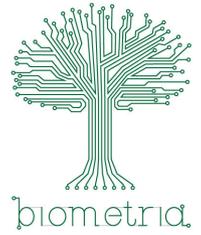




Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria



Modelagem fracionária da dinâmica de células tumorais mamárias e imunes

Eliana Aya Sasaki

Botucatu
2023

Eliana Aya Sasaki

Modelagem fracionária da dinâmica de células tumorais mamárias e imunes

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Sasaki, Eliana Aya.

Modelagem fracionária da dinâmica de células tumorais
mamárias e imunes / Eliana Aya Sasaki. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

Coorientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Capes: 90100000

1. Mama - Câncer. 2. Sistema imune. 3. Doenças
imunológicas. 4. Cálculo fracionário.

Palavras-chave: Cálculo fracionário; Câncer de mama;
Modelagem fracionária; Modelagem matemática; Sistema
imune.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ELIANA AYA SASAKI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 31 dias do mês de março do ano de 2023, às 14:00 horas, no(a) Laboratório de Informática do Departamento de Biodiversidade e Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ELIANA AYA SASAKI, intitulada **Modelagem fracionária da dinâmica de células tumorais mamárias e imunes**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru UNESP, Profa. Dra. DANIELA RENATA CANTANE (Participação Presencial) do(a) Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Matemática / Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) Câmpus São José dos Campos. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: A P R O V A D A . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

*Aos que contribuíram e contribuem com a completude do meu inacabamento
e a todas as pessoas que enfrentam a batalha contra o câncer,
dedico-lhes este trabalho.*

Agradecimentos

A minha mãe por todo o amor e incentivo que foi fundamental para que eu conseguisse seguir em frente, superando os obstáculos que surgiram no decorrer desta caminhada e ao meu pai, que acredita incondicionalmente em mim.

Aos meus amigos que até hoje me acompanham e àqueles que tive o prazer de conhecer na pós-graduação. Obrigada pela amizade, suporte afetivo e encorajamentos. Valorizo as trocas e os momentos que juntos compartilhamos, foram imprescindíveis para o meu crescimento.

A Maria Eliza Antunes e Milena Rodrigues Maciel que colaboraram com este estudo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo, pelos conhecimentos e paciência que sempre teve comigo. Obrigada pela confiança depositada neste trabalho e pelas oportunidades de crescimento para além do ramo acadêmico.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Paulo Mancera pelo empenho e atenção. Suas criativas sugestões e valiosas contribuições foram fundamentais para o desenvolvimento do presente estudo.

A todos os professores que de algum modo participaram além da minha formação como matemática.

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo apoio financeiro.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, por todo o acolhimento e oportunidade para aprender e me desenvolver na área.

A todos aqueles que me motivaram e contribuíram para a realização deste trabalho que marcaram o meu percurso pessoal e acadêmico. O meu profundo agradecimento pela possibilidade de aprender e contribuir.

What distinguishes a mathematical model from, say, a poem, a song, a portrait or any other kind of "model," is that the mathematical model is an image or picture of reality painted with logical symbols instead of with words, sounds or watercolors.

John L. Casti

Resumo

Todos os anos, milhares de mulheres são diagnosticadas com câncer de mama, que é a principal causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões do Brasil. Modelos matemáticos são importantes para a pesquisa do câncer, permitindo a projeção e análise de diferentes cenários. Este trabalho discute a modelagem via equações diferenciais de ordem não inteira, baseada na teoria do Cálculo Fracionário. Para tanto, realiza-se o estudo de um modelo matemático de linhagem celular de câncer de mama MCF-7, a fim de descrever o crescimento tumoral, bem como as interações tumor-imune e tumor-estradiol. Com esse modelo matemático de ordem inteira, uma versão fracionária é apresentada e a análise de estabilidade do ponto de equilíbrio livre do tumor é realizada. Por fim, a simulação numérica através do método numérico de Adams Bashforth-Moulton generalizado para modelos fracionários mostrou que uma diminuição na ordem da derivada fracionária exibe, em alguns casos, uma mudança na dinâmica de células tumorais e imunes.

Palavras-chave: Câncer de Mama, Sistema Imune, Modelagem Matemática, Modelagem Fracionária, Cálculo Fracionário.

Abstract

Every year, thousands of women are diagnosed with breast cancer, which is the leading cause of cancer death in the female population in all regions of Brazil. Mathematical models are important for cancer research, allowing the projection and analysis of different scenarios. This work discusses modeling via non integer differential equations, based on the theory of fractional calculus. To this end, a mathematical model of MCF-7 breast cancer cell line is studied in order to describe tumor growth, as well as tumor-immune and tumor-estradiol interactions. With this integer mathematical model, a fractional version is presented and the stability analysis of the free equilibrium point of the tumor is performed. Finally, numerical simulation using the generalized Adams Bashforth-Moulton numerical method for fractional models showed that a decrease in the order of the fractional derivative exhibits, in some cases, a change in the dynamics of tumor and immune cells.

Keywords: Breast Cancer, Immune System, Mathematical Modeling, Fractional Modeling, Fractional Calculus.

Lista de figuras

Figura 1 – Taxas de incidência do câncer de mama padronizadas por idade em todo o mundo por 100.000 pessoas-ano (GLOBOCAN, 2020).	2
Figura 2 – Taxas de mortalidade do câncer de mama padronizadas por idade em todo o mundo por 100.000 pessoas-ano (GLOBOCAN, 2020).	2
Figura 3 – Taxas de mortalidade do câncer de mama no Brasil, ajustadas por idade e regiões no período de 1980 até 2020 (INCA, 2020b).	3
Figura 4 – Taxas de mortalidade do câncer de mama no Brasil, ajustadas por faixa etária e por cem mil mulheres, de 1980 a 2020 (INCA, 2020b).	4
Figura 5 – <i>Hallmarks</i> do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2000; HANAHAN; WEINBERG, 2011). Criado com BioRender.com.	10
Figura 6 – Reprodução da figura apresentada no estudo de Wei (2019) usando uma função $E(t)$ encontrada em (2.1). Os níveis de estradiol são mostrados ao longo do período menstrual.	19
Figura 7 – Captura de tela da figura produzida por Wei (2019) para fins de comparação. A figura mostra as concentrações de estradiol ao longo do ciclo menstrual. . .	19
Figura 8 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes saudáveis com valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais dadas na Tabela 3. . .	34
Figura 9 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes saudáveis com valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais dadas na Tabela 3. . .	35
Figura 10 – Tumor de 4×10^6 células e população de células imunes saudáveis com valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais na Tabela 3.	36
Figura 11 – Segunda resposta imune contra um tumor de 2×10^6 células. Valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais dadas na Tabela 3.	37
Figura 12 – Tumor de 4×10^6 células sob influência da citotoxicidade dos CTLs, com valores de parâmetro e condições iniciais dadas na Tabela 3.	39
Figura 13 – Tumor de 3×10^7 células sob influência da citotoxicidade dos CTLs com valores de parâmetros e condições iniciais dadas na Tabela 3.	40
Figura 14 – Tumor de 2×10^5 células e população de células imunes com linfopenia leve de NK. Condições iniciais dadas na Tabela 3.	42
Figura 15 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes com linfopenia leve de NK. Condições iniciais dadas na Tabela 3.	43
Figura 16 – Tumor de 2×10^5 células e população de células imunes com linfopenia grave de NK. Condições iniciais dadas na Tabela 3.	44
Figura 17 – Tumor de 2×10^5 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.	45

Figura 18 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.	46
Figura 19 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.	47
Figura 20 – Tumor de 4×10^6 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.	48
Figura 21 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes com um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.	49
Figura 22 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes com um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.	50
Figura 23 – Tumor de 4×10^6 células e população de células imunes com um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.	51
Figura 24 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes com um aumento de 100 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.	52

Lista de tabelas

Tabela 1 – Quadro comparativo com as principais diferenças entre tumores benignos e malignos, com base na revista brasileira de cancerologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020b).	9
Tabela 2 – Valores dos parâmetros, descrição e unidades segundo (WEI, 2020).	21
Tabela 3 – Valores das condições iniciais e diferentes valores de certos parâmetros. . .	33

Lista de abreviaturas e siglas

CTL	<i>Cytotoxic T lymphocyte</i> (Linfócito T citotóxico)
CTLA-4	<i>Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4</i> (Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico)
ER	<i>Estrogen Receptor</i> (Receptor de estrogênio)
ER+	Receptor de estrogênio positivo
E2	Estradiol
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i> (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MCF-7	<i>Michigan Cancer Foundation-7</i> (Linhagem celular de tumor de mama feminino humano)
mm	Milímetro
NK	<i>Natural Killer</i> (Célula assassina natural)
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i> (Proteína de morte celular programada 1)
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i> (Ligante de morte celular programada 1)
PNPS	Política Nacional de Promoção da Saúde
PR	Receptor de progesterona
WBC	<i>White blood cell</i> (Glóbulo branco)

Sumário

	1 INTRODUÇÃO	1
1.1	Objetivos	6
	2 CONCEITOS PRELIMINARES	8
2.1	Câncer: Origem e Aspectos Biológicos	8
2.2	Câncer de Mama	12
2.2.1	Linhagem Celular de Câncer de Mama MCF-7	13
2.2.2	A Relação do Estradiol com o Câncer de Mama	14
2.3	O Sistema Imune e o Câncer	15
2.4	Modelagem Matemática na Linhagem Celular MCF-7	18
	3 CÁLCULO FRACIONÁRIO E MÉTODOS NUMÉRICOS	22
3.1	Operadores Fracionários	22
3.1.1	Função Gama	23
3.1.2	Função Gel'fand Shilov	23
3.1.3	Integral Fracionária de Riemann-Liouville	24
3.1.4	Derivada Fracionária de Caputo	24
3.2	Método de Adams Bashforth-Moulton Generalizado para Equações Dife- renciais Fracionárias	25
	4 MODELAGEM FRACIONÁRIA NA LINHAGEM CELULAR MCF- 7	28
4.1	Análise de Estabilidade	30
4.2	Resultados e Discussão	32
4.2.1	Parâmetros e Condições Iniciais	32
4.2.2	Sistema Imune Saudável	34
4.2.2.1	Caso I	34
4.2.2.2	Caso II	35
4.2.2.3	Caso III	36
4.2.2.4	Caso IV	37
4.2.3	O Efeito da Citotoxicidade do CTL	38
4.2.3.1	Caso I	39
4.2.3.2	Caso II	40
4.2.4	Linfopenia	41
4.2.4.1	Caso I	41
4.2.4.2	Caso II	42

4.2.4.3	Caso III	43
4.2.5	Sistema Imune Enfraquecido	44
4.2.5.1	Caso I	45
4.2.5.2	Caso II	46
4.2.5.3	Caso III	47
4.2.5.4	Caso IV	48
4.2.6	Efeito do Estradiol	49
4.2.6.1	Caso I	49
4.2.6.2	Caso II	50
4.2.6.3	Caso III	51
4.2.6.4	Caso IV	51
	5 CONCLUSÃO	53
	Referências	55
	Apêndices	64
	APÊNDICE A – ANÁLISE DIMENSIONAL DO MODELO FRACIONÁRIO	65

1 Introdução

A palavra “câncer” traz consigo uma conotação negativa e em um passado não muito distante, carregava a crença de ser um mal incurável e inevitável. Significava mais do que apenas um diagnóstico, era o recebimento do veredicto de seu julgamento: a sentença de morte. No entanto, os avanços científicos e tecnológicos nos tratamentos e o maior entendimento sobre a doença proporcionou aos pacientes uma melhor qualidade de vida, firmando uma nova postura no combate ao câncer, principalmente se forem diagnosticados precocemente (SILVA; ALBUQUERQUE; LEITE, 2010).

Dentre os diversos fatores associados à aparição do câncer, grande parte é atribuída ao prolongamento da expectativa de vida humana (MUKHERJEE, 2011). Este fator pode resultar em sérias implicações, visto que o risco de desenvolver a doença aumenta quanto mais se vive devido à exposição a alguns fatores de risco e as alterações biológicas que sucede com o envelhecimento (SILVA; ALBUQUERQUE; LEITE, 2010). Em consequência, constata-se que nas últimas duas décadas, o número total de casos de câncer quase dobrou (cerca de 10 milhões em 2000 para 19,3 milhões em 2020). Em 2018 ocorreram 18 milhões de novos casos da doença, o que ocasionou em 9,6 milhões de mortes no mundo. Isso corresponde que uma em cada seis mortes são relacionadas à doença. As estimativas para o Brasil indicam que serão 704 mil novos casos anuais de câncer detectados entre 2023 e 2025, sendo o câncer de pele não melanoma o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama e próstata, cólon e reto, pulmão e estômago (WHO, 2020; INCA, 2023).

Conforme o levantamento divulgado pelo Global Cancer Observatory (GCO, <<https://gco.iarc.fr>>), é possível perceber o cenário mundial se modificando em 2020, com o tumor de mama sendo responsável por mais de 2,26 milhões dos novos casos e quase 685 mil mortes. Com esses resultados, ultrapassou o câncer de pulmão e se tornou o câncer mais diagnosticado no mundo (WHO, 2022).

A cada ano há um aumento na incidência por câncer de mama, sendo este considerada uma das principais causas de mortalidade na população feminina (WHO, 2020; WHO, 2021). As taxas de incidência de câncer de mama estão convergindo em todo o mundo e podem ser observadas na Figura 1, com altas taxas na América do Norte, Europa, Oceania e Argentina, tal qual em países asiáticos, como Japão e República da Coreia, onde os índices são historicamente baixos (SUNG et al., 2021).

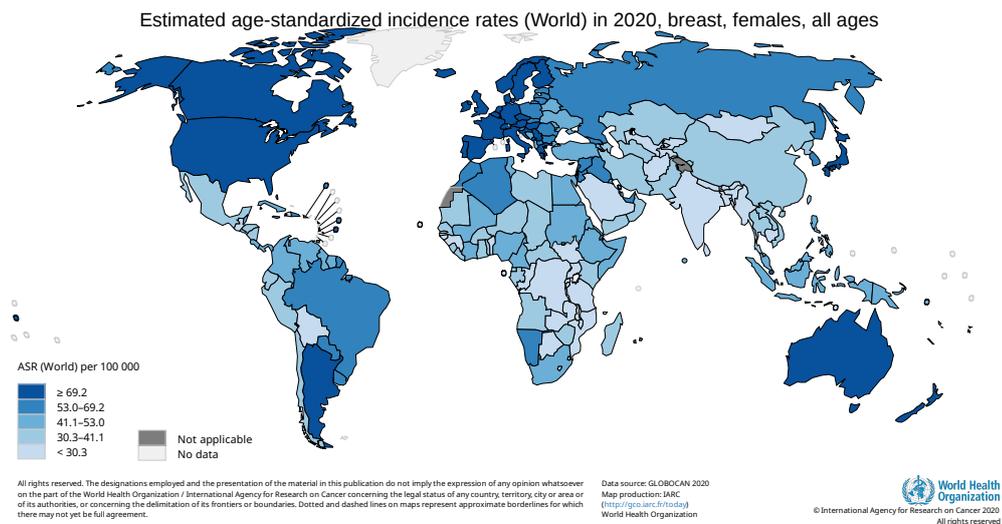


Figura 1 – Taxas de incidência do câncer de mama padronizadas por idade em todo o mundo por 100.000 pessoas-ano (GLOBOCAN, 2020).

Em termos de mortalidade, as maiores taxas estão espalhadas de forma mais heterogênea pelo globo de acordo com a Figura 2, por exemplo em países como o Brasil, Argentina, Colômbia, Chifre da África, Egito, Chade, Nigéria, Sudão e grande parte dos países do Oriente Médio e sul da Ásia. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o número de mortes registrados é menor em regiões com IDH mais baixos, pois a maior parte dos registros são de diagnósticos de pacientes em estágios avançados da doença. À vista destes dados alarmantes, parece natural se perguntar por quanto tempo o câncer continuará sendo um flagelo para a humanidade e o que se pode fazer a respeito.

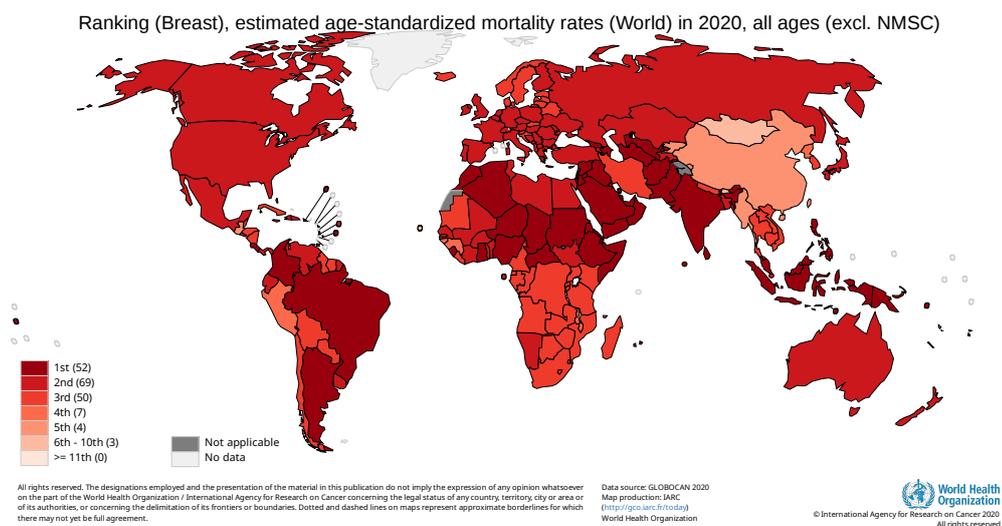


Figura 2 – Taxas de mortalidade do câncer de mama padronizadas por idade em todo o mundo por 100.000 pessoas-ano (GLOBOCAN, 2020).

Conforme as Figuras 1 e 2, o Brasil é o que registra a maior taxa de incidência e mortalidade relativo aos países da América Latina. Estimativas apontaram 66.280 casos anuais de câncer de mama no Brasil, com incidência de 61,61 por 100.000 mulheres, para os anos de 2020 a 2022 (INCA, 2020b). De acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres em todas as regiões do país. Em termos de mortalidade proporcional por câncer de mama de 2016 a 2020 representavam 16,3% de todos óbitos femininos. Com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocupam o segundo lugar, esta doença ocupa a primeira posição em mortalidade nas regiões brasileiras: Sudeste (17,2%) e Centro-Oeste (16,8%), seguidos pelo Nordeste (15,6%) e Sul (15,5%) (INCA, 2022b). Nas últimas décadas, é possível observar que as taxas de mortalidade por câncer de mama diminuíram e se estabilizaram nas regiões Sul e Sudeste, enquanto aumentaram nas demais regiões (Figura 3).

é possível reduzir a mortalidade por câncer de mama com detecção precoce e tratamento adequado (BRASIL, 2019). O ideal é que todas as mulheres entre 50 e 69 anos façam mamografia a cada 2 anos, conforme orientação do Ministério da Saúde. No entanto, apenas 30% das 16 milhões de mulheres brasileiras nessa faixa etária fizeram mamografia pelo sistema público de saúde em 2017 e 2018. Fornecer testes de triagem para a população de risco assintomática e conscientizar os profissionais médicos, bem como o público em geral abre caminho para a detecção precoce de lesões pré-cancerosas e tumores (BUZAID et al., 2020). Além disso, outros fatores relacionados às condições socioeconômicas e oferta e acesso aos serviços de saúde afetam as desigualdades em saúde quanto ao diagnóstico e à mortalidade por câncer de mama. No Brasil, há grandes desigualdades sociais, de renda e uma significativa extensão territorial que contribuem para a distribuição irregular de serviços e tecnologias de saúde no espaço geográfico brasileiro. Assim, o mapeamento dos padrões geográficos de diagnóstico tardio e mortalidade no cenário territorial brasileiro é uma forma de favorecer o planejamento e implementação de políticas públicas voltadas para o controle do câncer de mama (OLIVEIRA et al., 2021).

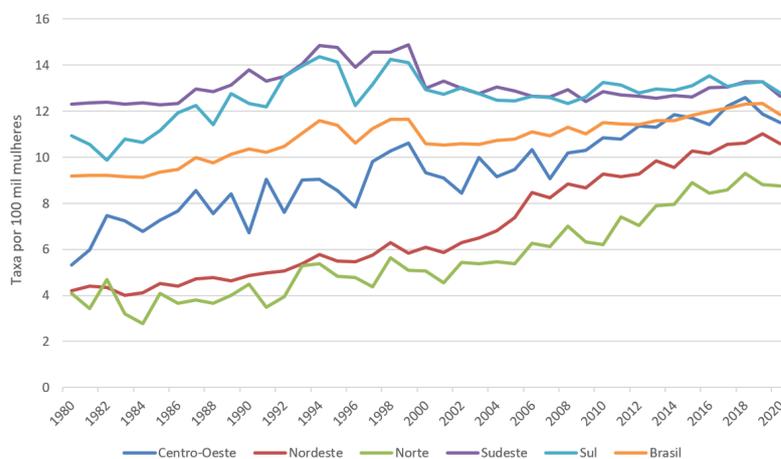


Figura 3 – Taxas de mortalidade do câncer de mama no Brasil, ajustadas por idade e regiões no período de 1980 até 2020 (INCA, 2020b).

A mortalidade por câncer de mama aumenta progressivamente com a idade, como pode ser visto na Figura 4. Observa-se que mulheres mais jovens possuem as taxas menores devido ao menor risco de desenvolver a doença.

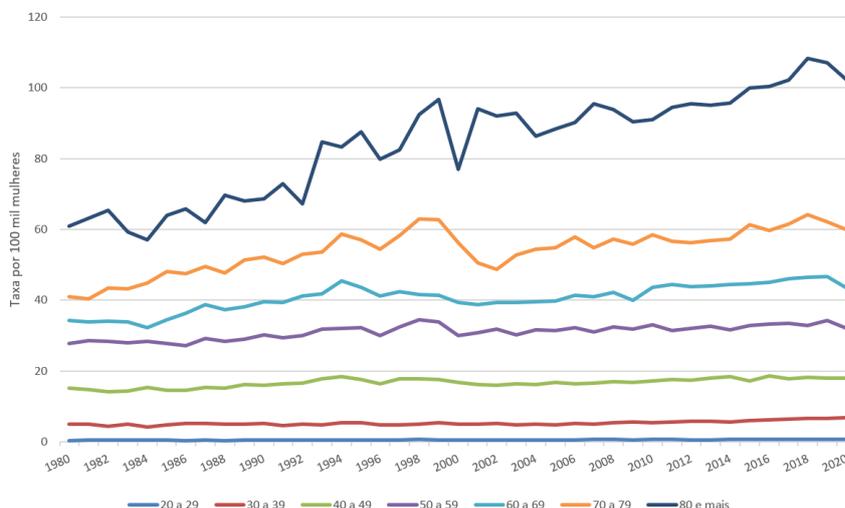


Figura 4 – Taxas de mortalidade do câncer de mama no Brasil, ajustadas por faixa etária e por cem mil mulheres, de 1980 a 2020 (INCA, 2020b).

Com a grande quantidade de variáveis apresentadas é difícil descrever a realidade através de uma equação diferencial (VARALTA; GOMES; CAMARGO, 2014). Através dessas equações, é possível construir modelos matemáticos e assim, traduzir e estruturar o conhecimento do fenômeno real para a linguagem matemática. Para Altrock, Liu e Michor (2015a), tais modelos admitem extrapolar as situações que foram originalmente analisadas, possibilitando previsões quantitativas, dedução de mecanismos, falsificação de hipóteses biológicas e descrição quantitativa das relações entre os diferentes componentes de um sistema.

A modelagem matemática aplicada ao câncer aumenta em importância conforme surgem novas estratégias e técnicas experimentais de tratamento, sendo utilizada como recurso para elucidar e interpretar os efeitos de tais descobertas. Cirurgia, quimioterapia e radioterapia foram os pilares do tratamento do câncer por diversos anos (SIAMOF; GOEL; CAI, 2020). Embora o evidente sucesso dessas estratégias na redução do volume tumoral e na destruição das células cancerosas, especialmente em tumores previamente descobertos, grande parte dos pacientes vão enfrentar a presença de efeitos colaterais intensos, altas chances de recorrência e/ou progressão da doença (RIUS; LYKO, 2012; MITTAL et al., 2014; MIN; LEE, 2021). Neste contexto, é notória a necessidade de novas terapias com menor toxicidade e mais eficientes. Mais recentemente, a imunoterapia surgiu como uma estratégia promissora para combater a propagação do câncer. As respostas do sistema imunológico a diversos patógenos são bem estudadas e consistentes, no entanto, muito sobre a interação tumor-imune permanece desconhecido, tanto do ponto de vista biológico quanto do quantitativo (GIL et al., 2019; LI et al., 2016).

Frente à diversidade de trabalhos que consideram modelos matemáticos de crescimento

tumoral em resposta à influência do sistema imunológico, alguns deles podem ser referenciados e resumido aqui. Para responder algumas das questões relacionadas aos mecanismos envolvidos na resposta imune a um desafio tumoral, o artigo de Pillis e Radunskaya (2003) discute um sistema de equações diferenciais aplicadas ao crescimento de tumores. Dois anos depois, um modelo matemático que descreve as interações tumor-ímmunes, com o uso de parâmetros estimados através de dados experimentais para propor e validar diferentes formas funcionais é publicado (PILLIS et al., 2005). O estudo de Afolabi e Maan (2019) fornece um modelo de interação tumor-ímmune em que a validade dos resultados é garantida pela análise numérica, que também fornece detalhes sobre se o tumor é maligno ou benigno. Considerando a heterogeneidade intratumoral nas respostas ímmunes, Alvarez, Barbuto e Venegeroles (2019) propõem um modelo matemático de imunovigilância do câncer para descrever fenômenos que são vistos *in vivo*, como dormência tumoral, robustez, imunoseleção sobre a heterogeneidade tumoral (também chamada de "imunoedição do câncer"), entre outros. Uma abordagem diferente é proposta por Maddali et al. (2018), em que um modelo tridimensional caótico de crescimento de câncer é analisado. O estudo considera as interações entre células tumorais, células de tecidos saudáveis e células do sistema imunológico, que resultam em um comportamento caótico.

