

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS/FÍSICA**

ANA PAULA DA SILVA KOLTUN

ESTUDO DA DINÂMICA DO CRESCIMENTO TUMORAL

**PONTA GROSSA
2026**

ANA PAULA DA SILVA KOLTUN

ESTUDO DA DINÂMICA DO CRESCIMENTO TUMORAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração em Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências/Física.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista

PONTA GROSSA

2026

K81 Koltun, Ana Paula da Silva
Estudo da dinâmica do crescimento tumoral / Ana Paula da Silva Koltun.
Ponta Grossa, 2026.
93 f.

Tese (Doutorado em Ciências - Área de Concentração: Física), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

1. Tumores. 2. Equações diferenciais. 3. Cálculo fracionário. 4. Cálculo fractal. 5. Resistência aos medicamentos. I. Batista, Antonio Marcos. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Física. III.T.

CDD: 507.2

TERMO DE APROVAÇÃO

Ana Paula da Silva Koltun

ESTUDO DA DINÂMICA DO CRESCIMENTO TUMORAL

Defesa aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências no Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração: Física Teórica, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora:

Orientador -



Documento assinado digitalmente
ANTONIO MARCOS BATISTA
Data: 08/06/2026 12:21:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Antonio Marcos Batista – UEPG – Presidente



Documento assinado digitalmente
PAULO RICARDO PROTACHEVICZ
Data: 08/06/2026 12:16:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Paulo Ricardo Protachevicz – UEPG – Titular



Documento assinado digitalmente
MATHEUS ROLIM SALES
Data: 08/06/2026 09:46:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Matheus Rolim Sales – UNESP – Titular



Documento assinado digitalmente
SIDNEY TIAGO DA SILVA
Data: 08/06/2026 09:06:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Sidney Tiago da Silva – UFPR– Titular



Documento assinado digitalmente
ANTONIO SERGIO MAGALHAES DE CASTRO
Data: 08/06/2026 11:40:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Antonio Sérgio Magalhães de Castro – UEPG– Titular

Ponta Grossa, 03 de junho de 2026

Aos meus pais e minha irmã.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus. Aos meus pais, Teresinha da Silva Koltun e Miguel Koltun, pelo apoio dado durante este trabalho. À minha irmã, pelas conversas e apoio durante o período. À avó e tias que se fizeram presentes durante o período da realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Marcos Batista pela orientação e acolhimento. Agradeço ao Prof. Dr. Murilo S. Baptista pela colaboração durante o período de doutorado sanduíche realizado na University of Aberdeen. Pelos conselhos e atenção dados. Ao Prof. Dr. Celso Grebogi e também à sua esposa, Adriane, pelo acolhimento. Ao Prof. Dr. Cláudio Cunha e ao Prof. Dr. Sidney Tiago da Silva pelo acolhimento durante o período de estágio realizado no departamento de Farmacologia da UFPR.

Agradeço ao Prof. Dr. José Trobia e ao Prof. Dr. Moises Souza Santos pela grande contribuição para a realização deste trabalho. Meus agradecimentos aos colegas e integrantes do grupo 105: Prof. Dr. Fernando da Silva Borges, Dr. Enrique C. Gabrick, Prof. Dr. Kelly Cristiane Iarosz, Prof. Dr. José Danilo Szezech Jr, Prof. Dr. Michele Mugnaine e Prof. Dr. Paulo R. Protachevich. Todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos membros que participaram da qualificação: Prof. Dr. Ervin Kaminski Lenzi e Marli T. Van Kan, que contribuíram para este trabalho. Ao apoio e acolhimento dos membros do grupo 105. Pelas conversas e convivência dos meus colegas Bch. Ana L. Rodrigues de Moraes, MSc. Patricio Cardoso dos Reis, MSc. Paulo Henrique Gonsalves, MSc. Gabrielli Pietralla, MSc. Diogo Leonai Souza, MSc. Lucas Eduardo Bentivoglio, Bch. Gustavo Alexandre de Sousa, Gabriel Luiz Batista e Juliano Zimmermann Ferreira.

Agradeço à Universidade Estadual de Ponta Grossa pelo espaço e apoio. A SUPA pelo suporte durante o período de estudos realizados na Universidade de Aberdeen. Agradeço à CAPES pelo apoio financeiro.

*"O passado é um pecúlio para os que já não esperam nada do presente ou do futuro, há ali
sensações vivas que preenchem as lacunas de todo o tempo."
Machado de Assis, Helena.*

RESUMO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizado pela multiplicação desenfreada de células. As células cancerígenas interagem com o sistema imunológico do indivíduo o qual ataca as células cancerígenas como defesa do organismo. No entanto, apenas essa interação não garante a melhora do paciente, sendo necessária a aplicação de um ou mais tratamentos. Um dos tratamentos tradicionais para a doença é a quimioterapia, na qual são utilizados medicamentos na eliminar as células tumorais. Porém, estudos mostram que podem ocorrer mutações nas células cancerígenas sensíveis ao tratamento, resultando em células resistentes. Além disso, a quimioterapia também age nas células imunológicas e atinge as células normais do tecido ou órgão considerado, pois ainda não há uma forma de atingir apenas as células do tumor. Outro tratamento que pode ser aplicado ao paciente é a imunoterapia, que utiliza o próprio sistema imunológico do paciente no combate ao tumor. Além disso, tratamentos para o câncer podem ser usados em conjunto, por exemplo, é possível utilizar a quimioterapia e a imunoterapia em conjunto no combate à doença. Objetivando um entendimento maior sobre a interação das células cancerígenas com os elementos envolvidos no aumento ou remissão destas, modelos matemáticos têm sido utilizados para descrever aspectos dessas interações entre as populações de células, bem como o tratamento utilizado, a fim de estudar a dinâmica do crescimento tumoral. Neste trabalho, apresentamos três modelos matemáticos para crescimento tumoral. Analisamos um modelo onde consideramos as interações entre populações de células e a quimioterapia como tratamento, incluindo a resistência aos medicamentos. Consideramos um tratamento contínuo de agentes quimioterápicos. Introduzimos um operador fracionário ao modelo, analisamos como a ordem do operador fracionário pode mudar a dinâmica do crescimento tumoral. Em seguida, estudamos um modelo com a introdução de um operador fractal. Neste caso, consideramos três diferentes protocolos de quimioterapia, avaliando diferentes valores de infusão para cada protocolo. Fizemos comparações para determinar qual protocolo e taxa de infusão de quimioterápicos é o mais eficiente na supressão das células tumorais. Também analisamos os efeitos da ordem do operador fractal no modelo. Por fim, estudamos um modelo para câncer de pulmão de células não pequenas. Nesse caso, além da quimioterapia consideramos a imunoterapia. Analisamos como diferentes protocolos de quimioterapia em conjunto com a imunoterapia resultam na supressão do câncer de pulmão de células não pequenas.

Palavras-chave: Tumores. Equações diferenciais. Cálculo fracionário, Cálculo fractal. Resistência aos medicamentos.

ABSTRACT

Cancer is a set of diseases characterized by the uncontrolled multiplication of cells. Cancer cells interact with the individual's immune system, which attacks them as a defense mechanism of the body. However, this interaction alone does not guarantee the patient's recovery, making the application of one or more treatments necessary. One of the traditional treatments for the disease is chemotherapy, which uses medications to eliminate tumor cells. However, studies show that mutations can occur in cancer cells that are sensitive to the treatment, resulting in resistant cells. Furthermore, chemotherapy also acts on immune cells and affects normal cells of the considered tissue or organ, as there is still no way to target only the tumor cells. Another treatment that can be applied to the patient is immunotherapy, which utilizes the patient's own immune system to fight the tumor. Additionally, cancer treatments can be used in combination; for example, it is possible to use chemotherapy and immunotherapy together in the same protocol to combat the disease. Aiming for a greater understanding of how cancer cells interact with the elements involved in their growth or remission, mathematical models have been used to describe the aspects of these interactions among cell populations, as well as the treatment used, in order to study the dynamics of tumor growth. In this work, we present three mathematical models for tumor growth. We analyze a model where we consider the interactions between cell populations and chemotherapy as a treatment, including drug resistance. We consider a continuous treatment of chemotherapeutic agents. We introduce a fractional operator to the model and analyze how the order of the fractional operator can change the dynamics of tumor growth. Next, we study a model with the introduction of a fractal operator. In this case, we consider three different chemotherapy protocols, evaluating different infusion values for each protocol. We made comparisons to determine which protocol and chemotherapeutic infusion rate is the most efficient in suppressing tumor cells. We also analyzed the effects of the fractal operator's order on the model. Finally, we study a model for non-small cell lung cancer. In this case, in addition to chemotherapy, we consider immunotherapy. We analyze how different chemotherapy protocols combined with immunotherapy result in the suppression of non-small cell lung cancer.

Keywords: Tumors. Differential equations. Fractional calculus, Fractal calculus. Drug resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Representação da evolução temporal das populações de presas x_1 (linha roxa) e predadores x_2 (linha verde).	33
Figura 2	–	Representação da evolução temporal da população de presas para $\alpha = 1,0$ (linha roxa), $\alpha = 0,9$ (linha verde) e $\alpha = 0,8$ (linha azul).	33
Figura 3	–	Representação da evolução temporal da população de predadores para $\alpha = 1,0$ (linha roxa), $\alpha = 0,9$ (linha verde) e $\alpha = 0,8$ (linha azul).	34
Figura 4	–	Representação da evolução temporal das populações de presas x_1 (linha roxa) e predadores x_2 (linha verde) para (a) $\gamma = 1,0$, (b) $\gamma = 0,8$ e (c) $\gamma = 0,6$	34
Figura 5	–	Representação esquemática do modelo matemático apresentado nas Eqs. (3.1)-(3.5).	37
Figura 6	–	Representação esquemática do modelo matemático apresentado na Eq.(3.15).	41
Figura 7	–	Espaço de fase em três dimensões para o modelo (3.15), utilizando $g_1 = 0,6$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1	44
Figura 8	–	Projeção no plano y-z para espaço de fase do modelo (3.15), utilizando $g_1 = 0,6$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1. Os pontos de equilíbrio E_0 , E_2 , E_3 , e E_4 estão indicados.	44
Figura 9	–	Evolução temporal para o modelo (3.15), $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$ nos painéis (a), (b) e (c). Utilizando $g_1 = 1,40$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1	45
Figura 10	–	Evolução temporal para o modelo (3.15), $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$ nos painéis (a), (b) e (c). Utilizando $g_1 = 0,54$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1.	45
Figura 11	–	Diagrama de bifurcação da população de células normais (a) e população de células tumorais (b).	46
Figura 12	–	Representação esquemática do modelo com resistência aos medicamentos Eq. (3.19)-(3.23).	47
Figura 13	–	Evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ para $\Phi = 0$ e $\alpha = 1$. Consideramos $\rho_1 = 0,4$ e $\rho_1 = 0,5$ em (a) e (b), respectivamente.	59
Figura 14	–	Evolução temporal de $z_s(t)$ e $z_r(t)$ para $\Phi = 150$, $\rho_1 = 0,5$, $u = 0$ (linha verde) e $u = 10^{-3}$ (linha preta). Consideramos $\alpha = 1$ em (a) e (b), $\alpha = 0,9$ em (c) e (d).	60

Figura 15	–	Espaço de parâmetros $\Phi \times u$ com $\rho_1 = 0,5$ para (a) $\alpha = 1,0$ e (b) $\alpha = 0,9$. A barra colorida indica o valor máximo de $z_s + z_r$ em um intervalo de tempo.	61
Figura 16	–	Espaço de parâmetros $\Phi \times \alpha$ com $\rho_1 = 0,5$ para (a) $u = 10^{-3}$ e (b) $u = 10^{-2}$. A barra colorida indica o valor máximo de $z_s + z_r$ em um intervalo de tempo.	62
Figura 17	–	Evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ para $\Phi = 0$ (sem agentes quimioterápicos). Utilizamos $\rho_1 = 0,6$. Para $\gamma = 0,8$ em (a), (c) e (e), $\gamma = 1,0$ em (b), (d) e (f).	65
Figura 18	–	Evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ e $z_r(t)$. Utilizamos para $\Phi = 150$ (com injeção de agentes quimioterápicos), $\rho_1 = 0,6$ e $u = 0,01$. Para $\gamma = 1,0$ em (a), (c), (e) e (g), e $\gamma = 0,8$ em (b), (d), (f) e (h).	66
Figura 19	–	$z_s(0) \times x(0)$ para o protocolo 2×7 . Consideramos $\Phi = 150$, $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e), e $\gamma = 1$ em (c) e (f). . .	67
Figura 20	–	$z_s(0) \times x(0)$ para o protocolo 1×21 . Consideramos $\Phi = 150$, $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e), e $\gamma = 1$ em (c) e (f). . .	68
Figura 21	–	$z_s(0) \times x(0)$ para o protocolo 5×23 . Consideramos $\Phi = 150$, $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e), e $\gamma = 1$ em (c) e (f). . .	69
Figura 22	–	$\bar{Z}$ como função de γ para os protocolos (a) 5×23 , (b) 1×21 , (c) 2×7 . Consideramos $\Phi = 500$ (linha preta), $\Phi = 250$ (linha marrom), $\Phi = 150$ (linha verde), and $\Phi = 50$ (linha roxa).	69
Figura 23	–	$\bar{Z}$ como função de γ diferentes doses de injeção de quimioterapia. Onde (a) $\Phi = 500$, (b) $\Phi = 250$, (c) $\Phi = 150$, (d) $\Phi = 50$. Consideramos os protocolos 2×7 (linha roxa), 1×21 (linha preta), e 5×23 (linha verde).	70
Figura 24	–	Representação esquemática dos processos considerados para descrição do modelo.	72
Figura 25	–	Evolução temporal de N (linha verde), M_1 (linha roxa), M_2 (linha marrom) e T_8 (linha azul), sem quimioterapia ($\Phi = 0$). Para $\nu_2 = 0$ em (a), e $\nu_2 = 0,2$ em (b).	78
Figura 26	–	Evolução temporal de N (linha verde), M_1 (linha roxa), M_2 (linha marrom) e T_8 (linha azul) com quimioterapia contínua ($\Phi = 10$) para $\nu_2 = 0$ em (a) e $\nu_2 = 0,2$ em (b).	79

Figura 27	–	Apresentamos a evolução temporal de N (linha verde), $M1$ (linha roxa), $M2$ (linha marrom), e $T8$ (linha azul). Utilizamos $\nu_2 = 0,2$ e $m_0 = 1$. Para quimioterapia, em (a) 1×7 com $\Phi = 200$ para 15 ciclos ($\tau = 500$ dias). Em (b) 1×14 com $\Phi = 200$ para 8 ciclos ($\tau = 235$ dias). Em (c) 1×21 com $\Phi = 200$ para 6 ciclos ($\tau = 149$ dias). Em (d) 1×7 mais 1×28 com $\Phi_1 = 50$ e $\Phi_2 = 150$ ($\tau = 196$ dias), respectivamente, para 15 ciclos e 4 ciclos cada.	80
Figura 28	–	Espaço de parâmetros $\nu_2 \times \Phi$ para (a) 1×7 com 15 ciclos, (b) 1×14 com 8 ciclos, (c) 1×21 com 6 ciclos e (d) 1×7 mais 1×28 ($\Phi = \Phi_1 \in [0,400]$ e $\Phi_2 = 3 \times \Phi_1$) com 16 e 5 ciclos, respectivamente.	81
Figura 29	–	Espaço de parâmetros $v(t) \times \Phi$ para (a) 1×7 com 15 ciclos, (b) 1×14 com 8 ciclos, (c) 1×21 com 6 ciclos e (d) 1×7 mais 1×28 ($\Phi = \Phi_1 \in [0,400]$ e $\Phi_2 = 3 \times \Phi_1$) com 16 e 5 ciclos, respectivamente. Consideramos $v(t)$ no intervalo ($t \in [7,8]$) e $v(t) = 0$ para ($t \in (-\infty,7) \cup (8,\infty)$).	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 2	–	Descrição dos parâmetros do sistema Eq. (2.26).	32
Tabela 3	–	Descrição das constantes cinéticas baseadas na referência (103). . .	38
Tabela 4	–	Descrição e valores dos parâmetros utilizados no modelo apresentado na Eq. (3.15), baseados na referência (36).	41
Tabela 5	–	Descrição e valores dos parâmetros utilizados no modelo composto por Eq. (3.19)-(3.23), baseados na referência (36).	48
Tabela 6	–	Descrição dos parâmetros utilizados nas simulações baseados em (121).	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPCNP	Câncer de pulmão de células não pequenas
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
EDO	Equação diferencial ordinária
TIL	Terapia com Linfócitos Infiltrantes

LISTA DE SÍMBOLOS

a_1	Parâmetro da quimioterapia relacionado às células saudáveis
a_2	Parâmetro da quimioterapia relacionado às células imunológicas
a_3	Parâmetro da quimioterapia relacionado às células tumorais sensíveis
a_{13}	Taxa de morte da células normais pelas tumorais
a_{23}	Taxa de inibição das imunológicas efetoras pelas tumorais
a_{32}	Taxa de morte das tumorais devido as imunológicas efetoras
b_i	Parâmetro da interação Holling tipo 2
c_1	Taxas de eliminação das células E
c_2	Taxas de eliminação das células E*
c_3	Taxas de eliminação das células T*
d_2	Taxa de mortalidade das células imunológicas
e	Taxa crescimento das presas
f	Taxa de interação entre as espécies
g	Taxa mortalidade dos predadores
g_1	Taxa de crescimento das células normais
g_2	Taxa de crescimento das células imunológicas efetoras
h	Taxa de interação entre as espécies
K_n	Capacidade de suporte das células neoplásicas
K_m	Capacidade de suporte dos macrófagos
K_t	Capacidade de suporte das células células efetoras
K_i	Constantes cinéticas TC
p_1	Coeficiente de predação das células neoplásticas
p_2	Coeficiente de predação das células macrófagos do fenótipo 1
p_3	Coeficiente de predação das células macrófagos do fenótipo 2
p_4	Coeficiente de predação das células imunológicas
m_0	Concentrações de citocinas no microambiente tumoral
s	Taxa de fluxo sem interferência do conjunto TC
u	Taxa de mutação
α	Ordem do operador fracionário
α_1	Taxa de morte da células normais pelas células tumorais
α_2	Taxa de inibição das imunológicas efetoras pelas células tumorais
α_3	Taxa de morte das tumorais devido as células imunológicas efetoras
ζ_1	Taxa de crescimento das células neoplásticas
ζ_2	Taxa de influência dos macrófagos do fenótipo 2 no volume do tumor
ζ_3	Taxa de crescimento dos macrófagos do fenótipo 1

ζ_4	Taxa da influência das células neoplásticas na proliferação macrófagos do fenótipo 2
ζ_5	Taxa de influenciados macrófagos do fenótipo 1 na proliferação de células efetoras
β_1	Taxa de eficiência macrófagos do fenótipo 1 no combate das células neoplásticas
β_2	Taxa de eficácia das células células efetoras no combate às células N
β_3	Taxa de eficácia das macrófagos do fenótipo 2 no combate às células efetoras
μ_1	Taxa de morte das células macrófagos do fenótipo 1
μ_2	Taxa de morte das células macrófagos do fenótipo 2
μ_3	Taxa de morte das células células efetoras
γ	Ordem do operador fractal
λ	Taxa de eficiência
δ_1	Taxa de mortalidade natural das células imunológicas efetoras
θ	Parâmetro de absorção da quimioterapia
ρ_1	Taxa de crescimento das células saudáveis
ρ_2	Taxa de crescimento das células imunológicas
ν_1	Taxa de polarização de células macrófagos do fenótipo 1 para macrófagos do fenótipo 2
ν_2	Taxa de polarização de macrófagos do fenótipo 2 para células macrófagos do fenótipo 1
Φ	Dose de quimioterapia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	CONCEITOS BÁSICOS	21
2.1	CÂNCER	21
2.1.1	Tumores malignos	21
2.1.2	Quimioterapia	22
2.1.3	Imunoterapia	24
2.2	MODELOS MATEMÁTICOS	25
2.2.1	Equações diferenciais	25
2.2.2	Sistemas de equações diferenciais não lineares	27
2.2.3	Métodos Numéricos	28
2.2.4	Modelo de Lotka-Volterra	31
3	MODELOS MATEMÁTICOS PARA CRESCIMENTO TUMORAL	36
3.1	MODELO MATEMÁTICO TUMOR-IMUNE	37
3.2	MODELO PARA CÂNCER COM RESISTÊNCIA	46
3.2.1	Análise de estabilidade	48
4	SISTEMA TUMOR-IMUNE FRACIONÁRIO COM RESISTÊNCIA ÀS DROGAS	56
4.1	CÁLCULO FRACIONÁRIO	56
4.2	O MODELO MATEMÁTICO FRACIONÁRIO	57
4.3	MODELO FRACIONÁRIO SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	58
4.4	MODELO FRACIONÁRIO COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	59
5	SISTEMA TUMOR-IMUNE FRACTAL COM RESISTÊNCIA ÀS DROGAS	63
5.1	CÁLCULO FRACTAL	63
5.2	O MODELO MATEMÁTICO FRACTAL	64
5.3	MODELO FRACTAL SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	65
5.4	MODELO FRACTAL COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	66
6	SISTEMA CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS COM TRATAMENTO QUIMIOIMUNOTERÁPICO	71
6.1	O MODELO MATEMÁTICO	71
6.2	DESCRIÇÃO DO MODELO	72
6.3	ANÁLISE DE ESTABILIDADE	74

6.4	MODELO SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	78
6.5	MODELO COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	79
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

A incidência e mortalidade devido ao câncer estão crescendo em todo o mundo (1). Segundo Chhikara e Parang (2), anualmente aproximadamente 19-20 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer no mundo. Com aproximadamente 10 milhões de mortes anuais devido à doença. Um estudo feito por Filho et al. (3) destaca informações dos dados estatísticos mundiais sobre o câncer para o ano de 2022. Em homens, o câncer de pulmão seguido pelo câncer de próstata foram os mais diagnosticados. Nos casos da doença em mulheres, o câncer de mama seguido pelo câncer de pulmão e pelo câncer de colo de útero foram os mais diagnosticados. No ano de 2022, para homens e mulheres, a maior taxa de mortalidade no mundo ocorreu para o câncer de pulmão com 1,23 milhão de casos. Li e Kuang (4) analisaram estatísticas globais de câncer em adultos jovens, entre 2012 e 2022, considerando indivíduos com idade entre 20 e 39 anos. Constataram que a incidência geral de câncer em jovens adultos aumentou na última década. O estudo cita fatores como tipo de câncer, sexo, país e nível de IDH (Índice de Desenvolvimento Humano). Uma comparação feita por Cao et al. (5) entre os anos de 2020 e 2022 mostra um aumento em novos casos de câncer de tireoide. Mas também uma diminuição na incidência e mortalidade devido ao câncer de estômago e esôfago. Nos Estados Unidos, o Banco de Dados Nacional apresenta dados de padrões de tratamento do câncer. Wagle et al. (6) apresentam, a partir disso, que 18,6 milhões de pessoas viviam com histórico de câncer. Uma projeção para 2035 é de ultrapassar 22 milhões de pessoas. No Brasil, segundo Santos et al. (7), a estimativa para 2023-2025 é de que haja 704 mil casos novos de câncer. Silva et al. (84) destacam que a mortalidade proporcional por câncer aumentou no Brasil, no período de 1978 a 2017. Em homens, de 8,3% para 16,2%, e em mulheres, de 9,1% para 18,3%.

Uma massa anormal de tecido é denominada tumor onde ocorre o crescimento desordenado de células (8). Existem algumas classes de genes nas células, onde o acúmulo de mutações pode transformá-las em células cancerígenas (9). Tumores malignos, que são cancerígenos, onde células cancerígenas invadem a corrente sanguínea, podendo assim espalhar-se para outros tecidos e órgãos (10). Tumores benignos que não se espalham para outros tecidos ou órgãos, pois não são cancerígenos (11). O termo câncer engloba uma série de doenças, marcadas pela proliferação anormal de células (12). Existem tratamentos para a doença, e a escolha do tratamento ou da combinação de técnicas utilizadas depende do tipo, do progresso do tumor, seu estágio e também de sua localização. Cirurgia, quimioterapia e radioterapia são alguns dos métodos de tratamento tradicionais e mais amplamente utilizados. Algumas das modalidades modernas incluem terapia hormonal, modalidades antiangiogênicas, terapias com células-tronco, imunoterapia e imunoterapia baseada em células dendríticas. Os efeitos colaterais associados aos métodos tradicionais de tratamento do câncer destacam o escopo dos novos métodos de tratamento (13).

A quimioterapia é um dos métodos mais tradicionais para o tratamento do câncer. A

capacidade da quimioterapia de curar leucemia infantil aguda, bem como a doença de Hodgkin avançada na década de 1960 e início da década de 1970, superou o pessimismo para a cura da doença em formas mais avançadas (14). Pode ser usada em algumas situações clínicas, como no tratamento de indução primária para doença avançada ou para cânceres para os quais não existem outras abordagens terapêuticas eficazes. Também para tratamento neoadjuvante para pacientes que apresentam doença localizada, para os quais formas locais de terapia, como cirurgia ou radioterapia, ou ambas, são inadequadas por si só. Além de no tratamento adjuvante há métodos locais de tratamento, incluindo cirurgia, radioterapia, ou ambas (15). Na quimioterapia, um obstáculo é devido à possibilidade de ocorrer resistência aos agentes quimioterápicos durante o tratamento. Isso limita a eficácia do tratamento. Existe uma variedade de mecanismos moleculares e celulares podem levar a resistência aos medicamentos, como por exemplo, o aumento da inativação de medicamentos, além disso, o efluxo de medicamentos das células cancerígenas, reparo aprimorado de danos induzidos pela quimioterapia, ativação de vias de pró-sobrevivência e inativação de vias de morte celular (16). Particularidades devem ser consideradas para a condução do tratamento, como a dose de injeção de quimioterapia e intervalos de descanso entre as aplicações. Desta forma, é importante a escolha de protocolo adequado. Por exemplo, mulheres que desenvolveram câncer infantil, foram tratadas e sobreviveram apresentam alto risco de desenvolver câncer de mama posteriormente (17). Im et al. (18) investigaram o uso de regimes quimioterápicos e modificações de tratamento nesses casos, devido à observação de mortalidade excessiva em comparação com pacientes com câncer de mama primário, sem histórico de câncer anterior, assim enfatizaram a complexidade de equilibrar o tratamento da doença atual, considerando os efeitos ocorridos devido aos tratamentos de câncer infantil. Contudo, existem outros tratamentos e protocolos que podem ser usados. Bem como podem ser utilizados mais de um tratamento em conjunto. Neste sentido, outro tratamento muito utilizado é a imunoterapia que consiste em combater a doença utilizando o próprio sistema imunológico do paciente (19). Protocolos utilizando a quimioterapia e imunoterapia são denominados quimioimunoterapia. A quimioimunoterapia para o tratamento de leucemia linfóide crônica vem apresentando uma boa resposta (20).

O uso de modelos matemáticos para simulação de processos biológicos dinâmicos, assim como técnicas computacionais, é crescente na pesquisa do câncer (21). Na literatura, encontramos diversos modelos matemáticos para descrição do crescimento tumoral. A modelagem matemática está sendo usada para diferentes tipos de câncer. Como, por exemplo, para o câncer de próstata (22), câncer de mama (23), câncer de ovário (24) e câncer de pulmão (25). Bem como, essas ferramentas têm sido utilizadas para o estudo de outros aspectos relacionados ao funcionamento da doença. Michor et al. (26) apresentam como têm sido utilizadas técnicas matemáticas e computacionais no estudo da biologia das células-tronco cancerígenas. Além disso, estão sendo considerados tratamentos que podem ser aplicados ao câncer. Pinho et al. (27) apresentaram e analisaram um modelo matemático de câncer, com tratamento quimioterápico. Eles realizaram o modelo tanto analiticamente (quando possível) quanto numericamente. Foi estudado o efeito

da imunoterapia via vacinas de células dendríticas. Castiglione e Piccoli (28) construíram um modelo matemático da interação imuno-câncer para essa análise. Wahl et al. (29) simularam o crescimento tumoral, utilizando um modelo matemático composto por três equações diferenciais ordinárias, considerando a radioterapia como tratamento. E também, utilizaram um modelo para probabilidade de cura do tumor, custo por fração e custo de falha. Isso para investigar diferentes custos de tratamento e diferentes protocolos de radioterapia.

Ferramentas do cálculo não usuais têm sido utilizadas em modelos matemáticos relacionados ao câncer. Neste sentido, na literatura encontramos trabalhos utilizando formulações do cálculo fracionário, como Amilo et al. (30) estudam um modelo matemático de ordem fracionária para a dinâmica do câncer de pulmão, investigando o tratamento combinado de cirurgia e imunoterapia. Pérez et al. (31) estudaram um modelo matemático fracionário de competição do câncer de mama, eles utilizaram derivadas fracionárias com lei de potência e lei de decaimento exponencial no sentido de Liouville-Caputo. Utilizando o operador fracionário de Caputo, Farman et al. (32) propuseram um modelo matemático fracionário de imunoterapia para câncer de bexiga e consideraram a vacina BCG para tratamento. Um operador fracionário também foi utilizado por Kumar e Rai (33) para modelo matemático fracionário de congelamento de tumores de pele em tecido multicamadas. Eles consideraram, para diferentes camadas de pele, a espessura da camada móvel e a distribuição de temperatura. Esses aspectos foram analisados por eles em relação a diferentes valores de ordem fracionária. Além disso, formulações do cálculo fractal vêm sendo utilizadas em modelos matemáticos, trabalhos analisando o crescimento tumoral, como Golmankhaneh et al. (34), utilizaram o cálculo fractal para investigar o crescimento tumoral. Eles consideraram seis técnicas matemáticas para simular a dinâmica relacionada ao crescimento tumoral. Jacob e Rosita (35) desenvolvem um modelo fractal para o diagnóstico de câncer de pele. Para a obtenção da dimensão fractal, foi utilizado um método de Contagem Diferencial de Caixas. Isso foi feito a partir de imagens dermatoscópicas, obtidas de dois bancos de dados. São classificadas as características fractais, utilizando classificação paramétrica e não paramétrica.

No presente trabalho, apresentamos modelos matemáticos para a descrição do crescimento tumoral. Analisamos como a introdução de um operador fracionário e um operador fractal pode mudar a dinâmica do crescimento tumoral. Bem como, foi feita análise de alguns parâmetros utilizados nos modelos matemáticos. Nas simulações, para os parâmetros, consideramos valores encontrados na literatura (36). Propomos um modelo tumor-imune fracionário, modelo tumor-imune fractal e um modelo considerando a quimioimunoterapia. No primeiro caso, consideramos a quimioterapia com administração contínua de medicamentos. Analisamos como a resistência aos medicamentos, incluída no modelo, pode mudar o comportamento do crescimento tumoral. Através da taxa de mutação introduzida. Mostramos que a supressão do câncer depende da infusão dos agentes quimioterápicos. Além disso, mostramos como a ordem do operador fracionário também muda o crescimento tumoral. Propomos um segundo modelo, onde introduzimos um operador fractal no operador de derivada do sistema de equações diferenciais. Para a quimioterapia, consideramos três diferentes protocolos nas análises. Mostramos qual protocolo

teve melhor resultado na supressão do câncer. Assim como analisamos diferentes doses de quimioterapia para cada protocolo. Também mostramos que a ordem fractal do operador muda a dinâmica do crescimento tumoral. Em seguida, estudamos um modelo considerando a imunoterapia e quimioterapia. Desta forma, analisamos como dois tratamentos em conjunto mudam a dinâmica do sistema e as consequências para a supressão do câncer neste caso.

Este trabalho está estruturado como segue, no capítulo 2, apresentamos conceitos básicos sobre modelos matemáticos abordando sistemas de equações diferenciais e algumas técnicas de análise numérica e analítica. Também são apresentadas informações sobre o câncer, seu funcionamento, microambiente tumoral, tratamento quimioterápico e imunoterapia. No capítulo 3, apresentamos modelos matemáticos para o crescimento tumoral. No capítulo 4, introduzimos os resultados obtidos para um modelo fracionário de crescimento tumoral (37). Apresentamos a descrição do modelo. Inicialmente, analisamos o modelo para o caso não fracionário, considerando a ordem do operador igual a um. Em seguida, mostramos como o operador fracionário introduzido pode mudar a dinâmica do crescimento tumoral. E analisamos os parâmetros relacionados à quimioterapia e resistência aos medicamentos. No capítulo 5, introduzimos um operador fractal ao modelo (38). Mostramos como o comportamento do crescimento tumoral muda com diferentes valores da ordem fractal. No capítulo 6, mostramos os resultados das análises aplicadas a um modelo matemático envolvendo quimioimunoterapia (39). Fizemos simulações para o modelo sem a quimioterapia inicialmente e em seguida testamos como diferentes protocolos de quimioterapia mudam a dinâmica do sistema em conjunto com a imunoterapia. No capítulo 7, apresentamos os principais pontos e conclusões dos resultados obtidos.

