MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA

Jairo Gomes da Silva

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Junho – 2020

MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA

Jairo Gomes da Silva

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

Co-orientadora: Profª. Drª. **Izabel Cristina Rodrigues da Silva**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Junho – 2020

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

Silva, Jairo Gomes da.
Modelos matemáticos de dinâmica tumoral com EDO de ordem inteira e não inteira / Jairo Gomes da Silva. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera
Coorientador: Izabel Cristina Rodrigues da Silva
Capes: 90100000

1. Tireoide - Câncer. 2. Tumores - Crescimento. 3. Modelos matemáticos. 4. Radiofármacos.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Crescimento tumoral; Dormência tumoral; Efeito Allee; Radiofármaco I-131.

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE JAIRO GOMES DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 15 dias do mês de junho do ano de 2020, às 09:00 horas, no(a) Sala de Videoconferência, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP (por meio de videoconferência), Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP (por meio de videoconferência), Profa. Dra. CALLIANDRA MARIA DE SOUZA SILVA do(a) Departamento de Biologia Celular / Instituto de Biociências - UnB (Por meio de videoconferência), Prof. Dr. REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA do(a) Laboratório Nacional de Computação Científica / LNCC (Por meio de videoconferência), Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES do(a) Faculdade de Tecnologia / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (por meio de parecer circunstanciado), sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de JAIRO GOMES DA SILVA, intitulada **MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Profa. Dra. CALLIANDRA MARIA DE SOUZA SILVA

Prof. Dr. REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA

Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Dedicatória

Para meus pais Cinézio e Adelizia, vocês provam que a simplicidade é o máximo da sofisticação humana.

Agradecimentos

A Deus, o Caminho, a Verdade e a Vida.

Aos meus pais Cinézio e Adelizia, pelo incentivo, exemplo e orações que nunca faltaram! Assim como a toda família, meus queridos irmãos e irmãs, tios, vovó, sobrinhos, afilhados... que sempre me foram base de apoio e exemplos de humanidade e resiliência!

À minha querida mana Jucélia, por sua presença sempre afável e forte, por me fazer acreditar que o infinito pode estar logo ali, e que o impossível não deve ser levado tão a sério!

À minha amada noiva Nágilla Orleanne, é incrível como a sua presença foi essencial para a realização deste trabalho, desde o início, com a escolha da pós-graduação, até os últimos feitos, como o período de estudos na França, por exemplo. Obrigado amor, estamos juntos para o que der e vier! Também agradeço à sua família, e agora, nossa, graças a Deus. Meu muito obrigado!

Ao Professor Dr. Paulo Mancera (Unesp/Botucatu), a princípio, um excelente orientador, e talvez por isso, um pesquisador apaixonado, destemido e notável no que faz, além de um amigo sincero, simples e abnegado. Na arte de ensinar vejo o seu maior dom, mas a matemática seria pouco, você vai além, ensina com a vida o amor pela ciência, a paixão pelo desafio, a inquietação diante da dúvida, o prazer e o bom humor em cultivar amigos. Aprendi muito contigo, obrigado pela oportunidade, e que venham mais artigos, assim como, bons vinhos. Obrigado Professor!

Aos Professores Dra. Izabel Cristina (UnB/DF) e Dr. Mostafa Adimy (INRIA/França), pela co-orientação e supervisão realizadas com esmero e inolvidável

disposição. Nesse período vocês foram para mim excelentes professores, mas também amigos pacientes e dispostos a me fazer ir além do que algum dia sonhei, em vários sentidos. Aprendi muito e espero continuar crescendo com vocês. Sempre grato!

Aos meus amigos da pós-graduação, em especial Aiara, Eduardo, Luiz Lyra, Marta e Vinícius, pela demonstração de uma amizade verdadeira, forte e frutífera. Também agradeço aos amigos Alexey Koshkin, Aurélien Canet e Claire Sauer, do INRIA/FR. Deles posso dizer: Há pessoas que nos inspiram! Pelos momentos inesquecíveis dentro e fora da Universidade, vocês fizeram toda a diferença! A vida com vocês ganhou mais cor, desafios e sabor. Muito obrigado!

Ao Grupo de Patologia Molecular-LAC/FCE/UnB, em especial à Prof.ª Dra. Jamila R. Oliveira e ao Farm. Rafael M. Morais, pelos seminários e parcerias, que sempre culminaram em grandes trabalhos. Também agradeço à estudante de IC Luciana A. Ribeiro, sua ajuda nas figuras foi simplesmente, essencial. Estar em Brasília com vocês me proporcionou momentos de muito aprendizado, inesquecíveis. Muito obrigado!

Aos meus amigos vicentinos de longe e de perto, pelo trabalho continuado em favor daqueles que mais precisam. Que as palavras de Ozanam: "Gostaria de abraçar o mundo inteiro numa rede de caridade" sejam como brasas perenes a aquecer nossos corações.

Aos colegas e amigos do IFMT, pelo apoio e incentivo. Saber que após o doutorado um ambiente de amizade e profissionalismo me espera, me ajuda a ver sentido e ampliar meu esforço em tudo o que faço. Logo atuando juntos!

A todos os funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação do Instituto de Biociências de Botucatu, pelo acolhimento e auxílios prestados.

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

Sumário

Página

LISTA DE FIGURAS **x**

LISTA DE TABELAS **xvi**

RESUMO **xvii**

SUMMARY **xix**

LISTA DE SIGLAS **xxi**

1 INTRODUÇÃO **1**

2 CONCEITOS PRELIMINARES **6**

2.1 A glândula tireoide 6

2.1.1 O câncer na tireoide 7

2.1.2 Epidemiologia do câncer de tireoide 10

2.2 O sistema imune 12

2.2.1 A interleucina 6 (IL-6) 15

2.3 Dormência tumoral 17

2.3.1 Modelos matemáticos sobre dormência tumoral 18

2.4 Efeito Allee e crescimento tumoral 20

2.5 Modelos matemáticos com cálculo fracionário 22

3 MODELOS MATEMÁTICOS DE DORMÊNCIA TUMORAL VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO **25**

3.1 Operadores e Estabilidade em Modelos Fracionários 26
3.2 Modelo de dormência tumoral com dinâmica de competição 30
3.2.1 Análise de estabilidade fracionária 31
3.2.2 Simulações numéricas 33
3.3 Modelo de dormência do câncer induzida pelo sistema imune 39
3.3.1 Análise de estabilidade fracionária 41
3.3.2 Simulações numéricas 43
3.4 Conclusões do capítulo 51

4 MODELOS MATEMÁTICOS DE CÂNCER DE TIREOIDE: UMA REVISÃO 53

4.1 Materiais e Métodos 54
4.1.1 Metodologia de busca 54
4.1.2 Critérios de seleção 55
4.1.3 Seleção final e coleta de dados 56
4.2 Resultados 56
4.3 Discussão 61
4.4 Conclusões do capítulo 65

5 MODELAGEM DO CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE USANDO EFEITO ALLEE 67

5.1 Modelo de referência 67
5.2 Modelo proposto 69
5.3 Análise local de estabilidade linear 73
5.4 Inclusão do tratamento com RAI 76
5.4.1 Resultados e discussão 78
5.5 Conclusões do capítulo 86

6 TRATAMENTO AO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE REFRATÁRIO AO RAI 88

6.1 Modelo com terapia-alvo 91
6.1.1 Análise de estabilidade local e parâmetros 93
6.2 Modelo com terapia alvo e imunoterapia 97
6.2.1 Análise de estabilidade local e parâmetros 98
6.3 Resultados e discussão 100
6.4 Conclusões do capítulo 107

7 CONCLUSÃO GERAL **109**

REFERÊNCIAS **112**

GLOSSÁRIO **136**

Lista de Figuras

Página

1 Detalhes ilustrativos da tireoide mostrando coloide, folículos, células parafoliculares, cápsula do tecido conjuntivo e capilares sanguíneos. Fonte: Adaptado de Edilson Jacob. 6

2 Classificação de tumores malignos conforme o tipo celular de origem. Fonte: Adaptado de medicinanet.com.br 8

3 Tratamentos administrados aos principais tipos de câncer de tireoide. Fonte: Adaptado de Vilar (2006). 9

4 Dinâmica da evolução tumoral para a metástase. Fonte: Adaptado de Popolin (2016). 17

5 Mecanismos biológicos de dormência do câncer. Fonte: Adaptado de Yeh & Ramaswamy (2015). 19

6 A faixa de cor cinza ilustra novos pontos no espaço de parâmetros em que P_2 pode ser estável, caso esteja associado a autovalores complexos de parte real positiva. 33

7 Evolução populacional de linfócitos (a) e células malignas (b) ao longo do tempo $t \geq 0$. Parâmetros: $r = 2$, $d = 0{,}2$, e $\sigma = 0{,}05$; condição inicial: $N(0) = 2{,}1$, $I(0) = 2{,}7$; tamanho do passo: $h = 0{,}01$. Autovalores: $\lambda_{1,2} \approx 0{,}0138 \pm 0{,}9745i$; ordens fracionárias usadas: $\alpha = 0{,}999,\ 0{,}990,\ 0{,}970$ e $0{,}950$. Adaptado de Silva et al. (2019). 36

8 Retrato de fase (populações de linfócitos e células malignas) com o nó estável ou instável próximo ao ponto de equilíbrio $P_2 = (0{,}53,\ 2)$. Parâmetros: $r = 2,\ d = 0{,}2$ e $\sigma = 0{,}05$; condição inicial: $N(0) = 2{,}1$ e $I(0) = 2{,}7$; ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}999,\ 0{,}990,\ 0{,}970,\ 0{,}950$ e solução inteira (SI). Adaptado de Silva et al. (2019). 37

9 Número de células malignas e linfócitos ao longo do tempo $t \geq 0$. Parâmetros: $r = 2,\ d = 0{,}2$, e $\sigma = 0,25$; condição inicial: $N(0) = 5{,}3$, e $I(0) = 6{,}7$; tamanho do passo: $h = 0{,}1$; tempo total de simulação: $T = 180$ dias; ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}999,\ 0{,}990,\ 0{,}970$ e $0{,}950$. Adaptado de Silva et al. (2019). 38

10 (a) Evolução das populações de células malignas e imunes ao longo do tempo t, com $\mu = 10^{-3},\ a = 7,25 \times 10^{-5} e^{-\frac{t}{227{,}9}},\ \Psi = 0,02,\ h = 0,1,\ T =$ 1000 dias, $I(0) = 100$ e $N(0) = 1$. (b) A dinâmica de I e N mostra que enquanto o número de células tumorais convergem, aproximadamente, para 10^3 células, a população de células imunes tende a crescer de modo ilimitado. Ordens consideradas: $\alpha = 0{,}99,\ 0{,}95$ e $0{,}90$, com parâmetros, $r = 0{,}2,\ K = 10^{10},\ \gamma = 0{,}2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019). . 46

11 Evolução das populações em número de células ao longo do tempo com $\mu = 10^{-3},\ a = 7{,}25 \times 10^{-5} e^{-\frac{t}{227{,}9}},\ \Psi = 0{,}02,\ h = 0{,}1,\ I(0) = 100,\ N(0) =$ 1 e $T = 1000$ dias, com um limite para a capacidade suporte das células do sistema imune de $I = 10^9$ células. Ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}99,\ 0{,}95$ e $0{,}90$, com parâmetros, $r = 0{,}2,\ K = 10^{10},\ \gamma = 0{,}2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019). 47

12 (a) Evolução das populações em número de células ao longo do tempo t. Parâmetros: $\mu = 0{,}001 e^{-\frac{t}{227{,}9}},\ a = 7{,}25 \times 10^{-5},\ \Psi = 0{,}02,\ h = 0{,}1,\ T =$ 1000 dias, $I(0) = 100$ e $N(0) = 1$. Ordens usadas: $\alpha = 0{,}99,\ 0{,}95$ e $0{,}90$; parâmetros: $r = 0{,}2,\ K = 10^{10},\ \gamma = 0,2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019). 49

13 (a) Evolução das populações de células malignas e imunes. Parâmetros: $\mu = 0{,}001e^{-\frac{t}{227{,}9}}$, $a = 7{,}25 \times 10^{-5}e^{-\frac{t}{227{,}9}}$, $\Psi = 0{,}002$, $h = 0{,}1$, $T =$ 1000 dias, $I(0) = 100$ e $N(0) = 1$. (b) Dinâmica câncer-imune. À medida que o valor de α diminui, as soluções passam a oscilar cada vez menos ao longo do tempo. Ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}99$, 0,95 e 0,90; parâmetros: $r = 0{,}2$, $K = 10^{10}$, $\gamma = 0{,}2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019). 50

14 Diagrama com as bases de dados, total de artigos selecionados, duplicatas e seleção final. 57

15 Funcionamento da tireoide a partir do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide (HHT). Adaptado de Degon et al. (2008). 63

16 Diagrama com a dinâmica proposta entre as variáveis A, N, I e Tg. Linhas sólidas com p e b representam atividades sem interação entre compartimentos, e com os termos $a\ln(2)$, σ, m ou d as ações são de entrada ou saída nos compartimentos conforme a posição da seta. Linhas pontilhadas com c, k e β denotam interações positivas entre compartimentos, ou negativa com o termo ρ. A curva circular terminada em flecha representa o crescimento de N, a finalizada com um traço denota a redução na taxa de produção da IL-6. 73

17 Retrato de fase $N \times I$ a partir dos parâmetros indicados na Tabela 5, exceto o parâmetro Q, com valor de 4×10^9 células. Soluções obtidas com $(N_0, I_0) = (3,9 \times 10^9,\ 2{,}1)$ e $(3,9 \times 10^9,\ 38)$ estão indicadas com cor vermelha e são atraídas para $P_1 = (0,\ 2{,}1)$. As soluções de cor preta têm condições iniciais $(4,1 \times 10^9,\ 2{,}1)$ e $(4,1 \times 10^9,\ 38)$, sendo atraídas a $P_3 = (10^{10},\ 21{,}2)$. O ponto de equilíbrio P_2 tem coordenadas $(4 \times 10^9,\ 18{,}9)$. A curva pontilhada conectando os pontos de equilíbrio é dada pela equação $I = \dfrac{\sigma}{m} + \dfrac{Nc}{(N+\gamma)m}$. 75

18 Influência do parâmetro Q em soluções considerando o número de células malignas e concentração de IL-6. Parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. O parâmetro Q varia de $4,0\times10^9$ a $5,5\times10^9$ células. Condições iniciais: $N_0 = 4,5 \times 10^9$, $4,75 \times 10^9$, 5×10^9, $5,25 \times 10^9$ e $5,5 \times 10^9$ células, e $I(0) = 8$ pg/mL. As soluções na cor vermelha se referem a casos em que o tumor é eliminado a partir da condição inicial N_0 menor que o parâmetro Q. 77

19 Número de células e concentração de IL-6 ao longo do tempo com o uso de diferentes atividades de RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5, com exceção do parâmetro Q, o qual tem valor de 2×10^9 células. Condições iniciais: $N_0 = 5 \times 10^9$ células, $I_0 = 8$ pg/mL e $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 4,3$, $A_{0,3}$ = 4,4132407, $A_{0,4}$ = 4,4132409, $A_{0,5}$=4,5, e $A_{0,6}$ = 5,55 GBq. As curvas sólidas representam os casos em que a atividade de RAI foi suficiente para a eliminação tumoral. 78

20 Evolução das células tumorais remanescentes após tireoidectomia na ausência de tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão apresentados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,1} = 6 \times 10^8$, $N_{0,2} = 9 \times 10^8$, $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ e $N_0 = 10^6$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL e $A_0 = 0$ GBq. . 81

21 Evolução do número de células malignas conforme a atividade de RAI usada. Parâmetros usados conforme a Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,1} = 6 \times 10^8$, $N_{0,2} = 9 \times 10^8$, $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$ e $A_{0,3} = 7,4$ GBq. 83

22 Concentração de Tg ao longo do tempo em pacientes com PTC submetidos a tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,2} = 9\times10^8$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$, e $A_{0,3} = 7,4$ GBq, e $T_{g,0} = 10$ µg/L. 84

23 Concentração de IL-6 ao longo do tempo em pacients com PTC submetidos a tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ e $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, and $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$, e $A_{0,3} = 7,4$ GBq. 85

24 Evolução da capacidade suporte do tumor em pacientes RAIR-DTC em tratamento com Lenvatinib. Parâmetros extraídos da Tabela 7 e condição inicial $E(0) = 0{,}1$. 95

25 Concentração sérica do Lenvatinib ao longo do tempo seguindo uma administração constante de 24 mg ao dia. Parâmetros extraídos da Tabela 7. Condição inicial: $E(0) = 0{,}1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1{,}12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células. 101

26 Evolução da concentração sérica de Pembrolizumab ao longo do tratamento. Parâmetros extraídos da Tabela 7. Condição inicial: $E(0) = 0{,}1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1{,}12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. 101

27 Evolução da população de células imunes NK mais linfócitos T durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $L(A)$; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $L(A, P)$. Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9. Condições iniciais: $E(0) = 0,1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. 103

28 Evolução da população de células malignas durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $N[A]$; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $N[A, P]$. Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9, com exceção do parâmetro ρ, que recebeu um segundo valor, igual a $0,0012$. Condições iniciais: $E(0) = 0,1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. 104

29 Evolução da população de células malignas durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $N[A]$; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $N[A, P]$. Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9, com exceção dos parâmetros ρ e ν, que também receberam os valores de 0,0010 e 6×10^{-10}, respectivamente. Condição inicial: $E(0) = 0, 1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1, 12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg. 105

Lista de Tabelas

Página

1 Estimativa do número de casos em 2020 para os dez tipos de cânceres mais incidentes no Brasil, exceto pele não melanoma, para mulheres (INCA, 2020). 12

2 Tempo observado até o escape do câncer e de saturação do sistema imune até a ocorrência do fenômeno. Os valores citados sobre $\alpha = 1$ são de Wilkie & Hahnfeldt (2013a). 48

3 Comparação dos estudos analisados nesta revisão com modelos matemáticos sobre câncer de tireoide ou eventos diretamente relacionados. 62

4 Parâmetros e significados. 71

5 Parâmetros e valores usados nas simulações do modelo (21). A unidade considerada à variável tempo t é mês. 80

6 Parâmetros e significados. 93

7 Parâmetros com valores, unidades e referências. A unidade de tempo considerada é dia. 96

8 Parâmetros e significados. 98

9 Parâmetros com valores, unidades e referências. A unidade considerada à variável t é dia. 100

MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL COM EDO DE ORDEM INTEIRA E NÃO INTEIRA

Autor: JAIRO GOMES DA SILVA
Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA
Co-orientadora: Profª. Drª. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA

RESUMO

Modelos matemáticos são estratégias cada vez mais comuns no estudo de processos biológicos, e aqueles envolvendo equações diferenciais, sejam do tipo ordinárias, parciais ou fracionárias, estão entre os mais usados. O câncer é um nome usado para designar um conjunto com mais de 200 doenças, tendo em comum o crescimento desordenado de células, com a capacidade de invadir e proliferar em diferentes tecidos e órgãos. À medida que tais células se aglomeram e se multiplicam há a formação de tumores malignos. Tais agrupamentos, devido a diversos fatores, também podem permanecer indetectáveis, e apresentarem um lento crescimento durante certos períodos de tempo, a dormência tumoral. O câncer de tireoide é a malignidade mais prevalente do sistema endócrino, sendo que o tipo diferenciado, em que as células malignas preservam algumas características das

células normais, é o observado em 9 a cada 10 pessoas com esse tipo de câncer. Neste trabalho, desenvolvemos diversos estudos com o uso de modelos matemáticos aplicados ao câncer, sendo: um estudo com dois modelos matemáticos voltados à dormência tumoral, com o uso de derivadas fracionárias de Caputo; uma revisão sistemática de modelos matemáticos aplicados ao câncer de tireoide; e dois estudos com o desenvolvimento de três modelos matemáticos usando equações diferenciais ordinárias, o primeiro para estudo do carcinoma papilífero da tireoide, submetido a tratamento com tireoidectomia e radiofármaco ^{131}I, e os demais sobre tratamentos ao carcinoma diferenciado da tireoide refratário a iodo, usando terapia-alvo, apenas, e considerando a combinação com imunoterápico. Os estudos realizados permitem: observar que o uso de derivada de ordem não inteira pode alterar a estabilidade de pontos de equilíbrio, e no caso da dormência tumoral, representar uma maior eficácia do sistema imune em controlar o tumor; notar a ausência de estudos que consideram o sistema imune como variável em modelos sobre o câncer de tireoide, até 2018; compreender a eficácia do RAI em eliminar células tumorais da tireoide sob influência positiva da interleucina-6, com dinâmica populacional segundo o efeito Allee; e analisar resultados via modelos matemáticos que sugerem a combinação de terapia-alvo com imunoterápico como melhor opção de tratamento a pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário a RAI, quando comparado apenas ao uso de terapia-alvo.

Palavras-chave: Câncer de Tireoide, Dormência Tumoral, Crescimento Tumoral, Efeito Allee, Estabilidade, Radiofármaco ^{131}I.

MATHEMATICAL MODELS OF TUMOR DYNAMICS USING ODE OF INTEGER AND NON-INTEGER ORDER

Author: JAIRO GOMES DA SILVA
Adviser: Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA
Co-Adviser: Dr. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA

SUMMARY

Mathematical models are increasingly common strategies in the study of biological processes, and those that involve differential equations, whether the ordinary, partial or fractional type, are among the most used. Cancer is a common name for a group with more than 200 diseases, having in common the disorderly growth of cells, with the ability to invade and proliferate in different tissues and organs. As these cells clump and multiply, the formation of malignant tumors is observed. Some colonies of tumor cells, due to multiple factors, can remain undetectable and show a slow growth during certain periods of time, this phase is known as tumor dormancy. Thyroid cancer is the most prevalent malignancy in the endocrine system, and differentiated carcinoma is seen in nine out of ten people with this type of cancer. In this work we present some studies with the

use of mathematical models applied to cancer: two investigations related to tumor dormancy, in which we consider fractional derivatives of Caputo; a systematic review of mathematical models applied to thyroid cancer; and the development of three models of ordinary differential equations on different treatments for thyroid cancer. In the latter case, with the first model we addressed the treatment of papillary thyroid cancer performed with radioiodine ^{131}I, while in the others we evaluated two types of treatments for differentiated carcinoma of the thyroid refractory to iodine, which are considered target therapy and its combination with immunotherapy. The studies carried out allow us to observe that the use of the non-integer derivative can change the stability of the equilibrium points, and in the case of tumor dormancy, represent a greater effectiveness of the immune system in controlling the tumor; observe the absence of studies that consider the immune system as a variable in models on thyroid cancer, until 2018; understand the effectiveness of RAI in eliminating thyroid tumor cells under the positive influence of interleukin 6 and population dynamics according to the Allee effect; and to analyze results through mathematical models that suggest the combination of target therapies with immunotherapy as the best treatment option for patients with differentiated thyroid cancer refractory to RAI, when compared only to the use of target therapy.

Keywords: Thyroid Cancer, Tumor Dormancy, Tumor Growth, Allee Effect, Stability, Radioiodine ^{131}I.

LISTA DE SIGLAS

CF	–	Cálculo Fracionário
CTL	–	*Cytotoxic T cells*
DNA	–	*Deoxyribonucleic Acid*
DTC	–	*Differentiated Thyroid Carcinoma*
EDF	–	Equações Diferenciais Fracionárias
EDO	–	Equações Diferenciais Ordinárias
EDP	–	Equações Diferenciais Parciais
FGF	–	*Fibroblast Growth Factor*
G-L	–	*Grünwald-Letnikov*
GBq	–	Gigabequerel
HHT	–	Hipotálamo-Hipófise da Tireoide
HIV	–	*Human Immunodeficiency Virus*
^{131}I	–	Iodo Radioativo 131
IDH	–	Índice de Desenvolvimento Humano
IL-6	–	Interleucina 6
INCA	–	Instituto Nacional de Câncer
LILACS	–	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAPK	–	*Mitogen-Activated Protein Kinases*
MCMC	–	*Markov Chain Monte Carlo*

MKI	–	*Multiple Kinase Inhibitors*
MSGDTM	–	*Multi-Step Generalized Differential Transform Method*
NIH	–	*National Institutes of Health*
NIS	–	*Sodium Iodide Symporter*
NK	–	*Natural Killer*
NSFD	–	*Non-Standard Finite Difference*
RAI	–	*Radioactive Iodine*
RAIR	–	*Radioactive Iodine-Refractory*
PD-1	–	*Programmed Death-1*
PD-L1	–	*Programmed Death-Ligand 1*
PDGF	–	*Platelet-Derived Growth Factor*
PRISMA	–	*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses*
PS	–	*Post Surgical*
PS-TV	–	*Post Surgical TV*
PTC	–	*Papillary Thyroid Carcinoma*
SEER	–	*Surveillance, Epidemiology, and End Results*
T_4	–	Tiroxina
T_3	–	Tri-iodotironina
Tg	–	Tireoglobulina
TIL	–	*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*
TKI	–	*Tirosine Kinase Inhibitors*
Tregs	–	T Regulatórias
TRH	–	*Thyrotropin-Releasing Hormone*
TSH	–	*Thyroid-Stimulating Hormone*
TV	–	*Thyroid Volume*
US-TV	–	*Ultrasonography of Thyroid Volume*
VEGF	–	*Vascular Endothelial Growth Factor*

1 INTRODUÇÃO

O que é um modelo matemático? Segundo Altrock et al. (2015), são objetos com a capacidade de descrever um sistema a partir da abstração e do formalismo matemático. Tais objetos permitem análises de modo a extrapolar situações originalmente analisadas, predições quantitativas, atuação de mecanismos, manipulação de hipóteses subjacentes, além da descrição quantitativa de associações entre diferentes componentes de um sistema.

Por meio de modelos matemáticos, a complexidade do câncer tem sido cada vez mais compreendida. Estudos com modelos matemáticos têm aumentado nosso entendimento sobre mecanismos como a iniciação tumoral, progressão e metástase, heterogeneidade intra-tumoral e resposta e resistência a tratamentos (Altrock et al., 2015; Barbolosi et al., 2016). Além disso, à medida que modelos matemáticos são usados como complemento de estudos clínicos e experimentais, paradigmas podem ser revistos, gerando a possibilidade de novas estratégias para o estudo de tumores malignos (Eftimie et al., 2011; Beerenwinkel et al., 2015).

Frente à diversidade de elementos que compõem o câncer, seja pela compreensão da doença como cromossômica[1], ou genética; seja pelos tipos conhecidos, em geral definidos de acordo com a localização primária do tumor, ou pelas escalas biológicas envolvidas; o uso de modelos matemáticos no estudo da proliferação tumoral tem gerado importantes resultados. Muitos desses modelos envolvem equações diferenciais ordinárias (EDO) ou parciais (EDP), compreendendo desse modo o

[1] O termo cromossômico diz respeito à origem do câncer devido à instabilidade nos cromossomos das células, enquanto que doença genética significa o câncer como resultado de mutações em certos genes do genoma celular, especialmente naqueles envolvidos no reparo do DNA. Ver Duesberg (2007) e Hanahan & Weinberg (2000).

estudo de variáveis dependentes do tempo e do espaço de forma contínua. Modelos matemáticos discretos cujas variáveis dependem do tempo, o consideram de forma espaçada, ou seja, não contínua. A modelagem discreta também é usada em modelos multiescala, no qual duas ou mais dinâmicas são assumidas na proliferação celular, como a sinalização inter e intracelular, por exemplo. Com o objetivo de usar modelos discretos dotados de uma estrutura espacial, os autômatos celulares e modelos baseados em agentes são metodologias bastante indicadas (Cristini et al., 2017; Jarrett et al., 2018).

Não obstante a grande quantidade de artigos publicados com modelos matemáticos aplicados ao câncer/crescimento tumoral, optamos por apresentar alguns livros que, além de detalharem diversas técnicas de modelagem, trazem importantes referências. Preziosi (2003) apresenta algumas formas de modelagem e métodos matemáticos usados no estudo do desenvolvimento e crescimento tumoral. O livro aborda processos biológicos inerentes a tumores, como a angiogênese, mecanismos que dirigem o comportamento neoplásico e aqueles de difusão em um tumor avascular ou vascular. Em Murray (2003), Capítulo 11, modelos matemáticos de controle e crescimento de tumores cerebrais, particularmente, gliomas e glioblastomas, são apresentados. Equações diferenciais parciais são usadas no estudo de invasão tumoral, além disso, se estuda aspectos como ressecção e recorrência de tumores, e efeito da quimioterapia no crescimento tumoral. Wodarz & Komarova (2005), após discutir alguns eventos relacionados ao câncer e evolução somática, define e exemplifica os principais métodos matemáticos aplicados na modelagem da tumorigênese, como EDOs, EDPs, modelos discretos de autômato celular, modelagem estocástica e estimação de parâmetros.

O livro de Percus (2010) é uma resposta sobre como a matemática pode contribuir para o estudo do sistema imune adaptativo, como o papel dos linfócitos B e T. Equações diferenciais e probabilidade são as abordagens usadas nos modelos. Deisboeck & Stamatakos (2011) discorre sobre modelos multiescala em câncer. Inicialmente, o livro apresenta conceitos biológicos envolvidos na carcinogênese, como

a sinalização oncogênica e estrutura molecular. Modelos multiescala estocásticos, modelagem multiescala de movimento celular e simulação de crescimento tumoral com modelos baseados em agentes são alguns dos assuntos abordados. Enderling et al. (2013) é uma obra voltada ao fenômeno da dormência tumoral com o uso de modelos matemáticos. Nos Capítulos 10 e 11, modelos com EDOs e EDPs são considerados no estudo da interação câncer-sistema imune, e regulação da dormência e microambiente tumoral, respectivamente.

Considerando o papel do sistema imune na dinâmica tumoral, Eladdadi et al. (2014) apresenta modelos de EDP e autômatos celulares acerca desse tema e sobre quimiotaxia[2]. Além disso, uma abordagem de controle ótimo é usada para investigar a quimioterapia com interações tumor-sistema imune. Kuang et al. (2016) apresenta modelos com EDOs no estudo de crescimento tumoral avascular e tratamento. Ao incorporar a estrutura espacial e características fisiológicas como o tamanho celular, o uso de EDPs é considerado. Modelos multiescala também são abordados, sendo aplicados ao crescimento tumoral na próstata e dinâmica de tratamento. Cristini et al. (2017) discute a importância de resultados obtidos via modelagem matemática como forma de melhorar resultados terapêuticos em câncer. Várias abordagens são apresentadas, como, EDOs, EDPs, modelos multiescala e modelos baseados em agentes. As aplicações vão desde o estudo de neoplasias e estágios da doença, a tratamentos, como imunoterapias.

Os modelos matemáticos apresentados ou propostos nesta tese contemplam diversas metodologias, como o uso de EDOs de ordem inteira e fracionária; e tipos de neoplasias, sendo investigados tumores de leucemia mieloide aguda e tumores da tireoide. Além disso, distintas dinâmicas tumorais são consideradas, como tumores em estágio de dormência e crescimento tumoral segundo o efeito Allee. No estudo de tumores da tireoide, dois tipos de células são usadas, sendo: células remanescentes pós tireoidectomia, que captam iodo e crescem segundo o efeito Allee tipo forte, e células tumorais refratárias a iodo. Por isso, com o objetivo de contextualizar os

[2]Movimento celular em resposta a um estímulo químico.

estudos abrangidos, apresentamos no próximo capítulo, algumas informações acerca dos principais aspectos biológicos e matemáticos utilizados em cada investigação.

Finalmente, na conclusão dessa Introdução, resumimos a seguir os quatro estudos desenvolvidos, em que além de cada assunto proposto, destacamos os objetivos e métodos considerados.

- No Capítulo 3 realizamos um estudo da dormência tumoral via modelos de EDOs com derivadas do tipo fracionárias. A modelagem da dormência considera interações entre linfócitos e células malignas. O estudo visa comparar modelos e soluções obtidas com o uso do cálculo usual e do cálculo fracionário;

- No Capítulo 4 propomos uma revisão sistemática desenvolvida sob a metodologia PRISMA. Essa revisão visa avaliar o uso de modelos matemáticos no estudo do desenvolvimento, progressão, detecção e tratamento ao câncer de tireoide. E com isso, identificar elementos estreitamente ligados ao câncer sob análise ainda não investigados via modelos;

- No Capítulo 5 desenvolvemos um modelo de EDO com efeito Allee para estudo do tratamento com radioiodo a pacientes com o câncer papilífero da tireoide. Além do iodo, o número de células tumorais e as concentrações séricas de IL-6 e Tg são tidas como variáveis. O estudo visa avaliar a eficácia do radioiodo no tratamento e a influência da IL-6 sobre o tumor, considerado com dinâmica populacional segundo o efeito Allee;

- No Capítulo 6 propomos dois modelos de EDOs para investigar a eficácia dos fármacos Lenvatinib e Pembrolizumab no tratamento de pacientes com câncer de tireoide refratário ao RAI. Além disso, a ação anti-tumoral de células imunes é considerada em ambos os casos de tratamento. O estudo visa avaliar e comparar a eficácia de terapia-alvo, e terapia-alvo com imunoterápico, no tratamento do câncer proposto.

Os modelos desenvolvidos nesta tese vislumbram, ao menos, considerar orientações em torno da *arte da boa modelagem*, como propostas em Murray (2002):

The mathematics is dictated by the biology and not vice versa. Sometimes the mathematics can be very simple. Useful mathematical biology research is not judged by mathematical standards but by different and no less demanding ones.

2 CONCEITOS PRELIMINARES

2.1 A glândula tireoide

A glândula tireoide é uma estrutura bilobar localizada na parte anterior do pescoço e abaixo da laringe. Como parte do sistema endócrino, esta glândula secreta os dois hormônios tireoidianos: a tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3), bem como a calcitonina, que auxilia no metabolismo do cálcio (Widmaier et al., 2011). Os hormônios T_4 e T_3 são produzidos a partir de folículos na tireoide, cada folículo sendo composto de uma camada externa formada de inúmeras células foliculares, que se situam ao redor de um coloide rico em proteínas (ver Figura 1). A principal proteína encontrada nesta região é a tireoglobulina (Tg), sendo a mais importante molécula precursora na formação dos hormônios da tireoide (Stanfield, 2013).

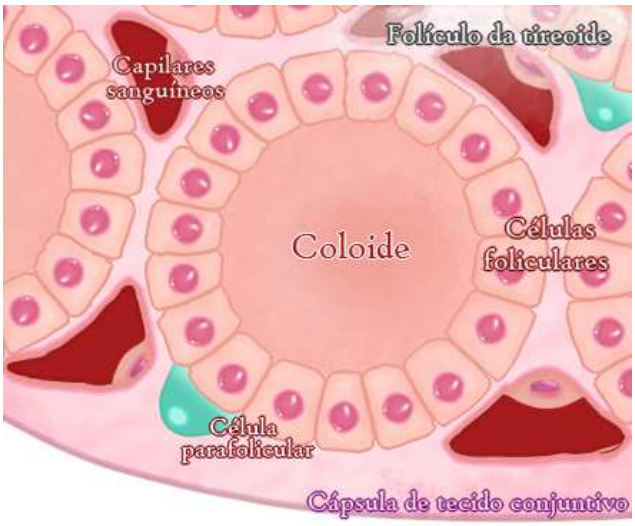


Figura 1: Detalhes ilustrativos da tireoide mostrando coloide, folículos, células parafoliculares, cápsula do tecido conjuntivo e capilares sanguíneos. Fonte: Adaptado de Edilson Jacob.

O iodo obtido na alimentação, na forma de iodeto, é um elemento fundamental para a síntese dos hormônios tireoidianos. Esses hormônios são os únicos compostos biologicamente ativos que possuem a molécula de iodo em sua estrutura. Por isso, a ingestão diária e adequada de iodo deve ser respeitada (Jacob & Brito, 2015). O iodeto, composto químico do iodo captado na rede sanguínea, é dirigido para as células e folículos da tireoide, e a partir de sua ligação com a tireoglobulina há a formação dos hormônios tireoidianos (Guyton & Hall, 2006).

Da produção total de hormônios secretados pela tireoide, 90% corresponde ao T_4, contudo, o T_3 é o mais utilizado no metabolismo celular. Além disso, após sua entrada na rede sanguínea, a maior parte do T_4 converte-se em T_3 ao perder um iodeto, sendo que cerca de 80% do T_3 em circulação deriva desta transformação (Berne et al., 2008; Sherwood, 2008). Esses hormônios são essenciais para o crescimento normal do corpo e sua manutenção, contribuindo inclusive para a defesa do hospedeiro, em que atuam junto a células do sistema imune inato, especialmente, os fagócitos, contra infecções (Marques et al., 2018).

Os níveis de captação de iodeto e de secreção hormonal pela tireoide são controlados, principalmente, pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) (sigla em inglês de *Thyroid-Stimulating Hormone*), produzido pela glândula endócrina hipófise. Este controle se baseia num sistema de retroalimentação negativa, ou seja, à medida que os níveis de hormônios tireoidianos se encontram abaixo de um patamar definido, a hipófise secreta mais TSH para aumento da produção hormonal. Assim que os níveis adequados são atingidos, os hormônios inibem a secreção de TSH pela hipófise (Sherwood, 2008).

2.1.1 O câncer na tireoide

Os tecidos do corpo humano, na forma saudável, são formados de células capazes de se multiplicar por meio de um processo contínuo e natural. Estas células, chamadas normais, em geral, crescem, multiplicam-se e morrem de maneira ordenada (Kumar et al., 2018). As células cancerosas, por sua vez, em virtude de

diversas mutações sofridas, continuam se multiplicando de modo quase incontrolável, dando origem a outras células anormais. Ao repetir continuamente este processo há a formação de tumores malignos (INCA, 2020).

Segundo Parameswaran et al. (2010), os tumores da tireoide se desenvolvem a partir de múltiplas etapas, como resultado do acúmulo sequencial de alterações nos genes responsáveis pelo controle da proliferação, diferenciação ou morte celular. Tumores malignos são aqueles com a capacidade de se espalhar para outros sítios (metástase), ou invadir tecidos próximos. Os carcinomas são o tipo mais comum de câncer. Estes são formados por células epiteliais, que são as células que cobrem as superfícies interna e externa do corpo (NIH, 2019).

O câncer de tireoide, descrito como tumor maligno da glândula tireoide, recebe classificação conforme o tipo celular de origem: o carcinoma medular é originário de células parafoliculares, enquanto os carcinomas diferenciados, indiferenciados ou anaplásicos, surgem das células epiteliais foliculares (Matsuo et al., 2004), ver Figura 2. Segundo Kumar et al. (2018), os carcinomas do tipo papilífero se apresentam como lesões solitárias ou multifocais no interior da tireoide, podendo ser circunscritas ou até mesmo encapsuladas. Contudo, também há casos em que adentram o parênquima adjacente com margens mal definidas.

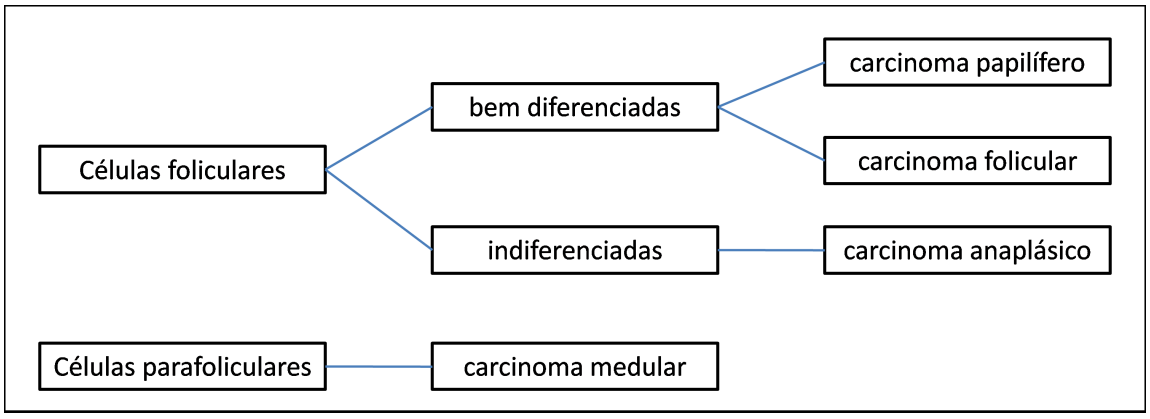


Figura 2: Classificação de tumores malignos conforme o tipo celular de origem. Fonte: Adaptado de medicinanet.com.br

As formas de tratamento contra o câncer de tireoide variam de acordo

com o tipo e o estágio do câncer. A sobrevida a longo prazo dos pacientes também depende de alguns fatores, como por exemplo, a idade, em que pacientes com mais de 40 anos apresentam prognóstico menos favorável, com maior chance de extensão extratireoidiana e de metástases (Kumar et al., 2018).

De acordo com Nguyen et al. (2015), as opções de tratamento do câncer de tireoide mais comuns são: cirurgia de retirada total (tireoidectomia) ou parcial (lobectomia) da glândula tireoide, terapia com iodo radioativo (RAI) (sigla em inglês de *Radioactive Iodine*), e terapia alvo-molecular com inibidores de tirosina quinase (TKIs) (sigla em inglês de *Tirosine Kinase Inhibitors*), ver Figura 3 para mais detalhes. Contudo, imunoterápicos como tratamento a tumores avançados também têm sido avaliados, como é o caso por exemplo, do Pembrolizumab (Tirrò et al., 2019).