No caso do câncer de mama, diversos estudos envolvendo modelos matemáticos foram desenvolvidos nas últimas décadas, investigando o crescimento tumoral (OLEA et al., 1994; TYURYUMINA; NEZNANO, 2018), tamanho do tumor (VERSCHRAEGEN et al., 2005; NAVI, 2020) e tratamento (PANETTA, 1997; ROE-DALE; ISAACSON; KUPFERSCHMID, 2011a; MCKENNA et al., 2017; JARRETT et al., 2019; YOUSEF; BOZKURT; ABDELJAWAD, 2020). Quanto aos modelos relacionados à dinâmica tumoral ímmune, o estudo de Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012) propõe dois modelos matemáticos de competição, com e sem estrogênio, para analisar o seu impacto no tumor, considerando a população de células normais, cancerosas e ímmunes. Além disso, Roe-Dale, Isaacson e Kupferschmid (2011b), Knútsdóttir, Pálsson e Edelstein-Keshet (2014), Mehdizadeh et al. (2021) propuseram modelos matemáticos de células cancerígenas de mama e investigam as relações entre células ímmunes, células tumorais e alguns tratamentos. é indispensável que exista interações entre a modelagem matemática e a prática clínica e experimental, visto que o poder preditivo de um modelo está diretamente ligado aos seus parâmetros, que necessitam ser cuidadosamente atribuídos e calibrados (ALTROCK; LIU; MICHOR, 2015b).

Modelos matemáticos tornaram-se ferramentas úteis para uma melhor compreensão do câncer, adicionando novas camadas de complexidade e completando lacunas de conhecimento ao que se conhece sobre a doença. Dado que o câncer é um problema da realidade, há a necessidade de encontrar soluções mais próximas do mundo real. Nas últimas décadas, foi demonstrado que alguns operadores fracionários descrevem melhor alguns problemas físicos complexos (AREA; LOSADA; NIETO, 2016), permitindo que os modelos de ordem não inteira contemplem comportamentos e propriedades que o cálculo usual não considera. O uso de integrais e derivadas de ordem não inteira, tradicionalmente conhecido como Cálculo Fracionário, ganhou força

ao se mostrar uma ferramenta mais precisa para refinar a descrição de fenômenos naturais, especialmente aqueles que possuem dependência temporal (CAMARGO, 2009). Isso porque o estado atual de um sistema de derivadas fracionárias no tempo carrega informações de seus diferentes estados anteriores, sendo relacionado a processos com efeito de memória (SUN et al., 2018).

Entre as mais diversas aplicações dos referidos modelos, a proposta deste estudo é operacionalizá-lo no caso do câncer de mama. Wei (2019) realizou um estudo para investigar o crescimento tumoral da linhagem MCF-7, com interação entre células do sistema imunológico - *natural killer* (NK), linfócitos T citotóxicos (CTLs) e glóbulos brancos (WBCs) - e avaliar se existe uma associação entre o nível de estradiol circulante e o risco de câncer. Neste estudo, uma abordagem desse problema é proposta por meio da modelagem fracionária, utilizando a derivada de Caputo. As soluções foram obtidas através do método de Adams Bashforth-Moulton generalizado para modelos fracionários para verificar as diferenças entre os resultados alcançados pelo modelo de ordem inteira e pelo modelo de ordem não inteira. Sendo assim, o presente trabalho está estruturado da seguinte forma:

- No Capítulo 2 aborda sobre os conceitos básicos do câncer e, em específico, o câncer mama, a interação entre o sistema imune e o câncer e por fim, um modelo matemático do crescimento tumoral mamário.
- O Capítulo 3 apresenta uma revisão da literatura sobre o Cálculo Fracionário, seguido pelas definições da Função Gama e Função de Gel'fand-Shilov que são essenciais para a definir os operadores de integração fracionária de Riemann-Liouville e derivação fracionária de Caputo. Além disso, uma versão generalizada do método Adams-Bashforth-Moulton para modelos de ordem fracionária é apresentada.
- No Capítulo 4 foi proposta a versão fracionária do modelo visto no Capítulo 2 e em seguida, a estabilidade do ponto de equilíbrio livre do tumor é analisada. Através da aplicação do método numérico, o estudo visa comparar as soluções obtidas tanto para ordem de derivada inteira quanto para as não inteiras, e os resultados são apresentados.
- No Capítulo 4, as considerações finais do modelo são expostas.
- O apêndice A mostra o ajuste e a análise dimensional propostos na generalização fracionária.

1.1 Objetivos

Estudar a modelagem matemática por meio de equações diferenciais de ordem não inteira, visando a sua utilização para descrever o crescimento das células tumorais mamárias MCF-7, a interação entre o tumor e o sistema imunológico e por fim, interação entre o tumor e o estradiol. Além disso, analisar a estabilidade do ponto de equilíbrio livre de tumor do

modelo fracionário proposto e simular numericamente a variação de suas soluções no tempo. As simulações numéricas vão permitir a descrição e comparação dos resultados obtidos via Cálculo Fracionário com aquelas oriundas do cálculo de ordem inteira.

2 Conceitos Preliminares

Neste capítulo apresentam-se conceitos básicos sobre o câncer e seus aspectos biológicos, o câncer de mama e suas principais características, a relação entre o sistema imune o câncer de mama e o modelo matemático na linhagem celular MCF-7.

2.1 Câncer: Origem e Aspectos Biológicos

Embora o termo câncer seja utilizado de forma repetida na contemporaneidade como uma doença atual, estudos comprovam que sua existência é remetida antes de Cristo, quando foi encontrado em múmias no Egito Antigo. A palavra “câncer” tem origem grega e significa caranguejo, devido ao fato de que suas patas se assemelham à rede de veias ao redor de um tumor, sendo utilizada pela primeira vez pelo pai da medicina, Hipócrates (INCA, 2020a).

Um entendimento comum deste conceito relaciona-se ao fato de que o câncer é uma patologia oriunda de descontrole na divisão celular humana. Segundo a própria Organização Mundial da Saúde, o câncer é um grupo grande de doenças caracterizadas pelo crescimento celular descontrolado, que podem surgir em quase qualquer órgão ou tecido do corpo (WHO, 2020). Existem mais de 200 tipos diferentes de câncer, cada um classificado de acordo com a região afetada e o tipo de célula que a deu origem (ALFONSE; AREF; SALEM, 2014).

No organismo humano, as células do corpo estão em frequente processo de renovação por meio da divisão celular contínua e, em média, são produzidas e eliminadas 60 bilhões de células por dia. Dado que o corpo é submetido a uma quantidade enorme de divisões celulares todos os dias e pelo fato de que o comportamento das células cancerosas é caracterizado pelo crescimento desordenado, o resultado é a possibilidade de um erro de duplicação a cada divisão. Isso acaba determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas, que podem invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes. A soma das grandes chances do aparecimento de um tumor aos fatores de riscos externos como as mudanças provocadas no meio ambiente pela ação humana, os hábitos e os comportamentos presentes no cotidiano, influenciam para que o câncer continue sendo uma das patologias mais prevalentes do mundo (PEREIRA, 2019).

Os tumores podem ser classificados em relação ao seu comportamento (maligno e benigno) e seu tecido de origem (papiloma, adenoma, etc). Os tumores benignos consistem em

massas expansivas de crescimento lento que comprimem o tecido circundante ao invés de invadir. Sendo assim, esses tumores em sua grande maioria representam pouca ameaça, exceto quando crescem em um espaço confinado, e geralmente podem ser facilmente retirados. Já os tumores malignos crescem rapidamente, colonizando órgãos distantes e invadindo o tecido circundante. Essas informações podem ser visualizadas com mais clareza na Tabela 1.

Em relação ao tecido de origem do tumor, o sufixo “oma” geralmente denota um tumor benigno, sendo os tumores dos epitélios glandulares chamados de “adenomas” e os tumores dos epitélios da superfície chamados de “papilomas”. Porém, existem muitas exceções a esta nomenclatura sistemática. Por exemplo, leucemias e linfomas são tumores malignos da medula óssea e tecido linfóide, respectivamente, e o melanoma maligno deriva das células da pele produtoras de melanina (ALISON, 2001).

Tabela 1 – Quadro comparativo com as principais diferenças entre tumores benignos e malignos, com base na revista brasileira de cancerologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020b).

Tumor benigno	Tumor maligno
Células bem diferenciadas	Células anaplásicas e pouco diferenciadas
Estrutura típica do tecido de origem	Estrutura atípica do tecido de origem
Crescimento progressivo	Crescimento rápido
Mitoses normais e raras	Mitoses anormais e numerosas
Massa bem delimitada e expansiva	Massa pouco delimitada e localmente invasiva
Invade tecidos adjacentes	Invade tecidos adjacentes
Não desenvolve metástase	Metástase presente de forma frequente

Os tumores se desenvolvem em microambientes complexos e dinâmicos que influenciam seu crescimento, invasão e metástase. Nesse espaço, as células tumorais e seus microambientes adjacentes estão em comunicação frequente para garantir sua sobrevivência (SILVA et al., 2012). As capacidades bioquímicas, moleculares e celulares comuns à maioria dos cânceres humanos são conhecidas como *hallmarks* do câncer, que foram propostas por Hanahan e Weinberg em dois artigos de referência (HANAHAN; WEINBERG, 2000; HANAHAN; WEINBERG, 2011). Segundo Hanahan e Weinberg (2000), há um resumo do conhecimento reunido em 25 anos de pesquisa sobre o câncer, na qual são apresentadas seis características adquiridas que fazem com que células normais se transformem e se tornem cancerosas. Após 11 anos, duas novas características foram identificadas por Hanahan e Weinberg (2011) como potencialmente cruciais para o desenvolvimento do câncer. Estes estudos sintetizam propriedades do câncer que promovem a progressão maligna e a disseminação metastática, diferenciando uma célula cancerosa de uma célula normal. São marcas que constituem um princípio organizador para fundamentar a complexidade dos cânceres humanos, resumidas na Figura 5 e que serão descritas brevemente em seguida.

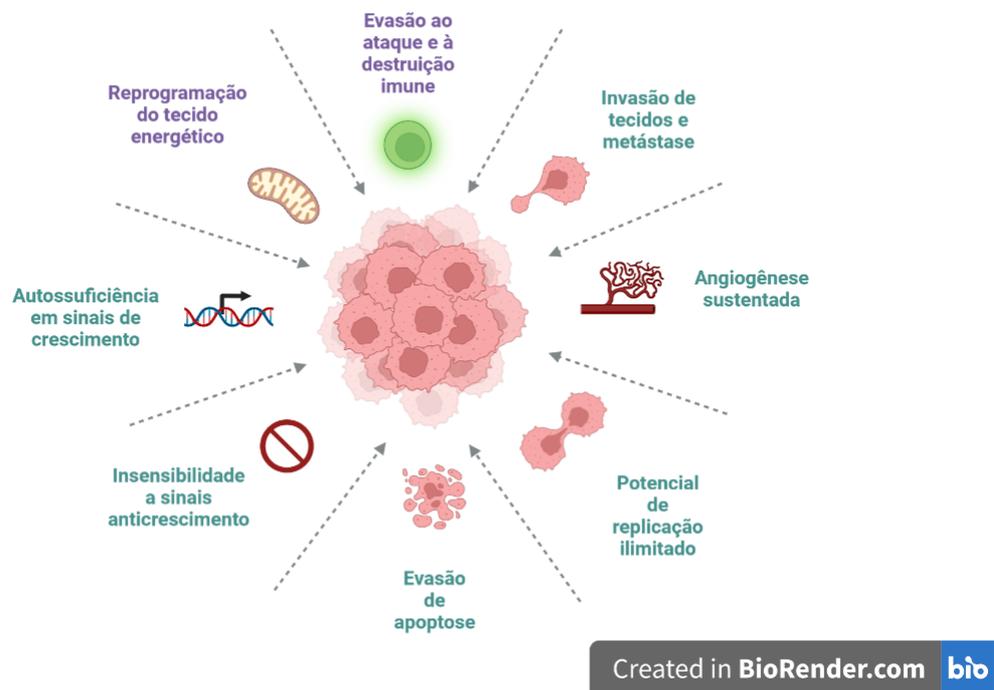


Figura 5 – *Hallmarks* do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2000; HANAHAN; WEINBERG, 2011). Criado com BioRender.com.

- *Autossuficiência em sinais de crescimento*: para se proliferarem, as células normais dependem de estimulação por fatores de crescimento. No entanto, as células cancerosas são capazes de desregular esses sinais e produzem muitos dos seus próprios, adquirindo significativa autonomia de crescimento. De forma alternativa, é possível que elas enviem sinais para estimular as células normais dentro do estroma associado ao tumor, que por sua vez fornecem uma variedade de fatores de crescimento às células tumorais.
- *Insensibilidade a sinais anticrescimento*: em um tecido normal, muitos sinais antiproliferativos atuam no controle da multiplicação das células para manter sua integridade e preservar seu equilíbrio. As células recebem esses sinais do ambiente ao seu redor, seja de células vizinhas ou da matriz extracelular e escolhem entre se proliferar, permanecer quiescentes ou entrar em um estado pós-mitótico. Para seguir o caminho que eventualmente faz com que uma célula se torne cancerosa, ela deve ser capaz de contornar tais mecanismos de inibição dos sinais de crescimento. Ao inativar as ações de genes supressores de tumor, as células tumorais se tornam insensíveis à inibição de crescimento e contribuem para o crescimento celular descontrolado.
- *Evasão de apoptose*: a resistência adquirida à apoptose, que indica o processo de morte celular programada, é uma marca registrada do câncer. O programa apoptótico serve como uma barreira natural ao desenvolvimento do câncer, desencadeada em resposta a vários estresses fisiológicos que as células cancerosas suportam durante a tumorigênese ou como

resultado da terapia anticancerosa. Dentre uma variedade de estratégias que as células tumorais desenvolvem para limitar ou contornar a apoptose, o meio mais comum é a perda da função da P53, uma proteína supressora de tumor.

- *Potencial de replicação ilimitado*: as células normais possuem capacidade limitada de passar por ciclos sucessivos de crescimento e divisão celular. Essa limitação está relacionada ao estado de interrupção da divisão, conhecida como senescência. Para que se tornem cancerosas, as células pré-malignas necessitam contornar o mecanismo de senescência, adquirindo potencial replicativo ilimitado.
- *Angiogênese sustentada*: os tumores, assim como os tecidos normais, requerem suprimento de nutrientes e oxigênio para manter a função celular e a sobrevivência. Apesar das vantagens de crescimento discutidas anteriormente, os tumores não podem crescer mais do que 1-2 mm de diâmetro, a menos que sejam vascularizados (HARMAN et al., 2020). Por isso, é necessário que o tumor induza o organismo a expandir a rede de vasos sanguíneos - angiogênese - com o objetivo de suprir suas demandas e crescer. Historicamente, a angiogênese só era considerada significativa quando se formavam tumores macroscópicos de crescimento rápido, porém evidências recentes sugerem que essa capacidade também contribui para o fase pré-maligna microscópica da progressão tumoral, solidificando assim seu papel como uma marca intrínseca do câncer.
- *Invasão de tecidos e metástase*: há mais de duas décadas, pouco se sabia sobre os mecanismos subjacentes à invasão e à metástase. As massas tumorais primárias produzem células pioneiras que se deslocam, invadem os tecidos adjacentes e eventualmente viajam para locais distantes no intuito de formar de um novo tumor. Denominada como metástase, 90% das mortes por câncer podem ser atribuídas a essa capacidade. Além disso, é constituída por várias etapas e seu sucesso depende de todas as outras cinco *hallmarks* mencionadas anteriormente. O tumor primário pode liberar fatores supressores sistêmicos, que se tornam dormentes por um longo período de tempo enquanto se ajustam de forma lenta a seus novos ambientes. É por isso que os tumores metastáticos levam anos para se desenvolver. Embora seja um campo em desenvolvimento com muitas perguntas ainda sem respostas, um progresso significativo foi realizado na definição de aspectos fundamentais dessa característica.
- *Reprogramação do tecido energético*: através da capacidade de modificar ou reprogramar o metabolismo energético, os tumores conseguem proliferar de forma mais eficaz e contínua. As células cancerosas podem, mesmo na presença de oxigênio, reprogramar sua produção de energia, limitando seu metabolismo energético em grande parte à glicose e levando a um estado chamado “glicólise aeróbica”. Parece que o metabolismo energético alterado é tão difundido nas células cancerosas quanto muitas das outras características que foram aceitas como *hallmarks* do câncer.

- *Evasão ao ataque e à destruição pelo sistema imunológico*: o sistema imunológico pode desempenhar resistência ou erradicação da formação e progressão do tumor. As células e os tecidos são constantemente monitorados pelo sistema imune e é responsável por identificar e eliminar a grande maioria das células tumorais nascentes. No entanto, há tumores que conseguem se desenvolver através do sistema imune, pelo processo de eliminação de células com potencial oncogênico. Isso ocorre especialmente em indivíduos imunocomprometidos, visto que não há a erradicação total das células cancerosas imunogênicas e podem prosperar junto com as que são fracamente imunogênicas.

Cada uma das *hallmarks* apresentadas acima pode caracterizar tanto traços da fisiologia de células cancerosas, quanto ser categorizada de acordo com sua terapia direcionada. Tais terapias inibem as vias de sinalização específicas do tumor e assim, mostram menor toxicidade às células saudáveis. A compreensão de cada uma dessas características ajuda a direcionar a busca e o desenvolvimento de novos fármacos que possam maximizar a eficácia das abordagens terapêuticas atuais (MIRANDA; SILVA; FORONES, 2019).

2.2 Câncer de Mama

O câncer de mama é causado pelo crescimento descontrolado de células anormais mamárias, com potencial de invadir outros órgãos. Os primeiros registros de tumores nas mamas manifestaram na antiguidade por egípcios e gregos, que tratavam a doença com amputações e remédios como miolos de vaca e excremento de vespa (INCA, 2018). Rastros antigos da rainha da Pérsia, Atossa, que exausta pela dor e pelo incômodo, pediu a um escravo que extirpasse seu seio com uma faca, evidenciando o sofrimento que a humanidade convive desde os tempos antigos (MURHERJEE, 2012).

A complexidade desta doença verifica-se pela alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Essa heterogeneidade tumoral mamária tem sido estudada há muito tempo pelas diferenças na histologia e no resultado clínico, servindo como base para classificá-la (POLYAK et al., 2011). Embora tenha sido uma ferramenta valiosa, dado que tumores com o mesmo grau, estágio e tipo histológico podem revelar diferentes prognósticos e respostas terapêuticas variadas, o atual sistema de classificação morfológica é incapaz para caracterizar os carcinomas de mama com eficiência. Essas variações podem ser parcialmente explicadas pelo fato de existirem inúmeros subtipos moleculares de câncer de mama, cada um dos quais apresenta fatores prognósticos e requer alvos terapêuticos específicos (CIRQUEIRA et al., 2011).

Em virtude do limitado poder prognóstico e preditivo das classificações tradicionais, novas abordagens para desvendar as bases moleculares da heterogeneidade do câncer de mama resultaram em profundas implicações para a compreensão da biologia da doença, o que levou à identificação de subtipos intrínsecos de câncer de mama. Os subtipos moleculares podem ser identificados através de uma análise de expressão gênica, revelando ser um método com valor

prognóstico. Outra tentativa aproximada de obter a classificação molecular do câncer de mama para a prática clínica envolveu identificar marcadores biológicos substitutos que permitiriam a identificação dos subtipos moleculares (VIALE, 2012).

Os marcadores biológicos (ou biomarcadores) são importantes na classificação e definição do tratamento do câncer de mama e definem os quatro principais subgrupos da doença. Os três principais biomarcadores são o receptor de estrogênio (ER), o receptor de progesterona (PR) e o fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Desses subtipos, os tumores mamários positivos para receptores de estrogênio (ER+) são os mais comuns, com incidência mais alta em mulheres na pós-menopausa do que na pré-menopausa. Essas neoplasias positivas representam de 70% a 80% de todos os casos de câncer de mama (HARICHARAN; BROWN, 2015; DESANTIS et al., 2019). No geral, o câncer de mama ER+ apresenta um bom prognóstico e responde bem à terapia hormonal. Entretanto, um terço dos pacientes com câncer de mama ER+ demonstrará resistência à terapia hormonal, e muitos desenvolverão recorrência e morrerão 5 a 10 anos após ser diagnosticado com a doença (SATO; AKIMOTO, 2017).

Entre os diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do câncer de mama, o mais significativo é o envelhecimento. Aproximadamente quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos (INCA, 2019). Quanto aos outros fatores, pode-se citar aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), genéticos/hereditários, teor de gordura corporal e hábitos de consumo regular de álcool (INCA, 2019; INCA, 2020a). A amamentação prolongada, a prática de atividade física e o controle de peso são, por outro lado, escolhas e intervenções comportamentais que reduzem o risco da progressão da doença. No entanto, mesmo que todos os fatores de risco pudessem ser controlados, a chance de desenvolver este tipo de câncer seria reduzido em não mais de 30% (WHO, 2021).

Diante de sua enorme relevância como problema de saúde pública no Brasil, o controle do câncer de mama permanece como prioridade da Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS), que incluem estratégias para a detecção precoce, isto é, diagnóstico precoce e o rastreamento como medidas a serem planejadas e tomadas (INCA, 2022a).

2.2.1 Linhagem Celular de Câncer de Mama MCF-7

A compreensão da diversidade molecular do câncer de mama foi significativamente apoiada pela análise do perfil de expressão gênica. Além disso, as linhagens celulares parecem ser uma ferramenta crucial para o diagnóstico molecular no câncer mamário em razão de sua diversa aplicabilidade em laboratórios e em particular, como modelos *in vitro* no estudo do câncer. Quando se trata de câncer de mama, as células MCF-7 são apropriadas pelo seu uso frequente em experimentos envolvendo células cancerosas da mama de receptores de estrogênio positivos (ER+). (COMŞA; CIMPEAN; RAICA, 1957).

Nascida em 1901, a Irmã Catherine Frances estudou no Convento do Imaculado Coração de Maria em Monroe, Michigan. No ano de 1963, Catherine havia sido submetida a uma mastectomia para um tumor benigno na mama direita e uma mastectomia radical para um adenocarcinoma maligno na mama esquerda quatro anos depois. Dado o relatório de Bernardino Ramazzini, o pai da medicina industrial, constatou que "os tumores de mama são encontrados com mais frequência em freiras do que em qualquer outra mulher", levantando a hipótese de o desenvolvimento da doença se devia ao seu estilo de vida celibatário (KATZ et al., 2015). No entanto, pesquisas subsequentes descobriram que mulheres nulíparas, isto é, mulheres que nunca tiveram filhos, têm um risco maior de desenvolver câncer de mama. Três anos de radioterapia e terapia hormonal foram capazes de manter as recorrências locais sob controle (LEE; OESTERREICH; DAVIDSON, 2015). Com o desenvolvimento da doença metastática na pleura e na parede torácica, as células MCF-7 foram isoladas do líquido pleural da paciente 3 anos depois pelo Dr. Soule e colegas da Michigan Cancer Foundation, da qual as células receberam o nome (COMŞA; CIMPEAN; RAICA, 1957).

Desde então, as células MCF-7 tornaram-se a linhagem celular de câncer de mama humano mais estudada no mundo. Como resultado, suas descobertas tiveram um impacto fundamental no estudo do câncer de mama e nos resultados dos pacientes, que produziu mais dados de conhecimento prático do que qualquer outra linhagem celular relacionada a essa doença (COMŞA; CIMPEAN; RAICA, 1957).

2.2.2 A Relação do Estradiol com o Câncer de Mama

Juntamente com a progesterona, o estrogênio faz parte de uma classe de hormônios esteroides sexuais femininos. Os estrogênios endógenos, que são produzidos naturalmente pelo corpo humano, têm efeitos significativos em uma ampla gama de processos fisiológicos de mamíferos, como reprodução, saúde cardiovascular, integridade óssea, cognição e comportamento (DEROO; KORACH et al., 2006). Tendo em vista a sua função generalizada na fisiologia humana, também está relacionado ao aparecimento ou na progressão de inúmeras doenças (DEROO; KORACH et al., 2006). A forma mais potente de estrogênio natural (BENNINK, 2004), conhecida como estradiol ou E2, é um regulador chave das funções reprodutivas femininas e sua concentração predomina na fase anterior à menopausa, caindo para um décimo na pós-menopausa (ZHANG et al., 2020). Alterações nos níveis de E2 geralmente estão relacionadas ao sexo, idade e estágio do ciclo menstrual (ZHANG et al., 2020). Vários estudos descobriram que um nível elevado de E2 é frequentemente considerado um fator de risco para o desenvolvimento e progressão de vários cânceres relacionados ao sistema endócrino (mama, próstata, ovário e endométrio) (ZHANG et al., 2020; SAMAVAT; KURZER, 2015).

Há evidências consistentes de que o estradiol circulante demonstrou estar positivamente associado ao risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, parcialmente em decorrência de grandes variações nas concentrações hormonais durante o ciclo menstrual, bem

como ao fato de que poucos estudos foram feitos em mulheres antes da menopausa (KEY, 2011; SAMAVAT; KURZER, 2015; HORMONES; GROUP et al., 2015). Assim, níveis relativamente altos de estradiol nessas mulheres estão associados a um aumento de mais de duas vezes no risco deste tipo de câncer (KEY, 2011).

Enquanto em mulheres na pré-menopausa, os dados disponíveis são mais escassos e difíceis de interpretar em razão de grandes variações nos estrogênios endógenos durante o ciclo menstrual (KEY, 2011). Alguns estudos prospectivos encontraram uma relação entre o estradiol e o risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa (ELIASSEN et al., 2006), enquanto em outros estudos, nenhuma associação foi identificada (KAAKS et al., 2005; BROWN; HANKINSON, 2015). No geral, a influência do estradiol na carcinogênese da mama não é totalmente compreendida e uma conclusão definitiva não pode ser obtida neste momento (KEY, 2011).

2.3 O Sistema Imune e o Câncer

Mecanismos naturais de proteção no organismo, como o sistema imunológico, desempenham um papel importante na defesa contra patógenos e atuam como barreira à disseminação de infecções que habitualmente estão associadas a altas taxas de mortalidade. Quando se trata de combater o câncer, o sistema imunológico também é crucial.