2 CONCEITOS BÁSICOS

Neste capítulo, apresentamos conceitos básicos para o entendimento da tese. Inicialmente, abordamos características sobre tumores malignos, mecanismos dos tumores malignos e sua interação com o sistema imunológico, e também alguns tratamentos que podem ser aplicados na tentativa de seu combate. Em seguida, apresentamos alguns conceitos sobre o tratamento quimioterápico, a partir do seu surgimento, funcionamento e protocolos de aplicação. Também são abordados conceitos sobre a imunoterapia, por exemplo, seu princípio de funcionamento, alguns tipos de imunoterapia e suas diferenças. Em seguida, apresentamos conceitos sobre os modelos matemáticos começando com conceitos sobre equações diferenciais, seguimos apresentando conceitos sobre sistemas de equações diferenciais. Nosso intuito foi apresentar técnicas para a análise de sistemas de equações diferenciais ordinárias autônomas, utilizadas para o desenvolvimento do trabalho. Mostramos técnicas para a sua análise analítica e computacional. E, por fim, apresentamos alguns aspectos do modelo matemático de Lotka-Volterra, para interação presa-predador, utilizamos análise analítica e numérica.

2.1 CÂNCER

2.1.1 Tumores malignos

Tumores malignos são compostos por células que aumentam seu número descontroladamente, se espalham para tecidos próximos e podem invadir locais distantes através do sistema linfático ou sanguíneo (11). Com o passar do tempo, tumores malignos ficam mais agressivos e letais. Além disso, podem ser gerados em quase todos os tecidos do corpo. O termo câncer é utilizado para se referir a mais de cem formas que a doença pode se manifestar em diferentes tecidos e órgãos (9). O câncer pode ser definido como o aumento irrestrito de células anormais em um tecido, invadindo tecidos próximos e podendo sofrer metástase para tecidos e órgãos distantes (40). A metástase é a propagação de células cancerígenas do tumor primário para outros órgãos e tecidos (41). A maior parte das mortes devido ao câncer ocorre por causa da metástase, sendo associada a 90% da mortalidade causada pela doença (42). Além disso, para colonizar órgãos distantes, as células metastáticas precisam adquirir características para se disseminar, uma delas é a capacidade das células de modular o sistema imunológico. Também de transitarem para estados distintos (43). Para o entendimento da doença, o estudo e identificação de mecanismos que resultam na metástase são necessários. Assim como o estudo dos mecanismos do crescimento tumoral, visto que identificar eventos que impulsionam a evolução e progressão do tumor é

crucial para a compreensão da doença (44).

Nesse sentido, o crescimento tumoral ocorre devido à interação entre as células cancerígenas e seu micro e macroambiente. É denominado microambiente tumoral o ambiente em que as células cancerígenas que conduzem à tumorigênese, ou seja, onde os tumores existem. No microambiente tumoral, onde as células cancerígenas interagem com células circundantes através do sistema linfático e do circulatório (46). Além disso, os tumores malignos têm características que impulsionam a interação entre tecidos e órgãos distantes com o ambiente tumoral, ou seja, em locais além de onde estão as células tumorais (47). A presença do tumor pode resultar em alterações sistêmicas. Devido a isso, podem ocorrer formações de nichos pré-metastáticos. Desta forma, células tumorais disseminadas se alojam e permanecem dormentes. Por fim, isso pode ocasionar células metastáticas em crescimento, assim é formado um macroambiente tumoral (47). Essas interações também resultam na proteção das células cancerígenas contra as células imunológicas (45). Além disso, as interações das células cancerígenas com o sistema imunológico interferem no crescimento tumoral.

Os ataques devido às células tumorais resultam em uma resposta do sistema imunológico. As principais respostas imunes no organismo em geral são por meio dos linfócitos T. No entanto, para a função efetora, as respostas são por meio de linfócitos T citotóxicos. Células malignas desencadeiam resposta dos linfócitos e das células NK (natural killer). Por outro lado, as células tumorais têm estratégias para a eliminação das células imunológicas. Uma das formas é por morte celular induzida por ativação. Para isso, as células tumorais ativam os linfócitos T citotóxicos. Porém, quando as células imunológicas são reativadas, as células tumorais causam a diminuição de um inibidor da apoptose¹. Isso resulta em apoptose maciça de células T, o fenômeno da morte celular induzida por ativação (48). Contudo, existem tratamentos que podem ser utilizados na tentativa de controle da doença.

Em pacientes com diagnóstico de câncer são aplicados tratamentos, ou até combinações de tratamentos, além disso, avanços na detecção e tratamento precoce dos tumores malignos podem resultar em um número maior de sobreviventes (49). Mas existem dificuldades encontradas nos tratamentos aplicados ao câncer. Em um estudo feito por Chakraborty e Rahman (50), cita limitações no tratamento do câncer como a dificuldade em atingir as células cancerígenas, a resistência aos medicamentos, também comenta sobre a falta de perfil epigenético do câncer e especificidade dos epi-fármacos.

2.1.2 Quimioterapia

Foi no século XX que ocorreu o início do desenvolvimento dos métodos de quimioterapia utilizados para o tratamento do câncer. Mas foi com alguns programas de pesquisa relacionados

¹ Apoptose é um tipo de morte celular programada.

à Segunda Guerra Mundial onde ocorreu uma evolução eficaz para o uso do tratamento (14). Devido à observação feita em 1943, durante a Segunda Guerra Mundial, onde um navio carregado de gás mostarda afundou e seus sobreviventes ficaram leucopênicos,² devido ao contato com o gás (51). Em 1947, um derivado do gás mostarda, a mostarda nitrogenada, foi utilizado em pacientes com linfoma e teve efeito em reduzir a progressão tumoral. Em 1955, foi iniciado o desenvolvimento do Centro Nacional de Serviços de Quimioterapia do Câncer, nos Estados Unidos, onde houve grandes avanços no tratamento eficaz de vários tipos de câncer (52).

A quimioterapia é um dos métodos mais tradicionais utilizados para o tratamento de câncer (13). Produtos químicos citotóxicos são administrados para reduzir as células tumorais (53). Os medicamentos quimioterápicos citotóxicos agem no processo de mitose, sendo o processo fundamental para o crescimento anormal de células que ocorre durante o câncer. Os medicamentos quimioterápicos entram para interromper esse processo (54). Um dos desafios para o sucesso do tratamento é que a abordagem utilizada elimine as células cancerígenas, sem toxicidade excessiva para as células normais (55). Geralmente, a administração dos medicamentos é por via intravenosa, mas também pode ser realizada por via oral. Devem ser consideradas as particularidades de cada paciente, assim como o estágio da doença. A partir disso, é feita a escolha de como seguirá o tratamento, doses e via de administração. Isso para obter um melhor resultado através do uso dos medicamentos quimioterápicos disponíveis (56).

Dependendo do estágio, tipo de câncer, entre outros fatores, é escolhido o protocolo de aplicação da quimioterapia. A quimioterapia contínua, ou seja, de injeção de medicamentos contínua, pode ser utilizada (57). Dixon et al. (58) analisaram a quimioterapia contínua em câncer de mama metastático. Tuettenberg et al. (59) demonstraram que a quimioterapia contínua em baixas doses com temozolomida é uma opção de tratamento promissora para pacientes com glioblastoma. Analisamos esse tipo de aplicação no modelo matemático fracionário proposto no Capítulo 4. Além disso, existem protocolos em que a aplicação é feita em determinados dias, seguidos por dias sem aplicação. Por exemplo, o protocolo com dois dias de aplicação de medicamentos quimioterápicos e sete dias de descanso (2×7) é utilizado no tratamento do câncer gástrico (60). O protocolo com aplicação de medicamento em um dia e 21 dias de descanso (1×21) tem sido utilizado no tratamento do câncer de pulmão (61). E cinco dias de aplicação de quimioterápicos seguidos de vinte e três dias de descanso (5×23) podem ser utilizados no tratamento do linfoma (62). Analisamos estes três diferentes protocolos no modelo matemático fractal proposto no Capítulo 5. Estudamos no capítulo 6 os protocolos considerando um dia de aplicação e sete dias de descanso (1×7), um dia de aplicação e quatorze dias de descanso (1×14), e a junção dos protocolos (1×7) e o protocolo com uma dia de aplicação e vinte e oito dias de descanso 1×28 . Estudamos esses protocolos combinados a imunoterapia para o tratamento do câncer de pulmão.

Um dos desafios para um tratamento quimioterápico eficaz é a resistência aos medicamentos que pode ser desenvolvida pelas células cancerígenas. Em uma primeira exposição com os

² Leucopênico é o indivíduo em que ocorre diminuição na contagem de leucócitos, ou seja, glóbulos brancos no sangue.

agentes quimioterápicos, ocorre uma resposta promissora em muitos tumores. Apesar disso, a resistência aos medicamentos aparece no decorrer do tratamento (55). A resistência pode ser adquirida onde as células cancerígenas têm sensibilidade ao tratamento na primeira aplicação, mas isso muda nas aplicações posteriores (63). Além disso, resistência pode ser intrínseca devido a mutações ou um estado celular. Existem alguns fatores, como aumento da capacidade de reparo da célula após lesão ou falha em desencadear uma resposta apropriada e falha na ativação do pró-fármaco para sua forma ativa (64).

2.1.3 Imunoterapia

No tratamento da imunoterapia, é utilizado o próprio sistema imunológico do paciente para o combate da doença. Por isso, é considerado uma revolução neste campo. Também devido à sua eficácia em vários tipos de câncer. Além de que é útil em casos com histórico de dificuldade nos tratamentos (19). Por exemplo, a imunoterapia tem impactado na sobrevivência de casos em que pacientes têm câncer de pulmão, especialmente para células não pequenas (CPCNP) (65). Foram feitas observações sobre a capacidade do sistema imunológico e a regressão de tumores, levando ao conceito de imunovigilância. Devido ao fato de que as células T reconhecem proteínas cancerígenas, assim o sistema imunológico pode controlar a imunogenicidade e a carga tumoral (66).

A terapia celular adotiva é um tipo de imunoterapia passiva, onde as células T são transferidas ao paciente (67). Existem três principais tipos: células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T), células T com receptor de T modificado (TCR) e terapia com Linfócitos Infiltrantes de Tumor (TIL) (68).

Como citado anteriormente, um dos problemas a ser superado no tratamento de câncer é o surgimento de resistência nas células tumorais. Levando isso em conta, são feitos testes no paciente para determinar se o tratamento é adequado. Isso engloba tipo e estágio da doença, flora intestinal, entre outros aspectos (69). Por exemplo, são analisados os biomarcadores de câncer, sendo geralmente proteínas presentes na urina ou sangue do paciente, geradas devido às células cancerígenas ou em resposta à doença (70). Com isso, são definidas estratégias individualizadas para o tratamento. Bem como terapia combinada, por exemplo, quimioterapia e imunoterapia usadas em conjunto para o tratamento de supressão de células tumorais.

2.2 MODELOS MATEMÁTICOS

2.2.1 Equações diferenciais

Equações diferenciais podem ser utilizadas em problemas matemáticos, físicos, da engenharia e de outras áreas. Essa ferramenta matemática pode ser utilizada no estudo de propagação de doenças, crescimento ou decrescimento populacional, variações que ocorrem no mercado financeiro e outras aplicações (71). Uma equação diferencial relaciona uma função desconhecida a uma ou mais derivadas dessa função, onde pode haver uma ou mais variáveis independentes, uma equação diferencial tem a forma (86):

$$F\left(t, u(t), \frac{du(t)}{dt}, \dots, \frac{d^n u(t)}{dt^n}\right) = 0, \quad (2.1)$$

onde t é a variável independente e u é a variável dependente. Neste caso, $u = u(t)$ é a função procurada, a qual está relacionada com suas derivadas que aparecem na equação. Nas equações diferenciais, sua ordem é determinada pela derivada de maior ordem. Desta forma, a Eq. (2.1) é uma equação diferencial de ordem n . Uma equação diferencial de primeira ordem tem a forma:

$$\frac{du(t)}{dt} = f(t, u(t)). \quad (2.2)$$

Observamos que a Eq. (2.2) é expressa por meio da taxa de variação do estado atual em função do estado atual (72). Equações diferenciais geralmente são utilizadas para a descrição de sistemas dinâmicos. Em um sistema dinâmico, existe um conjunto de estados possíveis, onde o estado atual é determinado em termos do estado passado (72). Um sistema dinâmico muda seu estado com o tempo. O tempo pode ser uma variável discreta ou contínua (73). Equações diferenciais podem descrever o último caso em que a variável do tempo é contínua. Em problemas encontrados na literatura geralmente t representa o tempo. Procuramos uma função $u(t)$, por exemplo, que representa alguma quantidade física mudando com o tempo. Para encontrar uma solução específica, uma condição do tipo $u(t_0) = u_0$ deve ser imposta. Assim, chamamos de problema de valor inicial, existindo uma condição inicial para o problema (74).

Existem algumas formas de classificar as equações diferenciais. De forma geral, quanto à sua linearidade, ao número de variáveis e ao tipo da derivada existente na equação (75). Também pode ser considerada para classificação a ordem da maior derivada, como comentado anteriormente. Uma equação diferencial pode ser ordinária ou parcial, linear ou não linear. E, como subclassificação, a equação diferencial pode ser homogênea ou não homogênea, autônoma ou não autônoma (76). No problema considerado, podemos ter uma ou mais variáveis independentes. Desta forma, considerando o número de variáveis independentes da equação, podem ocorrer duas situações. Se a função desconhecida está relacionada com mais de uma

variável independente, temos uma equação diferencial parcial (EDP). Por exemplo, a equação de onda (87):

$$\frac{\partial^2 u(x,t)}{\partial t^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 u(x,t)}{\partial x^2}, \quad (2.3)$$

sendo c^2 uma constante que depende de parâmetros do problema considerado. A variável desconhecida $u(x,t)$ depende de duas variáveis independentes x e t . Do contrário, se a função desconhecida depende de apenas uma variável independente, temos uma equação diferencial ordinária (EDO). Um exemplo simples, segue:

$$\frac{du(t)}{dt} = au(t), \quad (2.4)$$

sendo a uma constante. Assim, nossa discussão segue com as EDOs. Também para classificação, o tipo de associação entre as variáveis e as derivadas define a linearidade de uma equação diferencial (75). Uma EDO é linear, se a função desconhecida, por exemplo, $u(t)$ depender linearmente da variável independente t . Uma EDO linear de primeira ordem tem a forma:

$$\frac{du(t)}{dt} + a(t)u(t) = b(t), \quad (2.5)$$

onde $a(t)$ e $b(t)$ são funções da variável independente t . Se $b(t) \neq 0$, temos uma EDO de primeira ordem não-homogênea. Caso contrário, se $b = 0$, a equação é homogênea. Outra forma de subclassificação de uma equação diferencial ordinária é em relação a se a variável independente aparece explicitamente ou não na equação. Uma equação diferencial ordinária não-autônoma, com a variável independente t :

$$\frac{du(t)}{dt} = au(t) + b\sin(t), \quad (2.6)$$

sendo a e b constantes, t aparece explicitamente na equação, no termo $\sin(t)$. Contudo, dependendo do tipo de equação diferencial, existem técnicas diferentes para a sua análise. Existem casos em que não é possível encontrar uma solução analítica e uma forma explícita para a solução do problema. Observamos isso em problemas não lineares, onde podemos aplicar métodos numéricos em problemas de valor inicial (77). Além disso, se o problema apresentar mais de uma função desconhecida, podemos ter um sistema de equações diferenciais. Para análise de sistemas de equações diferenciais não lineares, quando começaram a ser utilizados métodos geométricos e computacionais, foram observados fenômenos como atratores estranhos, casos que foram e são estudados intensamente (77). Contudo, dependendo do caso considerado podem ser utilizados métodos analíticos e numéricos para sua análise. Abordaremos algumas características de sistemas de equações diferenciais ordinárias e ferramentas matemáticas para análise analítica na próxima seção.

2.2.2 Sistemas de equações diferenciais não lineares

Sistemas de equações diferenciais ordinárias surgem em problemas com mais de uma função desconhecida, sendo as variáveis dependentes do problema em função de apenas uma variável independente. Considerando t a variável independente e as variáveis dependentes denotadas por $u_1, u_2, \dots, u_n$, temos $\frac{du_n}{dt} = \dot{u}_n$. Um sistema de equações diferenciais é da forma:

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = f_1(t, u_1, u_2, \dots, u_n), \\ \dot{u}_2 = f_2(t, u_1, u_2, \dots, u_n), \\ \vdots \\ \dot{u}_n = f_n(t, u_1, u_2, \dots, u_n). \end{cases}$$

Esses sistemas de equações diferenciais podem ter condições iniciais, da forma:

$$u_1(t_0) = x_1^0, \quad u_2(t_0) = x_2^0, \quad u_3(t_0) = x_3^0, \dots, \quad u_n(t_0) = x_n^0, \quad (2.7)$$

se as funções $f_1, f_2, \dots, f_n$ são funções lineares das variáveis dependentes $u_1, u_2, \dots, u_n$, ou seja, o sistema de equações diferenciais ordinárias é linear. Do contrário, com $f_1, f_2, \dots, f_n$ sendo funções não lineares das variáveis dependentes, o sistema é não linear. Em sistemas de equações diferenciais ordinárias e não lineares, na sua maioria, não é possível sua resolução analítica. Podemos utilizar ferramentas computacionais para a análise do sistema. Mas, além das técnicas computacionais empregadas, é possível utilizar técnicas de análise de estabilidade. Podemos utilizar ferramentas matemáticas empregadas para sistemas de EDOs lineares, em casos específicos de sistemas de EDOs não lineares (72). Devido a isso, existem casos em que, além dos métodos computacionais, há a possibilidade de uma análise qualitativa em sistemas não lineares. Isso pode ser aplicado em sistemas em que o tempo não aparece explicitamente nas equações que compõem o modelo. Pois, neste caso temos um sistema autônomo. A análise qualitativa geométrica pode ser estendida para sistemas autônomos em geral e não é muito útil para sistemas não autônomos. Devido a isso, a distinção entre sistemas autônomos e não autônomos é importante (77). Com isso, apresentaremos alguns conceitos utilizados para análise qualitativa. Começando, com um sistema autônomo na forma vetorial:

$$\dot{\mathbf{u}} = \mathbf{f}(\mathbf{u}), \quad (2.8)$$

sendo $\mathbf{u} = (u_1, u_2, \dots, u_n)$. Caso existam pontos de equilíbrio, ocorrem em $\mathbf{f}(\mathbf{u}) = \mathbf{0}$. E o ponto de equilíbrio, neste caso, é um vetor $\mathbf{u}$. Essas soluções correspondem às soluções de equilíbrio (77). Para determinar a estabilidade do equilíbrio $\mathbf{u}$, utilizamos a matriz Jacobiana (72), que tem

a forma:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial u_1} & \frac{\partial f_1}{\partial u_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial u_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial u_1} & \frac{\partial f_2}{\partial u_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial u_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial u_1} & \frac{\partial f_n}{\partial u_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial u_n} \end{bmatrix}.$$

A análise de estabilidade local é feita através dos autovalores de $J(\mathbf{u})$, ou seja, dos autovalores da matriz jacobiana aplicada no equilíbrio. Podemos classificar o tipo de estabilidade do equilíbrio, considerando os autovalores obtidos (77). Se nenhum autovalor possui parte real igual a zero, para equilíbrio hiperbólico temos:

- Autovalores reais e positivos, o equilíbrio é instável;
- Autovalores reais e negativos, o equilíbrio é assintoticamente estável;
- Autovalores complexos com a parte real positiva, o equilíbrio é instável;
- Autovalores complexos com a parte real negativa, o equilíbrio é assintoticamente estável;
- Se pelo menos um autovalor possui parte real positiva, o equilíbrio é instável;
- Se existem autovalores com partes reais negativas e positivas, o equilíbrio é do tipo sela, sendo portanto instável.

A vizinhança de um equilíbrio hiperbólico pode apresentar comportamentos assintoticamente estáveis (convergentes) ou instáveis (divergentes), pois sua matriz Jacobiana associada ao modelo possui autovalores que podem classificar os pontos de equilíbrio em estáveis ou instáveis (78). Assim podemos aplicar a análise de estabilidade em relação aos equilíbrios de um sistema autônomo de EDOs não lineares. Isso pode ser utilizado em conjunto com os métodos numéricos.

2.2.3 Métodos Numéricos

No século XX houve um grande progresso em técnicas aplicadas para análise de EDOs envolvendo problemas de valor inicial. Métodos numéricos podem ser utilizados em, por exemplo, sistemas com um grande número de equações acopladas (79). Utilizamos métodos numéricos para realização deste trabalho, foi necessário o uso do método de Runge-Kutta e também do método preditor-corretor modificado. São apresentadas algumas características desses métodos computacionais ao longo desta seção.

Geralmente, é atribuída a Carl David Tolmé Runge (1895) a ideia de generalizar o método de Euler, mas houve contribuições feitas por Heun (1900) e M. Wilhelm Kutta (1901). Contudo,

foi Kutta quem caracterizou completamente o conjunto de métodos de Runge-Kutta de ordem 4 e propôs os primeiros métodos de ordem 5 (80). Os métodos Runge-Kutta calculam as aproximações de U_i , para $u_i = u(t_i)$, utilizando $t_i = a + ih$. A expansão em séries de Taylor (91):

$$u_{n+1} = u_n + h\dot{u}_n + \frac{1}{2}h^2\ddot{u}_n + \dots + \frac{1}{p!}h^p u_n^{(p)} + O(h^{p+1}), \quad (2.9)$$

com $i \in \mathbb{C}$, e a condição inicial $U_0 = u_0 = \alpha$. Considerando $f(t_n, u_n) = f_n$

$$u_{n+1} = u_n + hf_n + \frac{1}{2}h^2 \left(\frac{df}{dt} \right)_n + \dots + \frac{1}{p!}h^p \left(\frac{d^{p-1}f}{dt^{p-1}} \right)_n + O(h^{p+1}), \quad (2.10)$$

h é o tamanho de passo (constante real positiva). Para q cálculo de funções por passo, temos

$$U_{n+1} = U_n + h\phi(t_n, U_n, h), \quad (2.11)$$

onde para ϕ

$$\phi(t_n, U_n, h) = \sum_{i=1}^q \omega_i k_i, \quad (2.12)$$

obtemos

$$U_{n+1} = U_n + h \sum_{i=1}^q \omega_i k_i, \quad (2.13)$$

com

$$k_i = f \left(t_n + h\alpha_i, U_n + h \sum_{j=1}^{i-1} \beta_{ij} k_j \right), \quad (2.14)$$

com $\alpha_1 = 0$

$$k_i = f \left(t_n + h\alpha_i, U_n + h \sum_{j=1}^q \beta_{ij} k_j \right), \quad (2.15)$$

para um método implícito. Para um método explícito, a Eq. (2.14) pode ser resolvida para cada k_i por vez, mas para um método implícito, a Eq. (2.15) requer a solução de um sistema não linear de k_i em cada passo. O conjunto de métodos explícitos pode ser considerado um subconjunto do conjunto de métodos implícitos com $\beta_{ij} = 0, j > i$. A forma explícita para o método de Runge-Kutta de quarta ordem, considerando $u' = f(t, u)$, com $u(t_0) = u_0$, é dada por (77):

$$u_{n+1} = u_n + h \left(\frac{k_{n1} + 2k_{n2} + 2k_{n3} + k_{n4}}{6} \right), \quad (2.16)$$

onde:

$$\begin{aligned} k_{n1} &= f(t_n, u_n), \\ k_{n2} &= f \left(t_n + \frac{1}{2}h, u_n + \frac{1}{2}hk_{n1} \right), \\ k_{n3} &= f \left(t_n + \frac{1}{2}h, u_n + \frac{1}{2}hk_{n2} \right), \\ k_{n4} &= f(t_n + h, u_n + hk_{n3}), \end{aligned}$$

uma média ponderada de valores de $f(t, u)$, no intervalo $t_n \leq t \leq t_{n+1}$. A soma entre parênteses em Eq. (2.16) pode ser comparado com um coeficiente angular médio. O erro de truncamento do método descrito acima é proporcional a h^5 (77). De modo que, a inclinação de f , para k_{n1} é a inclinação no início do intervalo, k_{n2} a inclinação no ponto médio do intervalo utilizando k_{n1} , k_{n3} no ponto médio utilizando k_{n2} e k_{n4} no final do intervalo utilizando k_{n3} (81). É um método eficiente para tratar muitos problemas. No entanto, para alguns casos, por exemplo, equações diferenciais com operadores fracionários, não é possível utilizar o Runge-Kutta. Mas é possível estendê-los para tal finalidade.

Além do uso de operadores do cálculo padrão neste trabalho, operadores não usuais são utilizados para o estudo dos modelos matemáticos. Devido a isso, abordaremos o método numérico do tipo preditor-corretor modificado para esta finalidade. Utilizaremos o operador de Caputo no modelo matemático fracionário tratado neste trabalho. Sua forma é dada por (82):

$$D^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{1}{(t-t')^\alpha} \frac{df}{dt'} dt', \quad (2.17)$$

onde α é a ordem do operador. Temos uma função que vem do cálculo fracionário, sendo $\Gamma()$ a Função Gamma, esta é uma generalização do fatorial do cálculo usual. O valor da ordem do operador está no intervalo $\alpha \in [0,1]$. Abordaremos conceitos do cálculo fracionário em mais detalhes nos próximos capítulos. Por exemplo, para um problema de valor inicial, com $0 < \alpha \leq 1$, pode ser dado por:

$$D_t^\alpha y(t) = f(t, y(t)), \quad (2.18)$$

$$y^{(k)}(0) = y_0^{(k)}, \quad (2.19)$$

com $k = 0, 1, \dots, \alpha - 1$ para as condições iniciais. São considerados um intervalo $[0, T]$. Para a malha de $t_n = nh$, $n = 0, 1, 2, 3, 4, \dots, N$ e o tamanho do passo $h = T/N$. Sendo D^α o operador de Caputo dado por Eq. (2.17). Em vista disso, mostraremos o método descrito por Diethelm et al. (83), o qual utilizamos como integrador para análise dos modelos matemáticos fracionários, que é o método pode ser considerado como método preditor-corretor modificado. É composto por quatro etapas: predição, avaliação, correção e avaliação. A etapa para predição y_N^P é feita utilizando a regra de quadratura retangular de produto (83):

$$y_N^P(h) = \sum_{k=0}^{[\alpha]} \frac{t_N^k}{k!} y_{0+}^{(k)} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(1+\alpha)} \sum_{n=0}^{N-1} b_{n,N} f(t_n, y_n) \quad (2.20)$$

com os pesos:

$$b_{n,N} = (N-n)^\alpha - (N-n-1)^\alpha. \quad (2.21)$$

Utilizando a Eq. (2.20) para definir y_N , utilizando uma regra trapezoidal de produto, para correção podemos escrever:

$$y_N(h) = \sum_{k=0}^{[\alpha]-1} \frac{T^k}{k!} y_{0+}^{(k)} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(2+\alpha)} \left(\sum_{n=0}^{N-1} c_{n,N} f(t_n, y_n) + f(t_N, y_N^P) \right), \quad (2.22)$$

os pesos:

$$c_{n,N} = \begin{cases} (N-1)^{1+\alpha} - (N-1-\alpha)N^\alpha & \text{se } n = 0, \\ (N-n+1)^{1+\alpha} - 2(N-n)^{1+\alpha} + (N-n-1)^{1+\alpha} & \text{se } 1 \leq n \leq N-1, \\ 1 & \text{se } n = N. \end{cases} \quad (2.23)$$

Após o passo da correção, o valor da função $f(t_N, y_N)$ é reavaliado, ou seja, atualizado para ser usado no próximo passo de tempo como $f(t_N, y_N)$.

2.2.4 Modelo de Lotka-Volterra

Utilizamos no trabalho modelos matemáticos baseados nas equações de Lotka-Volterra, nesta seção apresentamos algumas análises sobre esse sistema de equações. Lotka propôs o primeiro modelo de interação predador-presa, estendendo a equação logística a duas espécies, e Volterra assumiu que a resposta das populações seria proporcional ao produto de suas densidades de biomassa (88). As equações de Lotka-Volterra são equações diferenciais ordinárias não lineares. A família de modelos que leva este nome é utilizada para descrever interações entre duas ou mais populações (72).

Consideraremos uma população de predadores e uma população de presas. Para o caso em que não existem predadores, o crescimento de presas $x_1(t)$ pode ser escrito como segue:

$$\dot{x}_1 = ex_1, \quad (2.24)$$

onde e é o parâmetro de taxa de crescimento das presas. Para o caso sem presas a população de predadores $x_2(t)$:

$$\dot{x}_2 = -fx_2, \quad (2.25)$$

onde f é um parâmetro que representa a interação entre as espécies. Desta forma, um exemplo de modelo para duas populações de presas e predadores:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= ex_1 - fx_1x_2, \\ \dot{x}_2 &= -gx_2 + hx_1x_2, \end{aligned} \quad (2.26)$$

onde g e h são parâmetros representando a mortalidade dos predadores e interação entre as espécies, respectivamente. Os parâmetros e suas descrições encontram-se na Tabela 2. Para realizar uma análise analítica para o modelo Eq. (2.26), podemos encontrar os pontos de estabilidade do sistema de duas equações diferenciais. Fazendo $\dot{x}_1 = 0$ e $\dot{x}_2 = 0$, os pontos de equilíbrio encontrados são: $E_0 = (0,0)$ e $E_1 = \left(\frac{g}{h}, \frac{e}{f}\right)$. Para seguir com a análise de estabilidade, o

Tabela 2 – Descrição dos parâmetros do sistema Eq. (2.26).

Parâmetros	Descrição
e	crescimento das presas
f	taxa de interação entre as espécies
g	mortalidade dos predadores
h	taxa de interação entre as espécies

Fonte: A autora.

cálculo da matriz jacobiana do sistema resulta em:

$$J = \begin{bmatrix} e - fx_2(t) & -fx_1(t) \\ hx_2(t) & -g + hx_1(t) \end{bmatrix},$$

Para o primeiro equilíbrio $E_0 = (0,0)$, resulta a matriz:

$$J = \begin{bmatrix} e & 0 \\ 0 & -g \end{bmatrix},$$

o ponto E_0 representa a não existência das duas espécies, tanto de predadores quanto de presas. Os autovalores encontrados são: $\lambda_1 = e$ e $\lambda_2 = -g$. Foram obtidos um autovalor positivo e outro negativo. Assim, caracterizando o ponto E_0 como ponto de sela. Considerando as condições iniciais para as populações de presas e predadores diferentes de zero, ou seja, $x_1(0) \neq 0$ e $x_2(0) \neq 0$, a não existência das populações não ocorre simultaneamente. Isso sem a consideração de fatores externos que possam causar a extinção das suas espécies. Para o seguinte ponto encontrado, $E_1 = \left(\frac{g}{h}, \frac{e}{f}\right)$:

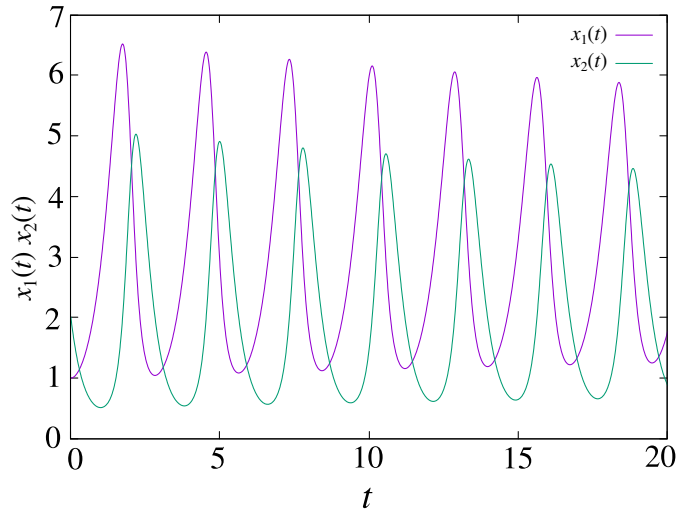
$$J = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{fg}{h} \\ \frac{eh}{f} & 0 \end{bmatrix},$$

onde o ponto considerado representa a coexistência entre as espécies. Foram encontrados os autovalores $\lambda = \pm i\sqrt{eg}$. Com os autovalores sendo números puramente imaginários, o ponto analisado é um centro estável.