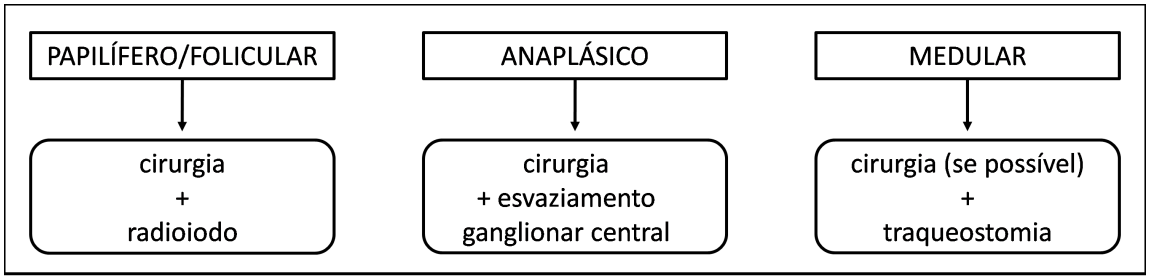


Figura 3: Tratamentos administrados aos principais tipos de câncer de tireoide. Fonte: Adaptado de Vilar (2006).

Em carcinomas papilíferos da tireoide (PTC) (sigla em inglês de *Papillary Thyroid Carcinoma*), alterações genéticas, geralmente, levam à ativação da via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (sigla em inglês de *Mitogen-Activated Protein Kinases*). Essas alterações incluem rearranjo no gene RET, geralmente denominado RET/PTC, e mutações pontuais dos genes BRAF e RAS. Mutações envolvendo algum destes genes estão presentes em mais de 70% dos carcinomas papilíferos, porém, não é observado ocorrerem em concomitância (Kimura et al., 2003; Nikiforov, 2008).

A ativação de proto-oncogenes[3], oncogenes e fatores de crescimento são

[3]Ver Glossário.

os primeiros passos na formação do câncer de tireoide. Os carcinomas tireoidianos foliculares, por exemplo, com muita frequência portam mutações no gene RAS ou em componentes da via sinalizadora PI-3K/AKT, as quais se mostram associadas à carcinogênese desse câncer. Além disso, com mutações adicionais envolvendo genes supressores de tumores, os canceres diferenciados progridem para o estado indiferenciado (Parameswaran et al., 2010; Kumar et al., 2018).

A maior parte dos tumores se caracteriza pela produção de substâncias no sangue ou em outros líquidos biológicos, cuja dosagem pode ser usada como meio diagnóstico, parâmetro de estadiamento, controle da terapêutica e fator prognóstico (Almeida et al., 2007). Essas substâncias são conhecidas como marcadores tumorais. A tireoglobulina, por exemplo, é um marcador tumoral de valor clínico reconhecido no caso de carcinoma papilar de tireoide, sendo bastante usado no acompanhamento de pacientes (Filetti et al., 2019).

Um marcador ideal deve ser específico e sensível para identificar o tipo tumoral e/ou caracterizar o estágio da progressão neoplásica. Atualmente, diversos marcadores são considerados específicos da diferenciação tireoidiana, como NIS, PAX8, tireoglobulina, TSHR e TTF-1, e há alguns associados, como o galectina-3, também expresso em adenomas foliculares, e a telomerase, avaliados contudo como pouco sensíveis (Matsuo et al., 2004). A interleucina 6 (IL-6), sendo uma citocina pró-inflamatória, tem sido alvo em diversos estudos quanto à sua influência em vários tipos de malignidade tumoral, inclusive, no câncer de tireoide, como visto em Yoshida et al. (1994); Lumachi et al. (2010); Fisher et al. (2014); Kobawala et al. (2016) e Martins et al. (2018).

2.1.2 Epidemiologia do câncer de tireoide

A incidência do câncer de tireoide tem aumentado de modo contínuo e acentuado ao longo das últimas décadas. Entretanto, graças a um maior descobrimento de tumores pequenos e período de sobrevida inalterado, acredita-se que a detecção ampliada de doença subclínica seja a principal responsável por esse fenô-

meno (Wiltshire et al., 2016). Quanto às mutações que dão origem a essa neoplasia, os erros de replicação de DNA são apontados como principal causa em Tomasetti et al. (2017), os quais atribuem pouco valor a fatores ambientais ou hereditários.

Segundo Vianna et al. (2012), a prevalência aproximada dos quatro principais tipos histológicos desse câncer no Brasil são, 78% papilífero, 17% folicular, 3% medular e 2% anaplásico. Embora seja comum em crianças e adolescentes, a incidência do câncer de tireoide aumenta com a idade em adultos. Segundo dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER (2019), o número de novos casos de câncer de tireoide estimados para 2018 nos Estados Unidos era de aproximadamente 54000 casos, correspondendo a 3,1% do total de casos de câncer nesse país. Todavia, com um percentual de sobrevida de 5 anos ao redor de 98%, o percentual de mortes foi estimado em apenas 0,3% comparado ao total dos casos.

No Brasil, à exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de tireoide é o quinto mais comum nas mulheres, com 5,4% dos casos. Estimativas do INCA para cada ano do triênio 2020-2022, preveem 1830 novos casos de câncer de tireoide para o sexo masculino, e 11950 para o sexo feminino (ver Tabela 1). Desse modo, considera-se um risco estimado de 11,15 casos a cada 100 mil mulheres no Brasil. Em termos de incidência a cada 100 mil habitantes, o câncer de tireoide em homens ocupa o 12º lugar na região Nordeste, 13º nas regiões Sul e Centro-Oeste, e a 14ª posição nas regiões Norte e Sudeste.

Quanto à incidência em mulheres, esse carcinoma é o terceiro mais frequente na região Sudeste e o quinto nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste. A região Sul possui o menor índice de ocorrência, estando na décima segunda posição. Em termos de mundo, países com alto IDH tais como Canadá, Austrália, Nova Zelândia e Coreia do Sul se destacam com as maiores taxas de incidência. Além disso, o número de novos casos em 2018 no mundo foi de 567 mil, tornando esse câncer o nono mais frequente (INCA, 2020).

No estudo de aspectos como a dormência tumoral ou tratamentos, assim como do câncer de forma geral, a relação do sistema imune com a doença é

Tabela 1: Estimativa do número de casos em 2020 para os dez tipos de cânceres mais incidentes no Brasil, exceto pele não melanoma, para mulheres (INCA, 2020).

Localização	Casos	%	Localização	Casos	%
Mama feminina	66280	29,7%	Estômago	7870	3,5%
Cólon e reto	20470	9,2%	Ovário	6650	3,0%
Colo do útero	16590	7,4%	Corpo do útero	6540	2,9%
Traqueia, brônquio e pulmão	12440	5,6%	Linfoma não Hodgkin	5450	2,4%
Glândula tireoide	11950	5,4%	Sistema nervoso central	5220	2,3%

considerada muito importante. Por isso, tendo em vista o uso de células ou componentes do sistema imune em estudos propostos nos capítulos seguintes, apresentamos a seguir alguns conceitos relacionados a esse assunto.

2.2 O sistema imune

No início do século 20, o cientista Paul Erlich sugeriu que a incidência do câncer seria muito maior se não fosse pela ação do sistema imune em reconhecer e eliminar células tumorais. Na década de 1950 apareceu a ideia de imunovigilância, segundo a qual células do sistema imune patrulham o corpo à procura de células cancerosas e as eliminam conforme seu surgimento. Esta ideia tornou-se o fundamento para o campo da imunologia em câncer (O'Donnell-Tormey & Tontonoz, 2016).

O sistema imune é composto de duas componentes principais: o sistema imune inato e o sistema adaptativo. O sistema imune inato consiste de componentes físicos, bioquímicos e celulares de defesa, como nossa a pele, cílios, enzimas digestivas na boca, resposta inflamatória e células fagocíticas, como os macrófagos, neutrófilos e células NK (sigla em inglês de *Natural Killer*). O sistema imune adaptativo se difere pela especificidade, em que ao ser estimulado pela presença de agentes infecciosos, desenvolve resposta específica a cada ameaça. A imunidade adaptativa é capaz de

distinguir diferentes substâncias, sendo composta de células denominadas linfócitos e algumas de suas secreções, como os anticorpos (Abbas et al., 2015; O'Donnell-Tormey & Tontonoz, 2016).

Atualmente, não há dúvida de que o sistema imune é um importante agente na regulação do desenvolvimento do câncer. Contudo, também se acorda que o termo imunoedição mostra-se cada vez mais adequado que imunovigilância para se referir à esta ação. De fato, é cada vez mais claro que o sistema imune também pode facilitar a progressão tumoral, desempenhando deste modo um papel dual. A imunoedição compreende três fases: eliminação, equilíbrio e escape do tumor (Dunn et al., 2004).

A eliminação é a fase que representa o conceito original de imunovigilância e corresponde à ação do sistema imune em reconhecer e eliminar as células tumorais. As duas componentes do sistema imune, inata e adaptativa, agem nesta etapa regulatória. O início da ação imune contra o tumor ocorre a partir da percepção da sua presença, geralmente, marcada por alterações no tecido local devido à remodelagem estromal associada à presença de dois *hallmarks*[4], conhecidos como angiogênese e crescimento de tecido invasivo.

O equilíbrio é o período no qual as células cancerosas sobreviventes à fase de eliminação, a partir da heterogeneidade e instabilidade genética adquiridas, coexistem com o sistema imune. Esse período é provavelmente o mais longo dentre essas fases, podendo se estender por muitos anos, sendo marcado pela aquisição de diferentes mutações pelas células malignas tornando-as resistentes à resposta imune.

A fase de escape configura-se como o estágio em que as variantes das células tumorais crescem na ausência de ações consistentes por parte do sistema imune. Essa evasão da resposta imunológica, ocorre, provavelmente, devido às alterações genéticas e epigenéticas, que propiciam alta resistência às células tumorais. Tal fase é marcada pela expansão do tumor e maior facilidade para a sua detecção clínica (Dunn et al., 2004; Hanahan & Weinberg, 2011).

[4]Termo apresentado em Hanahan & Weinberg (2000) para descrever alterações essenciais adquiridas pelas células no desenvolvimento de tumores malignos.

Segundo Ward (2014), no desenvolvimento e progressão do câncer de tireoide, o reconhecimento da ação do sistema imune subjacente à doença, deve ser visto como uma ferramenta útil na identificação de tumores mais agressivos. Esta medida, além de possibilitar uma abordagem mais personalizada a cada paciente, pode reduzir o uso de procedimentos altamente invasivos, de alto custo ou desnecessários.

Gogali et al. (2012) num estudo com 90 pacientes, dos quais 65 estavam com PTC, constatou que células NK e células T regulatórias (Tregs) podem ser importantes reguladoras da progressão do câncer de tireoide. Esse estudo apontou para uma fraqueza do sistema imune em casos de espalhamento do câncer em estágios avançados, destacando, assim, a importância do sistema para a prevenção de recorrência e metástase. Ainda nesse sentido, Ugolini et al. (2007), ao considerarem 527 casos de carcinomas de tireoide tratados com tireoidectomia, constataram que tumores de carcinomas pouco diferenciados e indiferenciados, foram caracterizados por forte redução de linfócitos e células dendríticas imaturas, sugerindo um papel protetivo dessas células contra tumores da tireoide.

Dois grandes estudos sobre a influência de linfócitos infiltrantes de tumores (TIL) (sigla em inglês de *Tumor-Infiltrating Lymphocytes*), no prognóstico de pacientes com PTC, publicados por Matsubayashi et al. (1995) e Villagelin et al. (2011), destacam que a presença de TIL em pacientes com câncer está associado a um prognóstico altamente favorável, em que a recorrência de tumores neste grupo mostra-se muito menor do que em pacientes sem TIL. Como ilustração, o primeiro estudo citado se refere a dois grupos usados para análise, A e B, contendo 36 e 59 pacientes, com e sem TIL, respectivamente. Pacientes de ambos os grupos foram tratados com ressecção da tireoide, sendo acompanhados por um período de 9 anos (1983 a 1992). Nesse intervalo um paciente do grupo A (2,8%) e 11 pacientes do grupo B (18,6%) apresentaram recorrência.

Estudos de Ward (2014) e Weber (2014) alertam, contudo, que o termo linfócitos representa uma variedade de células em que vários fenótipos podem ser en-

contrados, fazendo-se necessário avaliar diferentes subconjuntos de TIL antes de se supor alguma previsão prognóstica. Nesse contexto, Grivennikov & Karin (2010) destacam que células citotóxicas T $CD8^+$ (CTL) (sigla em inglês de *Cytotoxic T cells*), e células NK, são consideradas importantes supressoras de crescimento tumoral, uma vez que apresentam função citotóxica e habilidade para destruição de células cancerosas.

2.2.1 A interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina que desempenha um papel central na regulação de processos inflamatórios, imunes e hematopoiéticos. Nas situações em que a síntese desta interleucina mostra-se continuamente desregulada, sua ação passa a ter um efeito patológico na inflamação crônica e autoimunidade. Medicamentos anti-receptores desta interleucina, como o tocilizumab, um anticorpo humanizado[5], têm sido aplicados com grande eficácia no tratamento de artrite reumatoide, por exemplo, além de noutras doenças inflamatórias crônicas (Nagasaki et al., 2014; Tanaka et al., 2014).

Segundo Guarino et al. (2010), o mecanismo molecular que relaciona inflamação e câncer segue longe de ser compreendido, e assim como outros tipos de neoplasia, o câncer de tireoide é influenciado e também modula processos inflamatórios. O papel da citocina IL-6 em várias doenças, incluindo o câncer, é bastante investigado, sendo que muitos resultados dão indícios da associação entre neoplasias e IL-6. Sato et al. (2000), por exemplo, reportam dois casos de carcinoma de tireoide anaplásico associados com neutrofilia e elevados níveis de IL-6, sendo essa interleucina também produzida pelas células tumorais.

A forma pela qual células tumorais escapam da vigilância do sistema imune, envolve, dentre outras, algumas disfunções de células imunossupressivas, tais como Tregs e citocinas imunomodulatórias (Dunn et al., 2004; Yu et al., 2017).

[5]Anticorpos obtidos a partir de espécies não humanas pela modificação de sequências de proteínas a fim de aumentar sua similaridade com anticorpos naturalmente produzidos em humanos (Queen et al., 1989).

No estudo de Kobawala et al. (2016), sobre a significância da IL-6 em carcinomas papilíferos da tireoide, interleucinas como IL-6, IL-7, IL-10 e IL-13 apresentaram níveis elevados em pacientes com câncer de tireoide. Além disso, a IL-6 circulante mostrou-se, em geral, bastante associada com baixa sobrevida em pacientes portadores de PTC, tendo um importante papel na progressão da doença. Por fim, os autores sugerem o direcionamento da sinalização da IL-6 em casos de tratamento clínico a tumores muito agressivos.

Com o propósito de investigar o papel da inflamação em doenças da tireoide através dos níveis séricos[6] de 10 interleucinas, Provatopoulou et al. (2014) observaram que os níveis das interleucinas 6, 7, 10 e 13, mostraram-se significativamente maiores que os níveis normais. De acordo com o estudo, a associação entre inflamação e câncer de tireoide mostrou-se bastante clara, e sugere inclusive, o uso das interleucinas em estudo para compreensão de mecanismos subjacentes aos casos observados.

Além desses trabalhos, vários estudos apresentam bastante interesse sobre a influência da IL-6 em doenças na tireoide, incluindo o câncer: Fujita et al. (2018) sugerem a IL-6 como potencial biomarcador durante tratamento do câncer anaplásico da tireoide com Paclitaxel; Notarangelo et al. (2018) avaliam o bloqueio da sinalização IL-6 para modular a resposta de carcinomas da tireoide ao fármaco Vemurafenib; Li et al. (2019) estudam a associação entre polimorfismos da IL-6 e a patogênese e desenvolvimento de PTCs, e Zheng et al. (2019) investigam a IL-6 como promotora de proliferação de células-tronco em carcinomas anaplásicos da tireoide, bem como sua associação com o desenvolvimento do câncer de tireoide e metástase. Desse modo, acreditamos que a IL-6 apresenta-se como uma importante variável na formulação de modelos matemáticos para estudo do desenvolvimento, progressão e tratamento de PTCs.

[6]Ver Glossário.

2.3 Dormência tumoral

A dormência tumoral consiste num período de latência tumoral prolongado, em que as células neoplásicas apresentam taxa de proliferação bastante reduzida, e a evolução do tumor ocorre de forma assintomática, com volume aproximadamente constante. Múltiplos fatores podem estar relacionados à esta fase, como a ausência de angiogênese, células tumorais em estado quiescente e a ação do sistema imune - imunovigilância. Findado este período, as células tumorais voltam a crescer rapidamente, sendo comum a recorrência do câncer de modo local ou em metástases distantes (Aguirre-Ghiso, 2007; Almog, 2010; Enderling et al., 2013; Chen et al., 2014a). Ver Figura 4 para mais detalhes.

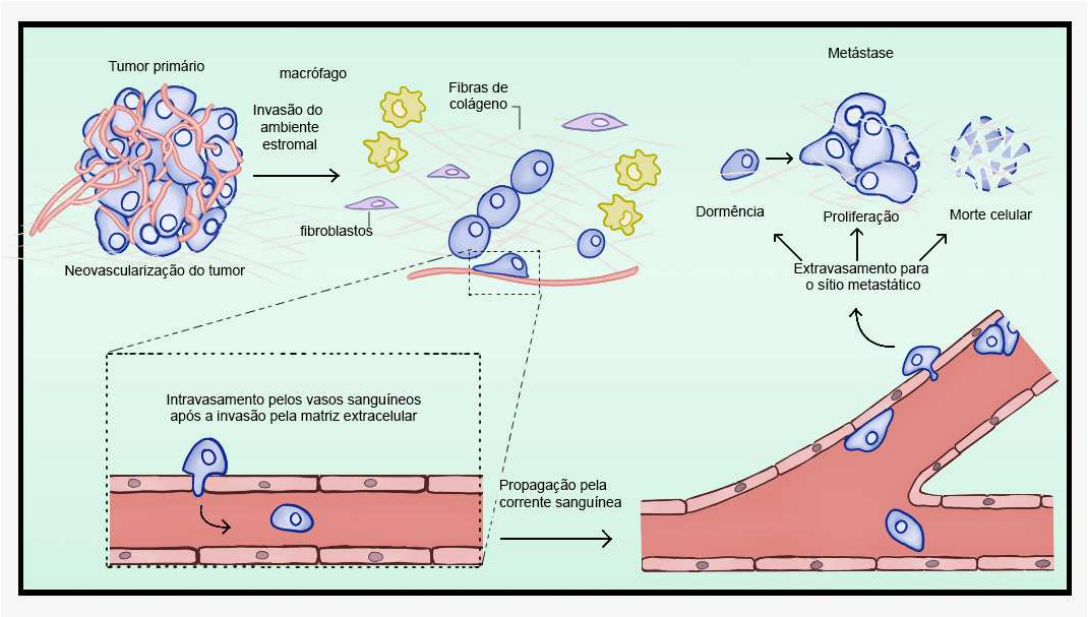


Figura 4: Dinâmica da evolução tumoral para a metástase. Fonte: Adaptado de Popolin (2016).

Uma vez que a dormência tumoral também é considerada um fenômeno clínico que ocorre em vários tipos de cânceres, e está associada ao surgimento de metástases (Almog, 2013), uma melhor compreensão deste evento deve facilitar a realização dos seguintes processos: indução ou manutenção da doença num estado sem progressão, indução de morte de células tumorais provenientes de remanescentes

pós-cirúrgicos ou de resíduos que agrupam células resistentes à terapias, identificação de mecanismos ativos num tumor em dormência, além da sua existência no paciente e identificação de biomarcadores em tumores dormentes (Aguirre-Ghiso, 2007).

A proliferação celular na dormência do câncer ocorre de diversos modos, e por isso, vários mecanismos biológicos são considerados para sua classificação. O primeiro conceito usado é o de dormência clínica, compreendido como o período gasto pelas células remanescentes para reaparecerem na forma de uma recorrência local ou doença metastática. Nesse período, a dormência ocorre a partir de duas formas: celular e da massa tumoral. Na dormência celular, observa-se uma capacidade das células malignas em suspenderem temporariamente o seu ciclo proliferativo. A dormência da massa tumoral é marcada pelo equilíbrio entre a proliferação e a apoptose celular, sendo dividida em dois subtipos: dormência angiogênica e dormência imunológica. A dormência angiogênica caracteriza-se pela ausência de vasos sanguíneos necessários ao crescimento do tumor, enquanto o tipo imunológico retrata a ausência de crescimento maligno devido a ação do sistema imune (Yeh & Ramaswamy, 2015). Para mais detalhes, ver Figura 5.

2.3.1 Modelos matemáticos sobre dormência tumoral

Dentre os meios empregados para estudo da dormência, estudos com uso de modelos matemáticos são considerados. Sotolongo-Costa et al. (2003), por exemplo, ao investigar a interação dinâmica entre células tumorais e linfócitos, considerando em certos casos o uso de imunoterapia, apresentam várias soluções numéricas associadas ao quadro de dormência tumoral. Wilkie (2013) e Wilkie & Hahnfeldt (2013b,a), estudam, respectivamente, modelos matemáticos da interação câncer-sistema imune, e a reação de células tumorais a sinais ambientais mediados pelo sistema imune, que podem alterar a dinâmica do tumor levando-o à dormência. Esses trabalhos também examinam possíveis mecanismos causativos do escape do câncer, em que consideram a dormência como induzida pelo sistema imune.

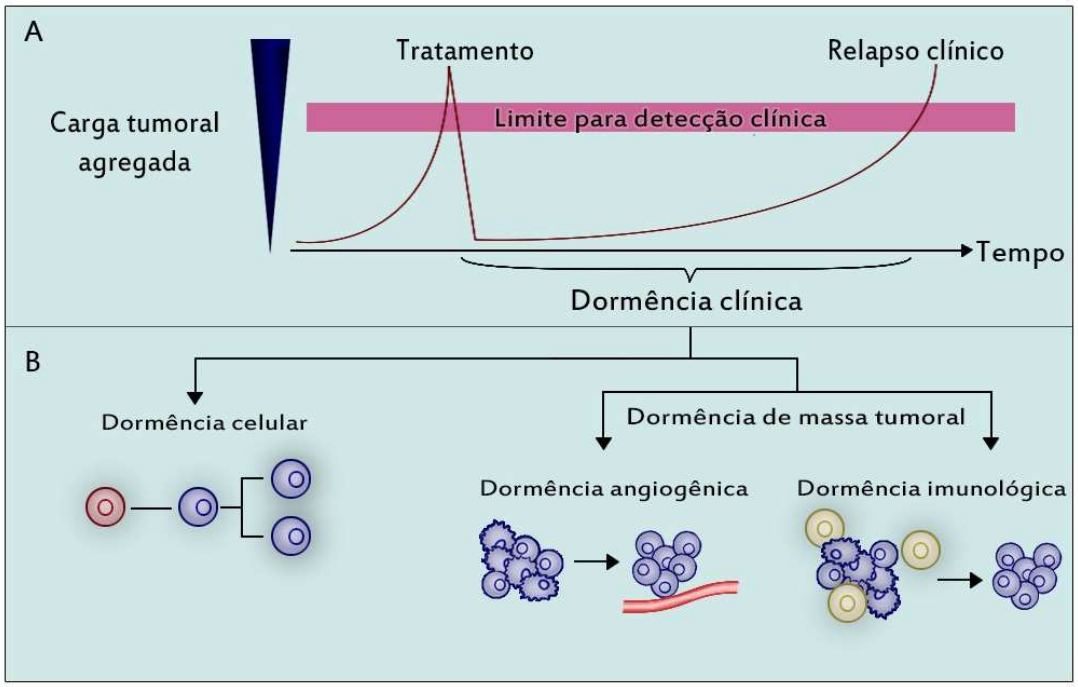


Figura 5: Mecanismos biológicos de dormência do câncer. Fonte: Adaptado de Yeh & Ramaswamy (2015).

Modelos matemáticos sobre a interação tumor-anticorpos associado ao linfoma BCL1 murino e a relação desta associação com dormência de tumores são abordados em Page & Uhr (2005). No estudo de Page (2009), é feita uma revisão de artigos sobre a modelagem de dormência tumoral, abordando aspectos como: mecanismos responsáveis pela dormência, modo pelo qual tais mecanismos podem ser manipulados, e implicações para terapias em câncer.

Chen et al. (2014a) usam um modelo de autômato celular para estudo da dormência, em que a sua predição é o principal objetivo do estudo. Para tanto, os autores modelam o crescimento proliferativo de um tumor sólido, incorporando uma variedade de interações tumor-hospedeiro e diferentes mecanismos para a dormência tumoral, como o papel do sistema imunológico. Em Enderling et al. (2013), uma série de modelos biológicos, matemáticos e computacionais são considerados para análise da dormência tumoral, em que perspectivas clínicas e experimentais são usadas para estudo.

2.4 Efeito Allee e crescimento tumoral

Em 1931, a partir de estudos experimentais, Warder Clyde Allee demonstrou que um certo tipo de peixe, *goldfish*, crescia mais rápido em águas que contavam com outros da mesma espécie, do que o contrário. Considerando outras espécies, Allee observou posteriormente que grupos de maior tamanho populacional apresentavam melhores condições de reprodutividade e sobrevivência (Stephens et al., 1999). Assim teve-se origem o termo conhecido como efeito Allee, que trata-se de uma lei da ecologia populacional relacionada a experimentos com a seguinte associação: grupos com maior tamanho ou grau de aglomeração e benefícios como o estímulo à reprodução, defesa de recursos ou predação cooperativa, e aumento da proteção contra agentes invasivos (Stephens & Sutherland, 1999).

O efeito Allee, compreendido como a associação positiva entre número (ou densidade) populacional e elementos de aptidão individual, se aplica àquelas espécies cuja sobrevivência depende da cooperação. E por isso, pressupõe uma taxa de crescimento populacional crítica a grupos com baixa densidade populacional (Stephens & Sutherland, 1999; Iannelli & Pugliesi, 2014). Esse efeito é classificado como fraco ou forte. No efeito Allee tipo fraco, a taxa de crescimento em condições de baixa densidade populacional é muito pequena, porém positiva.

Considerando uma dada espécie com dinâmica populacional segundo o efeito Allee, tipo forte, e a situação de escassez populacional, a taxa de crescimento nesse caso é negativa. Modelos que consideram o efeito Allee tipo forte possuem um equilíbrio instável ou crítico no número de indivíduos, em que abaixo dele a taxa de crescimento populacional é negativa (Kramer et al., 2009). Ou seja, dado um grupo de indivíduos, é necessário um número mínimo desses, dependente dos fatores que os ameaçam, para a preservação do grupo. Um modelo matemático com efeito Allee tipo forte pode ser escrito de diversas formas, uma clássica é dada por

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right)\left(\frac{N}{Q} - 1\right), \tag{1}$$

em que N é o número de indivíduos, r é a taxa de crescimento populacional e K é a capacidade de suporte do meio. O efeito Allee está considerado no termo $(N/Q-1)$, em que o parâmetro Q representa o valor populacional crítico responsável pela taxa de crescimento negativa quando $N < Q$. Assim, se N é menor que o limiar Q, a população é extinta.

Essa concepção de dinâmica populacional possui diversas aplicações, inclusive no estudo de neoplasias malignas. Korolev et al. (2014), por exemplo, comentam possíveis aplicações do efeito Allee tipo forte no desenvolvimento do câncer, como a existência de um limiar de crescimento tumoral a ser explorado em tratamentos. Os autores observam que a superação desse limiar pode configurar um etapa essencial na realização de processos, como uma produção suficiente de fatores de crescimento necessários à proliferação tumoral, a defesa contra agentes anti-tumorais, e o deslocamentos de células malignas para novos sítios, em vista de metástases. Finalmente, supondo um limiar de crescimento do tipo Allee, o estudo ressalta que terapias poderiam apenas garantir a redução da densidade de células cancerosas, ao invés de eliminá-las por completo.

Neufeld et al. (2017) observam via experimentos *in vitro*, que o comportamento cooperativo e a proliferação de células tumorais de glioblastoma pós-ressecção foi melhor descrito a partir do efeito Allee tipo fraco. Johnson et al. (2019) avaliam por meio de resultados experimentais *in vitro* com células de câncer de mama, que modelos com efeito Allee melhor descrevem a cinética de crescimento populacional. Segundo os autores, essa conclusão indica um comportamento cooperativo entre células tumorais quando em baixas densidades, e em tumores sob recidiva ou emergentes. Feng et al. (2019) consideram o efeito Allee tipo fraco num modelo matemático de crescimento tumoral avascular, os quais observam que conforme a densidade das células em proliferação diminui, o efeito Allee reduz ainda mais a taxa de crescimento tumoral.

2.5 Modelos matemáticos com cálculo fracionário

O cálculo de ordem não inteira, mais conhecido como cálculo fracionário (CF), é a área da matemática que lida com derivadas e integrais de ordem não inteira. Dentre as diversas aplicações desenvolvidas a partir dessa teoria, a modelagem de fenômenos biológicos é um domínio bastante conhecido. Modelos de equações diferenciais em cálculo fracionário consideram derivadas de ordem não inteira para simularem fenômenos. Nesse processo, em geral, usam derivadas com ordem menor que a tida na ordem inteira, entre 0 e 1 por exemplo, se a ordem inteira for igual a 1 (Camargo & de Oliveira, 2015).

Embora o desenvolvimento do cálculo fracionário remonte ao final do século XVII com a troca de correspondências entre Leibniz e L'Hopital, sobre a possibilidade de se calcular a derivada de ordem meio de uma função, nesse século numerosas e importantes pesquisas vêm sendo desenvolvidas e publicadas, como Scalas et al. (2000); Magin (2010); West (2010); Machado et al. (2010); Diethelm (2012); Weinberg (2015); Yu et al. (2016); Yildiz et al. (2018a); Kuroda et al. (2017), Silva et al. (2019) e muitas outras.

Ainda que o CF seja uma área consolidada e em ritmo de expansão, uma compreensão clara e trivial, acerca dos significados físicos, biológicos ou geométricos dos operadores de derivada e integral ainda não se encontra bem estabelecida (Podlubny, 2001; Tavassoli et al., 2013). Esse campo da análise matemática está relacionado a processos com efeito de memória, como é o caso por exemplo, de sistemas de equações diferenciais fracionárias (EDFs) com operador derivada não local, já que nesse contexto, o cálculo da derivada fracionária em algum instante de tempo t, exige o conhecimento de tempos previamente considerados (Podlubny, 1998).

Nos estudos de Zhuravkov & Romanova (2014) e Tarasov (2018), vários processos biológicos com efeito de memória são considerados com o uso do CF. Além disso, o uso de EDF na modelagem de fenômenos reais pode atenuar o surgimento de erros causados pela não consideração de alguns parâmetros (Mainardi, 2009; Gutierrez et al., 2010). O uso do CF também tem sido bastante útil para

aplicações na área de engenharia (Sabatier et al., 2007). Os estudos de Matignon (1996); Matouk (2010) e Matouk (2015) por exemplo, apresentam o uso de CF em análises de controle e sistemas dinâmicos. Importantes aplicações de CF igualmente existem no campo da física, como em generalizações de equações, como do telégrafo e em difusão anômala, além de em mecânica quântica (Hilfer, 2000; Camargo et al., 2008, 2009a,b,c).

Em temas sobre saúde, Arafa et al. (2012) e Arafa et al. (2016) usam equações diferenciais fracionárias na modelagem da infecção de células T $CD4^+$ por HIV. Ainda sobre HIV, mas com o uso de dados experimentais, Martinez (2020) apresenta um modelo de ordem não inteira para simular a dinâmica e estimar parâmetros biológicos relacionados a dados reais de pacientes sob tratamento antirretroviral. Modelos fracionários sobre hepatite com e sem a aplicação de terapia medicamentosa são desenvolvidos em Cardoso et al. (2018). No estudo de processos ligados ao câncer, Dokuyucu et al. (2018) utilizam do operador derivada de Caputo-Fabrizio para a modelar o uso da radioterapia no tratamento da doença. Ahmed et al. (2012) apresentam um modelo de ordem fracionária para estudo da interação sistema imune-câncer via dois mecanismos efetores imunes; e Yildiz et al. (2018b) usam a derivada fracionária do tipo Caputo em um modelo matemático, o qual considera processos como quimioterapia e imunoterapia para estudo de esquemas de tratamento ótimo.

Um modelo de ordem fracionária é usado em Arshad et al. (2015) para estudo do crescimento de células tumorais e suas interações com células efetoras imunes. Arshad et al. (2016) e Karaman et al. (2016) examinam, via modelos fracionários, a resposta do sistema imune representada por linfócitos T citotóxicos ao crescimento de uma população tumoral e o processo de difusão de movimento com vista à distinção entre tumores cerebrais pediátricos, respectivamente. Considerando a relação entre terapia gênica e efeito de memória, Tavoni (2019) usa modelos fracionários para investigar esse tipo de tratamento contra o câncer. No estudo, verifica-se a relação entre cenários da dinâmica tumoral e a ordem da derivada fracionária, além

de uma associação entre menores ordens à derivada e cenários com maior eficiência do tratamento.

3 MODELOS MATEMÁTICOS DE DORMÊNCIA TUMORAL VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO

Neste capítulo, estudamos dois modelos matemáticos de dormência tumoral com o objetivo de investigar e comparar soluções numéricas obtidas via CF com aquelas oriundas do cálculo de ordem inteira, por sua vez já examinadas em Sotolongo-Costa et al. (2003) e Wilkie & Hahnfeldt (2013a). Nesse sentido, em vista da obtenção de novos resultados com a abordagem fracionária, estudamos a estabilidade de cada sistema em que a derivada de Caputo é o operador considerado para ambos os modelos. O operador derivada de Grünwald-Letnikov é o meio usado na realização de simulações numéricas. O uso desses operadores decorre, também, da relação de igualdade entre um e outro quando satisfeitas certas condições. Como será visto adiante.

Os modelos considerados sobre dormência tumoral, do tipo imunológica, visam representar a interação entre população tumoral e o sistema imune. O primeiro modelo corresponde a uma adaptação realizada em um dos sistemas apresentados por Sotolongo-Costa et al. (2003), o qual se baseia no clássico modelo presa-predador. Na modelagem usada é suposta a existência de competição entre populações de células tumorais e linfócitos. O segundo modelo proposto considera equações do tipo logístico, havendo uma capacidade suporte para a população tumoral e expansão controlada e limitada do sistema imune.

Os modelos apresentados neste capítulo foram objetos de estudo com o uso do cálculo fracionário em Ribeiro (2017). Por isso, a abordagem usada nesta tese consiste em ampliar a análise do estudo mencionado, com investigação sobre a

estabilidade fracionária de cada modelo e a observação dos resultados via simulações numéricas. O método de diferenças finitas não clássico (NSFD) (sigla em inglês de *Non-Standard Finite Difference*) (Mickens & Smith, 1990; Ongun et al., 2013), é usado na computação de simulações em ambos os modelos. A seguir, apresentamos algumas definições e resultados do cálculo fracionário necessários para o estudo proposto.

3.1 Operadores e Estabilidade em Modelos Fracionários

Segundo Caputo (1969) e Yildiz et al. (2018b), a derivada fracionária conhecida como de Caputo de ordem α, e denotada por ${}_CD^{\alpha}$, é definida da seguinte forma:

Definição 3.1. *A derivada de Caputo de ordem $\alpha > 0$ de uma função $f = f(t)$, $t > 0$, é dada por*

$$ {}_CD^{\alpha}_{t_0} f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_{t_0}^{t} (t-s)^{m-\alpha-1} \frac{d^m}{ds^m} f(s) ds, \tag{2} $$

em que $\Gamma(\cdot)$ é a função gama de Euler e m é um número natural, tal que $m-1 < Re(\alpha) \leq m$.

O operador de Grünwald-Letnikov geralmente é usado para a obtenção de soluções numéricas de modelos com equações diferenciais fracionárias. De Ongun et al. (2013), temos a seguinte definição:

Definição 3.2. *A derivada de Grünwald-Letnikov de ordem $\alpha > 0$ de uma função $f = f(t)$ é dada na seguinte forma*

$$ {}_{GL}D^{\alpha}_{t_0} f(t) = \lim_{N \to \infty} h_N^{-\alpha} \sum_{j=0}^{N} w_j^{(\alpha)} f(t - j h_N), \tag{3} $$

em que $h_N = \dfrac{t - t_0}{N}$ e os pesos w_j^{α} são os coeficientes na expansão da série de

potências de $(1-\xi)^{\alpha}$*, ou seja,*

$$(1-\xi)^{\alpha} = \sum_{j=0}^{\infty} w_j^{(\alpha)} \xi^j, \quad w_j^{(\alpha)} = \frac{\Gamma(j-\alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(j+1)}.$$

Segundo Cardoso et al. (2018), os pesos acima podem ser avaliados recursivamente, por meio da seguinte relação de recorrência:

$$w_0^{(\alpha)} = 1, \quad w_j^{(\alpha)} = \left(1 - \frac{1+\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha)}, \quad j = 1, 2, \dots ,$$

$$w_0^{(\alpha-1)} = 1, \quad w_j^{(\alpha-1)} = \left(1 - \frac{\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha-1)}, \quad j = 1, 2, \dots .$$

Uma vez que a derivada de Caputo é considerada na etapa de análise da estabilidade dos modelos, enquanto que a de Grünwald-Letnikov é empregada na sequência para a obtenção de simulações numéricas, apresentamos a seguir uma importante relação entre tais operadores.

Considerando que a função $f \doteq f(t)$ é suficientemente suave em t_0 e que $0 < \alpha < 1$, então, sob condições adequadas de regularidade propostas por Podlubny (1998) e Ongun et al. (2013), há a seguinte igualdade

$$ {}_C D_{t_0}^{\alpha} f(t) = {}_{GL} D_{t_0}^{\alpha} (f(t) - f(t_0)). \tag{4}$$

Tendo em vista que o uso de derivadas fracionárias pode alterar a estabilidade observada nos modelos com derivadas de ordem inteira, apresentamos a seguir alguns teoremas úteis para a referida análise de estabilidade em modelos fracionários. De modo geral, tais resultados visam estabelecer condições para o reconhecimento dos seguintes aspectos: comportamento assintótico de soluções em modelos fracionários, a influência da ordem α na estabilidade do modelo, manutenção da estabilidade em modelos com ordem inteira quando considerada ordem não-inteira, e também a generalização dos critérios de Routh-Hurwitz para o caso fracionário.

Teorema 3.1. *(Matignon, 1996; Ahmed et al., 2006a) Considere o seguinte sistema*

de ordem fracionária

$$\begin{cases} {}_CD^{\alpha}x(t) &= f(x,y), \\ {}_CD^{\alpha}y(t) &= g(x,y), \\ x(0)=x_0, \qquad & y(0)=y_0, \qquad \alpha \in [0,1). \end{cases} \tag{5}$$

Um ponto de equilíbrio deste sistema, definido por $f(x_{eq}, y_{eq}) = 0,\ g(x_{eq}, y_{eq}) = 0$, *é localmente assintoticamente estável se, todos os autovalores* λ *da matriz Jacobiana avaliada no ponto de equilíbrio, satisfazem*

$$|\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{2}. \tag{6}$$

Desse modo, a partir de um dado valor para α, um ponto de equilíbrio pode passar a ser assintoticamente estável no caso fracionário, ainda que não o seja quando considerada a ordem inteira.

De acordo com Ahmed et al. (2006a), considerando o sistema (5), as condições de Routh-Hurwitz são suficientes para que um ponto de equilíbrio seja localmente assintoticamente estável, porém, não são necessárias. A partir do referido estudo, temos o seguinte resultado:

Teorema 3.2. *(Ahmed et al., 2006a) Considere o seguinte sistema*

$$\begin{cases} {}_CD^{\alpha}x(t) &= f(x,y), \\ {}_CD^{\alpha}y(t) &= g(x,y), \\ x(0)=x_0, \qquad & y(0)=y_0, \qquad \alpha \in [0,1), \end{cases} \tag{7}$$

os pontos de equilíbrio deste sistema, com ordem $\alpha \in [0,1)$, *e definidos por* $f(x_{eq}, y_{eq}) = 0,\ g(x_{eq}, y_{eq}) = 0$, *são, ao menos tão estáveis, quando considerados com o uso de ordem inteira.*

A fim de estabelecer condições para a estabilidade do sistema (7) quando $0 < \alpha < 1$, em termos dos coeficientes do polinômio característico e seu discriminante, em Ahmed et al. (2006b) temos a seguinte generalização das condições de Routh-Hurwitz para sistemas fracionários.