O sistema imune foi conceitualmente dividido em imunidade inata e adaptativa. Enquanto operam em conjunto para combater um patógeno, os dois tipos de respostas do sistema imunológico desempenham funções distintas (CRUVINEL et al., 2010). O sistema imune inato é evolutivamente antigo, presente em quase todas as formas de vida, de esponjas do mar a moscas das frutas e seres humanos. É caracterizada pela sua rápida e estereotipada resposta a um grande, mas limitado número de estímulos e pode ocorrer mesmo antes da infecção de forma não específica. Seus mecanismos incluem defesas mecânicas, químicas e celulares que atuam para impedir que os patógenos se instalem no corpo. Macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer* são as principais células efetoras da imunidade inata.

O sistema imune adaptativo é mais recente, na qual evoluiu apenas 500 milhões de anos atrás. Distingue-se pela sua especificidade, sua diversidade de reconhecimento e memória. Em resposta ao estímulo de agentes infecciosos, desenvolve respostas específicas a cada ameaça. Devido à sua diversidade de reconhecimento, pode identificar bilhões de alvos diferentes, sendo capaz de lembrar-se dos invasores anteriores por possuir a memória. As células T e B são os principais componentes do sistema imune adaptativo e ambas expressam receptores de antígenos altamente específicos (CRUVINEL et al., 2010; O'DONNELL-TORMEY; TONTONOZ, 2016).

Diversos tipos de células imunes infiltram-se no microambiente do tumor, e a interação dinâmica tumor-imune pode promover um rico meio de citocinas e fatores de crescimento. Assim, a fim de compreender melhor seus papéis no combate ao câncer, algumas dessas células serão

descritas abaixo.

As células *natural killer* (NK) foram primeiramente descritas como grandes linfócitos granulares com citotoxicidade natural contra células tumorais, isto é, com capacidade de matar células alvo sem a necessidade de uma exposição prévia a elas (VIVIER et al., 2008; VIVIER, 2006). Posteriormente, foram identificadas como um tipo peculiar de linfócitos, com citotoxicidade e funções efetoras produtoras de citocinas, que circulam por todo o organismo e podem ser encontrados no sangue e até mesmo em alguns órgãos e tecidos (VIVIER, 2006; VIVIER et al., 2008). Como parte essencial da imunovigilância tumoral, as células NK são capazes de reconhecer tumores em estágio inicial por meio de sinais de estresse ou perigo (LIU et al., 2021; CHU et al., 2022). Além disso, agem rapidamente ao secretar citocinas imorreguladoras e inúmeras quimiocinas que destrói direta e efetivamente as células tumorais (LIU et al., 2021).

Já as células T se dividem em duas categorias: os linfócitos T auxiliares e os linfócitos T citotóxicos (CTLs). Com o papel de serem precursoras de subconjuntos de linfócitos T, os linfócitos T citotóxicos naive são considerados células imaturas que, ao contrário dos linfócitos T ativados, não encontraram o antígeno apropriado (EAGAR; MILLER, 2019). Após a ativação dos CTLs naive, os CTLs sofrem expansão com a produção de citocinas, como a interleucina-2 (IL-2) (TEIXEIRA et al., 2019). Ao final da resposta imune, os CTLs passam por uma fase de contração na qual mais de 90% dos CTLs morrem. As poucas que conseguem evitar a morte celular programada, processo chamado de apoptose, tornam-se células de memória para uma rápida resposta secundária a um antígeno (WEI, 2019).

As células T citotóxicas são responsáveis por monitorar todas as células do corpo, preparadas para destruir qualquer estrangeiro que seja considerado uma ameaça à integridade do indivíduo hospedeiro (ANDERSEN et al., 2006). Para uma eficácia ideal contra o câncer, o sistema imunológico deve contar com os CTLs, considerado uma célula defensiva que está na linha de frente no combate à progressão de tumores (FARHOOD; NAJAFI; MORTEZAEI, 2019). Como estratégia para escapar da vigilância imunológica, várias células cancerosas podem criar um microambiente que inibe a atividade, a sobrevivência e a migração dos CTLs, evitando assim a sua detecção. A imunoterapia, por outro lado, permite a manipulação dos CTLs para reconhecer antígenos específicos do tumor. As células T citotóxicas, quando infundidas em um paciente, atacam e destroem ativamente os tumores que produzem os antígenos correspondentes (LIU; LI, 2014). Desse modo, pela sua capacidade de reconhecer e eliminar as células tumorais, são cruciais na imunoterapia (CAETANO, 2018).

Relativo aos leucócitos ou glóbulos brancos (WBCs), estes também fazem parte da resposta imune adaptativa e constituem um grupo heterogêneo de células circulantes nucleadas e são classificadas em granulócitos, linfócitos e monócitos. Sua concentração normal no sangue varia entre 4.000 e 10.000 células por microlitro. Os WBCs desempenham um papel crucial na fagocitose e na imunidade e, portanto, na defesa do organismo contra infecções (KIM et al., 2013). A contagem de leucócitos tornou-se um preditor útil de certas doenças e um marcador

de infecção. Uma contagem elevada de leucócitos, mesmo dentro da faixa normal, tem sido associada à incidência e mortalidade por câncer (PARK et al., 2019). Para contagens mais baixas, a relação com o câncer ainda é inconsistente.

A ligação entre o sistema imune e o câncer foi apresentada pela primeira vez por Rudolf Virchow há 150 anos, quando constatou a prevalência de leucócitos em tecidos neoplásicos (PANDYA et al., 2016). Assim, a concepção de que o sistema imunológico pode ajudar na luta contra o câncer tem raízes históricas profundas. Em 1909, Paul Ehrlich propôs a hipótese de que a ação do sistema imunológico em reconhecer e eliminar as células malignas nascentes pode prevenir a formação de câncer (GICOBI; BARHAM; DONG, 2020) e mais tarde, foi formalizada em uma teoria de imunovigilância do câncer por Burnet e Thomas no final da década de 1950. Essa teoria consiste na ideia de que as células do sistema imune patrulham ativamente o corpo em busca de células cancerosas a fim de eliminá-las à medida que aparecem. Pela sua relevância, tornou-se um princípio fundamental no campo da imunologia em câncer (O'DONNELL-TORMEY; TONTONNOZ, 2016).

Desde a introdução formalizada do conceito de imunovigilância do câncer, estudos forneceram novas evidências que sustentam a ideia central de que o sistema imunológico pode, de fato, prevenir a formação de tumores. Ao mesmo tempo, descobriu-se que os processos imunológicos poderiam promover ou selecionar tumores de menor imunogenicidade, fornecendo aqueles em desenvolvimento um mecanismo para escapar da detecção e eliminação do sistema imune. Esses duplos efeitos imunológicos levaram ao desenvolvimento da teoria da imunedição do câncer, a qual é composta por três fases, denominadas "os três Es da imunedição": eliminação, equilíbrio e escape do tumor (DUNN et al., 2002; DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004).

Inicialmente, ocorre a fase de eliminação que corresponde ao conceito original de imunovigilância, na qual o sistema imune se mobiliza em reconhecer e eliminar as células tumorais. As respostas inata e adaptativa cooperam um com o outro nesta etapa regulatória. Assim que os tumores atingem um determinado tamanho, eles começam a crescer de forma invasiva e exigem um maior suprimento sanguíneo que surge como efeito da produção de substâncias angiogênicas (DUNN et al., 2002). Uma vez que um tumor foi detectado, a ação imune é geralmente marcada por uma ruptura no tecido circundante em razão da remodelação estromal. Essa remodelação do estroma é consequência de duas das seis *hallmarks* do câncer: angiogênese e crescimento invasivo do tecido (DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004). Sinais inflamatórios são acionados durante esse processo, que levam ao recrutamento de células do sistema imune inato para a nova fonte de ameaça local.

Na etapa de equilíbrio, as células tumorais que sobreviveram à fase de eliminação e o sistema imunológico entram em uma condição de equilíbrio dinâmico. Algumas células imunes e seus mediadores exercem uma forte pressão seletiva sobre o tumor, mantendo-o contido, mas incapazes de extingui-lo totalmente devido a sua heterogeneidade e instabilidade genética. À vista disso, subclones neoplásicos cada vez menos imunogênicos são selecionados, o que pode

estimular a progressão da doença. Estima-se esse período de equilíbrio seja a mais longa dentre as três fases, podendo durar anos ou mesmo toda a vida do hospedeiro (DUNN et al., 2002; DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004; GIACOMO, 2017).

Por fim, na fase de escape, as variantes tumorais selecionadas na etapa de equilíbrio não são mais bloqueadas pela imunidade. Elas adquiriram resistência à detecção e/ou eliminação imunológica por meio de alterações genéticas e epigenéticas na célula tumoral. Isso permite que os tumores se expandam, tonando-se malignos e clinicamente detectáveis (DUNN et al., 2002; DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004).

2.4 Modelagem Matemática na Linhagem Celular MCF-7

Nesta seção, um modelo matemático do crescimento tumoral mamário na linhagem celular MCF-7, com interação tumor-imune e tumor-estradiol é considerado. Este modelo foi descrito por Wei (2019), supondo que o crescimento da população de células cancerosas segue uma curva logística, com três fases: uma fase exponencial, uma fase linear e uma fase de platô. Ao passo que os tumores crescem, a disponibilidade de recursos (nutrientes, oxigênio e espaço) diminui, resultando na desaceleração do crescimento tumoral até que eventualmente atinja seu tamanho máximo (SUTHERLAND; HALL; TAYLOR, 1983). Esse valor limite da população que os recursos podem suportar é um termo logístico também denominado como capacidade de suporte do tumor.

As células MCF-7 contêm receptores de estrogênio e são responsivas ao estrogênio. O estradiol, um tipo de estrogênio que está envolvido no período menstrual da mulher, é conhecido por ter um efeito notável na promoção do crescimento de células MCF-7 de câncer de mama. Os dados experimentais do estradiol foram extraídos a partir da figura exposta no referido trabalho com o auxílio de uma ferramenta online disponível em *WebPlotDigitizer* (<<https://apps.automeris.io/wpd/>>). Ao utilizar a ferramenta *cftool*, disponível no MATLAB, a função que melhor se ajustou aos dados foi uma série Fourier de oito termos, dada por:

$$\begin{aligned}
 E(t) = & 401,8 - 203,3 \cos(0,2094t) - 52,27 \operatorname{sen}(0,2094t) - \\
 & 34,59 \cos(2t \times 0,2094) + 14,62 \cos(3t \times 0,2094) + 72,3 \operatorname{sen}(3t \times 0,2094) - \\
 & 54,33 \operatorname{sen}(4t \times 0,2094) + 55,08 \cos(5t \times 0,2094) + 51,87 \operatorname{sen}(5t \times 0,2094) - \\
 & 25,8 \cos(6t \times 0,2094) - 39,86 \operatorname{sen}(6t \times 0,2094) + 13,82 \cos(7t \times 0,2094) + \\
 & 19,17 \operatorname{sen}(7t \times 0,2094) - 8,492 \cos(8t \times 0,2094) - 15,36 \operatorname{sen}(8t \times 0,2094).
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

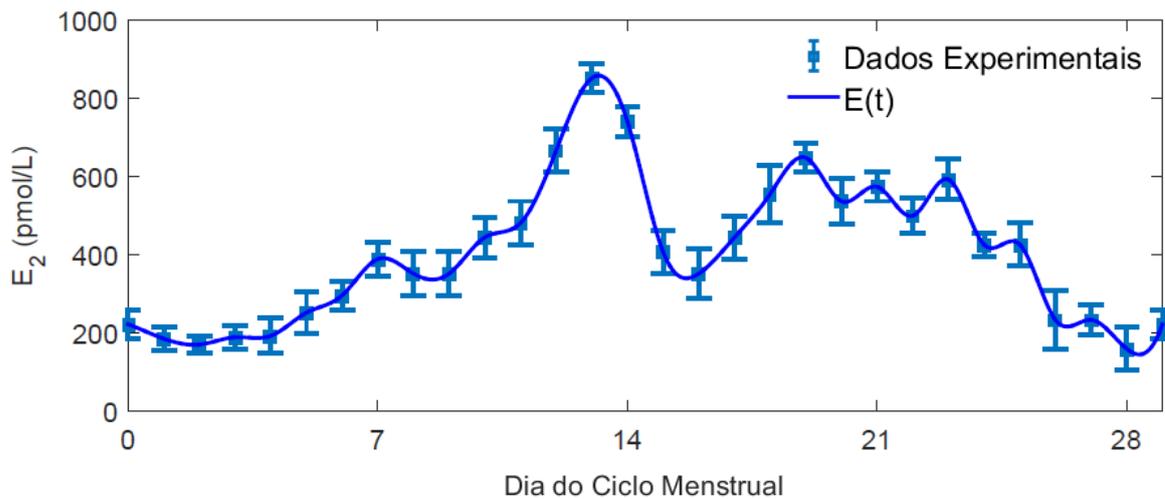


Figura 6 – Reprodução da figura apresentada no estudo de Wei (2019) usando uma função $E(t)$ encontrada em (2.1). Os níveis de estradiol são mostrados ao longo do período menstrual.

Para comparar com a Figura 6, inclui-se a Figura 7 elaborada por Wei (2019), na qual o autor utilizou uma função periódica para representar os níveis de estradiol no período de 29 dias.

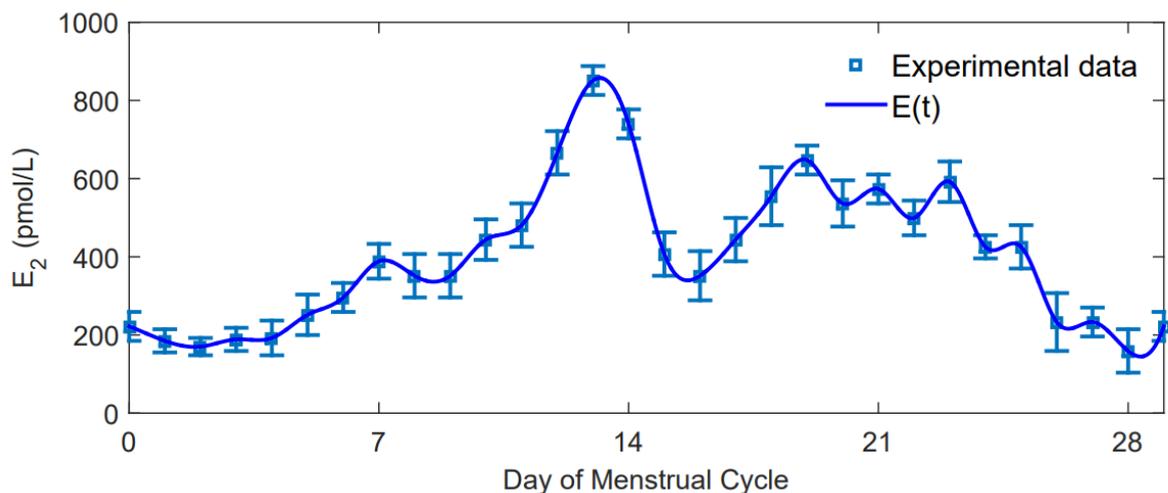


Figura 7 – Captura de tela da figura produzida por Wei (2019) para fins de comparação. A figura mostra as concentrações de estradiol ao longo do ciclo menstrual.

Como pode ser visto nas Figuras 6 e 7, resultados semelhantes foram encontrados ao utilizar diferentes funções $E(t)$. Dessa forma, o modelo matemático irá considerar a função $E(t)$ encontrada em (2.1).

O modelo é descrito em cinco variáveis de estado, em que T é a população de tumor MCF-7, E é o nível circulante de estradiol, N é a população de células NK, L é a população CTLs

e C é a população de WBCs, expresso pelo seguinte sistema não-linear de equações diferenciais ordinárias:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \\ \frac{dN}{dt} = eC - fN - p_2 NT + \frac{p_3 NT}{1 + \alpha_3 T + \beta_3 N} \\ \frac{dL}{dt} = \left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL \\ \frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C \end{array} \right. , \quad (2.2)$$

em que $E(t)$ é dada pela Equação (2.1) e t está em dias. Os parâmetros a e K são as taxas de crescimento e a capacidade de transporte das células tumorais, respectivamente; c está relacionado com a taxa de crescimento de células tumorais induzidas pelo nível circulante de estradiol e p_3 está relacionado com a taxa de recrutamento de células NK; I é a concentração de interleucina 2(IL-2) e p_5 é a taxa máxima de crescimento de CTLs induzida por IL-2; L_N , p_4 , K_L e d representam a população de CTL naive, a fração de CTL naive que se tornam ativados, a capacidade de transporte dos CTLs e a taxa de mortalidade dos CTLs, respectivamente; e , f e p_2 indicam a fração de leucócitos que se tornam células NK, a taxa de morte de células NK e a taxa de inativação de células NK por células tumorais, respectivamente; α_i para $i = 1 \dots 6$ e β_i para $i = 1, 2, 3, 6$ estão relacionados a constantes de meia saturação; p_1 e p_6 são taxas de morte tumoral induzida por NK e CTL, respectivamente; α e β são a taxa de produção e a taxa de mortalidade de leucócitos, respectivamente. Os parâmetros são os mesmos utilizados em (WEI, 2019) e podem ser consultados na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores dos parâmetros, descrição e unidades segundo (WEI, 2020).

Parâmetro	Valor	Descrição	Unidade
a	0,3	Taxa de crescimento intrínseca do tumor	dia ⁻¹
c	$1,93 \times 10^{-6}$	Constante de interação entre MCF7 e E2	L(célula ⁻¹ ·dia ⁻¹ ·pmol ⁻¹)
α_1	0,507	Constante de interação entre MCF7 e E2	L·pmol ⁻¹
β_1	$7,08 \times 10^{-8}$	Constante de interação entre MCF7 e E2	célula ⁻²
K	10^9	Capacidade de suporte do tumor	célula
p_1	$8,7 \times 10^{-4}$	Constante de citólise das células NK	L ² (célula ⁻² ·dia ⁻¹)
α_2	7×10^6	Constante de citólise das células NK	célula ⁻¹
β_2	$5,4 \times 10^{-5}$	Constante de citólise das células NK	L ² ·célula ⁻²
β	$6,3 \times 10^{-3}$	Taxa de mortalidade de leucócitos (WBCs)	dia ⁻¹
α	$3,6 \times 10^7$	Taxa de natalidade de leucócitos	célula·L ⁻¹ ·dia ⁻¹
e	0,00486	Taxa de crescimento de células NK	dia ⁻¹
f	0,0693	Taxa de mortalidade de células NK	dia ⁻¹
p_2	$3,42 \times 10^{-6}$	Taxa média de inativação de células NK	célula·dia ⁻¹
p_3	$1,87 \times 10^{-8}$	Constante de interação entre MCF7 e células NK	célula ⁻¹ ·dia ⁻¹
α_3	$1,6 \times 10^{-5}$	Constante de interação entre MCF7 e célula NK	célula ⁻¹
β_3	3,27	Constante de interação entre MCF7 e célula NK	L·célula ⁻¹
p_6	$2,04 \times 10^{-3}$	Constante de citólise de CTLs	L (célula ⁻² ·dia ⁻¹)
α_6	0,268	Constante de citólise de CTLs	célula ⁻²
β_6	4343	Constante de citólise de CTLs	L·célula ⁻¹
L_N	$2,3 \times 10^8$	Número de CTLs naive	célula·L ⁻¹
K_L	8×10^8	Capacidade de carga de CTLs	célula·L ⁻¹
p_4	9×10^{-5}	Proliferação constante de CTLs	dia ⁻¹
I	$2,3 \times 10^{-11}$	Concentração de IL-2	gL ⁻¹
α_4	$2,3 \times 10^{-11}$	Ativação de CTLs pela presença de IL-2	gL ⁻¹
δ	4,14	Taxa média de inativação de CTLs	dia ⁻¹
d	0,41	Taxa de mortalidade de CTLs	dia ⁻¹
α_5	1000	Ativação de CTLs pela presença do tumor	célula

3 Cálculo Fracionário e Métodos Numéricos

O cálculo de ordem não inteira, denominado popularmente como Cálculo Fracionário, manteve-se relativamente desconhecido da comunidade científica até cerca de 1970. (CAMARGO; OLIVEIRA, 2015; GOMES, 2014). O Cálculo Fracionário pretende ser o cálculo da era moderna (OTTONI, 2018), no qual as limitações e o distanciamento desta área começou a mudar de pura formulação matemática para aplicações com o uso de derivadas fracionárias em equações diferenciais de ordem inteira para refinar a descrição de fenômenos naturais nas mais variadas esferas do conhecimento; seja na probabilidade, na física, na biologia, na engenharia, assim como na economia, na psicologia, sociologia e outras diversas disciplinas (ATANGANA, 2025; CAMARGO, 2009).

As origens do Cálculo Fracionário remontam a uma questão formulada em uma troca de cartas entre Leibniz e l'Hôpital no século XVII, tornando-o quase tão antigo quanto o cálculo de ordem inteira usual (CAMARGO, 2009). Em uma das correspondências, Leibniz elaborou uma questão envolvendo a generalização da derivada de ordem inteira para uma ordem supostamente arbitrária. De imediato, l'Hôpital devolveu a pergunta, interrogando-o qual seria o significado no caso em que a ordem da derivada fosse $\frac{1}{2}$, isto é, qual deveria ser a interpretação de derivar uma função $y(x)$ meia vez.

A resposta de Leibniz, assegurava que, para $y(x) = x$,

$$D^{\frac{1}{2}}y(x) = d^{\frac{1}{2}}x = x\sqrt{\frac{dx}{x}}, \quad (3.1)$$

e que “algum dia gerará muitas consequências frutíferas.” Sua resposta abriu caminho para as primeiras definições de derivadas e integrais de ordens não-inteira. Desde então, grandes matemáticos da história, como Euler, Laplace, Fourier, Abel, Liouville, Riemann, Grünwald e Letnikov, dedicaram esforços para definir derivadas e integrais fracionárias e aplicá-las na solução de problemas físicos (CAMARGO, 2009).

3.1 Operadores Fracionários

Na literatura, existe uma ampla variedade de operadores fracionários que foi definida, dos quais Riemann-Liouville, Caputo, Hadamard, Hilfer, Katugampola, Riesz, Erdélyi-Kober são apenas alguns para citar. No Brasil, há contribuições enriquecedoras no que se diz respeito

ao avanço de novos operadores de ordem não inteira, como a chamada integral ψ -fracionária e a derivada ψ -fracionária, desenvolvida por Sousa e Oliveira (2017), ambas motivadas pela derivada fracionária ψ -Riemann-Liouville e pela derivada fracionária tradicional ψ -Hilfer. Essas definições podem ser agrupadas em categorias de acordo com suas propriedades e comportamentos, em que cada uma tem suas próprias condições e propriedades, e muitas delas não são equivalentes entre si. Na prática, o sistema real considerado determinará qual operador de ordem fracionária será o mais apropriado e as demais variadas definições não equivalentes são úteis em seus respectivos contextos (FAHAD et al., 2021).

Para a compreensão do presente trabalho, os conceitos de derivada e integral de ordem não inteira serão discutidos nesta seção. Entre as inúmeras definições para o operador fracionário, a Integral Fracionária de Riemann-Liouville é adequada porque permite a identificação de uma extensão natural da integral iterada como é normalmente apresentada na matemática usual, enquanto a derivada fracionária de Caputo é considerada a mais conveniente para abordar um problema físico envolvendo condições iniciais e/ou de contorno (TEODORO; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2017). Para introduzir essas primeiras definições do cálculo fracionário, essa seção foi dividida em quatro subseções. As duas primeiras contêm a Função Gama e a Função de Gel'fand Shilov, conceitos preliminares importantes para as duas outras subseções, que compreende o estudo da Integral e Derivada Fracionária.

3.1.1 Função Gama

A Função Gama desempenha um papel importante no cálculo de ordem inteira para derivações múltiplas e integrações repetidas. Por isso, é considerada uma das mais importantes ferramentas combinatórias, com igual importância no cálculo de ordem fracionária. Pode-se definir a Função Gama a partir de uma integral imprópria (CAMARGO, 2009)

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt, \quad (3.2)$$

com $Re(z) > 0$ de modo que a integral convirja.

Note que a principal propriedade do fatorial é $(n+1)n! = (n+1)!$. Através de uma integração por partes e uma mudança de variável em (3.2), obtém-se que a propriedade do fatorial é análoga a da Função Gama

$$\Gamma(z+1) = z\Gamma(z), \quad (3.3)$$

isto é, essa função consiste em uma generalização do conceito de fatorial.

3.1.2 Função Gel'fand Shilov

A Função de Gel'fand-Shilov consiste em uma das funções fundamentais do Cálculo Fracionário, extremamente crucial para definir a Integral Fracionária de Riemann-Liouville.

Sejam $n \in \mathbb{N}$ e $\nu \notin \mathbb{N}$, define-se a Função de Gel'fand-Shilov de ordem n e ν respectivamente como

$$\phi_n(t) := \begin{cases} \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0 \end{cases} \quad \text{e} \quad \phi_\nu(t) := \begin{cases} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0 \end{cases}. \quad (3.4)$$

3.1.3 Integral Fracionária de Riemann-Liouville

Previamente, a definição do operador integral de ordem n é apresentada e então, usando a generalização do fatorial pela Função Gama, é formalmente definida a Integral Fracionária de Riemann-Liouville.

