1         |      | 19.08 | 80.00 |    | 17.74 |       |    | 26.37 |    |     |
| 2         | 6.66 |       | 80.00 |    | 14.25 | 16.12 |    | 22.33 |    |     |

*Continua na próxima página*

Tabela 4 – *Continuação da página anterior*

| Semana (n) | P1 | P2    | P3    | P4   | P5 | P6 | P7   | P8 | P9    | P10   |
|------------|----|-------|-------|------|----|----|------|----|-------|-------|
| 3          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 4          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       | 24.63 |
| 5          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 6          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 7          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 8          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 9          |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 10         |    |       | 80.00 |      |    |    |      |    |       |       |
| 11         |    |       | 80.00 |      |    |    | 8.50 |    |       |       |
| 12         |    |       | 80.00 | 2.28 |    |    |      |    |       |       |
| 13         |    |       | 67.14 |      |    |    |      |    |       |       |
| 14         |    |       |       |      |    |    | 7.84 |    |       |       |
| 15         |    | 19.08 |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 16         |    | 4.86  |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 17         |    | 17.91 |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 18         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 19         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 20         |    |       |       |      |    |    | 3.18 |    |       |       |
| 21         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 22         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 23         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 24         |    |       |       |      |    |    |      |    | 26.38 |       |
| 25         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 26         |    |       |       |      |    |    |      |    | 24.26 |       |
| 27         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 28         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 29         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 30         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |
| 31         |    |       |       |      |    |    |      |    |       |       |

*Continua na próxima página*

Tabela 4 – Continuação da página anterior

| Semana (n) | P1    | P2    | P3    | P4    | P5    | P6    | P7   | P8    | P9    | P10   |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| 32         |       |       |       |       |       |       |      |       | 20.45 |       |
| 33         | 15.90 |       |       |       |       |       |      |       | 20.58 |       |
| 34         |       |       |       |       |       |       |      |       |       | 34.22 |
| 35         |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |
| 36         |       |       |       |       |       | 16.12 |      |       |       |       |
| 37         |       |       |       | 40.00 |       |       |      |       |       |       |
| 38         | 15.90 |       |       | 37.00 |       |       |      |       |       | 34.21 |
| 39         |       |       |       |       | 17.74 |       |      |       |       |       |
| 40         | 15.54 |       |       |       |       | 8.23  |      |       |       |       |
| 41         |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |
| 42         |       |       |       |       |       |       |      | 26.37 |       |       |
| 43         |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |
| 44         |       |       |       |       | 17.74 |       |      |       |       |       |
| 45         |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |
| 46         |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |
| 47         |       |       |       |       | 17.74 |       |      | 26.37 |       |       |
| 48         |       |       |       |       |       |       |      |       |       | 34.22 |
| 49         | 15.90 |       |       | 40.00 |       |       |      |       |       |       |
| 50         | 13.50 | 19.08 | 80.00 | 37.00 | 17.74 | 16.12 | 8.50 | 26.33 | 26.38 | 33.54 |

$$*_u = (n - 2)$$

Fonte: Elaborado pela autora (2019)

A tabela 5, apresenta os valores da concentração da droga em função do tempo  $[v(t)]$ . A função  $v(t)$  se apresenta na ordem de  $n - 1$ .

Tabela 5: Valores de  $v(t)$  - Concentração da droga

| Semana | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 1      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |

*Continua na próxima página*

Tabela 5 – *Continuação da página anterior*

| Semana | P1     | P2     | P3    | P4     | P5     | P6     | P7     | P8     | P9     | P10    |
|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 2      |        | 60.00  | 25.81 |        | 40.00  | 45.00  |        | 75.00  |        |        |
| 3      | 20.93  | 9.064  | 25.81 |        | 34.259 | 4.790  |        | 71.961 |        |        |
| 4      | 3.162  | 1.369  | 25.81 |        | 1.8111 | 0.510  |        | 8.102  |        |        |
| 5      | 0.477  | 0.207  | 25.81 |        | 0.0957 | 0.054  |        | 0.912  |        | 75.579 |
| 6      | 0.072  | 0.031  | 25.81 |        | 0.0051 | 0.006  |        | 0.103  |        | 10.646 |
| 7      | 0.011  | 0.0047 | 25.81 |        | 0.0003 | 0.006  |        | 0.012  |        | 1.499  |
| 8      | 0.002  | 0.0007 | 25.81 |        |        | 0.0001 |        | 0.0013 |        | 0.211  |
| 9      | 0.0002 | 0.0001 | 25.81 |        |        |        |        | 0.0001 |        | 0.0298 |
| 10     |        |        | 25.81 |        |        |        |        |        |        | 0.0042 |
| 11     |        |        | 25.81 |        |        |        |        |        |        | 0.0006 |
| 12     |        |        | 25.81 |        |        |        | 40.00  |        |        | 0.0001 |
| 13     |        |        | 25.81 | 5.712  |        |        | 17.028 |        |        |        |
| 14     |        |        | 21.66 | 0.428  |        |        | 7.25   |        |        |        |
| 15     |        |        |       | 0.032  |        |        | 40.00  |        |        |        |
| 16     |        | 60.00  |       | 0.0024 |        |        | 17.028 |        |        |        |
| 17     |        | 24.36  |       | 0.0004 |        |        | 7.25   |        |        |        |
| 18     |        | 60.00  |       |        |        |        | 3.086  |        |        |        |
| 19     |        | 9.0643 |       |        |        |        | 1.314  |        |        |        |
| 20     |        | 1.37   |       |        |        |        | 0.559  |        |        |        |
| 21     |        | 0.207  |       |        |        |        | 15.211 |        |        |        |
| 22     |        | 0.0313 |       |        |        |        | 6.475  |        |        |        |
| 23     |        | 0.0047 |       |        |        |        | 2.757  |        |        |        |
| 24     |        | 0.0007 |       |        |        |        | 1.173  |        | 105.0  |        |
| 25     |        | 0.0001 |       |        |        |        | 0.499  |        | 29.784 |        |
| 26     |        |        |       |        |        |        | 0.213  |        | 105.0  |        |
| 27     |        |        |       |        |        |        | 0.090  |        | 29.784 |        |
| 28     |        |        |       |        |        |        | 0.038  |        | 8.448  |        |
| 29     |        |        |       |        |        |        | 0.016  |        | 2.396  |        |
| 30     |        |        |       |        |        |        | 0.007  |        | 0.68   |        |

*Continua na próxima página*

Tabela 5 – *Continuação da página anterior*

| Semana | P1     | P2    | P3     | P4     | P5     | P6     | P7     | P8    | P9     | P10    |
|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| 31     |        |       |        |        |        |        | 0.003  |       | 0.193  |        |
| 32     |        |       |        |        |        |        | 0.0013 |       | 81.424 |        |
| 33     |        |       |        |        |        |        | 0.0005 |       | 105.0  |        |
| 34     | 50.00  |       |        |        |        |        | 0.0002 |       | 29.784 |        |
| 35     | 7.5536 |       |        |        |        |        | 0.0001 |       | 8.448  | 105.0  |
| 36     | 1.141  |       |        |        |        |        |        |       | 2.396  | 14.79  |
| 37     | 0.1724 |       |        |        |        | 45.00  |        |       | 0.68   | 2.0833 |
| 38     | 0.026  |       |        | 100.0  |        | 4.791  |        |       | 0.193  | 0.2935 |
| 39     | 50.00  |       |        | 100.0  |        | 0.510  |        |       | 0.055  | 105.0  |
| 40     | 7.5536 |       |        | 7.502  | 40.00  | 0.054  |        |       | 0.015  | 14.79  |
| 41     | 50.00  |       |        | 0.5628 | 2.115  | 22.975 |        |       | 0.0044 | 2.083  |
| 42     | 7.5536 |       |        | 0.042  | 0.112  | 2.446  |        |       | 0.0012 | 0.2935 |
| 43     | 1.141  |       |        | 0.032  | 0.0059 | 0.2604 |        | 75.00 | 0.0004 | 0.0413 |
| 44     | 0.1724 |       |        | 0.0002 | 0.0003 | 0.028  |        | 8.444 | 0.0001 | 0.0058 |
| 45     | 0.0260 |       |        |        | 40.00  | 0.003  |        | 0.951 |        | 0.0008 |
| 46     | 0.0039 |       |        |        | 2.115  | 0.0003 |        | 0.107 |        | 0.0001 |
| 47     | 0.0006 |       |        |        | 0.112  |        |        | 0.012 |        |        |
| 48     | 0.0001 |       |        |        | 40.00  |        |        | 75.00 |        |        |
| 49     |        |       |        |        | 2.115  |        |        | 8.444 |        | 105.0  |
| 50     | 50.00  |       |        | 100.0  | 0.112  |        |        | 0.951 |        | 14.79  |
| 51     | 50.00  | 60.00 | 25.806 | 100.0  | 40.00  | 45.00  | 40.00  | 75.00 | 105.0  | 105.0  |

$$*v = (n - 1)$$

Fonte: Elaborado pela autora (2019)

## 6 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Modelos matemáticos têm a capacidade de, não só apenas representar um sistema, seja ele biológico ou não, mas de antever quais os mecanismos essenciais que definem cada fenômeno. Assim, nesta pesquisa, foram estudados problemas de evolução e combate ao câncer, discutidos modelos matemáticos existentes na literatura e proposto um modelo que otimizasse as doses de quimioterápicos de maneira eficaz, controlada e menos onerosa possível.