Considerando a equação polinomial $p(\lambda) = 0$, em que $p(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \cdots + a_n$, e todos os coeficientes são reais, vale o seguinte resultado:

Teorema 3.3. *(Ahmed et al., 2006b) Considere o seguinte sistema de ordem fracionária*

$$\begin{cases} {}_CD^{\alpha}x(t) &= f(x,y), \\ {}_CD^{\alpha}y(t) &= g(x,y), \\ x(0) = x_0, \qquad y(0) = y_0, \qquad \alpha \in [0,1), \end{cases} \tag{8}$$

em que o número de equações pode ser $n = 1$ ou 2. Então, as seguintes condições garantem a desigualdade (6):

1. *Para $n = 1$, é suficiente que $a_1 > 0$;*

2. *Para $n = 2$, bastam as condições de Routh–Hurwitz, ou*

$$a_1 < 0,\ 4a_2 > (a_1)^2,\ \ e \quad \left|\tan^{-1}\left(\frac{\sqrt{4a_2 - (a_1)^2}}{a_1}\right)\right| > \frac{\alpha\pi}{2};$$

3. *Para qualquer n, $a_n > 0$ é uma condição necessária.*

A partir das definições e teoremas definidos anteriormente, apresentamos nas próximas subseções dois modelos matemáticos com equações diferenciais ordinárias fracionárias. Em cada caso, a abordagem ocorre na seguinte ordem: compreensão dos processos biológicos modelados, análise da estabilidade fracionária dos modelos e simulações numéricas com o uso de parâmetros considerados quando usada a ordem inteira.

3.2 Modelo de dormência tumoral com dinâmica de competição

A interação dinâmica entre células tumorais e de defesa no processo de dormência do câncer é investigada, a partir de modelos matemáticos, em Sotolongo-Costa et al. (2003). Os modelos usados nesse estudo têm como variáveis as populações de células tumorais e linfócitos, as equações são do tipo diferenciais ordinárias e as derivadas possuem ordem inteira.

O modelo fracionário proposto nesta seção, com exceção da derivada de Caputo como taxa de variação, é igual ao modelo adimensional de Sotolongo-Costa et al. (2003), considerado sem tratamento. Neste caso, ainda que os linfócitos sejam tidos como predadores e as células tumorais malignas sejam consideradas presas, o modelo não se refere a um presa-predador pelas seguintes modificações: cada população envolvida sofre com o aumento populacional do outro grupo, e há um fluxo de linfócitos que independe do tamanho do tumor, em direção ao sítio tumoral.

Seja o número de células tumorais denotado por $N = N(t)$ e o número de linfócitos por $I = I(t)$, em que t se refere à variável tempo, Sotolongo-Costa et al. (2003) apresentam o seguinte modelo

$$\begin{cases} \dfrac{dN}{dt} &= rN - NI, \\ \\ \dfrac{dI}{dt} &= \sigma - \dfrac{1}{r}I - dN + NI, \end{cases} \tag{9}$$

em que r representa a taxa de proliferação das células malignas, σ é o fluxo de linfócitos em direção à região tumoral, e d se refere à taxa de mortalidade da população de linfócitos devido o aumento de células malignas. A interação entre ambas as populações é representada pelo termo NI, sendo vista como positiva para o caso dos linfócitos e negativa para a população de células tumorais.

Considerando desta vez a derivada de Caputo com ordem α, tal que

$0 < \alpha < 1$, o seguinte modelo fracionário é proposto

$$\begin{cases} {}_C D^{\alpha} N &= rN - NI, \\ {}_C D^{\alpha} I &= \sigma - \dfrac{1}{r} I - dN + NI, \end{cases} \tag{10}$$

em que parâmetros e termos do modelo mantêm os mesmos significados como descritos quando considerada a derivada de ordem inteira. A derivada de Caputo é o operador utilizado devido ao fato que, embora sua interpretação física e geométrica seja bastante complexa, este operador permite o uso de condições iniciais fisicamente interpretáveis (Podlubny, 2001; Benchohra et al., 2009).

A partir do modelo fracionário (10) e devido ao intervalo de valores aplicáveis ao parâmetro α, vamos obter um amplo espectro de soluções. Tal ação nos possibilitará uma melhor compreensão quanto ao uso do CF neste modelo de dormência tumoral. A seguir, apresentamos uma análise de estabilidade do sistema dado.

3.2.1 Análise de estabilidade fracionária

Ao igualar cada taxa de variação a zero nos modelos (9) e (10), obtemos os mesmos e seguintes pontos de equilíbrio:

$$P_1 = (0, r\sigma) \quad \text{e} \quad P_2 = \left(\frac{1-\sigma}{r-d}, r \right).$$

Associado ao ponto de equilíbrio P_1, temos o polinômio característico $p(\lambda) = \lambda^2 + \lambda a_1 + a_2$, em que $a_2 = (\sigma - 1)$. Os autovalores associados são dados por $\lambda_1 = -\dfrac{1}{r}$ e $\lambda_2 = r(1-\sigma)$. Assim, se $\sigma > 1$, então $|\arg(\lambda)| = \pi > \dfrac{\alpha\pi}{2}$, e portanto P_1 é assintoticamente estável de acordo com o Teorema 3.1. Caso contrário, λ_2 torna-se um número real e positivo, de modo que $|\arg(\lambda_2)| = 0$.

A equação característica associada a P_2 tem a seguinte forma

$$\lambda^2 - \lambda\left(\frac{d - r\sigma}{r(r-d)}\right) + (1-\sigma) = 0,$$

em que, $a_2 = -(\sigma - 1)$. Os autovalores correspondentes a P_2 são dados por

$$\lambda_{1,2} = \frac{d - r\sigma}{2r(r-d)} \pm \sqrt{\left(\frac{d - r\sigma}{2r(r-d)}\right)^2 - (1-\sigma)}. \tag{11}$$

Na análise que segue, consideramos $a_2 > 0$ ($\sigma < 1$), pois esta é uma premissa necessária para que P_2 seja assintoticamente estável segundo o Teorema 3.3. Se o discriminante em (11) for negativo, então os autovalores preditos serão complexos, e se além disso possuírem parte real positiva, então, no caso de $\alpha = 1$ o ponto P_2 é um foco instável. Contudo, uma vez que supomos $0 < \alpha < 1$, pelos Teoremas 3.2 e 3.3, há a possibilidade da região em que P_2 é instável possuir pontos em que ele seja assintoticamente estável. Ou seja, a região em que P_2 é um foco ou nó estável também possui pontos no semiplano complexo de parte real positiva.

A região do espaço de parâmetros em que se encontra este semiplano complexo é caracterizada pela seguinte condição: $\sigma < d/r < 1$. Neste cenário, o ponto P_2 está numa região em que possui sentido físico e pode ser estável, pois $0 < \sigma < 1$ e $r > d > 0$. Contudo, a referida exigência não é suficiente para a existência de autovalores complexos com parte real positiva. Logo, a fim de verificar que isto é realmente possível conforme os parâmetros usados, observe que

$$\left(\frac{d - r\sigma}{2r(r-d)}\right)^2 \leq \frac{1}{4}\left(\frac{d}{r(r-d)}\right)^2 \quad \text{e} \quad \frac{1}{4}\left(\frac{d}{r}\right)^2 < \frac{1}{4}.$$

Portanto, se $(1-\sigma) \approx 1$, então, para o discriminante em (11) ser negativo, basta garantir que $(r-d) \geq 1/2$. Dessa maneira, conforme destacado na Figura 6, a depender dos valores usados para os parâmetros na *área de estudo*, o item 2 do Teorema 3.3 é satisfeito. Com isso, a região de estabilidade para o ponto de equilíbrio P_2 torna-se mais ampla que a encontrada apenas considerando a derivada

de ordem inteira, conforme descrita em Sotolongo-Costa et al. (2003).

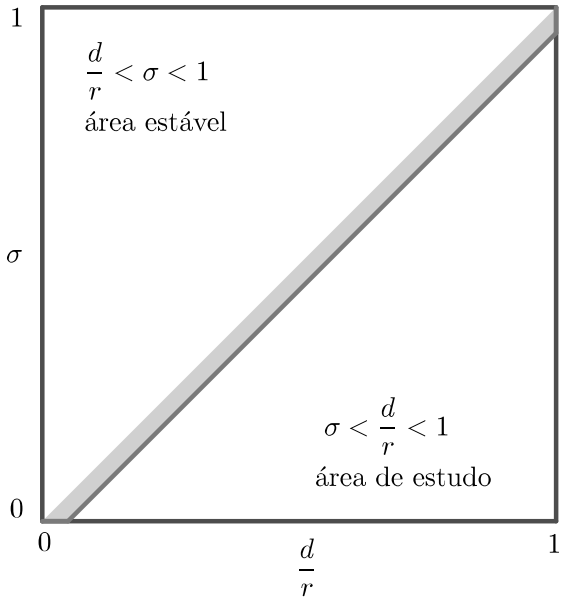


Figura 6: A faixa de cor cinza ilustra novos pontos no espaço de parâmetros em que P_2 pode ser estável, caso esteja associado a autovalores complexos de parte real positiva.

A seguir, apresentamos alguns resultados de simulações numéricas usando os mesmos valores atribuídos aos parâmetros em Sotolongo-Costa et al. (2003). Com isso, verificaremos a situação na qual o ponto P_2 é assintoticamente estável no caso fracionário, mas instável quando considerada uma derivada de ordem inteira.

3.2.2 Simulações numéricas

Com os cenários oriundos das simulações, além dos possíveis casos quanto à estabilidade de P_2, devemos obter uma melhor compreensão das variações causadas na modelagem do sistema com as mudanças aplicadas ao parâmetro α. Nas simulações no modelo (10), usamos o método numérico NFSD, sobre o qual apresentamos a seguir as principais características como descritas em Mickens & Smith (1990), Ongun et al. (2013) e Zibaei & Nanjoo (2015).

Em vista da construção do método numérico, vamos usar a relação entre os operadores de Caputo e Grünwald-Letnikov (GL), descrita em (4). Na discretização temporal, as seguintes propriedades são consideradas: t_0 e T correspondem aos tempos inicial e final do domínio usado nas simulações, dado por $[t_0, T]$; R é o número de pontos da discretização do domínio; $t_R = t_0 + hR$ é o tipo de malha usada pelo método NFSD; e $h > 0$, se refere ao tamanho do passo de tempo.

Além disso, considerando o operador GL em (3), vale a seguinte aproximação

$$D^{\alpha} f(t) \cong \frac{1}{\phi(h,\delta)} \sum_{j=0}^{R} w_j^{(\alpha)} f(t - jh), \tag{12}$$

em que $\phi(h,\delta)$ é a função denominador dependendo de h, para um dado vetor de parâmetros δ. Segundo Ongun et al. (2013), a fim de garantir a convergência desta representação discreta para a derivada contínua correspondente, conforme $h \to 0$, a seguinte condição de consistência deve ser satisfeita

$$\phi(h,\delta) = h^{\alpha} + O(h^p),\ p > \alpha,\ h \to 0, \tag{13}$$

em que $O(h^p)$ é o erro de truncamento.

Ainda neste sentido, Mickens & Smith (1990) e Ongun et al. (2013) estabeleceram várias expressões possíveis para a função ϕ, dentre as quais consideramos a seguinte:

$$\phi(h, \mu + 1) = \frac{1 - e^{-h^{\alpha}(\mu+1)}}{\mu + 1}, \tag{14}$$

com o parâmetro $\mu = 3$, como usado em Cardoso et al. (2018). A escolha de (14) se deve ao fato que, esta função tanto satisfaz a condição de consistência (13), quanto possui comportamento estável para quaisquer valores de h e δ, ainda que sua taxa de convergência diminua conforme se utilize valores cada vez menores para α, $0 < \alpha < 1$.

Desse modo, o esquema NSFD usado na resolução no modelo fracio-

nário (10), é dado por:

$$\begin{cases} N_i &= w_i^{(\alpha-1)} N_0 - \sum_{j=1}^{n} w^{\alpha}(N_{n-j}) + \phi(h,\delta)[rN_{i-1} - N_{i-1}I_{i-1}], \\ I_i &= w_i^{(\alpha-1)} I_0 - \sum_{j=1}^{n} w^{\alpha}(I_{n-j}) + \phi(h,\delta)[N_{i-1}I_{i-1} - 1/rI_{i-1} - dN_{i-1} + \sigma]. \end{cases} \tag{15}$$

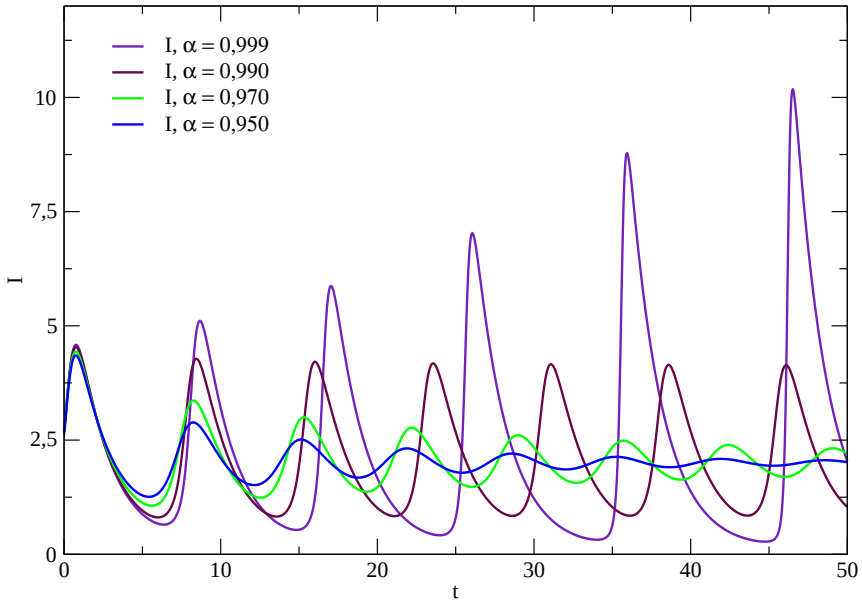
A seguir, cenários obtidos via simulações numéricas quanto às possíveis dinâmicas populacionais do modelo (10) são apresentados e discutidos.

Cenário 1: Estabilidade de P_2 em função de α

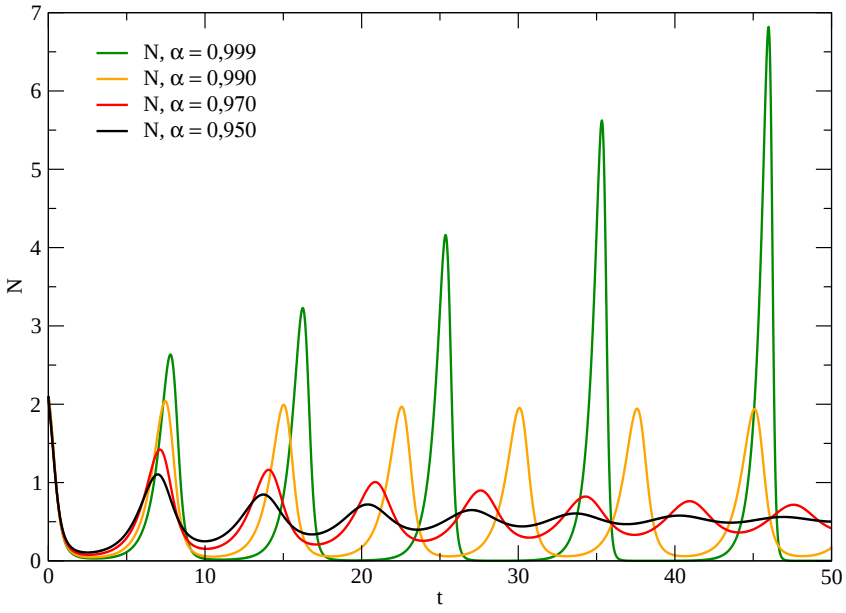
A partir do Teorema 3.3, item 2, calculamos o valor de α de modo que a desigualdade $|\arg(\lambda)| > \alpha\pi/2$ do Teorema 3.1 fosse satisfeita, sendo obtido um valor de, aproximadamente, 0,99092, o qual denotamos por α^*. A partir deste limiar realizamos várias simulações numéricas, as quais de fato corroboram a teoria apresentada, como será visto adiante.

Por meio das simulações, observamos que nos casos em que $\alpha < \alpha^*$, o ponto P_2 é assintoticamente estável. Ressaltamos que, quanto menor o valor de α, mais rápida é a aproximação das soluções ao ponto de equilíbrio. Quando $\alpha > \alpha^*$, o ponto P_2 é instável, ver Figura 7.

Com os valores atribuídos aos parâmetros, o ponto P_2 é dado, de forma aproximada, por $(N, I) = (0{,}53,\ 2)$. Finalmente, a partir das Figuras 7(a) e 7(b), notamos como a amplitude das soluções associadas a I e N mudam ao longo do tempo. Assim, notamos que o uso de derivadas com ordem não inteira pode causar alterações substanciais na dinâmica de sistemas com equações diferenciais, sendo este um assunto alvo de numerosos trabalhos (Petrás, 2009; Tavazoei & Haeri, 2009; Li et al., 2010; Li & Zhang, 2011; Rivero et al., 2013).



(a)



(b)

Figura 7: Evolução populacional de linfócitos (a) e células malignas (b) ao longo do tempo $t \geq 0$. Parâmetros: $r = 2$, $d = 0{,}2$, e $\sigma = 0{,}05$; condição inicial: $N(0) = 2{,}1$, $I(0) = 2{,}7$; tamanho do passo: $h = 0{,}01$. Autovalores: $\lambda_{1,2} \approx 0{,}0138 \pm 0{,}9745i$; ordens fracionárias usadas: $\alpha = 0{,}999,\ 0{,}990,\ 0{,}970$ e $0{,}950$. Adaptado de Silva et al. (2019).

Com o objetivo de ampliar a descrição desse cenário, apresentamos o retrato de fase para $N \times I$, em que notamos o quanto as soluções se aproximam ou se distanciam do ponto de equilíbrio P_2 conforme o valor considerado para α, ao longo do tempo t, ver Figura 8.

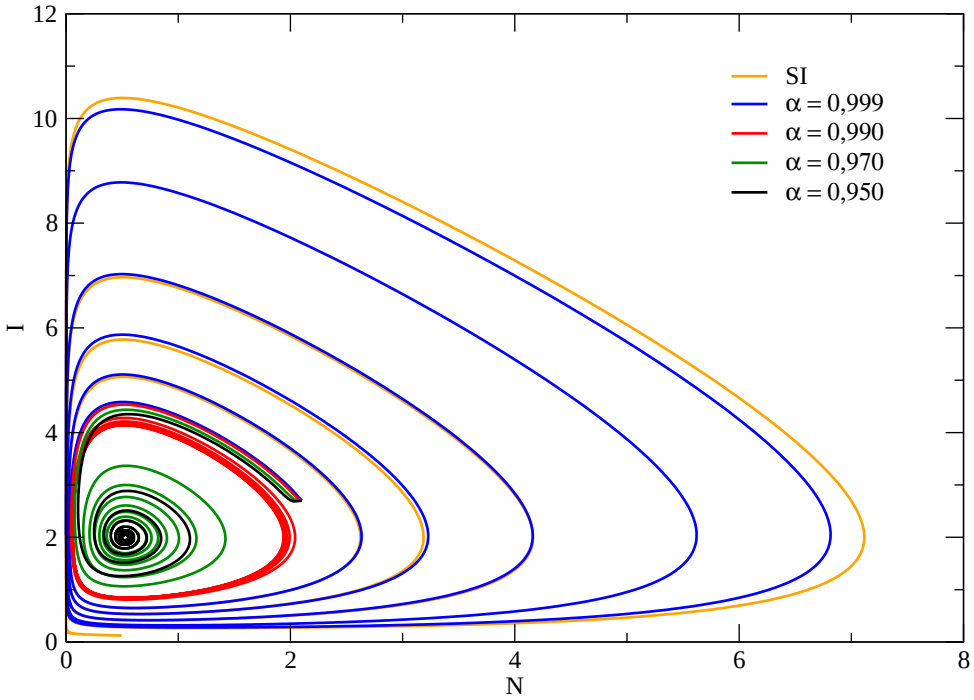


Figura 8: Retrato de fase (populações de linfócitos e células malignas) com o nó estável ou instável próximo ao ponto de equilíbrio $P_2 = (0{,}53,\ 2)$. Parâmetros: $r = 2$, $d = 0{,}2$ e $\sigma = 0{,}05$; condição inicial: $N(0) = 2{,}1$ e $I(0) = 2{,}7$; ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}999,\ 0{,}990,\ 0{,}970,\ 0{,}950$ e solução inteira (SI). Adaptado de Silva et al. (2019).

Cenário 2: Dormência tumoral e a ordem α

Neste caso, realizamos uma alteração no valor do parâmetro σ, de modo que sua medida é cinco vezes maior que a usada nas simulações anteriores. Com isso, está sendo considerado que o sistema imune é bastante eficaz em reconhecer a anomalia tumoral e garante um maior fluxo de linfócitos para a região afetada. Em termos da análise matemática, com o novo valor para σ os parâmetros passam

a ocupar a região definida como área de estabilidade, conforme exibido na Figura 6, satisfazendo a relação $d/r < \sigma < 1$.

Devido ao Teorema 3.2, como os parâmetros são escolhidos de modo a se verificar estabilidade no caso da ordem inteira, é esperado que com o uso da ordem α esse equilíbrio também ocorra. Observando a Figura 9, notamos que além da estabilidade assintótica se manter, cada pequeno decréscimo no valor de α acarreta uma grande diminuição no comportamento oscilatório das soluções.

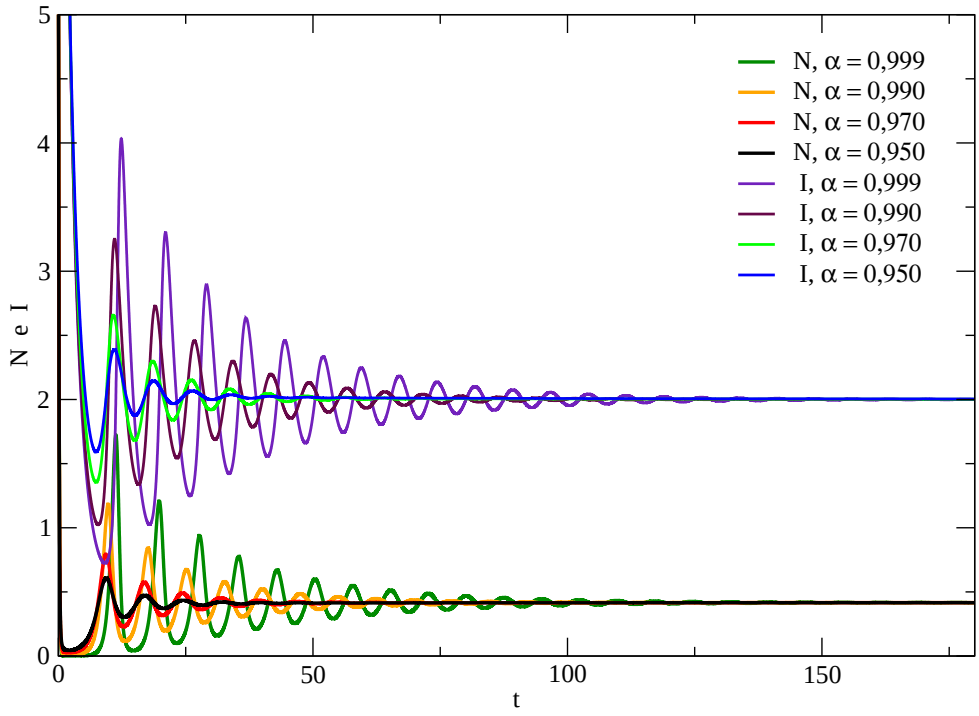


Figura 9: Número de células malignas e linfócitos ao longo do tempo $t \geq 0$. Parâmetros: $r = 2$, $d = 0{,}2$, e $\sigma = 0,25$; condição inicial: $N(0) = 5{,}3$, e $I(0) = 6{,}7$; tamanho do passo: $h = 0{,}1$; tempo total de simulação: $T = 180$ dias; ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}999,\ 0{,}990,\ 0{,}970$ e $0{,}950$. Adaptado de Silva et al. (2019).

Destarte, a partir das simulações realizadas, verificamos que assim como o parâmetro σ, ao receber certos valores passa a satisfazer condições para que um ponto de equilíbrio deixe de ser instável para se tornar estável; a ordem da derivada fracionária, no caso específico em que se tem autovalores complexos de parte real positiva, pode desencadear a mesma alteração na estabilidade do modelo.

Contudo, enfatizamos que embora isso ocorra com σ e α, não se nota uma relação de equivalência entre as duas condições. Para entender isso, basta observar que a ordem da derivada α não altera o ponto de equilíbrio, mas apenas o comportamento das soluções, enquanto que σ causa alterações em ambos os aspectos.

Finalmente, esclarecemos que os valores usados para α foram escolhidos maiores que $0,9$ devido a dois fatores, de modo geral: primeiro, pelo fato do valor obtido para α^* ser bem próximo a 1, e segundo que, particularmente no Cenário 2, valores menores para α apenas aumentariam a redução no comportamento oscilatório das soluções.

A seguir, apresentamos um segundo modelo matemático relacionado à dormência tumoral, desta vez com possibilidade de escape do câncer.

3.3 Modelo de dormência do câncer induzida pelo sistema imune

O modelo fracionário apresentado nesta seção difere do modelo (9), principalmente, pelo tipo de estrutura considerada, na qual se usa parâmetros como a capacidade de suporte e dimensionalidade ao modelo. Neste caso, as equações usadas para modelar o crescimento populacional tanto das células tumorais, quanto imunes, possuem termos com capacidade de suporte do meio. Contudo, a capacidade de suporte para a população de células imunes é fixa apenas na ausência de células malignas, pois à medida que as células tumorais aparecem, essa capacidade aumenta seguindo o crescimento da população tumoral. Nas simulações computacionais, entretanto, adota-se um limite máximo para a capacidade suporte do sistema imune, em torno de 10^9 células. Mais adiante, apresentaremos uma explicação biológica acerca dessa imposição.

Denotando o número de células cancerosas por N e o de células imunes por I, um modelo de ordem inteira proposto em Wilkie & Hahnfeldt (2013a) é dado

por

$$\begin{cases} \dfrac{dN}{dt} &= \hat{r}N\left(1-\dfrac{N}{K}\right)-\hat{a}IN, \\ \dfrac{dI}{dt} &= \hat{\gamma}I\left(1-\dfrac{I}{I_e+\mu NI}\right), \end{cases} \tag{16}$$

em que $\hat{r}$ e K representam a taxa de proliferação e a capacidade de suporte para a população de células malignas, respectivamente; $\hat{a}$ é o coeficiente de eliminação das células cancerosas pelo sistema imune, $\hat{\gamma}$ é a taxa de proliferação do sistema imune, I_e é o número inicial de células imunes no hospedeiro, e μ é o coeficiente de recrutamento de células de defesa pelo sistema imune.

Além das diferenças observadas acerca dos modelos (9) e (16), na realização de simulações com a versão fracionária do último modelo, os parâmetros referentes a ação anti-tumoral e o recrutamento de células imunes podem ser considerados fixos ou apresentarem decaimento exponencial ao longo do tempo, como será visto adiante. Além disso, como o modelo (16) é dimensional, não basta apenas trocar o tipo de derivada para a obtenção de uma versão fracionária, antes, é necessário balancear as unidades do sistema.

Vários estudos consideram este balanceamento de unidades, como é o caso por exemplo de Dokoumetzidis et al. (2010), em que a partir de um sistema de EDO e a introdução de integrais fracionárias de Riemann-Liouville (Podlubny, 1998), os autores obtêm um sistema de equações diferenciais fracionárias com dimensões adequadas usando derivadas de Riemann-Liouville. Seguindo ideias de Podlubny (1998) e Cardoso et al. (2018), como o operador $\dfrac{d}{dt}$ tem unidade tempo^{-1}, então $\dfrac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ possui unidade tempo$^{-\alpha}$. Logo, considerando $0 < \alpha \leq 1$ e Ψ um parâmetro dimensional com dimensão temporal, segue que $\dfrac{1}{\Psi^{1-\alpha}}\dfrac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ apresenta como unidade: tempo^{-1} (Aguilar et al., 2012).

Desse modo, com a transformação $s = \Psi^{1-\alpha}\hat{s}$ aplicada aos parâmetros

$\hat{r}, \hat{a}$ e $\hat{\gamma}$, a versão fracionária do modelo (16) é dada por

$$\begin{cases} {}_C D^{\alpha} N(t) &= rN\left(1 - \dfrac{N}{K}\right) - aIN, \\ {}_C D^{\alpha} I(t) &= \gamma I\left(1 - \dfrac{I}{I_e + \mu NI}\right), \end{cases} \tag{17}$$

em que ${}_C D^{\alpha}$ é a derivada de Caputo de ordem α, com $0 < \alpha \leq 1$. Os significados dos parâmetros r, a e γ são similares quando no sistema (16). A partir do balanceamento realizado, notamos que as unidades dos parâmetros $\hat{r}$ e $\hat{\gamma}$ são t^{-1}, enquanto r e γ têm dimensão $t^{-\alpha}$ e dependem de Ψ.

3.3.1 Análise de estabilidade fracionária

As equações (16) e (17) possuem os mesmos pontos de equilíbrio, dados por $P_1 = (0, 0)$, $P_2 = (0, I_e)$, $P_3 = (K, 0)$ e $P_4 = (N^*, I^*)$, em que

$$\begin{aligned} N^* &= \frac{1}{2\mu}\left(\mu K + 1 - \sqrt{(\mu K + 1)^2 + 4\mu K\left(\frac{aI_e}{r} - 1\right)}\right), \\ I^* &= \frac{r}{2\mu a K}\left(\mu K - 1 + \sqrt{(\mu K - 1)^2 + 4\mu K \frac{aI_e}{r}}\right). \end{aligned}$$

Os pontos de equilíbrios P_1 e P_3 possuem ao menos um autovalor positivo associado, sendo portanto, instáveis. Relacionado ao ponto de equilíbrio P_2, há os seguintes autovalores: $\lambda_1 = r - aI_e$ e $\lambda_2 = -\gamma$, sendo portanto estável, se $r < aI_e$. De outro modo, a expressão do autovalor λ_1 também interfere no sentido físico do ponto P_4, uma vez que N^* é não negativo apenas se $r \geq aI_e$. Além disso, a equação caraterística associada a P_2 é tal que $a_2 = \gamma(aI_e - r)$, fazendo com que a análise da estabilidade deste ponto esteja alinhada com o Teorema 3.3, item 3. Por fim, como P_1, P_2 e P_3 não possuem autovalores complexos, a estabilidade destes pontos fixos não dependem da ordem da derivada, pois ou se tem $|\arg(\lambda)| = \pi$ ou $|\arg(\lambda)| = 0$.

Voltando ao estudo sobre P_4, e supondo que este possui sentido físico,

então este ponto é o único possível de ser estável. Mantendo esta condição, a partir do Teorema 3.2, uma vez que P_4 é um atrator estável se $\alpha = 1$, então ele também o é para $0 < \alpha < 1$.

Um outro modo de estudar a estabilidade do ponto P_4 é por meio dos seus autovalores associados. Nesse sentido, seja

$$z = 2\gamma a\mu K I_e, \quad \beta = M + (\mu K - 1), \quad \theta = M - (\mu K + 1),$$

em que

$$M = \left((uK - 1)^2 + \frac{4}{r} a\mu K I_e \right)^{1/2},$$

e então, a equação característica relacionada a P_4 é dada por

$$\lambda^2 + \lambda \left(\frac{2z\mu K - \theta\beta r^2}{2\mu K \beta r} \right) - \theta \frac{2z + \gamma r \beta^2}{4\beta\mu K} = 0,$$

resultando nos seguintes autovalores:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left[\frac{\theta\beta r^2 - 2z\mu K}{2\mu K \beta r} \pm \sqrt{\left(\frac{\theta\beta r^2 - 2z\mu K}{2\mu K \beta r} \right)^2 + \theta \frac{2z + \gamma r \beta^2}{\beta \mu K}} \right]. \tag{18}$$

Supondo $r = aI_e$, o ponto de equilíbrio P_4 é reduzido ao ponto P_2, por isso, as análises que seguem são realizadas apenas considerando $r > aI_e$. Contudo, a partir desta condição temos que $\theta < 0$ e $\beta > 0$, e com isso, a parte real dos autovalores é sempre negativa, ou seja,

$$\frac{2z\mu K - \theta\beta r^2}{2\beta r \mu K} > 0.$$

Desse modo, os autovalores dados em (18) são complexos de parte real negativa ou apenas reais negativos. E portanto, P_4 é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável para qualquer ordem α considerada, $0 < \alpha \leq 1$.

A análise realizada, além de ser útil para a compreensão da estabilidade

fracionária do modelo, visa garantir uma maior clareza quanto aos seus parâmetros. A seguir, apresentamos algumas simulações numéricas do sistema (17). Nessas simulações, contudo, ao menos um dos parâmetros, a ou μ, varia ao longo do tempo, seguindo um decaimento exponencial. Esse fato é melhor esclarecido na próxima seção.

3.3.2 Simulações numéricas

Com o propósito de analisar as soluções do modelo (17) via simulações numéricas, considerando novamente o método NFSD e a construção apresentada em (3.2), o seguinte esquema é dado

$$\begin{cases} N_i &= w_i^{(\alpha-1)} N_0 - \sum_{j=1}^{n} w^{\alpha}(N_{n-j}) + \Psi^{1-\alpha}\phi(h,\delta)L_1, \\ I_i &= w_i^{(\alpha-1)} I_0 - \sum_{j=1}^{n} w^{\alpha}(I_{n-j}) + \Psi^{1-\alpha}\phi(h,\delta)L_2, \end{cases} \tag{19}$$

em que

$$\begin{aligned} L_1 &= [(rN_{i-1}(1 - N_{i-1}/K) - aN_{i-1}I_{i-1})], \\ L_2 &= [\gamma I_{i-1}(1 - I_{i-1}/(I_e + \mu N_{i-1}I_{i-1}))]. \end{aligned}$$

Como um dos objetivos deste estudo é verificar as mudanças ocorridas com o uso da derivada fracionária nos resultados do modelo (16), aos parâmetros em (17) serão atribuídos os mesmos valores usados em Wilkie & Hahnfeldt (2013a). Ressaltamos contudo, que os valores atribuídos aos parâmetros fixos devem apenas ser considerados como biologicamente relevantes, no sentido de que aproximam o evento da dormência do câncer como descrito por Saudemont & Quesnel (2004). No estudo supracitado, os autores apresentam resultados provenientes de um modelo murino com leucemia mieloide aguda, usado para investigar a dormência do câncer induzida pelo sistema imune.

Quanto aos parâmetros que podem ser expressos como funções de decaimento exponencial, a e μ, para estimação das grandezas envolvidas em cada fórmula matemática, Wilkie & Hahnfeldt (2013a) desenvolveram um algoritmo a partir do método de Monte Carlo via Cadeia de Markov. E a partir de então, os autores aplicaram os dados experimentais publicados por Saudemont & Quesnel (2004) no processo de estimação. Dentre as três formas funcionais obtidas no artigo, preferimos a função dada por $a(t) = a_0 \exp(-t/\tau)$, com a qual o estudo apresentou melhores caracterizações do escape da dormência.

As condições e fenômenos descritos a seguir, são conforme aos apresentados em Wilkie & Hahnfeldt (2013a). Os parâmetros a_0 e τ sofreram ajustes a partir do método dos mínimos quadrados com base nos valores estimados para a. O parâmetro τ remete à escala de tempo determinada pelo procedimento citado, sendo-lhe atribuído um valor de $\tau = 227,9$. Tanto a quanto μ, têm o mesmo tipo de decaimento exponencial nas simulações computacionais. Do ponto de vista biológico, ambos os decaimentos são compreendidos como consequência do aumento na habilidade das células tumorais em resistir à sinais apoptóticos, mediados por linfócitos T citotóxicos; e à diminuição de citocinas anti-tumorais, tais como IFN-γ e TNF-α (Saudemont & Quesnel, 2004; DeNardo et al., 2010).

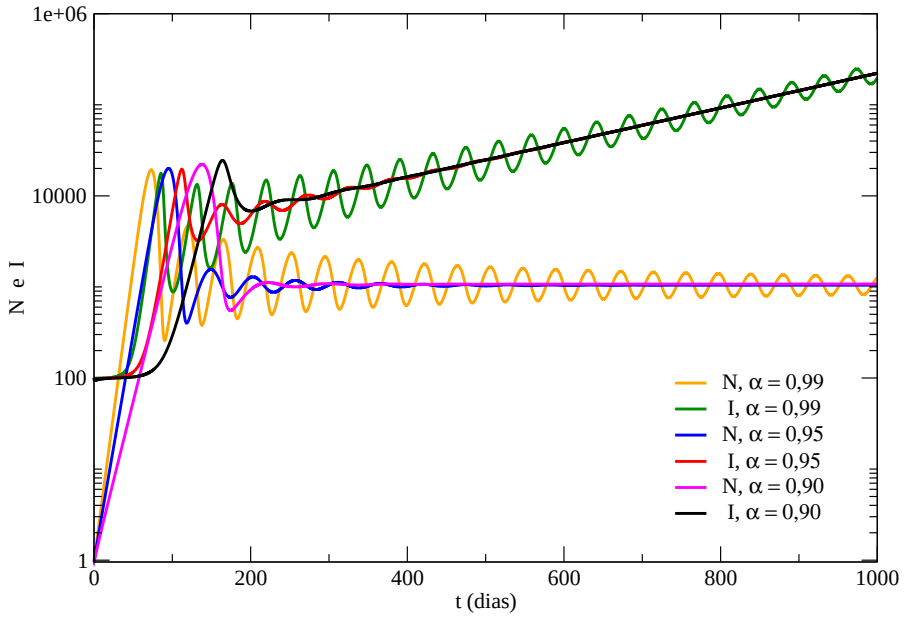
Sobre os parâmetros acrescidos no modelo (17), α e Ψ, o valor de $\Psi = 0{,}02$ é usado na maior parte dos cenários, conforme também considerado em Cardoso et al. (2018). Contudo, ao considerar a e μ como funções que decaem no tempo, o valor de $\Psi = 0{,}002$ é usado para que o método numérico apresente convergência. Ao parâmetro α são atribuídos três valores, 0,99, 0,95 e 0,90, sendo suficientes para que a influência da nova derivada seja esclarecida no comportamento geral das soluções numéricas. A seguir, discutimos quatro cenários obtidos em condições similares às apresentadas em Wilkie & Hahnfeldt (2013a).

Decaimento no coeficiente de eliminação tumoral pelo sistema imune

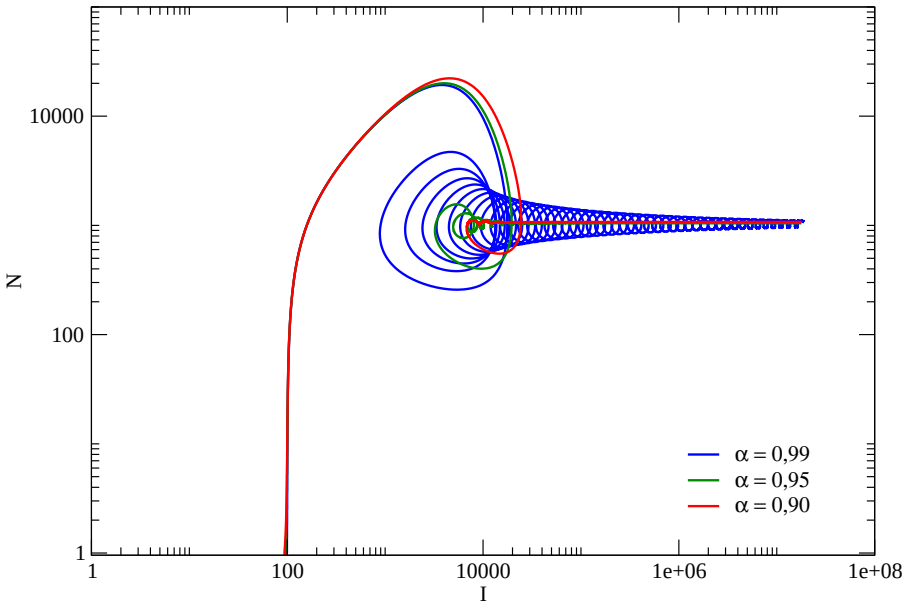
Este cenário é muito representativo quanto ao uso da derivada fracionária no modelo proposto. Inicialmente, ressaltamos que o parâmetro associado ao recrutamento, μ, é considerado constante, enquanto que o coeficiente de eliminação pelo sistema imune, a, cai ao longo do tempo de modo exponencial. O principal resultado é que, assim como em Wilkie & Hahnfeldt (2013a), a manutenção na capacidade de recrutamento de novas células imunes é suficiente para garantir o estado de dormência na população tumoral, como apresentado na Figura 10.

Por meio da Figura 10(a), notamos que ao realizar uma leve diminuição na ordem da derivada α — uma vez que no intervalo $(0, 1)$ o menor valor usado foi de 0,90 — já obtemos uma redução no comportamento oscilatório das soluções, observado em ambas as populações. Um segundo resultado importante diz respeito à forma das curvas de N e I quando se usa $\alpha = 0{,}90$, pois, nesse caso, a presença de oscilações é quase inexistente após menos da metade do tempo considerado. Contudo, a população de células imunes conserva uma taxa de crescimento acelerado independente da dinâmica assumida ou valor de α usado.