Definição 3.1. *Sejam $n \in \mathbb{N}$ e $f(t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função integrável. Define-se o Operador Integral, I , de ordem 1 e n , respectivamente, como:*

$$If(t) = \int_0^t f(t_1) dt_1 \quad \text{e} \quad I^n f(t) = \int_0^t \int_0^{t_1} \dots \int_0^{t_{n-1}} f(t_n) dt_n dt_{n-1} \dots dt_1.$$

Com base na definição dada acima, sejam $X \in \mathbb{R}^+$ e f uma função contínua por partes em $[0, X]$ e $n \geq 1$. A seguinte integral de Riemann de ordem n de $f(t)$, para todo $t \in [0, X]$ é obtida mediante os resultados do cálculo de ordem inteira (CAMARGO, 2009):

$$I^n f(t) = \phi_n(t) * f(t) = \int_0^t \phi_n(t-\tau) f(\tau) d\tau = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau \quad t > 0. \quad (3.5)$$

Definição 3.2. *Sejam $\text{Re}(\alpha) > 0$, f contínua por partes e integrável em $(0, \infty)$, então para $t > 0$ a Integral Fracionária de Riemann-Liouville de ordem α é definida como a seguinte integral, utilizando a generalização do fatorial como a Função Gama, ou seja, $(n-1)! = \Gamma(n)$,*

$$I^\alpha f(t) := \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad t > 0, \quad \alpha \in \mathbb{R}^+.$$

3.1.4 Derivada Fracionária de Caputo

A derivada fracionária no sentido de Caputo é uma integral de ordem arbitrária de uma derivada de ordem inteira. O estudo sobre Cálculo Fracionário (CAMARGO, 2009) mostra que esta derivada é bastante semelhante à de Riemann-Liouville: os dois diferem apenas pela ordem das operações. A derivada de Caputo é mais conveniente quando utilizada em aplicações que envolvam equações diferenciais ordinárias com condições iniciais (CAMARGO, 2009). Nessa formulação, a derivada de qualquer constante é sempre nula; isso se torna relevante ao tentar interpretar as derivadas como taxas de variação (OTTONI, 2018). O método utilizado para implementar as soluções do modelo fracionário requer a definição de derivada de Caputo (THEODORO, 2022). Desse modo, as considerações acima evidenciam a sua preferência no presente trabalho.

Para definir a derivada fracionária de ordem α ($\alpha > 0$), é introduzido o inteiro positivo m tal que $m - 1 < \alpha \leq m$. Nestas condições, a derivada de ordem α de $f(x)$, no sentido de Caputo, denotada por D^α , é definida da seguinte maneira (GORENFLO; MAINARDI, 2008):

$$D^\alpha f(x) = I^{m-\alpha} D^m f(t), \quad x > 0, \quad (3.6)$$

isto é,

$$D^\alpha f(t) := I^{m-\alpha} \frac{d^m}{dt^m} f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t \frac{f^{(m)}(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha+1-m}} d\tau. \quad (3.7)$$

Para $\alpha = m \in \mathbb{N}$ é possível definir $D^\alpha = D^m$, ou seja,

$$D^\alpha f(t) := I^{m-m} \frac{d^m}{dt^m} f(t) = I^0 \frac{d^m}{dt^m} f(t) = \frac{d^m}{dt^m} f(t), \quad (3.8)$$

retornando a derivada de ordem inteira.

Logo, pode-se escrever

$$D^\alpha f(t) := \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t \frac{f^{(m)}(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha+1-m}} d\tau, & m-1 < \alpha < m, \\ \frac{d^m}{dt^m} f(t), & \alpha = m. \end{cases} \quad (3.9)$$

3.2 Método de Adams Bashforth-Moulton Generalizado para Equações Diferenciais Fracionárias

Será descrito aqui uma generalização fracionária do método clássico de Adams-Bashforth-Moulton devido à sua eficiência em termos de memória e tempo computacional (HO; YAN, 2022). Será utilizado o software MATLAB por ser de fácil utilização e por já ter este método implementado no programa.

O método generalizado de Adams-Bashforth-Moulton, é um algoritmo numérico para resolver um sistema de equações diferenciais ordinárias fracionárias. Desse modo, considera-se o problema de valor inicial de ordem não inteira, sendo $D_{t_0}^\alpha$ a derivada fracionária de Caputo de ordem $m - 1 < \alpha \leq m$, em que m é o menor inteiro maior que α :

$$D_{t_0}^\alpha [y(t)] = f(t, y(t)), \quad (3.10)$$

com valores iniciais,

$$y^{(k)}(0) = y_0^k, \quad k = 0, 1, \dots, m-1. \quad (3.11)$$

é possível compor os operadores integral e diferencial de ordem não inteira e assim, transformar a equação (3.10) em uma integral de Volterra do segundo tipo:

$$y(t) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{y_0^k}{k!} t^k + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau, y(\tau)) d\tau. \quad (3.12)$$

Para o caso em que $0 < \alpha \leq 1$, assume-se que $m = 1$ e a equação pode ser reescrita da seguinte forma (CAMARGO; OLIVEIRA, 2015; DIETHELM; FREED, 1998):

$$y(t) = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau, y(\tau)) d\tau. \quad (3.13)$$

Semelhante à construção do método clássico, na versão fracionária o método pode ser formulado aproximando a integral de Volterra com o uso de uma quadratura apropriada. Para tanto, a regra da quadratura trapezoidal se aplica melhor para a resolução deste problema, a fim de que os nós t_j , com $j = 0, 1, \dots, n+1$, são determinados de acordo com a função $(t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1}$, isto é,

$$\int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1} g(\tau) d\tau \approx \int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1} g_{n+1}(\tau) d\tau, \quad (3.14)$$

sendo g o interpolador linear por partes para g , cujos nós são escolhidos em t_j , com $j = 0, 1, \dots, n+1$. Com uso das técnicas padrão da teoria da geometria, o lado direito de uma integral pode ser escrito como

$$\int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1} g_{n+1}(\tau) d\tau = \sum_{j=0}^{n+1} a_{j,n+1} g(t_j), \quad (3.15)$$

em que

$$a_{j,n+1} = \int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1} \phi_{j,n+1}(\tau) d\tau, \quad (3.16)$$

e

$$\phi_{j,n+1}(\tau) = \begin{cases} \frac{\tau - t_{j-1}}{t_j - t_{j-1}}, & \text{se } t_{j-1} < \tau < t_j, \\ \frac{t_{j+1} - \tau}{t_{j+1} - t_j}, & \text{se } t_j < \tau < t_{j+1}, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (3.17)$$

No caso em que os nós são igualmente espaçados, de passo h , com $t_j = t_0 + jh$, então a equação (3.16) se reduz a

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha+1)} (n^{\alpha+1} - (n-\alpha)(n+1)^\alpha), & \text{se } j = 0, \\ \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha+1)}, & \text{se } j = n+1. \end{cases} \quad (3.18)$$

Para $1 \leq j \leq n$, segue que o valor $a_{j,n+1}$ é igual a

$$a_{j,n+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha+1)} ((n-j+2)^{\alpha+1} - 2(n-j+1)^{\alpha+1} + (n-j)^{\alpha+1}), \quad (3.19)$$

resultando na fórmula de correção, que consiste em uma variante fracionária do método de Adams-Moulton de uma etapa:

$$y_{m+1} = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left(\sum_{j=0}^m a_{j,n+1} f(t_j, y_j) + a_{n+1,n+1} f(t_{m+1}, y_{n+1}^P) \right). \quad (3.20)$$

O preditor para determinar o valor de y_{n+1}^P é apresentado a seguir. A estratégia utilizada para generalizar o método de Adams-Bashforth de uma etapa é a mesma para a técnica de Adams-Moulton, que consiste na substituição da integral do lado direito da equação (3.13), por uma quadratura conveniente. Neste caso, a regra da quadratura retangular é adotada:

$$\int_{\phi_0}^{t_{m+1}} (t_{m+1} - \tau)^{\alpha-1} g(\tau) d\tau \approx \sum_{j=0}^m b_{j,\infty+1} g(t_j), \quad (3.21)$$

em que

$$b_{j,\infty+1} = \int_{t_j}^{t_{m+1}} (t_{m+1} - \tau)^{\alpha-1} d\tau = \frac{1}{\alpha} ((t_{m+1} - t_j)^\alpha - (t_{m+1} - t_{j+1})^\alpha), \quad (3.22)$$

Se os nós são equiespaçados, a expressão matemática se torna mais simples:

$$b_{j,\infty+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha} ((n+1-j)^\alpha - (n-j)^\alpha). \quad (3.23)$$

O preditor y_{n+1}^P é, portanto, dado por:

$$y_{n+1}^P = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{k+1} f(t_j, y_j), \quad (3.24)$$

que totaliza em todas as expressões do algoritmo numérico desejado. Note que a versão fracionária do método Adams-Bashforth-Moulton de uma etapa é completamente descrita pelas equações (3.20) e (3.24).

4 Modelagem Fracionária na Linhagem Celular MCF-7

A modelagem fracionária tem sido apresentada em muitos trabalhos (EL-SAYED; EL-MESIRY; EL-SAKA, 2007; MAINARDI, 1996; KURODA et al., 2017; VEERESHA; PRAKASHA; BASKONUS, 2017; KUMAR; DAS; ONG, 2021). Dentre aqueles utilizados para estudar o câncer, Ahmed, Hashish e Rihan (2012) mostram um modelo de ordem fracionária com interação tumor-imune mediante dois mecanismos efetores imunes. Além disso, um modelo de ordem não inteira de crescimento tumoral e suas interações com o sistema imune é utilizado em Arshad, Sohail e Javed (2015). Um ano depois, Arshad et al. (2016) investiga um modelo de ordem fracionária da resposta dos CTLs a uma população crescente de células tumorais para analisar o comportamento do tumor a longo prazo e as possíveis condições para a sua erradicação. Com a derivada de Caputo-Fabrizio, Dokuyucu et al. (2018) modelam o uso da radioterapia no tratamento da câncer.

A versão fracionária de um modelo matemático pode ser encontrada através da substituição da derivada inteira por um derivada fracionária de Caputo de ordem $0 < \alpha < 1$. Nesse processo, as dimensões e unidades inerentes ao modelo original são desbalanceadas e portanto, requer devida atenção.

Ao substituir a derivada inteira por uma derivada fracionária de Caputo de ordem $0 < \alpha < 1$ para obter a versão fracionária de um modelo matemático, as dimensões e unidades do modelo original são desbalanceadas, tornando necessária a devida atenção e cuidado na análise e interpretação dos resultados obtidos. Esse processo de conversão é especialmente útil em sistemas que exibem comportamentos complexos e não-lineares, nos quais a adição de uma ordem fracionária pode melhorar a precisão e a compreensão da dinâmica do sistema.

Vale notar que o operador diferencial $\frac{d}{dt}$ tem dimensão de tempo⁻¹, em que o tempo é analisado em dias. No entanto, uma vez que a modelagem fracionária é alcançada, sua dimensão se torna tempo ^{γ} , sendo que o parâmetro arbitrário γ , em que $0 < \gamma \leq 1$, caracteriza a estrutura fracionária do operador não inteiro.

A ausência desta preocupação torna a descrição do modelo menos precisa, e para manter a consistência com a dimensionalidade dos parâmetros, é possível introduzir um novo parâme-

tro τ (GÓMEZ-AGUILAR J.J. ROSALES-GARCÍA; GUZMÁN-CABRERA, 2011), de forma que $\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma}{dt^\gamma}$ tenha dimensão $\frac{1}{\text{tempo}}$. Assim, se $\gamma = 1$, a expressão (4.1) retorna ao operador derivativo ordinário clássico $\frac{d}{dt}$ sem perda de generalidade.

À vista do acima exposto, um modelo na versão fracionária com este procedimento simples pode ser construído, que consiste na substituição a derivada ordinária pelo operador de derivada fracionária e no acréscimo do parâmetro auxiliar τ da seguinte forma:

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma}{dt^\gamma} \quad 0 < \gamma \leq 1. \quad (4.1)$$

Desse modo, a Equação (4.1) é dimensionalmente consistente se, e somente se, o novo parâmetro τ tem dimensão de tempo dado por dias.

Diante do acima exposto, é possível fazer o ajuste dimensional incluindo o τ na versão fracionária do modelo do crescimento tumoral mamário (2.2):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} + \\ \quad - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = eC - fN - p_2 NT + \frac{p_3 NT}{1 + \alpha_3 T + \beta_3 N} \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL \\ \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} = \alpha - \beta C \end{array} \right. , \quad (4.2)$$

em que $E(t)$ é dado por (2.1).

Ao fazer a verificação do ajuste dimensional, pode-se verificar que no sistema (4.2) ambos os lados da primeira equação possuem a mesma dimensão $\frac{\text{célula}}{\text{dia}}$, enquanto que as demais, possuem dimensão $\frac{\text{célula}}{\text{dia} \cdot L}$.

Agora, multiplicando o fator $\tau^{1-\gamma}$ em ambos os lados das equações diferenciais fracionárias foi obtido o seguinte sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = \tau^{1-\gamma} \left[T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} + \right. \\ \left. - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \right] \\ \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = \tau^{1-\gamma} \left[eC - fN - p_2 NT + \frac{p_3 NT}{1 + \alpha_3 T + \beta_3 N} \right] \\ \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \tau^{1-\gamma} \left[\left(p_4 L_N + \frac{p_5 I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL \right] \\ \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} = \tau^{1-\gamma} [\alpha - \beta C] \end{array} \right. , \quad (4.3)$$

em que $E(t)$ é dado por (2.1).

As dimensões são verificadas novamente e constata-se que no sistema (4.3) os dois os lados da primeira equação possuem dimensão $\frac{\text{célula}}{\text{dia}}$. Para as demais equações, obtém-se $\frac{\text{célula}}{\text{dia} \cdot L}$. Portanto, as análises dimensionais dos sistemas (4.2) e (4.3) comprovam a consistência das unidades do modelo. Mais informações sobre a análise dimensional e as unidades dos parâmetros podem ser encontradas no Apêndice A.

Assim, será utilizado o modelo (4.3) como a versão fracionária para fins de simulação.

4.1 Análise de Estabilidade

A estabilidade é um aspecto essencial da análise de um sistema dinâmico. Um sistema linear de ordem inteira e invariante no tempo é considerado estável se as raízes do polinômio característico, denominado de polos, são negativas ou têm partes reais negativas se forem conjugados complexos. Isso indica que a estabilidade fica localizada no semiplano esquerdo do plano complexo. Entretanto, diferente de um sistema linear ordinário, a região de estabilidade de um sistema linear fracionário tende a incluir todo o plano complexo (CAMPOS, 2019). Ademais, o uso de derivadas fracionárias pode alterar ou manter a estabilidade em modelos de ordem inteira quando analisada a ordem não inteira (SILVA, 2020).

Apesar de muitas contribuições e intensas pesquisas, a estabilidade de sistemas de ordem não inteira continua sendo um problema em aberto e a análise da localização dos polos ainda é, em geral, uma tarefa desafiadora (SABATIER; MOZE; FARGES, 2010). Dentre os critérios que foram propostos para sistemas fracionários, o primeiro a ser desenvolvido e o mais conhecido dos resultados é o teorema de estabilidade de Matignon (1996) apresentado a seguir:

Teorema 4.1. (MATIGNON, 1996) *Considere o seguinte problema de valor inicial de ordem fracionária, com $\gamma \in [0, 1)$:*

$$\begin{cases} {}_C D^\gamma x(t) & = f(x, y, z, w) \\ {}_C D^\gamma y(t) & = g(x, y, z, w) \\ {}_C D^\gamma z(t) & = h(x, y, z, w) \\ {}_C D^\gamma w(t) & = i(x, y, z, w) \\ x(0) = x_0, & y(0) = y_0, z(0) = z_0, w(0) = w_0 \end{cases}. \quad (4.4)$$

Um ponto de equilíbrio deste sistema é localmente assintoticamente estável se, todos os autovalores λ da matriz Jacobiana avaliada no ponto de equilíbrio, satisfazem que

$$|\arg(\lambda)| > \frac{\gamma\pi}{2}. \quad (4.5)$$

Antes de aplicar o Teorema (4.1), um ponto E_0 pode ser encontrado ao igualar a zero cada taxa de variação no modelo (4.3). Assim, obtém-se:

$$E_0 = (T, N, L, C) = \left(0, \frac{e\alpha}{f\beta}, 0, \frac{\alpha}{\beta}\right),$$

que é o ponto de equilíbrio livre de doença.

Seja $C_p = \frac{\alpha}{\beta}$. Então, $N_p = \frac{eC_p}{f}$ é obtido. Logo, a matriz jacobiana de E_0 é dada por:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2} & 0 & 0 & 0 \\ -p_2 N_p + \frac{p_3 N_p}{1 + \beta_3 N_p} & -f & 0 & e \\ p_4 / \alpha_5 & 0 & -d & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta \end{bmatrix}. \quad (4.6)$$

Associado ao ponto de equilíbrio livre do tumor E_0 , tem-se o polinômio característico

$$\frac{(-d - \lambda) \left(-N_p^2 p_1 + \alpha \left(N_p^2 \beta_2 + 1 \right) - \lambda \left(N_p^2 \beta_2 + 1 \right) \right) (-f - \lambda) (-\beta - \lambda)}{N_p^2 \beta_2 + 1} = 0.$$

Desse modo, os seguintes autovalores são obtidos:

$$\lambda_1 = -\beta, \quad (4.7)$$

$$\lambda_2 = -d, \quad (4.8)$$

$$\lambda_3 = -f, \quad (4.9)$$

$$\lambda_4 = a - \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2}. \quad (4.10)$$

Agora, o Teorema (4.1) é aplicado para cada autovalor da matriz Jacobiana, avaliada no ponto de equilíbrio E_0 . Sejam os três primeiros autovalores dado por λ_i , em que $1 \leq i \leq 3$. Se $\sigma > 0$ tal que $\lambda_i = -\sigma$, então

$$|\arg(\lambda_i)| = \pi > \frac{\gamma\pi}{2}, \quad 1 \leq i \leq 3, \quad (4.11)$$

mostrando o que se pretendia.

Disso, para o autovalor λ_4 , se $a < \frac{p_1 N_p^2}{1 + \beta_2 N_p^2}$, então

$$|\arg(\lambda_4)| = \pi > \frac{\gamma\pi}{2}, \quad (4.12)$$

e portanto, E_0 é assintoticamente estável de acordo com o Teorema (4.1). Caso contrário, λ_4 se torna um número real e positivo, de forma que $|\arg(\lambda_4)| = 0$. À vista disso, não houve alterações na estabilidade do ponto de equilíbrio livre de tumor ao utilizar a derivada fracionária.

4.2 Resultados e Discussão

Os comportamentos do modelo de ordem não inteira (4.3) foram simulados numericamente usando o Método de Adams Bashforth-Moulton Generalizado para Equações Diferenciais Fracionárias apresentado na Seção 3.2. O método numérico baseia-se no sentido de Caputo para derivada fracionária e foi considerado o passo $h = 0,0001$, $0 < \gamma \leq 1$ e valores de parâmetros na Tabela 2. Assim como no modelo de ordem inteira de (WEI, 2019), quatro cenários foram considerados: um sistema imune saudável (Subseção 4.2.2), a influência do efeito da citotoxicidade de CTL (Subseção 4.2.3), um indivíduo com linfopenia de células NK (Subseção 4.2.4), um sistema imune enfraquecido (Subseção 4.2.5) e por fim, o efeito do estradiol (Subseção 4.2.6). Para cada cenário, foram considerados diferentes casos particulares.

Através da modelagem fracionária foi possível realizar uma comparação da ordem inteira $\gamma = 1$ e ordens fracionárias, simulando diversas situações a fim de analisar a dinâmica das células tumorais sob a ação do sistema imune. Quando se trata de câncer, uma dificuldade identificada é encontrar dados verídicos em pacientes. Então, o presente estudo baseou-se em conhecimentos de trabalhos já desenvolvidos e de estudos que representem os comportamentos obtidos.

4.2.1 Parâmetros e Condições Iniciais

Aqui serão apresentadas as condições iniciais e os valores de alguns parâmetros utilizados nas simulações computacionais. Considerando que cada cenário apresenta casos particulares distintos, é necessário realizar alteração do valor de alguns parâmetros da Tabela 2 para a análise de determinados cenários. Os demais parâmetros podem ser consultados na Tabela 2, enquanto os parâmetros que foram alterados e as condições iniciais utilizadas foram organizadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores das condições iniciais e diferentes valores de certos parâmetros.

Sistema Imune Saudável		
	(T_0, N_0, L_0, C_0)	<i>Parâmetros</i>
Caso I	$(10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso II	$(2 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso III	$(4 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso IV	$(2 \times 10^6, 4 \times 10^8, 4 \times 10^7, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Citotoxicidade do CTL		
	(T_0, N_0, L_0, C_0)	<i>Parâmetros</i>
Caso I	$(4 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	$p_6 = 4 \times 10^{-3}$ e Tabela 2
Caso II	$(3 \times 10^7, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	$p_6 = 2,04 \times 10^{-2}$ e Tabela 2
Linfopenia de NK		
	(T_0, N_0, L_0, C_0)	<i>Parâmetros</i>
Caso I	$(2 \times 10^5, 8 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso II	$(10^6, 8 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso III	$(2 \times 10^5, 2 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Sistema Imune Enfraquecido		
	(T_0, N_0, L_0, C_0)	<i>Parâmetros</i>
Caso I	$(2 \times 10^5, 5 \times 10^7, 0, 4 \times 10^9)$	$\alpha = 1,575 \times 10^7,$ $e = 8,32 \times 10^{-4},$ $p_4 = 3 \times 10^{-5}$ e Tabela 2
Caso II	$(10^6, 5 \times 10^7, 0, 2,5 \times 10^9)$	$\alpha = 1,575 \times 10^7,$ $e = 8,32 \times 10^{-4},$ $p_4 = 3 \times 10^{-5}$ e Tabela 2
Caso III	$(2 \times 10^6, 5 \times 10^7, 0, 2,5 \times 10^9)$	$\alpha = 1,575 \times 10^7,$ $e = 8,32 \times 10^{-4},$ $p_4 = 3 \times 10^{-5}$ e Tabela 2
Caso IV	$(4 \times 10^6, 5 \times 10^7, 0, 2,5 \times 10^9)$	$\alpha = 1,575 \times 10^7,$ $e = 8,32 \times 10^{-4},$ $p_4 = 3 \times 10^{-5}$ e Tabela 2
Efeito do E2		
	(T_0, N_0, L_0, C_0)	<i>Parâmetros</i>
Caso I	$(10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso II	$(2 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso III	$(4 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2
Caso IV	$(2 \times 10^6, 4 \times 10^8, 0, 4 \times 10^9)$	Tabela 2

4.2.2 Sistema Imune Saudável

Muitos estudos *in vitro* mostraram que as células do sistema imunológico são capazes de matar rapidamente as células tumorais (HELLSTRÖM; HELLSTRÖM, 1974; AMES et al., 2015). Os tumores expressam antígenos e, geralmente, os CTLs são capazes de reconhecer a presença de tais antígenos no corpo. Há evidências de os CTLs podem eliminar tumores pequenos (VACCA et al., 2018; IDREES; SOHAIL, 2021). As células NK também desempenham uma função crucial na supressão do tumor em estágios iniciais. Sendo assim, é provável que o sistema imunológico elimine certos tumores antes mesmo de serem descobertos (ROBERTSON-TESSI; EL-KAREH; GORIELY, 2012).

4.2.2.1 Caso I

No primeiro experimento numérico, assume-se, com base em Wei (2019), que o tumor escapou da vigilância imunológica e cresceu até atingir um nível populacional de $T(0) = 10^6$ células, que tem um tamanho de 2 mm de diâmetro. Supondo que esta seja a primeira resposta imune contra o tumor, não deve haver células efectoras nos gráficos apresentados a seguir, isto é, $L(0) = 0$.

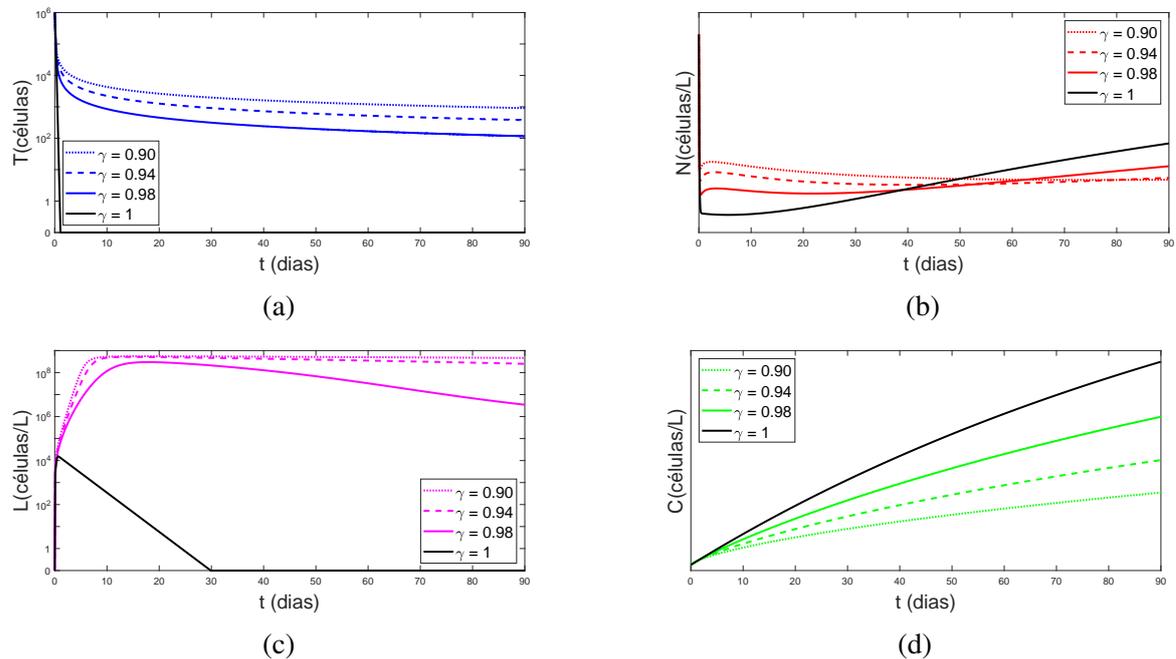


Figura 8 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes saudáveis com valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais dadas na Tabela 3.

é possível ver que as Figuras 8(a) e 8(b) mostram que as células NK atuam como linha de frente da defesa no combate ao câncer e são capazes de erradicá-lo completamente para $\gamma = 1$, retratando a fase de eliminação da imunoeedição do câncer e representando o ponto de equilíbrio livre do tumor.

Para menores ordens de derivada, a Figura 8(a) apresenta um cenário em que o tumor diminui de forma mais lenta e, no período de 90 dias, não vai para zero conforme o de ordem inteira. O mesmo ocorre de forma similar com os CTLs na Figura 8(c), que ficam em torno de 10^4 células/L e não se encaminham para zero, visto que não houve a eliminação tumoral. Mesmo assim, pode-se notar que a população de CTLs e NK cresce rapidamente no início, fazendo as células tumorais diminuírem para um nível populacional de cerca de 10^2 a 10^4 células, isto é, um tumor menor que 1 mm de diâmetro. Este tumor microscópico pode permanecer em um estado assintomático, não detectável e oculto ao longo da vida de uma pessoa.