A fim de analisar quantitativamente os efeitos de drogas quimioterápicas, estudou-se um modelo de programação linear inteira mista existente na literatura e, o transformou em um modelo de programação linear inteira. Através desse modelo foi possível identificar o melhor cronograma de dosagens no tratamento quimioterápico para uma amostra de dez (10) pacientes, que diferiam de quantidade de células cancerígenas e, como se comportava o crescimento dessas células, como o corpo recebia, acumulava e eliminava as drogas quimioterápicas, ou seja, cada um com suas particularidades.

O ponto chave dessa pesquisa se dá pelo fato de que o modelo pode ser adaptado de acordo com o tipo de câncer e com as características intrínsecas de cada paciente, conferindo um cronograma de tratamento individual para cada um deles. Uma outra contribuição dada por essa pesquisa, quiçá a mais significativa, se dá pelo fato de que na literatura não foi encontrado nenhum modelo que tratasse de maneira linear o problema e que obtivesse um tempo de resposta computacional tão reduzido.

Como trabalho futuro, sugere-se correlacionar esse modelo com outro modelo que otimize a melhor alocação dos pacientes nos dias de tratamento, com a disponibilidade da clínica ou ambulatório onde esse tratamento é feito, e do corpo clínico responsável pela atividade. Evitando assim, filas, longas esperas, sobrecargas no corpo clínico e, o mais importante, que o paciente deixe de realizar seu tratamento de acordo com a programação pré-estabelecida.

Por fim, concluímos que, assim como almejado em estudos pré-clínicos nessa área (RODRIGUES, 2011), de acordo com o modelo analisado e proposto, um cronograma de dosagens ótimas no tratamento quimioterápico é fundamental para o aumento de sobrevida e, até a cura do paciente, se comparado aos regimes convencionais, onde a administração das drogas segue um padrão independentemente das características fisiológicas do paciente. Deste modo, nossos resultados indicam que para uma quimioterapia ter

êxito é necessário a realização desse cronograma de dosagens específicos para cada paciente, tornando-se assim, uma alternativa de tratamento promissora para os pacientes sem perspectiva de cura do câncer.

## REFERÊNCIAS

- [1] ALVARADO, M. M. COTTON, T. G. NTAIMO, L. PÉREZ, E. CARPENTIER, W. R. **Modeling and simulation of oncology clinic operations in discrete event system specification**. Simulation, 94 vol. 2018.
- [2] ANDERSON, A. R. A. MAINI, P. K. **Mathematical oncology**. Bulletin of Mathematical Biology, 90 vol. 2018.
- [3] ANDRADE, E. L. **Introdução à pesquisa operacional: métodos e modelos para análise de decisões**. Rio de Janeiro: LTC, 2015.
- [4] BASSANEZI, R. C. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática**. São Paulo: Contexto, 2004.
- [5] BASSANEZI, R. C. **Modelagem matemática: teoria e prática**. São Paulo: Contexto, 2015.
- [6] BELLMAN, R. **Mathematical methods in medicine**. Singapore: World Scientific, 1983.
- [7] BENGUIGUI, M. ALISHEKEVITZ, D. TIMANER, M. SHECHTER, D. RAVIV, Z. BENZEJRY, S. SHAKED, Y. **Dose and time dependence of the host mediated response to paclitaxel therapy: a mathematical modeling approach**. Oncotarget, 9 vol. 2018.
- [8] BRASIL. **Bases do tratamento**. In: INCA. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração de ensino. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
- [9] BRASIL. **Estimativa 2018**. In: INCA. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- [10] CANCELA, M. C. ALMEIDA, L. M. **Impacto econômico da mortalidade prematura por câncer no BRICS**. Rede Câncer - INCA, 40 vol. 2018.
- [11] CASTIGLIONE, F. LOLLINI, P. L. MOTTA, S. PALADINI, A. PAPPALARDO, F. PENNISI, M. **Computational models as novel tools for cancer vaccines**. Springer, 2012.

