

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu

Programa de Pós-Graduação em Biometria

Cálculo Fracionário Aplicado a Modelos de Terapia Gênica no Tratamento do Câncer

Roniel Antonio de Araújo

Botucatu, SP - Brasil

Fevereiro de 2025

Roniel Antonio de Araújo

Cálculo Fracionário Aplicado a Modelos de Terapia Gênica no Tratamento do Câncer

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Biometria.

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

Coorientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Botucatu, SP - Brasil

Fevereiro de 2025

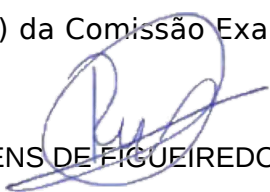
A663c Araújo, Roniel Antonio de
Cálculo fracionário aplicado a modelos de terapia gênica no
tratamento do câncer / Roniel Antonio de Araújo. -- Botucatu, 2025
74 p. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo
Coorientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

1. Cálculo Fracionário. 2. Modelagem Matemática. 3. Estimação de
Parâmetros. 4. Viroterapia Oncolítica. 5. Células CAR-T. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE RONIEL ANTONIO DE ARAÚJO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala da Pós-Graduação (Central de Aulas II), realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de RONIEL ANTONIO DE ARAÚJO, intitulada **Cálculo Fracionário Aplicado a Modelos de Terapia Gênica no Tratamento do Câncer**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - FC Unesp, Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS (Participação Presencial) do(a) Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Instituto de Biociências, Prof. Dr. SANDRO RODRIGUES MAZORCHE (Participação Virtual) do(a) Departamento de Matemática / Universidade Federal de Juiz de Fora, Profa. Dra. MARTA HELENA DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Matemática / Universidade Federal de Uberlândia - Campus Patos de Minas, Profa. Dra. DANIELA DOS SANTOS DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Matemática / Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais Ronan e Marlene, a minha namorada Janielly, por todo amor, carinho, suporte e compreensão em todos esses anos e, dedico também, a toda minha família e amigos, que de alguma forma, colaboraram para que esse trabalho fosse concluído.

Agradecimentos

A conclusão desta tese representa o resultado de uma jornada desafiadora e enriquecedora, repleta de aprendizado, dedicação e do apoio essencial de muitas pessoas.

Agradeço primeiramente à minha família, especialmente ao meu pai e minha mãe, pelo amor, incentivo e suporte incondicional. Minha gratidão também ao meu orientador, Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo, por sua orientação, paciência e incentivo contínuo, e ao meu coorientador, Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, pelo suporte técnico, pelas valiosas sugestões e pelo estímulo constante ao aprimoramento deste estudo.

Sou grato aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista pelo ambiente acadêmico inspirador, pelas discussões enriquecedoras e pelo compartilhamento de conhecimento ao longo desses anos.

Agradeço também aos membros da banca examinadora, por terem aceitado o convite para avaliar este trabalho e pelas contribuições e sugestões que virão, que certamente enriquecerão esta pesquisa.

Aos amigos, obrigado pelo apoio, palavras de incentivo e pela companhia ao longo desta caminhada. Aos demais familiares, minha sincera gratidão pelo encorajamento e paciência em todos os momentos.

Por fim, agradeço à CAPES (processo nº 8887.604591/2021-0) pelo apoio financeiro e às instituições e pesquisadores cujos trabalhos serviram de base para esta pesquisa, bem como a todos que, de alguma forma, contribuíram para sua realização.

A todos, meu sincero agradecimento.