Há evidências clínicas e experimentais que sugerem que muitos tumores humanos podem persistir por longos períodos de tempo como lesões microscópicas que estão em estado de dormência e nunca progridem para se tornarem invasivos. Este fenômeno é denominado câncer sem doença, onde o tumor em questão permanece pequeno e aproximadamente constante (FOLKMAN; KALLURI, 2004; FEHM et al., 2008).

A respeito da Figura 8(d), é possível observar que a população de WBCs aumenta à medida que a ordem da derivada aumenta. Esse crescimento pode indicar uma resposta imunológica contra algum agente infeccioso ou patológico.

4.2.2.2 Caso II

Assim como no trabalho de Wei (2019), supõe-se neste caso que um tumor crescerá até um nível populacional de 2×10^6 células, se o sistema imune não for ativado contra ele.

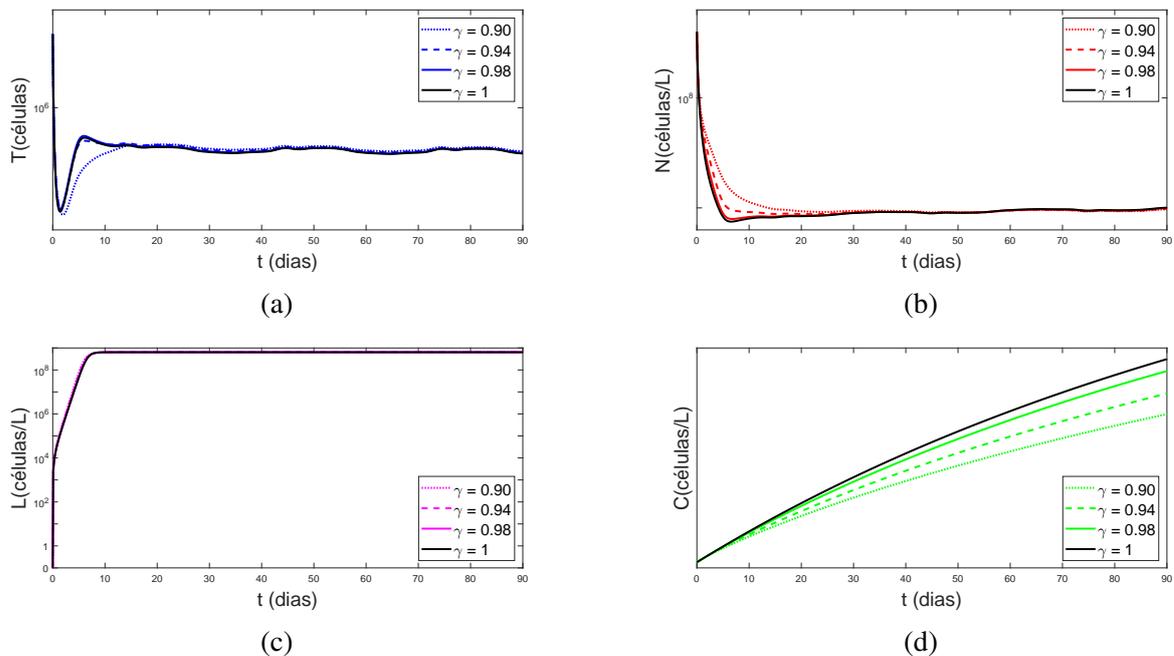


Figura 9 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes saudáveis com valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais dadas na Tabela 3.

As Figuras 9 de (a) a (d) mostram que o modelo de ordem fracionária não apresentou diferença significativa nos fenômenos biológicos apresentados no modelo de ordem inteira. O tumor de 2×10^6 células, que corresponde a um tamanho inferior a 3 mm de diâmetro, diminui para uma densidade populacional menor que 6×10^5 células, o que indica um tumor menor que 2 mm de diâmetro. Um tumor com esse tamanho é considerado microscópico e estável (WEI, 2019; NAUMOV; AKSLEN; FOLKMAN, 2006). Dessa forma, um sistema imunológico saudável é capaz de controlar o tumor e a sua dormência pode resultar de um equilíbrio entre a resposta imune e o crescimento do tumor, representando a segunda fase da imunoeção do câncer.

Quando o sistema imunológico está lutando contra um tumor, o número de células NK diminui inicialmente, conforme mostrado na Figura 9(b). Como não houve eliminação tumoral, a Figura 9(c) ilustra que a população de CTLs não diminuem e não se encaminham para zero. Na Figura 9(d), os WBCs crescem ao passo que a ordem da derivada aumenta. Esse comportamento é parecido neste e nos próximos dois cenários, mesmo com as variações no tamanho do tumor.

4.2.2.3 Caso III

Para este caso, o sistema imunológico também não foi ativado contra o tumor e cresceu até um tamanho maior de 3,2 mm de diâmetro, que corresponde a 4×10^6 células (WEI, 2019).

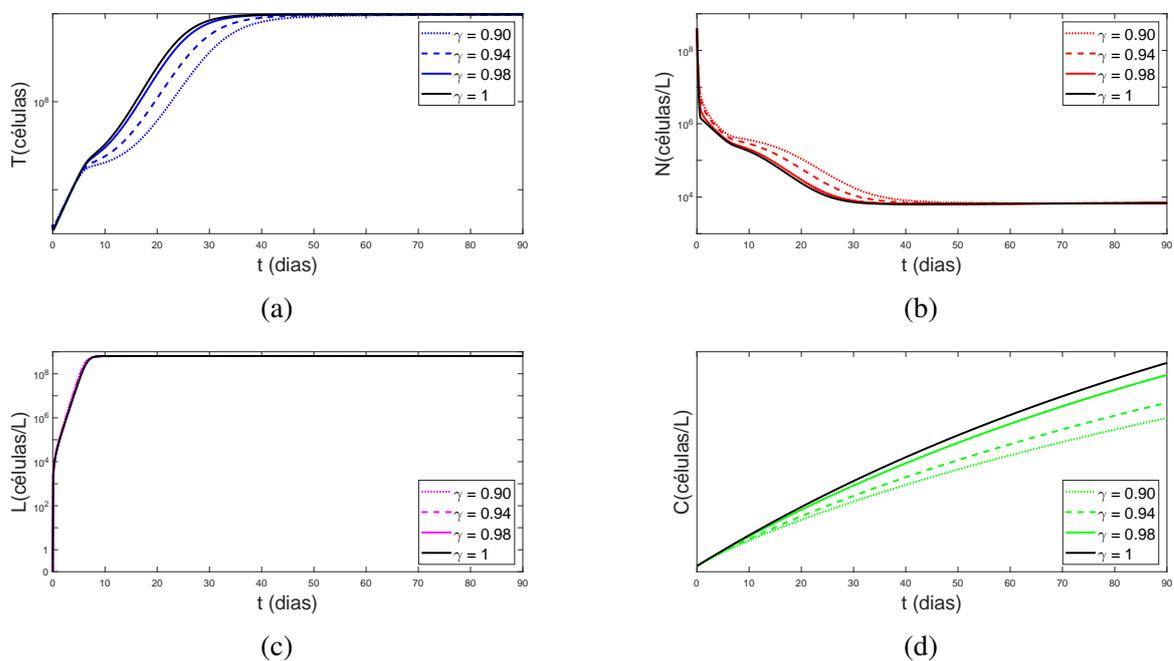


Figura 10 – Tumor de 4×10^6 células e população de células imunes saudáveis com valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais na Tabela 3.

As Figuras 10 de (a) a (d) exibem um caso de um sistema imunológico saudável que não é capaz de controlar o tumor em questão. Na Figura 10(a), a derivada de ordem $\gamma = 1$ mostra que o tumor eventualmente crescerá até a sua capacidade de carga, isto é, convergirá para o seu

tamanho máximo que o mesmo pode atingir com os nutrientes disponíveis e para menores ordens de derivada, o crescimento das células cancerígenas para o valor de suporte é mais devagar.

Segundo [Varalta, Gomes e Camargo \(2014\)](#), todos os modelos logísticos usuais têm a desvantagem de se encaminharem para a capacidade de suporte mais rápido do que o desejado. Por outro lado, é uma das vantagens do modelo logístico fracionário, visto que ao passo que a ordem da derivada diminui, a quantidade de convergência para a capacidade de suporte torna-se mais lenta. É possível que essa desaceleração apresentada na Figura 10(a) esteja relacionada com o termo logístico presente no modelo em questão (4.3).

As Figuras 10(b) e 10(c) mostram que tanto para a ordem inteira quanto para a fracionária, as células NK permanecem em um nível baixo após o tumor atingir sua capacidade de carga e os CTLs são incapazes de suprimir o tumor, o que significa que tratamentos complementares, como quimioterapia ou imunoterapia, são essenciais para o tratamento da doença ([IDREES; SOHAIL, 2021](#)). É possível que esta etapa represente a fase de escape da imunoeedição do câncer, que se refere ao crescimento do tumor ao adquirir habilidades que impedem o ataque do sistema imune.

4.2.2.4 Caso IV

As simulações deste caso serão analisadas para a segunda resposta imune. Supõe-se a condição inicial $L(0) = 4 \times 10^7$, que equivale aproximadamente 6% da população total de CTLs no pico. Além disso, é analisado o comportamento de um tumor de tamanho inferior a 3 mm de diâmetro, que possui um nível populacional de 2×10^6 ([WEI, 2019](#)).

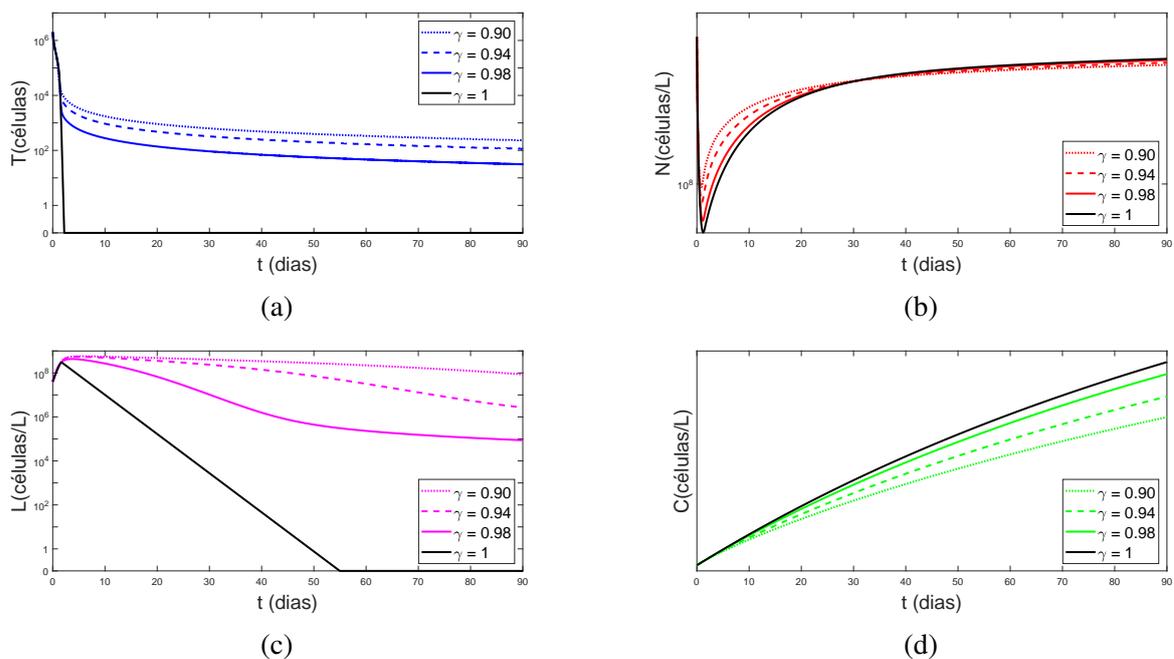


Figura 11 – Segunda resposta imune contra um tumor de 2×10^6 células. Valores de parâmetro listados na Tabela 2 e condições iniciais dadas na Tabela 3.

Como visto no caso anterior (ver Figura 10(c)) e na Figura 11(c), a população de CTL atinge um nível muito elevado no início, com $6,4 \times 10^8$ células/L (WEI, 2019). Desse modo, a segunda resposta imune mostra que para menores ordens de derivada, a eliminação do tumor na Figura 11(a) não é observada e, conseqüentemente, os CTLs não se encaminham para zero com o passar do tempo, conforme a Figura 11(c). O tumor diminui para um nível populacional de cerca de 10^1 a 10^3 células, que corresponde a um tumor microscópico inferior a 1 mm de diâmetro. De maneira similar às Figuras 11 de (a) a (d), observa-se a população de células tumorais não está aumentando, nem diminuindo significativamente. Isso sugere que as células imunes estão inibindo a expansão do tumor, o que caracteriza a dormência tumoral.

Portanto, as simulações expostas na Figura 8(a)-(d) mostram que na primeira resposta imune, um tumor é eliminado quando $\gamma = 1$ e ao diminuir a ordem da derivada, o tumor não é erradicado completamente. Na Figura 9(a)-(d), o tumor é controlado e ao comparar as ordens de derivada, não é possível encontrar diferenças significativas. O crescimento do tumor no caso apresentado pelas nas Figuras 10(a)-(d) revela que para menores ordens de derivada, o tempo para alcançar seu tamanho máximo é mais demorado.

De acordo com Varalta, Gomes e Camargo (2014) e Rodrigues (2011), o crescimento tumoral mais lento é consistente com os dados experimentais em alguns casos. Quanto à segunda resposta imune, a Figura 11(a)-(d) indica que o sistema imunológico normal é capaz de controlar um tumor maior do que o tumor que um sistema imune pode eliminar na primeira resposta. Além disso, nas Figuras 8(a)-(d) e 11(a)-(d), observa-se que as curvas não se encaminham para o ponto de equilíbrio livre de tumor, como no caso em que $\gamma = 1$.

Segundo Wei (2019), o modelo de ordem inteira mostra que sistema imunológico saudável exibe multiestabilidade. São três equilíbrios localmente estáveis: o equilíbrio livre de tumor na Figura 8(a), o equilíbrio representando um tumor microscópico 9(a) e o equilíbrio representando um tumor grande 10(a). Os fenômenos se assemelham às três fases da imunoeedição do câncer: eliminação, equilíbrio e escape do tumor, respectivamente.

4.2.3 O Efeito da Citotoxicidade do CTL

O trabalho de Wei (2019) exibe valores dos parâmetros p_6 , α_6 e β_6 , ajustados aos dados *in vitro* e fornecem citotoxicidade relativamente forte de CTLs contra células tumorais, em contraste com os dados *in vivo*. O escape tumoral é uma estratégia chave para a sobrevivência e desenvolvimento do câncer, evitando o reconhecimento e o ataque do sistema imunológico. Dentre os diversos mecanismos de escape imune do tumor, a secreção de agentes imunossupressores inativa os CTLs, os enfraquecendo e inibindo suas funções para diminuir a tolerância imunológica das células tumorais (JIANG et al., 2019).

Os tumores também podem induzir a expressão de moléculas imunossupressoras ou seus receptores, conhecidos como *checkpoints* imunológicos, que inibem a atividade efetora dos CTLs

(JIANG et al., 2019). Assim, a supressão imunológica pode ser revertida e a função do sistema imunológico restaurada pelo bloqueio de certos pontos de controle regulatórios, que se tornou o foco principal da imunoterapia nos últimos anos.

A terapia de transferência de células adotivas (ACT) confere a ativação dos CTLs para provocar uma forte resposta imune antitumoral (PARSONIDIS; PAPASOTIRIOU, 2022). Na última década, uma nova classe de agentes anticancerígenos chamados inibidores de *checkpoints* imunológicos surgiu com o potencial de aprimorar o tratamento de um amplo espectro de cânceres. Esses receptores inibitórios, como CTLA-4 e PD-1/PD-L1 também podem aumentar a resposta imune contra o câncer e superar a disfunção imunológica (FRANZIN et al., 2020; WEI, 2019).

A fim de analisar se a citotoxicidade dos CTLs tem influência significativa na inibição do tumor, considera-se diferentes valores para p_6 , um parâmetro associado à atividade de morte dos CTLs e pode ser usado como um indicador da força da citotoxicidade dessas células.

4.2.3.1 Caso I

No primeiro caso desta subseção, considera-se $p_6 = 4 \times 10^{-3}$ (WEI, 2019), que representa o dobro da força citotóxica exposta na Tabela 2. Além disso, um tumor de 4×10^6 é avaliado, isto é, 3,2 mm de diâmetro (WEI, 2019).

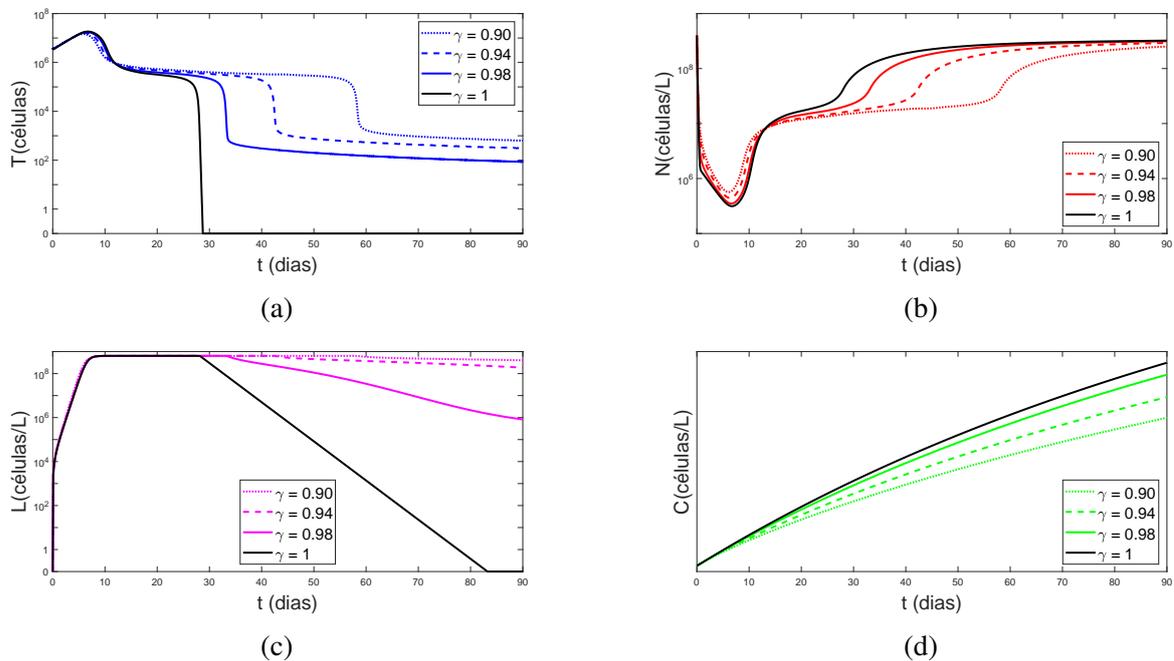


Figura 12 – Tumor de 4×10^6 células sob influência da citotoxicidade dos CTLs, com valores de parâmetro e condições iniciais dadas na Tabela 3.

Para menores ordens de derivada, as Figuras 12 apresentam que não há a eliminação tumoral com o passar do tempo e, conseqüentemente, a população de células CTLs não vai para zero conforme a de ordem inteira $\gamma = 1$. Quando o sistema imune reconhece a presença do tumor,

as células NK se envolvem em uma batalha contra as células tumorais e promovem a ativação de funções efetoras de outras células inatas e adaptativas. As células NK também podem moldar respostas imunes adaptativas com outras células imunes, como os CTLs (ZHANG; HU; SHI, 2020). Na Figura 12(c), observa-se a fase de expansão dos CTLs após sua ativação, durante a qual o crescimento de um tumor de 4×10^6 células na Figura 12(a) pode ser controlado e contido em um nível celular de cerca de 10^2 a 10^3 .

4.2.3.2 Caso II

No segundo experimento numérico a seguir, uma força citotóxica maior de $p_6 = 2,04 \times 10^{-2}$ e um tumor maior de 3×10^7 células é considerado (WEI, 2019).

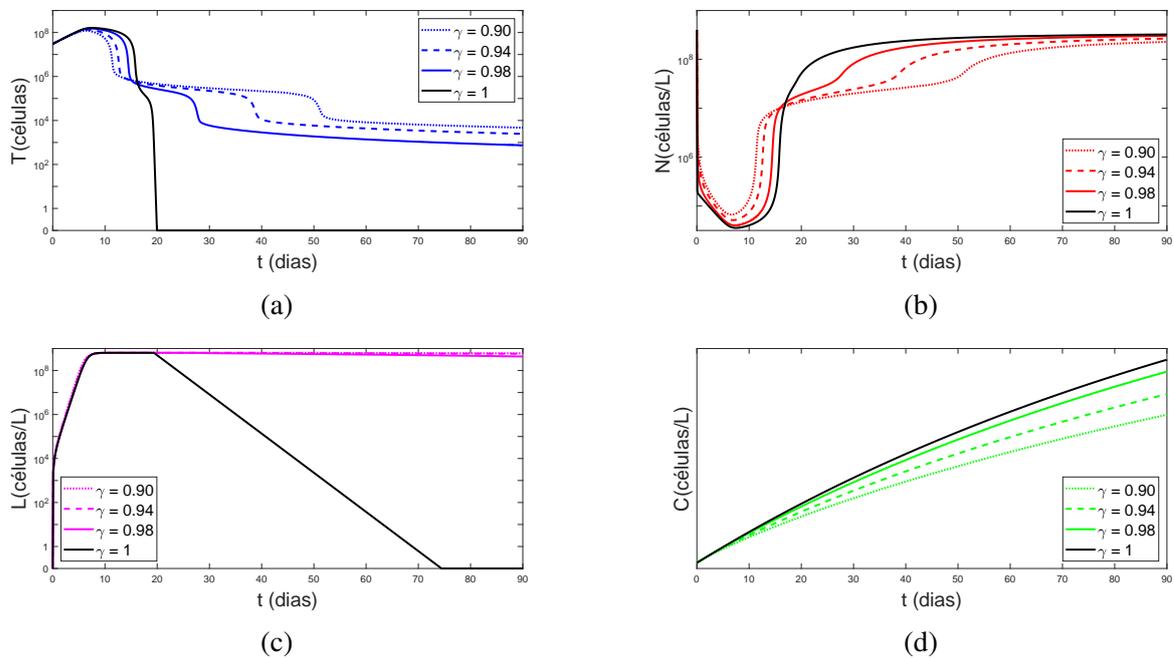


Figura 13 – Tumor de 3×10^7 células sob influência da citotoxicidade dos CTLs com valores de parâmetros e condições iniciais dadas na Tabela 3.

Conforme mostrado na Figura 13(a)-(d), para menores ordens de derivada, este caso exibe que o sistema imune é capaz de controlar o crescimento de um tumor de 3×10^7 células, ou seja, de 6 mm de diâmetro. No início, é possível notar que a população de células NK decresce quando o sistema imune está combatendo o tumor e após a expansão dos CTLs, há uma diminuição do tumor para aproximadamente 10^3 a 10^4 células. Para a ordem de derivada $\gamma = 1$, o tumor é eliminado de forma semelhante à Figura 13(a), que representa a situação descrita pelo ponto de equilíbrio livre de tumor.

Ao analisar a força da citotoxicidade dos CTLs nas simulações acima, é possível notar que para $\gamma = 1$, um tumor de 3,2 mm de diâmetro é completamente eliminado, conforme a Figura 12(a). Ao diminuir a ordem da derivada, é possível observar o controle do crescimento tumoral, o

que não ocorre na Figura 10(a)-(d) quando considera-se um sistema imune saudável e um tumor de mesmo tamanho, pois neste caso, o tumor é totalmente eliminado. O mesmo acontece para um tumor de 6 mm na Figura 13(a), sendo reduzido para um tumor microscópico e estável menor que 1 mm. Diferente do modelo fracionário, o modelo de ordem inteira deste cenário mostra que há uma convergência para o ponto de equilíbrio livre de tumor, isto é, todos os casos deste cenário representam o estado livre de tumor.

4.2.4 Linfopenia

As taxas de sobrevivência de pacientes com câncer podem ser afetadas por uma série de variáveis, algumas das quais estão relacionadas ao tumor e ao próprio paciente, enquanto outras estão relacionadas mais diretamente ao tipo e qualidade do tratamento que recebem. Pacientes com câncer avançado frequentemente apresentam linfopenia, caracterizada por um número anormalmente baixo de linfócitos na corrente sanguínea. Essa condição está entre os fatores prognósticos mais negativos para vários tipos de câncer (LISSONI et al., 2005). A linfopenia pode ser um parâmetro associado com a sobrevivência, bem como um mecanismo biológico que estimula a progressão do tumor (RAY-COQUARD et al., 2009).

Estudos demonstram que as células NK são capazes de exercer influências antivirais e anticancerígenas. Ebbo et al. (2016) encontraram uma correlação entre linfopenia de células NK e infecções bacterianas invasivas, no entanto, nenhuma associação foi observada para neoplasias. Outras pesquisas mostraram que os tumores invasivos desenvolvem-se preferencialmente em camundongos deficientes em células NK (DEWAN et al., 2005; DEWAN et al., 2007). Além dos mecanismos da linfopenia em indivíduos com câncer permaneçam desconhecidos, é provável que sejam multifatoriais (RAY-COQUARD et al., 2009).

Um paciente com linfopenia de células NK grave ou leve tem uma contagem de células NK $< 5 \times 10^7$ células/L ou $5 - 9 \times 10^7$ células/L, respectivamente. Dos 457 pacientes, dados obtidos em um grupo composto por 145 adultos saudáveis revelam que 5% têm contagens de células NK abaixo de $6,3 \times 10^6$ células/L, sugerindo que mesmo uma pessoa saudável pode ter linfopenia grave de células NK (EBBO et al., 2016). Assim como Wei (2019), as baixas contagens de células NK assumidas nessas simulações são consideradas temporárias.