Além disso, podemos utilizar métodos numéricos para obter simulações e analisar a dinâmica do comportamento do modelo. Para isso, aplicamos o método Runge-Kutta de quarta ordem, obtemos a Figura 1. Utilizamos para as condições iniciais para as presas $x_1(0) = 1,0$, para os predadores $x_2(0) = 2,0$. Os parâmetros foram utilizados com os valores: $e = 2,0$, $f = 1,0$, $g = 1,0$ e $h = 3,0$. Podemos observar o comportamento das populações de presas ($x_1(t)$) e predadores ($x_2(t)$) com a evolução do tempo na Figura 1, levando em consideração as condições citadas. Na Figura 1, observamos que, com o aumento das presas, ocorre um aumento de predadores até um valor máximo. O número de presas reduzindo o número de predadores alcança um valor mínimo. Em seguida, fizemos simulações para Eq. (2.26) com a introdução do operador fracionário de Caputo Eq. (2.17). Podemos escrever o sistema como:

$$\begin{aligned} D^\gamma x_1 &= ex_1 - fx_1x_2, \\ D^\gamma x_2 &= -gx_2 + hx_1x_2. \end{aligned} \tag{2.27}$$

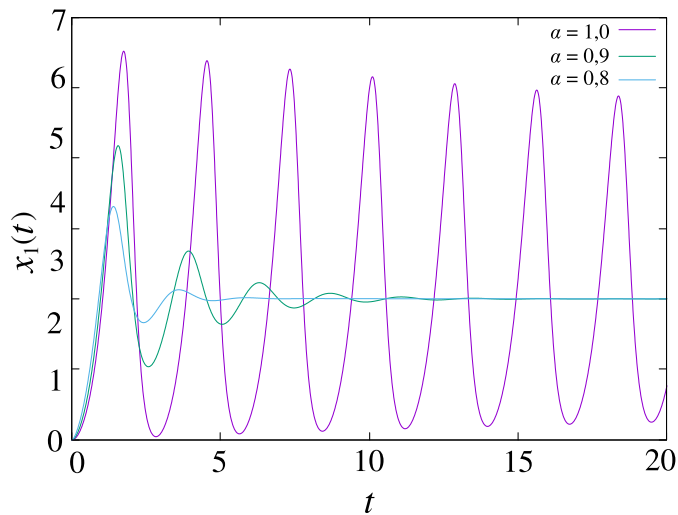
Figura 1 – Representação da evolução temporal das populações de presas x_1 (linha roxa) e predadores x_2 (linha verde).



Fonte: A autora.

O resultado é apresentado na Figura 2 e 3 para a população de presas e predadores, respectivamente. Devido ao operador fracionário, utilizamos para as simulações o método preditor-corretor modificado apresentado anteriormente. Utilizamos três diferentes valores para a ordem do operador, $\alpha = 1,0$ (caso usual), $\alpha = 0,9$ e $\alpha = 0,8$. Isso com o intuito de mostrar como a ordem do operador não usual pode modificar o comportamento dinâmico do sistema. Nas

Figura 2 – Representação da evolução temporal da população de presas para $\alpha = 1,0$ (linha roxa), $\alpha = 0,9$ (linha verde) e $\alpha = 0,8$ (linha azul).

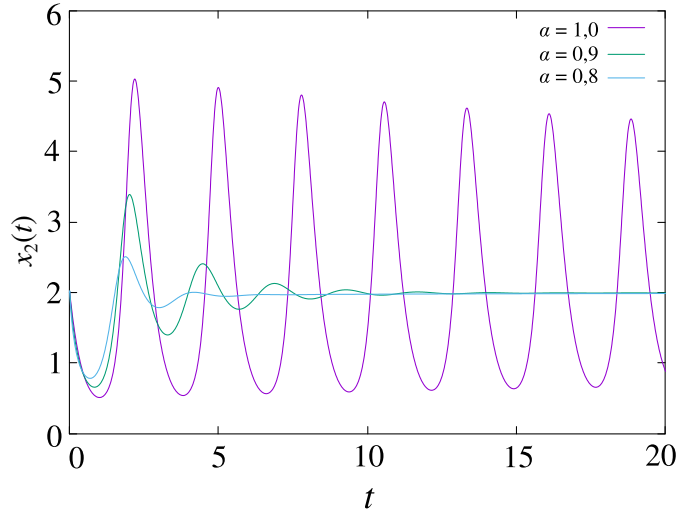


Fonte: A autora.

Figuras 2 e 3 observamos que quanto menor for o valor atribuído a α as oscilações diminuem e a população considerada tende a um valor constante, no decorrer do tempo considerado. Isso ocorre tanto para presas quanto para predadores.

Neste trabalho, também introduzimos um operador do cálculo fractal a um modelo para crescimento tumoral. Com isso, analisaremos nesta seção o modelo Eq. (2.26) introduzindo o

Figura 3 – Representação da evolução temporal da população de predadores para $\alpha = 1,0$ (linha roxa), $\alpha = 0,9$ (linha verde) e $\alpha = 0,8$ (linha azul).



Fonte: A autora.

operador fractal, ou também denominado derivada de Hausdorff, é definido:

$$\frac{df}{dt} = \lim_{t_1 \rightarrow t} \frac{f(t_1) - f(t)}{t_1^\gamma - t^\gamma} \quad (2.28)$$

onde γ representa o valor da ordem do operador. Veremos mais detalhes do cálculo fractal nos próximos capítulos. Esse operador, considerando um problema de valor inicial, é possível reescrevê-lo fazendo uma conexão com o cálculo usual. Temos a relação dada por:

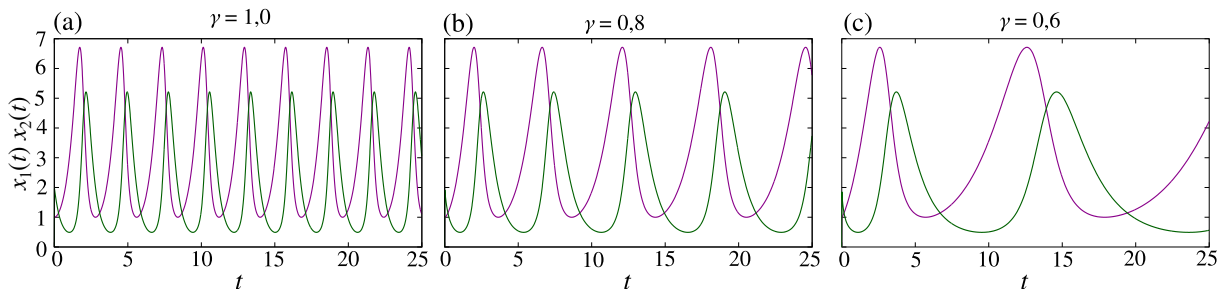
$$\frac{df(t)}{dt} = \gamma t^{\gamma-1} u(t, f(t)). \quad (2.29)$$

Reescrevendo o sistema Eq. (2.26), introduzindo o operador fractal:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \gamma t^{\gamma-1} (ex_1 - fx_1x_2), \\ \dot{x}_2 &= \gamma t^{\gamma-1} (-gx_2 + hx_1x_2). \end{aligned} \quad (2.30)$$

Para este caso, podemos utilizar o integrador Runge-Kutta de quarta ordem para realizar as simulações. Utilizamos três diferentes valores para γ . O resultado é apresentado na Figura 4.

Figura 4 – Representação da evolução temporal das populações de presas x_1 (linha roxa) e predadores x_2 (linha verde) para (a) $\gamma = 1,0$, (b) $\gamma = 0,8$ e (c) $\gamma = 0,6$.



Fonte: A autora.

Observamos o comportamento oscilatório para as simulações do sistema na forma de Eq. (2.26). Porém, quando diminuimos o valor da ordem do operador γ , vemos uma diminuição na frequência das oscilações. Isso ocorre tanto para a população de presas quanto de predadores. Também utilizamos os mesmos valores para os parâmetros e condições iniciais do sistema Eq. (2.26).

Apresentaremos no próximo capítulo modelos matemáticos para o crescimento tumoral baseados nos modelos de Lotka-Volterra. Nestes modelos, é considerada a competição entre as populações de células. Nesses casos não há uma presa específica devido às interações repressoras que ocorrem entre as populações de células (36). Como também nenhuma população promove o crescimento da outra.

3 MODELOS MATEMÁTICOS PARA CRESCIMENTO TUMORAL

Modelos matemáticos vêm sendo estudados na descrição de mecanismos envolvendo crescimento e regressão de tumores, na tentativa de prever o comportamento da proliferação de células tumorais. Bem como aspectos de sua interação com outras células do organismo (95). Estudos desses modelos matemáticos podem contribuir com estudos clínicos e experimentais da doença (96). Um dos objetivos é o entendimento da resposta do câncer em relação a uma intervenção clínica, por exemplo, considerando diferentes dosagens ou combinações de tratamentos (21). Na literatura existem diversos estudos envolvendo modelos matemáticos e crescimento tumoral. Wei (97) estudou o crescimento do tumor de mama por meio de um modelo matemático, considerando interações entre o tumor e o sistema imunológico. Neste estudo, através da simulação computacional, mostramos que um tumor com tamanho inicial restrito pode ser eliminado com a ação do sistema imunológico. Magni et al. (98), discutem modelos de xenoenxerto¹, utilizando um modelo matemático para descrever o crescimento do câncer com administração de agentes anticâncer, sugerindo estratégias para economia de tempo e recursos em experimentos in vivo realizados em animais.

Modelos matemáticos também vêm sendo utilizados no estudo da resistência aos medicamentos utilizados para o tratamento do câncer. Hadjiandreou e Mitsis (99) estudaram a progressão do câncer de cólon em camundongos, considerando efeitos de fármacos. Foram considerados camundongos não tratados e tratados com agentes anticâncer. Os autores mostraram que o planejamento de frequência e interrupções do tratamento é necessário para aumentar a eficácia quando ocorre a resistência aos agentes anticâncer. Ochieng (100) propôs um modelo para o estudo do crescimento do tecido tumoral, incorporando a resistência aos medicamentos e o fluxo de massa conectivo do movimento das células tumorais.

Neste capítulo, apresentamos o modelo matemático de crescimento tumoral proposto por Letellier et al. (36). O modelo é composto por três equações diferenciais não lineares e alguns modelos anteriores utilizados para o desenvolvimento do trabalho. Mostramos algumas análises feitas no modelo, de forma analítica, considerando seus pontos de equilíbrio. Também mostramos numericamente via simulações computacionais uma extensão do modelo considerando um tratamento, consideramos a quimioterapia e a resistência aos agentes quimioterápicos. O modelo é composto por cinco equações diferenciais. Devido à resistência aos quimioterápicos, são consideradas duas equações diferenciais para as células cancerígenas. De modo que existem células cancerígenas sensíveis e resistentes ao tratamento.

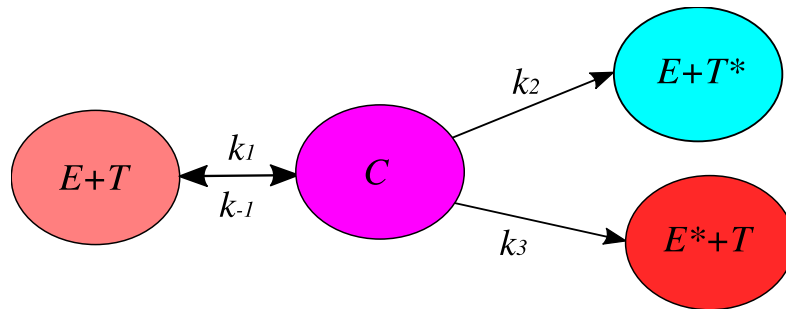
¹ Xenoenxerto é o implante de tecidos tumorais de pacientes em camundongos.

3.1 MODELO MATEMÁTICO TUMOR-IMUNE

Nesta seção, apresentamos uma breve revisão de modelos matemáticos compostos por equações diferenciais para o crescimento tumoral. Terminamos a seção com um modelo estudado por Letellier et al. (36). O modelo considera a interação entre as populações de células saudáveis, células do sistema imunológico e células tumorais. Apresentamos alguns detalhes de trabalhos anteriores no qual o modelo foi baseado.

Para a descrição das interações entre sistema imunológico e tumor começamos apresentando o modelo matemático proposto por Kuznetsov et al. (103). Neste trabalho é abordado um modelo de duas equações para representar a interação entre células do tumor e células do sistema imunológico. A resposta do sistema imunológico ocorre por meio dos linfócitos T citotóxicos devido ao crescimento do tumor. Também foi considerada a formação de um estado dormente tumoral, onde as células tumorais letais têm pouco ou nenhum aumento por um período prolongado. Foi incluída a inativação de células imunológicas devido às células cancerígenas e a infiltração de células imunológicas efetoras no tumor. No modelo as populações de células são denotadas por E , T , C , E^* , T^* , representando as células imunológicas efetoras, células tumorais, par formado por célula imunológica e célula tumoral, células imunológicas inativadas e células tumorais programadas para morrer, respectivamente. As interações entre E e T (103), são representadas de forma esquemática na Figura 5.

Figura 5 – Representação esquemática do modelo matemático apresentado nas Eqs. (3.1)-(3.5).



Fonte: A autora.

Na Fig. 5 são representadas as interações entre as células imunológicas efetoras E e células tumorais T . São consideradas as taxas denotadas por k_1 e k_{-1} , de associação e dissociação entre as células, respectivamente. Quando ocorre a associação, a formação é representada por C . As taxas k_2 e k_3 estão relacionadas com inativação das células imunológicas e a morte das células

tumorais, respectivamente. O modelo é composto por (103)

$$\dot{E} = s + F(C,T) - c_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C, \quad (3.1)$$

$$\dot{T} = aT(1 - bT_{TOT}) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3)C, \quad (3.2)$$

$$\dot{C} = k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C, \quad (3.3)$$

$$\dot{E}^* = k_3 C - c_2 E^*, \quad (3.4)$$

$$\dot{T}^* = k_2 C - c_3 T^*, \quad (3.5)$$

onde T_{TOT} é a população de células tumorais não atingidas pelo sistema imunológico. A função $F(C,T)$ representa a taxa de acúmulo de células imunológicas efetoras citotóxicas na região do tumor:

$$F(C,T) = \frac{fC}{g + T}, \quad (3.6)$$

onde f e g são constantes positivas. A Eq. (3.1) representa a taxa de variação das células imunológicas efetoras, s representa uma fonte constante de células imunológicas efetoras, o segundo termo está relacionado à taxa de acúmulo de células imunológicas no tumor, o terceiro termo à morte natural de E a uma taxa c_1 , o quarto termo representa a perda de células efetoras que formam um complexo C e o último termo para o caso em que o complexo C se desfaz e a célula tumoral é inativada. Para a taxa de variação das células tumorais, a Eq. (3.2) tem seu primeiro termo relacionado ao crescimento logístico do tumor, sendo T_{TOT} a população tumoral não atingida pelo sistema imunológico, assim considerando as populações de células atingidas pelas células imunológicas e também as células tumorais não atingidas que compõem o tumor. O segundo termo representa a perda de células tumorais que se associam a uma taxa k_1 formando complexos C e o último termo para a inativação de células imunológicas após um complexo se desfazer. Para C , o primeiro termo de Eq. (3.3) representa a formação do conjugado célula imunológica e tumoral a uma taxa k_1 , sendo o último termo representando a desassociação das células, podendo resultar em uma separação sem danos a uma taxa k_{-1} , inativação da célula tumoral ou a inativação da célula efetora. As Eqs. (3.4) e (3.5) representam a taxa de variação das células inativadas efetoras e tumorais, respectivamente. Os parâmetros que aparecem no modelo estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Descrição das constantes cinéticas baseadas na referência (103).

Descrição	Parâmetros
Fonte de células imunológicas efetoras	s
Constantes cinéticas de associação e dissociação	k_1, k_{-1}, k_2 e k_3
Taxa de eliminação das células E	c_1
Taxa de eliminação das células E^*	c_2
Taxa de eliminação das células T^*	c_3

Fonte: A autora.

No trabalho, foram feitas considerações para simplificação do modelo. As equações (3.4) e (3.5) são descartadas. Pois as células efetoras inativadas E^* e tumorais inativadas T^* não têm

efeito sobre as outras populações de células. Para Eq. (3.3) a aproximação é considerada:

$$dC/dt \approx 0, \quad (3.7)$$

levando a $C \approx KET$, onde:

$$K = \frac{k_1}{k_2 + k_3 + k_{-1}}. \quad (3.8)$$

Essa aproximação foi feita devido ao intervalo de tempo em que ocorrem a formação e a dissociação dos conjugados C . O modelo pode ser reescrito na forma:

$$\begin{aligned} \dot{E} &= s + \frac{pET}{g+T} - mET - cE, \\ \dot{T} &= aT(1-bT) - nET, \end{aligned} \quad (3.9)$$

para a forma Eq. (3.9), os parâmetros foram reescritos como:

$$p = fK, \quad m = Kk_3, \quad n = Kk_2, \quad c = c_1.$$

Para adimensionalização do modelo foi utilizado para o tempo a taxa de desativação de células tumorais denotada por $\tau = nT_0t$. Baseado em dados experimentais analisados no trabalho (103), foi escolhido um valor de referência para a normalização das variáveis, sendo representado pela escala de concentração denotada por E_0 e T_0 para as células imunológicas e tumorais. Assim, o modelo normalizado para interação entre as células do sistema imunológico, e as células tumorais

$$\begin{aligned} \dot{y} &= \sigma + \frac{\rho yz}{\eta + z} - \mu yz - \delta y, \\ \dot{z} &= \alpha z(1 - \beta z) - yz, \end{aligned} \quad (3.10)$$

onde

$$\begin{aligned} \sigma &= \frac{s}{nE_0T_0}, \quad \rho = \frac{p}{nT_0}, \quad \eta = \frac{g}{T_0}, \quad \mu = \frac{k_3}{k_2}, \\ \delta &= \frac{d}{nT_0}, \quad \alpha = \frac{a}{nT_0}, \quad \beta = bT_0. \end{aligned}$$

sendo y e z a população normalizada das células efetoras e tumorais, respectivamente. A inclusão de células efetoras inativadas neste modelo foi o que diferiu de outros modelos estudados na época. Porém, este modelo não considera a interação com as células dos tecidos saudáveis.

No trabalho de De Pillis e Radunskaya (104), foi analisado um modelo de crescimento tumoral com resposta imunológica e a interação com as células saudáveis. Além das células imunológicas e tumorais, as células saudáveis também competem por recursos. Também foi considerado um tratamento no estudo feito em (104). O estudo feito por Letellier et al (36), investiga o modelo de competição para as três populações de células, sem o tratamento e com alguns parâmetros simplificados. A principal mudança foi não incluir um influxo constante de células imunológicas, considerando apenas a ativação dessas células devido ao tumor. As

populações de células saudáveis ou também denominadas normais, imunológicas efetoras e tumorais são representadas por H , E e T , respectivamente. O modelo é dado por (36)

$$\dot{H} = \tilde{g}_1 h \left(1 - \frac{H}{\tilde{k}_1} \right) - \tilde{\eta}_{13} T H, \quad (3.11)$$

$$\dot{E} = \frac{\tilde{g}_2 T E}{T + \tilde{k}_2} - \tilde{\eta}_{23} T E - \tilde{d}_2, \quad (3.12)$$

$$\dot{T} = \tilde{g}_3 T - \left(1 - \frac{T}{\tilde{k}_3} \right) - \tilde{\eta}_{31} T H - \tilde{\eta}_{32} T E, \quad (3.13)$$

na Eq. (3.11) o primeiro termo corresponde ao crescimento das células saudáveis considerando a função logística com capacidade biótica (relacionada ao limite máximo de população) dada por $\tilde{k}_1$, o segundo termo relacionado à inibição das células normais devido às células tumorais. Além disso, considerando que a população de células saudáveis cresce de forma mais lenta que a proliferação de células tumorais, ou seja, as taxas relacionadas aos crescimentos dessas populações seguem: $\tilde{g}_1 < \tilde{g}_3$. A Eq. (3.12) representa a taxa de variação das células imunológicas em relação ao tempo. O primeiro termo está relacionado ao estímulo do sistema imunológico devido ao tumor. O segundo termo representa a taxa de inibição das células imunológicas devido às células tumorais e o último termo, a mortalidade natural das células imunológicas. Para a última equação, temos a taxa de variação das células cancerígenas, ou seja, as células tumorais. O primeiro termo obedece ao crescimento considerando a função logística, com uma taxa $\tilde{g}_3$ e a capacidade biótica $\tilde{k}_3$. Para a dimensionalização do modelo, foram utilizados:

$$\begin{aligned} g_1 &= \frac{\tilde{g}_1}{\tilde{g}_3}, & g_2 &= \frac{\tilde{g}_2}{\tilde{g}_3}, & a_{31} &= \frac{\tilde{a}_{31} \tilde{k}_1}{g_3}, & a_{32} &= \frac{\tilde{a}_{32} \tilde{k}_2}{\tilde{g}_3}, \\ a_{12} &= \frac{\tilde{a}_{13} \tilde{k}_3}{\tilde{g}_3}, & a_{23} &= \frac{\tilde{a}_{23} \tilde{k}_3}{\tilde{g}_3}, & k_2 &= \frac{\tilde{k}_2}{\tilde{k}_3}, & d_2 &= \frac{\tilde{d}_2}{\tilde{r}_3}, \end{aligned} \quad (3.14)$$

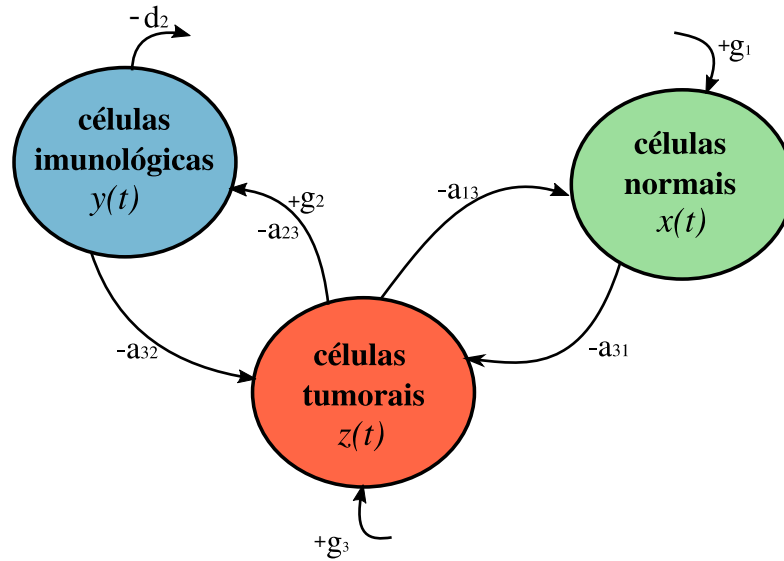
O modelo normalizado é dado por:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= g_1 x (1 - x) - a_{13} x z, \\ \dot{y} &= \frac{g_2 y z}{1 + z} - a_{23} y z - d_2 y, \\ \dot{z} &= z (1 - z) - x z - a_{32} y z, \end{aligned} \quad (3.15)$$

a primeira equação do modelo, Eq. (3.15), relacionada à população normalizada das células normais x , representa a taxa de variação do seu crescimento. Bem como a segunda e terceira estão relacionadas às células imunológicas y e tumorais z , respectivamente. A Fig. 6 mostra uma representação esquemática do modelo.

Os parâmetros estão relacionados com as interações que promovem ou reprimem o crescimento das populações normalizadas das células. Para a população normalizada das células normais, g_1 denota a sua taxa de crescimento, a_{13} representando a taxa de inibição das células normais devido às células cancerígenas. Para a população normalizada das células imunológicas, g_2 representa sua taxa de crescimento, a_{23} relacionada à inibição das células imunológicas devido às células cancerígenas e d_2 expressa sua taxa de mortalidade. Relacionada à população

Figura 6 – Representação esquemática do modelo matemático apresentado na Eq.(3.15).



Fonte: A autora.

normalizada de células cancerígenas, a_{32} indica a taxa de inibição das células tumorais devido às células imunológicas. São considerados apenas valores positivos para os parâmetros. Na Eq. (3.15) é considerado a_{31} e g_3 igual a um (102), sendo essa escolha plausível para um cenário de alta competição. Os valores dos parâmetros utilizados para análise do modelo encontram-se na Tabela 3.1.

Tabela 4 – Descrição e valores dos parâmetros utilizados no modelo apresentado na Eq. (3.15), baseados na referência (36).

Descrição	Parâmetros	Valores
Taxa de crescimento das células normais	g_1	0,6
Taxa de crescimento das células imunológicas	g_2	4,5
Taxa de morte da células normais pelas tumorais	a_{13}	1,5
Taxa de inibição das células imunológicas efetoras pelas tumorais	a_{23}	0,2
Taxa de morte das células tumorais devido as imunológicas	a_{32}	2,5
Taxa de mortalidade das células imunológicas	d_2	0,5

Fonte: A autora.

Uma análise analítica pode ser feita no modelo matemático, encontrando seus pontos de equilíbrio e realizando a análise de estabilidade. Para encontrar os pontos de equilíbrio, é necessário resolver o sistema para $\dot{x} = 0$, $\dot{y} = 0$ e $\dot{z} = 0$, ou seja:

$$g_1x(1 - x) - a_{13}xz = 0, \quad (3.16)$$

$$\frac{g_2yz}{1 + z} - a_{23}yz - d_2y = 0, \quad (3.17)$$

$$z(1 - z) - xz - a_{32}yz = 0, \quad (3.18)$$

a partir disso e utilizando os valores dos parâmetros da Tabela 3.1 conseguimos encontrar os

pontos de equilíbrio. Das Eqs. (3.16), (3.17) e (3.18), podemos encontrar:

$$\begin{aligned} \dot{x} = 0 &\Rightarrow \begin{cases} x_1 = 0, \\ x_2 = 1 - \frac{a_{13}z}{g_1}, \end{cases} \\ \dot{y} = 0 &\Rightarrow \begin{cases} y = 0, \\ z^2 + z \left(1 + \frac{d_2}{a_{23}} - \frac{g_2}{a_{23}} \right) + \frac{d_2}{a_{23}} = 0, \end{cases} \\ \dot{z} = 0 &\Rightarrow \begin{cases} z_1 = 0, \\ z_2 = 1 - x - a_{32}y. \end{cases} \end{aligned}$$

Utilizando os valores dos parâmetros, encontramos sete pontos de equilíbrio. Os valores aproximados:

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0), \\ E_1 &= (1, 0, 0), \\ E_2 &= (0, 0, 1), \\ E_3 &= (0, 0,35, 0,13), \\ E_4 &= (0,67, 0,07, 0,13), \\ E_5 &= (0, -7,15, 18,87), \\ E_6 &= (-46,17, 11,32, 18,87), \end{aligned}$$

Não consideraremos os pontos com valores negativos para a análise de estabilidade, apenas valores positivos por se tratar de populações de células. A matriz jacobiana do sistema aplicada a um ponto genérico $P(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$, tem a forma:

$$J(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}) = \begin{pmatrix} j_{11} & j_{12} & j_{13} \\ j_{21} & j_{22} & j_{23} \\ j_{31} & j_{32} & j_{33} \end{pmatrix},$$

sendo suas componentes dadas por:

$$\begin{aligned} j_{11} &= g_1 - 2g_1\tilde{x} - a_{13}\tilde{z}, \\ j_{12} &= 0, \\ j_{13} &= -a_{13}\tilde{x}, \\ j_{12} &= 0, \\ j_{22} &= \frac{g_2\tilde{z}}{1+\tilde{z}} - a_{23}\tilde{z} - d_2, \\ j_{23} &= \frac{g_2\tilde{y}}{\tilde{z}+1} \left(1 - \frac{\tilde{z}}{\tilde{z}+1} \right) - a_{23}\tilde{y}, \\ j_{31} &= -\tilde{z}, \\ j_{32} &= -a_{32}\tilde{z}, \\ j_{33} &= 1 - 2\tilde{z} - \tilde{x} - a_{32}\tilde{y}. \end{aligned}$$

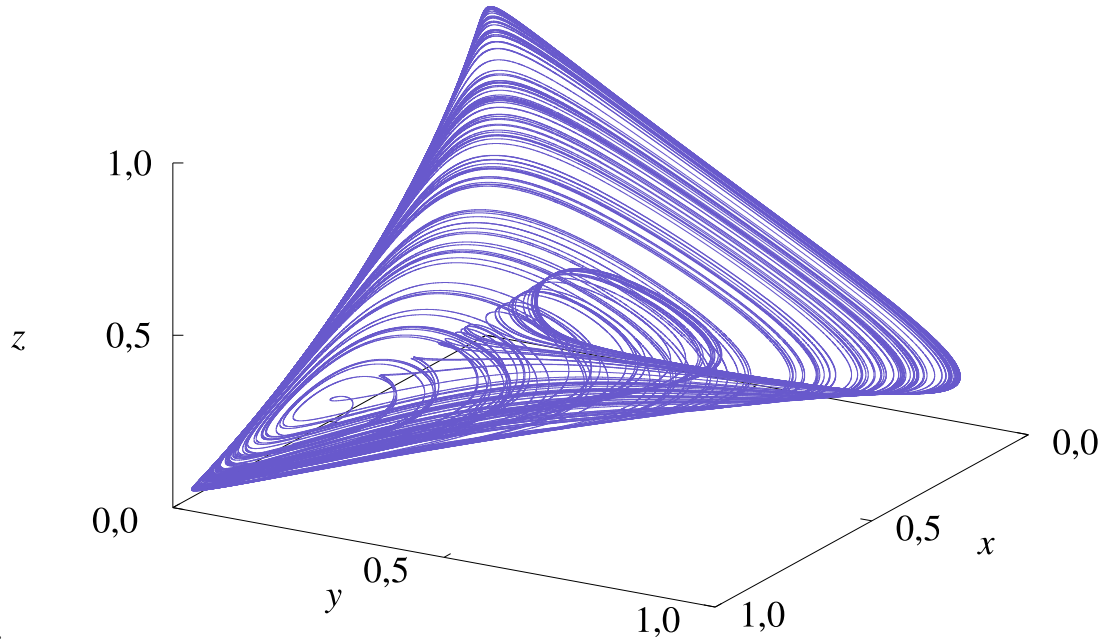
Utilizamos os resultados acima e os pontos de equilíbrio para encontrar os autovalores relacionados, bem como os valores de parâmetros da tabela 3.1. Observando o sinal dos autovalores podemos fazer uma análise de estabilidade local. Como os pontos E_5 e E_6 têm valores negativos, ou seja, populações negativas, não são relevantes para a análise. Assim desconsideramos esses pontos. Para os demais pontos:

- $E_0 = (0, 0, 0)$: encontramos uma solução trivial e representa a situação para população sem células normais, imunológicas ou tumorais. Os autovalores para E_0 são: $(0,6, -0,5, 1)$. Obtemos autovalores positivos e um negativo caracterizando um ponto de sela;
- $E_1 = (1, 0, 0)$: onde é representado a ausência de células imunológicas e tumorais, apenas são consideradas células normais. Os autovalores são $(-0,6, -0,5, 0)$ caracterizando ponto nó marginalmente estável, pois observamos dois autovalores negativos e um autovalor nulo;
- Para a situação em E_2 , onde há apenas a população das células cancerígenas, os autovalores encontrados são $(-0,9, 1,55, -1)$. Assim E_2 é um ponto de sela;
- $E_3 = (0, 0,35, 0,13)$: nos leva aos autovalores $(-0,066 \pm 0,13i, 0,401)$. O ponto E_3 representa a coexistência das células imunológicas e tumorais, a população de células normais sendo nula. Encontramos autovalores com parte real e imaginária neste caso. Sendo E_3 é um ponto sela-foco;
- $E_4 = (0,67, 0,07, 0,13)$: representando a coexistência das três populações consideradas, temos $(-0,0403 \pm 0,235i, -0,614)$ os autovalores encontrados caracterizando um ponto sela-foco.