“Apesar dos nossos defeitos, precisamos enxergar que somos pérolas únicas no teatro da vida e entender que não existem pessoas de sucesso e pessoas fracassadas. O que existem são pessoas que lutam pelos seus sonhos ou desistem deles”. (Augusto Cury)

Resumo

Esta tese investiga o uso do cálculo fracionário na modelagem matemática aplicada à oncologia, com foco na viroterapia oncolítica e na terapia com células CAR-T. Modelos matemáticos foram generalizados para ordens não inteiras, permitindo a incorporação de efeitos de memória e a análise detalhada da dinâmica tumoral sob diferentes abordagens terapêuticas. A pesquisa incluiu a formulação e análise de estabilidade dos modelos, além da realização de simulações numéricas para avaliar o impacto da ordem fracionária da derivada α na resposta ao tratamento. A estimação de parâmetros foi conduzida para ajustar os modelos aos dados experimentais, demonstrando que a abordagem fracionária oferece maior flexibilidade na representação da evolução tumoral. Os resultados indicam que a variação de α influencia significativamente a eficácia das terapias, sugerindo que modelos fracionários podem capturar aspectos não contemplados em abordagens clássicas. As conclusões destacam o potencial do cálculo fracionário para aprimorar a modelagem da dinâmica tumoral e otimizar estratégias terapêuticas. Além disso, discutem-se limitações do estudo e direções futuras, incluindo a integração de novos métodos computacionais e a validação experimental dos modelos propostos. A pesquisa contribui para o avanço da oncologia matemática, fornecendo ferramentas para a análise e predição de tratamentos mais eficazes contra o câncer.

Palavras-chave: Células CAR-T, Cálculo Fracionário, Estimação de Parâmetros, Modelagem Matemática, Viroterapia Oncolítica.

Abstract

This thesis investigates the use of fractional calculus in mathematical modeling applied to oncology, focusing on oncolytic virotherapy and CAR-T cell therapy. Mathematical models were generalized to non-integer orders, allowing the incorporation of memory effects and a detailed analysis of tumor dynamics under different therapeutic approaches. The research included the formulation and stability analysis of the models, as well as numerical simulations to assess the impact of the fractional derivative order α on treatment response. Parameter estimation was conducted to fit the models to experimental data, demonstrating that the fractional approach offers greater flexibility in representing tumor evolution. The results indicate that variations in α significantly influence therapy effectiveness, suggesting that fractional models can capture aspects not considered in classical approaches. The conclusions highlight the potential of fractional calculus to enhance tumor dynamics modeling and optimize therapeutic strategies. Additionally, study limitations and future directions are discussed, including the integration of new computational methods and experimental validation of the proposed models. This research contributes to the advancement of mathematical oncology, providing tools for the analysis and prediction of more effective cancer treatments.

Keywords: CAR-T Cells, Fractional Calculus, Mathematical Modeling, Oncolytic Virotherapy, Parameter Estimation.

Lista de figuras

Figura 1 – Representação esquemática da ação do vírus oncolítico em células saudáveis e tumorais. Figura adaptada de: https://www.creative-biolabs.com/oncolytic-virus/static/img/Oncolytic-Virus-Therapy-Development-7.jpg	15
Figura 2 – Esquema ilustrativo do processo de terapia com células CAR-T. Fonte: retirado de (VIEIRA, 2021).	16
Figura 3 – Cronologia dos principais cientistas que contribuíram para o desenvolvimento do Cálculo Fracionário de 1650 a 1970. Fonte: Adaptado de (MACHADO; GALHANO; TRUJILLO, 2014).	25
Figura 4 – Gráfico da Função Gama.	32
Figura 5 – A figura (a) ilustra a evolução das populações de células cancerosas não-infectadas, células cancerosas infectadas e partículas virais, considerando o modelo (3.1) de ordem inteira e (b) representa o retrato de fase das três populações com um foco de sela instável, na qual as soluções se afastam do ponto de equilíbrio de coexistência E_2 . Os valores de parâmetros e condição inicial estão disponíveis na Tabela 1.	43
Figura 6 – Evolução da população de células cancerosas não-infectadas (a), células cancerosas infectadas (b) e partículas virais (c) ao longo de 100 dias, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α	44
Figura 7 – Evolução da população de células cancerosas não-infectadas (a), células cancerosas infectadas (b) e partículas virais (c) ao longo 1000 dias, considerando diferentes valores para a ordem da derivada, porém ressaltando a instabilidade do sistema para valores de $\alpha > \beta$	45
Figura 8 – Evolução das populações de células tumorais (a) e células CAR-T (b) ao longo de 100 horas, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α e o cenário onde $\phi_1 = 0$ e $\phi_2 > 0$	50
Figura 9 – Evolução das populações de células tumorais (a) e células CAR-T (b) ao longo de 100 horas, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α e o cenário onde $\phi_1 = 0$ e $\phi_2 < 0$	52
Figura 10 – Evolução das populações de células tumorais (a) e células CAR-T (b) ao longo de 100 horas, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α e o cenário onde $\phi_1 > 0$ e $\phi_2 > 0$	54
Figura 11 – Comparação das simulações da equação fracionária (5.9) e da equação clássica (quando tomamos $\alpha = 1$) com dados reais descrito na Tabela 3. Foram considerados diferentes valores para ordem α e valores para $r = 0,26$ e $\beta = 0,000021$	61