4.2.4.1 Caso I

Nas simulações a seguir, foi analisado um caso de linfopenia leve. Para isso, uma contagem mais baixa de células NK de 8×10^7 células/L e um tumor que se desenvolveu até alcançar uma população de 2×10^5 células é considerado para avaliar se uma redução no número de células NK no sangue influencia no crescimento do tumor.

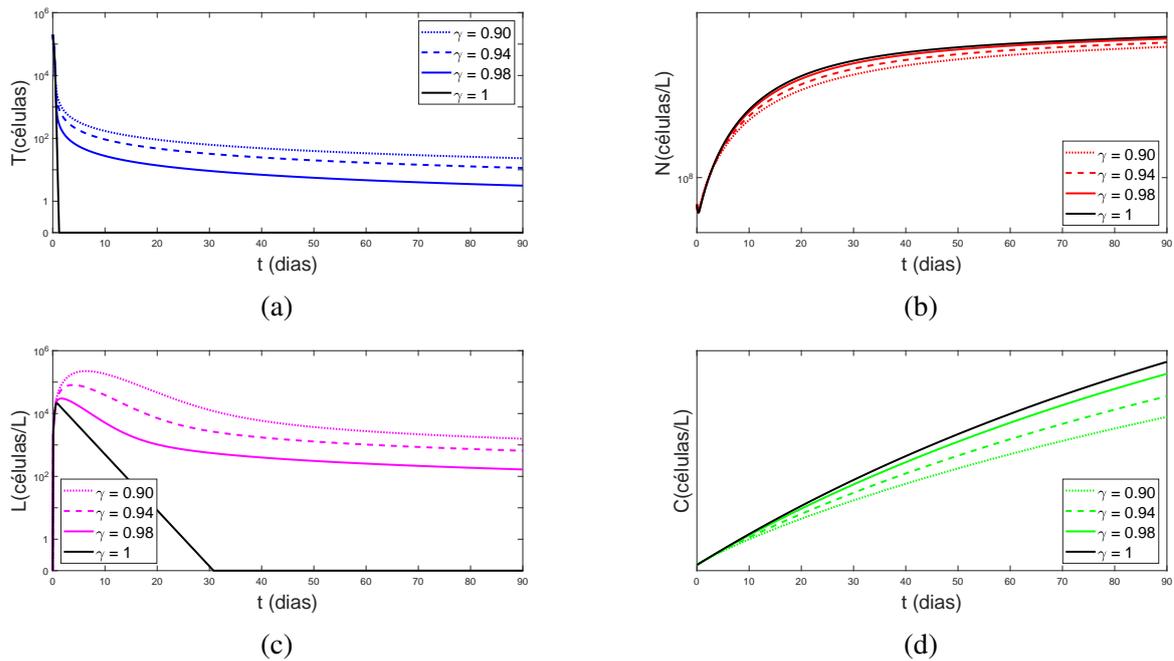


Figura 14 – Tumor de 2×10^5 células e população de células imunes com linfopenia leve de NK. Condições iniciais dadas na Tabela 3.

As Figuras 14 de (a) a (d) exibem um caso em que o sistema imune é capaz de controlar o tumor ao considerar menores ordens de derivada. Pode-se observar que há uma desaceleração da eliminação de um tumor que possui um tamanho de 1 mm de diâmetro. Para $\gamma = 1$, pode-se notar na Figura 14(a) que o tumor é eliminado antes do décimo dia e para ordens fracionárias, não há a eliminação em 90 dias. O tumor diminui para um nível populacional em torno de 10 células, considerado um tumor microscópico e estável.

Referente aos CTLs na Figura 14(c), a população não tende a zero visto que não houve a erradicação do tumor. À medida que a ordem da derivada diminui, pode-se observar nas Figuras 14(b) e 14(d) que o crescimento das células NK e WBCs é mais lenta, no entanto, não apresentam diferenças consideráveis entre os modelos de ordem inteira e fracionária.

4.2.4.2 Caso II

O experimento numérico subsequente assume um tumor que atingiu uma população de 10^6 células e ainda será considerado um caso de linfopenia leve de células NK. Assim como nas Figuras 14 de (a) a (d) do caso anterior, uma contagem mais baixa de células NK de 8×10^7 células/L é considerada (WEI, 2019).

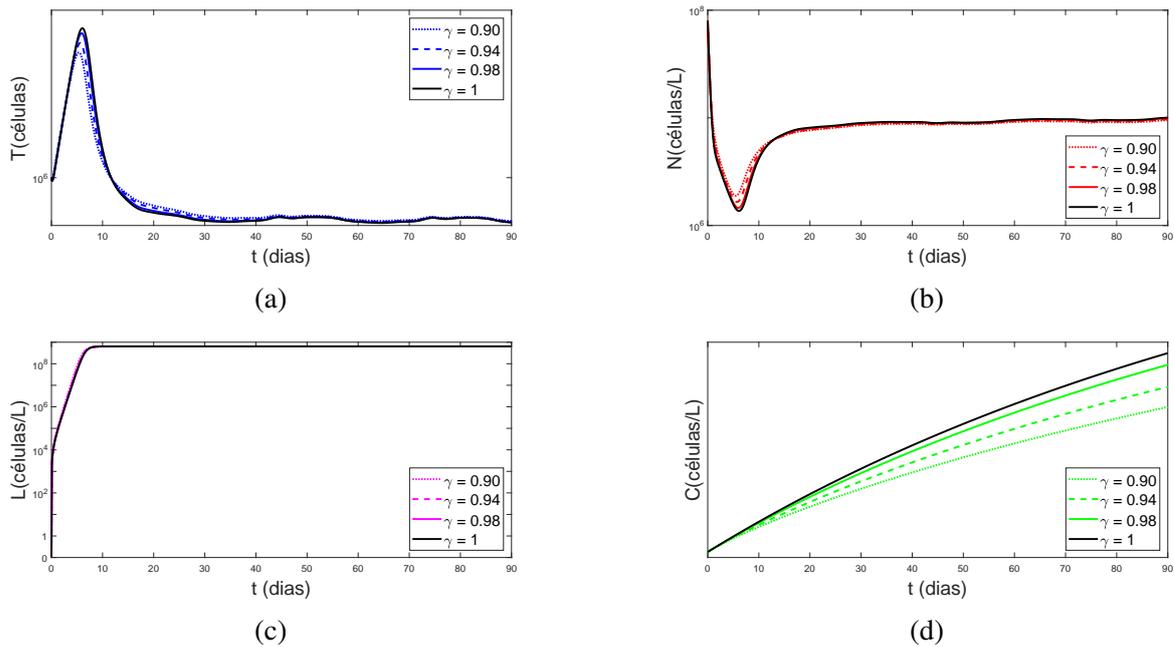


Figura 15 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes com linfopenia leve de NK. Condições iniciais dadas na Tabela 3.

A Figura 15(a) mostra que não houve erradicação do tumor tanto para a ordem inteira quanto para as ordens fracionárias. O sistema imune consegue apenas controlar o crescimento de um tumor de cerca de 2 mm de diâmetro, não sendo capaz de eliminá-lo completamente como um sistema imunológico saudável faria. Na Figura 8(a), é possível observar que, no cenário com um sistema imunológico saudável, houve uma redução significativa do tamanho do tumor antes do quinto dia. Em contrapartida, no cenário com linfopenia de NK, a redução só foi obtida após o quinto dia, indicando uma resposta imunológica mais lenta e menos eficaz.

Durante a luta do sistema imunológico contra o tumor, há uma redução inicial no nível populacional de células NK e um aumento na população de CTLs, como mostrado na Figura 15(b) e Figura 15(c), respectivamente. Relativo às populações imunes, não ocorreu diferenças significativas entre os resultados ordem $\gamma = 1$ e menores que $\gamma = 1$.

4.2.4.3 Caso III

Ao contrário dos outros casos discutidos anteriormente, as figuras a seguir representam uma situação de um tumor de 2×10^5 células e sistema imunológico de linfopenia grave de NK, com uma contagem mais baixa de células NK de 2×10^7 células/L.

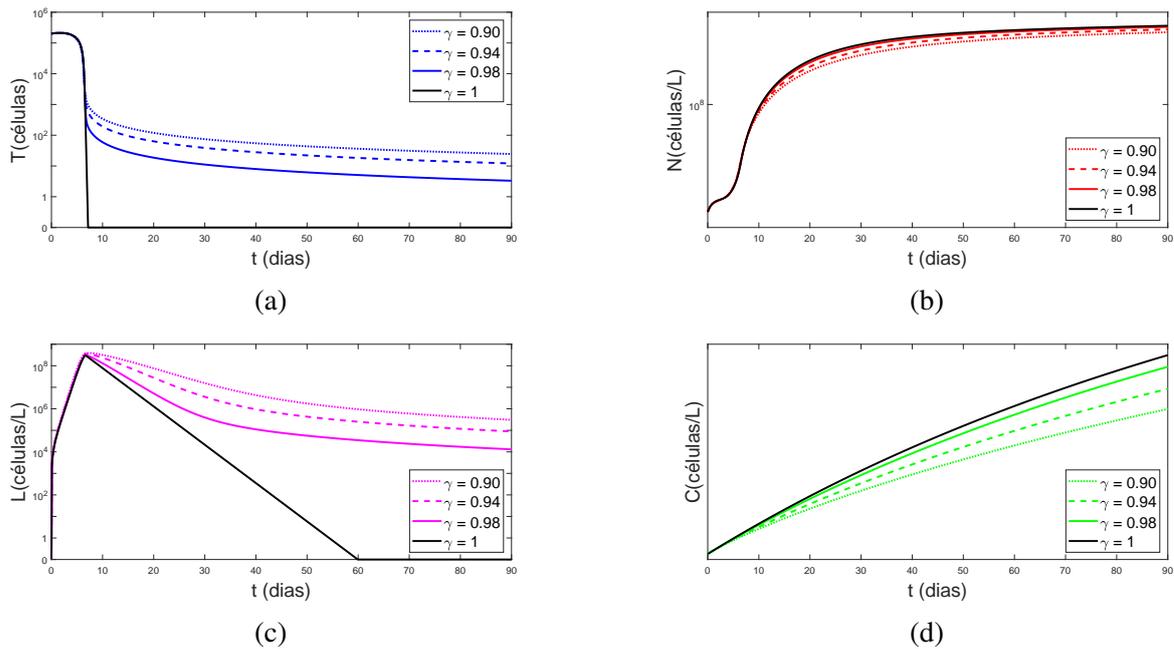


Figura 16 – Tumor de 2×10^5 células e população de células imunes com linfopenia grave de NK. Condições iniciais dadas na Tabela 3.

A Figura 16(a) mostra que, quando diminuída a ordem da derivada, é possível observar um caso de decrescimento tumoral mais lento até atingir um nível populacional de 10 células, não havendo a eliminação de um tumor de 1 mm de diâmetro em um período de 90 dias. Em decorrência disso, a população de CTLs não tende a zero como visto na Figura 16(c). Em relação às Figuras 16(b) e (d), não houve mudanças relevantes nestas populações de células imunes ao diminuir a ordem da derivada.

Dessa maneira, as Figuras 14 de (a) a (d) exibiram um caso em que um sistema imune com linfopenia leve é capaz eliminar um tumor de 1 mm quando $\gamma = 1$ e quanto menor a ordem da derivada, maior será o controle do tumor. Já as Figuras 15 de (a) a (d) mostram que o tumor de um indivíduo com linfopenia leve é controlado tanto para as ordens de derivada menores que um quanto iguais a um. Para um indivíduo com linfopenia grave apresentado na Figura 16(a)-(d), o tumor de 1 mm é eliminado para $\gamma = 1$ e controlado para valores menores de γ . Deste caso, pode-se sugerir a mesma hipótese referente à Figura 10(a) de que a desaceleração do crescimento do tumor esteja relacionada com o termo logístico do modelo proposto em (4.3).

4.2.5 Sistema Imune Enfraquecido

A contagem de glóbulos brancos (WBC), um biomarcador inflamatório, demonstrou ser um preditor útil de doenças e infecções, de forma a enfraquecer o sistema imune (JEE et al., 2005). Alguns estudos encontraram uma correlação entre contagem de leucócitos e doenças cardiovasculares, bem como mortalidade por câncer (MADJID et al., 2004; LEE et al., 2006). Além disso, determinados estudos constataram que um sistema imunológico enfraquecido aumenta o risco de

câncer em populações imunocomprometidas (COBUCCI et al., 2012; BODELON et al., 2009). Conforme Jee et al. (2005), pacientes com contagem de leucócitos abaixo de 5×10^9 tinham um risco maior de morrer de câncer do que aqueles com contagem de leucócitos de $5 - 8 \times 10^9$. No entanto, há poucas pesquisas conclusivas sobre a existência de uma associação entre a baixa contagem de leucócitos.

As condições que podem causar baixa contagem de leucócitos incluem doenças infecciosas, anemia, quimioterapia, drogas, displasia esplênica, defeitos congênitos ou danos à medula óssea (LAWRENCE, 1957). Baseado em Wei (2019), supõe-se nas simulações subsequentes uma contagem de leucócitos em equilíbrio e uma contagem de células NK em equilíbrio abaixo dos intervalos normais. O parâmetro α está relacionado com a taxa de produção de leucócitos. Assume-se que o parâmetro $\alpha = 1,575 \times 10^7$ tem uma contagem de leucócitos de equilíbrio de $\alpha/\beta = 2,5 \times 10^9$ e de acordo com estudos clínicos, a contagem de $2,5 \times 10^9$ é considerada baixa.

Valores diferentes são atribuídos ao parâmetro $e = 8,32 \times 10^4$, que indica a fração de leucócitos que se tornam células NK, e o número de células NK em equilíbrio na ausência de tumor passa a ser 5×10^7 células/L, que é inferior às quantidades normais. Além disso, considera-se $p_4 = 3 \times 10^{-5}$, o que representa uma menor ativação na reposta imune dos CTLs (WEI, 2019).

4.2.5.1 Caso I

Um tumor de 2×10^5 células, isto é, de tamanho de 1 mm é considerado (WEI, 2019).

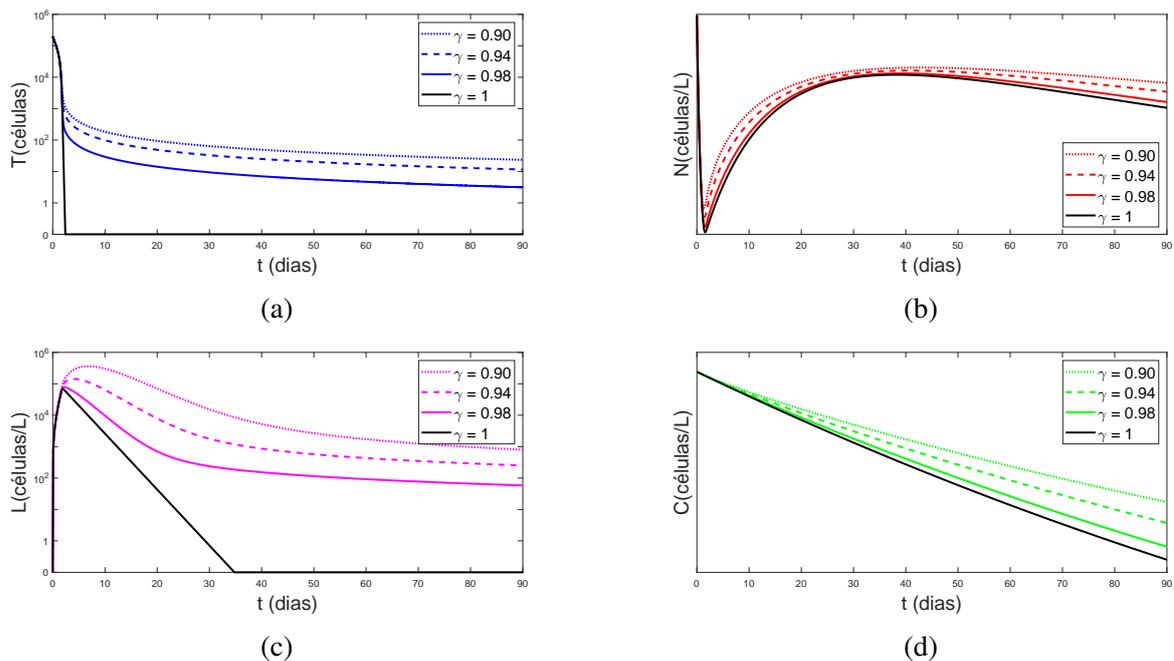


Figura 17 – Tumor de 2×10^5 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.

Na Figura 17(a), à medida que a ordem da derivada fracionária diminui, o processo de decaimento das células tumorais torna-se mais lento. Desse modo, um sistema imunológico com baixa contagem de leucócitos e baixa contagem de células NK consegue controlar um tumor com um nível populacional inicial de 2×10^5 células, não havendo sua completa eliminação em 90 dias. O tumor diminui e permanece em um nível populacional em torno de 10 células, isto é, menor que 1 mm de diâmetro. Em vista disso, os CTLs também não convergem para zero no modelo fracionário.

No decorrer da resposta imunológica ao tumor, observa-se uma redução das células NK na Figura 17(b) e um aumento dos CTLs na Figura 17(c). Diferente dos outros cenários, este caso apresentou um decrescimento da população de WBCs, como ilustrado na Figura 17(d).

4.2.5.2 Caso II

Para as figuras a seguir, os mesmos parâmetros α , e e p_4 considerados no caso anterior, vão ser empregados, indicando um sistema imune enfraquecido. Além disso, um tumor de 10^6 células é avaliado (WEI, 2019).

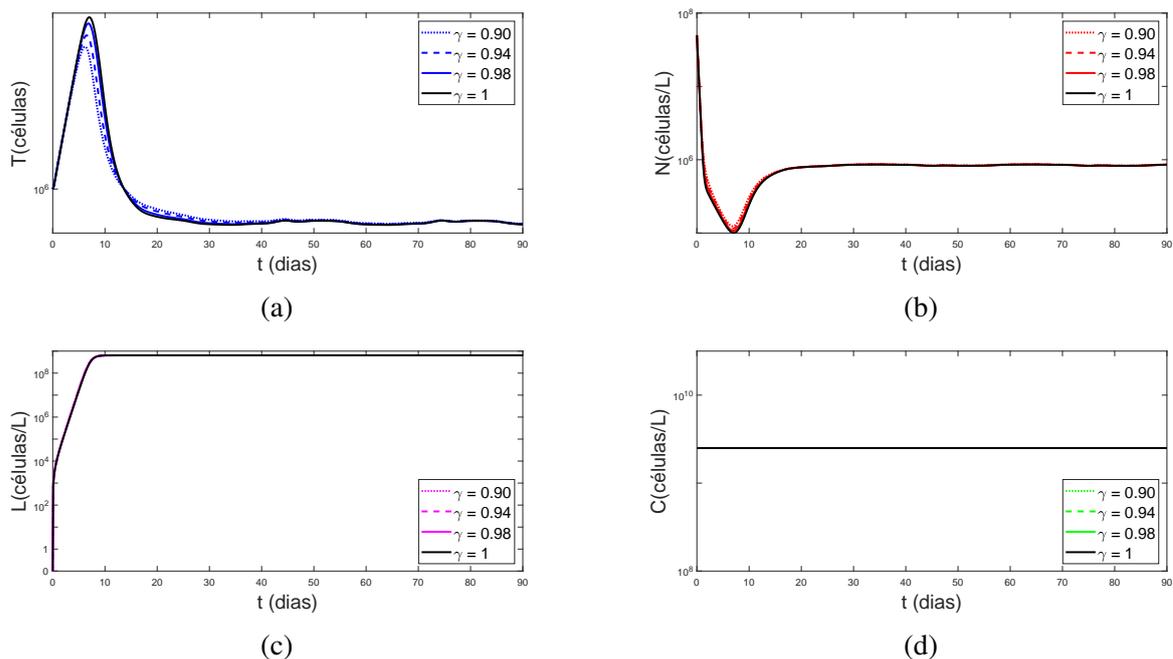


Figura 18 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.

As Figuras 18 ilustram que um sistema imunológico enfraquecido é capaz de controlar um tumor de cerca de 2 mm de tamanho. Na figura 18(a), quanto menor a ordem da derivada fracionária, menor o valor de pico do tumor até aproximadamente o 13º dia. Porém, tanto a população tumoral quanto as demais populações, não houve diferenças relevantes ao diminuir a ordem fracionária.

Ao comparar as Figuras 18(a) e 8(a), em que ambos possuem o mesmo tamanho de tumor, é evidente a influência considerável da resposta imunológica no controle do crescimento tumoral. É possível notar que o sistema imunológico enfraquecido controla o tumor de forma menos efetiva do que o sistema imunológico saudável. O mesmo pode ser feito com um caso de um sistema imune com linfopenia, ilustrada na Figura 14(a) que, apesar de sutil, é possível notar que a ação do sistema imunológico enfraquecido no crescimento tumoral é mais evidente.

4.2.5.3 Caso III

No experimento numérico das figuras a seguir, é avaliado um tumor maior de 2×10^6 células (WEI, 2019), com os mesmos parâmetros utilizados anteriormente.

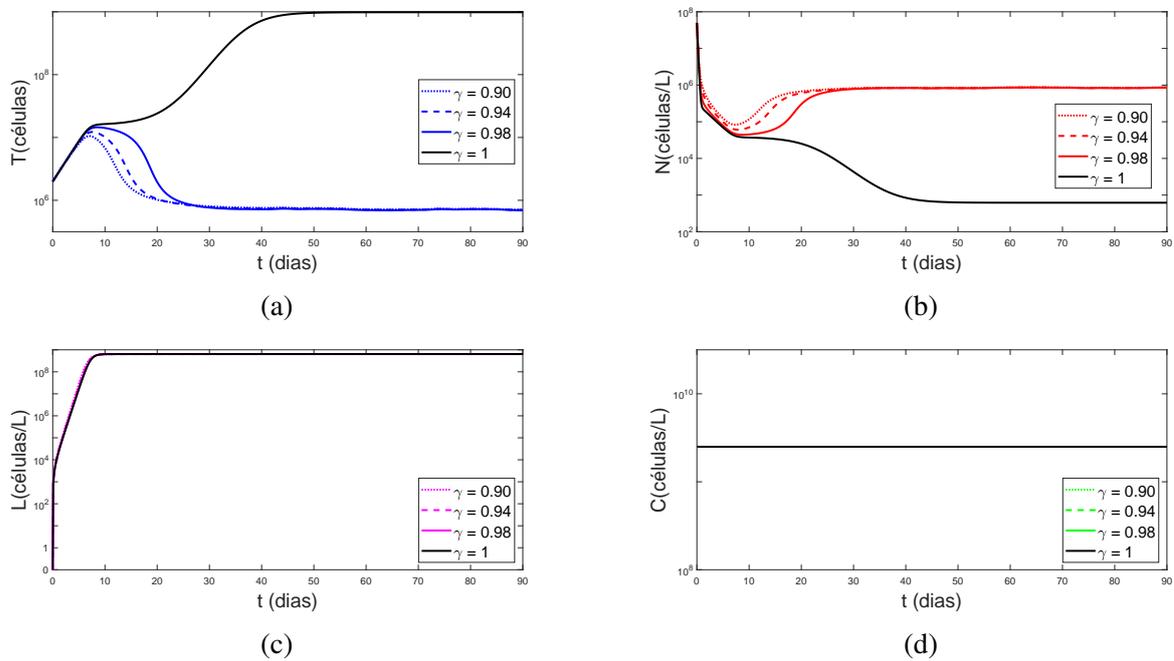


Figura 19 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.

Nas Figuras 19 de (a) a (d), ao contrário do que acontece para a ordem de $\gamma = 1$, que mostra o crescimento de um tumor de 2×10^6 células até atingir a sua capacidade de carga, para ordens menores que $\gamma = 1$ o tumor cresce e depois decresce, permanecendo em um tamanho de menos de 2 mm de diâmetro. O contrário acontece na Figura 19(b). Enquanto a população de células NK diminui no início e aumenta até um valor constante quando considera-se $\gamma = 1$, há um crescimento inicial seguido de um decrescimento para valores menores que γ .

Relativo às outras populações, não foram observadas diferenças significativas entre a ordem inteira e as fracionárias.

4.2.5.4 Caso IV

Seguindo a sequência de tamanho usada no cenário apresentado em 4.2.2, outra simulação é inserida, supondo um tumor de 4×10^6 células, isto é, de tamanho de 3,2 mm de diâmetro.

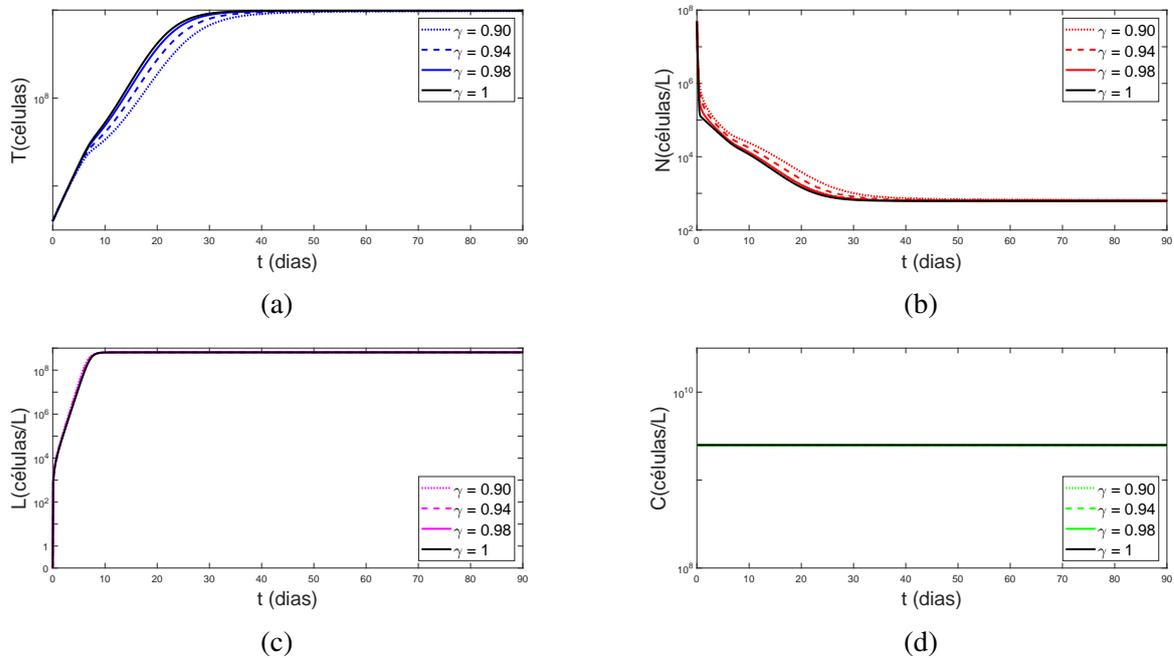


Figura 20 – Tumor de 4×10^6 células e população de células imunes enfraquecidas usando valores de parâmetro e condições iniciais, dados na Tabela 3.