Para cada valor atribuído a α há uma dinâmica de crescimento populacional própria, o que também exige diferentes interpretações para o fenômeno. Com o uso da ordem fracionária, a diferença nos resultados obtidos com o observado em respostas clássicas de modelos presa-predador, deve-se tanto pelo crescimento contínuo de I em alguns casos, quanto pelo *feedback* do sistema imune, que assume formas cada vez menos oscilatórias conforme a diminuição em α.



(a)



(b)

Figura 10: (a) Evolução das populações de células malignas e imunes ao longo do tempo t, com $\mu = 10^{-3}$, $a = 7,25 \times 10^{-5} e^{-\frac{t}{227,9}}$, $\Psi = 0,02$, $h = 0,1$, $T = 1000$ dias, $I(0) = 100$ e $N(0) = 1$. (b) A dinâmica de I e N mostra que enquanto o número de células tumorais convergem, aproximadamente, para 10^3 células, a população de células imunes tende a crescer de modo ilimitado. Ordens consideradas: $\alpha =$ 0,99, 0,95 e 0,90, com parâmetros, $r = 0,2$, $K = 10^{10}$, $\gamma = 0,2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019).

Valor limite estabelecido ao número de células imunes

Neste cenário, os parâmetros a e μ são considerados como anteriormente. Contudo, é suposto um limite de 10^9 células para a população de células imunes, o qual denota uma capacidade final de resposta imunológica frente ao tumor. Além disso, esse mesmo número também é suposto ao número de células malignas para que se considere o escape do câncer. Por meio das simulações verificamos que na medida em que se reduz o valor de α, maior se torna o tempo para ocorrer o escape da doença, como observado na Figura 11.

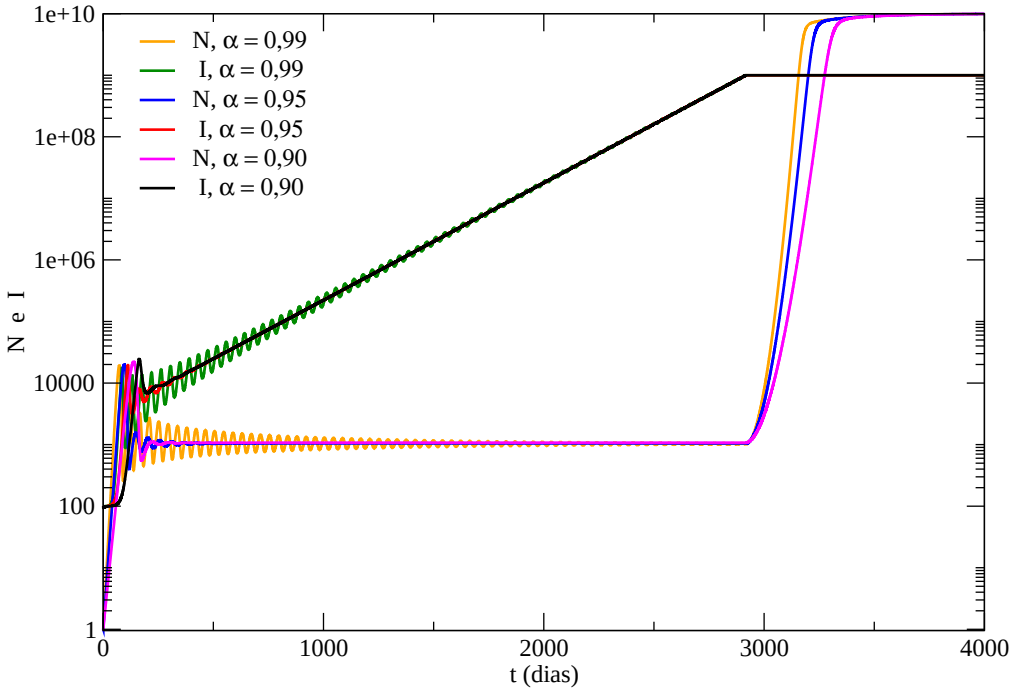


Figura 11: Evolução das populações em número de células ao longo do tempo com $\mu = 10^{-3}$, $a = 7{,}25 \times 10^{-5} e^{-\frac{t}{227{,}9}}$, $\Psi = 0{,}02$, $h = 0{,}1$, $I(0) = 100$, $N(0) = 1$ e $T = 1000$ dias, com um limite para a capacidade suporte das células do sistema imune de $I = 10^9$ células. Ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}99$, $0{,}95$ e $0{,}90$, com parâmetros, $r = 0{,}2$, $K = 10^{10}$, $\gamma = 0{,}2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019).

Dados resumidos dos valores obtidos nas soluções da Figura 11, tempo para escape do tumor e intervalo de tempo entre a saturação do sistema imune até o

escape, são apresentados na Tabela 2. As situações observadas nesse cenário parecem correlacionar positivamente à diminuição na ordem da derivada α com tumores menos agressivos, porém resistentes. Observa-se que o tempo gasto para a população de células imunes atingir o limiar 10^9 independe da ordem α, ao contrário do tempo de escape, que se mostra sensível a essa variação.

Tabela 2: Tempo observado até o escape do câncer e de saturação do sistema imune até a ocorrência do fenômeno. Os valores citados sobre $\alpha = 1$ são de Wilkie & Hahnfeldt (2013a).

Valor de α	1	0,99	0,95	0,90
Tempo para escape (em anos)	8,50	8,64	8,76	8,97
Tempo entre a saturação do sistema imune e a ocorrência do escape (em dias)	200	245	283	357

Coeficiente de recrutamento sob decaimento exponencial

Ao alterarmos o comportamento de a e μ, em que apenas μ decai exponencialmente ao longo do tempo, as simulações reproduzem cenários em que as curvas das soluções também alternam de comportamento, como visto na Figura 12. Além disso, notamos que nessa configuração o número de células cancerosas é cada vez maior ao longo do tempo, enquanto que a população de células imunes, mantendo-se estável, não consegue impedir a saída do câncer do estado de dormência, ainda que mantenha o coeficiente de eliminação inalterado.

O tempo decorrido até escape do estado de dormência é basicamente o mesmo em qualquer caso, inclusive com $\alpha = 1$, sendo de $t = 8{,}6$ anos. Desse modo, a ordem α, associada à obtenção de maiores períodos para o escape do câncer, e o coeficiente de recrutamento de células imunes, μ, mostram-se como parâmetros muito importantes para o tamanho final de ambas as populações, assim como para a saída do câncer do estado de dormência.

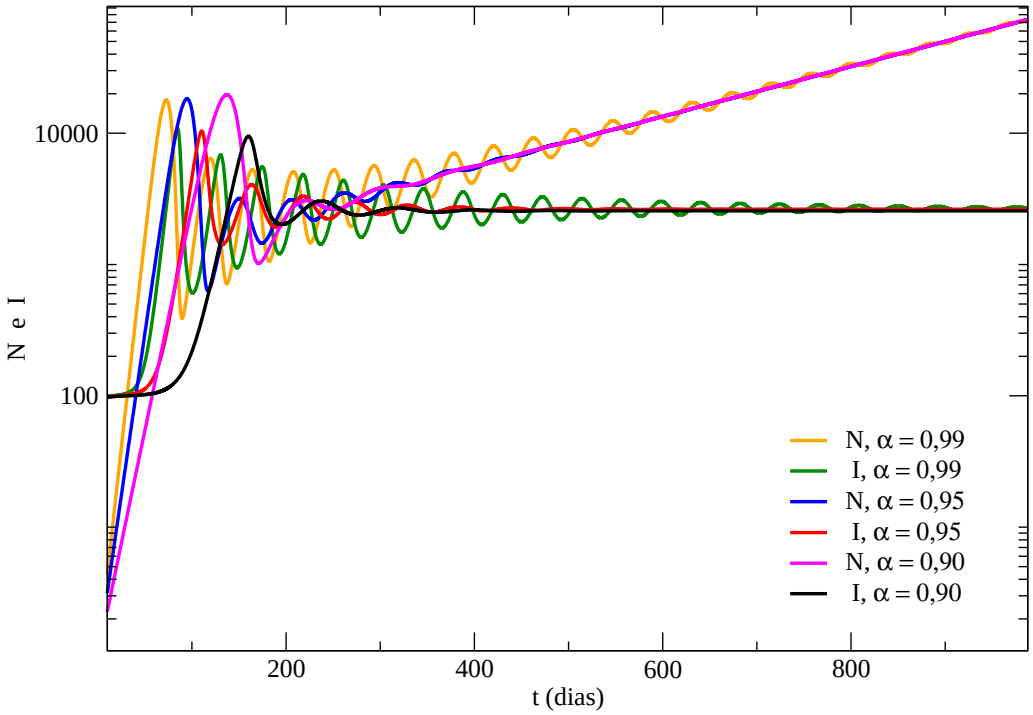
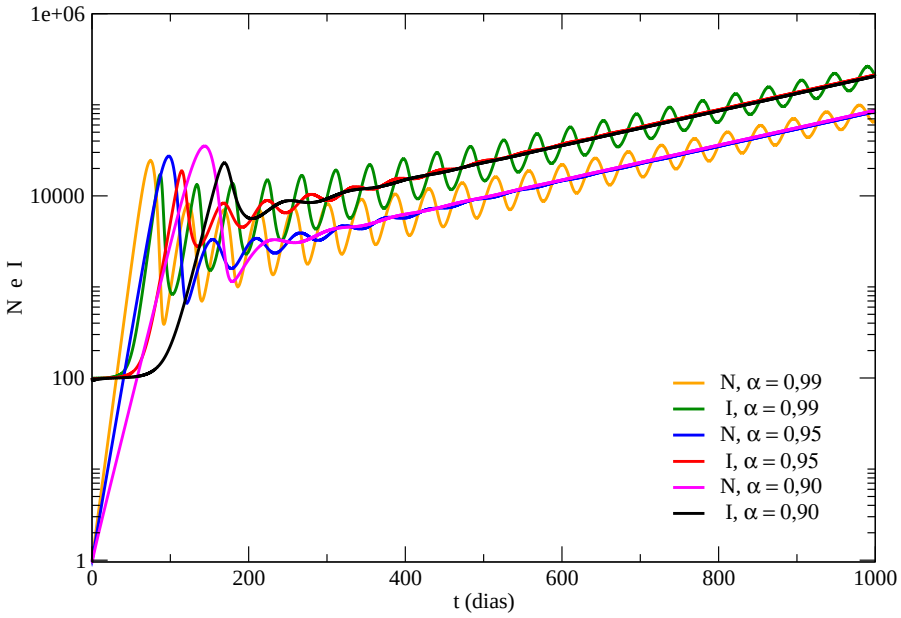


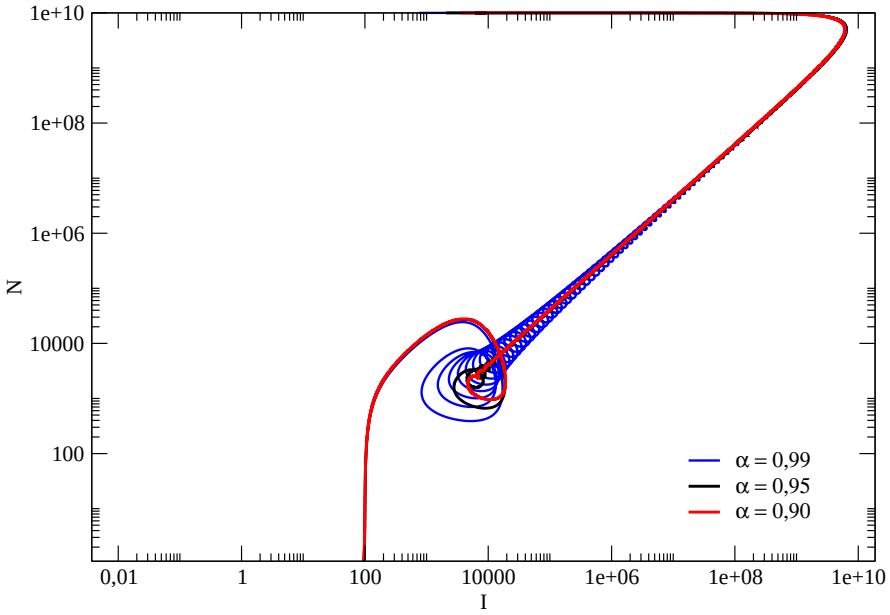
Figura 12: (a) Evolução das populações em número de células ao longo do tempo t. Parâmetros: $\mu = 0{,}001e^{-\frac{t}{227{,}9}}$, $a = 7{,}25 \times 10^{-5}$, $\Psi = 0{,}02$, $h = 0{,}1$, $T = 1000$ dias, $I(0) = 100$ e $N(0) = 1$. Ordens usadas: $\alpha = 0{,}99$, $0{,}95$ e $0{,}90$; parâmetros: $r = 0{,}2$, $K = 10^{10}$, $\gamma = 0,2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019).

Duplo decaimento do sistema imune: recrutamento e capacidade de eliminação

Ambos os parâmetros, a e μ, coeficientes de eliminação tumoral e recrutamento de células imunes, decaem exponencialmente ao longo do tempo, e a capacidade do sistema imune em impedir o avanço da população tumoral mostra-se pouco relevante, como visto na Figura 13(a). Na Figura 13(b) notamos que quanto menor o valor de α menos oscilações existem nas soluções, e assim como no caso anterior, o tempo de escape é sempre de, aproximadamente, 8,6 anos. Portanto, embora α interfira bastante no modo como as populações evoluem, nenhum parâmetro mostra-se mais influente à quantidade final de cada população que μ.



(a)



(b)

Figura 13: (a) Evolução das populações de células malignas e imunes. Parâmetros: $\mu = 0{,}001e^{-\frac{t}{227{,}9}}$, $a = 7{,}25 \times 10^{-5}e^{-\frac{t}{227{,}9}}$, $\Psi = 0{,}002$, $h = 0{,}1$, $T = 1000$ dias, $I(0) = 100$ e $N(0) = 1$. (b) Dinâmica câncer-imune. À medida que o valor de α diminui, as soluções passam a oscilar cada vez menos ao longo do tempo. Ordens fracionárias consideradas: $\alpha = 0{,}99$, $0{,}95$ e $0{,}90$; parâmetros: $r = 0{,}2$, $K = 10^{10}$, $\gamma = 0{,}2$ e $I_e = 100$. Adaptado de Silva et al. (2019).

Desse modo, embora o uso do cálculo fracionário no modelo (16) não tenha ocasionado uma estabilidade bastante distinta da estabilidade linear obtida por Wilkie & Hahnfeldt (2013a), valores menores que 1 para α promoveram alterações no comportamento oscilatório de ambas as populações ao longo do tempo. Além disso, cenários com maiores períodos de dormência tumoral foram obtidos, quando considerados o coeficiente de eliminação sob decaimento e a capacidade de recrutamento constante.

3.4 Conclusões do capítulo

A partir de dois modelos matemáticos sobre dormência tumoral, analisamos neste estudo algumas abordagens do cálculo fracionário, em termos do uso de derivadas com diferentes ordens, para a área da modelagem matemática na oncologia. No estudo, o processo de dormência tumoral foi assumido como sendo mediado pelo sistema imune.

No primeiro modelo, o uso do CF apenas resultou no acréscimo do parâmetro relacionado à ordem da derivada α que, por sua vez, desencadeou relevantes alterações no comportamento geral do sistema, como a mudança de estabilidade provocada pela diminuição na ordem da derivada e o amortecimento geral nas soluções obtidas. Contudo, como a condição de estabilidade alcançada a partir da ordem α também pode ser verificada com um aumento no fluxo de linfócitos para a região afetada, compreendemos que a diminuição em α refere-se a cenários em que há uma maior eficiência do sistema imune em controlar o tumor.

No segundo modelo, o uso do CF fez com que tivéssemos de introduzir o parâmetro Ψ além da ordem α, necessário para o balanceamento das unidades do sistema. Neste caso, a ordem da derivada não resultou em alteração na estabilidade de algum ponto de equilíbrio. Contudo, além do amortecimento nas oscilações à medida em que se usava menores valores para a ordem da derivada, verificou-se também que essa redução provocou maiores períodos do câncer em estado de dormência. Desse modo, também nesse caso se concluiu que a diminuição no parâmetro α esteve

associada a cenários em que o sistema imune mostrou-se bastante eficiente.

Por fim, constatada a ampla variedade de cenários produzidos a partir da aplicação do cálculo de ordem não inteira na modelagem de dormência tumoral, acreditamos que dois passos importantes a serem realizados são: verificar que aspectos relacionadas à doença poderiam ser usados para explicar cada cenário obtido a partir da variação em α, e o uso de diferentes ordens fracionárias, uma para cada equação, α e β, nos modelos fracionários propostos.

4 MODELOS MATEMÁTICOS DE CÂNCER DE TIREOIDE: UMA REVISÃO

Modelos matemáticos, em geral, são representações simplificadas de objetos do mundo real, tendo como finalidade gerar compreensão e predição dos fenômenos retratados. Um exemplo bastante conhecido é o modelo presa-predador, o qual é habitualmente usado para estudo de interações populacionais. Além disso, modelos podem ser úteis em processos com tomadas de decisão ou divulgação de conhecimento (Schichl, 2004).

O uso de modelos matemáticos para estudos de processos biológicos é um acontecimento longevo (Schank & Twardy, 2009). A aplicação de modelos quanto ao funcionamento da glândula tireoide também possui longa data. Danziger & Elmergreen (1956), por exemplo, apresentam um modelo sobre este assunto com o uso de equações diferenciais não lineares. No estudo, os autores fazem uso de variáveis associadas aos níveis de TSH, enzimas, e concentração de hormônios tireoidianos ao longo do tempo. No modelo vários processos são abordados, como: produção hormonal, captação de iodo, hipotireoidismo, entre outros.

Segundo Barbolosi et al. (2016), o desenvolvimento de ferramentas para o tratamento de câncer a partir da modelagem matemática é uma tendência crescente, sendo a modelagem uma abordagem possibilitadora de refinar modalidades de tratamento, impulsionar pesquisas, além de contribuir para o desenvolvimento de cuidados aos pacientes. Na área do câncer de tireoide, vários trabalhos têm sido publicados, possibilitando a avaliação da eficácia de procedimentos, assim como, o reconhecimento de fatores prognósticos para carcinomas diferenciados (Yildirim,

2005; Barbolosi et al., 2017).

A partir de um artigo de revisão, Park (2016) investiga o uso de modelos matemáticos aplicados à oncologia, inclusive com a administração de tratamentos. O autor apresenta uma variedade de modelos, dos quais grande parte compõe-se de equações diferenciais. Dentre vários aspectos modelados, destacam-se: crescimento e tamanho tumoral, marcadores tumorais, efeitos adversos após tratamentos e sobrevida livre de progressão da doença.

Este capítulo apresenta uma revisão sistemática realizada com o propósito de avaliar o uso de modelos matemáticos no estudo de tumores, desenvolvimento e tratamento do câncer de tireoide. Como resultados, além de reconhecer os principais aspectos simulados e variáveis usadas, veremos que sistemas com equações diferenciais ordinárias ou parciais compõem a maioria dos estudos encontrados. Esta revisão, ao anteceder o desenvolvimento de novos modelos no próximo capítulo, servirá para o conhecimento de processos já modelados, bem como o de novas variáveis a serem usadas.

4.1 Materiais e Métodos

Considerando que este estudo refere-se a uma revisão sistemática, sua elaboração ocorre a partir dos critérios estabelecidos pela metodologia PRISMA (sigla em inglês de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), apresentada em Moher et al. (2009).

4.1.1 Metodologia de busca

A busca de textos científicos foi realizada a partir de várias bases de dados, como a Web of Science, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Embase e LILACS, além da plataforma de busca de conteúdo científico Google Scholar. Fontes com diferentes escopos de conteúdo científico foram usadas devido o fato de artigos na área de modelagem matemática, particularmente, sobre processos biológicos, serem aceitos para publicação tanto em meios voltados à área da saúde, quanto à de

ciências exatas ou do tipo interdisciplinar.

Nas ferramentas de busca Web of Science, PubMed, Scopus, Cochrane Library e LILACS, foram usados os seguintes termos: "mathematical modeling" "thyroid", "mathematical model" "thyroid", "mathematical model" "iodine", "mathematical model" "thyroidectomy", "mathematical model" "therapeutic nuclear thyroid" e "differential equations" "thyroidectomy". Os termos de busca "applied mathematical modeling" e "thyroid cancer" foram os termos chaves usadas na base de dados Embase.

No Google Scholar, uma vez que os itens encontrados foram muito numerosos, mas pouco correlacionados aos termos da pesquisa, fizemos uso de apenas duas expressões modificadas para o refinamento das buscas, a saber: "mathematical modeling of thyroid" e "mathematical model of thyroid". Assim, com base nas listas de resultados encontrados, a coleção de artigos foi realizada a partir dos primeiros 40 itens listados em cada busca, totalizando um número final de 80 artigos para a análise inicial.

4.1.2 Critérios de seleção

Na primeira fase do processo de filtragem, artigos provenientes de todas as bases que apresentavam modelos matemáticos voltados à glândula tireoide, relacionados ao seu funcionamento ou doenças, por exemplo, foram aceitos. Um outro filtro aplicado aos artigos selecionados foi a adoção de estudos apenas escritos em inglês, espanhol ou português.

A seleção final dos trabalhos consistiu de critérios de inclusão ou exclusão na seguinte forma: para ser aceito para revisão, o estudo selecionado deveria:

- abordar algum aspecto subjacente ao desenvolvimento do câncer de tireoide,
- apresentar um modelo matemático voltado à identificação, evolução, tratamento, ou acompanhamento de tumores na tireoide,
- não apresentar apenas modelos ligados à outras doenças da tireoide, como hi-

pertireoidismo, hipotireoidismo, doença de Graves e outras, sem ligação direta com o câncer de tireoide.

4.1.3 Seleção final e coleta de dados

De modo geral, o processo de seleção dos artigos consistiu, primeiramente, na leitura do título e resumo de cada estudo. Nos casos em que se permaneceu em dúvida quanto ao encaixe nos critérios acima elencados, foi realizada a leitura completa do texto. De cada estudo selecionado, as seguintes informações foram extraídas: autores, título do estudo, ano de publicação, se houve uso de amostra biológica no processo de modelagem, tipo do modelo matemático usado, principal tópico abordado e variáveis usadas nos modelos.

4.2 Resultados

Dado que a busca de literatura ocorreu em março de 2018, artigos disponíveis e publicados até esta data foram coletados. Contudo, devido aos critérios expostos, apenas textos entre 2006 e 2017 foram selecionados. Dos 310 artigos assim reunidos, após avaliação quanto aos filtros e critérios supracitados, apenas um total de 7 textos mostraram-se de acordo com as exigências, sendo esses os que compõem esta revisão (ver Figura 14).

À medida que os textos obtidos eram classificados, observamos que algumas doenças, assim como outros tipos de câncer, possuem um número muito maior de estudos publicados com modelos envolvendo EDOs ou EDPs. Contudo, como veremos adiante, ainda que artigos com modelos de câncer de tireoide sejam escassos, aqueles que compõem esta revisão abordam a maioria dos estágios ligados ao desenvolvimento dessa neoplasia, abordando tanto aspectos relativos à sua progressão quanto a tratamentos.

Ainda neste sentido, o uso de modelos matemáticos para estudo de outros processos relacionados à glândula tireoide é bastante frequente. Durante a revisão, foram encontrados vários textos relacionados a processos como o funcionamento

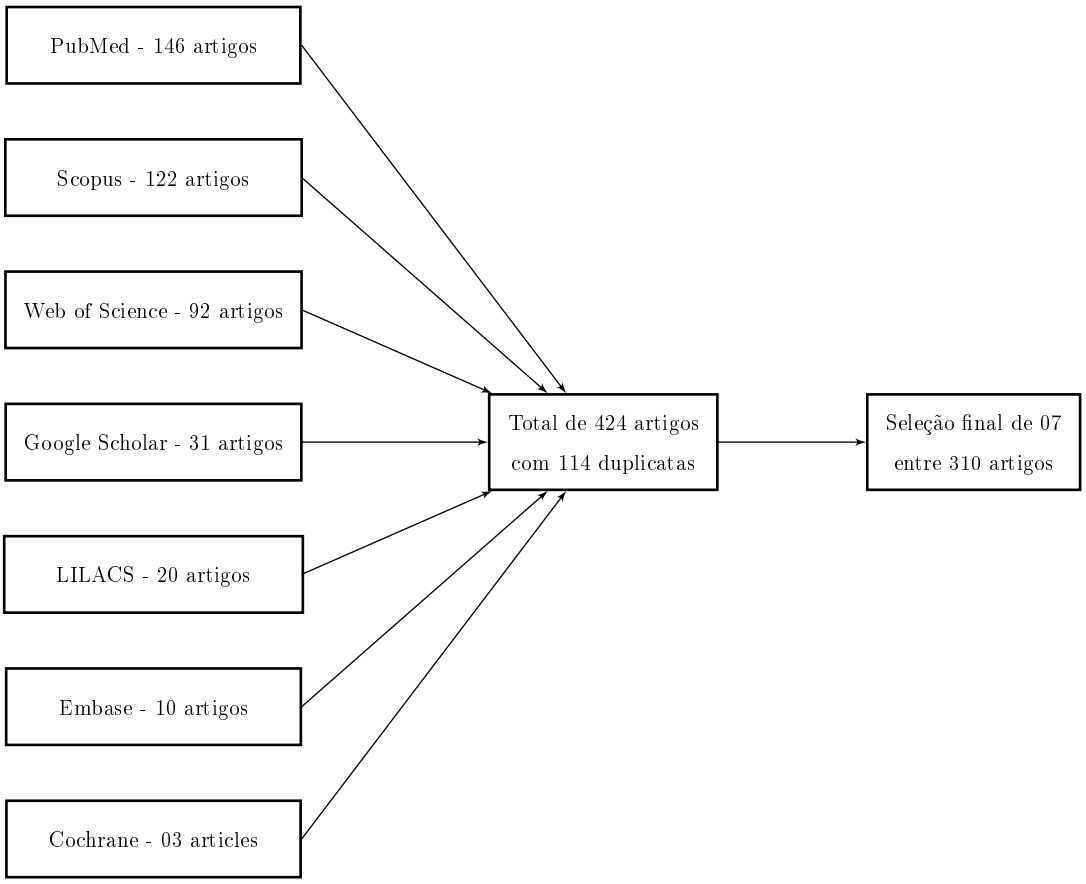


Figura 14: Diagrama com as bases de dados, total de artigos selecionados, duplicatas e seleção final.

da glândula tireoide, eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, hiper e hipotireoidismo, bócios, doença de Graves, além de outros (Danziger & Elmergreen, 1956; Hoermann et al., 2013; Goede et al., 2014; Abduvaliev et al., 2015; Langenstein et al., 2016; Leow, 2016).

Em vista do conhecimento sobre os principais pontos abordados nos estudos, segue uma rápida descrição de cada texto selecionado. No estudo de Lubitz et al. (2016), os autores desenvolvem um modelo matemático para descrever a história natural do carcinoma papilífero da tireoide na população dos EUA. Neste sentido, o estudo aborda aspectos como surgimento, desenvolvimento, progressão e detecção do câncer na população ao longo do tempo. Um modelo matemático de EDO com crescimento logístico é usado para aproximar o crescimento de tumores,

tanto benignos quanto malignos.

Os seguintes dados do programa SEER (sigla em inglês de *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) são usados em Lubitz et al. (2016) para a calibração de parâmetros: dados transversais de incidência em câncer de tireoide de 2010 a 2012; e dados sobre tamanhos de nódulos malignos da tireoide, e idade em que ocorreu o diagnóstico de tumores primários, de 1975 a 2012. A partir desses dados, são calibrados os seguintes parâmetros: taxa de desenvolvimento de nódulos; taxa de crescimento inicial de nódulos, tanto benignos quanto malignos; e taxa de detectção de nódulos. Com isso, o estudo, dentre outras, fornece estimativas de crescimento para tumores ao longo do tempo, estratificadas por grupos benignos versus malignos e grupos etários.

Ruggieri et al. (2008) apresentam um modelo matemático para a aproximação do volume da glândula tireoide (TV), sendo esta estimação um pré-requisito para a realização de cirurgias minimamente invasivas. Segundo o estudo, a técnica mais aceita e usada para avaliação do volume da tireoide até aquele momento se referia à análise bidimensional via ultrassonografia (US-TV). Em vista de refinar esta técnica, os autores propõem um modelo estatístico consistindo de uma equação linear: predicted TV$= 1,24101 \cdot$ US TV$+3,66287$, que ao invés de substituir a US-TV, faz uso do seu valor para a obtenção de uma medida mais precisa. Para comparação dos resultados, são usados dados de volumes pós-cirúrgicos (PS-TV) de 53 pacientes. Por fim, os autores mostram que com o modelo linear foi possível predizer o PS-TV com melhor acurácia que o método US-TV, em que o percentual de acertos, em termos das aproximações médias, aumentaram de 23% para 43% com o modelo proposto.

Em Kolpak et al. (2016), os autores usam de dois modelos matemáticos para simular o funcionamento da glândula tireoide e desenvolvimento tumoral, considerando tempo e espaço no caso da neoplasia. Para estudo da glândula tireoide é usado um modelo de equações diferenciais ordinárias, em que são considerados os seguintes aspectos: captação de iodo, sua ligação à tireoglobulina e por último, a

formação do hormônio tireoidiano tiroxina (T4). A partir da análise de estabilidade linear dos pontos de equilíbrio, os autores avaliam que o modelo é capaz de simular o funcionamento da glândula no estado saudável. Um segundo modelo com equações diferenciais parciais, mais especificamente, um problema de valor de contorno é proposto para estudo do desenvolvimento temporal e espacial das células tumorais. Este modelo refere-se a uma adaptação do primeiro, acrescido de uma equação voltada à proliferação e difusão das células tumorais. A taxa de crescimento tumoral é obtida a partir de estudos com dados experimentais e a resolução do último sistema de equações ocorre via métodos numéricos.

Para a detecção de nódulos tireoidianos, Gavriloaia & Gavriloaia (2010) usam um modelo com equações diferenciais parciais a fim de criar um modelo geométrico da glândula tireoide. A partir do modelo, simulações quanto à propagação do som detectaram a existência de nódulos pela medida da menor frequência de ressonância, quando a amplitude do sinal refletido é mínima. Desta forma, o estudo analisa a tireoide sob o ponto de vista dinâmico da acústica. O método apresentado no trabalho mostra-se não invasivo, aponta para a possibilidade de tratamento precoce da doença, e destaca a possibilidade de incluir tratamentos térmicos aos nódulos. Por último, o estudo ressalta que a técnica desenvolvida é capaz de detectar nódulos pequenos, uma vez que alterações significantes na frequência das ressonâncias também são verificadas neste caso.

De modo geral, a eficiência de um tratamento ao câncer, além do grau de desenvolvimento da doença, terapias e medicamentos usados, requer bastante atenção quanto aos efeitos colaterais produzidos. Estes efeitos por sua vez, costumam estar relacionados à toxidade das drogas empregadas, o que exige bastante cuidado na escolha de parâmetros como dose, rotina e período de administração dos medicamentos (Carneiro et al., 2015). No estudo de Traino & Di Martino (2006), os autores usam modelos linear-quadráticos para, de modo teórico, discutir as quantidades de ^{131}I administradas nos casos de ablação de células remanescentes na tireoide pós-cirurgia ou metástase. O interesse pelo assunto surge pelo fato de que nenhuma

das opções de tratamento utilizadas nos casos supracitados (a saber, quantidade fixa pré-determinada conforme se ablação de remanescentes ou metástase, e cálculo da atividade terapêutica de modo individual) é baseada em algum modelo teórico. Desse modo, o modelo matemático proposto baseia-se na obtenção individual da atividade terapêutica ótima ao paciente, conforme a redução pretendida do volume de células.

Chen et al. (2014b) avaliam a meia vida efetiva do iodo radioativo ^{131}I em pacientes submetidos à tideoidectomia parcial ou total, a partir do uso de uma câmera gama *in vivo*. No estudo, os autores fazem uso de um modelo de EDO para verificar a variação do iodo em cinco compartimentos do corpo humano: estômago, fluidos corporais, tireoide, corpo inteiro e excreção. À cada variação de ^{131}I nos quatro primeiros compartimentos foi atribuída uma variável no modelo. Os pacientes em estudo foram tratados com o radioterápico para ablação de remanescentes na tireoide e acompanhados pelo período de uma a quatro semanas. Segundo os autores, a avaliação da meia-vida efetiva em pacientes conforme o estudo é essencial devido à previsão de dose e avaliação do risco de câncer. Por fim, o estudo destaca que se numa pessoa saudável a tireoide é o compartimento dominante, para os pacientes sob acompanhamento esta dominância desloca-se tanto para a tireoide quanto para fluidos corporais.

No último artigo selecionado, Barbolosi et al. (2017) utilizam um modelo de EDO com as seguintes variáveis ao longo do tempo: atividade de radioiodo ^{131}I, número de células tumorais e concentração de tireoglobulina. A partir do modelo, os autores avaliam a eficácia do tratamento com o radioterápico em pacientes que foram submetidos à tireoidectomia, mas que desenvolveram metástase posteriormente. Para análise da variabilidade populacional e interindividual, e estimação dos parâmetros do modelo, os autores usam o pacote *Nonlinear Mixed Effect Models*, *software* Monolix, sendo considerados dados de 50 pacientes envolvidos no estudo.

O destaque do modelo diz respeito à sua capacidade de predição quanto ao efeito do tratamento em cada paciente. De modo que, a partir de níveis parciais de tireoglobulina dosados após o início do tratamento, verificou-se ser possível realizar

previsões quanto à evolução da doença e, consequentemente, propor alterações, como o aumento ou diminuição no nível e número das doses administradas de ^{131}I. Desse modo, o estudo sugere critérios para que pacientes possam ser classificados como responsivos ou não ao tratamento enquanto este ainda se encontra em andamento.

Por fim, apresentamos a Tabela 3, pela qual é possível observar rapidamente as principais informações usadas para comparação e análise dos trabalhos selecionados nessa revisão.

4.3 Discussão

A capacidade preditiva de modelos matemáticos na aproximação de processos biológicos geralmente depende dos valores atribuídos aos parâmetros do modelo. Esta atribuição de valores por sua vez, ocorre geralmente nas seguintes formas: via estimação a partir de banco de dados, como observado nos artigos (Chen et al., 2014b; Lubitz et al., 2016; Barbolosi et al., 2017), escolhidos de modo que sejam biologicamente relevantes, ou obtidos de outros trabalhos publicados, como realizado em Traino & Di Martino (2006). No estudo de Kolpak et al. (2016), alguns parâmetros recebem valores como citados na literatura, enquanto outros são tomados de modo que estejam em conformidade com o evento em estudo.

Segundo Park (2016), as variáveis de um modelo, contribuem para a compreensão tanto de um dado fenômeno quanto dos principais processos envolvidos e o grau de complexidade ou realismo subjacente ao evento considerado. Via de regra, a maioria das variáveis empregadas nos modelos que compõem os artigos desta revisão está de alguma forma ligada ao funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise da tireoide (HHT), ver Figura 15, além de características inerentes ao desenvolvimento, progressão e tratamento ao câncer de tireoide.

Tabela 3: Comparação dos estudos analisados nesta revisão com modelos matemáticos sobre câncer de tireoide ou eventos diretamente relacionados.

Publicação/ano	Modelo	Assunto	Variáveis consideradas
Lubitz et al. (2016)	EDO	Crescimento tumoral	Volume tumoral
Ruggieri et al. (2008)	Estatístico linear	Tireoidectomia	Volume da tireoide
Kolpak et al. (2016)	EDO & EDP	Crescimento tumoral	Iodo, Tg, T4 e células tumorais
Gavriloaia & Gavriloaia (2010)	EDP	Detecção de nódulos	Pressão, densidade e deslocamento de moléculas na tireoide
Traino & Di Martino (2006)	Linear-quadrático	Dosimetria de ^{131}I	Massa da tireoide e dose absorvida
Chen et al. (2014b)	EDO	Meia vida efetiva do ^{131}I após tireoidectomia	Quantidade de ^{131}I em partes distintas do corpo humano
Barbolosi et al. (2017)	EDO	Metástase e tratamento	Radioiodo, Tg e células tumorais

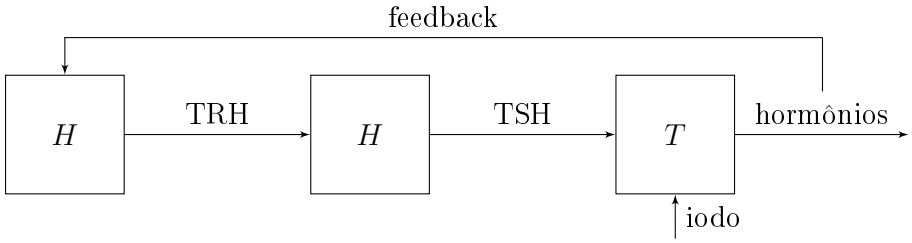


Figura 15: Funcionamento da tireoide a partir do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide (HHT). Adaptado de Degon et al. (2008).

Uma vez que dentre as informações citadas em relação às variáveis, características do eixo HHT ainda não foram mencionadas neste trabalho, resumimos a seguir seus principais aspectos. O hipotálamo é essencial para o funcionamento do sistema endócrino, estando estritamente relacionado à glândula hipófise, também denominada pituitária. Esta região está diretamente envolvida no feedback negativo acionado na baixa presença dos hormônios T3 e T4 na rede sanguínea. A partir desse feedback, o hipotálamo secreta o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (sigla em inglês de *Thyrotropin-Releasing Hormone*), que por sua vez estimula a glândula hipófise a sintetizar e liberar o hormônio estimulante da tireoide TSH (Degon et al., 2008).

O TSH é um hormônio que induz uma maior ou menor atividade da tireoide na produção dos hormônios T4 e T3. Estes são os principais hormônios secretados pela tireoide, e em geral, numa razão quantitativa T4:T3 de, aproximadamente, 15:1. A cascata de processos iniciada pelo TSH, quando os níveis de hormônios tireoidianos estão muito baixos, evolui na seguinte ordem: uma vez lançado o TSH na corrente sanguínea, ocorre sua entrada na glândula tireoide, o que desencadeia processos como captação de iodo, síntese de tireoglobulina, produção hormonal, e por fim, o lançamento de T4 e T3 para equilíbrio do sistema endócrino (Degon et al., 2008; Hoermann et al., 2013; Leow, 2016).

Assim como em outras neoplasias malignas, existem várias modalidades de tratamentos para o câncer de tireoide. Também ocorre de uma mesma terapia ser aplicada sob diferentes níveis de intensidade, em que esta variação depende do

estágio de progressão da doença. Barbolosi et al. (2017), ao comentarem sobre a eficácia da terapia com radioiodo, por exemplo, ressaltam que há uma forte associação entre efetividade da terapia em metástase e avidez das células tumorais pelo elemento químico. Por isso, é comum que antes de se iniciarem processos terapêuticos, sejam administradas drogas para a alteração de níveis hormonais e outros fatores nos pacientes, visando a otimização das respostas às terapias (Bonnema & Hegedüs, 2012; Oh et al., 2017).

Considerando que variáveis em modelos matemáticos representam os principais aspectos em estudo sobre o evento observado, as principais características associadas ao câncer de tireoide e verificadas nos trabalhos dessa revisão são: volume tumoral, volume e massa da glândula tiroide, atividade de radioiodo ^{131}I usada no tratamento, decaimento do radioiodo, níveis de tireoglobulina e hormônio T4, número de células tumorais, e características físicas como pressão, densidade, e deslocamento de moléculas na tireoide. Modelos matemáticos envolvendo diretamente variáveis como interleucinas, enquanto componentes do sistema imune, ou tratamentos alternativos, como terapias-alvo e imunoterapias, não foram encontrados, sendo esses assuntos tratados via modelos nessa tese.

Quanto aos tipos de modelos matemáticos encontrados, modelos de EDO foram usados nos estudos de Chen et al. (2014b); Kolpak et al. (2016); Lubitz et al. (2016) e Barbolosi et al. (2017), por meio dos quais foram investigados processos como o funcionamento da tireoide, crescimento tumoral, meia-vida efetiva do radioiodo aplicado após tireoidectomia, e eficiência deste composto no tratamento de cânceres de tireoide em estado metastático. Modelos de EDP foram tidos como ferramenta de investigação em Kolpak et al. (2016), o qual estudou processos como crescimento de tumores na tireoide considerando espaço e tempo; e Gavriloaia & Gavriloaia (2010), no qual meios de detecção e tratamentos termais em nódulos nesta glândula foram propostos.

Nos estudos de Ruggieri et al. (2008) e Traino & Di Martino (2006), funções derivadas não foram consideradas nos modelos. No primeiro estudo, os

autores apenas usaram uma regressão linear para ajustar a estimativa do volume da glândula tireoide antes de cirurgias como a tireoidectomia. Um modelo linear-quadrático radiobiológico foi utilizado no segundo estudo, por meio do qual os autores estimaram a dose ótima do radioterápico ^{131}I, a fim de maximizar a eliminação de focos microscópicos ocultos de células tumorais dentro do tecido remanescente da tireoide, ou em outras partes do corpo.