Também podemos utilizar métodos numéricos para a análise do modelo matemático. Neste caso, utilizamos o método Runge-Kutta de quarta ordem para fazer simulações numéricas. Na Fig. 7 plotamos o espaço de fase em três dimensões. Na Fig. 8 mostramos a projeção no plano y-z com alguns pontos de equilíbrio que foram analisados anteriormente. Analisando o comportamento dinâmico do sistema, verificamos que dependendo dos parâmetros utilizados, o modelo pode exibir atratores. Observamos um atrator caótico para $\rho_1 = 0,6$. Desta forma, trajetórias caóticas podem ser geradas pelo modelo Eq. (3.15).

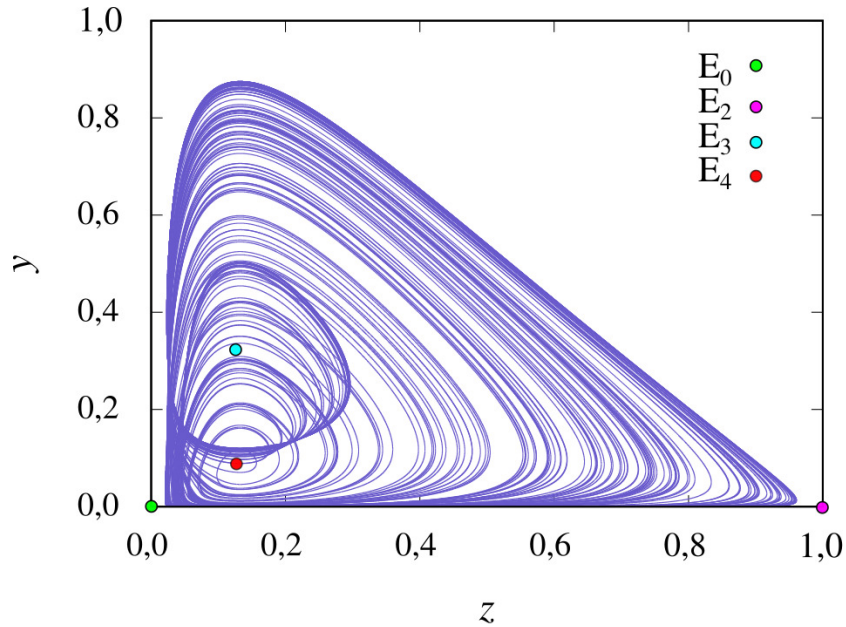
Plotamos a evolução temporal para população de células saudáveis $x(t)$, imunológicas $y(t)$ e tumorais $z(t)$ utilizando dois valores para o parâmetro de crescimento das células saudáveis $g_1 = 1,40$ e $g_1 = 0,54$. O resultado é apresentado nas Figuras 9 e 10, respectivamente. Observamos nas Figura 9 e 10 que os picos para a população de células tumorais coincide com os valores mais baixos para as células saudáveis, e os picos para a população de células saudáveis coincide com valores mais baixos para a população de células tumorais. Na Fig. 10 considerando $g_1 = 1,40$, observamos que o valor máximo alcançado pelas células saudáveis se mantém por longos períodos de tempo mas pode ocorrer uma diminuição muito rápida com uma proliferação

Figura 7 – Espaço de fase em três dimensões para o modelo (3.15), utilizando $g_1 = 0,6$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1



Fonte: A autora.

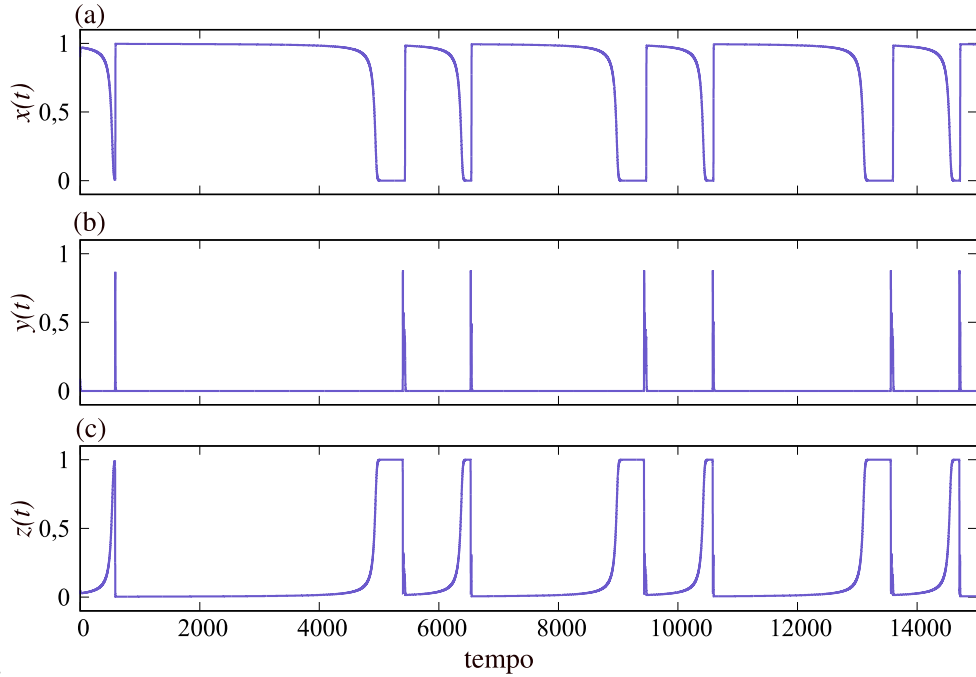
Figura 8 – Projeção no plano y-z para espaço de fase do modelo (3.15), utilizando $g_1 = 0,6$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1. Os pontos de equilíbrio E_0 , E_2 , E_3 , e E_4 estão indicados.



Fonte: A autora.

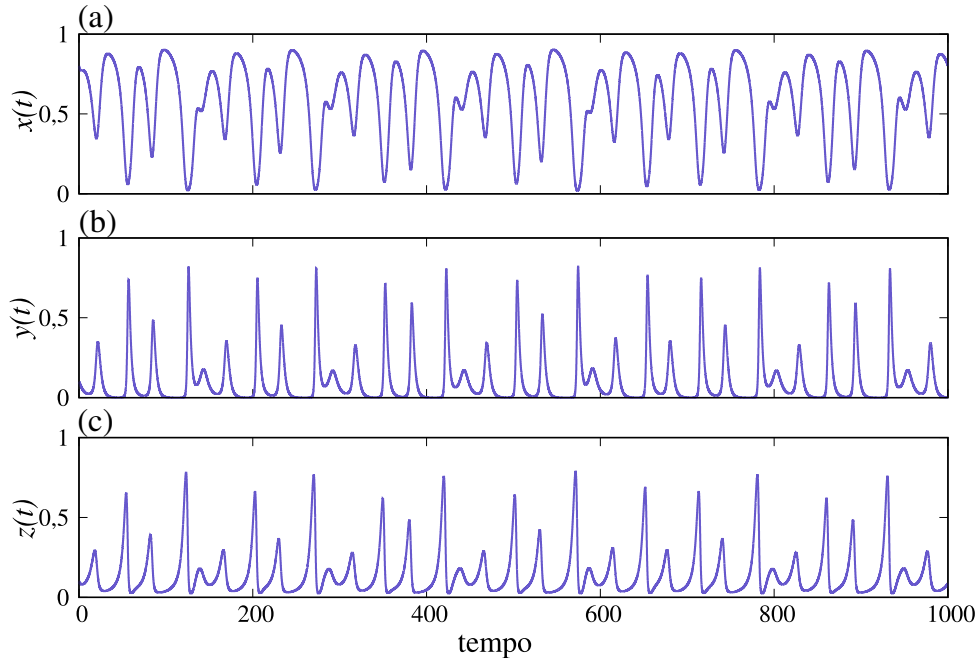
de células tumorais. Considerando um g_1 suficientemente grande, as células normais resistem ao tumor por longos períodos de tempo, mas podendo ocorrer um rápido crescimento do tumor, assim baixando as células saudáveis destruindo quase toda sua população. Na Fig. 9, observamos oscilações de valores maiores e valores mais baixos das células normais e das células tumorais em um menor período de tempo.

Figura 9 – Evolução temporal para o modelo (3.15), $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$ nos painéis (a), (b) e (c). Utilizando $g_1 = 1,40$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1



Fonte: A autora.

Figura 10 – Evolução temporal para o modelo (3.15), $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$ nos painéis (a), (b) e (c). Utilizando $g_1 = 0,54$. Demais parâmetros estão na tabela 3.1.

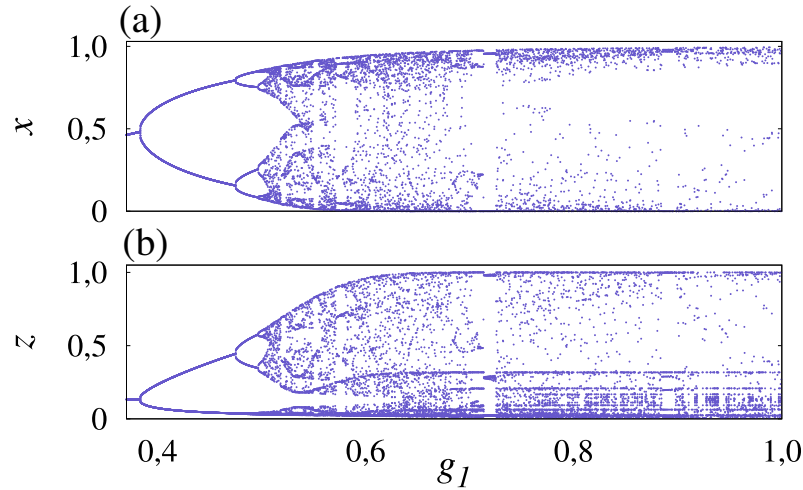


Fonte: A autora.

Para investigar essa mudança de comportamento devido a variação no valor considerado para a taxa de crescimento das células normais, na Fig. 11, são apresentados os diagramas de bifurcação para as células normais e para as cancerígenas. As simulações foram realizadas em relação ao parâmetro de crescimento das células normais g_1 . Foram calculados os valores

máximos e mínimos da série temporal, para encontrar o diagrama de bifurcação para o modelo.

Figura 11 – Diagrama de bifurcação da população de células normais (a) e população de células tumorais (b).



Fonte: A autora.

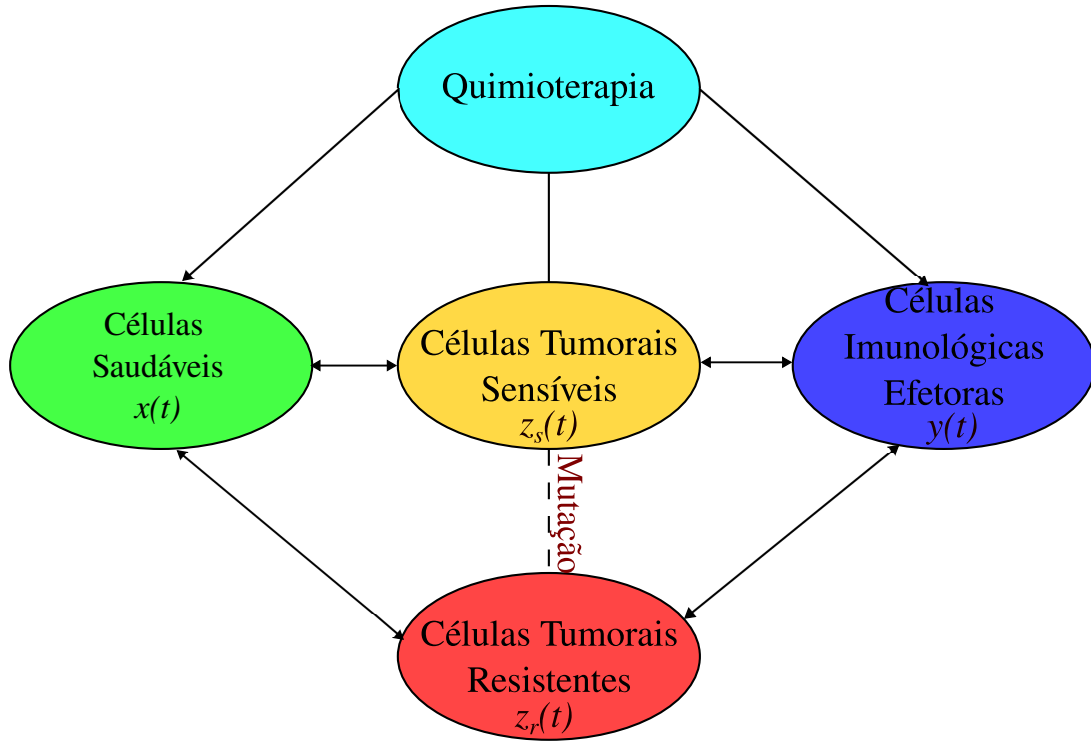
Conforme os valores de g_1 mudam, os diagramas exibem cascatas de duplicação de período, janelas periódicas e atratores caóticos (36). Aumentando o valor de g_1 , a população de células normais pode atingir um valor próximo de 1, enquanto o mínimo se torna muito baixo. Isso significa que a população de células normais atinge seu máximo por um longo período, porém pode cair para zero muito rapidamente. Além disso, a população de células tumorais permanece próxima de seu valor mínimo durante um período de tempo e pode aumentar muito rapidamente para 1.

Na próxima seção e nos próximos capítulos, apresentaremos modelos matemáticos que consideram tratamentos utilizados para tumores. Veremos como a aplicação de medicamentos considerando diferentes protocolos quimioterápicos podem mudar o comportamento do sistema. Também foram consideradas a imunoterapia em conjunto com a quimioterapia. Além disso, estudamos como operadores do cálculo não usual podem mudar a dinâmica do crescimento tumoral descrito por um modelo matemático.

3.2 MODELO PARA CÂNCER COM RESISTÊNCIA

Vamos analisar um modelo matemático para interação entre as células vistas na seção anterior, mas considerando a quimioterapia como tratamento no modelo. Devido isso, consideramos também a resistência aos agentes quimioterápicos. Desta forma, a equação para as células tumorais é dividida em duas, uma para as células tumorais sensíveis ao tratamento e outra para as células tumorais resistentes ao tratamento (118). Para melhor compreensão das interações entre as células, um esquema representativo é mostrado na Figura 12.

Figura 12 – Representação esquemática do modelo com resistência aos medicamentos Eq. (3.19)-(3.23).



Fonte: A autora.

No esquema estão as representações das interações que ocorrem entre as populações de células. As células cancerígenas (sensíveis e resistentes) interagem com as células imunológicas efetoras e com as células saudáveis. Podemos observar que apenas as células saudáveis e as células imunológicas efetoras não têm interação. Os agentes quimioterápicos atacam todas as células, exceto as células cancerígenas resistentes. O modelo normalizado, para descrição desse sistema é dado sistema de cinco equações diferenciais

$$\dot{x} = \rho_1 x(1 - x) - \alpha_1 x(z_s + z_r) - \frac{a_1 x q}{b_1 + x}, \quad (3.19)$$

$$\dot{y} = \frac{\rho_2 y(z_s + z_r)}{1 + (z_s + z_r)} - \alpha_2 y(z_s + z_r) - \delta_1 y - \frac{a_2 y q}{b_2 + y}, \quad (3.20)$$

$$\dot{z}_s = z_s[1 - (z_s + z_r)] - x z_s - \alpha_3 y z_s - u F[q] z_s - \frac{a_3 z_s q}{b_3 + z_s}, \quad (3.21)$$

$$\dot{z}_r = z_r[1 - (z_r + z_s)] - x z_r - \alpha_3 y z_r + u F[q] z_s, \quad (3.22)$$

$$\dot{q} = \Phi - \theta q, \quad (3.23)$$

a função $F(q)$ é definida como:

$$F(q) = \begin{cases} 0, & q \leq 0, \\ 1, & q > 0. \end{cases} \quad (3.24)$$

A Eq. (3.19) representa a taxa de variação do crescimento da população normalizada das células saudáveis, ou também chamadas de células normais. O primeiro termo na Eq. (3.19) é uma função logística, o segundo termo representa a inibição das células saudáveis pelas células tumorais e o

terceiro termo descreve a quimioterapia nas células saudáveis. A Eq. (3.20) representa a taxa de variação do crescimento da população normalizada das células imunológicas, o primeiro termo (termo de Michaelis-Menten) está associado ao sistema imunológico estimulado pelas células tumorais, o segundo termo para a inativação das células imunológicas efetoras pelas células tumorais, o terceiro termo corresponde à morte natural das células imunológicas e o quarto termo descreve a quimioterapia agindo nas células imunes. As Eqs. (3.21) e (3.22) representam a taxa de variação do crescimento da população normalizada das células tumorais sensíveis e resistentes, respectivamente. O primeiro termo é a função logística, o segundo termo representa a competição entre células saudáveis e tumorais. O terceiro termo corresponde à morte das células do tumor pelas células imunes efetoras. O termo associado ao agente quimioterápico não aparece na Eq. (3.22). A quimioterapia é representada por Eq. (3.23), sendo Φ a dose de quimioterapia e θ a taxa de absorção dos agentes quimioterápicos. Na tabela 5 apresentamos a descrição e valores dos parâmetros que aparecem no modelo Eq. (3.19)-(3.23).

Tabela 5 – Descrição e valores dos parâmetros utilizados no modelo composto por Eq. (3.19)-(3.23), baseados na referência (36).

Descrição	Parâmetros	Valores
Taxa de crescimento das células saudáveis	ρ_1	0,3 – 1,0
Taxa de crescimento das células imunológicas efetoras	ρ_2	4,5
Taxa de morte das células saudáveis devido as tumorais	α_1	1,5
Taxa de inibição das células imunológicas efetoras pelas tumorais	α_2	0,2
Taxa de morte das células tumorais devido as imunológicas efetoras	α_3	2,5
Parâmetro da quimioterapia	$a_1 = a_2 = a_3$	0,0001
Parâmetro da interação Holling tipo 2	$b_1 = b_2 = b_3$	1
Dose de quimioterapia	Φ	0 – 500
Parâmetro da quimioterapia	θ	0,3
Mortalidade das células imunológicas efetoras	δ_1	0,5
Taxa de mutação	u	0,01 – 0,0001

Fonte: A autora.

3.2.1 Análise de estabilidade

Devido a complexibilidade do sistema não linear que compõem o modelo ao realizar a análise de estabilidade local consideraremos apenas alguns pontos de equilíbrio. Assim representando algumas situações que podem ser relacionadas com esses pontos de equilíbrio e serão explicadas posteriormente ao longo da seção. Vamos analisar os pontos: $P_0 = (0,0,0,0,\tilde{q})$, $P_1 = (\tilde{x},\tilde{y},0,0,\tilde{q})$, $P_2 = (0,0,0,\tilde{z}_r,\tilde{q})$ e $P_3 = (\tilde{x},\tilde{y},\tilde{z}_s,0,\tilde{q})$ e $P_4 = (0,0,\tilde{z}_s,0,\tilde{q})$. No intuito de encontrar os pontos de

equilíbrio, é necessário resolver o sistema para $\dot{x} = 0$, $\dot{y} = 0$, $\dot{z}_s = 0$, $\dot{z}_r = 0$ e $\dot{q} = 0$, ou seja

$$\begin{cases} x \left(\rho_1(1-x) - \alpha_1(z_s + z_r) - \frac{a_1 q}{b_1 + x} \right) = 0, \\ y \left(\frac{\rho_2(z_s + z_r)}{1 + (z_s + z_r)} - \alpha_2(z_s + z_r) - \delta_1 - \frac{a_2 q}{b_2 + y} \right) = 0, \\ z_s \left(1 - (z_s + z_r) - x - \alpha_3 y - uF[q] - \frac{a_3 q}{b_3 + z_s} \right) = 0, \\ z_r [1 - (z_r + z_s)] - x z_r - \alpha_3 y z_r + uF[q] z_s = 0, \\ \phi - \theta q = 0. \end{cases} \quad (3.25)$$

Partindo de Eq.(3.25) obtemos

$$\dot{x} = 0 \Rightarrow \begin{cases} x = 0, \\ -\rho_1 x^2 + x[\rho_1 - \rho_1 b_1 - \alpha_1 b_1(z_s + z_r)] + a_1 q + \rho_1 b_1 = 0, \end{cases}$$

$$\dot{y} = 0 \Rightarrow \begin{cases} y = 0, \\ (y + b_2) \left[\frac{\rho_2(z_s + z_r)}{1 + (z_s + z_r)} - \alpha_2(z_s + z_r) - \delta_1 \right] - \frac{a_2 \Phi}{\theta} = 0, \end{cases}$$

$$\dot{z}_s = 0 \Rightarrow \begin{cases} z_s = 0, \\ z_s = 1 - (z_s + z_r) - x - \alpha_3 y - u - \frac{a_3 q}{b_3 + z_s}, \end{cases}$$

$$\dot{z}_r = 0 \Rightarrow \left\{ z_s^2 + z_s + b_3(2 - u) - u - x - \alpha_3 y - a_3 q = 0, \right.$$

$$\dot{q} = 0 \Rightarrow \left\{ q = \frac{\Phi}{\theta}. \right.$$

Não vamos considerar pontos com valores negativos por se tratar de populações. Para andamento da análise calculamos a matriz Jacobiana para o sistema Eq. (3.25) para um ponto genérico representado por $P = (\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}_s, \tilde{z}_r, \tilde{q})$, obtemos:

$$J(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}_s, \tilde{z}_r, \tilde{q}) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & -\alpha_1 \tilde{x} & -\alpha_1 \tilde{x} & -\frac{a_1 \tilde{x}}{b_1 + \tilde{x}} \\ 0 & j_{22} & j_{23} & j_{24} & -\frac{a_2 \tilde{y}}{b_2 + \tilde{y}} \\ -\tilde{z}_s & -\alpha_3 \tilde{z}_s & j_{33} & -\tilde{z}_s & j_{35} \\ -\tilde{z}_r & -\alpha_3 \tilde{z}_r & -\tilde{z}_r + u & j_{44} & u \tilde{z}_s \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned}
j_{11} &= \rho_1 - 2\rho_1\tilde{x} - \alpha_1(\tilde{z}_s + \tilde{z}_r) - \frac{a_1\tilde{q}}{b_1 + \tilde{x}} + \frac{a_1\tilde{q}\tilde{x}}{(b_1 + \tilde{x})^2}, \\
j_{22} &= \frac{\rho_2(\tilde{z}_s + \tilde{z}_r)}{1 + \tilde{z}_s + \tilde{z}_r} - \alpha_2(\tilde{z}_s + \tilde{z}_r) - \delta_1 - \frac{a_2\tilde{q}}{b_2 + \tilde{y}} + \frac{a_2\tilde{q}\tilde{y}}{(b_2 + \tilde{y})^2}, \\
j_{23} &= \frac{\rho_2\tilde{y}(1 + \tilde{z}_s + \tilde{z}_r) - \rho_2\tilde{y}(\tilde{z}_s + \tilde{z}_r)}{(1 + \tilde{z}_s + \tilde{z}_r)^2} - \alpha_2\tilde{y}, \\
j_{24} &= \frac{\rho_2\tilde{y}(1 + \tilde{z}_s + \tilde{z}_r) - \rho_2\tilde{y}(\tilde{z}_s + \tilde{z}_r)}{(1 + \tilde{z}_s + \tilde{z}_r)^2} - \alpha_2\tilde{y}, \\
j_{33} &= 1 - 2\tilde{z}_s - \tilde{z}_r - \tilde{x} - \alpha_3\tilde{y} - u - \frac{a_3\tilde{q}}{b_3 + \tilde{z}_s} + \frac{a_3\tilde{q}\tilde{z}_s}{(b_3 + \tilde{z}_s)^2}, \\
j_{35} &= -u\tilde{z}_s - \frac{a_3\tilde{z}_s}{b_3 + \tilde{z}_s}, \\
j_{44} &= 1 - 2\tilde{z}_r - \tilde{z}_s - \tilde{x} - \alpha_3\tilde{y}.
\end{aligned}$$

Vamos utilizar a matriz jacobiana calculada aplicando os pontos de equilíbrio para encontrar os autovalores relacionados a cada caso. Verificando o sinal da parte real dos autovalores encontrados para realizar a análise de estabilidade local. Vamos analisar alguns pontos considerando a quimioterapia. Sem a quimioterapia não ocorrerá mutação de células tumorais sensíveis para tumorais resistentes, assim o sistema volta a forma Eq. (3.15) a qual foi apresentação na seção anterior. Utilizando o sistema Eq. (3.25), para a quimioterapia obtemos:

$$q = \frac{\Phi}{\theta}, \quad (3.26)$$

o qual usamos no decorrer dos cálculos.

Para o ponto $P_0 = \left(0, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$, com $x = 0$, $y = 0$, $z_s = 0$ e $z_r = 0$, representa a repressão das células saudáveis, imunológicas, tumorais sensíveis e resistentes. Representa a morte do paciente. A matriz jacobiana utilizada P_0 :

$$J_0 \left(0, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & j_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & j_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & u & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned}
j_{11} &= \rho_1 - \frac{a_1\Phi}{b_1\theta}, \\
j_{22} &= -\delta_1 - \frac{a_2\Phi}{\theta b_2}, \\
j_{33} &= 1 - u - \frac{a_3\Phi}{\theta b_3},
\end{aligned}$$

neste caso os autovalores da matriz jacobiana são obtidos através da diagonal principal,

$$\begin{aligned}\lambda_1^{(0)} &= \rho_1 - \frac{a_1\Phi}{b_1\theta}, \\ \lambda_2^{(0)} &= -\delta_1 - \frac{a_2\Phi}{\theta b_2}, \\ \lambda_3^{(0)} &= 1 - u - \frac{a_3\Phi}{\theta b_3}, \\ \lambda_4^{(0)} &= 1, \\ \lambda_5^{(0)} &= -\theta,\end{aligned}$$

os autovalores $\lambda_2^{(0)}$ e $\lambda_5^{(0)}$ são negativos. Para $\lambda_1^{(0)}$ ser negativo deve seguir a condição $\rho_1 < \frac{a_1\Phi}{b_1\theta}$.

Se $1 < u - \frac{a_3\Phi}{\theta b_3}$, o autovalor $\lambda_3^{(0)}$ tem sinal negativo. E como $\lambda_4^{(0)} > 0$ então P_0 é um ponto de equilíbrio localmente instável.

Para o ponto $P_1 = \left(\tilde{x}, \tilde{y}, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$, com $z_s = 0$ e $z_r = 0$, onde não existem células tumorais, ou seja, representa a supressão do tumor resultando na cura do paciente. Utilizando Eq. (3.25):

$$\rho_1(1 - \tilde{x})(b_1 + \tilde{x}) - a_1q = 0, \quad (3.27)$$

$$-\delta_1(\tilde{y} + b_2) - \frac{a_2\Phi\tilde{y}}{\theta} = 0, \quad (3.28)$$

para as células imunológicas $\tilde{y}_1 = 0$ ou $\tilde{y}_2 = -b_2 - \frac{a_2\Phi}{\delta_1\theta} < 0$, como descartamos valores negativo consideramos apenas o primeiro valor obtido ($\tilde{y} = 0$). Consideramos $u = 0$ neste caso.

Assim ficamos com $P_1 = \left(\tilde{x}, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$, substituindo na matriz jacobiana:

$$J_1 \left(\tilde{x}, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta} \right) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & -\alpha_3\tilde{x} & -\alpha_3\tilde{x} & -\frac{a_1\tilde{x}}{b_1 + \tilde{x}} \\ 0 & -\delta_1 - \frac{a_2\Phi}{b_2\theta} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & j_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 - \tilde{x} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned}j_{11} &= \rho_1 - 2\rho_1\tilde{x} - \frac{a_1\Phi}{\theta(b_1 + \tilde{x})} + \frac{a_1\Phi\tilde{x}}{\theta(b_1 + \tilde{x})^2}, \\ j_{33} &= -\tilde{x} + \frac{a_3\Phi}{\theta b_3}.\end{aligned}$$

Neste caso os autovalores da matriz jacobiana:

$$\lambda_1^{(1)} = \rho_1 - 2\rho_1 x - \frac{a_1 \Phi}{\theta(b_1 + \tilde{x})} + \frac{a_1 \Phi \tilde{x}}{\theta(b_1 + \tilde{x})^2}; \quad (3.29)$$

$$\lambda_2^{(1)} = -\delta_1 - \frac{a_2 \Phi}{b_2 \theta}, \quad (3.30)$$

$$\lambda_3^{(1)} = -\tilde{x} - \frac{a_3 \Phi}{\theta b_3}, \quad (3.31)$$

$$\lambda_4^{(1)} = 1 - \tilde{x}, \quad (3.32)$$

$$\lambda_5^{(1)} = -\theta, \quad (3.33)$$

de Eq. (3.27), encontramos:

$$\tilde{x} = \frac{-\rho_1(1 - b_1) \pm \sqrt{[\rho_1(1 - b_1)]^2 - 4(-\rho_1)(\rho_1 b_1 - a_1 \Phi / \theta)}}{-2\rho_1} \quad (3.34)$$

considerando apenas valores de Φ em que a condição:

$$[\rho_1(1 - b_1)]^2 > (-4)(-\rho_1) \frac{(\rho_1 b_1 - a_1 \Phi)}{\theta},$$

seja satisfeita, então $\tilde{x}$ tenha ao menos um dos resultados sendo valor positivo o qual será o único considerado. Se $\tilde{x} < 1$ então $\lambda_4^{(1)}$ é um autovalor positivo, sendo as condições citadas satisfeitas o ponto de equilíbrio é instável.

Para o ponto $P_2 = \left(0, 0, 0, \tilde{z}_r, \frac{\Phi}{\theta}\right)$, onde as populações de células normais, imunológicas e tumorais sensíveis é nula representando a morte do paciente. A matriz Jacobiana:

$$J_2 \left(0, 0, 0, \tilde{z}_r, \frac{\Phi}{\theta}\right) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & j_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & j_{33} & 0 & 0 \\ -\tilde{z}_r & -\alpha_3 \tilde{z}_r & u - \tilde{z}_r & j_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned} j_{11} &= \rho_1 - \alpha_1 \tilde{z}_r - \frac{a_1 \Phi}{b_1 \theta}, \\ j_{22} &= \frac{\rho_2 \tilde{z}_r}{1 + \tilde{z}_r} - \alpha_2 \tilde{z}_r - \delta_1 - \frac{a_2 \Phi}{b_2 \theta}, \\ j_{33} &= 1 - \tilde{z}_r - u - \frac{a_3 \Phi}{\theta b_3}, \\ j_{44} &= 1 - 2\tilde{z}_r. \end{aligned}$$

Para $\tilde{z}_r$ partindo de Eq. (3.25), a população de células tumorais resistente pode ser $\tilde{z}_r = 0$ ou $\tilde{z}_r = 1$. Para o caso $\tilde{z}_r = 0$ nos leva a $P_0 = \left(0, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$ que já foi analisado. Considerando

$\tilde{z}_r = 1$ ficamos com $P_2 = \left(0, 0, 0, 1, \frac{\Phi}{\theta}\right)$. Os autovalores encontrados:

$$\begin{aligned}\lambda_1^{(2)} &= \rho_1 - \alpha_1 - \frac{a_1\Phi}{b_1\theta}, \\ \lambda_2^{(2)} &= \frac{\rho_2}{2} - \alpha_2 - \delta_1 - \frac{a_2\Phi}{b_2\theta}, \\ \lambda_3^{(2)} &= -u - \frac{a_3\Phi}{b_2\theta}, \\ \lambda_4^{(2)} &= -1, \\ \lambda_5^{(2)} &= -\theta,\end{aligned}$$

os autovalores λ_3 , λ_4 e λ_5 são negativos. Para que λ_1 seja negativo, $\alpha_1 + \frac{a_1\Phi}{b_1\theta} > \rho_1$. Se $\alpha_2 + \delta_1 + \frac{a_2\Phi}{b_2\theta} > \frac{\rho_2}{2}$ então λ_2 será negativo. Se satisfeitas as condições citadas P_2 é um ponto assintoticamente estável.