Quando um tumor tem um tamanho de 3,2 mm de diâmetro, as Figuras 20 mostram que o sistema imune enfraquecido não consegue controlá-lo. O tumor eventualmente cresce até sua capacidade de carga e quando diminuída a ordem da derivada, este crescimento acontece de forma mais lenta. Assim que o tumor atinge a sua capacidade de carga, a população de NK permanece em um nível populacional baixo. Para ordens derivadas mais baixas no cenário anterior, o sistema imunológico ainda era capaz de controlar o tumor, porém esse controle foi perdido quando um tumor maior foi considerado.

Portanto, as Figuras 17(a)-(d) e 18(a)-(d) mostraram que um sistema imune enfraquecido atuou de forma muito semelhante ao cenário de um indivíduo com Linfopenia de células NK, conforme exposto nas Figuras 14(a)-(d) e 15(a)-(d). Na Figura 19, enquanto o sistema imunológico enfraquecido perdeu o controle do crescimento de um tumor de cerca de 2 mm quando $\gamma = 1$, este tumor permaneceu sob controle em ordens derivadas inferiores. Já na Figura 20, é apresentado um caso que à medida que a ordem de derivada aumenta, o tumor cresce mais rápido para a sua capacidade máxima.

4.2.6 Efeito do Estradiol

Evidências experimentais e clínicas mostraram que o risco de câncer de mama está fortemente correlacionado com uma série de fatores reprodutivos e hormonais, implicando que os hormônios sexuais endógenos, como o estradiol, desempenham um papel na determinação do risco de câncer de mama.

Em particular, o E2 é conhecido por estimular a proliferação de células MCF-7. No entanto, confirmou ser difícil definir a natureza precisa dos efeitos dos estrogênios endógenos, principalmente em mulheres na pré-menopausa. Já em mulheres na pós-menopausa, estudos têm mostrado uma relação consistente do risco de câncer de mama com o estradiol circulante (KEY, 2011).

Neste cenário, será realizada uma análise para avaliar como o aumento do nível de E2 afeta o crescimento tumoral. A investigação deste efeito é de extrema importância para compreendermos a influência dos hormônios sexuais no desenvolvimento do câncer de mama, bem como para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais efetivas.

4.2.6.1 Caso I

Neste caso, é analisado o crescimento de um tumor que atingiu um nível populacional de 10^6 células. Assume-se um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante (WEI, 2019).

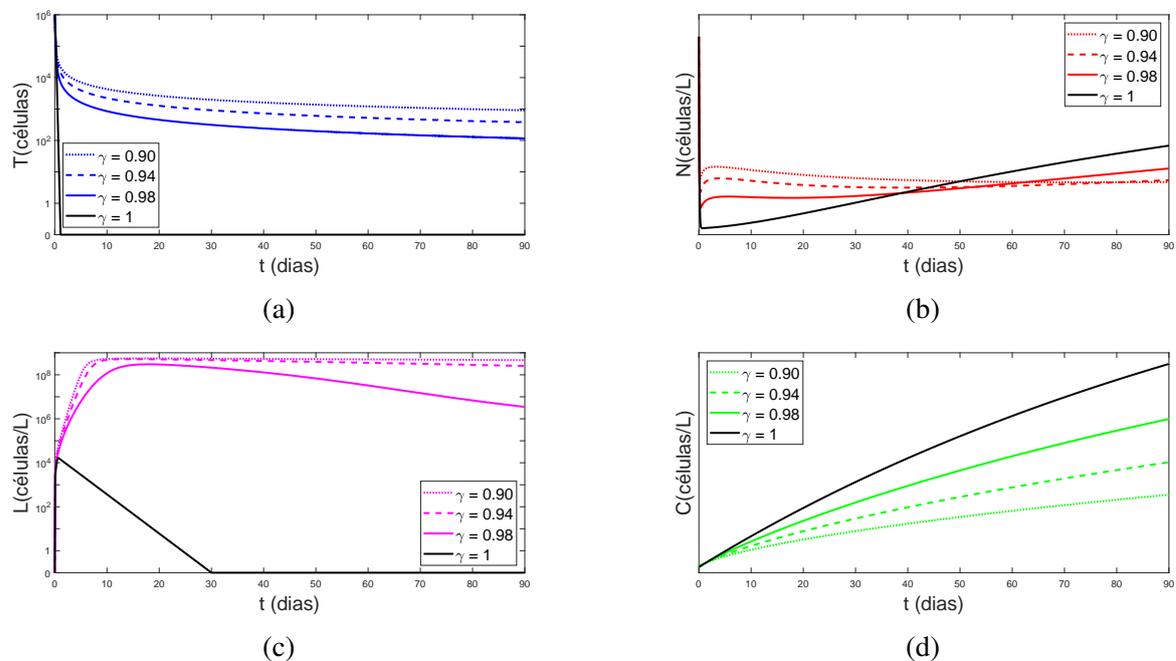


Figura 21 – Tumor de 10^6 células e população de células imunes com um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.

Para as Figuras 21, quando $\gamma = 1$, o sistema imunológico é capaz de erradicar completamente um tumor de 10^6 células, enquanto para valores inferiores a γ , o sistema imunológico

controla o tumor, reduzindo sua população a um nível em torno de 10^2 a 10^3 células, de acordo com a 21(a). É possível notar um comportamento semelhante ao cenário de um sistema imune saudável, no caso de um tumor de 2 mm de diâmetro (ver Figura 8(a)).

Desse modo, um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante não influenciou no tamanho do tumor. Segundo Wei (2019) o efeito do E2 na formação de um tumor não é significativo e combate com observações de pesquisas anteriores.

4.2.6.2 Caso II

As simulações a seguir assume-se um tumor de 2×10^6 células e um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante (WEI, 2019).

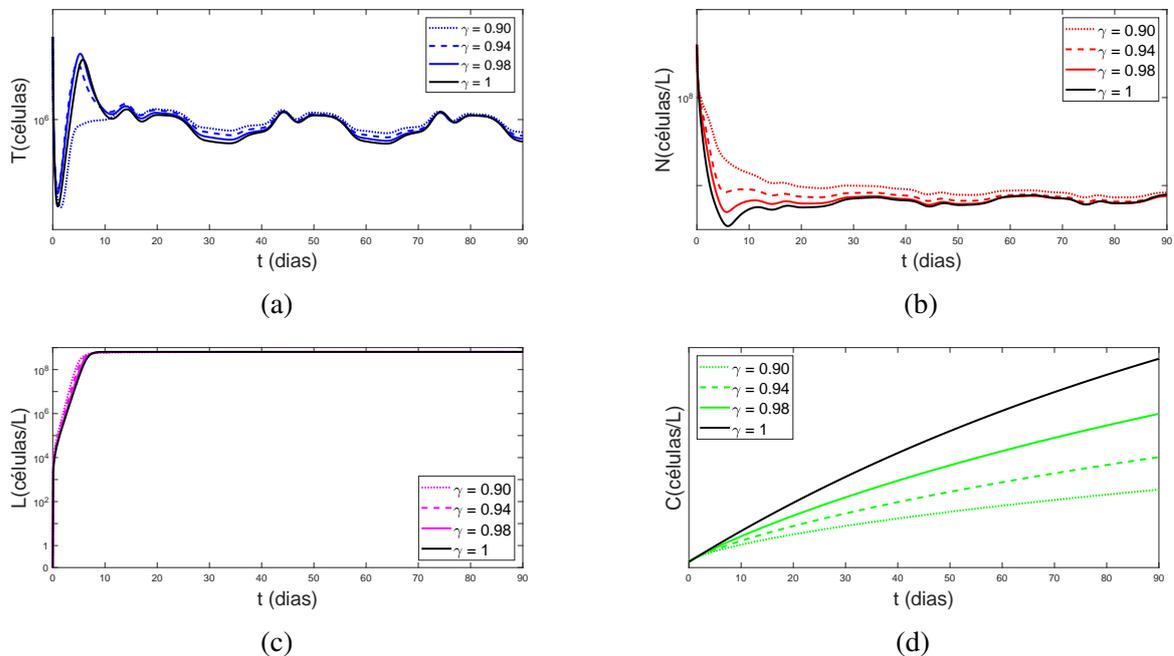


Figura 22 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes com um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.

A Figura 22(a)-(d) mostra que não houve diferenças significativas quando diminuída a ordem da derivada. Ao longo do tempo, oscilações ocorrem na população de células NK e no tamanho do tumor e o sistema imune consegue contê-lo, permanecendo pequeno como uma lesão microscópica.

Ao analisar o mesmo tamanho de tumor no cenário de um sistema imune normal, ilustrado na Figura 8(a), é possível notar que sem a ação do E2, o crescimento do tumor permanece aproximadamente constante.

4.2.6.3 Caso III

Para este caso, assume-se um tumor de 4×10^6 células e assim como os casos anteriores, um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante (WEI, 2019).

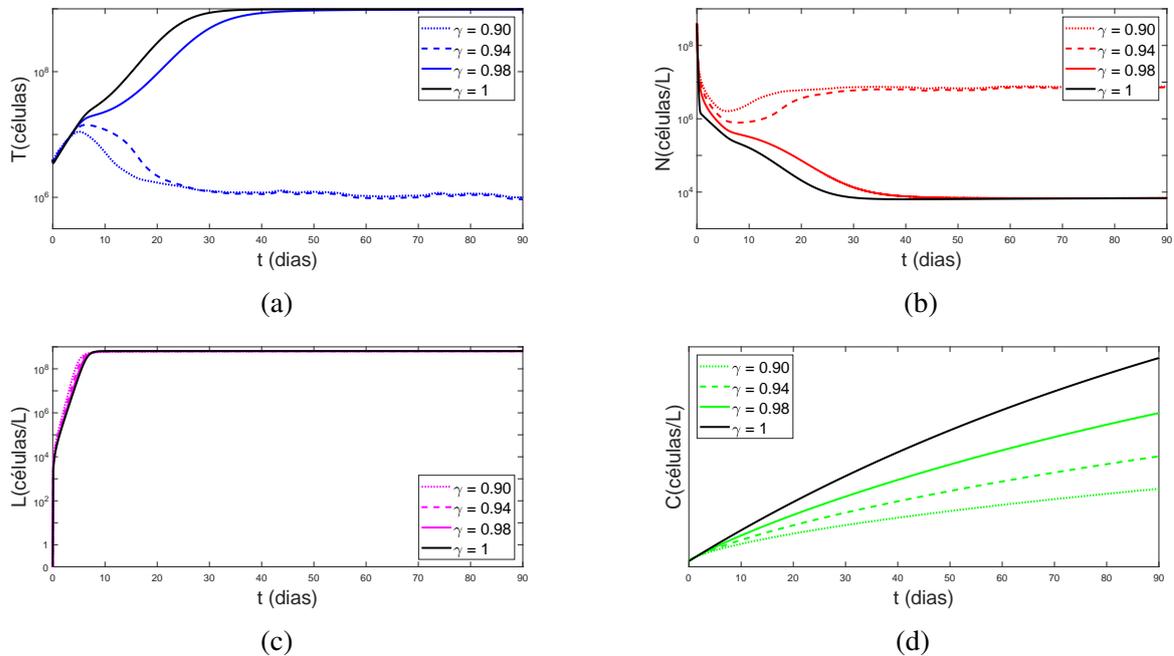


Figura 23 – Tumor de 4×10^6 células e população de células imunes com um aumento de 10 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.

A Figura 23(a) ilustra um tumor de 4×10^6 que cresce até sua capacidade de carga para valores maiores de γ e para menores valores de γ , o sistema imune é capaz de controlar e reduzir o tumor que corresponde a 2 mm de diâmetro. O contrário acontece com as células NK na Figura 23(b) no combate do tumor.

Considerando o mesmo tamanho de tumor, observa-se que no cenário de um sistema imune saudável no caso da Figura 10(a)-(d), a presença do aumento de E2 influencia positivamente no controle tumoral. Entretanto, embora haja uma tendência de um melhor controle, as diferenças são pouco expressivas.

4.2.6.4 Caso IV

No caso de um aumento de 100 vezes no nível de estradiol circulante, a simulação numérica de um tumor de 10^6 se assemelha às Figuras 21, que representa um aumento de 10 vezes e foi discutido no parágrafo anterior. Assim, com o mesmo aumento no nível de estradiol, um tumor de nível populacional 2×10^6 células é analisado (WEI, 2019).

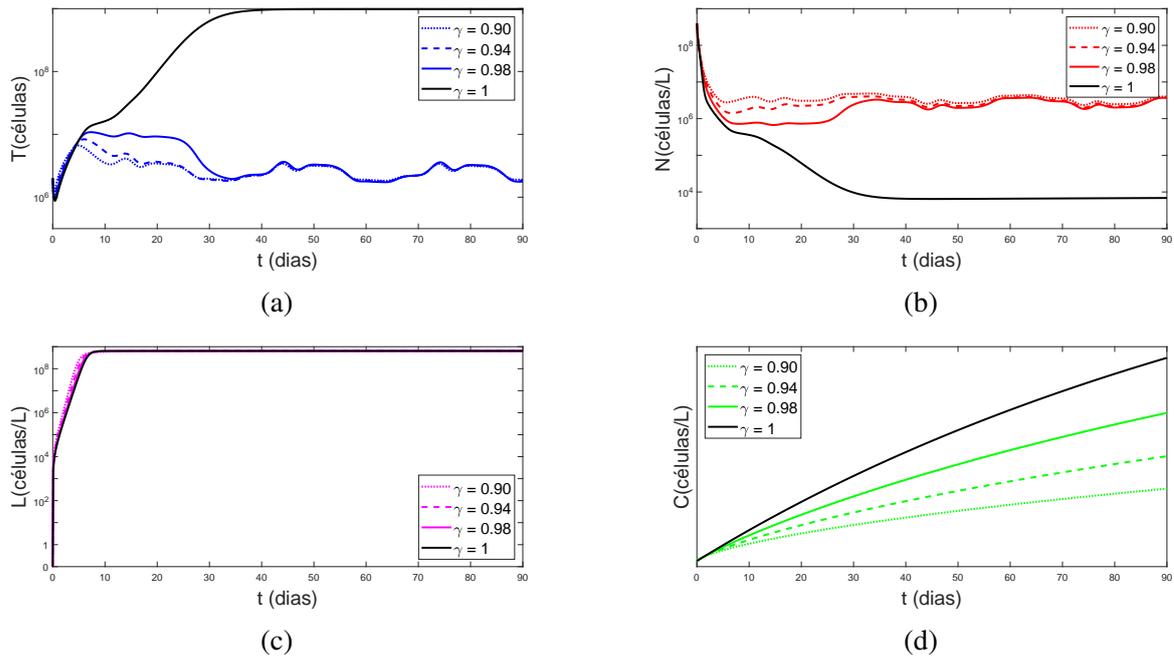


Figura 24 – Tumor de 2×10^6 células e população de células imunes com um aumento de 100 vezes no nível de estradiol circulante e condições iniciais dadas na Tabela 3.

A Figuras 24 exibem que, ao invés de crescer até a sua capacidade de suporte, o tumor foi controlado ao diminuir a ordem de derivada γ . Por fim, nem todas as ordens fracionárias de um tumor 4×10^6 foram para a capacidade de suporte. Para ordens menores de γ , o tumor se manteve pequeno e estável e para ordens maiores de γ , o tumor cresceu, mostrando que o sistema imune não conseguiu controlá-lo.

Tanto para um aumento de 10 vezes quanto de 100 vezes no nível de estradiol, o crescimento de um tumor de cerca de 2 mm foi controlado quando diminuída a ordem de derivada. O aumento de 10 vezes no nível de E2 em um tumor de tamanho inferior a 3 mm aponta que para todas as ordens de derivada, o tumor se manteve contido. Já para um tumor maior de 3,2 mm de diâmetro, o sistema imune perde o controle apenas para maiores ordens de derivada. De forma similar, um aumento de 100 vezes considerando um tumor de mesmo tamanho mostrou que o sistema imune é incapaz de controlá-lo somente quando $\gamma = 1$.

5 Conclusão

O câncer de mama é o tumor maligno mais frequente e o de maior mortalidade entre as mulheres, no Brasil e no mundo. A resposta precoce e eficaz das células imunológicas é um caminho promissor para prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida das mulheres com câncer de mama. O presente trabalho trata da modelagem matemática do crescimento tumoral mamário sob a influência do sistema imune.

Os conceitos do cálculo fracionário foram a estrutura utilizada nessa investigação, sendo considerada a derivada fracionária segundo a definição de Caputo. Desse modo, foi proposta uma versão fracionária adaptada do modelo de ordem inteira apresentado por Wei (2019) que incorpora a interação tumor-imune em diversos cenários. Neste modelo de ordem inteira, o autor menciona a existência de três pontos de equilíbrio localmente estáveis: o equilíbrio livre de tumor, o equilíbrio representando um tumor microscópico e o equilíbrio representando um grande tumor. Na versão de ordem não inteira, a análise de estabilidade fracionária foi feita apenas para o ponto de equilíbrio livre de tumor.

Com o apoio da teoria do Cálculo Fracionário, os resultados das simulações numéricas apresentaram diferentes comportamentos quando comparado com o sistema de derivada de ordem inteira. No cenário em que um sistema imune saudável é considerado, para $\gamma = 1$, o tumor de tamanho inicial de 1 mm foi rapidamente eliminado, sendo que o tamanho crítico para a eliminação tumoral efetiva pelo sistema imunológico é de aproximadamente 2 mm de diâmetro. Para menores ordens de derivada, a erradicação completa do tumor não foi observada. Quando o tumor atinge 3,2 mm, a associação de ordens fracionárias menores com a eficácia do sistema imune pode ser presumida pela desaceleração da convergência para a sua capacidade de suporte.

Ao aumentar a força de citotoxicidade dos CTLs, o sistema imune consegue controlar os tumores quando considera-se menores valores de γ . Para $\gamma = 1$, os tumores são eliminados completamente. Os resultados sugerem que a citotoxicidade dos CTLs pode aumentar o efeito antitumoral do sistema imunológico.

Em um cenário de um indivíduo que sofre de linfopenia leve e temporária de células NK, o sistema imune consegue apenas controlar o crescimento de tumores de 1 mm e de cerca de 2 mm de diâmetro quando diminuída a ordem da derivada, não sendo eliminado completamente como um sistema imunológico saudável seria capaz de fazer. Houve uma redução significativa e mais rápida do tamanho do tumor em comparação com o cenário de casos de linfopenia leve e

grave de NK, o que indica uma resposta imunológica menos eficaz e mais lenta.

Para tumores de até cerca de 3 mm, um sistema imune enfraquecido é capaz de controlá-los quando reduzida a ordem da derivada. Entretanto, para $\gamma = 1$, o tumor de 1 mm foi completamente erradicado e o tumor de 3,2 mm, à medida que a ordem da derivada diminuía, se encaminhou para a capacidade de suporte de forma mais lenta, o que também indica uma vantagem de modelos fracionários por ser mais consistente com os dados experimentais em alguns casos. Além disso, mesmo que sutil, foi possível notar que o sistema imunológico enfraquecido controla o tumor de forma menos efetiva do que um sistema imune com linfopenia de NK.

Quando aumentado em 10 e 100 vezes o nível de E2 circulante, a maioria das simulações apresentou comportamento similar às figuras de outros cenários anteriores. Pelos resultados obtidos, os experimentos numéricos indicam que um aumento nos níveis séricos de estradiol não está associado a um aumento no risco de câncer, independentemente dos valores de ordem derivada escolhidos.

O modelo fracionário possibilitou simular variados cenários do comportamento da população de células tumorais e apresentaram alterações na estabilidade para a maioria dos casos analisados. O emprego de valores menores para a ordem de derivada γ envolveu o desafio de encontrar interpretações biológicas compatíveis com as soluções encontradas. Embora seja de grande dificuldade provar que o crescimento de tumores segue uma lei universal (RETSKY, 2004), há alguns estudos que evidenciam que os resultados experimentais mostraram um comportamento mais lento em relação aos modelos fracionários que seguem uma curva logística. Estudos clínicos e experimentais têm sugerido que as células NK e os CTLs podem eliminar tumores pequenos e a simulação numérica do modelo de ordem inteira mostrou a erradicação completa de tumores menores.

Em alguns casos, o modelo fracionário apresentou melhores resultados, mas em outros, o modelo de ordem inteira foi mais consistente com as evidências clínicas e experimentais. É fundamental a comparação e conexão de resultados simulados e observações experimentais para validar os modelos matemáticos. Assim, para melhores interpretações, sugere-se que novos estudos experimentais sejam realizados a fim de avaliar o efeito de um sistema imune em vários tamanhos de tumores, bem como a influência do estradiol no risco de câncer de mama. Ademais, a metodologia utilizada tem ampla aplicabilidade e pode ser adequada para resolver diversos tipos de problemas, ou seja, as contribuições deste trabalho vão além da aplicação específica apresentada.

Referências

- AFOLABI, A. I.; MAAN, N. A Dual-Aggressive model of Tumor-Immune System Interactions. *International Journal of Online and Biomedical Engineering*, v. 15, n. 10, p. 155–161, 2019. 5
- AHMED, E.; HASHISH, A.; RIHAN, F. A. On fractional order cancer model. *Journal of Fractional Calculus and Applied Analysis*, v. 3, n. 2, p. 1–6, 2012. 28
- ALFONSE, M.; AREF, M. M.; SALEM, A. B. M. An ontology-based system for cancer diseases knowledge management. *International Journal of Information Engineering and Electronic Business*, v. 6, n. 6, p. 55–63, 2014. 8
- ALISON, M. R. *Cancer. Encyclopedia of life sciences*. London: Nature Publishing Group, 2001. 9
- ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews Cancer*, v. 15, n. 12, p. 730–745, 2015. 4
- ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews of Cancer*, v. 15, p. 730–745, 2015. 5
- ALVAREZ, R. F.; BARBUTO, J. A. M.; VENEGEROLES, R. A nonlinear mathematical model of cell-mediated immune response for tumor phenotypic heterogeneity. *Journal of Theoretical Biology*, v. 471, p. 42–50, 2019. 5
- AMES, E. et al. NK cells preferentially target tumor cells with a cancer stem cell phenotype. *The Journal of Immunology*, v. 195, n. 8, p. 4010–4019, 2015. 34
- ANDERSEN, M. H. et al. Cytotoxic T cells. *Journal of cellular physiology*, v. 126, n. 1, p. 32–41, 2006. 16
- AREA, I.; LOSADA, J.; NIETO, J. J. A note on the fractional logistic equation. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 444, p. 182–187, 2016. 5
- ARSHAD, S. et al. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. *Advances in Mechanical Engineering*, v. 8, n. 7, p. 1687814016656704, 2016. 28
- ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, J. Dynamical study of fractional order tumor model. *International Journal of Computational Methods*, v. 12, n. 5, p. 1550032, 2015. 28
- ATANGANA, A. Application of fractional calculus to epidemiology. *Fractional Dynamics*, v. 2015, p. 174–190, 2025. 22
- BENNINK, H. J. T. C. Are all estrogens the same? *Maturitas*, v. 47, n. 4, p. 269–275, 2004. 14
- BODELON, C. et al. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? *Cancer Causes & Control*, v. 20, n. 9, p. 1779–1782, 2009. 45
- BRASIL. *Portaria Conjunta nº 5 de 18 de abril de 2019: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama*. [S.l.]: Ministério da Saúde, 2019. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/ddt_carcinoma_cancerde_mama.pdf/view>. Acesso em 03/01/2023. 3

- BROWN, S. B.; HANKINSON, S. E. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*, v. 99, p. 8–10, 2015. 15
- BUZAID, A. C. et al. Challenges in the journey of breast cancer patients in Brazil. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 16, n. 3, p. 1–10, 2020. 3
- CAETANO, C. S. L. *Imunoterapia no cancro da mama*. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — IUEM, Almada, Portugal, 2018. 16
- CAMARGO, R. F. *Cálculo Fracionário e Aplicações*. Tese (Tese de Doutorado) — Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica (IMECC), Campinas/SP, Brazil, 2009. 6, 22, 23, 24
- CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. *Física das Radiações*. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2015. 22, 26
- CAMPOS, F. A. A. *Análise do controlador PID de ordem fracionária aplicado à simulação de sistemas reais*. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Universidade Federal do Ceará, 2019. 30
- CHU, J. et al. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*, v. 20, n. 1, p. 1–19, 2022. 16
- CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*, 2011. 12
- COBUCCI, R. N. O. et al. Comparative incidence of cancer in HIV-AIDS patients and transplant recipients. *Cancer epidemiology*, v. 36, n. 2, p. e69–e73, 2012. 45
- COMŞA, Ş.; CIMPEAN, A. M.; RAICA, M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *British medical journal*, v. 1, n. 5023, p. 841, 1957. 13, 14
- CRUVINEL, W. M. et al. Immune system: Part i. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Revista brasileira de reumatologia*, v. 50, p. 434–447, 2010. 15
- DEROO, B. J.; KORACH, K. S. et al. Estrogen receptors and human disease. *The Journal of clinical investigation*, v. 116, n. 3, p. 561–570, 2006. 14
- DESANTIS, C. E. et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 69, n. 6, p. 438–451, 2019. 13
- DEWAN, M. Z. et al. Natural killer cells in breast cancer cell growth and metastasis in SCID mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 59, p. S375–S379, 2005. 41
- DEWAN, M. Z. et al. Role of natural killer cells in hormone-independent rapid tumor formation and spontaneous metastasis of breast cancer cells in vivo. *Breast cancer research and treatment*, v. 104, n. 3, p. 267–275, 2007. 41
- DIETHELM, K.; FREED, A. The FracPECE subroutine for the numerical solution of differential equations of fractional order. *Forschung und wissenschaftliches Rechnen*, v. 1999, p. 57–71, 1998. 26
- DOKUYUCU, M. A. et al. Cancer treatment model with the caputo-fabrizio fractional derivative. *The European Physical Journal Plus*, v. 133, p. 1–6, 2018. 28