Quanto aos subtipos do câncer de tireoide tomados para estudo, observamos que nos modelos desenvolvidos por Chen et al. (2014b); Lubitz et al. (2016) e Barbolosi et al. (2017), o carcinoma papilífero da tireoide foi a neoplasia investigada. Ruggieri et al. (2008) e Gavriloaia & Gavriloaia (2010) lidam com processos relacionados ao câncer de tireoide de modo geral, como crescimento e detecção de tumores. O estudo de Traino & Di Martino (2006) aborda aspectos ligados ao carcinoma diferenciado da tireoide, enquanto que Kolpak et al. (2016), por assumir aspectos como cessação na captação de iodo, e consequente não produção de hormônios tireoidianos, consideramos que sua abordagem deve ser relacionada a um câncer indiferenciado da tireoide.

Desse modo, os trabalhos que compõem este estudo apresentam distintas formas de modelagem matemática, assim como uma ampla variedade de aspectos e variáveis usadas para estudo do câncer de tireoide. Com isto, tal revisão sistemática presta-se tanto para o conhecimento da área, por meio da compreensão dos atuais modelos usados, quanto para o desenvolvimento de novos processos; contribuindo para o avanço e consolidação da matemática como meio de pesquisa na área oncológica.

4.4 Conclusões do capítulo

A partir dos estudos que integram esta revisão sistemática, pode-se notar quão vasto é o campo das aplicações matemáticas em oncologia, especificamente, no desenvolvimento, progressão, tratamento e recorrência do câncer de tireoide. Aspectos como crescimento e detecção de tumores, funcionamento e produção hormonal

da glândula tireoide, administração de processos terapêuticos, estudo da meia-vida efetiva do radioterápico ^{131}I, e meios de triagem quanto à eficácia de tratamentos, foram alvos de estudos a partir dos modelos matemáticos revisados.

Portanto, embora sendo poucos, os artigos selecionados abordaram os principais processos ligados ao câncer de tireoide. Assim, considerando a incidência crescente dessa neoplasia, que modelos matemáticos são ferramentas promissoras para o estudo do câncer e cada vez mais resultados sobre o sistema imune são apresentados, a revisão sistemática realizada contribui para o delineamento e propulsão de novos estudos. Afinal, os trabalhos elencados sintetizam um conjunto de abordagens possíveis de serem adotadas ou melhoradas em trabalhos futuros.

5 MODELAGEM DO CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE USANDO EFEITO ALLEE

Este capítulo descreve o desenvolvimento de um modelo matemático direcionado ao carcinoma papilífero da tireoide, sob tratamento com radioiodo e tireoidectomia. As seguintes variáveis são consideradas: atividade do radioterápico ^{131}I, quantidade de células tumorais, e concentrações séricas de interleucina 6 e da tireoglobulina, todas com variação ao longo do tempo. Em vista da taxa de crescimento efetivo das células ser negativa sob certas condições, um efeito Allee do tipo forte é assumido na dinâmica tumoral.

Em vista dos aspectos biológicos a serem modelados, vários conceitos e estudos foram apresentados nos Capítulos 1 e 4 relativos ao câncer de tireoide; particularmente, sobre processos como desenvolvimento, progressão e tratamentos. A modelagem matemática proposta tem como referência a abordagem apresentada em Barbolosi et al. (2017). Assim, apresentamos os principais aspectos matemáticos nela adotados, como equações, parâmetros e condições iniciais supostas.

5.1 Modelo de referência

O modelo matemático apresentado simula o estadiamento do carcinoma papilífero de tireoide em pacientes com metástase, submetidos a aplicações do radiofármaco iodeto de sódio ^{131}I (RAI). No desenvolvimento do modelo, tem-se o uso de hipóteses sobre processos biológicos dando origem às variáveis e equações, e a obtenção de parâmetros a partir dos dados experimentais obtidos, pelos quais se estima, por exemplo, o tempo de duplicação tumoral.

Considerando a dinâmica entre a atividade do radioiodo ^{131}I, A, o número de células do câncer de tireoide metastático, N, e a concentração sérica de tireoglobulina, T_g, todas dependendo do tempo t, Barbolosi et al. (2017) propõem o seguinte modelo

$$\begin{cases} \dfrac{dA}{dt} &= -a\ln(2)A, \\ \dfrac{dN}{dt} &= \dfrac{\ln(2)}{T_d}N - \rho AN, \quad N(0) = N_0, \\ \dfrac{dT_g}{dt} &= -k_e T_g + \lambda N, \quad T_g(0) = T_{g,0}. \end{cases} \tag{20}$$

A atividade de RAI administrada no início de cada aplicação é denotada como A_0, e pode assumir valores distintos conforme o número e as condições de cada etapa do tratamento. O parâmetro a se refere ao efeito com atraso do iodo ^{131}I nas células malignas, enquanto a expressão $-a\ln(2)A(t)$ representa a redução no efeito do radioterápico, em que a meia-vida da duração desse efeito é superior ao dobro da meia-vida do iodo ^{131}I. Deste modo, a primeira equação do modelo não prioriza a descrição da meia-vida física do radioterápico, mas o seu efeito sobre as células cancerosas exercido através de um fluxo contínuo de irradiação de baixa dose, promovendo um lento processo de morte celular ao longo do tempo.

O parâmetro T_d se refere ao tempo de duplicação tumoral em pacientes sob tratamento, sendo o principal critério usado para a classificação de pacientes submetidos à terapia com RAI. No estudo, os autores classificaram os pacientes em dois grupos, responsivos e não responsivos ao tratamento. Esse agrupamento foi realizado a partir dos valores obtidos para o parâmetro T_d, sendo estes de 66,6 e 9,8 meses, respectivamente. O termo $\dfrac{\ln(2)}{T_d}N(t)$ modela o crescimento da população tumoral durante o tratamento; $\rho A(t)N(t)$ representa a eliminação das células cancerosas pelo composto químico ^{131}I; $-k_e T_g$ é a eliminação da tireoglobulina (Tg) via rede sanguínea, e $\lambda N(t)$ representa a produção de Tg pelas células cancerosas.

Medições quanto ao nível da Tg estimulada, feitas após cada etapa do tratamento, foram as responsáveis pela descrição do estágio evolutivo da doença ao longo da terapia a partir da estimação do parâmetro T_d. As condições iniciais usadas nas simulações do modelo (20) em Barbolosi et al. (2017), se apoiaram em valores estimados ou observados a partir do grupo de pacientes em estudo, como descrito no artigo.

Quanto aos resultados obtidos, o principal se refere ao modelo de EDO apresentado, por meio do qual, com o parâmetro T_d estimado paciente a paciente, teve-se um meio bastante promissor para a avaliação do tratamento durante a sua aplicação. Desse modo, o modelo é proposto como um instrumento com a capacidade de auxiliar nos casos em que é necessária uma readequação do planejamento terapêutico, de forma individual e em tempo real. No estudo são relatados alguns casos em que por meio das predições, propostas de alteração nas doses do RAI e mudança nos intervalos de aplicação ou substituição da terapia foram realizadas.

5.2 Modelo proposto

Como visto nas Subseções 2.2 e 2.2.1, células tumorais podem provocar respostas inflamatórias para a evasão do sistema imune ou proliferação, sendo conhecido que tais atividades podem ser desencadeadas a partir de citocinas, como a IL-6 (Dunn et al., 2004; Yu et al., 2017; Zheng et al., 2019). Desse modo, o sistema imune mostra-se um importante elemento durante o tratamento, podendo tanto dificultar quanto facilitar o processo de eliminação tumoral.

Nesse sentido, pressupondo que o aumento nos níveis séricos da IL-6 está associado à progressão tumoral, e que a dinâmica populacional tumoral sob tratamento segue o efeito Allee, apresentamos a seguir um modelo matemático visando simular a eficácia de diferentes atividades de radioiodo no tratamento do PTC com o radiofármaco ^{131}I. Além disso, o modelo é usado para estudar as condições satisfeitas nos casos de eliminação tumoral.

Considerando a dinâmica das variáveis apresentadas no modelo inicial,

A, N e T_g, propomos um modelo com o acréscimo da variável concentração sérica de IL-6, denotada por I, e também dependente do tempo t. Assim, assumindo a IL-6 como um agente pró-tumoral, o modelo é dado por

$$\begin{cases} \dfrac{dA}{dt} &= -a\ln(2)A, \\ \dfrac{dN}{dt} &= \alpha(I)N\left(1-\dfrac{N}{K}\right)\left(\dfrac{N}{Q}-1\right)-\rho AN, \\ \dfrac{dI}{dt} &= \sigma+\dfrac{cN}{\gamma+N}+bA-mI, \\ \dfrac{dT_g}{dt} &= pN-dT_g. \end{cases} \tag{21}$$

A função $\alpha : \mathbb{R}^+ \longrightarrow \mathbb{R}^+$ é definida da seguinte forma

$$\alpha(I) = \alpha_0\left(1-k\exp(-\beta I)\right), \quad \text{com} \quad 0<k<1 \quad \text{e} \quad \alpha_0, \beta > 0.$$

A função α representa a taxa de proliferação das células tumorais sob influência da IL-6, em que α_0 é o seu máximo valor e o parâmetro k define o seu limiar mínimo, dado por $\alpha_0(1-k)$. O coeficiente β é um termo associado à variação da taxa α conforme a concentração de IL-6. A expressão matemática da função α enseja que o efeito da IL-6 na taxa de proliferação tumoral seja limitado, porém positivo, conforme observado em estudos como Provatopoulou et al. (2014); Kobawala et al. (2016) e Zheng et al. (2019).

O parâmetro Q é tal que $0 < Q < K$, e corresponde ao limiar do efeito Allee tipo forte utilizado no modelo. Nesse caso, quando $N < Q$ o termo $(N/Q-1)$ é menor que zero e o crescimento populacional torna-se negativo. Como a dinâmica populacional é considerada segundo o efeito Allee, uma das soluções de equilíbrio estáveis do sistema corresponde a um ponto que representa a eliminação tumoral. Supondo uma quantidade inicial de células tumorais maior que Q, o modelo pressupõe que a única forma de eliminar o câncer remanescente seja por meio de tra-

tamento. Assim, conforme a eficácia do radioiodo, a taxa de variação do número de células tumorais torna-se sempre negativa após algum tempo decorrido, e a eliminação tumoral é observada. Caso o câncer persista, novas aplicações de RAI ou algum tratamento distinto devem ser considerados (Tirrò et al., 2019). Os parâmetros do modelo (21) seguem descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros e significados.

Parâmetro	Descrição
a	Taxa com atraso da eficácia do iodo ^{131}I
α_0	Taxa máxima de proliferação das células tumorais
k	Coeficiente sobre a ação da IL-6 na proliferação tumoral
β	Taxa de influência da IL-6 na proliferação tumoral
Q	Limiar populacional do efeito Allee tipo forte
K	Capacidade de suporte do tumor
ρ	Taxa de eficácia do RAI em eliminar células tumorais
σ	Taxa de produção natural da IL-6
c	Taxa de produção da IL-6 pela massa tumoral
γ	Coeficiente da relação entre a produção de IL-6 e tamanho tumoral
b	Taxa de produção da Il-6 devido o tratamento com RAI
m	Taxa de eliminação da IL-6
p	Taxa de produção de Tg via células tumorais
d	Taxa de eliminação de Tg na rede sanguínea

A equação do modelo sobre a IL-6 apresenta três termos ligados à produção dessa interleucina. O primeiro termo, σ, representa a produção normal da IL-6. A expressão $\frac{cN}{\gamma + N}$ considera a sua formação a partir da massa tumoral, em que o parâmetro γ visa desvincular a taxa de aumento da IL-6 com o crescimento observado na população de células tumorais. O termo bA corresponde ao aumento da IL-6 com a administração do RAI, essa ampliação é suposta devido à inflamação esperada na eliminação tumoral pela interação medicamentosa (Fisher et al., 2014). No termo bA, subentende-se que o aumento da IL-6 também está associado à quantidade de RAI no organismo.

Além da variável concentração sérica de IL-6, o modelo (21) difere do anterior pela forma como os tratamentos são considerados. Em Barbolosi et al. (2017), os pacientes possuem metástase e são tratados via RAI com uma quantidade total média de, aproximadamente, 22,2 GBq, distribuída a partir de várias aplicações a cada 6 ou 8 meses, em doses[7] variando de 3,7 a 5,5 GBq. O estudo usa concentrações de Tg estimulada nos pacientes para estimar o valor do parâmetro T_d, e assim obter prognósticos de cada indivíduo durante o tratamento.

O desenvolvimento do modelo (21) não se baseia, necessariamente, em pacientes com metástase. Por isso, além da tireoidectomia, o tratamento é composto de uma única dose de RAI. Caso, em momento posterior, ainda se verifique a presença do tumor, outras medidas devem ser aplicadas; contudo, tais ações não são consideradas na modelagem. Além disso, a dose única de RAI aplicada varia entre 3,7 e 7,4 GBq, sendo considerado um período de evolução tumoral menor ou igual a 60 meses. Na Figura 16 é apresentado um diagrama da dinâmica do modelo.

[7]De acordo com o Sistema Internacional de Unidades, o símbolo Bq (Becquerel) é a atividade referida a um radionuclídeo e 1 GBq $= 10^3$ Bq (Taylor & Thompson, 2008).

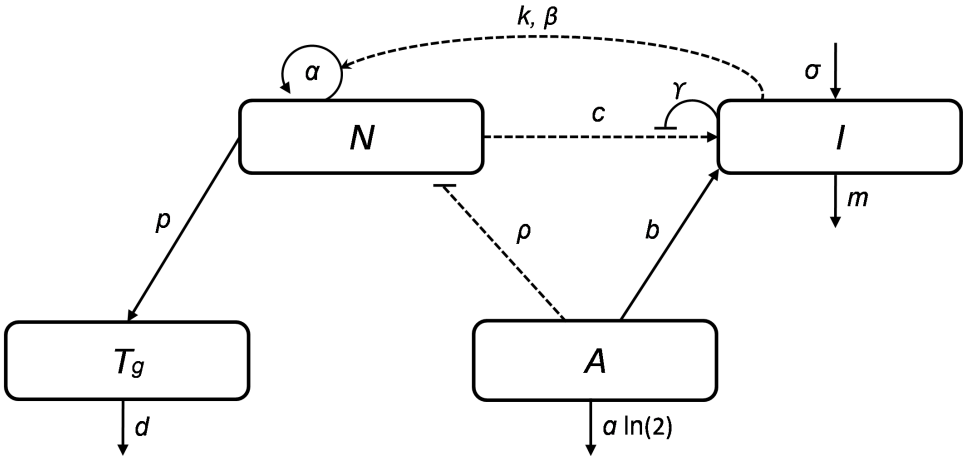


Figura 16: Diagrama com a dinâmica proposta entre as variáveis A, N, I e Tg. Linhas sólidas com p e b representam atividades sem interação entre compartimentos, e com os termos $a\ln(2)$, σ, m ou d as ações são de entrada ou saída nos compartimentos conforme a posição da seta. Linhas pontilhadas com c, k e β denotam interações positivas entre compartimentos, ou negativa com o termo ρ. A curva circular terminada em flecha representa o crescimento de N, a finalizada com um traço denota a redução na taxa de produção da IL-6.

5.3 Análise local de estabilidade linear

Sobre a positividade do sistema (21), assumindo condições iniciais não negativas, as soluções também são não-negativas. Como a variável Tg não altera a dinâmica do sistema, essa é desconsiderada na análise da estabilidade do modelo (21). Os pontos de equilíbrio do modelo (21), $P = (A^*, N^*, I^*)$, são dados por:

- $P_1 = \left(0, 0, \dfrac{\sigma}{m}\right)$: não há tumor,
- $P_2 = \left(0, Q, \dfrac{\sigma}{m} + \dfrac{Qc}{(Q+\gamma)m}\right)$: número crítico de células tumorais,
- $P_3 = \left(0, K, \dfrac{\sigma}{m} + \dfrac{Kc}{(K+\gamma)m}\right)$: evolução para metástase.

As matrizes jacobianas associadas aos pontos de equilíbrio P_1, P_2 e P_3,

e os respectivos autovalores, são dados por

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} -a\ln(2) & 0 & 0 \\ 0 & -H_1 & 0 \\ b & \dfrac{c}{\gamma} & -m \end{pmatrix}, \quad \text{com} \begin{cases} \lambda_1 = -a\ln(2), \\ \lambda_2 = -m, \\ \lambda_3 = -H_1, \end{cases}$$

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} -a\ln(2) & 0 & 0 \\ -rQ & H_2 & 0 \\ b & \dfrac{c\gamma}{(Q+\gamma)^2} & -m \end{pmatrix}, \quad \text{com} \begin{cases} \lambda_1 = -a\ln(2), \\ \lambda_2 = -m, \\ \lambda_3 = H_2, \end{cases}$$

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} -a\ln(2) & 0 & 0 \\ -rK & -H_3 & 0 \\ b & \dfrac{c\gamma}{(K+\gamma)^2} & -m \end{pmatrix}, \quad \text{com} \begin{cases} \lambda_1 = -a\ln(2), \\ \lambda_2 = -m, \\ \lambda_3 = -H_3, \end{cases}$$

em que

$$H_1 = \alpha_0 \left(1 - k\exp\left(-\frac{\sigma\,\beta}{m}\right)\right), \tag{22}$$

$$H_2 = (K-Q)\,\alpha_0 \left(1 - k\exp\left(-\beta\,\left(\frac{\sigma}{m} + \frac{Qc}{(Q+\gamma)\,m}\right)\right)\right) K^{-1}, \tag{23}$$

$$H_3 = (K-Q)\,\alpha_0 \left(1 - k\exp\left(-\beta\,\left(\frac{\sigma}{m} + \frac{Kc}{(K+\gamma)\,m}\right)\right)\right) Q^{-1}. \tag{24}$$

Como pelo efeito Allee temos que $0 < Q < K$, e além disso, $0 < k < 1$, então $H_i > 0$, $i = 1, 2, 3$. Com isso, os pontos P_1 e P_3 são localmente assintoticamente estáveis. Contudo, P_2 é um ponto de sela. Esses estados de equilíbrio podem ser vistos na Figura 17, em que se nota a importância da condição inicial atribuída a N, N_0, e ao parâmetro Q. Como não há tratamento, então podemos ver a relação

natural entre o parâmetro Q e N_0, em que o tumor é levado à extinção quando o número inicial de células tumorais é menor que o limiar populacional proposto no efeito Allee.

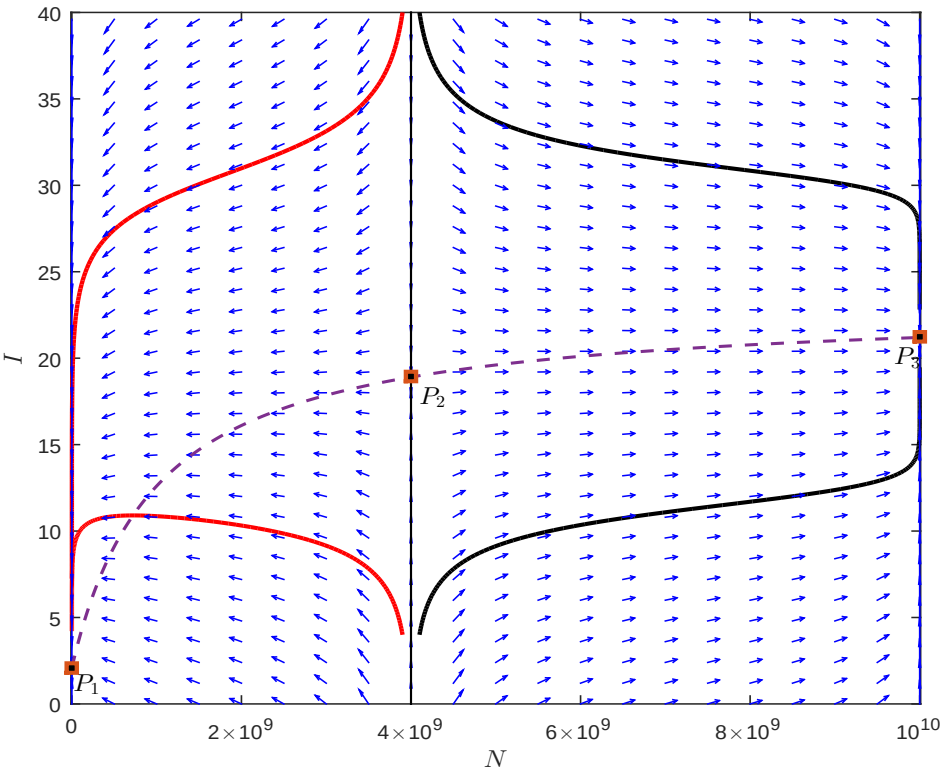


Figura 17: Retrato de fase $N \times I$ a partir dos parâmetros indicados na Tabela 5, exceto o parâmetro Q, com valor de 4×10^9 células. Soluções obtidas com $(N_0, I_0) = (3,9 \times 10^9,\ 2{,}1)$ e $(3,9 \times 10^9,\ 38)$ estão indicadas com cor vermelha e são atraídas para $P_1 = (0,\ 2{,}1)$. As soluções de cor preta têm condições iniciais $(4,1 \times 10^9,\ 2{,}1)$ e $(4,1 \times 10^9,\ 38)$, sendo atraídas a $P_3 = (10^{10},\ 21{,}2)$. O ponto de equilíbrio P_2 tem coordenadas $(4 \times 10^9,\ 18{,}9)$. A curva pontilhada conectando os pontos de equilíbrio é dada pela equação $I = \dfrac{\sigma}{m} + \dfrac{Nc}{(N+\gamma)m}$.

A curva com traços ligando os pontos de equilíbrio P_1, P_2 e P_3 na Figura 17 é obtida a partir das expressões para a variável N nos pontos de equilíbrio. Em $N = Q$ há uma linha vertical contendo P_2, essa reta separa o plano em duas regiões de atração, uma contendo P_1 e a outra P_3. O valor crítico Q tem forte respaldo biológico,

pois nem todos os pacientes com PTC precisam realizar tratamento com RAI após a tireoidectomia, mas apenas aqueles classificados como de risco intermediário ou alto (Haugen et al., 2016). Nesse contexto, as soluções da Figura 18 que mostram a eliminação tumoral para um dado Q, destacadas na cor vermelha, representam casos em que além de restarem poucas células tumorais após a cirurgia, essas não sofreram alterações genéticas e epigenéticas de modo a permitir-lhes crescer continuamente sem serem impedidas pelo sistema imune (Dunn et al., 2004).

Na Figura 18 temos uma ilustração de como o valor atribuído a Q altera a dinâmina celular tumoral. Por meio desta figura, observamos alguns casos em que apenas a tireoidectomia foi suficiente para que o paciente ficasse livre da malignidade. Nesse sentido, associamos a valores maiores de Q os casos em que o sistema imune ou outros fatores internos ao indivíduo atuaram de modo a complementar e concluir a eliminação tumoral.

5.4 Inclusão do tratamento com RAI

A necessidade de RAI no tratamento do câncer papilífero da tireoide é compreendido, matematicamente, a partir da condição $N_0 > Q$. Nesse caso, faz-se necessário o uso da terapia com RAI para reduzir a população de células tumorais a um certo limiar N^-. Esse valor, N^-, é maior que o parâmetro Q e está associado à eficácia e dose de RAI usada no tratamento. Caso se tenha $N < N^-$ para algum instante de tempo, a ação do RAI terá contribuído para que a expressão do lado direito de dN/dt assuma valores sempre negativos. Assim, a taxa de crescimento tumoral deixa de ser positiva, e a população tumoral decresce até a sua extinção. A quantidade de RAI aplicada em tratamentos a pacientes com PTC depende de uma série de fatores, como a presença de metástases locais ou distantes, invasão tumoral locoregional, histologia de caráter agressivo, dentre outros, sendo comum a existência de estudos estabelecendo valores mais adequados para cada caso, como por exemplo, Haugen et al. (2016).

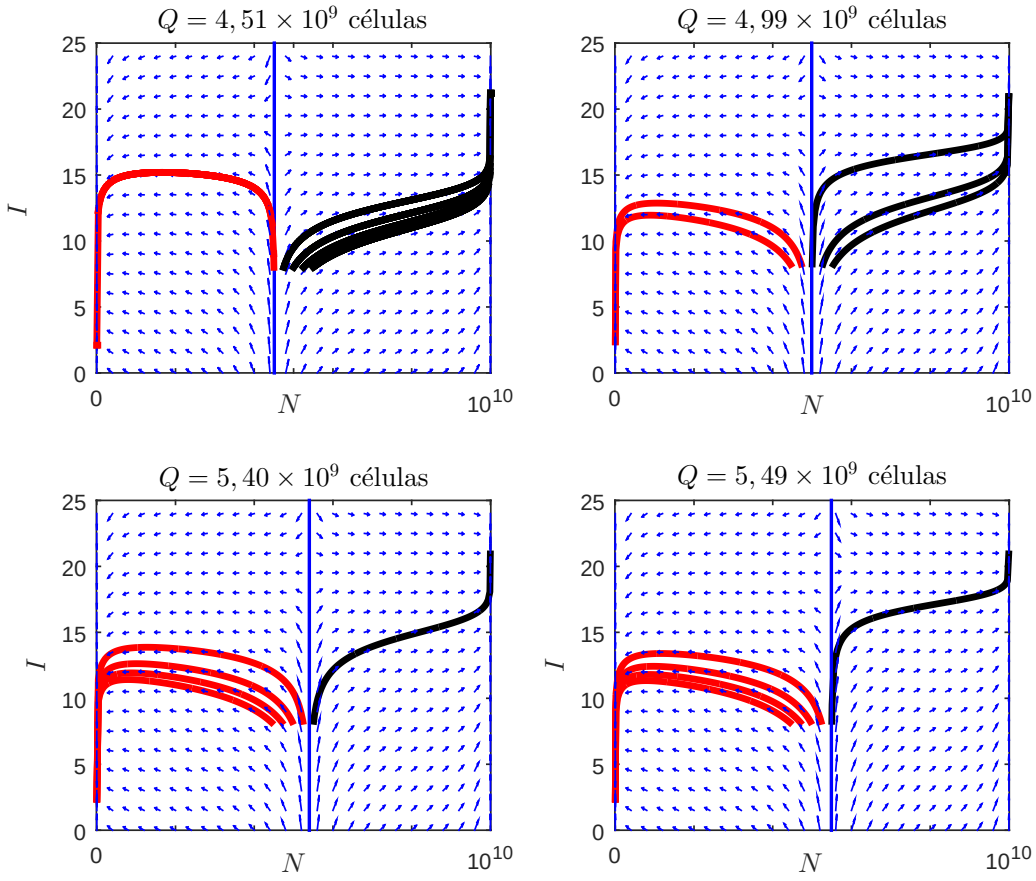


Figura 18: Influência do parâmetro Q em soluções considerando o número de células malignas e concentração de IL-6. Parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. O parâmetro Q varia de $4,0 \times 10^9$ a $5,5 \times 10^9$ células. Condições iniciais: $N_0 = 4,5 \times 10^9,\ 4,75 \times 10^9,\ 5 \times 10^9,\ 5,25 \times 10^9$ e $5,5 \times 10^9$ células, e $I(0) = 8$ pg/mL. As soluções na cor vermelha se referem a casos em que o tumor é eliminado a partir da condição inicial N_0 menor que o parâmetro Q.

Pesquisas recentes têm investigado algumas dessas recomendações com o objetivo de reavaliar e propor tratamentos igualmente eficazes com um menor número de efeitos colaterais (Blumhardt et al., 2014). Nesse sentido, o modelo (21) apresenta-se como uma ferramenta conexa a esse tipo de análise, uma vez que sugere o quanto de RAI deve ser suficiente para o sucesso de cada tratamento, ver Figura 19.

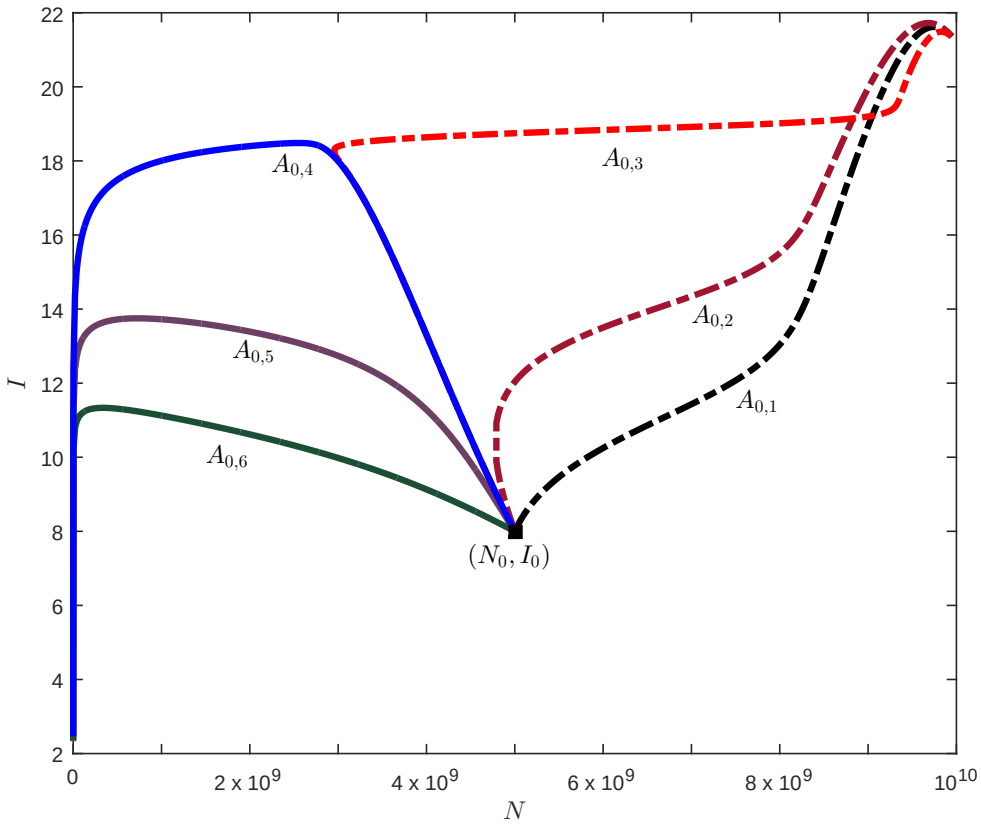


Figura 19: Número de células e concentração de IL-6 ao longo do tempo com o uso de diferentes atividades de RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5, com exceção do parâmetro Q, o qual tem valor de 2×10^9 células. Condições iniciais: $N_0 = 5 \times 10^9$ células, $I_0 = 8$ pg/mL e $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 4,3$, $A_{0,3}$ = 4,4132407, $A_{0,4}$ = 4,4132409, $A_{0,5}$=4,5, e $A_{0,6}$ = 5,55 GBq. As curvas sólidas representam os casos em que a atividade de RAI foi suficiente para a eliminação tumoral.

Essa figura apresenta distintos comportamentos para o total de células tumorais e a concentração de IL-6 conforme as atividades de RAI usadas. Outro detalhe observado na Figura 19 é quanto ao valor de N^- no caso da bifurcação, sendo de, aproximadamente, 3×10^9 células, um valor superior a $Q = 2 \times 10^9$.

5.4.1 Resultados e discussão

Nas simulações numéricas apresentados a seguir, os seguintes dados são considerados. Concentrações séricas da IL-6 de 2,10 pg/mL em indivíduos saudáveis,

$7,98$ pg/mL para pacientes com PTC, sendo esse valor considerado na etapa pós tireoidectomia e antes do tratamento com RAI, e $22,99$ pg/mL em pacientes após tratamento com RAI (Morais, 2018). Desse modo, a condição inicial para a IL-6 é de $I_0 = 7,98$ pg/mL.

A presença de tecido maligno remanescente é comum após a ressecção de tumores avançados na glândula tireoide (Haugen et al., 2016). Sobre o número de células tumorais, Wilkie & Hahnfeldt (2013a) consideram um valor de $K = 10^{10}$ células para a capacidade de suporte do tumor, em que a leucemia mieloide aguda é a malignidade considerada no estudo. Barbolosi et al. (2017) consideram uma quantidade inicial de células tumorais em pacientes com PTC metastático de $N_0 = 1,12 \times 10^9$ células. Nas simulações, três valores iniciais de células malignas são consideradas: $N_{0,1} = 6 \times 10^8$, $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ e $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ células, de modo a simular distintos graus de evolução da doença.

Sobre as atividades de RAI usadas, seguindo Morais (2018) e Barbolosi et al. (2017) os seguintes valores são considerados: $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$ e $A_{0,3} = 7,4$ GBq. O uso de três quantidades faz referência, também, às três condições iniciais para a população tumoral. Quanto à tireoglobulina, um dos critérios usados para a classificação de pacientes como livre da doença é o de se ter Tg < 1 µg/L na ausência de anticorpos interferentes (Haugen et al., 2016; Filetti et al., 2019). Nas simulações, o valor de 10 µg/L é considerado para $T_{g,0}$.

Os parâmetros do modelo (21) são apresentados na Tabela 5. Alguns estão baseados em estudos conforme indicado, enquanto outros foram escolhidos de modo a corresponder aos processos biológicos e tratamentos envolvidos. O valor atribuído ao parâmetro Q está baseado em Wilkie & Hahnfeldt (2013a), no sentido desse atribuir um total de 10^9 células como limiar para o escape do câncer, e no valor considerado para $N_{0,1}$. Assim, $Q = 5 \times 10^8$ é o valor usado nesse estudo. O sistema de EDO é resolvido usando o método de Runge-Kutta de quarta ordem, com passo de tempo $h = 0,01$.

Tabela 5. Parâmetros e valores usados nas simulações do modelo (21). A unidade considerada à variável tempo t é mês.

Parâmetro	Valor[1]	Unidade	Referência/comentário[2]
a	$1{,}69 \times 10^{-2}$	t^{-1}	Barbolosi et al. (2017)
α_0	$7{,}5 \times 10^{-1}$	t^{-1}	–
k	$7{,}2 \times 10^{-1}$	–	–
β	2×10^{-3}	$(\mathrm{pg/mL})^{-1}$	–
Q	5×10^{8}	células	Wilkie & Hahnfeldt (2013a)
K	1×10^{10}	células	Wilkie & Hahnfeldt (2013a)
ρ	$4{,}07 \times 10^{-2}$	$(\mathrm{GBq}\times\mathrm{t})^{-1}$	Barbolosi et al. (2017)
σ	5×10^{-2}	$\mathrm{pg}\times(\mathrm{mL}\times\mathrm{t})^{-1}$	–
c	5×10^{-1}	$\mathrm{pg}\times(\mathrm{mL}\times\mathrm{t})^{-1}$	–
γ	1×10^{9}	células	–
b	2×10^{-2}	$\mathrm{pg}\times(\mathrm{mL}\times\mathrm{t}\times\mathrm{GBq})^{-1}$	–
m	$2{,}38 \times 10^{-2}$	t^{-1}	–
p	$3{,}86 \times 10^{-9}$	$\mu\mathrm{g}\times(\mathrm{L}\times\mathrm{t})^{-1}$	Barbolosi et al. (2017)
d	$3{,}19 \times 10^{-1}$	t^{-1}	Barbolosi et al. (2017)

A Figura 20 apresenta alguns cenários de evolução tumoral em que é suposta a ausência do tratamento com RAI.

[1]Segundo o Sistema Internacional (SI) de Unidades valem as seguintes conversões: 1 pg = 10^{-15} kg, 1 µg = 10^{-9} kg e 1 mL = 10^{-3} L.

[2]O uso do traço significa que estudos não foram encontrados com o respectivo parâmetro.

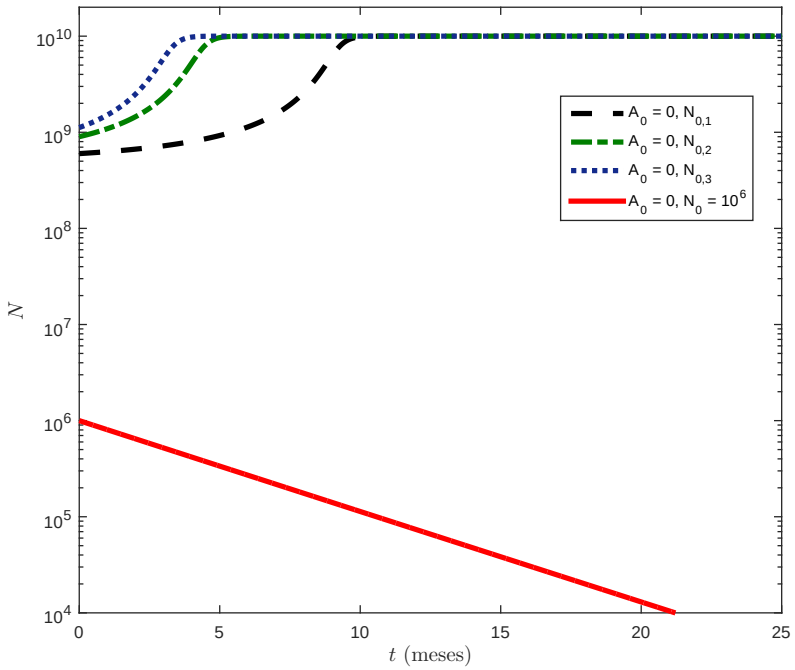


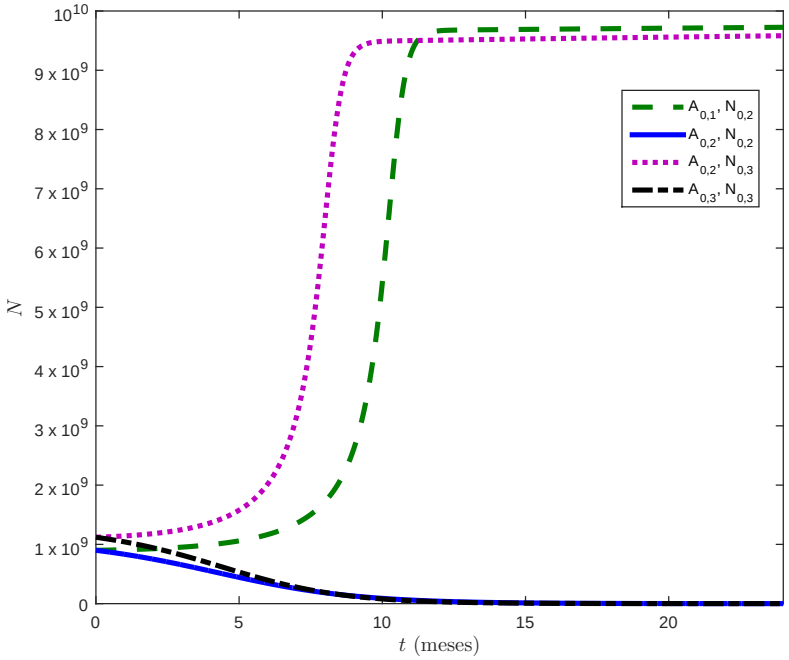
Figura 20: Evolução das células tumorais remanescentes após tireoidectomia na ausência de tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão apresentados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,1} = 6 \times 10^8$, $N_{0,2} = 9 \times 10^8$, $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ e $N_0 = 10^6$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL e $A_0 = 0$ GBq.

Neste caso, além das três condições iniciais dadas anteriormente, usamos também o valor de $N_0 = 10^6$ células, isso com o objetivo de apresentar uma situação na qual a eliminação das células remanescentes é obtida sem o uso de tratamento complementar à tireoidectomia. A evolução do tumor para a capacidade de suporte ou a extinção apenas depende da relação entre os valores considerados aos parâmetros Q e N_0. Nesse caso, a curva obtida a partir de $N_0 = 10^6$ é compreendida como um caso em que a massa tumoral se encontra bem localizada na glândula tireoide, sendo extraída com eficácia via ressecção cirúrgica. Assim, as células remanescentes são eliminadas por meio da resposta imune ou não apresentam condições malignas. Observando os cenários em que há evolução tumoral para a capacidade de suporte, a diferença de tempo que as populações $N_{0,1}$ e $N_{0,3}$ levam para atingir a capacidade de suporte é de, aproximadamente, 6 meses.