- [12] CAVALHEIRO, A. H. COMARELLA, L. **Farmacocinética: modelos e conceitos.** Saúde e Desenvolvimento, 10 vol. 2016.
- [13] CHAUVIERE, A. H. HATZIKIROU, H. LOWENGRUB, J. S. FRIEBOES, H. B. THOMPSON, A. M. CRISTINI, V. **Mathematical oncology: how are the mathematical and physical sciences contributing to the war on breast cancer?.** Springer, 2 vol. 2010.
- [14] COSTA, E. C. **Segurança na administração de medicamentos antineoplásicos: conhecimentos e ações de profissionais de enfermagem.** Dissertação – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.
- [15] D'ONOFRIO, A. GANDOLFI, A. **Chemotherapy of vascularised tumors: role of vessels density and the effect of vascula pruning.** Journal of Theoretical Biology, 26 vol. 2010.
- [16] GALLO-NETO, M. **Modelagem farmacocinética e análise de sistemas lineares para a predição da concentração de medicamentos no corpo humano.** Dissertação – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- [17] GERLEE, P. **The model muddle: in search of tumor growth laws.** Cancer Research, 73 vol. 2013.
- [18] GLOBOCAN/IARC. Incidência, mortalidade e prevalência de câncer no mundo. Lyon: IARC, 2018. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 8 de mai de 2018.
- [19] HANAHAN, D. WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: the next generation.** Cell, 144 vol. 2011.
- [20] HESHMAT, M. ELTAWIL, A. **A new sequential approach for chemotherapy treatment and facility operations planning.** Operations Research for Health Care, 18 vol. 2018.
- [21] HILLIER, F. S. LIEBERMAN, G. J. **Introdução à pesquisa operacional.** Porto Alegre: AMGH, 2013.

- [22] HINOW,P. GERLEE,P. McCAWLEY, L. J. QUARANTA, V. CLOBANU, M. WANG, S. GRAHAM, J. M. AYATI, B. P. CLARIDGE, J. SWANSON, K. R.LOVELESS, M. ANDERSON, A. R. A. **A spatial model of tumor-host interaction: application of chemotherapy**. Mathematical Bioscience and Engineering, 2010.
- [23] HOPPENSTEADT, F. C. MURRAY, J. D. **Threshold analysis of a drug use epidemic model**. Mathematical Biosciences, 53 vol. 1981.
- [24] KUANG, Y. NAGY, J.D. EIKENBERRY, S. E. **Introduction to mathematical oncology**. Boca Raton: CRC Press, 2016.
- [25] LACHTERMACHER, G. **Pesquisa operacional na tomada de decisões**. Rio de Janeiro: Campus, 2016.
- [26] LÓPEZ, A. G. **Dynamics and physics of cancer: tumor and immune cell interactions**. Tesis Doctoral – University Rey Juan Carlos, Valença, 2016.
- [27] MALTHUS, T. **An essay on the principle of population**. London: Printed for J. Jhonson, in St. Paul’s Church-Yard, 1798.
- [28] MARTIN, N. A. **Modelagem multiescala para tratamento de tumores**. Tese – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2011.
- [29] OMS, Organização Mundial da Saúde. Folha informativa - câncer. Brasília: Setor de embaixadas norte, 2018. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839](https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839)>. Acesso em: 22 de mar de 2018.
- [30] PAIVA, L. R. **Câncer, imunoterapia e quimioterapia: um modelo matemático**. Dissertação – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2013.
- [31] PALOMINO, S. **Análise da estabilidade de um problema em imunooncologia: um abordagem teórica aplicada**. Tema, 18 vol. 2017.
- [32] PINHO, S. T. R. BACELAR, F. S. ANDRADE, R. F. S. FREEDMAN, H. I. **A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy**. Nonlinear Analysis, 2013.

- [33] RODRIGUES, D. S. **Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica**. Dissertação – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2011.
- [34] RODRIGUES, D. S. MANCERA, P. F. A. **Mathematical analysis and simulation involving chemotherapy and surgery on large human tumors under suitable cell-kill functional response**. Mathematical Biosciences and Engineering, 10 vol. 2013.
- [35] SCAPIM, J. BASSANEZI, R. C. **Modelo de von Bertalanffy generalizado aplicado às curvas de crescimento animal**. Biomatemática, 18 vol. 2008.
- [36] SHARMA, S. SAMANTA, G. P. **Dynamical behaviour of a tumor-immune system with chemotherapy and optimal control**. Journal of Nonlinear Dynamics, 2013.
- [37] SILVA, J. M. SILVA, L. V. PRETA, R. T. O. C. **Modelagem matemática da quimioterapia: um estudo da qualidade de vida do paciente**. Vozes dos Vales - UFVJM, 5 vol. 2016.
- [38] SOUZA, N. R. BUSHATSKY, M. FIGUEIREDO, E. G. MELO, J. T. S. FREIRE, D. A. SANTOS, I. C. R. V. **Emergência oncológica: atuação dos enfermeiros no extravasamento de drogas quimioterápicas antineoplásicas**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, 21 vol. 2017.
- [39] TERRY, S. Y. A. RIJPKEMA, M. ABIRAJ, K. GRAAF, W. T. V. D. OYEN, W. J. BOERMAN, O. C. **Radiolabeled imaging probes targeting angiogenesis for personalized medicine**. Current Pharmaceutical Design, 20 vol. 2014.
- [40] VERHULST, F. **Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement**. Correspondance Mathématique et Physique, 10 vol. 1838.