Figura 12 – Correlação entre α e ICC. Cada ponto representa um valor de α e o respectivo ICC calculado (ver os valores na Tabela 5). O gráfico mostra a variação do ICC em função dos valores de α , destacando tendências e possíveis mudanças no comportamento do modelo.	62
Figura 13 – Dinâmica das populações de células tumorais não-infectadas T_u ao longo do tempo, com os dados reais, baseada no melhor conjunto de parâmetros apresentados na Tabela 6.	65
Figura 14 – Dinâmica das populações de células tumorais não-infectadas T_u ao longo do tempo, com os dados reais, baseada no conjunto de parâmetros apresentados na Tabela 7.	66

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros e condição inicial do modelo (3.2). Os valores descritos abaixo estão disponível em Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020). .	41
Tabela 2 – Parâmetros e condição inicial do modelo (4.2). Os valores descritos abaixo estão disponível em Sahoo et al. (2020).	48
Tabela 3 – Dados de crescimento tumoral da linhagem HT1080	57
Tabela 4 – Conjunto de parâmetros a serem estimados e seus respectivos valores iniciais.	58
Tabela 5 – Variação do ICC para diferentes valores de α	62
Tabela 6 – Tabela de resultados de ICC para diferentes conjuntos de parâmetros. .	64
Tabela 7 – Valor estimado para os parâmetros e ordem da derivada α	65

Sumário

1	Introdução	14
1.1	Oncologia Matemática	17
1.1.1	Oncologia Matemática Fracionária	20
1.2	Objetivos	23
2	Cálculo Fracionário e Métodos Numéricos	25
2.1	Breve Histórico	25
2.2	Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário em Modelagem Matemática	31
2.2.1	Função Gama	32
2.2.2	Integral de Ordem n	32
2.2.3	Integral de Riemann-Liouville	33
2.2.4	Transformada de Laplace	33
2.2.5	Função de Mittag-Leffler	33
2.2.6	Derivada de Caputo	34
2.2.7	Estabilidade em Modelos Matemáticos Fracionários	35
2.3	Método Numérico de Adams-Bashforth-Moulton Generalizado para Modelos Fracionários	36
3	Modelo Matemático de Viroterapia Oncolítica via Cálculo Fracionário	39
3.1	Modelo Fracionário	39
3.1.1	Análise de Estabilidade Fracionária	40
3.1.2	Simulações Numéricas	41
3.1.3	Conclusões do Capítulo	46
4	Modelo Matemático de Ordem Fracionária para Proliferação e Exaustão de Células CAR-T	47
4.1	Simulações Numéricas	48
4.1.1	Cenário 1: Sucesso no Tratamento com Células CAR-T	48
4.1.2	Cenário 2: Falha no Tratamento com Células CAR-T	50
4.1.3	Cenário 3: Pseudo-Falha ou Pseudo-Resposta do Tratamento	53
4.2	Conclusões do Capítulo	55
5	Estimação de Parâmetros	56
5.1	Descrição dos Dados Reais	56
5.2	Método Computacional para Estimação dos Parâmetros	57
5.2.1	Descrição das Etapas do Algoritmo para Estimação dos Parâmetros	58
5.3	Coeficiente de Correlação Intraclassa - ICC (<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>)	59
5.4	Transformada de Laplace e a Solução via Função de Mittag-Leffler para Equação de Crescimento Tumoral	60