Para o ponto $P_3 = \left(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}_s, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$, onde $z_r = 0$ ocorre a ausência de células tumorais resistentes. Ainda existem células tumorais sensíveis. Para este caso, a matriz Jacobiana:

$$J_3 \left(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}_s, 0, \frac{\Phi}{\theta} \right) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & -\alpha_1\tilde{x} & -\alpha_1\tilde{x} & -\frac{a_1\tilde{x}}{b_1 + \tilde{x}} \\ 0 & j_{22} & j_{23} & j_{24} & -\frac{a_2\tilde{y}}{b_2 + \tilde{y}} \\ -\tilde{z}_s & -\alpha_3\tilde{z}_s & j_{33} & -\tilde{z}_s & j_{35} \\ 0 & 0 & -u & j_{44} & u\tilde{z}_s \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned}j_{11} &= \rho_1 - 2\rho_1\tilde{x} - \alpha_1\tilde{z}_s - \frac{a_1\Phi/\theta(b_1 + \tilde{x} - a_1\Phi/\theta\tilde{x})}{(b_1 + \tilde{x})^2}, \\ j_{22} &= \frac{\rho_2\tilde{z}_s}{1 + \tilde{z}_s} - \alpha_2\tilde{z}_s - \delta_1 - \frac{a_2\Phi/\theta(b_2 + \tilde{y} - a_2\Phi/\theta\tilde{y})}{(b_2 + \tilde{y})^2}, \\ j_{23} &= \frac{\rho_2\tilde{y}(1 - \tilde{z}_s) - \rho_2\tilde{y}\tilde{z}_s}{(1 - \tilde{z}_s)^2} - \alpha_2\tilde{y}, \\ j_{24} &= \frac{\rho_2\tilde{y}(1 - \tilde{z}_s) - \rho_2\tilde{y}\tilde{z}_s}{(1 - \tilde{z}_s)^2} - \alpha_2\tilde{y}, \\ j_{33} &= 1 - 2\tilde{z}_s - \tilde{x} - \alpha_3\tilde{y} + \frac{a_3\Phi/\theta(b_3 + \tilde{z}_s) - a_3\Phi/\theta\tilde{z}_s}{(b_3 + \tilde{z}_s)^2}, \\ j_{35} &= -u\tilde{z}_s - \frac{a_3\tilde{z}_s}{b_3 + \tilde{z}_s}, \\ j_{44} &= 1 - \tilde{z}_s - \tilde{x} - \alpha_3\tilde{y},\end{aligned}$$

Utilizando Eq. (3.25) para $\tilde{z}_s$ encontramos neste caso $u\tilde{z}_s = 0$. Se considerarmos $u \neq 0$ então $\tilde{z}_s = 0$, assim $P_3 = \left(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}_s, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right) = P \left(\tilde{x}, \tilde{y}, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$. Como descartamos populações negativas $P_3 = \left(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}_s, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right) = P_1 \left(\tilde{x}, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$ o qual já analisamos anteriormente.

Para o ponto $P_4 = \left(0, 0, \tilde{z}_s, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$, representa a ausência das células saudáveis, imunológicas e tumorais resistentes. Para $\tilde{z}_s$ partindo da Eq. (3.25), se $u \neq 0$ então $\tilde{z}_s = 0$ o que nos leva a $P_4 \left(0, 0, 0, \tilde{z}_r, \frac{\Phi}{\theta}\right) = P_0 \left(0, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$ que já foi analisado. Se $u = 0$ obtemos para $\tilde{z}_s$:

$$(1 - \tilde{z})(b_3 + \tilde{z}) - \frac{a_3\Phi}{\theta} = 0,$$

levando a:

$$\begin{aligned}\tilde{z}_s &= \frac{-(1 - b_3) \pm \sqrt{\Delta}}{-2}, \\ \Delta &= (1 - b_3)^2 - 4(-1) \left(b_3 - \frac{a_3\Phi}{\theta}\right)\end{aligned}$$

considerando apenas $\Delta > 0$, e que ao menos um dos resultados seja positivo com $\tilde{z}_s > 0$. A matriz Jacobiana para o ponto P_4 :

$$J_4(\tilde{x}, \tilde{y}, 0, \tilde{z}_r, \tilde{q}) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & j_{22} & 0 & 0 & 0 \\ -\tilde{z}_s & -\alpha_3\tilde{z}_s & j_{33} & -\tilde{z}_s & \frac{a_3\tilde{z}_s}{b_3 + \tilde{z}_s} \\ -\tilde{z}_s & -\alpha_3\tilde{z}_s & 0 & j_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned}j_{11} &= \rho_1 - \alpha_1\tilde{z}_s - \frac{a_1\Phi}{b_1\theta}, \\ j_{22} &= \frac{\rho_2\tilde{z}_s}{\tilde{z}_s + 1} - \alpha_2\tilde{z}_s - \delta_1 - \frac{a_2\Phi}{b_2\theta}, \\ j_{33} &= 1 - 2\tilde{z}_s - \frac{a_3\Phi}{(b_3 + \tilde{z}_s)\theta} + \frac{a_3\Phi\tilde{z}_s}{\theta(b_3 + \tilde{z}_s)^2}, \\ j_{44} &= 1 - \tilde{z}_s.\end{aligned}$$

os autovalores obtidos da matriz Jacobina para $P_4 = \left(0, 0, \tilde{z}_s, 0, \frac{\Phi}{\theta}\right)$ são:

$$\lambda_1 = \rho_1 - \alpha_1\tilde{z}_s - \frac{a_1\Phi}{b_1\theta}, \quad (3.35)$$

$$\lambda_2 = \frac{\rho_2\tilde{z}_s}{\tilde{z}_s + 1} - \alpha_2\tilde{z}_s - \delta_1 - \frac{a_2\Phi}{b_2\theta}, \quad (3.36)$$

$$\lambda_3 = 1 - 2\tilde{z}_s - \frac{a_3\Phi}{(b_3 + \tilde{z}_s)\theta} + \frac{a_3\Phi\tilde{z}_s}{\theta(b_3 + \tilde{z}_s)^2} \quad (3.37)$$

$$\lambda_4 = 1 - \tilde{z}_s, \quad (3.38)$$

$$\lambda_5 = -\theta, \quad (3.39)$$

observamos que o autovalor λ_5 é negativo, vamos analisar os outros autovalores. Considerando $\tilde{z}_s > 0$, ou seja, não negativo e também se $\tilde{z}_s < 1$ for satisfeita então λ_4 tem valor positivo. Se essas condições forem seguidas P_4 é um ponto de equilíbrio instável.

Nos próximos capítulos abordaremos o modelo com resistência aos medicamentos com a introdução de operadores do cálculo não usual e apresentamos algumas análises de como os operadores considerados podem mudar comportamento do modelo. E em seguida abordamos um modelo matemático para crescimento tumoral considerando a quimioimunoterapia como tratamento.

4 SISTEMA TUMOR-IMUNE FRACIONÁRIO COM RESISTÊNCIA ÀS DROGAS

Neste trabalho utilizamos formulações do cálculo fracionário. Neste capítulo, investigamos um modelo fracionário para o crescimento tumoral. Desta forma, introduzimos no modelo Eqs. (3.19)-(3.23), um operador fracionário e analisamos sua influência na dinâmica do crescimento tumoral. Começamos esse capítulo apresentando uma breve seção com definições e conceitos do cálculo fracionário. Em seguida, apresentamos o modelo tumor-imune fracionário. Consideramos a quimioterapia como tratamento do cancer no modelo com formulação fracionária. Analisamos o modelo para o tratamento contínuo de agentes quimioterápicos. Além disso, consideramos a resistência aos medicamentos devido à quimioterapia. Em seguida, apresentamos análises por meio de simulações computacionais. Mostramos que alguns componentes do modelo podem mudar a dinâmica do crescimento tumoral, como a quimioterapia, por meio da dose de injeção, e a resistência aos medicamentos, considerando a taxa de mutação. Foram considerados diferentes valores para ordem do operador fracionário e como isso pode mudar o comportamento descrito pelo modelo matemático.

4.1 CÁLCULO FRACIONÁRIO

Existem registros antigos do cálculo de ordem fracionária. Registros que datam desde meados de 1695 (105). Isso coincide com o início do cálculo usual ou padrão. Nas últimas décadas, trabalhos utilizando o cálculo fracionário aumentaram. Segundo Machado et al. (107), houve uma explosão nas atividades de pesquisa sobre a aplicação do cálculo fracionário, isso em diversas áreas. Campos científicos que vão desde fenômenos relatados na física, bem como em estudos sobre finanças e economia.

Modelos matemáticos fracionários estão sendo amplamente estudados e encontrados na literatura. Oud et al. (108) apresentaram um modelo epidêmico fracionário considerando a quarentena, isolamento e impactos ambientais no estudo da dinâmica da doença COVID-19. Utilizaram o operador de Caputo para a construção do modelo. Ajustaram o modelo para casos do Paquistão, localizado na Ásia. Gabrick et al. (109) investigaram a dinâmica transitória da equação de Fisher sob difusão não linear, utilizando o cálculo fracionário. Pinto et al. (110) introduziram um operador fracionário em um modelo para transmissão de malária. Eles analisaram numericamente o modelo e sugerem que o modelo fracionário é epidemiologicamente bem formulado. Traore e Sene (112) estudaram um modelo fracionário de crescimento econômico. As soluções obtidas foram representadas graficamente e interpretadas utilizando fundamentos matemáticos da economia. Modelos para crescimento tumoral também foram estudados utilizando operadores fracionários.

Para aplicação do cálculo fracionário, são utilizadas algumas generalizações do cálculo usual. Por exemplo, de funções que conhecemos e utilizamos do cálculo usual. Desta forma, apresentamos algumas das funções utilizadas no cálculo fracionário. Iniciando com uma função introduzida por Euler em 1730, denominada função Gamma. Esta função é fundamental no cálculo fracionário. Sua definição é dada por (82):

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt, \quad (4.1)$$

a qual converge para todo z pertencente ao conjunto dos complexos, com $Re(z) > 0$. Esta é a generalização do fatorial, o qual conhecemos no cálculo usual como $n!$. Seguindo, com a generalização da função exponencial, denominada função de Mittag-Leffler (82). Esta é dada por:

$$E_{\alpha}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)}, \quad (4.2)$$

esta é sua generalização para um parâmetro. Também temos sua generalização para dois e três parâmetros. A penúltima é muito importante, definida:

$$E_{\alpha\beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)}, \quad (4.3)$$

a partir dela podemos obter funções trigonométricas, hiperbólicas, entre outras. Assim atribuindo valores aos parâmetros da função de Mittag-Leffler, encontramos funções interessantes de serem trabalhadas. Operador fracionária de Caputo. Vamos ver agora a definição de Caputo. Dependendo do problema abordado, escolhemos a opção que deixe o problema mais simples. Temos problemas na física onde a utilização dessa definição é útil. A derivada de Caputo é:

$$D^{\alpha}(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{1}{(t-t')^{\alpha}} \frac{df}{dt'} dt', \quad (4.4)$$

sendo $\Gamma()$ é a Função Gamma. Em seguida apresentamos um modelo matemático de crescimento tumoral, onde introduzimos o operador fracionário de Caputo. Analisamos como esse operador pode modificar a dinâmica do crescimento tumoral.

4.2 O MODELO MATEMÁTICO FRACIONÁRIO

Propomos um modelo tumor-imune fracionário para a descrição de alguns aspectos da interação das populações de células (37). Consideramos as interações que ocorrem em um compartimento do tumor (36). São consideradas as interações entre as populações de células normais, imunológicas efetoras e cancerígenas. Introduzimos no modelo a quimioterapia como tratamento. Devido aos agentes quimioterápicos, as células cancerígenas podem sofrer mutação,

o que ocasiona a resistência ao tratamento. Então o modelo é composto por duas equações para população de células cancerígenas (118). Introduzimos um operador fracionário no modelo Eq. (3.19-3.23) apresentado no capítulo anterior. Utilizamos o operador de Caputo:

$$D^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{1}{(t-t')^\alpha} \frac{df}{dt'} dt', \quad (4.5)$$

onde $\alpha()$ é a função Gamma e $\alpha \in [0,1]$. O modelo normalizado, para descrição desse sistema é dado sistema de cinco equações diferenciais:

$$D^\alpha x = \rho_1 x(1-x) - \alpha_1 x(z_s + z_r) - \frac{a_1 x q}{b_1 + x}, \quad (4.6)$$

$$D^\alpha y = \frac{\rho_2 y(z_s + z_r)}{1 + (z_s + z_r)} - \alpha_2 y(z_s + z_r) - \delta_1 y - \frac{a_2 y q}{b_2 + y}, \quad (4.7)$$

$$D^\alpha z_s = z_s[1 - (z_s + z_r)] - x z_s - \alpha_3 y z_s - u F(q) z_s - \frac{a_3 z_s q}{b_3 + z_s}, \quad (4.8)$$

$$D^\alpha z_r = z_r[1 - (z_r + z_s)] - x z_r - \alpha_3 y z_r + u F(q) z_s, \quad (4.9)$$

$$D^\alpha q = \Phi - \theta q, \quad (4.10)$$

onde x , y , z_s e z_r são a população normalizada de células normais e imunológicas efetoras, cancerígenas sensíveis e cancerígenas resistentes, respectivamente. A concentração do agente quimioterápico é definida por q . A derivada fracionária utilizada foi a de Caputo, denotada por D^α . E a função $F(q)$ é definida como:

$$F(q) = \begin{cases} 0, & q \leq 0, \\ 1, & q > 0. \end{cases} \quad (4.11)$$

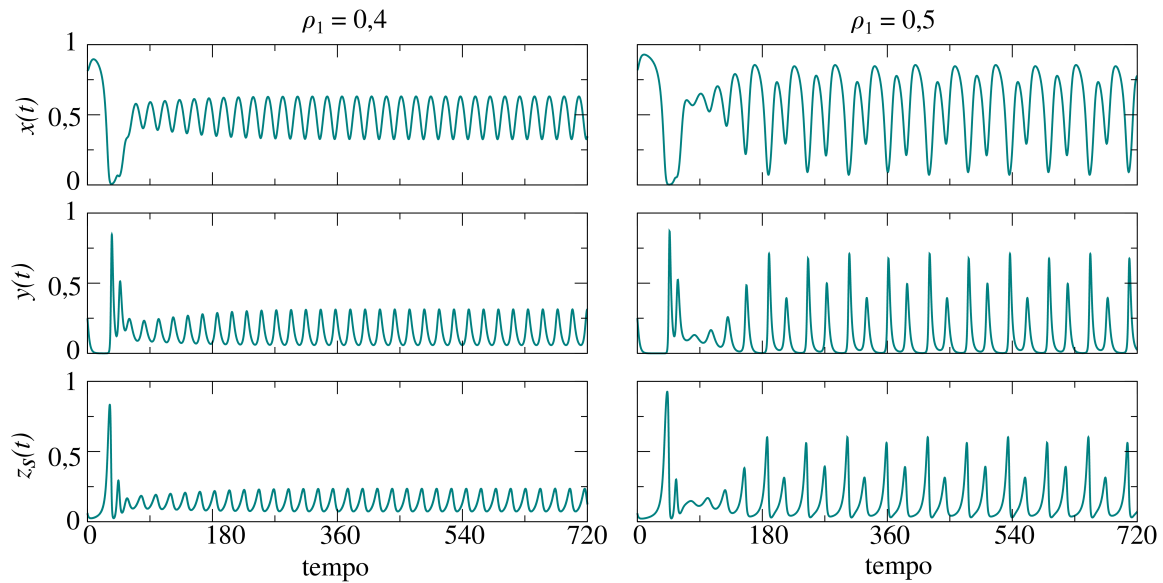
Os parâmetros utilizados para as taxas de crescimento das populações normalizadas das células normais é representado por ρ_1 , para as células imunológicas efetoras ρ_2 . Mortalidade natural das células imunológicas efetoras é representada por δ_1 . São consideradas taxas de morte devido a interação com outras populações de células, como a morte da células normais pelas tumorais α_1 , morte das células imunológicas efetoras pelas tumorais α_2 , morte das células tumorais devido as imunológicas efetoras α_3 . Para os parâmetros relacionados a predação da quimioterapia agindo nas células, temos para as células normais a_1 , imunológicas efetoras a_2 e cancerígenas sensíveis a_3 . Os parâmetro da interação Holling tipo 2, onde a quimioterapia não causa dano a célula em sua interação temos em relação as células normais b_1 , imunológicas efetoras b_2 e cancerígenas sensíveis b_3 , taxa de absorção da quimioterapia θ . Os parâmetros utilizados, baseados na literatura (36), também estão descritos na Tabela 5, com seus respectivos valores.

4.3 MODELO FRACIONÁRIO SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Iniciamos as simulações para o modelo matemático fracionário, com a evolução temporal para as populações normalizadas das células normais, imunológicas e cancerígenas sensíveis.

Utilizamos $\Phi = 0$ no modelo, ou seja, sem injeção de agentes quimioterápicos. Isso para o caso não fracionário, com $\alpha = 1$. Analisamos o parâmetro ρ_1 para dois diferentes valores. Consideramos 720 dias para o tempo de sobrevida. Na Figura 13, apresentamos a evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ para $\Phi = 0$ e $\alpha = 1$. Consideramos $\rho_1 = 0,4$ e $\rho_1 = 0,5$ em (a) e (b), respectivamente.

Figura 13 – Evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ para $\Phi = 0$ e $\alpha = 1$. Consideramos $\rho_1 = 0,4$ e $\rho_1 = 0,5$ em (a) e (b), respectivamente.



Fonte: A autora.

Observamos na Fig. 13(a) para $\rho_1 = 0,4$, que após um período, ocorre um comportamento oscilatório periódico. No entanto, na Fig. 13(b) para $\rho_1 = 0,5$, observamos um comportamento não periódico para a população normalizada de células. Portanto, dependendo dos valores de parâmetros utilizados, é possível ver um comportamento não periódico.

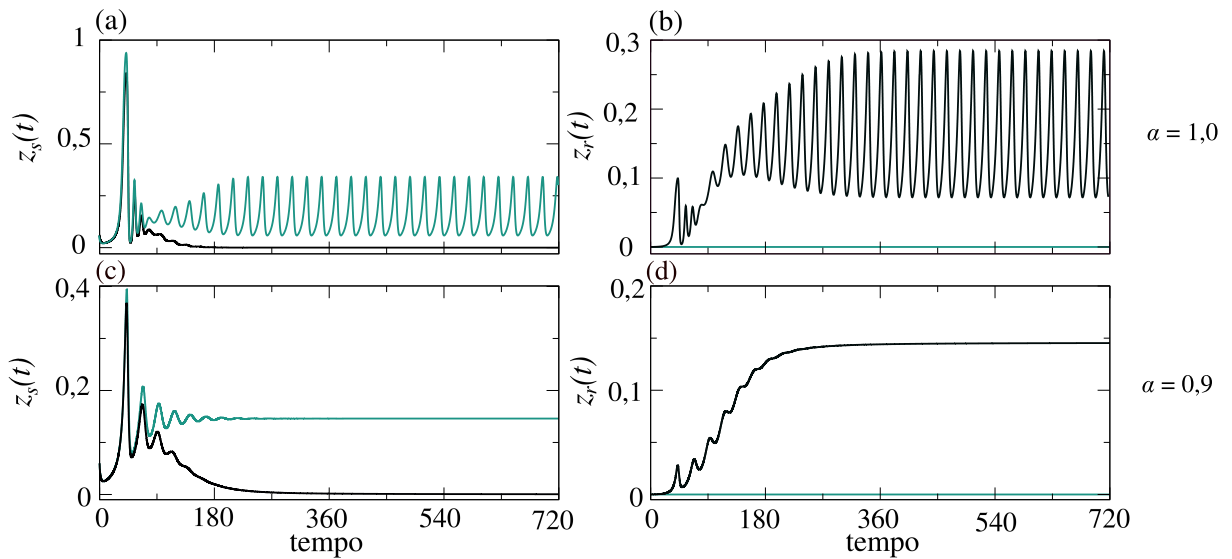
4.4 MODELO FRACIONÁRIO COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Os medicamentos quimioterápicos são muito utilizados para o tratamento de muitos tipos de câncer. Na literatura, encontramos modelos matemáticos que consideram o tratamento de quimioterapia com infusão contínua. Hassan e Al-Saedi (119) utilizam um modelo matemático para descrever a interação entre a densidade tumoral e a concentração do fármaco, por meio de infusão contínua de quimioterapia.

Em nosso modelo, consideramos o tratamento quimioterápico contínuo. Encontramos a população normalizada das células cancerígenas sensíveis e a população normalizada das células cancerígenas resistentes em função do tempo. Foram utilizados para infusão de quimioterapia

$\Phi = 150$ e para a taxa de crescimento das células normais $\rho_1 = 0,5$. A Figura 14 mostra a evolução temporal das populações normalizadas das células cancerígenas sensíveis (z_s) e cancerígenas resistentes (z_r). Comparamos os resultados obtidos para a ordem da derivada sendo inteira com $\alpha = 1,0$ na Fig. 14(a) e Fig. 14(b). E também com a ordem não inteira, onde consideramos $\alpha = 0,9$ na Fig. 14(c) e Fig. 14(d). Além disso, consideramos dois valores para a taxa de mutação, sendo $u = 0$ para linha verde, onde não temos a taxa de mutação, e $u = 10^{-3}$ para linha preta, ou seja, comparamos o modelo com e sem mutação genética u nas células cancerígenas.

Figura 14 – Evolução temporal de $z_s(t)$ e $z_r(t)$ para $\Phi = 150$, $\rho_1 = 0,5$, $u = 0$ (linha verde) e $u = 10^{-3}$ (linha preta). Consideramos $\alpha = 1$ em (a) e (b), $\alpha = 0,9$ em (c) e (d).



Fonte: A autora.

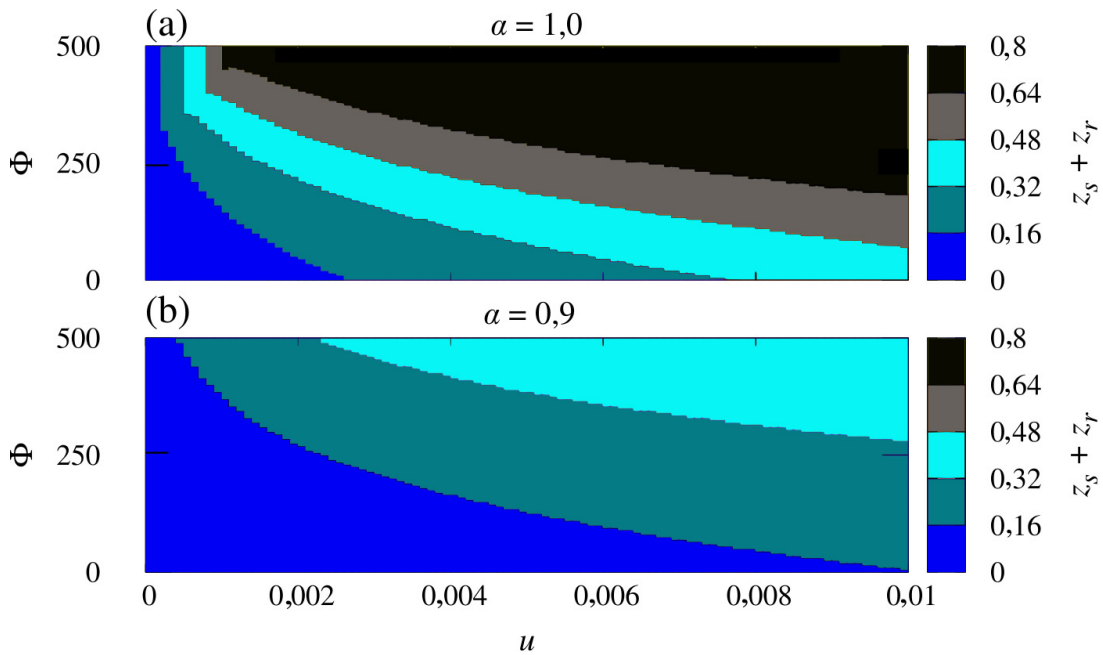
Na Figura 14(a), mostramos a evolução temporal de $z_s(t)$ para $\alpha = 1,0$. Quando não há a taxa de mutação (linha verde), observamos que após um período de tempo, $z_s(t)$ exibe um comportamento oscilatório. Se há taxa de mutação e, consequentemente, resistência aos medicamentos (linha preta), além das células cancerígenas sensíveis serem mortas pelos agentes quimioterápicos, também ocorre o aumento das células cancerígenas resistentes. Com isso, a população de $z_s(t)$ é suprimida, indo a zero. Na Fig. 14(c), temos o resultado para a ordem da derivada não inteira $\alpha = 0,9$. Observamos que há uma mudança no comportamento em comparação com a Fig. 14(a), principalmente onde $u = 0$ (linha verde), onde após um período de tempo, a população normalizada das células cancerígenas sensíveis tende a ser constante.

Para a evolução temporal de $z_r(t)$, na Figura 14 em (b) e (d), utilizamos $\Phi = 150$ e $\rho_1 = 0,5$. Comparamos o comportamento para a ordem inteira da derivada $\alpha = 1$. Na Fig. 14(b) e não inteira para $\alpha = 0,9$ em (d). Consideramos a taxa de mutação $u = 0$ (linha verde) e $u = 10^{-3}$ (linha preta). Observamos que, quando $u = 0$ (linha verde), a população das células cancerígenas resistentes permanece igual a zero na Fig. 14(b) e Fig. 14(d), para ordem de derivada inteira e a não inteira, isso devido a não haver a resistência aos medicamentos, ou seja, com $u = 0$,

não existe mutação das células cancerígenas sensíveis para as células cancerígenas resistentes. Na Fig. 14(b), para $u = 10^{-3}$ (linha preta), observamos que após um período de tempo um comportamento periódico oscilatório, para a ordem de derivada inteira. Na Fig. 14(d), para $u = 10^{-3}$, após um período de tempo, a população de células cancerígenas resistentes tende a um comportamento constante. Nossos resultados mostram como a taxa de mutação muda o comportamento das populações de células consideradas. Bem como a ordem α do operador fracionário pode modificar o comportamento dessas populações de células cancerígenas.

Analizamos o espaço de parâmetros para $\Phi \times u$ para $\rho_1 = 0.5$. Utilizamos na simulação o intervalo 0-500 para dose de quimioterapia (Φ) e o intervalo 0 – 0,01 para taxa de mutação (u). Nas Figuras 15(a) e 15(b) consideramos, respectivamente, $\alpha = 1$ e $\alpha = 0.9$. A barra colorida representa o valor máximo de câncer ($z_s + z_r$) no intervalo de tempo entre 0 e 720 dias. A melhor situação é a região azul, na qual $z_s + z_r < 0,16$. Sendo a região preta onde os valores de $z_s + z_r$ são maiores que 0,64, que seria a pior situação.

Figura 15 – Espaço de parâmetros $\Phi \times u$ com $\rho_1 = 0,5$ para (a) $\alpha = 1,0$ e (b) $\alpha = 0,9$. A barra colorida indica o valor máximo de $z_s + z_r$ em um intervalo de tempo.

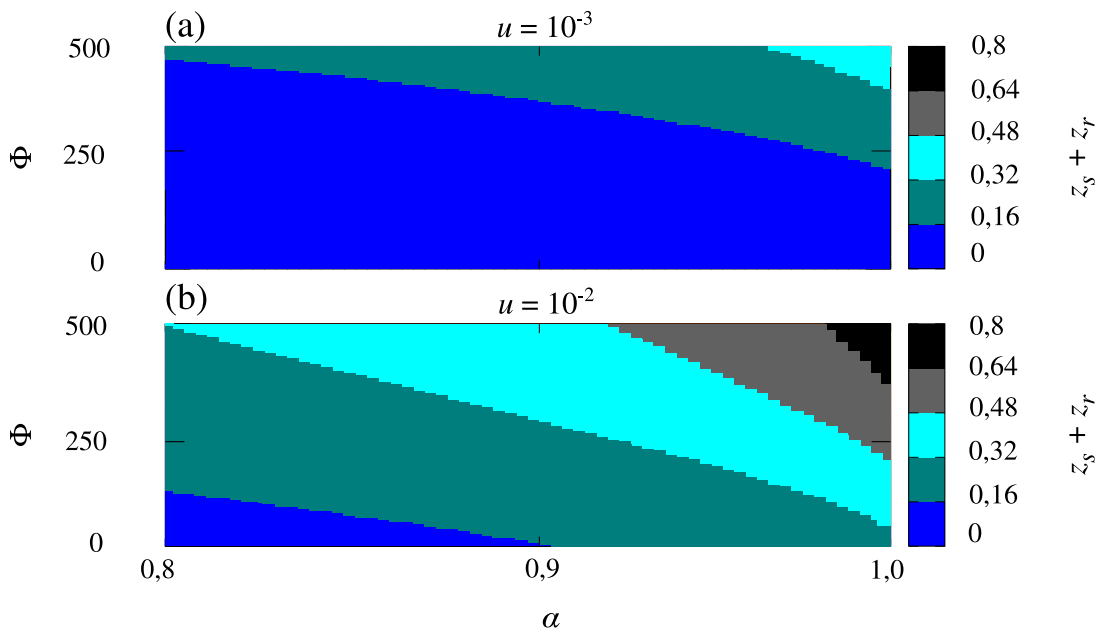


Fonte: A autora.

A Figura 15(a) mostra uma grande região preta e uma pequena região azul, aumentando u observamos que os valores do câncer máximo também aumentam. Mesmo aumentando Φ , quando temos altos valores de u , as regiões com altos valores de $z_s + z_r$ aparecem devido à resistência aos medicamentos. Com baixos valores de u e altos valores de Φ , observamos uma região com baixos valores de câncer máximo. Utilizamos $\alpha = 1,0$ na Fig 15(a), diminuimos o valor de α em Fig. 15(b) para $\alpha = 0,9$. Observamos que não há regiões pretas e cinzas na Fig. 15 (b). Para $\alpha = 1,0$ temos mais regiões com maior valor de $z_s + z_r$. Utilizando $\alpha = 0,9$, podemos observar um aumento na área azul, menor valor de $z_s + z_r$ e o desaparecimento das áreas preta e cinza.

Calculamos o espaço de parâmetros $\Phi \times \alpha$ para $\rho_1 = 0,5$, como mostrado na Fig. 16. A barra colorida indica os valores de câncer máximo ($z_s + z_r$) no intervalo de tempo entre 0 e 720 dias. Em Fig.16(a) e Fig.16(b), consideramos $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, respectivamente. A melhor situação ocorre na região azul, onde o câncer máximo tem o menor valor. Do contrário, para região preta temos o pior cenário com o maior valor de câncer máximo. Como ocorre na Fig.15, mostrada anteriormente.

Figura 16 – Espaço de parâmetros $\Phi \times \alpha$ com $\rho_1 = 0,5$ para (a) $u = 10^{-3}$ e (b) $u = 10^{-2}$. A barra colorida indica o valor máximo de $z_s + z_r$ em um intervalo de tempo.



Fonte: A autora.

Na Fig. 16(a), é atribuído um valor menor para a taxa de mutação ($u = 10^{-3}$) que na Fig. 16(b). Observamos uma grande área azul, uma faixa de área verde e uma pequena porção azul-claro. Na Fig. 16(b), aumentando $u = 10^{-3}$ para $u = 10^{-2}$, a região azul diminui drasticamente e a região preta aparece para valores maiores de Φ . Isso ocorre devido à resistência aos medicamentos, com uma taxa de mutação maior, mais células cancerígenas sensíveis ao tratamento se transformam em células cancerígenas resistentes, assim o tratamento não afetando essas células e aumentando o valor de câncer máximo ($z_s + z_r$). Devido à taxa de mutação atribuída ter um valor mais baixo na Fig. 16(a), notamos uma situação com menores valores de câncer máximo, isso resulta do fato das células cancerígenas sensíveis ao tratamento sofrerem uma menor taxa de mutação. É perceptível que para os valores mais altos de ϕ e α o valor de $z_s + z_r$ é maior tanto na Fig. 16(a), quanto na Fig. 16(b). Desta forma, verificamos que $z_s + z_r$ depende não apenas de Φ e u , mas também da ordem do operador α .

No próximo capítulo, analisaremos um modelo matemático com resistência às drogas com a introdução de um operador fractal. Veremos como pode ser feita sua análise numérica. Mostraremos as simulações feitas para o modelo e também como a ordem desse operador pode mudar o comportamento do sistema.

5 SISTEMA TUMOR-IMUNE FRACTAL COM RESISTÊNCIA ÀS DROGAS

Neste capítulo, analisamos um modelo para crescimento tumoral, mas utilizando uma abordagem através do cálculo fractal. Apresentaremos os resultados obtidos introduzindo um operador fractal no modelo matemático com resistência aos medicamentos, devido à quimioterapia. Começamos com uma seção sobre conceitos e formulações do cálculo fractal. Em seguida, apresentamos o modelo. Fizemos análises considerando diferentes protocolos para quimioterapia, e levando em conta que a dosagem e o momento da administração dos medicamentos são importantes para otimizar e garantir a eficácia do tratamento (101).