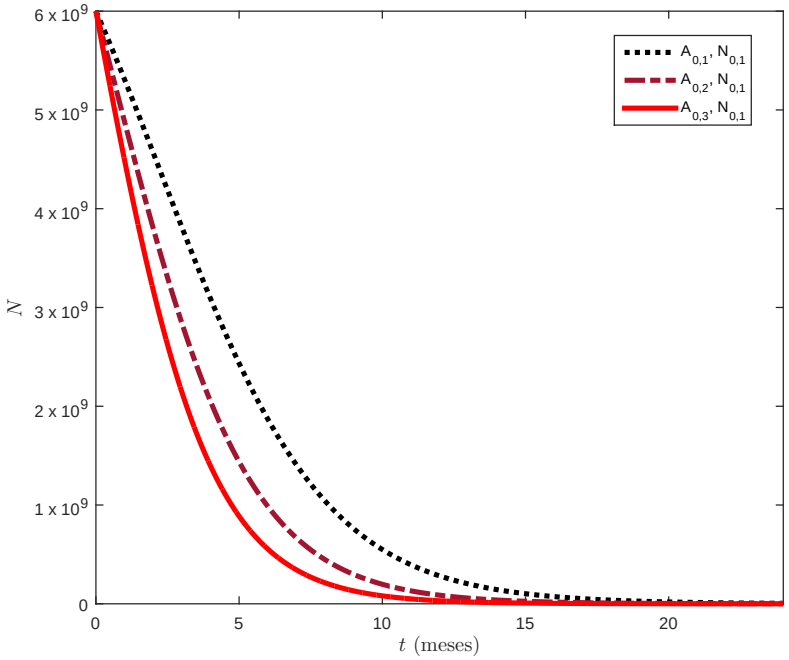
Na Figura 21(a) é considerada a introdução do radioterápico ^{131}I. Com o uso da atividade $A_{0,1}$, apenas a solução correspondente à condição inicial $N_{0,1}$ tem o ponto P_1 como atrator estável. Contudo, quando considerados tratamentos com $A_{0,2}$ e $A_{0,3}$, as soluções correspondentes a $N_{0,2}$ e $N_{0,3}$ também são atraídas a P_1, respectivamente. À primeira vista, essas observações destacam a eficácia do tratamento a pacientes com PTC a partir da combinação de cirurgia com radioiodoterapia, sendo essa uma conclusão válida para a maioria dos casos (Filetti et al., 2019; Haugen et al., 2016). No entanto, com o modelo (21) cenários distantes da realidade também podem ser obtidos, como exemplo, cenários em que a eliminação do tumor ocorre com o uso de atividades nímias e inviáveis de iodo radioativo. Assim, embora os resultados apresentados corroborem recomendações de tratamento atuais, no sentido de definir uma atividade de RAI conforme o desenvolvimento tumoral, cada cenário é um resultado obtido sem levar em conta outras condições específicas e individuais necessárias para um correto tratamento.

A Figura 21(b) ressalta a velocidade de eliminação das células tumorais em razão da atividade de RAI aplicada. Contudo, a interpretação dos cenários obtidos deve se orientar pela busca da segurança quanto ao uso do medicamento. Alguns estudos discutem a importância de provocar a eliminação tumoral com o uso da menor atividade possível de RAI, algo indicado, sobretudo, pela redução de efeitos colaterais (Blumhardt et al., 2014; Mallick et al., 2012).

O estudo sobre a variação da tireoglobulina neste trabalho deve-se ao fato dessa ser um importante marcador tumoral. A concentração sérica de Tg em meio ao tratamento é apresentada na Figura 22. Por meio dos cenários obtidos temos que a variação de Tg mostra-se associada ao grau de eficácia do RAI na eliminação tumoral, esse resultado corrobora o uso de níveis séricos de Tg enquanto marcador tumoral pós-tratamento com RAI (Filetti et al., 2019).



(a)



(b)

Figura 21: Evolução do número de células malignas conforme a atividade de RAI usada. Parâmetros usados conforme a Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,1} = 6 \times 10^8$, $N_{0,2} = 9 \times 10^8$, $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$ e $A_{0,3} = 7,4$ GBq.

Quando considerado $A_{0,3}$ e $N_{0,2}$, a concentração de T_g torna-se menor que 2 µg/L após 9 meses do início do tratamento, mantendo um decrescimento ininterrupto. O valor máximo alcançado pela Tg em caso de insucesso no tratamento depende dos parâmetros $p,\ d$, and K.

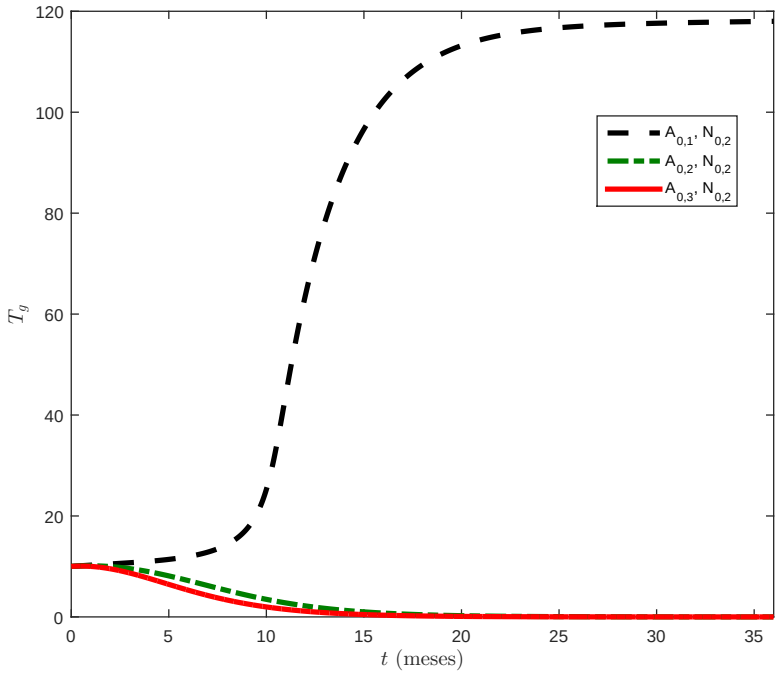


Figura 22: Concentração de Tg ao longo do tempo em pacientes com PTC submetidos a tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$, e $A_{0,3} = 7,4$ GBq, e $T_{g,0} = 10$ µg/L.

Na Figura 23 há a apresentação de distintos cenários sobre a concentração de IL-6 ao longo do tempo. Apesar da forte associação entre o tamanho da massa tumoral, representado pelo número de células tumorais, e a concentração de IL-6, o aumento da interleucina no cenário com $A_{0,3}$ e $N_{0,2}$ se aproxima daquele obtido usando $N_{0,3}$. Assim, dois fatos podem ser observados: o longo tempo em que os níveis de IL-6 podem permanecer alterados em pacientes com PTC submetidos ao RAI, e segundo, processos inflamatórios causados pelo iodo radioativo contribuem longamente para maiores níveis da IL-6. Com os parâmetros usados no modelo, o

valor máximo possível de ser alcançado pela IL-6 é de $\frac{\sigma + c}{m} \approx 23,1$ pg/mL, sendo que nas simulações realizadas a concentração máxima dessa interleucina é de, aproximadamente, 20 pg/mL.

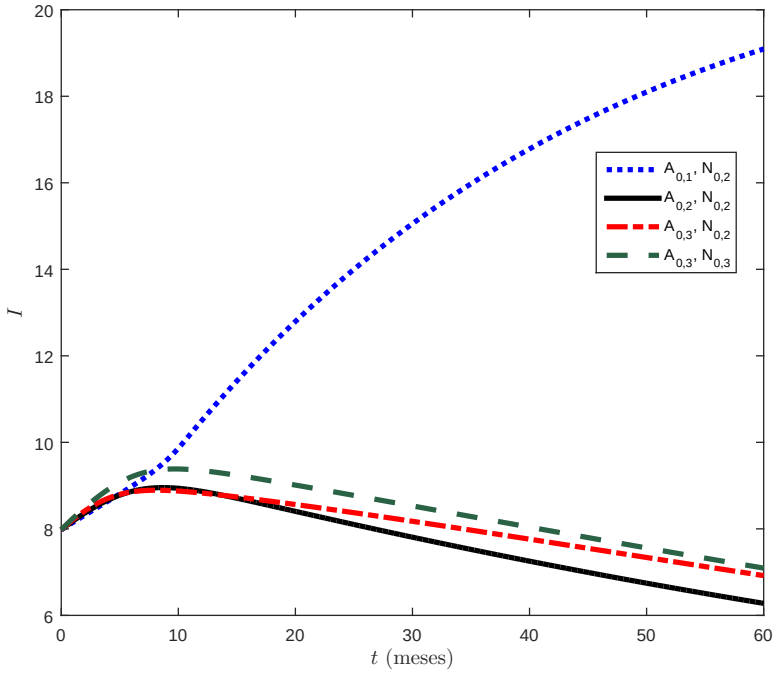


Figura 23: Concentração de IL-6 ao longo do tempo em pacients com PTC submetidos a tratamento com RAI. Os parâmetros usados estão indicados na Tabela 5. Condições iniciais: $N_{0,2} = 9 \times 10^8$ e $N_{0,3} = 1,12 \times 10^9$ células, $I_0 = 7,98$ pg/mL, and $A_{0,1} = 3,7$, $A_{0,2} = 5,55$, e $A_{0,3} = 7,4$ GBq.

Desse modo, os resultados obtidos por meio das simulações numéricas apresentam muitos cenários em que a associação entre a atividade usada de RAI e a eficácia do tratamento é bastante importante. Ao refletir o fenômeno em estudo, vemos que outros fatores podem ser usados na explicação dos cenários em que há falha no tratamento. Um exemplo é a concentração natural de importador de sódio (NIS) (sigla em inglês de *Sodium Iodide Symporter*), que é essencial para a captação de iodo pelas células da tireoide (Morais et al., 2018).

Alguns estudos sugerem o conhecimento da expressão do NIS pelas

células tumorais como um primeiro passo para decidir sobre o uso de RAI no tratamento, a possibilidade de verificar essa glicoproteína usando imagem molecular é uma das sugestões para o aumento na eficácia do tratamento dadas em Barbolosi et al. (2017). Assim, considerar fatores como esse é uma forma de ampliar a compreensão sobre os cenários propostos.

Os resultados mostrados nas Figuras 22 e 23 apresentam o comportamento esperado das concentrações séricas de IL-6 e Tg conforme o decaimento populacional tumoral. Nos casos em que ocorre a eliminação do tumor, o tempo total para que esse processo seja concluído varia de 12 a 40 meses, a depender dos parâmetros considerados e condições iniciais adotadas. Situações de recaída com o termo usado para o efeito Allee podem ser compreendidas a partir dos cenários verificados nas Figuras 21 e 23 quando considerados $A_{0,1}$ e $N_{0,2}$. Nesses casos, somente após sete meses de tratamento o número de células e a concentração da IL-6 evoluem para uma taxa de rápido crescimento.

5.5 Conclusões do capítulo

Considerando um modelo matemático formado de quatro equações diferenciais ordinárias, e a evolução de células tumorais remanescentes em pacientes com PTC tratados com RAI, avaliamos nesse trabalho processos como a eficiência do iodo ^{131}I em eliminar células tumorais e a influência da interleucina 6 no processo de proliferação tumoral. A partir das simulações, atividades suficientes de RAI foram verificadas para a erradicação do tumor, sendo também discutidos os tempos decorridos.

Os resultados obtidos corroboram a discussão de tratamentos com menores doses de modo a diminuir efeitos colaterais causados pela radiação empregada. Ao considerar a dinâmica populacional segundo o efeito Allee, defesas naturais e anti-tumorais como o sistema imune foram avaliadas. Os cenários apresentados mostraram uma combinação eficaz do tratamento com a resposta imune representada no termo Q. A partir dos parâmetros k e β, a influência da IL-6 no crescimento

tumoral foi considerada, em que menores níveis séricos dessa interleucina estiveram associados a melhores prognósticos, assim como os níveis de Tg.

Assim, o modelo proposto contribui para o estudo sobre a redução do RAI em tratamentos a pacientes com PTC, a importância do fortalecimento de defesas naturais no indivíduo para a eliminação tumoral e avalia cenários tendo a IL-6 como promotora do crescimento celular maligno.

6 TRATAMENTO AO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE REFRATÁRIO AO RAI

De acordo com Nikiforov (2004), evidências clínicas e patológicas sugerem que a progressão de carcinomas diferenciados da tireoide (DTC) (sigla em inglês de *Differentiated Thyroid Carcinoma*), de subtipos papilares bem diferenciados ou foliculares, para um estágio pouco diferenciado, e em seguida, câncer anaplásico, é um processo natural no desenvolvimento da malignidade. Além disso, PTCs portando mutações nos genes BRAF e RAS, e rearranjos RET/PTC são mais propensos a progredirem para os estágios pouco diferenciados. Essas alterações genéticas podem ativar a via de sinalização de MAPKs, responsáveis por regularem várias atividades celulares, e por isso, têm sido exploradas como alvos terapêuticos no tratamento ao câncer (Nikiforov, 2008).

Além do tradicional tratamento com radioiodo ^{131}I, outras opções terapêuticas ao PTC são necessárias quando as células perdem a capacidade de captar e concentrar iodo devido a pouca expressão de NIS, codificado pelo gene SLC5A5. Contudo, a sobrevida de pacientes, em geral, se correlaciona de modo inversamente proporcional à queda na captação do RAI (Lakshmanan et al., 2014). Segundo Tavares et al. (2018), tumores com maior expressão de agressividade, em estágio metastático ou com mutações BRAFV600E e RAS, apresentam baixa expressão de SLC5A5.

Dois exemplos de medicamentos usados devido a evolução do DTC para um estado progressivo na perda de sensibilidade ao RAI são o Sorafenib[8] e Lenvati-

[8]Medicamento desenvolvido e comercializado pela Bayer HealthCare e Onyx Pharmaceuticals (uma subsidiária da Amgen), sob o título de Nexavar.

nib[9]. Segundo Tirrò et al. (2019), esses medicamentos correspondem a terapias-alvo que atuam como inibidores de múltiplas tirosinas quinases, e visam principalmente, reduzir a proliferação celular tumoral com o bloqueio dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) (sigla em inglês de *Vascular Endothelial Growth Factor*). Ambos os medicamentos estão aprovados em vários países para o tratamento de pacientes com DTC refratários ao radioiodo ^{131}I (RAIR-DTC), como EUA e Brasil.

Em estudos randomizados, duplo-cego, de fase três[10], um e outro medicamento foram avaliados. O estudo sobre o Lenvatinib teve um total de 392 participantes, em que desses, 131 receberam placebo. A triagem apresentou vários resultados importantes, tais como: taxa de resposta ao tratamento de 64,8% e 1,5% usando Lenvatinib e placebo, respectivamente; progressão do câncer em 35,6% dos pacientes recebendo Lenvatinib contra 83,2% naqueles recebendo placebo durante o período de acompanhamento, sendo de aproximadamente 17 meses em ambos os casos; e finalmente, média de sobrevida livre de progressão do tumor de 18,3 meses no grupo com uso de Lenvatinib e de 3,6 meses no grupo de indivíduos usando placebo (Schlumberger et al., 2015).

Os resultados obtidos durante estudo sobre o Sorafenib, realizado com 417 pacientes (210 recebendo placebo), são similares aos obtidos com uso do Lenvatinib. Nesse caso, a duração média do tratamento foi de 10,6 meses para pacientes com uso do Sorafenib, e de 6,5 meses para aqueles recebendo placebo. A média de sobrevida livre de progressão tumoral em pacientes que usaram Sorafenib foi de 10,8 meses, e de 5,8 meses para o grupo com uso de placebo (Brose et al., 2014). Contudo, os dois medicamentos apresentaram diversos tipos de efeitos colaterais, sendo comum a ambos: hipertensão, fadiga e diarreia. A forma de uso dessas terapias-alvo é por via oral, com ingestão diária de uma a duas cápsulas.

Considerando que o sistema imune desempenha um papel central no

[9]Medicamento desenvolvido e comercializado pela Eisai, sob o título de Lenvima.

[10]Fase em que os estudos de triagem visam a coleta de informações sobre segurança e eficácia de um medicamento com o uso de diferentes grupos populacionais e dosagens, além da combinação do medicamento com outras drogas (ClinicalTrials, 2020).

desenvolvimento de metástases e recorrências em câncer, Gogali et al. (2012) examinaram o papel de linfócitos Tregs e células NK na disfunção do sistema imune em pacientes com PTC. Segundo o estudo, algumas células T efetoras são fortemente controladas por células Tregs que inibem a sua proliferação, bem como ataques do sistema imune ao tumor. Em pacientes com PTC, os autores verificaram que a infiltração de Tregs foi positivamente associada a estágios avançados na progressão tumoral, enquanto que células NK foram negativamente correlacionadas. A presença de macrófagos, mastócitos, células dendríticas, dentre outras, também tem sido alvo de estudos em DTCs (Tirrò et al., 2019).

A molécula regulatória imune conhecida como ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) (sigla em inglês de *Programmed Death-Ligand 1*), correlaciona-se ao PTC com um maior risco de metástase ou menor sobrevida livre da doença, e por isso é indicada tanto como marcador prognóstico do câncer, quanto da eficácia de imunoterapias contra tumores tireoidianos (Chowdhury et al., 2016; Kirtane & Roth, 2020). A PD-L1 bloqueia a resposta imune das células T ativadas ao ligar-se ao receptor PD-1, um *immune checkpoint* (ponto de verificação imune) expresso em células T e em outras, para modular sua ativação ou inibição (du Rusquec et al., 2019; Tirrò et al., 2019). O Pembrolizumab[11] é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G4 que visa impedir a ligação do PD-1 ao PD-L1, e assim, restaurar a resposta imune antitumoral das células.

A resposta antitumoral observada com o uso de terapias-alvo como Sorafenib ou Lenvatinib é limitada, no sentido de que o tumor sempre volta a progredir após algum tempo de tratamento (Mehnert et al., 2019). Vários estudos discutem a combinação entre terapias-alvo e imunoterapia como tratamento de RAIR-DTCs. Um exemplo são os ensaios clínicos em andamento para avaliação da combinação Lenvatinib e Pembrolizumab em pacientes com DTCs (NCT02973997, NCT02628067) (Naoum et al., 2018; Iyer et al., 2018; Tirrò et al., 2019; Filetti et al., 2019; Mehnert et al., 2019), e em outros cânceres (Kato et al., 2019; Makker et al., 2019). No caso

[11]Medicamento desenvolvido pela Merck e comercializado sob o título de Keytruda.

do Lenvatinib, Zhang et al. (2019) observaram que além desse medicamento ser eficaz em seu papel como antiangiogênico e supressor da proliferação tumoral, em casos de melanoma murino e câncer renal notou-se um aumento na infiltração de células NK no tumor associado à atividade terapêutica. Desse modo, o medicamento também exerceu uma modulação imune tumoral, tornando-o um agente complementar e eficaz com imunoterapias, no sentido de ampliar a infiltração tumoral e a ativação de células NK.

Desse modo, propomos nesse capítulo dois modelos matemáticos. O primeiro visa o estudo da eficácia do Lenvatinib no tratamento do DTC refratário ao RAI ^{131}I, no qual a ação do medicamento ocorre via redução da capacidade de suporte do tumor, inibição do crescimento tumoral, alteração da capacidade anti-imune e ativação de células NK. O segundo modelo acrescenta o efeito imunoterápico do Pembrolizumab na dinâmica pré-mencionada, o qual ao impedir a ligação do PD-L1 ao receptor PD-1, favorece a ativação de células T anti-tumorais.

6.1 Modelo com terapia-alvo

Considerando um tratamento com Lenvatinib administrado a pacientes com DTC refratário ao RAI ^{131}I, e denotando por E o efeito antineoplásico do medicamento, por A a sua concentração, por N o número de células malignas e por L o número de células NK, o seguinte modelo é proposto

$$\begin{cases} \dfrac{dE}{dt} &= -c\ln(2)E, \\ \dfrac{dA}{dt} &= A_0 - \delta A, \\ \dfrac{dN}{dt} &= rN\left(1 - \dfrac{N}{K(E,A)}\right) - \rho AN - \rho_1(A)LN, \\ \dfrac{dL}{dt} &= \sigma_0 + \sigma(A) - nL, \end{cases} \tag{25}$$

em que as funções $\rho_1, \sigma : \mathbb{R}^+ \longrightarrow \mathbb{R}^+$ e $K : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \longrightarrow \mathbb{R}^+$ são definidas, respectivamente, por

$$\rho_1(A) = \nu(1 - ke^{-\alpha A}), \quad \sigma(A) = \sigma_1(1 - e^{-\beta A}) \quad \text{e} \quad K(E, A) = K_0 e^{-E(t)A(t)}, \tag{26}$$

e o parâmetro k é tal que $0 < k < 1$. A função ρ_1 simula o aumento da capacidade imune anti-tumoral a partir do tratamento com Lenvatinib, como proposto em Zhang et al. (2019). Na ausência do tratamento, a expressão matemática usada pressupõe uma redução na resposta de defesa, com a função assumindo um valor mínimo de $\rho_1(0) = \nu(1 - k)$. A função σ descreve um aumento no número de células NK, mas somente na presença de tratamento. Ou seja, $\sigma(0) = 0$. Finalmente, a função K modela a redução da capacidade de suporte do tumor devido à ação antiangiogênica do Lenvatinib. Contudo, uma diminuição brusca nessa capacidade é observada apenas no início do tratamento, pois o efeito antineoplásico da droga apresenta decaimento exponencial ao longo do tempo devido a aquisição de diferentes mutações pelas células neoplásicas. Essa postulação será melhor explicada adiante. Os parâmetros do modelo são considerados não negativos e seguem descritos na Tabela 6. O conjunto de equações (25) apresenta os seguintes pontos de equilíbrio:

$$P_1 = \left(0, \frac{A_0}{\delta}, 0, \frac{\sigma_1\left(1 - e^{-\beta\frac{A_0}{\delta}}\right) + \sigma_0}{n}\right), \tag{27}$$

$$P_2 = \left(0, \frac{A_0}{\delta}, \hat{N}, \frac{\sigma_1\left(1 - e^{-\beta\frac{A_0}{\delta}}\right) + \sigma_0}{n}\right), \tag{28}$$

em que

$$\hat{N} = \frac{K_0}{nr\delta}\left(n\left(r\delta - A_0\rho\right) - \nu\delta\left(1 - ke^{-\alpha\frac{A_0}{\delta}}\right)\left(\sigma_1\left(1 - e^{-\beta\frac{A_0}{\delta}}\right) + \sigma_0\right)\right).$$

Tabela 6. Parâmetros e significados.

Parâmetro	Descrição
c	Taxa de decaimento do efeito antineoplásico do Lenvatinib
A_0	Dose diária recomendada e considerada de Lenvatinib
δ	Taxa de eliminação do fármaco Lenvatinib
r	Taxa de proliferação celular tumoral
K_0	Capacidade de suporte inicial do tumor
ρ	Taxa de eficácia da droga em eliminar células tumorais
ν	Taxa de eliminação de células tumorais devido ação anti-imune
k	Coeficiente de redução do efeito anti-tumoral imune em DTCs
α	Coeficiente do aumento de reação imune devido o Lenvatinib
σ_0	Coeficiente de influxo natural de células imunes ao sítio tumoral
σ_1	Taxa limite de ativação de células imunes devido ação terapêutica
β	Taxa de ativação de células NK pelo Lenvatinib
n	Taxa de mortalidade natural de células imunes

6.1.1 Análise de estabilidade local e parâmetros

A partir da matriz Jacobiana associada ao sistema de equações e avaliada nos pontos de equilíbrio, obtemos, respectivamente, os seguintes conjuntos de autovalores associados aos pontos P_1 e P_2:

1. $\lambda_{P1} = \left(-n, -\delta, -c\ln(2), \frac{r}{K_0}\hat{N}\right)$ e
2. $\lambda_{P2} = \left(-n, -\delta, -c\ln(2), -\frac{r}{K_0}\hat{N}\right)$.

Ao considerar a relação $\rho > r\left(A_0/\delta\right)^{-1}$, notamos que esta é uma condição relacionada à eficácia da droga e suficiente para que P_1 seja localmente assintoticamente estável. Contudo, para que P_2 tenha sentido físico e seja o único atrator

estável, é necessário que se tenha $\hat{N} > 0$. Nesse caso, a estabilidade do ponto de equilíbrio P_2 não depende unicamente do parâmetro ρ, mas também daqueles associados à capacidade de reação do sistema imune, em termos de células tumorais infiltrantes e ao número de células NK ativadas, L.

O Lenvatinib é um medicamento com capacidade verificada de provocar maior tempo de sobrevida livre da progressão de tumores em RAIR-DTCs. Sua ação consiste em reduzir e controlar a população células malignas, bem como de potencializar o sistema imune contra a neoplasia, contudo, tem efeito limitado (Schlumberger et al., 2015; Zhang et al., 2019). Apresentamos a seguir, dados sobre os parâmetros em vista de simulações computacionais com o modelo (25). O conjunto de valores atribuídos e as unidades de cada parâmetro estão descritos na Tabela 7, a qual também apresenta as referências usadas, quando encontradas.

Sobre os valores supostos a alguns parâmetros, para c foi considerado uma meia vida efetiva do efeito terapêutico antiangiogênico de 100 dias. Esse valor foi assumido com base nos dados temporais sobre respostas parciais ou períodos de doença estável publicados em estudos sobre a eficácia do Lenvatinib (Schlumberger et al., 2015). Além disso, levando-se em conta a concentração do medicamento durante o tratamento, na Figura 24 é apresentado um gráfico para a função K, em que podemos observar o evento de recuperação da capacidade suporte ao longo do tempo, em dias. Com o valor escolhido para $E(0) = 0,1$, a capacidade de suporte tumoral sofre uma redução inicial em seu tamanho de, aproximadamente, 10%, sendo portanto considerada uma ação antiangiogênica limitada do medicamento.

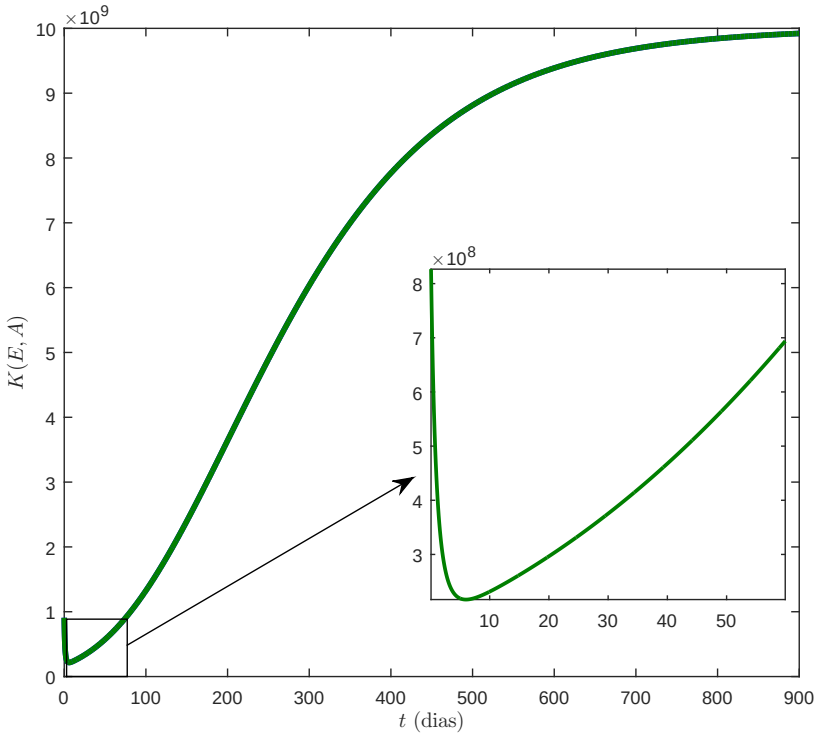


Figura 24: Evolução da capacidade suporte do tumor em pacientes RAIR-DTC em tratamento com Lenvatinib. Parâmetros extraídos da Tabela 7 e condição inicial $E(0) = 0{,}1$.

Na Tabela 7, ao parâmetro r é atribuído um tempo de duplicação tumoral estimado em Barbolosi et al. (2017), observado em pacientes com PTC metastático quando não responsivos ao tratamento com RAI ^{131}I. Para o parâmetro ρ é considerado o valor de 10^{-3}, sendo que, nas simulações um outro valor também fora usado: 0,0012. Tais escolhas se devem a dois fatores: os parâmetros ρ e ν são os principais usados nas simulações para a obtenção de cenários com distintos graus de eficácia no tratamento, e além disso, com os valores atribuídos aos parâmetros, ρ sempre ficou abaixo de certo limiar para que P_2 fosse localmente assintoticamente estável. Ao parâmetro ν também foi atribuído outro valor nas simulações: 6×10^{-10}, com o objetivo de se obter cenários com distintos graus de atividade anti-tumoral devido ao sistema imune.

Tabela 7. Parâmetros com valores, unidades e referências. A unidade de tempo considerada é dia.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
c	10^{-2}	t^{-1}	valor suposto
A_0	24	mg$\times t^{-1}$	Schlumberger et al. (2015)
δ	0,5939	t^{-1}	Eisai (2020)
r	0,0707	t^{-1}	Barbolosi et al. (2017)
K_0	10^{10}	células	Wilkie & Hahnfeldt (2013a)
ρ	10^{-3}	$(mg\times t)^{-1}$	valor suposto
ν	4×10^{-10}	$(células\times t)^{-1}$	valor suposto
k	0,8	—	valor suposto
α	10^{-2}	mg^{-1}	valor suposto
σ_0	3×10^5	células$\times t^{-1}$	Rodrigues et al. (2019)
σ_1	6×10^5	células$\times t^{-1}$	valor suposto
β	3×10^{-3}	—	valor suposto
n	10^{-2}	t^{-1}	valor suposto

O parâmetro k corrobora para garantir a existência de alguma resposta imune contra o tumor na ausência de tratamento. O parâmetro α está associado ao aumento de células NK infiltrantes no tumor, e com isso, um fortalecimento da resposta imune anti-tumoral. Na ausência de tratamento, supomos que $\rho_1(0) = 0,2\nu$, caso contrário, e usando $\alpha = 0,01$, temos que a função $\rho(A)$ tem o valor limite de $0,464\nu$, o que é um valor aceitável, haja vista que a ação anti-imune deve apresentar resultados mais eficientes com a combinação do Lenvatinib com imunoterápicos (Kirtane & Roth, 2020).

O parâmetro σ_1 representa a taxa de ativação constante de novas células NK devido uma ação indireta do Lenvatinib, como reportado em Zhang et al. (2019). O total de células ativadas desse modo representa o acréscimo de, aproximadamente, 7×10^4 células no número esperado apenas com a resposta natural do

paciente frente ao tumor, σ_0. Notando que a taxa constante σ_1 é afetada positivamente pelo tratamento com a terapia-alvo, e que a concentração do Lenvatinib deve se estabilizar em 40 mg ao longo do tempo, o valor de 3×10^{-3} foi escolhido para β de modo que o valor limite da soma dos termos $\sigma_0 + \sigma(A)$ fosse $3,7 \times 10^5$ células. Um valor bem superior a esse será obtido quando ocorrer a introdução de imunoterapia combinada ao Lenvatinib, como será visto adiante.

Na próxima seção, propomos a inclusão de uma nova variável, P, no modelo (25), referente à concentração do imunoterápico Pembrolizumab. O uso desse medicamento visa contribuir para a ativação de linfócitos T anti-tumorais ao impedir a ligação da proteína PD-L1 ao seu receptor PD-1.

6.2 Modelo com terapia alvo e imunoterapia

Considerando um tratamento combinado de Lenvatinib com Pembrolizumab em pacientes com DTC refratário ao RAI, e denotando por E o efeito anti-neoplásico do primeiro medicamento, por A a sua concentração, por N o número de células malignas, por L o número de células NK somado aos linfócitos T, e por P a concentração do imunoterápico, o seguinte modelo é proposto

$$\begin{cases} \dfrac{dE}{dt} &= -c\ln(2)E, \\ \dfrac{dA}{dt} &= A_0 - \delta A, \\ \dfrac{dN}{dt} &= rN\left(1 - \dfrac{N}{K(E,A)}\right) - \rho AN - \rho_1(A)LN, \\ \dfrac{dL}{dt} &= \sigma_0 + \sigma_2(A,P) - nL, \\ \dfrac{dP}{dt} &= P_0 - \varepsilon P, \end{cases} \tag{29}$$

em que a função $\sigma_2 : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \longrightarrow \mathbb{R}^+$ é definida por

$$\sigma_2(A, P) = \sigma_1(1 - e^{-\beta A - \gamma P}). \tag{30}$$

Os parâmetros acrescidos nesse modelo, ε e γ, são considerados não negativos e estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros e significados.

Parâmetro	Descrição
P_0	Dose terapêutica indicada e considerada de Pembrolizumab
ε	Taxa de eliminação do fármaco Pembrolizumab
γ	Taxa de ativação de linfócitos T pelo Pembrolizumab

Antes de discutirmos a estabilidade do modelo (29), é importante notar que diferentemente da variável A, que representa a concentração do medicamento Lenvatinib recebido diariamente, o Pembrolizumab, representado como P, é um medicamento cuja administração nos pacientes ocorre a cada duas ou três semanas, e tem meia vida de eliminação de, aproximadamente, 27,3 dias (du Rusquec et al., 2019; Mehnert et al., 2019; Ahamadi et al., 2017). Os dados reportados em Mehnert et al. (2019) aludem a um estudo realizado com 22 pacientes com câncer avançado na tireoide, tratados com Pembrolizumab (10 mg/kg), a cada 2 semanas, por um período menor ou igual a 24 meses, ou até que se confirmasse progressão tumoral ou toxidade intolerável. Além disso, o estado estacionário da concentração desse medicamento ocorre a partir de 126 dias (Centanni et al., 2019).

6.2.1 Análise de estabilidade local e parâmetros

Para análise da estabilidade do modelo (29), consideraremos que $P(t)$ é uma função contínua, e que P_0 representa uma quantidade constante do medicamento

administrada ao paciente durante o período em estudo. Os pontos de equilíbrio são:

$$P_1 = \left(0, \frac{A_0}{\delta}, 0, \frac{\sigma_1\left(1 - e^{-\beta\frac{A_0}{\delta} - \gamma\frac{P_0}{\varepsilon}}\right) + \sigma_0}{n}, \frac{P_0}{\varepsilon}\right), \tag{31}$$

$$P_2 = \left(0, \frac{A_0}{\delta}, \tilde{N}, \frac{\sigma_1\left(1 - e^{-\beta\frac{A_0}{\delta} - \gamma\frac{P_0}{\varepsilon}}\right) + \sigma_0}{n}, \frac{P_0}{\varepsilon}\right), \tag{32}$$

em que

$$\tilde{N} = \frac{K_0}{nr\delta}\left(n\left(r\delta - A_0\rho\right) - \nu\delta\left(1 - ke^{-\alpha\frac{A_0}{\delta}}\right)\left(\sigma_1\left(1 - e^{-\beta\frac{A_0}{\delta} - \frac{\gamma P_0}{\varepsilon}}\right) + \sigma_0\right)\right).$$

Os autovalores associados a cada ponto de equilíbrio são dados por

1. $\lambda_{P1} = \left(-n, -\varepsilon, -\delta, -c\ln(2), \frac{r}{K_0}\tilde{N}\right)$,
2. $\lambda_{P2} = \left(-n, -\varepsilon, -\delta, -c\ln(2), -\frac{r}{K_0}\tilde{N}\right)$.

O ponto de equilíbrio P_2 é localmente assintoticamente estável se $\tilde{N} > 0$, o que implica termos uma combinação de parâmetros favorável à população celular tumoral. Em termos da modelagem do fenômeno, apenas a situação com P_2 sendo um ponto atrator estável tem conotação com resultados biológicos relevantes, pois a combinação dos medicamentos considerados, bem como seu uso individual, apenas aumenta o tempo de sobrevida livre da progressão da doença em pacientes (Schlumberger et al., 2015).

Para as simulações computacionais, os valores considerados dos parâmetros acrescidos no modelo (29) são apresentados na Tabela 9. O parâmetro ε é calculado a partir da meia vida estimada em Ahamadi et al. (2017), por meio da equação $\varepsilon = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$. Os parâmetros β e γ orientam um incremento constante de células NK e linfócitos T num valor total de, aproximadamente, 6×10^5 células. Esse valor significa que o número total de células ativadas diariamente a partir da combinação de medicamentos é, aproximadamente, o triplo do que é obtido na ausência de

tratamento. Os sistemas de EDO são resolvidos usando o método de Runge-Kutta de quarta ordem, com passo de tempo $h = 0,01$.

Tabela 9. Parâmetros com valores, unidades e referências. A unidade considerada à variável t é dia.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
P_0	200	mg	Ahamadi et al. (2017)
ε	0,0254	t^{-1}	Mehnert et al. (2019)
γ	1	—	valor suposto

6.3 Resultados e discussão

Nesta seção, discutimos os principais cenários obtidos via modelagem com simulações numéricas considerando as seguintes situações: pacientes com DTC refratário a radioiodo ^{131}I em estágio metastático, tratados apenas com Lenvatinib, ou considerando a combinação Lenvatinib e Pembrolizumab, simultaneamente. Os efeitos dessas abordagens terapêuticas consistem em bloquear o desenvolvimento de angiogênese, representado na função K, reduzir a taxa de crescimento tumoral, expresso em ρAN, e fortalecer atividades anti-tumorais pelo sistema imune com a ativação de linfócitos T ou células NK, e sua maior infiltração em tumores, denotadas nas funções σ_1 ou σ_2, e ρ_1, respectivamente. A combinação do Lenvatinib com o Pembrolizumab visa propor uma maior atividade de linfócitos T frente ao tumor, promovendo a eliminação de células tumorais.

Antes de simular a evolução das células tumorais ou imunes, apresentamos na Figura 25 a concentração sérica do Lenvatinib ao longo do tempo. Nessa figura temos a curva com o acúmulo esperado do Lenvatinib ao longo do tratamento, com concentração sérica limite de, aproximadamente, $A_0/\delta = 40,4$ mg. O Pembrolizumab é administrado a cada 3 semanas com dose de 2mg/kg, como indicado em Ahamadi et al. (2017). A evolução da concentração sérica do fármaco ocorre de forma oscilatória, ver Figura 26.

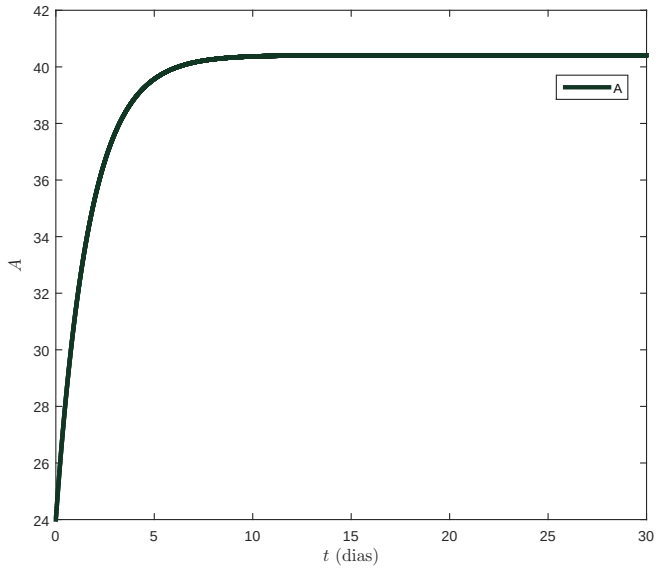


Figura 25: Concentração sérica do Lenvatinib ao longo do tempo seguindo uma administração constante de 24 mg ao dia. Parâmetros extraídos da Tabela 7. Condição inicial: $E(0) = 0{,}1$, $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1{,}12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células.

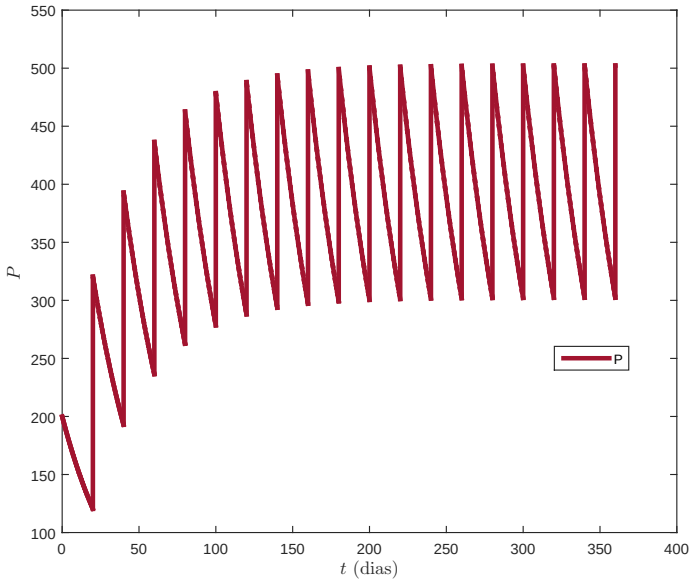


Figura 26: Evolução da concentração sérica de Pembrolizumab ao longo do tratamento. Parâmetros extraídos da Tabela 7. Condição inicial: $E(0) = 0{,}1$, $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1{,}12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg.

O desenvolvimento e o tempo para estabilização desse medicamento estão de acordo com o apresentado em Centanni et al. (2019).

O influxo natural de células imunes NK ou linfócitos T ao local de interação com o tumor é considerado nas simulações com o valor de 3×10^5 células (Rodrigues et al., 2019). O uso do Lenvatinib faz com que células NK sejam ativadas, e o aumento celular correspondente ao uso desse medicamento é visto na Figura 27, curva $L(A)$. Combinando o tratamento com o Pembrolizumab temos a ocorrência do bloqueio PD-L1 e PD-1 e, consequentemente, a redução da inibição do sistema imune pelo tumor. Com isso, ao reconhecerem os antígenos expressos nas células tumorais, as células T são novamente capazes de eliminá-las.