- DUNN, G. P. et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*, v. 3, n. 11, p. 991–998, 2002. 17, 18
- DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer immunoediting. *Annual Review of Immunology*, v. 22, p. 329–360, 2004. 17, 18
- EAGAR, T. N.; MILLER, S. D. Adaptive Immunity: T Cells and Cytokines. In: _____. *Clinical immunology*. Bozeman: Elsevier, 2019. p. 235–245. 16
- EBBO, M. et al. Low circulating natural killer cell counts are associated with severe disease in patients with common variable immunodeficiency. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, v. 6, p. 222–230, 2016. 41
- EL-SAYED, A. M. A.; EL-MESIRY, A. E. M.; EL-SAKA, H. A. A. On the fractional-order logistic equation. *Applied Mathematics Letters*, v. 20, n. 7, p. 817–823, 2007. 28
- ELIASSEN, A. H. et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 98, n. 19, p. 1406–1415, 2006. 15
- FAHAD, H. M. et al. Tempered and Hadamard-type fractional calculus with respect to functions. *Mediterranean Journal of Mathematics*, v. 18, n. 4, p. 1–28, 2021. 23
- FARHOOD, B.; NAJAFI, M.; MORTEZAEI, K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *Journal of cellular physiology*, v. 234, n. 6, p. 8509–8521, 2019. 16
- FEHM, T. et al. Tumor cell dormancy: implications for the biology and treatment of breast cancer. *Apmis*, v. 116, n. 7-8, p. 742–753, 2008. 35
- FOLKMAN, J.; KALLURI, R. Cancer without disease. *Nature*, v. 427, n. 6977, p. 787–787, 2004. 35
- FRANZIN, R. et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand? *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 574271, 2020. 39
- GIACOMO, M. M. A. M. D. Immunology and cancer: gender differences. *The Italian Journal of Gender-specific Medicine*, v. 3, n. 4, p. 167–168, 2017. 18
- GICOBBI, J. K.; BARHAM, W.; DONG, H. Immune resilience in response to cancer therapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 69, n. 11, p. 2165–2167, 2020. 17
- GIL, W. F. F. M. et al. A mathematical model on the immune system role in achieving better outcomes of cancer chemotherapy. *TEMA (São Carlos)*, v. 20, p. 343–357, 2019. 4
- GLOBOCAN. 2020. Global Cancer Observatory. Disponível em <<https://gco.iarc.fr>>. Acesso em 15/11/22. ix, 2
- GOMES, A. V. *Transformadas integrais, modelagem fracionária e o sistema de Lotka-Volterra*. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Unesp, 2014. 22
- GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional calculus: integral and differential equations of fractional order. *arXiv preprint arXiv:0805.3823*, 2008. 25
- GÓMEZ-AGUILAR J.J. ROSALES-GARCÍA, J. B.-A. T. C.-F. J.; GUZMÁN-CABRERA, R. Fractional mechanical oscillators. *Bulletin of mathematical biology*, v. 73, n. 1, p. 2–32, 2011. 29

- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 54–70, 2000. ix, 9, 10
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. ix, 9, 10
- HARICHARAN, S.; BROWN, P. TLR4 has a TP53-dependent dual role in regulating breast cancer cell growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 25, p. E3216–E3225, 2015. 13
- HARMAN, S. et al. Inducing angiogenesis, a key step in cancer vascularization, and treatment approaches. *Cancers*, v. 12, n. 5, p. 1172, 2020. 11
- HELLSTRÖM, K. E.; HELLSTRÖM, I. Lymphocyte-mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens. *Advances in immunology*, v. 18, p. 209–277, 1974. 34
- HO, C. W. G.; YAN, Y. Detailed Error Analysis for a Fractional Adams Method on Caputo–Hadamard Fractional Differential Equations. *Foundations*, v. 2, n. 4, p. 839–861, 2022. 25
- HORMONES, E.; GROUP, B. C. C. et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids*, v. 99, n. 2, p. 49–55, 2015. 15
- IDREES, M.; SOHAIL, A. Bio-algorithms for the modeling and simulation of cancer cells and the immune response. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, v. 17, n. 1, p. 55–63, 2021. 34, 37
- INCA. *A mulher e o câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2018. 12
- INCA. *Câncer de mama: vamos falar sobre isso?* Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2019. 13
- INCA. *ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>>. Acesso em: 22/02/22. 8, 13
- INCA. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em 28/10/22. ix, xi, 3, 4, 9
- INCA. *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2022. 13
- INCA. *Mortalidade*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>>. Acesso em 03/01/2023. 3
- INCA. *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em 28/02/23. 1
- JARRETT, A. M. et al. Experimentally-driven mathematical modeling to improve combination targeted and cytotoxic therapy for HER2+ breast cancer. *Scientific Reports*, v. 9, n. 12830, p. 1–12, 2019. 5

- JEE, S. H. et al. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans. *American journal of epidemiology*, v. 162, n. 11, p. 1062–1069, 2005. 44, 45
- JIANG, X. et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, v. 18, n. 1, p. 1–17, 2019. 38, 39
- KAAKS, R. et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, v. 97, n. 10, p. 755–765, 2005. 15
- KATZ, T. A. et al. Targeted DNA Methylation Screen in the Mouse Mammary Genome Reveals a Parity-Induced Hypermethylation of *Igf1r* That Persists Long after Parturitionparity-Induced IGF1R DNA Methylation. *Cancer prevention research*, v. 8, n. 10, p. 1000–1009, 2015. 14
- KEY, T. J. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids*, v. 76, n. 8, p. 812–815, 2011. 15, 49
- KIM, K. I. et al. Differential white blood cell count and all-cause mortality in the Korean elderly. *Experimental Gerontology*, v. 48, n. 2, p. 103–108, 2013. 16
- KNÚTSDÓTTIR, H.; PÁLSSON, E.; EDELSTEIN-KESHET, L. Mathematical model of macrophage-facilitated breast cancer cells invasion. *Journal of theoretical biology*, v. 357, p. 184–199, 2014. 5
- KUMAR, S.; DAS, S.; ONG, S. H. Analysis of tumor cells in the absence and presence of chemotherapeutic treatment: the case of Caputo-Fabrizio time fractional derivative. *Mathematics and Computers in Simulation*, v. 190, n. 3, p. 1–14, 2021. 28
- KURODA, L. K. B. et al. Unexpected behavior of Caputo fractional derivative. *Computational and Applied Mathematics*, v. 36, n. 3, p. 1173–1183, 2017. 28
- LAWRENCE, J. S. Leukopenia: its mechanism and therapy. *Journal of Chronic Diseases*, v. 6, n. 4-5, p. 351–364, 1957. 45
- LEE, A. V.; OESTERREICH, S.; DAVIDSON, N. E. MCF-7 cells—changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 107, n. 7, 2015. 14
- LEE, Y. J. et al. White blood cell count and the risk of colon cancer. *Yonsei medical journal*, v. 47, n. 5, p. 646–656, 2006. 44
- LI, B. et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy. *Genome biology*, v. 17, n. 1, p. 1–16, 2016. 4
- LISSONI, P. et al. Radiotherapy-induced lymphocytopenia: changes in total lymphocyte count and in lymphocyte subpopulations under pelvic irradiation in gynecologic neoplasms. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, v. 19, n. 3-4, p. 153–158, 2005. 41
- LIU, S. et al. NK cell-based cancer immunotherapy: From basic biology to clinical development. *Journal of hematology & oncology*, v. 14, n. 1, p. 1–17, 2021. 16
- LIU, Z.; LI, Z. Molecular imaging in tracking tumor-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). *Theranostics*, v. 4, n. 10, p. 990, 2014. 16

- MADDALI, R. K. et al. Dynamics of a three dimensional chaotic cancer model. *International Journal of Mathematics Trends and Technology (IJMTT)*, v. 53, n. 5, p. 353–368, 2018. 5
- MADJID, M. et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 44, n. 10, p. 1945–1956, 2004. 44
- MAINARDI, F. Fractional relaxation-oscillation and fractional diffusion-wave phenomena. *Chaos, Solitons & Fractals*, v. 7, n. 9, p. 1461–1477, 1996. 28
- MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. *Computational engineering in systems applications*, v. 2, n. 1, p. 963–968, 1996. 30
- MCKENNA, M. T. et al. A Predictive Mathematical Modeling Approach for the Study of Doxorubicin Treatment in Triple Negative Breast Cancer. *Scientific Reports*, v. 7, n. 5725, p. 1–14, 2017. 5
- MEHDIZADEH, R. et al. Dormant Tumor Cell Vaccination: A Mathematical Model of Immunological Dormancy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, v. 13, n. 245, p. 1–18, 2021. 5
- MIN, H. Y.; LEE, H. Y. Mechanisms of resistance to chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Archives of Pharmacal Research*, v. 44, n. 2, p. 146–164, 2021. 4
- MIRANDA, R. R.; SILVA, T. D.; FORONES, N. M. High-resolution melting for detecting KRAS mutations in colorectal cancer. *Biomedical Reports*, v. 11, n. 6, p. 269–273, 2019. 12
- MITTAL, D. et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology*, v. 27, p. 16–25, 2014. 4
- MUFUDZA, C.; SOROFA, W.; CHIYAKA, E. T. Assessing the Effects of Estrogen on the Dynamics of Breast Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2012, n. 1, p. 1–15, 2012. 5
- MUKHERJEE, S. *The emperor of all maladies: a biography of cancer*. [S.l.]: Simon and Schuster, 2011. 1
- MURHERJEE, S. O imperador de todos os males: uma biografia do câncer. *São Paulo: Companhia das Letras*, 2012. 12
- NAUMOV, G. N.; AKSLEN, L. A.; FOLKMAN, J. Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell cycle*, v. 5, n. 16, p. 1779–1787, 2006. 36
- NAVI, O. Adding features from the mathematical model of breast cancer to predict the tumour size. *International Journal of Computer Mathematics: Computer Systems Theory*, v. 5, n. 3, p. 159–174, 2020. 5
- OLEA, N. et al. Evaluation of the growth rate of MCF-7 breast cancer multicellular spheroids using three mathematical models. *Cell proliferation*, v. 27, n. 1, p. 213–223, 1994. 5
- OLIVEIRA, N. P. D. et al. Spatial distribution of advanced stage diagnosis and mortality of breast cancer: Socioeconomic and health service offer inequalities in Brazil. *PloS one*, v. 16, n. 2, p. e0246333, 2021. 3

- OTTONI, J. E. Introdução ao cálculo fracionário com aplicações. *Revista de Matemática*, v. 5, n. 1, p. 50–77, 2018. 22, 24
- O'DONNELL-TORMEY, J.; TONTONOZ, M. Cancer and the immune system: the vital connection. *Cancer Research Institute*, p. 7–8, 2016. 15, 17
- PANDYA, P. H. et al. The immune system in cancer pathogenesis: potential therapeutic approaches. *Journal of immunology research*, v. 2016, 2016. 17
- PANETTA, J. C. A Mathematical Model of Breast and Ovarian Cancer Treated with paclitaxel. *Elsevier*, v. 146, n. 1, p. 89–113, 1997. 5
- PARK, B. et al. Association of white blood cell count with breast cancer burden varies according to menopausal status, body mass index, and hormone receptor status: a case-control study. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2019. 17
- PARSONIDIS, P.; PAPASOTIRIOU, I. Adoptive cellular transfer immunotherapies for cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, p. 100575, 2022. 39
- PEREIRA, F. V. *Modelos matemáticos de câncer e imunoterapia*. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso,) — Unesp, 2019. 8
- PILLIS, L. G. de et al. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer research*, v. 65, n. 17, p. 7950–7958, 2005. 5
- PILLIS, L. G. de; RADUNSKAYA, A. E. A mathematical model of immune response to tumor invasion. In: _____. *Computational fluid and solid mechanics 2003*. Claremont: Elsevier, 2003. p. 1661–1668. 5
- POLYAK, K. et al. Heterogeneity in breast cancer. *The Journal of clinical investigation*, v. 121, n. 10, p. 3786–3788, 2011. 12
- RAY-COQUARD, I. et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer research*, v. 69, n. 13, p. 5383–5391, 2009. 41
- RETSKY, M. Letter to the editor| Journal of Theoretical Biology-Volume 229, Issue 3. *Journal of Theoretical Biology*, v. 229, n. 3, p. 289, 2004. 54
- RIUS, M.; LYKO, F. Epigenetic cancer therapy: rationales, targets and drugs. *Oncogene*, v. 31, n. 39, p. 4257–4265, 2012. 4
- ROBERTSON-TESSI, M.; EL-KAREH, A.; GORIELY, A. A mathematical model of tumor-immune interactions. *Journal of theoretical biology*, v. 294, p. 56–73, 2012. 34
- RODRIGUES, D. S. *Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica*. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Unesp, 2011. 38
- ROE-DALE, R.; ISAACSON, D.; KUPFERSCHMID, M. A Mathematical Model of Breast Cancer Treatment with CMF and Doxorubicin. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 73, n. 1, p. 585–608, 2011. 5
- ROE-DALE, R.; ISAACSON, D.; KUPFERSCHMID, M. A mathematical model of breast cancer treatment with CMF and doxorubicin. *Differential Equations and Dynamical Systems*, v. 73, n. 3, p. 585–608, 2011. 5

- SABATIER, J.; MOZE, M.; FARGES, C. LMI stability conditions for fractional order systems. *Computers & Mathematics with Applications*, v. 59, n. 5, p. 1594–1609, 2010. 30
- SAMAVAT, H.; KURZER, M. S. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer letters*, v. 356, n. 2, p. 231–243, 2015. 14, 15
- SATO, K.; AKIMOTO, K. Expression levels of kmt2c and slc20a1 identified by information-theoretical analysis are powerful prognostic biomarkers in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, v. 17, n. 3, p. e135–e142, 2017. 13
- SIAMOF, C. M.; GOEL, S.; CAI, W. Moving beyond the pillars of cancer treatment: perspectives from nanotechnology. *Frontiers in Chemistry*, v. 8, p. 598100, 2020. 4
- SILVA, A. S. et al. Evolutionary approaches to prolong progression-free survival in breast cancer. *Cancer research*, v. 72, n. 24, p. 6362–6370, 2012. 9
- SILVA, C. B.; ALBUQUERQUE, V.; LEITE, J. Qualidade de vida em pacientes portadoras de neoplasia mamária submetidas a tratamentos quimioterápicos. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 56, p. 227–236, 2010. 1
- SILVA, J. G. *Modelos matemáticos de dinâmica tumoral com EDO de ordem inteira e não inteira*. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Unesp, 2020. 30
- SOUSA, J. V. C.; OLIVEIRA, E. C. de. On two new operators in fractional calculus and application. *arXiv preprint arXiv:1710.03712*, 2017. 23
- SUN, H. G. et al. A new collection of real world applications of fractional calculus in science and engineering. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, v. 64, p. 213–231, 2018. 6
- SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, p. 209–249, 2021. 1
- SUTHERLAND, R. L.; HALL, R. E.; TAYLOR, I. W. Cell proliferation kinetics of MCF-7 human mammary carcinoma cells in culture and effects of tamoxifen on exponentially growing and plateau-phase cells. *Cancer research*, v. 43, n. 9, p. 3998–4006, 1983. 18
- TEIXEIRA, H. C. et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. *HU Revista*, v. 45, n. 3, p. 325–333, 2019. 16
- TEODORO, G.; OLIVEIRA, D. S.; OLIVEIRA, E. Sobre derivadas fracionárias. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, SciELO Brasil, v. 40, 2017. 23
- THEODORO, M. M. *Modelagem fracionária da dinâmica da COVID-19*. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Unesp, 2022. 24
- TYURYUMINA, E. Y.; NEZNANO, A. A. Consolidated mathematical growth model of the primary tumor and secondary distant metastases of breast cancer (CoMPaS). *PLoS ONE*, v. 13, n. 7, p. 1–16, 2018. 5
- VACCA, P. et al. Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes. *Immunology Letters*, v. 201, p. 14–19, 2018. 34

- VARALTA, N.; GOMES, A. V.; CAMARGO, R. F. A prelude to the fractional calculus applied to tumor dynamic. *TEMA (São Carlos)*, v. 15, p. 211–221, 2014. 4, 37, 38
- VEERESHA, P.; PRAKASHA, D. G.; BASKONUS, H. M. New numerical surfaces to the mathematical model of cancer chemotherapy effect in Caputo fractional derivatives. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 29, n. 1, p. 013119, 2017. 28
- VERSCHRAEGEN, C. et al. Modeling the Effect of Tumor Size in Early Breast Cancer. *Annals of Surgery*, v. 24, n. 2, p. 309–318, 2005. 5
- VIALE, G. The current state of breast cancer classification. *The Journal of clinical investigation*, v. 23, p. x207–x210, 2012. 13
- VIVIER, E. What is natural in natural killer cells? *Immunology letters*, v. 107, n. 1, p. 1–7, 2006. 16
- VIVIER, E. et al. Functions of natural killer cells. *Nature immunology*, v. 9, n. 5, p. 503–510, 2008. 16
- WEI, H. C. Mathematical modeling of tumor growth: the MCF-7 breast cancer cell line. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 16, n. 6, p. 6512–6535, 2019. ix, 6, 16, 18, 19, 20, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 53
- WEI, H. C. Bifurcation analysis of a mathematical model of tumor growth in mcf-7 breast cancer cell line. *Proceedings of the 12th international conference*, v. 70, p. 33–40, 2020. xi, 21
- WHO. *Cancer*. 2020. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>. Acesso em 22/02/22. 1, 8
- WHO. *Breast cancer*. 2021. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Acesso em: 21/02/22. 1, 13
- WHO. *Cancer*. 2022. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em 22/02/22. 1
- YOUSEF, A.; BOZKURT, F.; ABDELJAWAD, T. Mathematical modeling of the immune-chemotherapeutic treatment of breast cancer under some control parameters. *Advances in Difference Equations*, v. 2020, n. 696, p. 1–25, 2020. 5
- ZHANG, C.; HU, Y.; SHI, C. Targeting natural killer cells for tumor immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 60, 2020. 40
- ZHANG, Q. et al. Comparison of bracketing calibration and classical calibration curve quantification methods in establishing a candidate reference measurement procedure for human serum 17β -estradiol by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal*, v. 152, p. 104270, 2020. 14

Apêndices

A Análise Dimensional do Modelo Fracionário

A fim de verificar se, de fato, o ajuste dimensional proposto na generalização fracionária estava coerente com as unidades dimensionais, foi feita a análise dimensional tanto do modelo de ordem inteira descrito em (2.2), quanto do modelo de ordem não inteira exposto em (4.3). Para isso, tomou-se como base as unidades de medida de cada um dos parâmetros das equações dos modelos e utilizou-se os valores descritos na Tabela 2. Primeiro, para as equações do modelo de ordem inteira foi obtida a seguinte análise:

- Equação I do modelo de ordem inteira:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L} \\ \Rightarrow \frac{\text{célula}}{\text{dia}} &= \text{célula} \left(\frac{1}{\text{dia}} + \frac{\frac{L}{\text{célula} \cdot \text{dia}} \frac{\text{pmol}}{L} \text{célula}}{1 + \frac{L}{\text{pmol}} \frac{\text{pmol}}{L} + \frac{1}{\text{célula}} \text{célula}^2} \right) \left(1 - \frac{\text{célula}}{\text{célula}} \right) + \\ &\quad - \frac{\frac{L^2}{\text{célula}^2 \cdot \text{dia}} \frac{\text{célula}^2}{L^2}}{1 + \frac{1}{\text{célula}} \text{célula} + \frac{L^2}{\text{célula}^2} \frac{\text{célula}^2}{L^2}} - \frac{\frac{L}{\text{célula}^2 \cdot \text{dia}} \frac{\text{célula}^2 \text{célula}}{L}}{1 + \frac{1}{\text{célula}^2} \text{célula}^2 + \frac{L}{\text{célula}} \frac{\text{célula}}{L}}. \end{aligned}$$

Para que a igualdade faça sentido, ou seja, para que as dimensões dos dois lados sejam iguais, é preciso considerar:

$$\beta_1 = \text{célula}^{-2},$$

pois quando substitui-se essa dimensão na primeira equação do modelo de ordem inteira, o seguinte resultado é obtido:

$$\text{célula} \left(\frac{\frac{L}{\text{célula} \cdot \text{dia}} \frac{\text{pmol}}{L} \text{célula}}{1 + d \frac{L}{\text{pmol}} \frac{\text{pmol}}{L} + \beta_1 \text{célula}^2} \right) = \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{\text{dia}} \frac{1}{\beta_1 \text{célula}^2} = \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\beta_1} = \frac{\text{célula}}{\text{dia}} \cdot \text{dia} \cdot \text{célula}$$

$$\Rightarrow \beta_1 = \text{célula}^{-2}.$$

- Equação II do modelo de ordem inteira:

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN - p_2NT + \frac{p_3NT}{1 + \alpha_3T + \beta_3N}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{\text{dia}} = \frac{1}{\text{dia}} \frac{\text{célula}}{L} - \frac{1}{\text{dia}} \frac{\text{célula}}{L} - \frac{\text{célula}}{\text{dia}} \frac{\text{célula}}{L} \text{célula} + \frac{\frac{1}{\text{célula} \cdot \text{dia}} \frac{\text{célula}}{L} \text{célula}}{1 + \frac{1}{\text{célula}} \text{célula} + \frac{L}{\text{célula}} \frac{\text{célula}}{L}}$$

Neste caso, para que a igualdade faça sentido, precisa-se considerar:

$$p_2 = \frac{1}{\text{dia} \cdot \text{célula}},$$

dado que a substituição dessa dimensão de p_2 na segunda equação do modelo de ordem inteira, a seguinte resultado é obtido:

$$\Rightarrow p_2 \cdot \frac{\text{célula}}{L} \cdot \text{célula} = \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow p_2 = \frac{\text{célula}}{\text{dia}} \cdot \frac{L}{\text{célula} \cdot \text{célula}}$$

$$\Rightarrow p_2 = \frac{1}{\text{dia} \cdot \text{célula}}.$$

- Equação III do modelo de ordem inteira:

$$\frac{dL}{dt} = \left(p_4L_N + \frac{p_5I}{\alpha_4 + I}L \right) \left(1 - L/K_L \right) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{\text{dia}} = \left(\frac{1}{\text{dia}} \frac{\text{célula}}{L} + \frac{d \frac{L}{\text{célula}^2 \cdot \text{dia}} gL^{-1} \text{célula}}{gL^{-1} + gL^{-1}} \frac{\text{célula}}{L} \right) \left(1 - \frac{\text{célula}}{L} \right) \frac{\text{célula}}{\text{célula} + \text{célula}} + \frac{1}{\text{dia}} \frac{\text{célula}}{L}.$$

Para que a igualdade faça sentido nessa situação, é necessário considerar:

$$p_5 = \frac{2}{\text{dia}},$$

pois essa consideração resulta em:

$$\Rightarrow \frac{p_5 g L^{-1} \text{ célula}}{2g L^{-1} L} = \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}}$$

$$\Rightarrow p_5 \frac{\text{ célula}}{L} = \frac{2 \text{ célula}}{\text{ dia}}$$

$$\Rightarrow p_5 = \frac{2 \text{ célula}}{\text{ dia}} \cdot \frac{L}{\text{ célula}}$$

$$\Rightarrow p_5 = \frac{2}{\text{ dia}}.$$

- Equação IV do modelo de ordem inteira:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C$$

$$\Rightarrow \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}} = \frac{\text{ célula}}{L \cdot \text{ dia}} - \frac{1}{\text{ dia}} \cdot \frac{\text{ célula}}{L}.$$

Assim, levando em consideração as ressalvas feitas para os parâmetros β_1 , p_2 e p_5 , a análise dimensional é satisfeita para o modelo de ordem inteira.

De maneira análoga, para as equações do modelo de ordem fracionária descrito em (4.3), em que τ tem dimensão de tempo dado por dias, foi obtido a seguinte verificação:

- Equação I do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = T \left(a + \frac{cET}{1 + \alpha_1 E + \beta_1 T^2} \right) (1 - T/K) - \frac{p_1 T N^2}{1 + \alpha_2 T + \beta_2 N^2} - \frac{p_6 T^2 L}{1 + \alpha_6 T^2 + \beta_6 L}$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{d^\gamma T}{dt^\gamma} = (\tau^{1-\gamma}) \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}^\gamma} = (\text{ dia}^{1-\gamma}) \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}^\gamma} = \frac{\text{ célula}}{\text{ dia}^\gamma}.$$

- Equação II do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = eC - fN - p_2NT + \frac{p_3NT}{1 + \alpha_3T + \beta_3N}$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{d^\gamma N}{dt^\gamma} = (\tau^1 - \gamma) \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma} = (\text{dia}^1 - \gamma) \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma} = \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma}.$$

- Equação III do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \left(p_4L_N + \frac{p_5I}{\alpha_4 + I} L \right) (1 - L/K_L) \frac{T}{\alpha_5 + T} - dL$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{d^\gamma L}{dt^\gamma} = (\tau^1 - \gamma) \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma} = (\text{dia}^1 - \gamma) \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma} = \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma}.$$

- Equação IV do modelo de ordem fracionária:

$$\frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} = \alpha - \beta C$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\tau^{1-\gamma}} \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} = \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{d^\gamma C}{dt^\gamma} = (\tau^1 - \gamma) \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma} = (\text{dia}^1 - \gamma) \frac{\text{célula}}{\text{dia}}$$

$$\Rightarrow \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma} = \frac{\text{célula}}{L \cdot \text{dia}^\gamma}.$$

Assim, a análise dimensional também é satisfeita em consequência das considerações feitas para o modelo de ordem fracionária e, portanto, o ajuste dimensional feito é adequado para o modelo em questão.