5.1 CÁLCULO FRACTAL

O cálculo fractal, também denominado cálculo F^α , é uma extensão do cálculo padrão. Souza et al. (113) estudaram o comportamento eletrofísico dos neurônios, propondo uma extensão fractal do modelo Adaptive Exponential Integrate-and-Fire (Adex). Liang et al. (114) introduziram um operador de derivada fractal na equação de difusão. Isso como uma forma de modelar a difusão anômala, medida por meio de ressonância magnética e aplicada à análise de tecidos biológicos. Aplicando o modelo para a caracterização da difusão em amostras fixas do cérebro de camundongos. Cai et al. (115) utilizam um operador de derivada fractal para modelagem do comportamento viscoelástico. Eles apresentam modelos fractais de Maxwell e Kelvin para obter módulo de fluência e a complacência de relaxação.

As ferramentas do cálculo diferencial e integral clássico são inadequadas para tratar problemas, como por exemplo, dinâmica em fractais (116). Abordagens foram desenvolvidas para analisar diferentes aspectos envolvendo esses problemas. Bem como, neste sentido, o cálculo fracionário é utilizado também. Porém, os operadores no cálculo fracionário são não locais. Além disso, uma abordagem com o cálculo fractal vem sendo estudada. Uma das suas vantagens é, devido à derivada fractal ser local, assim não viola a causalidade (117). Envolvendo definições de derivadas e integrais de ordem $\alpha \in (0,1]$, abordagem com definição de derivada com o limite de um quociente e semelhante à de Riemann para integrais. Essas características podem ser vantajosas para as análises, sendo possível usar técnicas utilizadas no cálculo padrão. A derivada fractal ou derivada de Hausdorff é definida

$$\frac{df}{dt^\alpha} = \lim_{t_1 \rightarrow t} \frac{f(t_1) - f(t)}{t_1^\alpha - t^\alpha}, \quad (5.1)$$

sua conexão com a derivada padrão, é obtida utilizando a regra da cadeia (111)

$$\frac{df}{dt^\alpha} = \frac{df}{dt} \frac{dt}{dt^\alpha} \quad (5.2)$$

$$\frac{df}{dt^\alpha} = \frac{1}{\alpha} t^{1-\alpha} \frac{df}{dt} \quad (5.3)$$

reescrevendo, para um problema de valor inicial, onde

$$\frac{df}{dt^\alpha} = u(t, f(t)), \quad (5.4)$$

$$f(0) = f_0, \quad (5.5)$$

temos

$$\frac{df}{dt} = \alpha t^{\alpha-1} u(t, f(t)), \quad (5.6)$$

$$f(0) = f_0, \quad (5.7)$$

e podemos utilizar técnicas do cálculo padrão. Vamos utilizar em nosso modelo um operador fractal definido acima para as análises. Devido a isso, utilizamos o método de Runge-Kutta de quarta ordem para nossas análises.

5.2 O MODELO MATEMÁTICO FRACTAL

Para o modelo matemático com resistência aos medicamentos, introduzimos um operador fractal. Analisamos como esse operador pode mudar a dinâmica do crescimento tumoral (38). Além disso, estudamos no modelo diferentes protocolos, assim como diferentes dosagens no tratamento quimioterápico e consideramos a resistência aos agentes quimioterápicos. Resistência aos medicamentos tem sido um desafio no tratamento quimioterápico. Na literatura, encontramos estudos focados na superação da resistência ao tratamento. Nas simulações, foram analisados três protocolos. Para cada protocolo, foram analisados quatro diferentes valores para a dose de quimioterápicos Φ . Para isso, utilizamos o sistema de cinco equações diferenciais ordinárias, como segue:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma t^{\gamma-1} \left[\rho_1 x(1-x) - \alpha_1 x(z_s + z_r) - \frac{a_1 x q}{b_1 + x} \right], \quad (5.8)$$

$$\frac{dy}{dt} = \gamma t^{\gamma-1} \left[\frac{\rho_2 y(z_s + z_r)}{1 + (z_s + z_r)} - \alpha_2 y(z_s + z_r) - \delta_1 y - \frac{a_2 y q}{b_2 + y} \right], \quad (5.9)$$

$$\frac{dz_s}{dt} = \gamma t^{\gamma-1} \left\{ z_s[1 - (z_s + z_r)] - x z_s - \alpha_3 y z_s - u F(q) z_s - \frac{a_3 z_s q}{b_3 + z_s} \right\}, \quad (5.10)$$

$$\frac{dz_r}{dt} = \gamma t^{\gamma-1} \{ z_r[1 - (z_r + z_s)] - x z_r - \alpha_3 y z_r + u F(q) z_s \}, \quad (5.11)$$

$$\frac{dq}{dt} = \gamma t^{\gamma-1} (\Phi - \theta q), \quad (5.12)$$

onde temos para as populações normalizadas de células normais x , imunológicas y , cancerígenas sensíveis z_s e resistentes z_r . Para a quimioterapia representada por q , temos

$$F(q) = \begin{cases} 0, & q \leq 0, \\ 1, & q > 0. \end{cases} \quad (5.13)$$

Isso significa que, quando existe o tratamento de quimioterapia, $F(q)$ é igual a um. Do contrário, sem a quimioterapia, $F(q)$ é nulo. O operador fractal introduzido no modelo, conhecido como a derivada de Hausdorff, é dado por

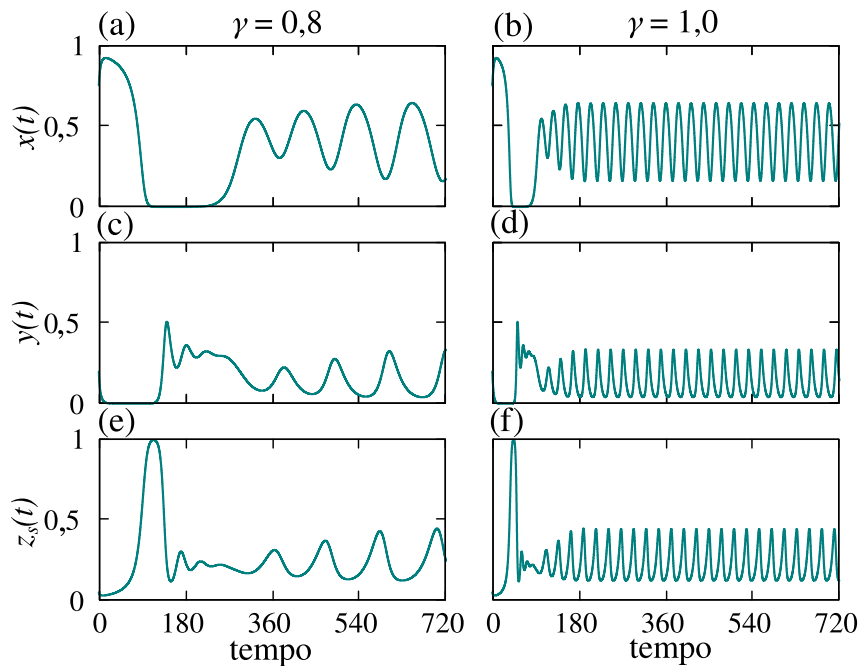
$$\frac{df}{dt^\gamma} = \frac{1}{\gamma} t^{1-\gamma} \frac{df}{dt}, \quad (5.14)$$

onde γ é a ordem do operador fractal.

5.3 MODELO FRACTAL SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Nas simulações, para o modelo matemático, consideramos inicialmente $q = 0$, ou seja, sem os agentes quimioterápicos. Na Figura 17 mostramos a evolução temporal para as células normais ($x(t)$), imunológicas ($y(t)$) e cancerígenas sensíveis ($z_s(t)$) com $\gamma = 1$ em (a), (c) e (e) e $\gamma = 0,8$ em (b), (d) e (f). Como $q = 0$, por consequência disso, não ocorrem mutações devido ao tratamento e $z_r = 0$. Para a ordem do operador fractal $\gamma = 1$ obtemos o modelo não-fractal. Consideramos para as simulações um período de tempo de 720 dias e $\gamma = 0,8$ (fractal).

Figura 17 – Evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ para $\Phi = 0$ (sem agentes quimioterápicos). Utilizamos $\rho_1 = 0,6$. Para $\gamma = 0,8$ em (a), (c) e (e), $\gamma = 1,0$ em (b), (d) e (f).



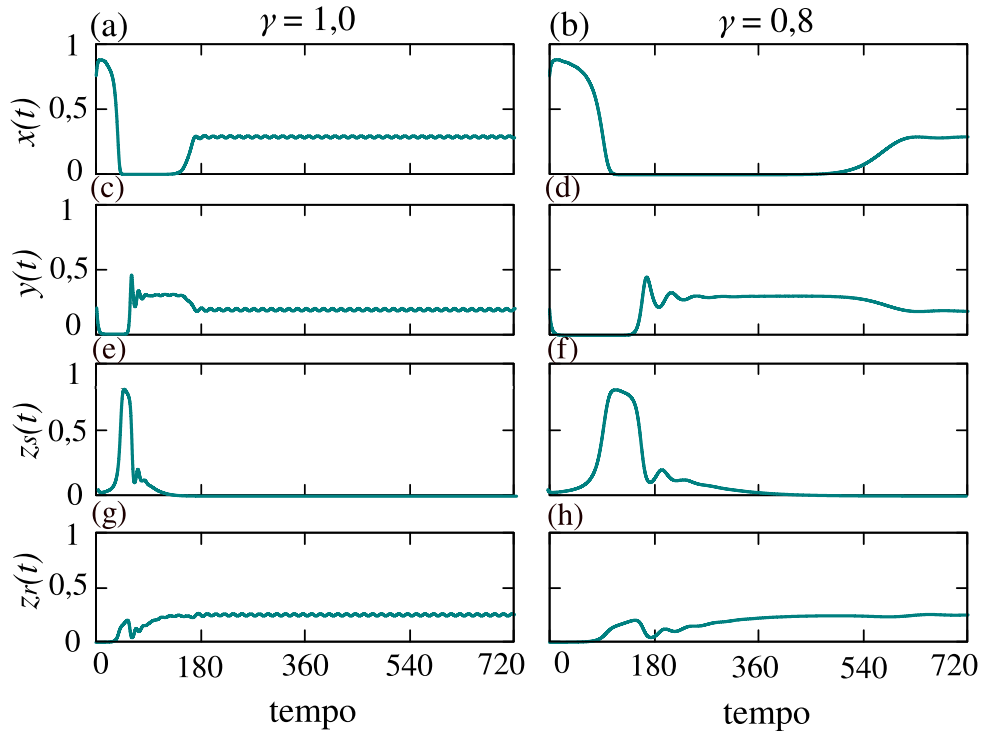
Fonte: A autora.

Observamos que, ao diminuir o valor da ordem fractal γ , temos como consequência a frequência das oscilações diminuindo. Na Fig. 17(a) ocorre um aumento do tempo em que a população de células normais vai a zero, isso devido ao crescimento das células cancerígenas. O valor mais alto de z_s na Fig.17(c) ocorre em um valor de tempo maior em comparação com a Fig.17(f). Portanto, a mudança do valor da ordem fractal γ ocasiona mudanças na evolução temporal para as células normais, imunológicas e cancerígenas sensíveis, considerando o modelo sem o tratamento quimioterápico.

5.4 MODELO FRACTAL COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Analizamos o modelo com infusão contínua de agentes quimioterápicos. Utilizamos $\Phi = 250$ nas simulações para encontrar a evolução temporal das células normais ($x(t)$), imunológicas ($y(t)$), cancerígenas sensíveis ($z_s(t)$) e cancerígenas resistentes ($z_r(t)$). Na Figura 18, apresentamos a evolução temporal em 720 dias, das populações normalizadas de ($x(t)$), ($y(t)$), ($z_s(t)$) e ($z_r(t)$) para $\gamma = 1,0$ em (a), (c), (e) e (g), $\gamma = 0,8$ em (b), (d), (f) e (h).

Figura 18 – Evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z_s(t)$ e $z_r(t)$. Utilizamos para $\Phi = 150$ (com injeção de agentes quimioterápicos), $\rho_1 = 0,6$ e $u = 0,01$. Para $\gamma = 1,0$ em (a), (c), (e) e (g), e $\gamma = 0,8$ em (b), (d), (f) e (h).



Fonte: A autora.

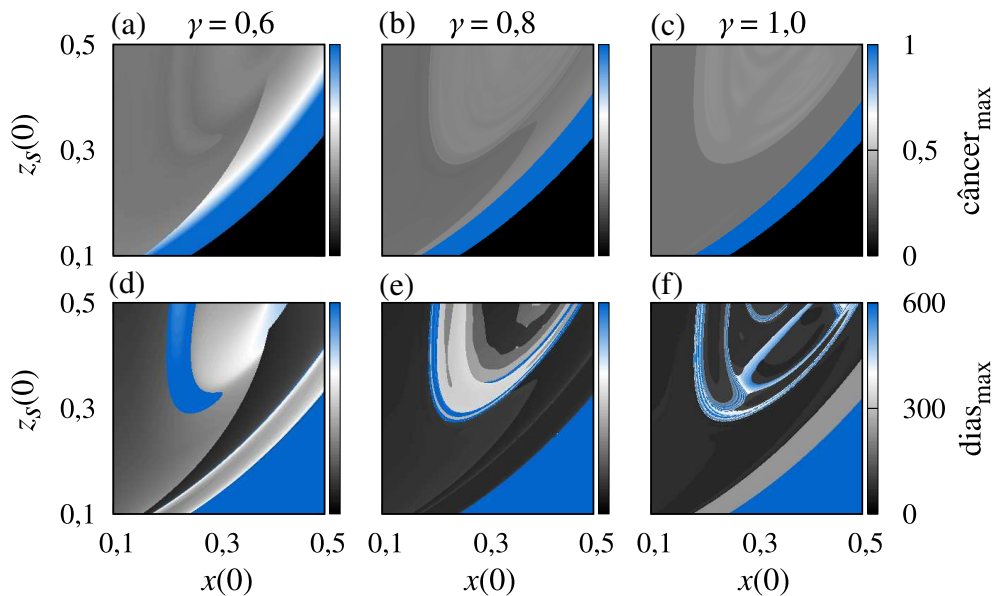
Com o aumento da população de células cancerígenas resistentes, ocorre um decaimento na população de células cancerígenas sensíveis, e após um período de tempo, seu valor vai a zero.

Isso ocorre para $\gamma = 0,8$ e $\gamma = 1$. Porém, para $\gamma = 0,8$ é necessário um período de tempo maior para isso acontecer. Para as populações de células $x(t)$, $y(t)$ e $z_r(t)$ após um período de tempo, exibem um comportamento oscilatório para $\gamma = 1$. No entanto, isso não ocorre para $\gamma = 0,8$.

Estudamos três diferentes protocolos de quimioterapia. O protocolo de uma aplicação de quimioterapia é de vinte e um dias de descanso (1×21). Duas aplicações de quimioterapia e sete dias de descanso (2×7). Cinco aplicações de quimioterapia e vinte e três dias de descanso (5×23). Mostramos para as células cancerígenas sensíveis e resistentes, o seu valor máximo de células cancerígenas, ou seja, $(z_s + z_r)$, como função das condições iniciais. Consideramos nas análises as condições iniciais das células normais e cancerígenas sensíveis, $x(0)$ e $z_s(0)$, respectivamente. Também mostramos o tempo ($\text{dias}_{\max}$) para chegar ao valor máximo de câncer. Nas simulações, consideramos um tempo de sobrevida de 720 dias.

Na Figura 19, a barra colorida indica o valor máximo de células cancerígenas ($\text{câncer}_{\max}$) em Fig. 19(a), Fig. 19(b) e Fig. 19(c), e o tempo ($\text{dias}_{\max}$) em que o valor do máximo de câncer ocorre em Fig. 19(d), Fig. 19(e) e Fig. 19(f). Para o protocolo 2×7 consideramos $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e) e $\gamma = 1,0$ em (c) e (f). A região preta em (a), (b) e (c) corresponde a um tratamento bem-sucedido. Na região azul, a população normalizada de células tumorais atinge o valor mais alto, ou seja, o pior resultado para o tratamento. Quando a ordem fractal γ aumenta, as áreas com valor alto de $\text{câncer}_{\max}$ diminuem ligeiramente e as regiões com baixo valor de $\text{dias}_{\max}$ aumentam. Portanto, o aumento da ordem fractal γ faz com que o modelo descreva um câncer menos intenso para diversas condições iniciais e protocolo 2×7 . Para valores altos e baixos de $x(0)$ e $z_s(0)$, respectivamente, a quimioterapia é capaz de maximizar a eliminação de células cancerígenas.-

Figura 19 – $z_s(0) \times x(0)$ para o protocolo 2×7 . Consideramos $\Phi = 150$, $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e), e $\gamma = 1$ em (c) e (f).

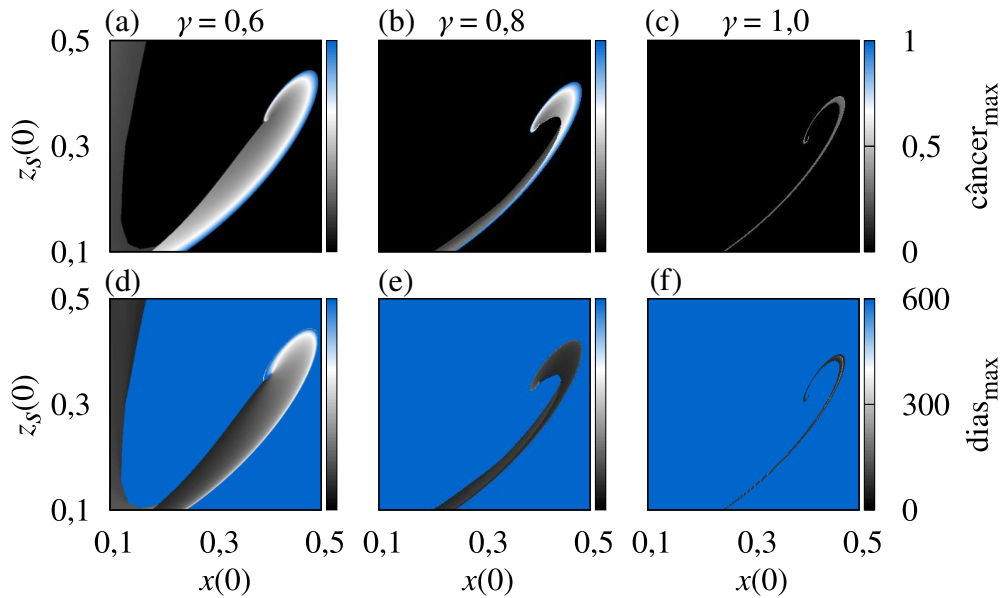


Fonte: A autora.

Na Figura 20, mostramos os valores de $\text{câncer}_{\max}$ e $\text{dias}_{\max}$ em função de $z_s(0)$ e $x(0)$ para

o protocolo 1×21 . Consideramos $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e) e $\gamma = 1$ em (c) e (f). Os valores de $\text{câncer}_{\max}$ são baixos e os valores de $\text{dias}_{\max}$ são altos, exceto por uma faixa estreita. Diminuindo o valor de γ , é possível observar valores altos de $\text{câncer}_{\max}$ na faixa estreita. Para este protocolo, quando diminuimos a ordem fractal e, conseqüentemente, aumentamos a faixa estreita, podemos usar o modelo para um câncer mais intenso neste caso.

Figura 20 – $z_s(0) \times x(0)$ para o protocolo 1×21 . Consideramos $\Phi = 150$, $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e), e $\gamma = 1$ em (c) e (f).



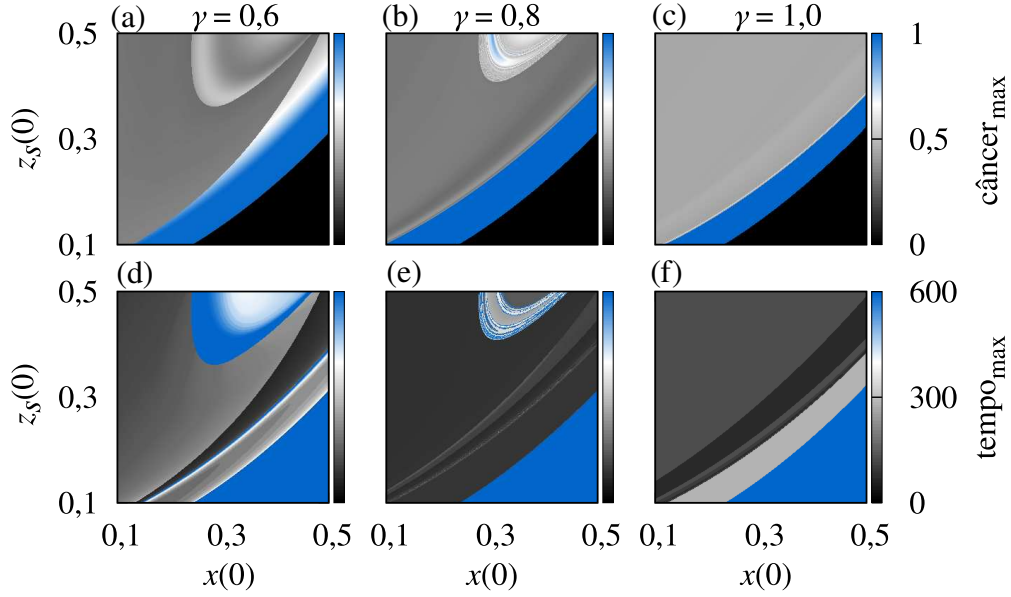
Fonte: A autora.

Calculamos os valores de $\text{câncer}_{\max}$ e $\text{dias}_{\max}$ variando $z_s(0)$ e $x(0)$ para o protocolo 5×23 , como mostrado na Fig. 21. Aumentando γ de 0,6 para 1, as regiões com $\text{câncer}_{\max}$ maiores que 0,5 e $\text{dias}_{\max}$ menor que 200 aumentam. Além disso, as regiões de incorporação com valores diferentes, para $z_s \gtrsim 0,4$, desaparecem. Esses resultados evidenciam que quanto menor o γ , menor o $\text{câncer}_{\max}$ e maior o $\text{dias}_{\max}$. Para $\gamma = 1$ (operador não-fractal), aumenta a área alta de $\text{câncer}_{\max}$ em comparação com o menor γ . A diminuição da ordem fractal faz com que o modelo descreva um câncer menos intenso ou que leva mais tempo para se desenvolver, para diversas condições iniciais para o protocolo 5×23 . Em nossas. Em simulações, verificamos um tratamento bem-sucedido para valores altos de $x(0)$ e baixos de $z_s(0)$ para os três protocolos.

Calculamos a média de câncer máximo ($\bar{Z} = \bar{z}_s + \bar{z}_r$) como função de γ . Mostramos como $\bar{Z}$ muda em relação à ordem fractal. Utilizamos 5000 condições iniciais geradas aleatoriamente no intervalo $[0,1,0.4]$ nas variáveis z_s e z_r . Na Figura 22, observamos como a dose de quimioterapia Φ pode mudar $\bar{Z}$ para cada protocolo. A Fig. 22(a) exhibe o comportamento para o protocolo 5×23 , Fig. 22(b) 1×21 , Fig. 22(c) 2×7 . As doses de quimioterapia estão representadas como $\Phi = 500$ (linha preta), $\Phi = 250$ (linha marrom), $\Phi = 150$ (linha verde) e $\Phi = 50$ (linha roxa).

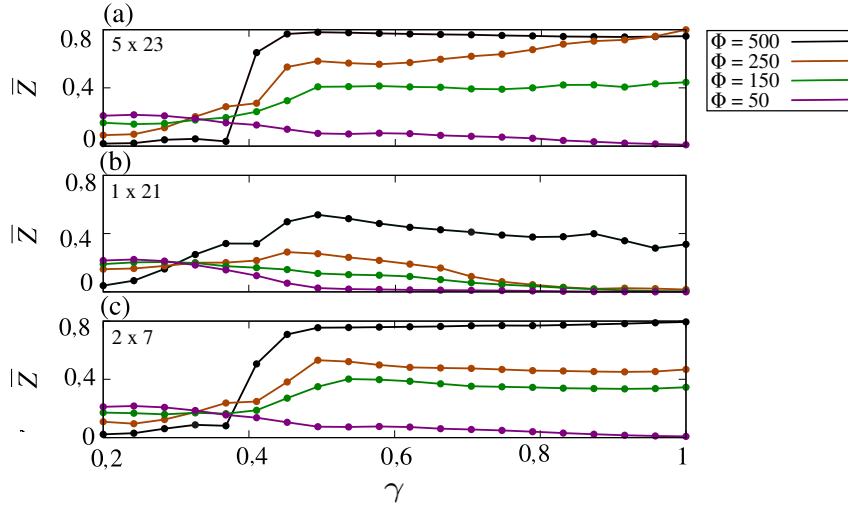
Os resultados obtidos mostram, para o protocolo 5×23 (Fig. 22(a)), que quando o valor de γ aumenta, $\bar{Z}$ também aumenta. Com exceção de $\Phi = 50$. Para o protocolo 1×21 , exibido na

Figura 21 – $z_s(0) \times x(0)$ para o protocolo 5×23 . Consideramos $\Phi = 150$, $\gamma = 0,6$ em (a) e (d), $\gamma = 0,8$ em (b) e (e), e $\gamma = 1$ em (c) e (f).



Fonte: A autora.

Figura 22 – $\bar{Z}$ como função de γ para os protocolos (a) 5×23 , (b) 1×21 , (c) 2×7 . Consideramos $\Phi = 500$ (linha preta), $\Phi = 250$ (linha marrom), $\Phi = 150$ (linha verde), and $\Phi = 50$ (linha roxa).



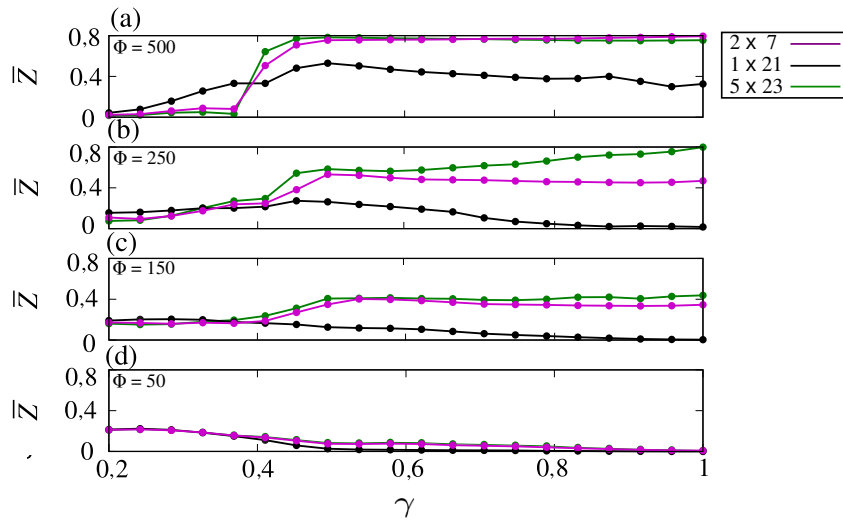
Fonte: A autora.

Fig. 17(b), quando γ está aumentando, $\bar{Z}$ diminui para Φ igual a 50 e 150. Quando Φ é igual a 250 e 500, observamos um aumento seguido por uma diminuição de $\bar{Z}$. No protocolo 2×7 (Fig. 17(c)), os resultados são semelhantes aos do protocolo 5×23 . Para $\Phi = 250$ (linha marrom) e γ crescente, $\bar{Z}$ tende a 0,8 e 0,45 em (a) e (c), respectivamente. Para os três protocolos, há um expoente crítico, menor que $\gamma = 0,4$, onde ocorre uma inversão, de um valor menor de $\bar{Z}$ para um menor valor, ou de um valor maior de $\bar{Z}$ para um maior valor. Isso depende da dose de quimioterapia considerada. Observamos que 1×21 é o melhor protocolo, pois para todos os

parâmetros Φ e γ é aquele que torna a média $\bar{Z}$ a menor.

Na Figura 23, representamos graficamente o comportamento dos diferentes protocolos para os quatro valores utilizados para a dose de quimioterapia Φ . Utilizamos $\Phi = 500$, $\Phi = 250$, $\Phi = 150$ e $\Phi = 50$, exibidos em (a), (b), (c) e (d), respectivamente. As linhas roxa, preta e verde denotam os protocolos 2×7 , 1×21 e 5×23 , respectivamente.

Figura 23 – $\bar{Z}$ como função de γ diferentes doses de injeção de quimioterapia. Onde (a) $\Phi = 500$, (b) $\Phi = 250$, (c) $\Phi = 150$, (d) $\Phi = 50$. Consideramos os protocolos 2×7 (linha roxa), 1×21 (linha preta), e 5×23 (linha verde).



Fonte: A autora.

Aumentando o valor de γ , os protocolos 2×7 e 5×23 exibem comportamentos semelhantes, ou seja, o valor de $\bar{Z}$ aumenta e atinge um valor máximo (em (a), (b) e (c)), exceto para $\Phi = 250$ (d). Para o protocolo 1×21 , $\bar{Z}$ aumenta de γ igual a zero até aproximadamente 0,5 e então diminui para Φ igual a 500 e 250, como mostrado nos gráficos (a) e (b). Nos painéis (c) e (d) para Φ igual a 150 e 50, o valor de $\bar{Z}$ tende a zero. Novamente, 1×21 surge como o melhor protocolo, pois para todos os parâmetros γ é o que torna $\bar{Z}$ o menor. Além disso, o menor Φ é o menor $\bar{Z}$ para todos os diferentes protocolos.

No próximo capítulo, mostraremos um modelo matemático com operador usual. Porém, neste modelo temos o conjunto de tratamentos composto pela quimioterapia e pela imunoterapia. Mostraremos como diferentes tipos de protocolos podem mudar a supressão do câncer para esse sistema.

6 SISTEMA CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS COM TRATAMENTO QUIMIOIMUNOTERÁPICO

O câncer de pulmão tem duas principais classificações, denominadas câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) e câncer de pulmão de células pequenas (CPCP). A classe de câncer de pulmão de células não pequenas se estende ao carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células (120). Um dos tratamentos de imunoterapia utilizados para CPCNP é o tratamento de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Além disso, existem alternativas de combinação de tratamentos, por exemplo, quimioterapia e imunoterapia. Este tipo de tratamento é denominado quimioimunoterapia. Neste capítulo, estudamos um modelo matemático para CPCNP, considerando a quimioimunoterapia como tratamento.