As curvas de aumento no número de células imunes, $L(A)$ e $L(A, P)$, devem ser entendidas da seguinte forma. O número inicial de células imunes é suposto em $L(0) = 10^6$ células. Sem o tratamento com Lenvatinib o crescimento nessa população alcança um pico de 3×10^7 células, com a introdução do medicamento esse pico passa a ser de, aproximadamente, $3{,}7 \times 10^7$ células. Esse aumento pouco significativo reflete a visão de que o fortalecimento do sistema imune observado em experimentos se trata de um efeito positivo, porém, do tipo colateral, ou seja, esse fenômeno não faz parte das ações esperadas diretamente pelo medicamento.

A curva $L(A, P)$ representa o crescimento no número de células imunes anti-tumorais em termos de células NK e linfócitos T. Com o acréscimo do Pembrolizumab, há um valor máximo de 9×10^7 células, o que significa, portanto, o triplo das células imunes comparado à situação do paciente sem nenhum tratamento. Esse imunoterápico leva à diminuição da capacidade de evasão da resposta imune pelo tumor, o qual passa a sofrer ataques com o aumento de linfócitos T. Contudo, na prática clínica, essa abordagem tem sugerido um efeito terapêutico limitado. Em Mehnert et al. (2019), por exemplo, em pacientes que apresentaram resposta parcial ao tratamento, a duração da resposta variou de 8 a 20 meses.

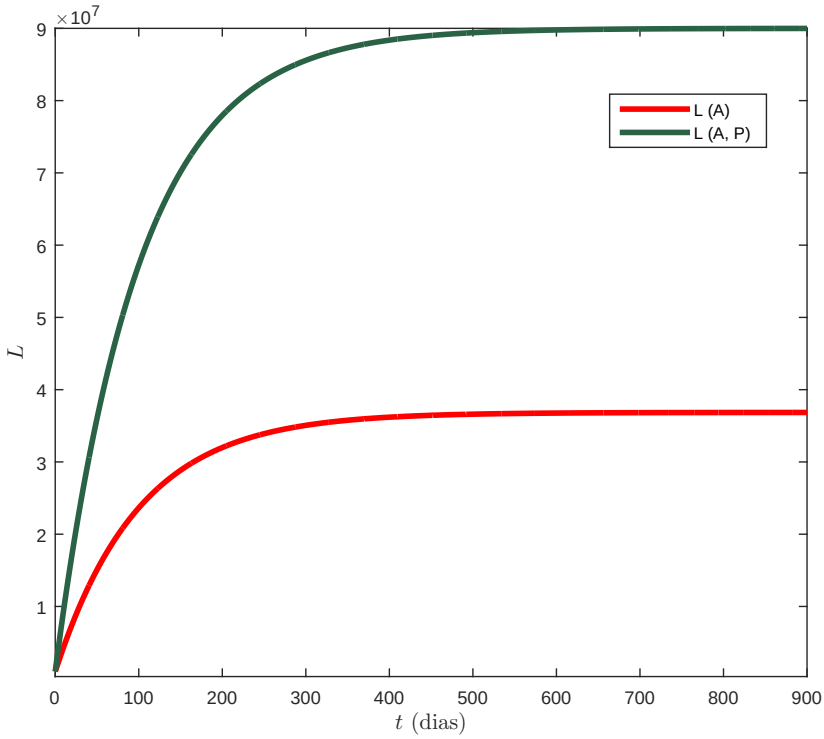


Figura 27: Evolução da população de células imunes NK mais linfócitos T durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $L(A)$; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $L(A, P)$. Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9. Condições iniciais: $E(0) = 0,1$, $A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg.

Na Figura 28, apresentamos a evolução da população tumoral com diferentes tipos de tratamentos: apenas usando Lenvatinib, e considerando a combinação deste medicamento com o Pembrolizumab. Além disso, cenários com distintos graus de eliminação tumoral são considerados a partir do parâmetro ρ, o qual representa o efeito negativo do Lenvatinib sobre a população tumoral. Nas simulações, embora a queda inicial no número de células malignas seja semelhante em todas as situações, a revitalização do tumor, em termos de crescimento populacional, difere tanto pela introdução do Pembrolizumab, quanto pela maior capacidade de eliminação tumoral, que na modelagem é associada ao termo ρ. Numa comparação, o efeito causado pela entrada do Pembrolizumab no tratamento tem alto valor terapêutico, e equivale ao caso em que a resposta ao Lenvatinib é do tipo parcial.

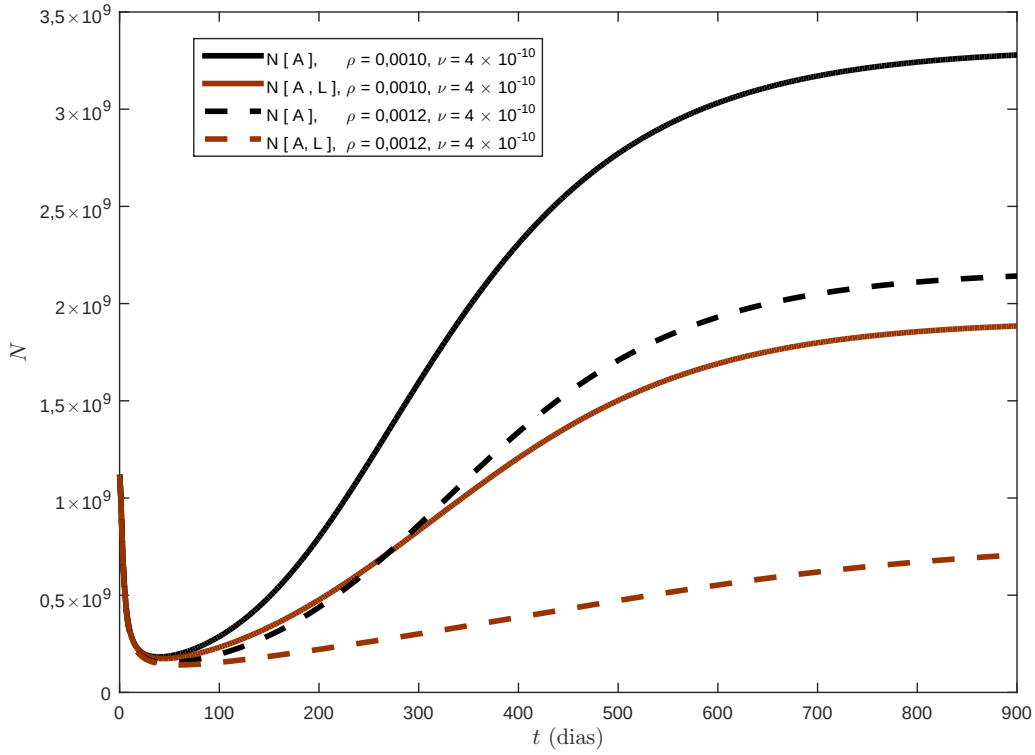


Figura 28: Evolução da população de células malignas durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $N[A]$; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $N[A, P]$. Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9, com exceção do parâmetro ρ, que recebeu um segundo valor, igual a $0,0012$. Condições iniciais: $E(0) = 0,1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg.

Considerando uma variação também aplicada à capacidade imune antitumoral, ν, temos na Figura 29 distintos resultados no número de células malignas devido a interação dessas com as células de defesa. Neste caso, a queda inicial na população tumoral é similar a resultados anteriores, contudo, os efeitos negativos são bem maiores ao longo do tempo. No cenário obtido com a introdução do Pembrolizumab e parâmetros $\rho = 0,0012$ e $\nu = 6 \times 10^{-10}$, é observado um decrescimento em N ao longo de todo o período considerado. Nesse caso, após um longo período o paciente estará livre do tumor, embora essa situação não tenha sido observada nos resultados em pacintes, como em Schlumberger et al. (2015).

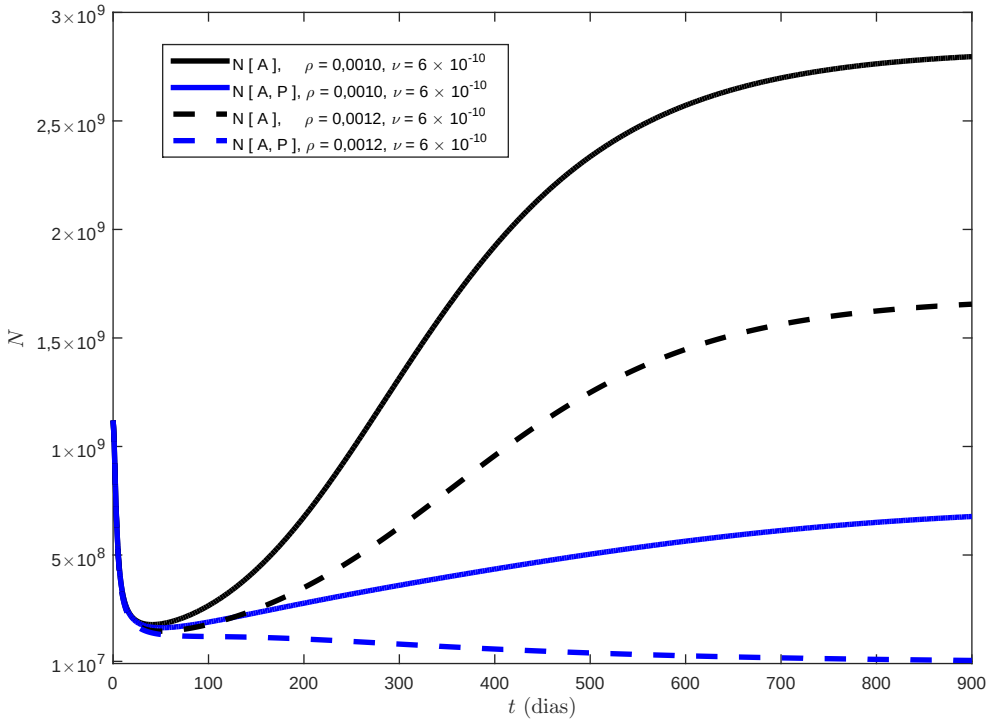


Figura 29: Evolução da população de células malignas durante os seguintes tratamentos: Lenvatinib, curva $N[A]$; e Lenvatinib mais Pembrolizumab, curva $N[A, P]$. Parâmetros extraídos das Tabelas 7 e 9, com exceção dos parâmetros ρ e ν, que também receberam os valores de 0,0010 e 6×10^{-10}, respectivamente. Condição inicial: $E(0) = 0,1, A(0) = 24$ mg, $N(0) = 1,12 \times 10^9$ células, $L(0) = 10^6$ células e $P(0) = 200$ mg.

O Lenvatinib e o Sorafenib, conhecidos como múltiplos inibidores de quinase (MKI) (sigla em inglês de *Multiple Kinase Inhibitors*), são medicamentos aprovados para diferentes tipos de malignidades (Roskoski, 2019). Isso ocorre, principalmente, pela atuação desses medicamentos como antiangiogênicos. O estudo observacional de Pitoia (2014) investigou a eficácia do Sorafenib no carcinoma de tireoide metastático progressivo e refratário à radioiodoterapia. Nesse estudo, oito pacientes receberam 400 mg do medicamento diariamente até que se verificasse a progressão da doença ou ocorresse toxidade inaceitável. Desses, um paciente apresentou resposta parcial, com regressão tumoral de 35% após seis meses de tratamento; e cinco pacientes mantiveram a doença estável. No artigo de revisão de Pitoia & Jer-

kovich (2016), os autores ressaltam que o desenvolvimento de resistência após um ou dois anos de tratamento é algo esperado em pacientes que apresentaram resposta parcial ou doença estável, e sugerem o uso de MKIs de modo subsequente, propondo inclusive, o uso do Lenvatinib após tratamento com Sorafenib.

Várias opções de tratamentos a RAIR-DTCs são discutidas em Filetti et al. (2019), o qual também destaca o fraco desempenho de alguns tratamentos convencionais nesses casos, como por exemplo, a administração de quimioterapia via Doxorubicina, sendo um tratamento recomendado apenas quando MKIs não são indicados. Khan et al. (2020) ao abordarem o uso do Lenvatinib em câncer de tireoide anaplásico, investigaram que mecanismos de resistência seriam ativados pelo tumor para sobrevivência e escape frente à terapia. Segundo o estudo, análises de RNA-seq mostraram que o tratamento prolongado com Lenvatinib provocou alterações em várias vias celulares e oncogenes. Num estudo envolvendo 94 pacientes sobre a eficácia e segurança do Lenvatinib como tratamento para RAIR-DTCs, Locati et al. (2019) observaram resultados como resposta parcial ou doença estável em apenas 36% e 41% dos indivíduos, respectivamente.

Os resultados apresentados nesta tese concordam com os trabalhos citados, e mostram que ambos os modelos (25) e (29) são eficazes em simular a dinâmica de várias ações desencadeadas pelas terapias em estudo. O efeito antiangiogênico causado pelo Lenvatinib é modelado pela função capacidade de suporte do tumor, K, a qual apresenta um decaimento de início mas depois volta a crescer. Esse comportamento inicial busca reproduzir a ação do medicamento, que ao bloquear fatores como VEGF ou VEGF receptor provoca a apoptose de células endoteliais e a diminuição dos diâmetros vasculares (Rodia et al., 2019). Contudo, como o tratamento tem efeito limitado, é suposto que o tumor desenvolve novas alterações moleculares, re-expandindo sua capacidade suporte e reativando seu processo de crescimento tumoral (Khan et al., 2020). A atuação do Lenvatinib enquanto inibidor dos fatores de crescimento de fibroblasto (FGF) (sigla em inglês de *Fibroblast Growth Factor*) e de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (sigla em inglês de

Platelet-Derived Growth Factor), envolvidos nos processo de crescimento e divisão celular, é representada por meio do termo ρAN.

As atividades do Lenvatinib e do Pembrolizumab em ativar células imunes são representadas a partir das funções ρ_1, σ_1 e σ_2. De modo geral, as simulações sobre a evolução tumoral apresentam cenários de resposta parcial, com pequena redução observada na massa tumoral, ou de doença estável, no qual o crescimento tumoral ocorre muito lentamente. Por meio de cada parâmetro, diversas interações ou atividades podem ser compreendidas em termos de influência no fenômeno. O termo que representa a eficácia do Lenvatinib contra o crescimento tumoral, ρ, e a taxa de eliminação de células malignas mediante a ação imune, potencializada por ambos os medicamentos, sofreram variações durante as simulações. A ideia de não fixar parâmetros apenas nesses casos deve-se ao fato desses representarem mais diretamente a ação dos medicamentos nos indivíduos. Portanto, considerando períodos de tratamento similar aos observados em estudos, e repetindo dosagens e modos terapêuticos conforme terapias reais, os resultados desta modelagem buscam ampliar a capacidade de debates sobre terapias-alvo e imnunoterápicos aplicados a RAIR-DTCs.

6.4 Conclusões do capítulo

Propomos neste estudo dois modelos de equações diferenciais ordinárias com o objetivo de modelar terapias aplicadas a pacientes com RAIR-DTC, tratados com Lenvatinib, apenas, ou terapia combinada e simultânea com Pembrolizumab. A partir dos modelos, os seguintes fenômenos foram observados: eficácia dos medicamentos em provocar resposta parcial ou doença estável, e aumento da resposta ao tratamento devido a combinação de terapias. Os parâmetros relacionados à ação dos medicamentos foram analisados, sendo que alguns ao sofrerem variações deram origem a cenários com diferentes respostas ao tratamento. Das possíveis estabilidades locais, P_1 ou P_2, um cenário no qual há a eliminação do tumor foi obtido via simulações, o que ressalta o cuidado com o uso de parâmetros adequados à biologia tumoral, mas também indica os fatores mais relevantes para a redução do tumor.

Desse modo, o estudo amplia e agrega novos resultados para discussões acerca de MKIs no tratamento a RAIR-DTCs e ressalta a importância de terapias combinadas, como terapias-alvo e imunoterápicos para a obtenção de melhores prognósticos.

7 CONCLUSÃO GERAL

Alguns modelos matemáticos foram considerados nesta tese para o estudo da dinâmica tumoral. A primeira abordagem considerou a dormência do câncer, mais especificamente, dormência da massa tumoral do tipo imunológica. A teoria do cálculo fracionário foi a estrutura usada nessa investigação, sendo consideradas as derivadas fracionárias segundo a definição de Caputo e de Grünwald-Letnikov. Dois modelos matemáticos foram propostos, sendo versões adaptadas de modelos de ordem inteira. O estudo consistiu na abordagem de duas questões: estabilidade dos modelos considerados fracionários, e comparação dos resultados obtidos com as diferentes metodologias. O uso de valores para a ordem da derivada menores que 1 implicou no desafio de se encontrar interpretações biológicas compatíveis às soluções obtidas. A associação de menores valores à ordem da derivada com a eficácia do sistema imune foi a principal relação observada, em que crescimento tumoral e leucemia mieloide aguda foram os temas de estudo.

A continuidade desse estudo, no sentido de ampliar ou esclarecer os resultados encontrados, pode ser realizada de diversos modos. Como o uso de derivadas fracionárias de diferentes ordens para cada equação do modelo e a inclusão de processos terapêuticos, tais como terapia-alvo ou imunoterapia, dentre outros.

Uma revisão sistemática foi o segundo assunto abordado, a qual reuniu estudos com modelos matemáticos sobre tumores e câncer de tireoide. Sete artigos foram avaliados criticamente nos seguintes aspectos: metodologia empregada, assunto tratado, variáveis usadas e contribuição à área da saúde. Os modelos encontrados abordaram temas como o desenvolvimento e detecção de tumores, tratamentos e recorrência do câncer de tireoide. Ao discutir as principais metodologias usadas e

resultados obtidos, essa revisão contribui para o desenvolvimento de modelos matemáticos, como os apresentados a seguir.

Para estudo do tratamento com RAI a pacientes com PTC, um modelo de EDO com efeito Allee foi proposto. Além do RAI, o número de células tumorais e as concentrações séricas de IL-6 e Tg foram consideradas. A dinâmica populacional com efeito Allee foi usada com o objetivo de representar uma eficácia suficiente do RAI que aliada ao sistema imune fosse capaz de promover a eliminação tumoral. Também se verificou a capacidade do modelo em simular casos de pacientes tireoidectomizados e agrupados como de baixo risco de recidiva, em que a eliminação tumoral ocorreu sem o uso de algum tratamento complementar. O parâmetro da atividade de RAI usada no tratamento recebeu valores com base em diferentes condições clínicas, e cenários com doses mínimas de radioiodo porém resultantes em sucesso no tratamento foram obtidos. A citocina IL-6 foi avaliada enquanto promotora do crescimento tumoral, sendo verificada a associação de menores níveis desta interleucina a melhores prognósgticos de pacientes. Mutações genéticas também foram incluídas como elementos para a compreensão dos resultados obtidos, como a associação do gene NIS à captação do iodo pelas células tumorais foliculares da tireoide durante o tratamento.

A continuidade deste trabalho poderia ocorrer a partir de parcerias com centros médicos, a fim de se obter um banco de dados de pacientes sob condições similares às consideradas no estudo. Com isso, os parâmetros aos quais foram atribuídos valores supostos poderiam ser calibrados por meio de informações específicas de grupos populacionais e atividades de RAI aplicadas. Essa ação tornaria o modelo sempre vez mais aplicável a situações reais, permitindo-o compor estudos clínicos acerca de novas formas e métodos de tratamento.

Dois modelos de EDOs sobre DTCs refratários a RAI são apresentados no último estudo. O primeiro modelo considera uma terapia-alvo com Lenvatinib, enquanto no segundo há a ampliação do tratamento via combinação do Lenvatinib com o imunoterápico Pembrolizumab. Além dos tratamentos, o número de células

tumorais e o de células imunes, como os linfócitos T e células NK, são as principais variáveis consideradas. As soluções em ambos os casos apresentam cenários do tipo doença estável ou resposta parcial, em que maiores períodos de não progressão tumoral foram observados nos casos de terapia combinada. Nas simulações, diferentes valores foram considerados aos parâmetros relacionados à eficácia dos medicamentos e eficiência do sistema imune em eliminar células tumorais. Com isso, diversos cenários de respostas aos tratamentos foram obtidos, possibilitando-nos inferir condições para maiores períodos de sobrevida livre de progressão tumoral. Contudo, devido o escopo restrito adotado à modelagem, aspectos relacionados a efeitos colaterais não foram considerados.

Um meio de continuar esse estudo é realizar uma análise de sensibilidade dos parâmetros em relação à uma quantidade de interesse, como carga tumoral e outras. Pois deste modo, a calibração e a validação do modelo tornaria os resultados ainda mais precisos e relacionáveis a dados clínicos sobre o tema de estudo.

Assim, os modelos matemáticos elencados abordaram fenômenos de grande interesse pela medicina, com a apresentação de resultados sobre a influência do sistema imune e distintos tratamentos ao câncer.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. 535p.

ABDUVALIEV, A.; SAYDALIEVA, M.; HIDIROVA, M.; GILDIEVA, M. Mathematical modeling of the thyroid regulatory mechanisms. **American Journal of Medical Sciences and Medicine**, v.3, n.3, p.28–32, 2015.

AGUILAR, J. F. G.; GARCÍA, J. R.; ALVARADO, J. B.; GUÍA, M. Mathematical modelling of the mass-spring-damper system-a fractional calculus approach. **Acta Universitaria**, v.22, n.5, p.5–11, 2012.

AGUIRRE-GHISO, J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. **Nature Reviews Cancer**, v.7, p.834–846, 2007.

AHAMADI, M.; FRESHWATER, T.; PROHN, M.; LI, C.; DE ALWIS, D.; DE GREEF, R.; ELASSAISS-SCHAAP, J.; KONDIC, A.; STONE, J. Model-based characterization of the pharmacokinetics of pembrolizumab: a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody in advanced solid tumors. **CPT Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v.6, n.1, p.49–57, 2017.

AHMED, E.; EL-SAYED, A. M. A.; EL-SAKA, H. A. A. Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator–prey and rabies models. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.325, n.1, p.542–553, 2006a.

AHMED, E.; EL-SAYED, A. M. A.; EL-SAKA, H. A. A. On some Routh–Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rössler, Chua and Chen systems. **Physics Letters A**, v.358, n.1, p.1–4, 2006b.

AHMED, E.; HASHIS, A. H.; RIHAN, F. A. On fractional order cancer model. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.3, n.2, p.1–6, 2012.

ALMEIDA, J. R. C.; PEDROSA, N. L.; LEITE, J. B.; FLEMING, T. R. P.; CARVALHO, V. H.; CARDOSO, A. A. A. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, p.305–316, 2007.

ALMOG, N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. **Cancer Letters**, v.294, n.3, p.139–146, 2010.

ALMOG, N. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant micro–tumors. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L., (Ed.), **Systems Biology of Tumor Dormancy**, Springer: New York, 2013.

ALTROCK, P.; LIU, L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. **Nature Reviews Cancer**, v.15, p.730–745, 2015.

ARAFA, A. A. M.; HANAFY, I. M.; GOUDA, M. I. Stability analysis of fractional order HIV infection of CD4 $^{+}$T cells with numerical solutions. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.7, n.1, p.36–45, 2016.

ARAFA, A. A. M.; RIDA, S. Z.; KHALIL, M. Fractional modeling dynamics of HIV and CD4 $^{+}$T-cells during primary infection. **Nonlinear Biomedical Physics**, v.6, n.1, 2012.

ARSHAD, S.; BALEANU, D.; HUANG, J.; TANG, Y.; QURASHI, M. M. A. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. **Advances in Mechanical Engineering**, v.8, n.7, p.1–13, 2016.

ARSHAD, S.; SOHAIL, A.; JAVED, S. Dynamical study of fractional order tumor model. **International Journal of Computational Methods**, v.12, n.5, p.1–12, 2015.

BARBOLOSI, D.; CICCOLINI, J.; LACARELLE, B.; BARLÉSI, F.; ANDRÉ, N. Computational oncology–mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v.13, p.242–254, 2016.

BARBOLOSI, D.; SUMMER, I.; MEILLE, C.; SERRE, R.; KELLY, A.; ZERDOUD, S.; BOURNAUD, C.; SCHVARTZ, C.; TOUBEAU, M.; TOUBERT, M. E.; KELLER, I.; TAIEB, D. Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine. **Oncotarget**, v.8, n.24, p.39167–39176, 2017.

BEERENWINKEL, N.; SCHWARZ, R.; GERSTUNG, M.; MARKOWETZ, F. Cancer evolution: mathematical models and computational inference. **Systematic Biology**, v.64, n.1, p.e1–e25, 2015.

BENCHOHRA, M.; HAMANI, S.; NTOUYAS, S. K. Boundary value problems for differential equations with fractional order and nonlocal conditions. **Nonlinear Analysis**, v.71, p.2391–2396, 2009.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne and Levy Physiology**. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2008. 864p.

BLUMHARDT, R.; WOLIN, E.; PHILLIPS, W.; SALMAN, U.; WALKER, R.; STACK, B. J.; METTER, D. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. **Endocrine-Related Cancer**, v.21, p.R473–R484, 2014.

BONNEMA, S. J.; HEGEDÜS, L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. **Endocrine Reviews**, v.33, n.6, p.920–980, 2012.

BROSE, M. S.; NUTTING, C. M.; JARZAB, B.; ELISEI, R.; SIENA, S.; BASTHOLT, L.; DE LA FOUCHARDIERE, C.; PACINI, F.; PASCHKE, R.; SHONG, Y. K.; SHERMAN, S.; SMIT, J.; CHUNG, J.; KAPPELER, C.; PEÑA, C.; MOLNÁR, I.; SCHLUMBERGER, M. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet**, v.384, n.9940, p.319–328, 2014.

CAMARGO, R. F.; CHARNET, R.; DE OLIVEIRA, E. C. On some fractional Green's functions. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.043514, p.1–12, 2009a.

CAMARGO, R. F.; CHARNET, R.; DE OLIVEIRA, E. C. Solution of the fractional Langevin equation and the Mittag–Leffler functions. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.6, p.063507, 2009b.

CAMARGO, R. F.; CHIACCHIO, A. O.; DE OLIVEIRA, E. C. Differentiation to fractional orders and the fractional telegraph equation. **Journal of Mathematical Physics**, v.49, n.033505, 2008.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo, Brasil: Livraria da Física, 2015.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C.; VAZ, J. On anomalous diffusion and the fractional generalized Langevin equation for a harmonic oscillator. **Journal of Mathematical Physics**, v.50, n.123518, p.1–13, 2009c.

CAPUTO, M. **Elasticità e Dissipazione**. Bologna: Zanichelli, 1969.

CARDOSO, L. C.; SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Analysis of fractional–order models to Hepatitis B. **Computational and Applied Mathematics**, v.37, n.4, p.4570–4586, 2018.

CARNEIRO, M. L. B.; LOPES, C. A. P.; MIRANDA-VILELA, A. L.; JOANITTI, G. A.; SILVA, I. C. R.; MORTARI, M. R.; SOUZA, A. R.; BÁO, B. N. Acute and

subchronic toxicity of the antitumor agent rhodium (II) citrate in Balb/c mice after intraperitoneal administration. **Toxicology Reports**, v.2, p.1086–10100, 2015.

CENTANNI, M.; MOES, D.; TROCÓNIZ, I.; CICCOLINI, J.; VAN HASSELT, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. **Clinical Pharmacokinetics**, v.58, p.835–857, 2019.

CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: emergence of a proliferative switch. **PloS One**, v.9, n.10, p.e109934, 2014a.

CHEN, D.; JIAO, Y.; TORQUATO, S. A cellular automaton model for tumor dormancy: Emergence of a proliferative switch. **PLoS ONE**, v.9, n.10, p.1–10, 2014b.

CHOWDHURY, S.; VEYHL, J.; JESSA, F.; POLYAKOVA, O.; ALENZI, A.; MACMILLAN, C.; RALHAN, R.; WALFISH, P. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants. **Oncotarget**, v.7, n.22, p.32318–32328, 2016.

CLINICALTRIALS. Description phase. Disponível em `https://clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/phase`, 2020. Acesso em 02 de Abril de 2020.

CRISTINI, V.; KOAY, E.; WANG, Z. **An introduction to physical oncology: how mechanistic mathematical modeling can improve cancer therapy outcomes**. London: Chapman & Hall/CRC, 2017. 204p.

DANZIGER, L.; ELMERGREEN, G. L. The thyroid-pituitary homeostatic mechanism. **Springer**, v.18, n.1, p.1–13, 1956.

DEGON, M.; CHIPKIN, S. R.; HOLLOT, C. V.; ZOELLER, R. T.; CHAIT, Y. A computational model of the human thyroid. **Mathematical Biosciences**, v.212, p.22–53, 2008.

DEISBOECK, T.; STAMATAKOS, G. **Multiscale cancer modeling**. London: Chapman & Hall/CRC, 2011. 489p.

DENARDO, D.; ANDREU, P.; COUSSENS, L. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. **Cancer Metastasis Reviews**, v.29, n.2, p.309–316, 2010.

DIETHELM, K. A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fevers. **Nonlinear Dynamics**, v.71, p.613–619, 2012.

DOKOUMETZIDIS, A.; MAGIN, R.; MACHERAS, P. Fractional kinetics in multi-compartmental systems. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v.37, n.5, p.507–524, 2010.

DOKUYUCU, M. A.; CELIK, E.; BULUT, H.; BASKONUS, H. M. Cancer treatment model with the Caputo-Fabrizio fractional derivative. **The European Physical Journal Plus**, v.133, n.92, p.1–6, 2018.

DUESBERG, P. Chromosomal chaos and cancer. **Scientific American**, v.296, n.5, p.52–59, 2007.

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.

EFTIMIE, R.; BRAMSON, J.; EARN, D. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.73, n.1, p.2–32, 2011.

EISAI. Highlights of prescribing information. Disponível em `http://www.lenvima.com/pdfs/prescribing-information.pdf`, 2020. Acesso em 04 de Abril de 2020.

ELADDADI, A.; KIM, P.; MALLET, D. **Mathematical models of tumor-immune system dynamics**. New York: Springer, 2014. 282p.

ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L. **Systems Biology of Tumor Dormancy**. New York: Springer, 2013. 291p.

FENG, P.; DAI, Z.; WALLACE, D. On a 2D model of avascular tumor with weak Allee effect. **Journal of Applied Mathematics**, v.2019, n.9581072, p.1–13, 2019.

FILETTI, S.; DURANTE, C.; HARTL, D.; LEBOULLEUX, S.; LOCATI, L.; NEWBOLD, K.; PAPOTTI, M.; BERRUTI, A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v.30, n.12, p.1856–1883, 2019.

FISHER, D. T.; APPENHEIMER, M. M.; EVANS, S. S. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. **Seminars in Immunology**, v.26, p.38–47, 2014.

FUJITA, T.; LIU, J.; MYOUJIN, M.; SHIMADA, S.; ISHIKAWA, Y.; FUJIMORI, M. JAK inhibitors to suppress paclitaxel-resistant anaplastic thyroid cancer via IL-6 reduction. **Journal of Clinical Oncology**, v.36, p.e18093–e18093, 2018.

GAVRILOAIA, G. V.; GAVRILOAIA, M. R. Multispectral acoustic investigation of a thyroid geometrical model. In: Annual International Conference of the IEEE. **Proceedings of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Argentina**, p.585–588, 2010.

GOEDE, S. L.; LEOW, M. K. S.; SMIT, J. W. A.; KLEIN, H. H.; DIETRICH, J. W. Hypothalamus-pituitary-thyroid feedback control: implications of mathematical modeling and consequences for thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) reference ranges. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.76, p.1270–1287, 2014.

GOGALI, F.; PATERAKIS, G.; RASSIDAKIS, G.; KALTSAS, G.; LIAKOU, C.; GOUSIS, P.; NEONAKIS, E.; MANOUSSAKIS, M.; LIAPI, C. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in the papillary carcinoma of thyroid. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.97, n.5, p.1474–1482, 2012.

GRIVENNIKOV, S. I.; KARIN, M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. **Current Opinion in Genetics & Development**, v.20, n.1, p.65–71, 2010.

GUARINO, V.; CASTELLONE, M. D.; AVILLA, E.; MELILLO, R. M. Thyroid cancer and inflammation. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.321, n.1, p.94–102, 2010.

GUTIERREZ, R. E.; ROSARIO, J. M.; MACHADO, J. A. T. Fractional order calculus: basic concepts and engineering applications. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2010, n.375858, p.1–19, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica. Tradução de Barbara de Alencar Martins**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1115p.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. The hallmarks of cancer. **Cell**, v.100, n.1, p.57–70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, n.5, p.646–674, 2011.

HAUGEN, B.; ALEXANDER, E.; BIBLE, K.; DOHERTY, G.; MANDEL, S.; NIKIFOROV, Y.; PACINI, F.; RANDOLPH, G.; SAWKA, A.; SCHLUMBERGER, M.; SCHUFF, K.; SHERMAN, S.; SOSA, J.; STEWARD, D.; TUTTLE, R.; WARTOFSKY, L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v.26, n.1, p.1–133, 2016.

HILFER, R. **Applications of fractional calculus in physics**. Singapore: World Scientific, 2000. 472p.

HOERMANN, R.; MIDGLEY, J. E. M.; LARISCH, R.; DIETRICH, J. W. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homoeostasis during

thyroxine treatment? **European Journal of Endocrinology**, v.168, p.271–280, 2013.

IANNELLI, M.; PUGLIESI, A. **An introduction to mathematical population dynamics: along the trail of Volterra and Lotka**. United States of America: Springer, 2014. 338p.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em `https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf`, 2020. Acesso em 04 de Abril de 2020.

IYER, P.; DADU, R.; GULE-MONROE, M.; BUSAIDY, N.; FERRAROTTO, R.; HABRA, M.; ZAFEREO, M.; WILLIAMS, M.; GUNN, G.; GROSU, H.; SKINNER, H.; STURGIS, E.; N, G.; CABANILLAS, M. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v.6, n.68, p.1–10, 2018.

JACOB, M.; BRITO, N. Suplementação de iodo na gravidez: qual a importância? **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v.33, p.107–119, 2015.

JARRETT, A.; LIMA, E.; HORMUTH, D.; MCKENNA, M.; FENG, X.; EKRUT, D.; RESENDE, A.; BROCK, A.; YANKEELOV, T. Mathematical models of tumor cell proliferation: a review of the literature. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v.18, n.12, p.1271–1286, 2018.

JOHNSON, K.; HOWARD, G.; MO, W.; STRASSER, M.; LIMA, E.; HUANG, S.; BROCK, A. Cancer cell population growth kinetics at low densities deviate from the exponential growth model and suggest an Allee effect. **PLoS Biology**, v.17, n.8, p.1–29, 2019.

KARAMAN, M. M.; WANG, H.; SUI, Y.; ENGELHARD, H. H.; LI, Y.; ZHOU, X. J. A fractional motion diffusion model for grading pediatric brain tumors. **NeuroImage: Clinical**, v.12, p.707–714, 2016.

KATO, Y.; TABATA, K.; KIMURA, T.; YACHIE-KINOSHITA, A.; OZAWA, Y.; YAMADA, K.; ITO, J.; TACHINO, S.; HORI, Y.; MATSUKI, M.; MATSUOKA, Y.; GHOSH, S.; KITANO, H.; NOMOTO, K.; MATSUI, J.; FUNAHASHI, Y. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates $CD8^+$ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. **PLoS One**, v.14, n.2, p.1–18, 2019.

KHAN, H.; G, J.; NAGASAKA, M.; ABOUKAMEEL, A.; MPILLA, G.; MUQBIL, I.; SZLACZKY, M.; CHAKER, M.; BALOGLU, E.; LANDESMAN, Y.; MOHAMMAD, R.; AZMI, A.; SUKARI, A. Targeting XPO1 and PAK4 in 8505C anaplastic thyroid cancer cells: putative implications for overcoming lenvatinib therapy resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.1, p.1–14, 2020.

KIMURA, E. T.; NIKIFOROVA, M. N.; ZHU, Z.; KNAUF, J. A.; NIKIFOROV, Y. E.; FAGIN, J. A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. **Cancer Research**, v.63, p.1454–1457, 2003.

KIRTANE, K.; ROTH, M. Emerging therapies for radioactive iodine refractory thyroid cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, v.21, n.18, p.1–8, 2020.

KOBAWALA, T. P.; TRIVEDI, T. I.; GAJJAR, K. K.; PATEL, D. H.; PATEL, G. H.; GHOSH, N. R. Significance of interleukin-6 in papillary thyroid carcinoma. **Journal of Thyroid Research**, v.2016, n.6178921, p.1–12, 2016.

KOLPAK, E. P.; FRANTSUZOVA, I. S.; ALEXANDROVICH, K. S. A mathematical model of thyroid tumor. **Global Journal of Pure and Applied Mathematics**, v.12, p.55–66, 2016.

KOROLEV, K.; XAVIER, J.; GORE, J. Turning ecology and evolution against cancer. **Nature Reviews Cancer**, v.14, n.5, p.371–380, 2014.

KRAMER, A.; DENNIS, B.; LIEBHOLD, A.; DRAKE, J. The evidence for Allee effects. **Population Ecology**, v.51, n.3, p.341–354, 2009.

KUANG, Y.; NAGY, J. D.; EIKENBERRY, S. E. Introduction to mathematical oncology. In: **Mathematical and Computational Biology Series**, Chapman & Hall/CRC: New York, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins and Cotran pathologic basis of diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2018. 908p.

KURODA, L.; GOMES, A.; TAVONI, R.; MANCERA, P.; VARALTA, N.; CAMARGO, R. Unexpected behavior of Caputo fractional derivative. **Computational and Applied Mathematics**, v.36, n.3, p.1173–1183, 2017.

LAKSHMANAN, A.; SCARBERRY, D.; SHEN, D.; JHIANG, S. Modulation of sodium iodide symporter in thyroid cancer. **Hormones & Cancer**, v.5, n.6, p.363–373, 2014.

LANGENSTEIN, C.; SCHORK, D.; BADENHOOP, K.; HERRMANN, E. Relapse prediction in Graves' disease: towards mathematical modeling of clinical, immune and genetic markers. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v.17, p.571–581, 2016.

LEOW, M. K. S. A review of the phenomenon of hysteresis in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. **Frontiers in Endocrinology**, v.7, n.64, p.1–8, 2016.

LI, C.; ZHANG, F. A survey on the stability of fractional differential equations. **The European Physical Journal Special Topics**, v.193, n.1, p.27–47, 2011.

LI, H.; DAI, H.; LI, H.; LI, B.; SHAO, Y. Polymorphisms of the highly expressed IL-6 gene in the papillary thyroid cancer susceptibility among chinese. **Current Molecular Medicine**, v.19, n.6, p.443–451, 2019.

LI, Y.; CHEN, Y.; PODLUBNY, I. Stability of fractional-order nonlinear dynamic systems: Lyapunov direct method and generalized Mittag-Leffler stability. **Computers & Mathematics with Applications**, v.59, n.5, p.1810–1821, 2010.

LOCATI, L.; PIOVESAN, A.; DURANTE, C.; BREGNI, M.; CASTAGNA, M.; ZOVATO, S.; GIUSTI, M.; IBRAHIM, T.; PUXEDDU, E.; FEDELE, G.; PELLEGRITI, G.; RINALDI, G.; GIUFFRIDA, D.; VERDERAME, F.; BERTOLINI, F.; BERGAMINI, C.; NERVO, A.; GRANI, G.; RIZZATI, S.; MORELLI, S.; PULIAFITO, I.; ELISEI, R. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodinerefractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. **European Journal of Cancer**, v.118, p.35–40, 2019.

LUBITZ, C.; ALI, A.; ZHAN, T.; HEBERLE, C.; WHITE, C.; ITO, Y.; MIYAUCHI, A.; GAZELLE, G. S.; KONG, C. Y.; HUR, C. The thyroid cancer policy model: a mathematical simulation model of papillary thyroid carcinoma in The U.S. population. **PLoS One**, v.12, n.5, p.1–15, 2016.

LUMACHI, F.; BASSO, S. M. M.; ORLANDO, R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. **Cytokine**, v.50, p.229–233, 2010.

MACHADO, J. A. T.; SILVA, M. F.; BARBOSA, R. S.; JESUS, I. S.; REIS, C. M.; MARCOS, M. G.; GALHANO, A. F. Some applications of fractional calculus in engineering. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2010, n.639801, p.1–34, 2010.

MAGIN, R. L. Fractional calculus models of complex dynamics in biological tissues. **Computers & Mathematics with Applications**, v.59, p.1586–1593, 2010.

MAINARDI, F. **Fractional calculus and waves in linear viscoelasticity**. London: Imperial College Press, 2009. 368p.

MAKKER, V.; RASCO, D.; VOGELZANG, N. J.; BROSE, M. S.; COHN, A. L.; MIER, J.; DI SIMONE, C.; HYMAN, D. M.; STEPAN, D. E.; DUTCUS, C. E.; SCHMIDT, E.; GUO, M.; SACHDEV, P.; SHUMAKER, R.; AGHAJANIAN, C.; TAYLOR, M. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet**, v.20, n.5, p.711–718, 2019.