6.1 O MODELO MATEMÁTICO

O modelo matemático é composto por cinco equações diferenciais ordinárias, representando as interações entre as populações de células neoplásticas tumorais (N), macrófagos do fenótipo 1 (M_1), macrófagos do fenótipo 2 (M_2), células relacionadas ao sistema imunológico (T_8) e a quimioterapia (Q). Os macrófagos fenótipo 1 e 2 são glóbulos brancos relacionados a eliminação de patógenos. Modificamos o modelo apresentado por Lourenço Jr et al. (121) incluindo uma fonte constante de macrófagos e o tratamento de quimioterapia (39). A Figura 24 mostra uma representação esquemática dos processos biológicos descritos. As células neoplásticas tumorais têm seu crescimento promovido pelos macrófagos fenótipo 2 e são inibidas pelos macrófagos fenótipo 1 e pelas células do sistema imunológico, representadas por T_8 . A população de células imunológicas é promovida por M_1 e inibida por M_2 . Os macrófagos M_1 e M_2 podem repolarizar assim alterando seu fenótipo funcional, devido a processos que ocorrem no microambiente tumoral. O modelo matemático é composto por:

$$\frac{dN}{dt} = \zeta_1 N \left(1 - \frac{N}{K_n}\right) (1 + \zeta_2 M_2) - \beta_1 M_1 N - N \left(\beta_2 T_8 + \frac{p_1 Q}{b_1 + N}\right), \quad (6.1)$$

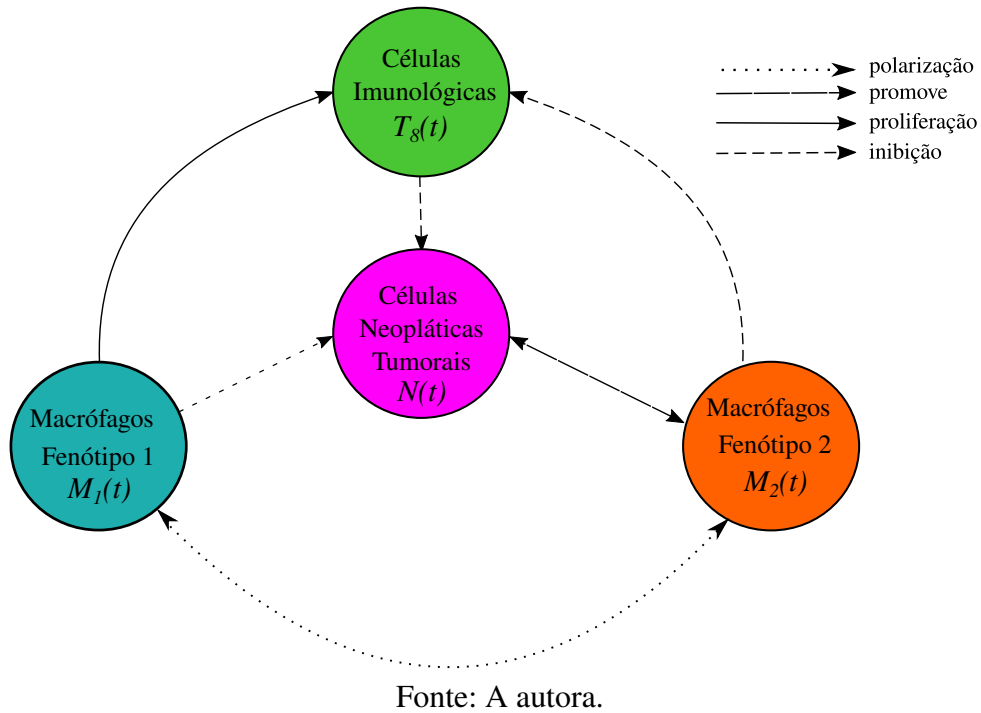
$$\frac{dM_1}{dt} = \lambda m_0 + \zeta_3 M_1 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_m}\right) + \nu_2 M_2 - M_1 \left(\nu_1 N + \mu_1 + \frac{p_2 Q}{b_2 + M_1}\right), \quad (6.2)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \lambda m_0 + \zeta_4 M_2 N \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_m}\right) + \nu_1 M_1 N - M_2 \left(\nu_2 + \mu_2 + \frac{p_3 Q}{b_3 + M_2}\right), \quad (6.3)$$

$$\frac{dT_8}{dt} = v(t) + \zeta_5 M_1 T_8 \left(1 - \frac{T_8}{K_t}\right) - \beta_3 M_2 T_8 - T_8 \left(\mu_3 + \frac{p_4 Q}{b_4 + T_8}\right), \quad (6.4)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \Phi - \theta Q, \quad (6.5)$$

Figura 24 – Representação esquemática dos processos considerados para descrição do modelo.



onde

$$v(t) = \begin{cases} 0,2857 & , t \in [7,8] \\ 0 & , t \in (-\infty,7) \cup (8,\infty), \end{cases} \quad (6.6)$$

esta função está relacionada com o tratamento de imunoterapia (TIL). Representa a taxa de injeção de células T_8 , potencializando a eliminação de células tumorais. A dose é aplicada entre o sétimo e o oitavo dia, de forma contínua. Estamos considerando um tratamento padrão. A dose é aplicada apenas durante um período de tempo, não havendo dosagem aplicada fora deste período. Os valores e descrição dos parâmetros presentes no modelo estão na tabela 6.

6.2 DESCRIÇÃO DO MODELO

O modelo é composto por cinco equações diferenciais não lineares. A Eq. (6.1) representa a taxa de variação de crescimento das células neoplásicas, o primeiro termo é referente ao crescimento a uma taxa ζ_1 , também a quantidade de macrófagos de fenótipo 2 está relacionada tanto com a redução quanto o estímulo de N , o segundo termo descreve a redução das células neoplásicas devido aos macrófagos de fenótipo 1, o terceiro termo descreve a redução devido às células efectoras $CD8 + T$ e à ação dos agentes quimioterápicos, respectivamente. A Eq. (6.2) descreve a taxa de variação do crescimento dos macrófagos de fenótipo 1, o primeiro termo representa uma fonte constante de macrófagos. O segundo termo representa a proliferação de

Tabela 6 – Descrição dos parâmetros utilizados nas simulações baseados em (121).

Parâmetros	Valores	Descrição
ζ_1	$2,30 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de crescimento de N
ζ_2	$6,72 \times 10^{-1} \text{ mm}^{-3}$	Taxa de influência de M_2 no volume do tumor
ζ_3	$7,00 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de crescimento de M_1
ζ_4	$7,00 \times 10^{-1} (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa da influência N na proliferação de M_2
ζ_5	$8,00 \times 10^{-1} (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de influência de M_1 na proliferação de $CD8+$
ν_1	$1,00 \times 10^{-2} (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de polarização de M_1 para M_2
ν_2	$[0, 0.2] (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de polarização de M_2 para M_1
β_1	$1,344 (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de eficácia M_1 no combate das células N
β_2	$4,312 (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de eficácia das células $CD8+$ no combate às células N
β_3	$1,344 (\text{mm}^3 \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de eficácia das M_2 no combate às células $CD8+$
μ_1	$0,87 \text{ dia}^{-1}$	Taxa de morte das células M_1
μ_2	$1,00 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de morte das células M_2
μ_3	$4,00 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de morte das células $CD8+$
K_n	1 mm^{-3}	Capacidade de suporte das células neoplásicas
K_m	1 mm^{-3}	Capacidade de suporte dos macrófagos
K_t	1 mm^{-3}	Capacidade de suporte das células $CD8+$
λ	10^{-2} dia^{-1}	Taxa de diferenciação
m_0	1 mm^{-3}	Concentrações de citocinas no microambiente tumoral
Φ	$[0, 100] \text{ mg}(\text{m}^2 \cdot \text{dia})^{-1}$	Quantidade de quimioterapia
θ	$0,3 \text{ dia}^{-1}$	Taxa de absorção
p_1	$10^{-2} \text{ m}^2(\text{mg} \cdot \text{dia})^{-1}$	Coefficiente de predação das células N
p_2	$4,0 \times 10^{-2} \text{ m}^2(\text{mg} \cdot \text{dia})^{-1}$	Coefficiente de predação das células M_1
p_3	$4,0 \times 10^{-2} \text{ m}^2(\text{mg} \cdot \text{dia})^{-1}$	Coefficiente de predação das células M_2
p_4	$3,0 \times 10^{-2} \text{ m}^2(\text{mg} \cdot \text{dia})^{-1}$	Coefficiente de predação das células $T8$
b_i	1	Taxa de suporte quando não há competição nem predação

Fonte: A autora.

M_1 com taxa ζ_3 e a dependência de M_1 com o número de M_2 . O terceiro termo considera a repolarização de macrófagos, onde o fenótipo pode ser alterado de M_2 para M_1 a uma taxa ν_2 . Relacionado à quimioterapia com uma taxa de predação p_2 , e processos internos que incluem a taxa de morte de M_1 devido à taxa μ_1 e a taxa de polarização de M_1 para M_2 , é composto o quarto termo. Para descrição da taxa de variação de crescimento dos macrófagos tipo 2, a Eq. (6.3), onde o primeiro termo representa uma fonte constante de macrófagos. O segundo termo representa a proliferação de M_2 com taxa ζ_4 e a dependência de M_2 com N . O terceiro termo considera a repolarização de macrófagos, onde o fenótipo pode ser alterado de M_1 para M_2 a uma taxa ν_1 . Sendo o último termo relacionado à quimioterapia com uma taxa de predação aq_3 , e processos internos que incluem a taxa de morte de M_2 devido à taxa μ_2 e a taxa de polarização de M_2 para M_1 . Para descrição da taxa de variação de crescimento das células do sistema imunológico representadas por T_8 , a Eq. (6.4) com $v(t)$ relacionado ao TIL, como apresentado anteriormente. Para representar o tratamento de quimioterapia no modelo, a Eq. (6.5) descreve a dinâmica do tratamento através da taxa de variação da concentração do agente quimioterápico Q . No primeiro termo, Φ representa a dose de quimioterapia, e o segundo termo, a taxa de absorção do medicamento pelo organismo de acordo com o parâmetro θ . Nas próximas seções apresentaremos análise de estabilidade local e resultados obtidos a partir de simulações

feitas para o modelo.

6.3 ANÁLISE DE ESTABILIDADE

Vamos analisar alguns pontos de equilíbrio do modelo Eqs. (6.1)-(6.5), para realizar uma análise de estabilidade no sistema. Devido a não linearidade das equações que compõem sistema consideramos apenas alguns casos específicos, com algumas condições impostas. Para encontrar os pontos de equilíbrio, utilizamos o sistema para $\dot{N} = 0$, $\dot{M}_1 = 0$, $\dot{M}_2 = 0$, $\dot{T}_8 = 0$ e $\dot{Q} = 0$, de Eq. (6.1)-(6.5) obtemos:

$$\left\{ \begin{array}{l} N \left[\zeta_1 \left(1 - \frac{N}{K_n} \right) (1 + \zeta_2 M_2) - \beta_1 M_1 - \left(\beta_2 T_8 + \frac{p_1 Q}{b_1 + N} \right) \right] = 0, \\ \lambda m_0 + \nu_2 M_2 + M_1 \left[\zeta_3 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_m} \right) - \left(\nu_1 N + \mu_1 + \frac{p_2 Q}{b_2 + M_1} \right) \right] = 0, \\ \lambda m_0 + \nu_1 M_1 N + M_2 \left[\zeta_4 N \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_m} \right) - \left(\nu_2 + \mu_2 + \frac{p_3 Q}{b_3 + M_2} \right) \right] = 0, \\ v(t) + T_8 \left[\zeta_5 M_1 \left(1 - \frac{T_8}{K_t} \right) - \beta_3 M_2 - \left(\mu_3 + \frac{p_4 Q}{b_4 + T_8} \right) \right] = 0, \\ \Phi - \theta Q = 0, \end{array} \right. \quad (6.7)$$

Consideramos apenas populações representadas por valores não negativos. Além disso, consideramos pontos de equilíbrio que podem ser relacionados a casos clínicos. Também casos que podem representar a morte do paciente, para ser feita uma análise matemática e obter possíveis interpretações para esses pontos de equilíbrio.

Para a análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio que serão considerados, precisamos determinar a matriz Jacobiana do sistema de equações. Considerando um ponto de equilíbrio genérico representado por $P = (\tilde{N}, \tilde{M}_1, \tilde{M}_2, \tilde{T}_8, \tilde{Q})$, a matriz Jacobiana tem a forma:

$$J(\tilde{N}, \tilde{M}_1, \tilde{M}_2, \tilde{T}_8, \tilde{Q}) = \begin{pmatrix} j_{11} & -\beta_1 N & \zeta_2 N \left(\zeta_1 - \frac{\zeta_1 N}{K_n} \right) & -\beta_2 N & -\frac{p_1 N}{b_1 + N} \\ -\nu_1 M_1 & j_{22} & \nu_2 - \frac{\zeta_3 M_1}{K_m} & 0 & -\frac{M_1 p_2}{(b_2 + M_1)} \\ j_{31} & N \left(-\frac{\zeta_4 M_2}{K_m} + \nu_1 \right) & j_{33} & 0 & -\frac{M_2 p_3}{b_3 + M_2} \\ 0 & \zeta_5 T_8 \left(1 - \frac{T_8}{K_t} \right) & -\beta_3 T_8 & j_{44} & -\frac{T_8 p_4}{b_4 + T_8} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde

$$\begin{aligned}
j_{11} &= \zeta_1 \left(1 - \frac{2N}{K_n}\right) (1 + \zeta_2 M_2) - \beta_1 M_1 - \beta_2 T_8 - \frac{p_1 Q}{b_1 + N} + \frac{p_1 Q N}{(b_1 + N)^2}, \\
j_{22} &= \zeta_3 \left[1 - \frac{(2M_1 + M_2)}{K_m}\right] - \nu_1 N - \mu_1 - \frac{p_2 Q}{b_2 + M_1} + \frac{M_1 p_2 Q}{(b_2 + M_1)^2}, \\
j_{31} &= \zeta_4 \tilde{M}_2 \left[1 - \frac{M_2}{K_m}(M_1 + M_2)\right] + \nu_1 M_1, \\
j_{33} &= \zeta_4 N \left[1 - \frac{(M_1 + 2M_2)}{K_m}\right] - \nu_2 - \mu_2 - \frac{p_3 Q}{b_3 + M_3} + \frac{M_2 p_3 Q}{(b_3 + M_2)^2}, \\
j_{44} &= \zeta_5 M_1 \left(1 - \frac{2T_8}{K_t}\right) - \beta_3 M_2 - \mu_3 - \frac{p_4 Q}{b_4 + T_8} + \frac{T_8 p_4 Q}{(b_4 + T_8)^2}.
\end{aligned}$$

Utilizamos a matriz Jacobiana obtida para encontrar seus autovalores, isso é feito após a substituição dos pontos de equilíbrio nos componentes da matriz. Desta forma, encontrando os autovalores relacionados aos pontos de equilíbrio podemos fazer uma análise de equilíbrio local para cada ponto considerado. Para os pontos considerando o tratamento de quimioterapia: $P_0(0,0,0,0,\tilde{Q}), P_1(0,\tilde{M}_1,0,0,\tilde{Q})$. Sem quimioterapia consideramos $P_2(0,\tilde{M}_1,0,0)$. Algumas condições foram consideradas para a análise dos pontos mencionados.

Começando por $P_0(0,0,0,0,Q)$, considerando o caso sem fonte constante de macrófagos no modelo, representa a situação onde ocorre a supressão das células neoplásticas e das células do sistema imunológico. Neste caso representando a morte do paciente. A matriz Jacobiana considerando P_0

$$J_0(0,0,0,0,\tilde{Q}) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & j_{22} & \nu_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & j_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & j_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde

$$\begin{aligned}
j_{11} &= \zeta_1 - \frac{p_1 \tilde{Q}}{b_1}, \\
j_{22} &= \zeta_3 - \mu_1 - \frac{p_2 \tilde{Q}}{b_2}, \\
j_{33} &= -\nu_2 - \mu_2 - \frac{p_3 \tilde{Q}}{b_3}, \\
j_{44} &= -\mu_3 - \frac{p_4 \tilde{Q}}{b_4},
\end{aligned}$$

da Eq. (6.7) para a quimioterapia $\tilde{Q}$ pode ser escrito como:

$$\tilde{Q} = \frac{\Phi}{\theta}, \tag{6.8}$$

e os autovalores resultantes são dados por:

$$\lambda_1^{(0)} = \zeta_1 - \frac{p_1 \Phi}{b_1 \theta}, \quad (6.9)$$

$$\lambda_2^{(0)} = \zeta_3 - \mu_1 - \frac{p_2 \Phi}{b_2 \theta}, \quad (6.10)$$

$$\lambda_3^{(0)} = -\nu_2 - \mu_2 - \frac{p_3 \Phi}{b_3 \theta}, \quad (6.11)$$

$$\lambda_4^{(0)} = -\mu_3 - \frac{p_4 \Phi}{b_4 \theta} \quad (6.12)$$

$$\lambda_5^{(0)} = -\theta, \quad (6.13)$$

os autovalores $\lambda_3^{(0)}$, $\lambda_4^{(0)}$ e $\lambda_5^{(0)}$ são negativos. Para P_0 ser um ponto de equilíbrio localmente assintoticamente estável a parte real de cada autovalor deve ser negativa, para isso $\lambda_1^{(0)}$ e $\lambda_2^{(0)}$ também devem ser negativos. Consideramos para os parâmetros os valores apresentados na tabela 6. Se as condições $\frac{p_1 \Phi}{b_1 \theta} > \zeta_1$ e $\mu_1 + \frac{p_2 \Phi}{b_2 \theta} > \zeta_3$ forem cumpridas, e considerando os valores para os parâmetros da tabela 6 para dose de quimioterapia temos que $\Phi > 1,67$. Com isso, P_0 é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

Representando o caso sem células neoplásticas e com quimioterapia temos $P_1(0, \tilde{M}_1, 0, 0, \tilde{Q})$. Neste caso, com a ausência das células neoplásticas ocorre a cura do tumor. Substituindo P_1 a matriz jacobiana tem a forma

$$J_1(0, \tilde{M}_1, 0, 0, \tilde{Q}) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_1 \tilde{M}_1 & j_{22} & j_{23} & 0 & -\frac{\tilde{M}_1 p_2}{b_2} \\ -\nu_1 \tilde{M}_1 & 0 & j_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & j_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix},$$

onde

$$\begin{aligned} j_{11} &= \zeta_1 - \beta_1 \tilde{M}_1 - \frac{p_1 \Phi}{b_1 \theta}, \\ j_{22} &= \zeta_3 - \mu_1 - \frac{2\zeta_3 \tilde{M}_1}{K_m} - \frac{p_2 \Phi}{\theta(b_2 + \tilde{M}_1)} + \frac{\tilde{M}_1 p_2 \Phi}{\theta(b_2 + \tilde{M}_1)^2}, \\ j_{23} &= \nu_2 - \frac{\zeta_3 \tilde{M}_1}{K_n}, \\ j_{33} &= -\nu_2 - \mu_2 - \frac{p_3 \Phi}{b_3 \theta}, \\ j_{44} &= \zeta_5 \tilde{M}_1 - \mu_3 - \frac{p_4 \Phi}{b_4 \theta}. \end{aligned}$$

Utilizando Eq. (6.7) para $\tilde{M}_1$, para o caso sem fonte constante de macrófagos no modelo

$$\begin{aligned} \tilde{M}_1 &= \frac{\left(\mu_1 + \frac{\zeta_3 b_2}{K_m} - \zeta_3\right) \pm \sqrt{\Delta}}{2 \left(-\frac{\zeta_3}{K_m}\right)}, \\ \Delta &= \left(\zeta_3 - \mu_1 - \frac{\zeta_3 b_2}{K_m}\right) - 4 \left(-\frac{\zeta_3}{K_m}\right) \left[b_2 (\zeta_3 - \mu_1) - p_1 \frac{\Phi}{\theta}\right], \end{aligned} \quad (6.14)$$

os autovalores resultantes

$$\lambda_1^{(1)} = \zeta_1 - \beta_1 \tilde{M}_1 - \frac{p_1 \Phi}{b_1 \theta}, \quad (6.15)$$

$$\lambda_2^{(1)} = \zeta_3 - \mu_1 - \frac{2\zeta_3 \tilde{M}_1}{K_m} - \frac{p_2 \Phi}{\theta(b_2 + \tilde{M}_1)} + \frac{\tilde{M}_1 p_2 \Phi}{\theta(b_2 + \tilde{M}_1)^2}, \quad (6.16)$$

$$\lambda_3^{(1)} = -\nu_2 - \mu_2 - \frac{p_3 \Phi}{b_3 \theta}, \quad (6.17)$$

$$\lambda_4^{(1)} = \zeta_5 \tilde{M}_1 - \mu_3 - \frac{p_4 \Phi}{b_4 \theta} \quad (6.18)$$

$$\lambda_5^{(1)} = -\theta. \quad (6.19)$$

onde $\lambda_3^{(1)}$ e $\lambda_5^{(1)}$ são negativos. Considerando a população positiva para $\tilde{M}_1$. Para $\lambda_1^{(1)}$ ter valor positivo, deve ser satisfeita a condição, $\zeta_1 < \beta_1 \tilde{M}_1 + \frac{p_1 \Phi}{b_1 \theta}$. E se for satisfeita a condição:

$$\mu_1 + \frac{2\zeta_3 \tilde{M}_1}{K_m} + \frac{p_2 \Phi}{\theta(b_2 + \tilde{M}_1)} > \zeta_3 + \frac{\tilde{M}_1 p_2 \Phi}{\theta(b_2 + \tilde{M}_1)^2}, \quad (6.20)$$

$\lambda_2^{(1)}$ é negativo, e para $\lambda_4^{(1)} < 0$ a condição $\mu_3 + \frac{p_4 \Phi}{b_4 \theta} > \zeta_5 \tilde{M}_1$ deve ser satisfeita. Desta forma, o ponto P_1 é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

No caso sem o tratamento de quimioterapia, no ponto de equilíbrio $P_2(0, \tilde{M}_1, 0, 0)$ que representa a ausência das células neoplásicas. Utilizando a Eq (6.7), para $\tilde{M}_1$ sem $m\lambda_0$ obtemos:

$$\tilde{M}_1 = K_m \left(1 - \frac{\mu_1}{\zeta_3} \right), \quad (6.21)$$

a matriz Jacobiana

$$J_2(0, \tilde{M}_1, 0, 0) = \begin{pmatrix} j_{11} & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_1 \tilde{M}_1 & j_{22} & \nu_2 - \frac{\zeta_3 \tilde{M}_1}{K_m} & 0 \\ \nu_1 \tilde{M}_1 & 0 & j_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & j_{44} \end{pmatrix},$$

onde

$$\begin{aligned} j_{11} &= \zeta_1 - \beta_1 \tilde{M}_1, \\ j_{22} &= \zeta_3 - \frac{2\zeta_3 \tilde{M}_1}{K_m} - \mu_1, \\ j_{33} &= -\nu_2 - \mu_2, \\ j_{44} &= \zeta_5 \tilde{M}_1 - \mu_3, \end{aligned}$$

e utilizado $\tilde{M}_1$ da Eq. (6.21) os autovalores são:

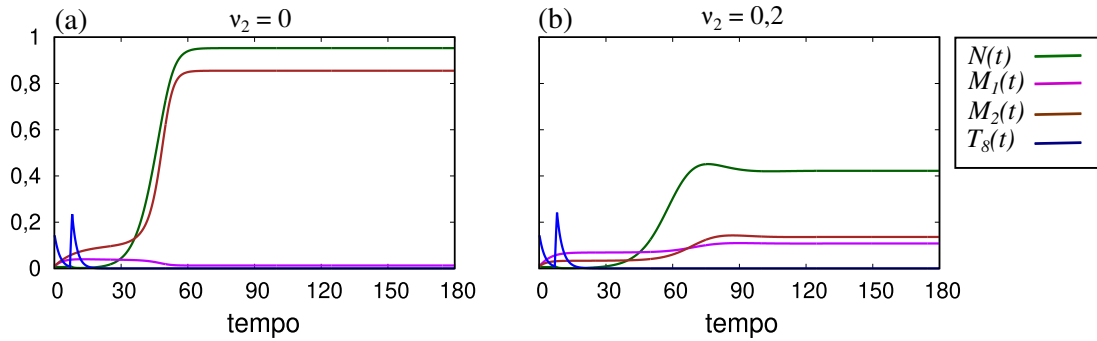
$$\begin{aligned} \lambda_1^{(2)} &= \zeta_1 - \beta_1 K_m \left(1 - \frac{\mu_1}{\zeta_3} \right), \\ \lambda_2^{(2)} &= \mu_1 - \zeta_3, \\ \lambda_3^{(2)} &= -\nu_2 - \mu_2, \\ \lambda_4^{(2)} &= \zeta_5 K_m \left(1 - \frac{\mu_1}{\zeta_3} \right) - \mu_3, \end{aligned}$$

Analisando os autovalores encontrados, para P_2 ser um ponto assintoticamente estável precisamos que algumas condições sejam satisfeitas. Para isso, se $\zeta_1 < \beta_1 K_m \left(1 - \frac{\mu_1}{\zeta_3}\right)$ temos $\lambda_1 < 0$. Para $\lambda_2 < 0$, a condição de que $\mu_1 < \zeta_3$ deve ser satisfeita. Se $\nu_2 > 0$ e $\mu_2 > 0$, então, $\lambda_3 < 0$. Também para o autovalor $\lambda_4 < 0$, precisamos da condição, $\zeta_5 K_m < \frac{\zeta_5 K_m \mu_1}{\zeta_3} + \mu_3$. Com as condições citadas sendo satisfeitas, P_2 é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

6.4 MODELO SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Mostramos como o modelo Eq.(6.1)-(6.5) descreve a dinâmica das populações de células sem a quimioterapia, ou seja, sem taxa de injeção de agentes quimioterápicos ($\Phi = 0$). Para isso, encontramos a evolução temporal das populações de células neoplásticas, macrófagos de fenótipo 1 e 2 e das células imunológicas representadas por T_8 resultando na Figura 25. Além disso, consideramos as simulações sem estímulo de repolarização ($\nu_2 = 0$) e também com estímulo de repolarização. No último caso, utilizamos $\nu_2 = 0,2$.

Figura 25 – Evolução temporal de N (linha verde), M_1 (linha roxa), M_2 (linha marrom) e T_8 (linha azul), sem quimioterapia ($\Phi = 0$). Para $\nu_2 = 0$ em (a), e $\nu_2 = 0,2$ em (b).



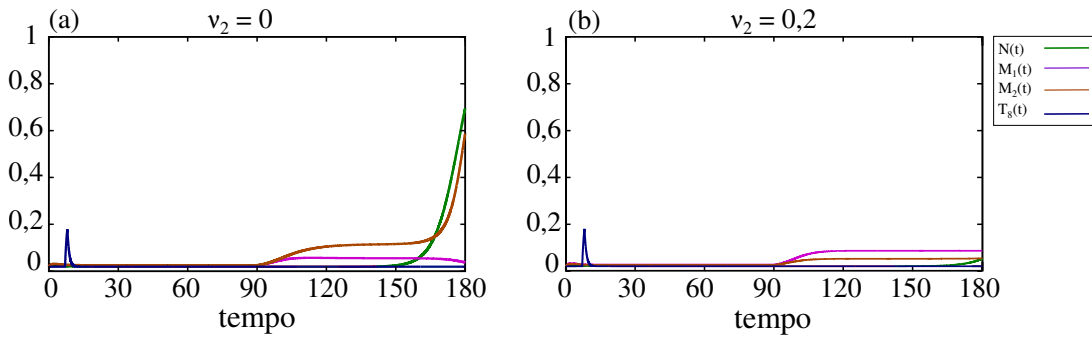
Fonte: A autora.

Na Figura 25(a), sem quimioterapia ($\Phi = 0$) e sem repolarização de macrófagos (ν_2), as células neoplásticas e macrófagos de fenótipo 2 aumentam enquanto T_8 e macrófagos de fenótipo 1 tendem a zero. Utilizando o parâmetro $\nu_2 = 0,2$ na Figura 25(b), observamos que os macrófagos de fenótipo 1 e 2 não vão a zero. Também devido ao recrutamento de macrófagos M_1 e M_2 , as células neoplásticas se estabilizam depois de atingir o seu valor máximo. Em seguida, apresentamos os resultados obtidos para o modelo com quimioterapia em conjunto com a imunoterapia.

6.5 MODELO COM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Inicialmente, fizemos simulações considerando a quimioterapia contínua, utilizamos o valor para a dose de quimioterápicos, $\Phi = 10$. Também comparamos as simulações com repolarização ($\nu_2 = 0,2$) e sem repolarização, mostradas na Figura 26.

Figura 26 – Evolução temporal de N (linha verde), M_1 (linha roxa), M_2 (linha marrom) e T_8 (linha azul) com quimioterapia contínua ($\Phi = 10$) para $\nu_2 = 0$ em (a) e $\nu_2 = 0,2$ em (b).



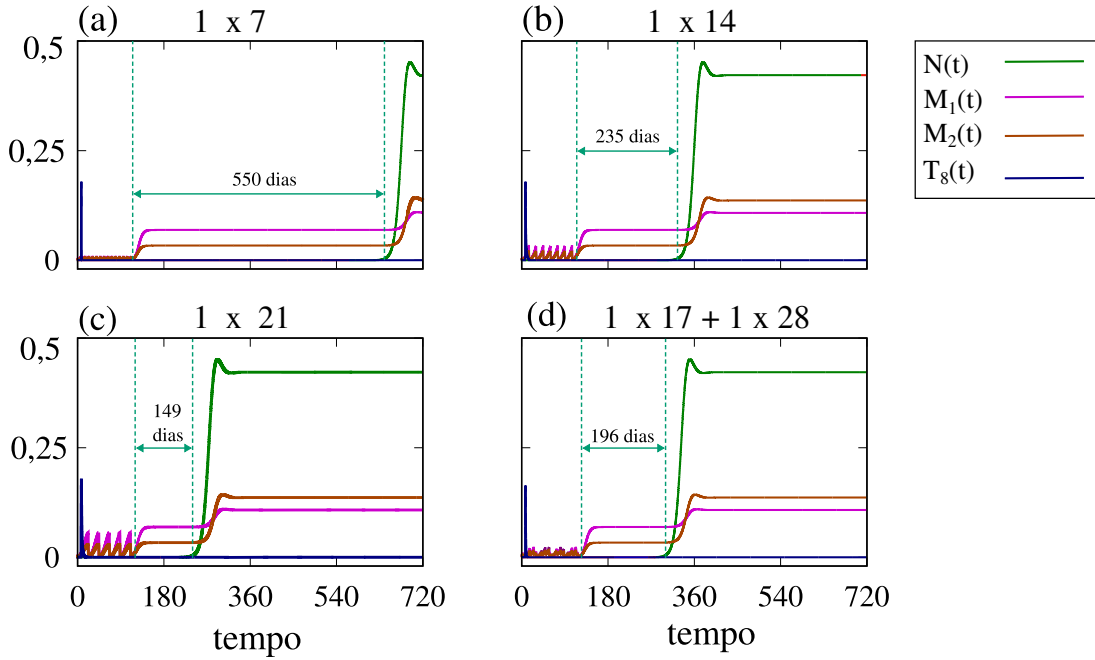
Fonte: A autora.

Observamos nas Figs. 26(a) e (b) o efeito da quimioterapia contínua. Na Fig. 26(a), sem repolarização $\nu_2 = 0$, ocorre, após um período de tempo, um aumento na proliferação das células neoplásticas. Na Fig. 26(b), com repolarização, observamos o melhor resultado, reduzindo drasticamente N devido à combinação de tratamentos. Além disso, devido à imunoterapia, observamos um pico em T_8 no sétimo dia em ambos casos com e sem repolarização.

Como comentado anteriormente, existem diferentes tipos de protocolos utilizados para o tratamento do câncer bem como diferentes protocolos para quimioterapia. Para análise do modelo, realizamos as simulações considerando três diferentes protocolos quimioterápicos e um protocolo combinado, ambos em conjunto com a imunoterapia. Consideramos o protocolo com um dia de aplicação e sete dias de descanso 1×7 , um dia de aplicação e quatorze dias de descanso 1×14 , um dia de aplicação e vinte e um dias de descanso 1×21 e a junção dos protocolos 1×7 e o protocolo com um dia de aplicação e vinte e oito dias de descanso 1×28 . Plotamos a evolução temporal das células neoplásticas, macrófagos tipo 1 e 2, e as células do sistema imunológico representadas por T_8 . Os resultados são apresentados na Figura 27.

A Figura 27 mostra a dinâmica populacional das células através da evolução temporal das populações de células para $\nu_2 = 0,2$ e $m_0 = 1$. Em nossas simulações, consideramos os protocolos para Fig. 27(a) 1×7 com $\Phi = 200$ por 15 ciclos, Fig. 27(b) 1×14 com $\Phi = 200$ por 8 ciclos, Fig. 27(c) 1×21 com $\Phi = 200$ por 6 ciclos e Fig. 27(d) 1×7 mais 1×28 com $\Phi_1 = 50$ e $\Phi_2 = 150$, respectivamente, por 15 ciclos e 4 ciclos cada. No período entre o primeiro dia até o sétimo dia ocorre a resposta inicial do sistema imunológico. Em seguida, do dia sete ao oito, ocorre o tratamento da imunoterapia, por isso observamos o pico de T_8 neste período. Após o protocolo de quimioterapia ser aplicado, vemos oscilações dos macrófagos 1 e 2 durante a

Figura 27 – Apresentamos a evolução temporal de N (linha verde), M_1 (linha roxa), M_2 (linha marrom), e T_8 (linha azul). Utilizamos $\nu_2 = 0,2$ e $m_0 = 1$. Para quimioterapia, em (a) 1×7 com $\Phi = 200$ para 15 ciclos ($\tau = 550$ dias). Em (b) 1×14 com $\Phi = 200$ para 8 ciclos ($\tau = 235$ dias). Em (c) 1×21 com $\Phi = 200$ para 6 ciclos ($\tau = 149$ dias). Em (d) 1×7 mais 1×28 com $\Phi_1 = 50$ e $\Phi_2 = 150$ ($\tau = 196$ dias), respectivamente, para 15 ciclos e 4 ciclos cada.