MALLICK, U.; HARMER, C.; YAP, B.; WADSLEY, J.; CLARKE, S.; MOSS, L.; NICOL, A.; CLARK, P.; FARNELL, K.; MCCREADY, R.; SMELLIE, J.; FRANKLYN, J.; JOHN, R.; NUTTING, C.; NEWBOLD, K.; LEMON, C.; GERRARD, G.; ABDEL-HAMID, A.; HARDMAN, J.; MACIAS, E.; ROQUES, T.; WHITAKER, S.; VIJAYAN, R.; ALVAREZ, P.; BEARE, S.; FORSYTH, S.; KADALAYIL, L.; HACKSHAW, A. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. **New England Journal of Medicine**, v.366, p.1674–1685, 2012.

MARQUES, R.; CELESCUEKCI, L.; DEGASPERI, G. Novas evidências: a relação entre os hormônios tireoidianos e a resposta imunológica. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v.20, n.2, p.116–117, 2018.

MARTINEZ, V. **Cálculo fracionário aplicado à dinâmica do HIV: dados reais, estimação de parâmetros e estratégias computacionais**. Tese de doutorado. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), 2020.

MARTINS, M. B.; MARCELLO, M. A.; BATISTA, F. A.; PERES, K. C.; MENEGHETTI, M.; WARD, M. A. L.; ETCHEBEHERE, E. C. S. C.; DA ASSUMPÇÃO, L. V. M.; WARD, L. S. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease. **Clinical Biochemistry**, v.52, n.8, p.1–7, 2018.

MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. In: IMACS, IEEE-SMC Lille, France. **Computational engineering in systems applications**, v.2, p.963–968, 1996.

MATOUK, A. E. Dynamical behaviors, linear feedback control and synchronization of the fractional order Liu system. **Journal of Nonlinear Systems and Applications**, v.1, n.3, p.135–140, 2010.

MATOUK, A. E. Chaos synchronization of a fractional-order modified Van der Pol-Duffing system via new linear control, backstepping control and Takagi Sugeno fuzzy approaches. **Complexity**, v.21, n.S1, p.116–124, 2015.

MATSUBAYASHI, S.; KAWAI, K.; MATSUMOTO, Y.; MUKUTA, T.; MORITA, T.; HIRAI, K.; MATSUZUKA, F.; KAKUDOH, K.; KUMA, K.; TAMAI, H. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.80, n.12, p.3421–3424, 1995.

MATSUO, S. E.; MARTINS, L.; LEONI, S. G.; HAJJAR, D.; RICARTE-FILHO, J. C. M.; EBINA, K. N.; KIMURA, E. T. Marcadores biológicos de tumores tiroidianos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.48, p.114–125, 2004.

MEHNERT, J.; VARGA, A.; BROSE, M.; AGGARWAL, R.; LIN, C.; PRAWIRA, A.; DE BRAUD, F.; TAMURA, K.; DOI, T.; PIHA-PAUL, S.; GILBERT, J.; SARAF, S.; THANIGAIMANI, P.; CHENG, J.; KEAM, B. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. **BMC Cancer**, v.19, n.196, p.1–9, 2019.

MICKENS, R.; SMITH, A. Finite-difference models of ordinary differential equations: influence of denominator functions. **Journal of the Franklin Institute**, v.327, p.143–149, 1990.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v.6, n.7, p.1–6, 2009.

MORAIS, R.; SOBRINHO, A.; SOUZA SILVA, C.; OLIVEIRA, J.; SILVA, I.; TOLEDO, NÓBREGA, O. The role of the NIS (SLC5A5) gene in papillary thyroid cancer: a systematic review. **International Journal of Endocrinology**, v.2018, p.1–11, 2018.

MORAIS, R. M. **Polimorfismo genético dos genes P53, IL6 e TNFA em pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide submetidos a iodoterapia em uma amostra do Distrito Federal**. Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília (UNB), 2018.

MURRAY, J. **Mathematical biology I: an introduction**. New York: Springer, 2002. 576p.

MURRAY, J. **Mathematical biology II: spatial models and biomedical applications**. New York: Springer, 2003. 811p.

NAGASAKI, T.; HARA, M.; NAKANISHI, H.; TAKAHASHI, H.; SATO, M.; TAKEYAMA, H. Interleukin-6 released by colon cancerassociated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. **British Journal of Cancer**, v.110, n.2, p.469–578, 2014.

NAOUM, G.; MORKOS, M.; KIM, B.; ARAFAT, W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. **Molecular Cancer**, v.17, n.51, p.1–15, 2018.

NEUFELD, Z.; VON WITT, W.; LAKATOS, D.; WANG, J.; HEGEDUS, B.; CZIROK, A. The role of Allee effect in modelling post resection recurrence of glioblastoma. **PLoS Computacional Biology**, v.13, n.11, p.1–14, 2017.

NGUYEN, Q. T.; LEE, E. J.; HUANG, M. G.; PARK, Y. I.; KHULLAR, A.; PLODKOWSKI, R. A. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. **American Health & Drug Benefits**, v.8, n.1, p.30–40, 2015.

NIH. National Cancer Institute. What Is Cancer? Disponível em `https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer`, 2019. Acesso em 04 de Fevereiro de 2019.

NIKIFOROV, Y. E. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. **Endocrine Pathology**, v.15, n.4, p.319–327, 2004.

NIKIFOROV, Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. **Modern Pathology**, v.21(Suppl 2), p.S37–S43, 2008.

NOTARANGELO, T.; SISINNI, L.; TRINO, S.; CALICE, G.; SIMEON, V.; LANDRISCINA, M. IL6/STAT3 axis mediates resistance to BRAF inhibitors in thyroid carcinoma cells. **Cancer Letters**, v.433, p.147–155, 2018.

O'DONNELL-TORMEY, J.; TONTONOZ, M. **Cancer and the immune system: the vital connection**. New York: Cancer Research Institute, 2016. 54p.

OH, J. M.; LEE, H. W.; KALIMUTHU, S.; GANGADARAN, P.; BAEK, S. H.; HAN, M. H.; HONG, C. M.; JEONG, S. Y.; LEE, S. W.; LEE, J.; AHN, B. C. Development of an athyroid mouse model using ^{131}I ablation after preparation with a low-iodine diet. **Scientific Reports**, v.7, p.1–8, 2017.

ONGUN, M. Y.; ARSLAN, D.; GARRAPPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.102, n.2013, p.1–13, 2013.

PAGE, K. M. Mathematical modelling of tumour dormancy. **Mathematical Modelling of Natural Phenomena**, v.4, n.3, p.68–96, 2009.

PAGE, K. M.; UHR, J. W. Mathematical models of cancer dormancy. **Leukemia & Lymphoma**, v.46, n.3, p.313–327, 2005.

PARAMESWARAN, R.; BROOKS, S.; SADLER, G. P. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers. **International Journal of Surgery**, v.8, p.186–193, 2010.

PARK, K. A review of modeling approaches to predict drug response in clinical oncology. **Yonsei Medical Journal**, v.58, p.1–8, 2016.

PERCUS, J. **Mathematical methods in immunology**. Providence: American Mathematical Society, 2010. 112p.

PETRÁS, I. Stability of fractional-order systems with rational orders: a survey. **Fractional Calculus & Applied Analysis**, v.12, n.3, p.260–298, 2009.

PITOIA, F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.58, n.1, p.37–41, 2014.

PITOIA, F.; JERKOVICH. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, v.10, p.1119–1131, 2016.

PODLUBNY, I. **Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications**. Elsevier, 1998. 198p.

PODLUBNY, I. Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiation. **arXiv preprint math/0110241**, 2001.

POPOLIN, C. P. **Efeitos antitumorais e antimetastáticos de novos complexos de rutêncio em células de câncer de mama**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), 2016.

PREZIOSI, L. **Cancer modelling and simulation**. New York: Chapman & Hall/-CRC, 2003. 452p.

PROVATOPOULOU, X.; GEORGIADOU, D.; SERGENTANIS, T. N.; KALOGERA, E.; SPYRIDAKIS, J.; GOUNARIS, A.; ZOGRAFOS, G. N. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. **Inflammation Research**, v.63, n.8, p.667–674, 2014.

QUEEN, C.; SCHNEIDER, W.; SELICK, H.; PAYNE, P.; LANDOLFI, N.; DUNCAN, J.; AVDALOVIC, N.; LEVITT, M.; JUNGHANS, R.; WALDMANN, T. A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA**, v.86, p.10029–10033, 1989.

RIBEIRO, A. **Dormência do câncer: modelos matemáticos e simulações numéricas**. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), 2017.

RIVERO, M.; ROGOSIN, S.; MACHADO, J.; TRUJILLO, J. Stability of fractional order systems. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2013, n.356215, p.1–14, 2013.

RODIA, R.; MARINI, S.; PANI, F.; BOI, F.; MARIOTTI, S. Embolization of iliac metastasis during lenvatinib treatment in patient with advanced Hürthle cell thyroid carcinoma. **Future Oncology**, v.15, n.24, p.35–40, 2019.

RODRIGUES, D.; MANCERA, P.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, L. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. **Applied Mathematics and Computation**, v.349, p.118–133, 2019.

ROSKOSKI, R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. **Pharmacological Research**, v.144, p.19–50, 2019.

RUGGIERI, M.; FUMAROLA, A.; STRANIERO, A.; MAIUOLO, A.; COLETTA, I.; VELTRI, A.; DI FIORE, A.; TRIMBOLI, P.; GARGIULO, P.; M, G.; D'ARMIENTO, M. The estimation of the thyroid volume before surgery: an impor-

tant prerequisite for minimally invasive thyroidectomy. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v.393, p.721–724, 2008.

DU RUSQUEC, P.; DE CALBIAC, O.; ROBERT, M.; CAMPONE, M.; FRENEL, J. S. Clinical utility of pembrolizumab in the management of advanced solid tumors: an evidence-based review on the emerging new data. **Cancer Management and Research**, v.11, p.4297–4312, 2019.

SABATIER, J.; AGRAWAL, O. P.; TENREIRO MACHADO, J. A. **Advances in fractional calculus: theoretical developments and applications in physics and engineering**. New York, USA: Springer, 2007. 568p.

SATO, T.; OMURA, M.; SAITO, J.; HIRASAWA, A.; KAKUTA, Y.; WAKABAYASHI, Y.; NISHIKAWA, T. Neutrophilia associated with anaplastic carcinoma of the thyroid: production of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and interleukin-6. **Thyroid**, v.10, n.12, p.1113–1118, 2000.

SAUDEMONT, A.; QUESNEL, B. In a model of tumor dormancy, long-term persistent leukemic cells have increased B7-H1 and B7.1 expression and resist CTL–mediated lysis. **Blood**, v.104, p.2124–2133, 2004.

SCALAS, E.; GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional calculus and continuous–time finance. **Physica A**, v.284, n.1, p.376–384, 2000.

SCHANK, J.; TWARDY, C. Mathematical Models. In: BOWLER, P.; PICKSTONE, J., (Ed.), **The Cambridge History of Science**, p.416-431. Cambridge University Press, 2009.

SCHICHL, H. Models and the history of modeling. In: KALLRATH, J., (Ed.), **Modeling Languages in Mathematical Optimization**, p.25-36. Springer: Boston, 2004.

SCHLUMBERGER, M.; TAHARA, M.; WIRTH, L. J.; ROBINSON, B.; BROSE, M. S.; ELISEI, R.; HABRA, M. A.; NEWBOLD, K.; SHAH, M. H.; HOFF, A.; GIA-

NOUKAKIS, A. G.; KIYOTA, N.; TAYLOR, M. H.; KIM, S.-B.; KRZYNOWSKA, M. K.; DUCTUS, C. E.; LAS HERAS, B.; ZHU, J.; SHERMAN, S. I. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. **The New Journal of Medicine**, v.372, p.621–630, 2015.

SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponível em `https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html`, 2019. Acesso em 31 de Janeiro de 2019.

SHERWOOD, L. **Human physiology: from cells to systems**. California: Cengage Learning, 2008. 955p.

SILVA, J.; RIBEIRO, A.; CAMARGO, R.; MANCERA, P.; SANTOS, F. Stability analysis and numerical simulations via fractional calculus for tumor dormancy models. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.72, p.528–543, 2019.

SOTOLONGO-COSTA, O.; MOLINA, L. M.; PEREZ, D. R.; ANTORANZ, J. C.; REYES, M. C. Behavior of tumors under nonstationary therapy. **Physica D**, v.178, p.242–253, 2003.

STANFIELD, C. L. **Principles of human physiology**. San Francisco: Benjamin-Cummings, 2013. 817p.

STEPHENS, P.; SUTHERLAND, W. Consequences of the Allee effect for behaviour, ecology and conservation. **Trends in Ecology & Evolution**, v.14, n.10, p.401–405, 1999.

STEPHENS, P.; SUTHERLAND, W.; FRECKLETON, R. What is the Allee effect? **Oikos**, v.85, p.185–190, 1999.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v.6, n.10, p.1–16, 2014.

TARASOV, V. E. Generalized memory: fractional calculus approach. **Fractal and Fractional**, v.2, n.23, p.1–17, 2018.

TAVARES, C.; COELHO, M.; ELOY, C.; MELO, M.; DA ROCHA, A.; PESTANA, A.; BATISTA, R.; FERREIRA, L.; RIOS, E.; SELMI-RUBY, S.; CAVADAS, B.; PEREIRA, L.; SOBRINHO SIMÕES, M.; SOARES, P. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. **Endocrine Connections**, v.7, n.1, p.78–90, 2018.

TAVASSOLI, M. H.; TAVASSOLI, A.; RAHIMI, M. R. O. The geometric and physical interpretation of fractional order derivatives of polynomial functions. **Differential Geometry-Dynamical System**, v.15, p.93–104, 2013.

TAVAZOEI, M. S.; HAERI, M. A note on the stability of fractional order systems. **Mathematics and Computers in Simulation**, v.79, p.1566–1576, 2009.

TAVONI, R. **Modelos fracionários de terapia gênica para o tratamento do câncer**. Tese de doutorado. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), 2019.

TAYLOR, B.; THOMPSON, A. **The international system of units (SI)**. Washington: NIST special publication 330, National Institute of Standards and Technology, 2008. 97p.

TIRRÒ, E.; MARTORANA, F.; ROMANO, C.; VITALE, S.; MOTTA, G.; DI GREGORIO, S.; MASSIMINO, M.; PENNISI, M.; STELLA, S.; PUMA, A.; GIANÌ, F.; RUSSO, M.; MANZELLA, L.; ; VIGNERI, P. Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice. **Genes**, v.10, n.9, p.1–33, 2019.

TOMASETTI, C.; LI, L.; VOGELSTEIN, B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. **Science**, v.355, n.6331, p.1330–1334, 2017.

TRAINO, A. C.; DI MARTINO, F. A. Dosimetric algorithm for patient-specific ^{131}I therapy of thyroid cancer based on a prescribed target-mass reduction. **Physics in Medicine & Biology**, v.51, p.6449–6456, 2006.

UGOLINI, C.; BASOLO, F.; PROIETTI, A.; VITTI, P.; ELISEI, R.; MICCOLI, P.; TONIOLO, A. Lymphocyte and immature dendritic cell infiltrates in differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated thyroid carcinoma. **Thyroid**, v.17, n.5, p.389–393, 2007.

VIANNA, D.; CURIONI, O.; FRAN¸CA, L.; PAIVA, D.; POMPEU, B.; DEDIVITIS, R.; RAPOPORT, A. The histological rarity of thyroid cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.78, n.4, p.48–51, 2012.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1114p.

VILLAGELIN, D. G.; SANTOS, R. B.; ROMALDINI, J. H. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in papillary thyroid cancer amarker of good prognosis? **Journal of Endocrinological Investigation**, v.34, n.11, p.e403–e408, 2011.

WARD, L. S. Immune response in thyroid cancer: widening the boundaries. **Scientifica**, v.2014, n.ID 125450, p.1–20, 2014.

WEBER, F. Lymphocytes and thyroid cancer: more to it than meets the eye? **Endocrine-Related Cancer**, v.21, n.3, p.C1–C5, 2014.

WEINBERG, S. H. Membrane capacitive memory alters spiking in neurons described by the fractional-order Hodgkin–Huxley model. **PLoS One**, v.10, n.5, p.1–27, 2015.

WEST, B. J. Fractal physiology and the fractional calculus: a perspective. **Frontiers in Physiology**, v.1, n.12, p.1–17, 2010.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. **Vander's human psysiology: the mecanisms of body function**. New York: McGraw-Hill Science, 2011. 800p.

WILKIE, K. P. A review of mathematical models of cancer-immune interactions in the context of tumor dormancy. In: ENDERLING, H.; ALMOG, N.; HLATKY, L., (Ed.), **Systems Biology of Tumor Dormancy**, Springer: New York, 2013.

WILKIE, K. P.; HAHNFELDT, P. Mathematical models of immune-induced cancer dormancy and the emergence of immune evasion. **Interface Focus**, v.3, n.20130010, p.1–13, 2013a.

WILKIE, K. P.; HAHNFELDT, P. Tumor-immune dynamics regulated in the microenvironment inform the transient nature of immune-induced tumor dormancy. **Cancer Research**, v.73, n.12, p.3534–3544, 2013b.

WILTSHIRE, J. J.; DRAKE, T. M.; UTTLEY, L.; BALASUBRAMANIAN, S. P. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. **Thyroid**, v.26, n.11, p.1541–1552, 2016.

WODARZ, D.; KOMAROVA, N. **Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling**. Singapore: World Scientific, 2005. 266p.

YEH, A.; RAMASWAMY, S. Mechanisms of cancer cell dormancy-another hallmark of cancer? **Cancer Research**, v.75, n.23, p.1–9, 2015.

YILDIRIM, E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. **Journal of the American College of Surgeons**, v.200, n.3, p.378–392, 2005.

YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. New observations on optimal cancer treatments for a fractional tumor growth model with and without singular kernel. **Chaos Solitons Fractals**, v.117, p.226–239, 2018a.

YILDIZ, T. A.; ARSHAD, S.; BALEANU, D. Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with Caputo time fractional derivative. **Preprint**, 2018b.

YOSHIDA, A.; ASACA, T.; MASUZAWA, C.; KAWAHARA, S.; YANOMA, S.; HARADA, M OKAMOTO, T. Production of cytokines by thyroid carcinoma cell lines. **Journal of Surgical Oncology**, v.55, n.2, p.104–107, 1994.

YU, H.; ZHANG, G.; JIN, Y.; HE, C.; WEI, T DI, N.; LI, S. Immune status in patients with thyroid carcinoma and its correlation with clinicopathologic characteristics. **Biomedical Research**, v.28, n.16, p.7286–7294, 2017.

YU, R.; PERDIKARIS, P.; KARNIADAKIS, G. E. Fractional modeling of viscoelasticity in 3D cerebral arteries and aneurysms. **Journal of Computational Physics**, v.323, p.219–242, 2016.

ZHANG, Q.; LIU, H.; WANG, H.; LU, M.; MIAO, Y.; DING, J.; LI, H.; GAO, X.; SUN, S.; ZHENG, J. Lenvatinib promotes antitumor immunity by enhancing the tumor infiltration and activation of NK cells. **American Journal of Cancer Research**, v.9, n.7, p.1382–1395, 2019.

ZHENG, R.; CHEN, G.; LI, X.; WEI, X.; LIU, C.; DERWAHL, M. Effect of IL-6 on proliferation of human thyroid anaplastic cancer stem cells. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v.12, n.11, p.3992–4001, 2019.

ZHURAVKOV, M. A.; ROMANOVA, N. S. Review of methods and approaches for mechanical problem solutions based on fractional calculus. **Mathematics and Mechanics of Solids**, v.21, n.5, p.595–620, 2014.

ZIBAEI, S.; NANJOO, M. A nonstandard finite difference scheme for solving fractional–order model of HIV–1 infection of CD4 $^{+}$T cells. **Iranian Journal of Mathematical Chemistry**, v.6, n.2, p.169–189, 2015.

GLOSSÁRIO

Nesta seção são apresentados os significados dos principais termos relacionados à matemática ou biologia tumoral considerada nos estudos realizados.

Angiogênese
É o crescimento de vasos sanguíneos a partir da vasculatura existente. O processo de angiogênese ocorre desde a fase embrionária até a fase adulta. Judah Folkman (1933 - 2008) é considerado pioneiro no estudo da angiogênese e o primeiro a propor uma relação de dependência entre crescimento tumoral e a formação de novos vasos sanguíneos.

Anticorpo
Glicoproteína que tem como função promover a defesa do organismo. Para mais detalhes, ver Imunoglobulina.

Antígeno
Qualquer substância que desencadeia uma resposta imune no corpo, especialmente anticorpos. Antígenos podem ser bactérias, toxinas, vírus, produtos químicos ou outra substância externa ao corpo.

Apoptose
Morte celular programada. Trata-se de um processo fisiológico de morte celular conforme um programa genético cujo objetivo é o de evitar que células com problemas comprometam o funcionamento do organismo. Esse processo difere da necrose, em que a célula morre devido a uma lesão.

Autovalores

Conjunto de valores associados a um sistema linear de equações, e portanto, a uma equação matricial. Tais grandezas podem ser usadas com o objetivo de identificar a estabilidade de pontos de equilíbrio, quando possível.

Câncer
Coleção de doenças distintas caracterizadas pelo crescimento anormal e não regulado de células a partir de células de um órgão específico. Do ponto de vista histológico, existem mais de 100 tipos de câncer. As cinco grandes categorias usadas para classificá-los, são:

- Carcinoma: câncer com origem no tecido epitelial, como a pele ou o revestimento de órgãos internos;
- Sarcoma: câncer com origem em tecidos conectivos ou de apoio, tais como ossos, tendões, cartilagem, músculo, e gordura;
- Mieloma: câncer com origem nas células plasmáticas da medula óssea;
- Leucemia: câncer da medula óssea, também chamado de câncer no sangue, a medula fica incapaz de produzir glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas normais;
- Linfoma: câncer com origem no sistema linfático. Existem dois tipos de linfomas, linfoma de Hodgkin e o não-Hodgkin, conforme as características das células malignas.

Carcinogênese
Processo de formação do câncer. Também chamado de oncogênese.

Carcinoma
Ver câncer.

Células dendríticas
Células que compõem um grupo heterogêneo de células apresentadoras de antígenos, e que iniciam e regulam a resposta imune adaptativa.

Células endoteliais
Células que revestem internamente os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e o coração

(aurículas e ventrículos).

Células NK
Células do sistema imune portadoras de enzimas capazes de destruir células tumorais ou infectadas por um vírus.

Células T regulatórias (Tregs)
Células que formam uma subpopulação de linfócitos T, sendo caracterizadas pela expressão da molécula $CD25^{+}$.

Células tronco
Células com capacidade de autorrenovação e diferenciação em várias categorias funcionais de células. Há três tipos de células tronco: embrionárias, adultas e as induzidas, essas últimas feitas em laboratório.

Citocina
Um tipo de proteína produzida por determinadas células imunes e não imunes, que afeta o sistema imune, podendo estimulá-lo ou retardá-lo. Exemplos de citocinas são as interleucinas (IL), os interferons (IFN) e os fatores de necrose tumoral (TNF).

Concentração sérica
A quantidade de uma determinada substância na circulação sanguínea. Trata-se de uma medida obtida em laboratório.

Cromossomo
Estrutura composta de DNA localizada no núcleo de cada célula. Os seres humanos possuem 46 cromossomos, divididos em 23 pares, os quais carregam os genes responsáveis pelas características físicas particulares de cada indivíduo.

Derivada
Dada uma função $y = f(x)$, a derivada de f em um dado valor de x, digamos $x = a$, é a taxa de variação instantânea de f nesse ponto, sendo geralmente denotada por $\frac{df}{dx}(a)$ ou $f'(a)$. De um modo menos formal, dizemos que a derivada é a taxa de mudança de uma função em relação a uma variável. Um exemplo de derivada é a (função) velocidade, vista como a taxa de variação da (função) posição em relação

à variável tempo.

Doença subclínica
Período inicial de uma doença, quando sintomas ou sinais clínicos ainda não se manisfestaram.

Epigenética
Modificações do genoma que mesmo não alterando a sequência do DNA podem afetar a atividade dos genes. Ou seja, alterações externas ao DNA que ativam ou desativam genes.

Equação diferencial fracionária (EDF)
Uma equação que considera derivadas com ordens não necessariamente inteiras, e que portanto, constituem um modo de generalizar as equações diferenciais ordinárias. Tais equações são importantes devido sua capacidade de modelar fenômenos complexos de diversas áreas da ciência e por sua função efetiva de memória.

Equação diferencial ordinária (EDO)
Uma equação que relaciona uma função de uma variável independente a algumas de suas derivadas. Em modelos com EDOs no estudo de tumores, derivadas que representam taxas de variação do número de células tumorais ou imunes, ou de medicamentos usados na quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, são normalmente consideradas.

Equação diferencial parcial (EDP)
Uma equação que relaciona uma função de duas ou mais variáveis às suas derivadas parciais. A derivada parcial de uma função de várias variáveis mede o quanto essa função varia quando apenas uma de suas variáveis é alterada. EDPs na biologia tumoral são usadas em modelos relacionados a distintos tipos e estágios evolutivos de tumores, angiogênese, invasões tumorais, e outros. Variáveis independentes como tempo e espaço são geralmente consideradas.

Equação logística
Equação proposta por Pierre Verhulst em 1845, trata-se de um modelo de crescimento populacional que considera competição entre indivíduos da mesma espécie,

com restrições impeditivas a um crescimento indefinido. Tem como principal característica a adoção de uma capacidade de suporte para o meio ambiente considerado, resultando numa redução contínua da taxa de crescimento populacional conforme o número de indivíduos se aproxima dessa capacidade. Também é chamada de modelo de Verhulst.

Equilíbrio
Um estado no qual o sistema não varia. Esse estado pode ser estável ou instável, ver Ponto de equilíbrio para mais detalhes.

Estado homeostático
Refere-se a um estado de equilíbrio funcional, no qual a integridade física e fisiológica do corpo são mantidas frente a alterações ambientais. Nesta tese, uma população de células em estado homeostático significa um número de células considerado normal, sendo o valor esperado para um indivíduo saudável.

Fenótipo
O conjunto de características observáveis ou caracteres de um organismo, resultado da interação do seu genótipo com o meio ambiente.

FGF - Fibroblast Growth Factor
Proteínas de sinalização celular que na fase embrionária são reguladoras da proliferação, migração e diferenciação celular, e na fase adulta controlam processos de reparo a tecidos e respostas a lesões. Quando expressos inadequadamente contribuem para o surgimento do câncer.

Galectina-3
Uma proteína com participação em diferentes fenômenos biológicos, sendo associada com progressão tumoral e metástases em diferentes linhagens celulares tumorais. Na carcinogênese das células foliculares é estudada como potencial marcador de malignidade.

Gene
Unidade fundamental, física e funcional da hereditariedade, composto por uma sequência específica de DNA. Determinados genes medeiam a formação de molé-

culas chamadas proteínas. Alguns genes envolvidos em processos de malignidade quando mutados (chamados de oncogenes), são:

- RET: fornece instruções para a produção de proteínas envolvidas na sinalização dentro das células. Rearranjos nesse gene são observados em vários tipos de cânceres, como o câncer de tireoide papilar, por meio do rearranjo RET-PTC1;
- BRAF: produz uma proteína que ajuda transmitir sinais químicos do exterior para o núcleo das células, a qual está associada a importantes funções celulares, como proliferação, diferenciação, migração e apoptose;
- RAS: produz proteínas envolvidas em vias de sinalização celular que controlam o crescimento e a morte celular. Quando mutado é observado em diferentes tipos de câncer, promovendo ações como o espalhamento e o crescimento de células em outras parte do corpo;
- SLC5A5: fornece instruções para a produção da proteína NIS, a qual é responsável pelo transporte de iodeto para dentro de células tireoidianas. Mutações nesse gene estão associadas com disfunções na tireoide.

Genética
Área da biologia que estuda os organismos em termo da hereditariedade em geral e dos genes em particular.

Genótipo
Constituição genética de um organismo. Conjunto dos genes de um indivíduo não modificados naturalmente.

Hematopoiese
Processo de formação de novas células do sangue por meio de processos mitóticos.

Histologia
Estudo da estrutura microscópica de materiais biológicos e das formas nas quais componentes individuais estão estruturalmente e funcionalmente relacionadas.

Imunoglobulina
Proteínas (também chamadas de anticorpos) produzidas por células B e células

plasmáticas com objetivo de ajudar no combate a infecções.

Imunomodulador
Agente capaz de reduzir ou aumentar a capacidade de resposta do sistema imune na luta contra infecções e outras doenças, como o câncer.

Imunossupressor
Agente capaz de reduzir as habilidades do sistema imune em enfrentar infecções e outras doenças.

Imunoterapia
Terapia com o uso de substâncias que estimulam ou suprimem o sistema imune com o objetivo de provocar respostas contra infecções e doenças, como o câncer. Alguns tipos de imunoterapias contra o câncer são os anticorpos monoclonais, inibidores de check-points imunes, vacinas, entre outros.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Órgão auxiliar do Ministério da Saúde no Brasil com o objetivo de desenvolver e coordenar ações integradas para o controle e a prevenção do câncer no país.

Interleucinas (ILs)
Tipos de proteínas (existem mais de 36 tipos) produzidas por leucócitos (glóbulos brancos) e outras células. Interleucinas regulam a resposta imune, sendo algumas usadas como medicamentos na terapia ao câncer.

Iodo
É um elemento químico, representado pelo símbolo I. Também é um mineral encontrado em alguns alimentos, cuja ingestão é útil para a produção de hormônios na tireoide.

Iodo radioativo (RAI)
É a forma radioativa do iodo, geralmente usado em pacientes com doenças na tireoide. Possui duas formas: I-123 (ou ^{123}I), usado para captação de imagens e conhecimento da atividade da glândula tireoide; e I-131 (ou ^{131}I), indicado para o tratamento de doenças na tireoide, como câncer e hipertireoidismo. No

tratamento ao câncer, com exceção dos tipos anaplásico e medular em que não há captação de iodo, o RAI é usado para eliminar o tecido da tireoide não removido por cirurgia ou tratar tumores espalhados em gânglios linfáticos e outras partes do corpo.

Leucemia mieloide aguda
Neoplasia maligna caracterizada pela substituição do tecido medular normal por células imaturas (blásticas) que não preservam suas funções originais, deixando de atuarem como protetoras do organismo. Os sintomas da doença estão relacionados à redução da função medular normal: anemia, infecções e sangramentos.

Linfócitos
Células do sistema imunológico, e um tipo de leucócito ou glóbulo branco, presente no sangue. Compreende o grupo de células NK, linfócitos T e linfócitos B.

MAPK - Mitogen-Activated Protein Kinases
Proteínas quinases (enzimas) específicas de serina/treonina que respondem a estímulos extracelulares (mitógenos). MAPKs desempenham um papel crucial na proliferação, diferenciação e morte celular, sendo uma via bastante usada para transmissão de sinal por diversos agentes, incluindo fatores de crescimento.

Marcador tumoral
Substâncias produzidas por células normais e cancerosas, encontradas no sangue, medula óssea, tecido e fluídos corporais que podem indicar a presença do câncer. Mutações genéticas também podem ser usadas como marcadores tumorais. Exemplos de marcadores tumorais são o PSA no câncer de próstata, CA-125 no câncer de ovário e mutação do gene EGFR no câncer de pulmão de não pequenas células.

Matemática
Ciência formal acerca da estrutura, ordem, e relação, que tem evoluído a partir de práticas elementares de contagem, medição e descrição das formas dos objetos.

Meia-vida
Em radioatividade, é o intervalo de tempo requerido para que os núcleos atômicos de uma amostra decaiam à sua metade, ou ainda, o tempo necessário para que o número de desintegrações por segundo de um material radioativo diminua pela metade.

Metástase
Implantação de um foco tumoral em uma nova parte do corpo, sem ligação com o tumor original. As células malignas viajam pelo sangue ou pelo sistema linfático e formam novos tumores em outros órgãos ou tecidos do corpo.

MKI - Multiple Kinase Inhibitors
Medicamentos que atuam como inibidores de várias cinases intracelulares e da superfície celular, geralmente associadas ao crescimento e progressão metastática do câncer.

Modelo
Do ponto de vista científico, é a representação física, conceitual ou matemática de um fenômeno real, objeto ou sistema, com o objetivo de explicar e predizer o seu comportamento.

Modelo matemático
Objeto com a capacidade de descrever um sistema a partir da abstração e do formalismo matemático. Tais objetos permitem análises de modo a extrapolar situações originalmente analisadas, predições quantitativas, atuação de mecanismos, manipulação de hipóteses subjacentes, além da descrição quantitativa de associações entre diferentes componentes de um sistema.

Mutação
Uma alteração qualquer na sequência do DNA de uma célula. Mutações podem ser causadas por erros durante a divisão celular ou por fatores externos.

Neutrofilia
Número elevado no sangue de glóbulos brancos chamados neutrófilos.

NIS
Glicoproteína intrínseca da membrana plasmática que medeia a captação de iodo, na forma de iodeto, pelas células foliculares da glândula tireoide, sendo esse um primeiro passo para a formação dos hormônios tireoidianos.

Oncogene
Um gene envolvido no crescimento celular após sofrer alguma mutação, alteração genética, fazendo-o responsável por transformar células normais em células cancerosas.

Parâmetro
Em matemática, trata-se de um termo para o qual um único valor ou um intervalo determinado de valores podem ser atribuídos, com o objetivo de identificar uma coleção de distintos casos em um problema.

PAX8
Um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento da glândula tireoide. Mutações nesse gene tem sido associados a doenças na tireoide, inclusive o câncer. O termo PAX8 é a abreviação de *Paired-box 8*.

PD-1
Uma proteína expressa sobre as células T que regula a resposta imune. Quando a PD-1 é ligada à proteína PD-L1, as células T perdem a capacidade de eliminar outras células, como as células malignas. Embora a PD-L1 seja encontrada em algumas células normais, sua quantidade apresenta-se elevada em células cancerosas.

PDGF - Platelet-Derived Growth Factor
Molélulas liberadas via plaquetas, que contribuem na cicatrização de feridas e reparo e crescimento de vasos sanguíneos.

PI-3K/AKT
É uma via de sinalização chave que regula processos normais das células, como o crescimento, proliferação, metabolismo, motilidade, sobrevivência e apoptose. Quando em estado excessivo, promove a sobrevivência e proliferação de células malignas em muitos tipos de câncer. O termo PI-3K é a abreviação de *phosphoinositide 3-kinase*, enquanto AKT também é chamado de *protein kinase B (PKB)*.

Ponto de equilíbrio
No contexto de modelo matemático com equações diferenciais autônomas, trata-se de uma solução constante desse modelo. Ou seja, uma solução na qual o sistema

permanece caso essa solução seja o seu ponto de partida.

Ponto de equilíbrio estável
Uma solução constante para a qual o sistema sempre retorna após sofrer pequenas perturbações/alterações. Esta definição também se aplica a pontos no texto classificados como *localmente assintoticamente estáveis*.

Ponto de equilíbrio instável
Uma solução constante da qual o sistema se afasta após sofrer pequenas perturbações/alterações.

Ponto de sela
Um ponto de equilíbrio do qual as soluções se aproximam durante algum tempo mas depois se afastam. Um ponto de sela exibe as propriedades de atração e repulsão, dependendo da direção de aproximação da solução.

Proto-oncogene
Um gene que normalmente contribui para o crescimento das células e que pode se transformar em oncogene devido a mecanismos genéticos, como as mutações.

Quimioterapia
Tratamento com medicamentos compostos de substâncias químicas capazes de destruir células em nosso corpo por afetar o funcionamento celular.

RNA-seq
Técnica de sequenciamento capaz de examinar a quantidade e as sequências de RNA em uma amostra biológica. A RNA-seq analisa quais genes são expressos em diferentes tipos de células, além do quando e como esses genes são expressos. Esta atividade contribui para a compreensão das causas de certas doenças, como o câncer. RNA-seq é a abreviação de *sequenciamento de RNA*.

Runge-Kutta (método)
Método de resolução numérica para a obtenção de soluções aproximadas de equações diferenciais ordinárias.

SEER
Programa do Nacional Cancer Institute (NCI), nos Estados Unidos, com objetivo de fornecer informações estatísticas sobre a incidência do câncer e sobrevida no país.

Sistema dinâmico
Um sistema cujas principais propriedades e características não são invariantes no tempo. Em termos de teoria, diz respeito à matemática relacionada com o comportamento espaço-temporal de equações que descrevem processos evolutivos. Sistemas dinâmicos podem ser modelos discretos, contínuos, de campos, autômatos celulares ou redes complexas.

Sistema endócrino
Conjunto de glândulas e órgãos que produzem e lançam hormônios diretamente na rede sanguínea para que o corpo realize funções como crescimento, desenvolvimento, metabolismo e reprodução. O sistema endócrino inclui o hipotálamo, glândula pineal, hipófise, tireoide, paratireoide, timo, glândulas supra-renais e pâncreas.

Sistema imune
Uma rede complexa de células, tecidos, órgãos, e substâncias por eles produzidos, com o objetivo de proteger o corpo contra infecções e outras doenças, como o câncer. O sistema imune inclui glóbulos brancos, órgãos e tecidos do sistema linfático, como a medula óssea. Alguns substâncias modulam (estimulam ou suprimem) o sistema imune, como anticorpos monoclonais, citocinas e vacinas.

Sistema imune adaptativo
Parte do sistema imune responsável por gerar respostas específicas na presença de substâncias estranhas. A imunidade adaptativa é definida pela ativação de glóbulos brancos (linfócitos B e T), e inclui as células T citotóxicas $CD8^+$, chamadas de células efetoras, que atuam na eliminação de células tumorais.

Sistema imune inato
É a primeira linha de defesa do sistema imune no hospedeiro, também chamada de imunidade natural, e representa uma resposta rápida, não específica e limitada a um determinado número de estímulos. É constituído de barreiras físicas, químicas e biológicas, como células e moléculas, cujo número ou existência independe do

contato prévio com agentes agressores.

Solução numérica
Uma solução obtida via algoritmos para um problema, normalmente, advindo da matemática ou ciência da computação.

Telomerase
Uma enzima nas células responsável por acrescentar DNA aos telômeros, as extremidades dos cromossomos. Esse processo ajuda as células a continuarem vivas ao longo do tempo. Células cancerosas possuem mais telomerase que a maioria das células normais.

Terapia alvo
Tratamento ao câncer que usa medicamentos compostos de substâncias desenvolvidas para identificar e atacar características específicas das células malignas, impedindo assim o crescimento e a disseminação da doença. Alguns exemplos são os anticorpos monoclonais, os inibidores de angiogênese e inibidores de tirosino-quinase. O foco terapêutico nesse caso é o de se combater moléculas específicas, e consequentemente direcionar o tratamento às células tumorais, reduzindo os efeitos colaterais.

Tireoglobulina (Tg)
Proteína produzida pelas células foliculares da glândula tireoide, sendo um substrato essencial para a formação dos hormônios tireoidianos T_3 e T_4. Níveis de tireoglobulina no sangue são usados para detectar células da tireoide malignas no corpo após tratamento ao câncer.

TKI - Tyrosine Kinase Inhibitor
Medicamento com o objetivo de inibir as proteínas tirosina quinases, envolvidas na transmissão de sinal entre fatores de crescimento e seus receptores, o que desencadeia uma sefie de reações químicas no interior das células, ocasionando a expressão de genes responsáveis por ativar funções como a proliferação celular e a angiogênese.

TRH - Thyrotropin-Releasing Hormone
Hormônio produzido pelo hipotálamo, com a função de estimular a glándula hipófise ou pituitária a liberar a tireotrofina (TSH).

TSH - Thyroid-Stimulating Hormone
Hormônio produzido pela hipófise, também chamado de tireotrofina, cujo papel é o de regular a produção hormonal da glândula tireoide.

TSHR
O gene que promove a produção da proteína conhecida como receptora do hormônio estimulante da tireoide (TSH).

TTF-1
Uma proteína expressa por órgãos como tireoide e pulmão. Na glândula tireoide esse fator regula a atividade transcricional de genes específicos da glândula. O TTF-1 está associado a atividades funcionais e diferenciação de tumores da tireoide. O nome TTF-1 é a sigla de *Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1).*

Tumor
Massa anormal de tecido que resulta da divisão celular excessiva ou quando células não morrem quando deveriam. Um tumor também é chamado de nódulo ou neoplasia e pode ser não canceroso (benigno) ou canceroso (maligno).

Variável
Termo usado em modelos para expressar quantidades desconhecidas a serem analisadas. Na modelagem matemática, variáveis são representadas por letras, sendo classificadas como dependentes ou independentes. Variáveis dependentes representam, por exemplo, quantidades de células ou concentrações de substâncias, as quais dependem, ou variam, conforme o tempo evolui, em que tempo é a variável independente.

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor
Um fator angiogênico que regula a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) ao induzir a proliferação, migração e permeabilidade das células endoteliais. O VEGF pode estimular o surgimento de novos vasos sanguíneos próximos a tumores.