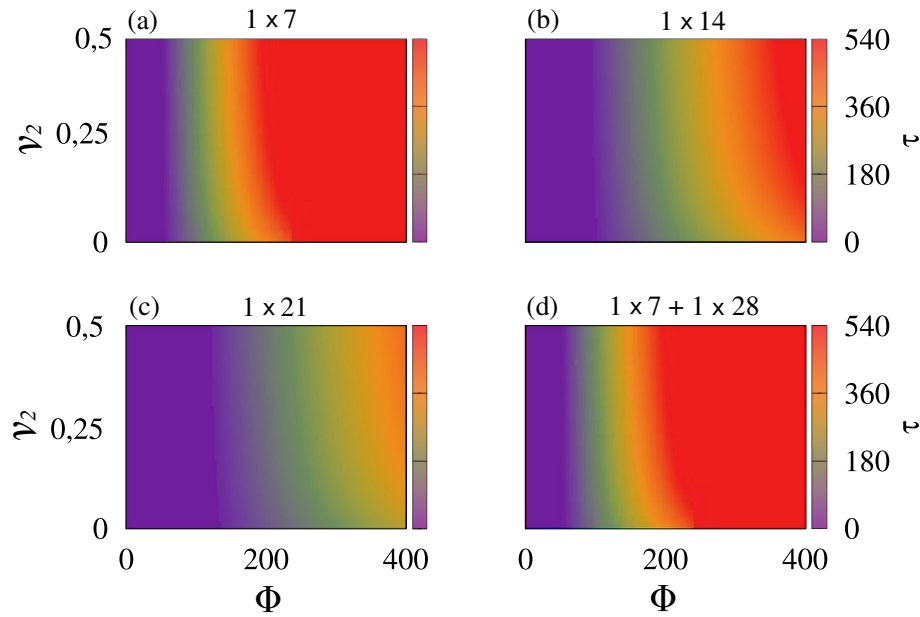
Fonte: A autora.

aplicação de todos os protocolos. Também o estado pós-tratamento por meio do tempo (τ) que o tumor leva para crescer novamente após a interrupção da quimioterapia. Observamos na Fig. 27(a) o maior valor para τ .

A Figura 28 mostra o espaço de parâmetros $\nu_2 \times \Phi$ para diferentes protocolos. A barra de cores exibe os valores de τ obtidos após o término dos ciclos de tratamento de acordo com os protocolos. Os painéis (a), (b), (c) e (d) correspondem aos protocolos 1×7 , 1×14 , 1×21 e 1×7 mais 1×28 , respectivamente. A região laranja-escuro representa uma expectativa de vida mais longa e a região roxa denota uma mais curta.

Observamos que o tamanho da região laranja-escuro é maior para os protocolos 1×7 (Fig. 28(a)) e 1×7 mais 1×28 (Fig. 28(d)). O protocolo 1×14 tem uma região laranja-escuro maior que o protocolo 1×21 , como mostrado na Fig. 28(b) e na Fig. 28(c). Aumentando os dias de descanso, verificamos que grandes valores de τ surgem para valores maiores de Φ . Comparando as Figs. 28(a), (b) e (c), um intervalo menor entre os tratamentos de quimioterapia é melhor para aumentar o tempo de sobrevivência. A Fig. 28(d) mostra que os protocolos de quimioterapia combinada também podem aumentar a sobrevivência após o final dos ciclos (região laranja-escuro), onde $\Phi = \Phi_1 \in [0, 400]$ e $\Phi_2 = 3 \times \Phi_1$. Para analisar a influência da quimioterapia e do sistema imunológico, calculamos o espaço de parâmetros $v(t) \times \Phi$ para Fig. 29(a) 1×7 com 15 ciclos, Fig. 29(b) 1×14 com 8 ciclos, Fig. 29(c) 1×21 com 6 ciclos e Fig. 29(d) 1×7 mais 1×28 ($\Phi = \Phi_1 \in [0, 400]$ e $\Phi_2 = 3 \times \Phi_1$) com 16 e 5 ciclos, respectivamente, conforme

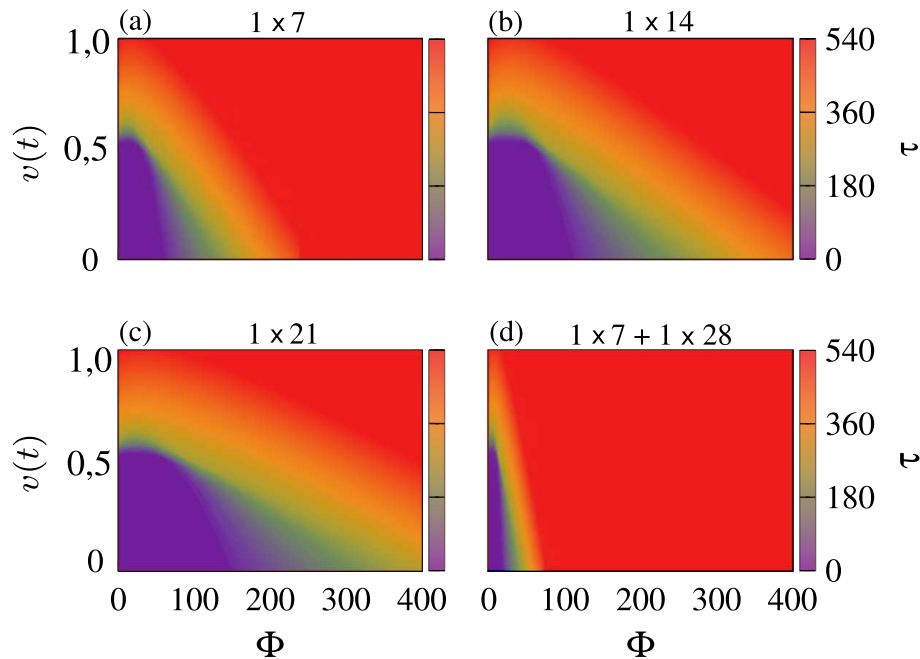
Figura 28 – Espaço de parâmetros $\nu_2 \times \Phi$ para (a) 1×7 com 15 ciclos, (b) 1×14 com 8 ciclos, (c) 1×21 com 6 ciclos e (d) 1×7 mais 1×28 ($\Phi = \Phi_1 \in [0,400]$ e $\Phi_2 = 3 \times \Phi_1$) com 16 e 5 ciclos, respectivamente.



Fonte: A autora.

mostrado na Figura 29. A barra de cores corresponde aos valores de τ .

Figura 29 – Espaço de parâmetros $v(t) \times \Phi$ para (a) 1×7 com 15 ciclos, (b) 1×14 com 8 ciclos, (c) 1×21 com 6 ciclos e (d) 1×7 mais 1×28 ($\Phi = \Phi_1 \in [0,400]$ e $\Phi_2 = 3 \times \Phi_1$) com 16 e 5 ciclos, respectivamente. Consideramos $v(t)$ no intervalo $(t \in [7,8])$ e $v(t) = 0$ para $(t \in (-\infty,7) \cup (8,\infty))$.



Fonte: A autora.

Consideramos $v(t)$ no intervalo $[0,1]$ e as doses de linfócitos infiltrantes de tumor são aplicadas continuamente entre o dia sete e o oito, com um ciclo de vinte e nove dias. Valores de

τ maiores e menores são representados por laranja-escuro e roxo, respectivamente. Para todos os protocolos, observamos que a quimioterapia e a imunoterapia podem ser mais eficazes quando combinadas.

7 CONCLUSÕES

Neste trabalho, estudamos três modelos matemáticos para a descrição do crescimento tumoral. Consideramos as interações entre as populações de células em um compartimento de um tumor homogêneo. Para isso, consideramos os modelos baseados nas equações de Lotka-Volterra, modelos conhecidos como presa-predador. Inicialmente consideramos a quimioterapia como tratamento. As interações consideradas incluem a mutação das populações cancerígenas sensíveis ao tratamento em células resistentes ao tratamento quimioterápico. Devido a isso, consideramos a resistência aos medicamentos no modelo. Deste modo, inicialmente introduzimos um operador fracionário de ordem α ao modelo. As simulações foram feitas sem o tratamento quimioterápico e também para o tratamento quimioterápico contínuo. Analisamos como a ordem da derivada, a taxa de injeção da quimioterapia e a taxa de mutação modificam a dinâmica do crescimento tumoral. No segundo modelo estudado, introduzimos um operador fractal de ordem γ , analisamos o modelo com e sem tratamento quimioterápico. Neste caso, consideramos diferentes estratégias de tratamento quimioterápico, incluindo dias de descanso ao tratamento. Foram utilizados três diferentes protocolos, sendo estes 2×7 , 1×21 e 5×23 . Verificamos como a ordem do operador fractal modifica a dinâmica do crescimento tumoral. Também como a dose de injeção de quimioterapia e o protocolo modificam a supressão das células tumorais. Além disso, incorporamos agentes quimioterápicos em um modelo matemático de câncer de pulmão de células não pequenas interagindo com células imunes. Em nosso modelo, a imunoterapia do tipo que utiliza linfócitos infiltrantes de tumor também é considerada. Mostramos como diferentes protocolos de quimioterapia pulsada combinada com a imunoterapia podem melhorar os resultados de sobrevida no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas.

No primeiro modelo matemático, utilizamos o operador fracionário de Caputo. Analisamos o impacto do operador fracionário no modelo, isso através da atribuição de diferentes valores para a sua ordem α . Mostramos a evolução temporal das populações de células normais, imunológicas e cancerígenas sensíveis. Isso sem considerar a quimioterapia no modelo, isso para o caso padrão com $\alpha = 1,0$. Simulamos a evolução temporal das populações normalizadas das células cancerígenas sensíveis e resistentes, z_s e z_r , respectivamente. Utilizamos um valor fixo para a injeção de quimioterapia. Comparamos o modelo fracionário para $\alpha = 0,9$ e não fracionário, ou seja, $\alpha = 1,0$. Além disso, testamos o modelo com e sem resistência aos medicamentos quimioterápicos. Para isso, as simulações foram feitas sem a taxa de mutação ($u = 0$) e com a taxa de mutação no valor de $u = 10^{-3}$. Sem a taxa de mutação a população normalizada das células cancerígenas resistentes foi a zero para os dois valores de α , pois não houve mutação das células cancerígenas sensíveis para células cancerígenas resistentes. Para $u = 10^{-3}$, no caso com $\alpha = 1,0$ após um período de tempo a população normalizada de células cancerígenas exibe um comportamento oscilatório. Para o caso de $\alpha = 0,9$ após um período de tempo a população normalizada de células cancerígenas tende a um valor constante.

Estudamos o modelo para crescimento tumoral com resistência aos medicamentos, introduzindo um operador fractal, utilizamos a derivada de Hausdorff. Para as simulações foram utilizados diferentes valores para a ordem fractal γ . Bem como consideramos três diferentes protocolos de quimioterapia. Além disso, analisamos diferentes valores de Φ para o tratamento quimioterápico. Simulamos a evolução temporal das populações normalizadas das células sem quimioterapia. Ao diminuir a ordem fractal γ , de $\gamma = 1,0$ para $\gamma = 0,8$, observamos a diminuição da frequência das oscilações. Isso ocorre para as três populações de células. Com a quimioterapia contínua considerada no modelo, também observamos a diminuição de frequência das oscilações, incluindo a população de células cancerígenas resistentes. Na análise feita para as condições iniciais $x(0)$ e $z_s(0)$, observamos que utilizando o protocolo 2×7 , aumentando a ordem fractal γ , as áreas com câncer em seu valor máximo diminuem e as regiões com baixo valor de dias para chegar nesse valor de câncer máximo aumentam. Para o protocolo 1×21 , nos três protocolos, considerando altos valores para condição inicial das células normais e baixos valores para as condições iniciais das células cancerígenas sensíveis, verificamos que o tratamento é eficaz na remissão do câncer. Mostramos que a dose de quimioterapia e o protocolo aplicado podem mudar o valor médio do câncer máximo.

Em seguida, estudamos o controle do câncer de pulmão de células não pequenas levando em conta o tratamento de quimioimunoterapia. As interações incluídas em nosso modelo são entre as células tumorais neoplásicas, células de fenótipo 1 e 2 de macrófagos e células do sistema imunológico, sendo células T e CD8+. Analisamos o modelo inicialmente sem quimioterapia. Em seguida, analisamos com a quimioterapia contínua. Para as simulações com protocolos de quimioterapia com dias de descanso, analisamos o estado pós-tratamento por meio do tempo τ que o tumor leva para crescer novamente após a interrupção da quimioterapia pulsada. Consideramos os protocolos 1×7 com 15 ciclos, 1×14 com 8 ciclos, 1×21 com 6 ciclos e 1×28 mais 1×28 com 16 e 5 ciclos. Variamos a taxa de polarização do número de fenótipos de macrófagos de 2 para 1 e a quantidade de quimioterapia. Obtivemos o espaço de parâmetros por meio de simulações. Os protocolos 1×7 e 1×7 mais 1×28 exibem melhores intervalos de parâmetros para os valores de τ . Análises feitas em relação à quimioimunoterapia no modelo, observamos que o protocolo de tratamento utilizado pode prolongar a sobrevida do paciente. A combinação de agentes quimioterápicos com imunoterapia desempenha um papel importante na eficácia do tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas.

REFERÊNCIAS

- 1 BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024.
- 2 CHHIKARA, Bhupender S. et al. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. **Chemical Biology Letters**, v. 10, n. 1, p. 451-451, 2023.
- 3 FILHO, Adalberto M. et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. **International Journal of Cancer**, v. 156, n. 7, p. 1336-1346, 2025.
- 4 LI, Jian, KUANG, Xiaohong. Global cancer statistics of young adults and its changes in the past decade: Incidence and mortality from GLOBOCAN 2022. **Public Health**, v. 237, p. 336-343, 2024.
- 5 CAO, Wei et al. Comparative study of cancer profiles between 2020 and 2022 using global cancer statistics (GLOBOCAN). **Journal of the National Cancer Center**, v. 4, n. 2, p. 128-134, 2024.
- 6 WAGLE, Nikita Sandeep et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2025. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2025.
- 7 DE OLIVEIRA SANTOS, Marceli et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.
- 8 WILLIS, Rupert Allan. Pathology of tumours. 1948.
- 9 WEINBERG, Robert A. How cancer arises. **Scientific American**, v. 275, n. 3, p. 62-70, 1996.
- 10 SINHA, Tarini. Tumors: benign and malignant. **Cancer Therapy and Oncology International Journal**, v. 10, n. 3, p. 52-54, 2018.
- 11 PATEL, Aisha. Benign vs malignant tumors. **JAMA oncology**, v. 6, n. 9, p. 1488-1488, 2020.
- 12 STRATTON, Michael R., CAMPBELL, Peter J., FUTREAL, P. Andrew. The cancer genome. **Nature**, v. 458, n. 7239, p. 719-724, 2009.
- 13 ABBAS, Zaigham, REHMAN, Sakina. An overview of cancer treatment modalities. **Neoplasm**, v. 1, p. 139-157, 2018.

- 14 DEVITA JR, Vincent T., CHU, Edward. A history of cancer chemotherapy. **Cancer research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- 15 GUSTAFSON, Daniel L., PAGE, Rodney L. Cancer chemotherapy. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, p. 157-179, 2012.
- 16 GORDON, Ryan R., NELSON, Peter S. Cellular senescence and cancer chemotherapy resistance. **Drug Resistance Updates**, v. 15, n. 1-2, p. 123-131, 2012.
- 17 TURCOTTE, Lucie Marie et al. Breast cancer recurrence and mortality among survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). 2025.
- 18 IM, Cindy et al. Treatment, toxicity, and mortality after subsequent breast cancer in female survivors of childhood cancer. **Nature communications**, v. 16, n. 1, p. 3088, 2025.
- 19 ZUQUI, Robert et al. Evolução do tratamento do câncer: terapias alvo e imunoterapia. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 7, p. 1292-1302, 2023.
- 20 LLACER, Pedro E. Dorlhiac. Quimioimunoterapia como primeira linha de tratamento da leucemia linfóide crônica: uma visão crítica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 280-282, 2005.
- 21 ENDERLING, Heiko, AJ CHAPLAIN, Mark. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. **Current pharmaceutical design**, v. 20, n. 30, p. 4934-4940, 2014.
- 22 TANAKA, Gouhei et al. Mathematical modelling of prostate cancer growth and its application to hormone therapy. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 368, n. 1930, p. 5029-5044, 2010.
- 23 ENDERLING, Heiko et al. A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence. **Journal of theoretical biology**, v. 246, n. 2, p. 245-259, 2007.
- 24 KOZŁOWSKA, Emilia et al. Mathematical modeling predicts response to chemotherapy and drug combinations in ovarian cancer. **Cancer research**, v. 78, n. 14, p. 4036-4044, 2018.
- 25 SALGIA, Ravi et al. Modeling small cell lung cancer (SCLC) biology through deterministic and stochastic mathematical models. *Oncotarget*, v. 9, n. 40, p. 26226, 2018.
- 26 MICHOR, Franziska. Mathematical models of cancer stem cells. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 17, p. 2854-2861, 2008.
- 27 PINHO, Suani Tavares Rubim de, FREEDMAN, H. I., NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Mathematical and computer modelling**, v. 36, n. 7-8, p. 773-803, 2002.

- 28 CASTIGLIONE, Filippo, PICCOLI, Benedetto. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. **Journal of theoretical Biology**, v. 247, n. 4, p. 723-732, 2007.
- 29 WAHL, Suzi, FOLETTTO, Tanísia, FELDMANN, Gerson. A mathematical model for the estimation of treatment cost in cancer radiotherapy. In: **2009 3rd Southern Conference on Computational Modeling**. IEEE, 2009. p. 77-81.
- 30 AMILO, David, KAYMAKAMZADE, Bilgen, HINCAL, Evren. A fractional-order mathematical model for lung cancer incorporating integrated therapeutic approaches. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 12426, 2023.
- 31 SOLÍS-PÉREZ, Jesús Emmanuel, GÓMEZ-AGUILAR, José Francisco, ATANGANA, Abdon. A fractional mathematical model of breast cancer competition model. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 127, p. 38-54, 2019.
- 32 FARMAN, Muhammad et al. Analysis and dynamical behavior of fractional-order cancer model with vaccine strategy. **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, v. 43, n. 7, p. 4871-4882, 2020.
- 33 KUMAR, Mukesh, RAI, K. N. Numerical simulation of time-fractional bioheat transfer model during cryosurgical treatment of skin cancer. **Computational Thermal Sciences: An International Journal**, v. 13, n. 4, 2021.
- 34 GOLMANKHANEH, Amirreza Khalili et al. Modeling tumor growth using fractal calculus: Insights into tumor dynamics. **Biosystems**, v. 235, p. 105071, 2024.
- 35 JACOB, Stalin, ROSITA, Jenifer Darling. Fractal model for skin cancer diagnosis using probabilistic classifiers. **International journal of advances in signal and image sciences**, v. 7, n. 1, p. 21-29, 2021.
- 36 LETELLIER, Christophe, DENIS, Fabrice, AGUIRRE, Luis A. What can be learned from a chaotic cancer model?. **Journal of theoretical biology**, v. 322, p. 7-16, 2013.
- 37 KOLTUN, Ana PS et al. Fractional tumour-immune model with drug resistance. **Brazilian Journal of Physics**, v. 54, n. 2, p. 41, 2024.
- 38 KOLTUN, Ana PS et al. Dynamic behavior analysis of a fractal tumor-immune model with drug resistance. **Physical Review E**, v. 112, n. 2, p. 024410, 2025.
- 39 KOLTUN, Ana PS et al. Chemoimmunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Control. **Brazilian Journal of Physics**, v. 56, n. 1, p. 38, 2026.
- 40 CLARK, W. H. Tumour progression and the nature of cancer. **British journal of cancer**, v. 64, n. 4, p. 631-644, 1991.

- 41 SEYFRIED, Thomas N., HUYSENTRUYT, Leanne C. On the origin of cancer metastasis. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 18, n. 1-2, 2013.
- 42 CHAFFER, Christine L., WEINBERG, Robert A. A perspective on cancer cell metastasis. **science**, v. 331, n. 6024, p. 1559-1564, 2011.
- 43 GERSTBERGER, Stefanie, JIANG, Qingwen, GANESH, Karuna. Metastasis. **Cell**, v. 186, n. 8, p. 1564-1579, 2023.
- 44 RODRIGUEZ-BRENES, Ignacio A., KOMAROVA, Natalia L., WODARZ, Dominik. Tumor growth dynamics: insights into evolutionary processes. **Trends in ecology & evolution**, v. 28, n. 10, p. 597-604, 2013.
- 45 BISSELL, Mina J., RADISKY, Derek. Putting tumours in context. **Nature Reviews Cancer**, v. 1, n. 1, p. 46-54, 2001.
- 46 ARNETH, Borros. Tumor microenvironment. **Medicina**, v. 56, n. 1, p. 15, 2019.
- 47 RUTKOWSKI, Melanie R. et al. The tumor macroenvironment: cancer-promoting networks beyond tumor beds. **Advances in cancer research**, v. 128, p. 235-262, 2015.
- 48 LOOSE, David, VAN DE WIELE, Christophe. The immune system and cancer. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 24, n. 3, p. 369-376, 2009.
- 49 MILLER, Kimberly D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 5, p. 363-385, 2019.
- 50 CHAKRABORTY, Sajib, RAHMAN, Taibur. The difficulties in cancer treatment. **ecancermedicalscience**, v. 6, p. ed16, 2012.
- 51 HIRSCH, Jules. An anniversary for cancer chemotherapy. **Jama**, v. 296, n. 12, p. 1518-1520, 2006.
- 52 FREI III, Emil. The national cancer chemotherapy program. **Science**, v. 217, n. 4560, p. 600-606, 1982.
- 53 NYGREN, Peter. What is cancer chemotherapy?. **Acta Oncologica**, v. 40, n. 2-3, p. 166-174, 2001.
- 54 PRIESTMAN, Terrence. **Cancer chemotherapy in clinical practice**. Springer Science and Business Media, 2012.
- 55 LIU, Fu-Shing. Mechanisms of chemotherapeutic drug resistance in cancer therapy—a quick review. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 48, n. 3, p. 239-244, 2009.

- 56 CASSIDY, J. Chemotherapy administration: doses, infusions and choice of schedule. **Annals of oncology**, v. 5, p. S25-S30, 1994.
- 57 VOGELZANG, Nicholas J. Continuous infusion chemotherapy: a critical review. **Journal of Clinical Oncology**, v. 2, n. 11, p. 1289-1304, 1984.
- 58 DIXON, A. R. et al. Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer: a role for tumour markers?. **British journal of cancer**, v. 68, n. 1, p. 181-185, 1993.
- 59 TUETTENBERG, Jochen et al. Continuous low-dose chemotherapy plus inhibition of cyclooxygenase-2 as an antiangiogenic therapy of glioblastoma multiforme. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 131, p. 31-40, 2005.
- 60 YAMAGUCHI, Kensei et al. Phase II study of cetuximab plus $S - 1$ /cisplatin therapy in Japanese patients with advanced gastric cancer. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 51, n. 6, p. 879-885, 2021.
- 61 FOSSELLA, Frank V. Second-line chemotherapy for non—small—cell lung cancer. **Current oncology reports**, v. 2, p. 96-101, 2000.
- 62 KAMIYA, Takahiro et al. Efficacy of ondansetron against emesis induced by a multiple-day cisplatin-based chemotherapy regimen for malignant lymphoma. **Hematology**, v. 26, n. 1, p. 945-949, 2021.
- 63 WANG, Yumin et al. Overcoming cancer chemotherapy resistance by the induction of ferroptosis. **Drug Resistance Updates**, v. 66, p. 100916, 2023.
- 64 HARRISON, David J. Molecular mechanisms of drug resistance in tumours. **The Journal of pathology**, v. 175, n. 1, p. 7-12, 1995.
- 65 LAHIRI, Aritraa et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. **Molecular cancer**, v. 22, n. 1, p. 40, 2023.
- 66 JORGE, Juliano José. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 2, p. 133-138, 2019.
- 67 YANG, Fan et al. Adoptive cellular therapy (ACT) for cancer treatment. **Progress in Cancer Immunotherapy**, p. 169-239, 2016.
- 68 PLAUGHER, Daniel R. et al. Therapeutic potential of tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer. **Cancer Letters**, v. 605, p. 217281, 2024.
- 69 TAN, Shuzhen, LI, Dongpei, ZHU, Xiao. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 124, p. 109821, 2020.
- 70 NAGPAL, Madhav et al. Tumor markers: A diagnostic tool. **National journal of maxillofacial surgery**, v. 7, n. 1, p. 17-20, 2016.

- 71 SIMMONS, George F. **Differential equations with applications and historical notes**. CRC Press, 2016.
- 72 ALLIGOOD, Kathleen T. et al. Chaos: an introduction to dynamical systems. **SIAM Review**, v. 40, n. 3, p. 732-732, 1998.
- 73 ARROWSMITH, David K., PLACE, Colin M. **An introduction to dynamical systems**. Cambridge university press, 1990.
- 74 STEWART, James. **cálculo**. Pioneira Thomson Learning, 2006.
- 75 BIDURIN, CLAUDIO, GELFUSO, VALÉRIA. **CÁLCULO DIFERENCIAL E INTEGRAL III**, SESES, 2015.
- 76 ROSS, Clay C., ROSS, Clay C. **About Differential Equations**. Springer New York, 2004.
- 77 BOYCE, William E., DIPRIMA, Richard C. **Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno**. Rio de Janeiro: LTC, 2010.
- 78 CHEN, Guanrong. Stability of nonlinear systems. **Encyclopedia of RF and Microwave Engineering**, p. 4881-4896, 2004.
- 79 CHAPRA, Steven C., CANALE, Raymond P. **Métodos Numéricos para Engenharia-7ª Edição**. McGraw Hill Brasil, 2016.
- 80 BUTCHER, John Charles, WANNER, Gerhard. Runge-Kutta methods: some historical notes. **Applied Numerical Mathematics**, v. 22, n. 1-3, p. 113-151, 1996.
- 81 VIANA, Ricardo L. Introdução à dinâmica não-linear e caos. **Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba**, 2011.
- 82 Podlubny, Igor. **Fractional differential equations, mathematics in science and engineering**. (1999): 340.
- 83 DIETHELM, Kai, FORD, Neville J., FREED, Alan D. A predictor-corrector approach for the numerical solution of fractional differential equations. **Nonlinear Dynamics**, v. 29, n. 1, p. 3-22, 2002.
- 84 SILVA, Gulnar Azevedo et al. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. **Revista de saúde pública**, v. 54, p. 126, 2020.
- 85 BISOYI, Padmini. Malignant tumors-as cancer. In: **Understanding Cancer**. Academic Press, 2022. p. 21-36.
- 86 LEITHOLD, Louis - O Cálculo com Geometria Analítica vol. II. 3a Edição. **Editora HARBRA ltda**, 1994.

- 87 BUTKOV, Eugene. Mathematical Physics. Addison. 1968.
- 88 BERRYMAN, Alan A. The origins and evolution of predator-prey theory. **Ecology**, v. 73, n. 5, p. 1530-1535, 1992.
- 89 BUTCHER, John C. Numerical methods for ordinary differential equations in the 20th century. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v. 125, n. 1-2, p. 1-29, 2000.
- 90 MENDONÇA, A. K. F. et al. Resolvendo numericamente equações diferenciais fracionárias. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 44, p. e20210426, 2022.
- 91 CARTWRIGHT, Julyan HE, PIRO, Oreste. The dynamics of Runge–Kutta methods. **International Journal of Bifurcation and Chaos**, v. 2, n. 03, p. 427-449, 1992.
- 92 BUTCHER, John Charles. Numerical methods for ordinary differential equations. John Wiley and Sons, 2016.
- 93 ERIKSSON, Kenneth. **Computational differential equations**. Cambridge University Press, 1996.
- 94 ALLMAN, Elizabeth Spencer, RHODES, John A. **Mathematical models in biology: an introduction**. Cambridge University Press, 2004.
- 95 TABASSUM, Shabana, ROSLI, Norhayati Binti, BINTI MAZALAN, Mazma Sayahidatul Ayuni. Mathematical modeling of cancer growth process: a review. In: **Journal of physics: conference series**. IOP Publishing, 2019. p. 012018.
- 96 ALTROCK, Philipp M., LIU, Lin L., MICHOR, Franziska. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 12, p. 730-745, 2015.
- 97 WEI, Hsiu-Chuan. Mathematical modeling of tumor growth: the MCF-7 breast cancer cell line. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 16, n. 6, p. 6512-6535, 2019.
- 98 MAGNI, Paolo et al. A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumor growth dynamics. **Mathematical biosciences**, v. 200, n. 2, p. 127-151, 2006.
- 99 HADJIANDREOU, Marios M., MITSIS, Georgios D. Mathematical modeling of tumor growth, drug-resistance, toxicity, and optimal therapy design. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 61, n. 2, p. 415-425, 2013.
- 100 OCHIENG, Francis Oketch. Mathematical modeling of cancerous tumor evolution incorporating drug resistance. **Engineering Reports**, v. 7, n. 2, p. e70021, 2025.
- 101 MCKNIGHT, Josephine A. Principles of chemotherapy. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 18, n. 2, p. 67-72, 2003.

- 102 ITIK, Mehmet, Banks, Stephen P. Chaos in a three dimensional cancer model. **Internacional Journal of Bifurcation and Chaos**, v.20, n. 01, p. 71-79, 2010.
- 103 KUZNETSOV, Vladimir A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. **Bulletin of mathematical biology**, v. 56, n. 2, p. 295-321, 1994.
- 104 DE PILLIS, Lisette G., RADUNSKAYA, Ami. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. **Mathematical and computer modelling**, v. 37, n. 11, p. 1221-1244, 2003.
- 105 Loverro, Adam and others. Fractional calculus: history, definitions and applications for the engineer. **Rapport technique**, Univeristy of Notre Dame: Department of Aerospace and Mechanical Engineering. 2004
- 106 BORGES, Fernando S. et al. Model for tumour growth with treatment by continuous and pulsed chemotherapy. **Biosystems**, v. 116, p. 43-48, 2014.
- 107 MACHADO, J. Tenreiro, KIRYAKOVA, Virginia, MAINARDI, Francesco. Recent history of fractional calculus. **Communications in nonlinear science and numerical simulation**, v. 16, n. 3, p. 1140-1153, 2011.
- 108 ABA OUD, Mohammed A. et al. A fractional order mathematical model for COVID-19 dynamics with quarantine, isolation, and environmental viral load. **Advances in Difference Equations**, v. 2021, n. 1, p. 106, 2021.
- 109 GABRICK, Enrique C. et al. Transient Dynamics of a Fractional Fisher Equation. **Fractal and Fractional**, v. 8, n. 3, p. 143, 2024.
- 110 PINTO, Carla MA, MACHADO, JA Tenreiro. Fractional model for malaria transmission under control strategies. **Computers & Mathematics with Applications**, v. 66, n. 5, p. 908-916, 2013.
- 111 GABRICK, Enrique C., LENZI, Ervin K., BATISTA, Antonio M. Fractional and fractal extensions of epidemiological models. In: **Mathematical Methods in Medical and Biological Sciences**. Morgan Kaufmann, 2025. p. 39-62.
- 112 TRAORE, Awa, SENE, Ndolane. Model of economic growth in the context of fractional derivative. **Alexandria Engineering Journal**, v. 59, n. 6, p. 4843-4850, 2020.
- 113 SOUZA, Diogo LM et al. Adaptive exponential integrate-and-fire model with fractal extension. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v. 34, n. 2, 2024.
- 114 LIANG, Yingjie et al. A fractal derivative model for the characterization of anomalous diffusion in magnetic resonance imaging. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 39, p. 529-537, 2016.

- 115 CAI, Wei, CHEN, Wen, XU, Wenxiang. Characterizing the creep of viscoelastic materials by fractal derivative models. **International Journal of Non-Linear Mechanics**, v. 87, p. 58-63, 2016.
- 116 PARVATE, Abhay, GANGAL, Anil D. Calculus on fractal subsets of real line—II: Conjugacy with ordinary calculus. **Fractals**, v. 19, n. 03, p. 271-290, 2011.
- 117 GOLMANKHANEH, Alireza Khalili. **Fractal Calculus and Its Applications: F_α -Calculus**. 2023.
- 118 TROBIA, José et al. Mathematical model of brain tumour growth with drug resistance. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 103, p. 106013, 2021.
- 119 HASSAN, Sokaina Sabah, AL-SAEDI, Hayder M. Mathematical modelling of tumour chemotherapy by continuous infusion drug. **Commun. Math. Biol. Neurosci.**, Article ID 4, 2025.
- 120 NOVAES, Fabiola Trocoli et al. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, p. 595-600, 2008.
- 121 LOURENCO JR, Edgard et al. A simple mathematical model of non-small cell lung cancer involving macrophages and cd8+ t cells. **Journal of Biological Systems**, v. 31, n. 04, p. 1407-1431, 2023.