5.4.1	Aplicação da Transformada de Laplace na Primeira Equação do Modelo Fracionário	60
5.5	Resultados da Estimação dos Parâmetros do Modelo	63
5.5.1	Análise dos Parâmetros Estimados para Versão Clássica ($\alpha = 1$) . .	63
5.5.2	Análise dos Parâmetros Estimados para Versão Fracionária	65
5.6	Conclusões do Capítulo	67
6	Conclusões Finais	68
 Referências		70

1 Introdução

Câncer, uma preocupação generalizada do século XXI, responsável por um número significativo de mortes em todo o mundo (LETAFAFI et al., 2023). Uma estimativa fornecida pela Organização Mundial da Saúde, aponta que em 2020 aproximadamente 10 milhões de pessoas morreram por câncer (WHO, 2024).

A complexidade inerente ao câncer engloba uma variada gama de patologias, caracterizadas pela proliferação celular desregulada e pela capacidade de metástase, promovendo a disseminação para distintas áreas do corpo (FAGUET, 2015; LETAFAFI et al., 2023). Dados de WHO (2024) mostram que o câncer de pulmão é responsável pelo maior número de óbitos entre todas as causas de morte relacionadas ao câncer.

Atualmente, o controle da progressão do câncer emerge como um dos principais desafios na área médica. Com uma gama diversificada de opções terapêuticas disponíveis, a seleção do tratamento adequado depende de diversos fatores, incluindo o tipo e a localização do câncer, sua extensão, bem como o estado geral de saúde e as preferências individuais do paciente (SUDHAKAR, 2009; LETAFAFI et al., 2023). Embora existam várias modalidades de tratamento, como cirurgia, radioterapia, imunoterapia e quimioterapia, que podem estender a sobrevida dos pacientes, cada uma delas apresenta suas próprias limitações. Por exemplo, o procedimento cirúrgico, geralmente, é destinado a pacientes que enfrentam estágios iniciais de câncer, ao passo que os efeitos colaterais intensos relacionados à radioterapia e quimioterapia, muitas vezes os tornam desafiadores para os pacientes tolerarem (LETAFAFI et al., 2023).

Segundo Schiller e Lowy (2021), devido a atual situação das estratégias de tratamento do câncer apresentar algumas limitações, destaca-se a necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes e causem menos efeitos colaterais. Com base nessas limitações, nos últimos anos, diversos ensaios clínicos têm surgido empregando metodologias diversas que propõem abordagens alternativas para o tratamento do câncer, como a terapia oncolítica viral.

De acordo com Bilsland, Spiliopoulou e Evans (2016), esta abordagem representa uma variação da terapia gênica, baseando-se na replicação seletiva de um vetor viral no interior de células cancerígenas, desencadeando a morte das células tumorais por lise e promovendo a disseminação de novas partículas virais para as células malignas adjacentes, abrangendo inclusive aquelas que passaram por metástase (ver Figura 1).

Para Seymour e Fisher (2016), a terapia oncolítica viral apresenta algumas vantagens significativas em comparação com os métodos tradicionais. Em primeiro lugar, há uma maior seletividade terapêutica, já que apenas as células cancerosas são afetadas, poupando

os tecidos saudáveis. Além disso, evita a exposição excessiva de tecidos normais a doses de quimioterapia e radioterapia. Por fim, tem a capacidade de destruir células cancerosas que se espalharam para outras partes do corpo (metástase).

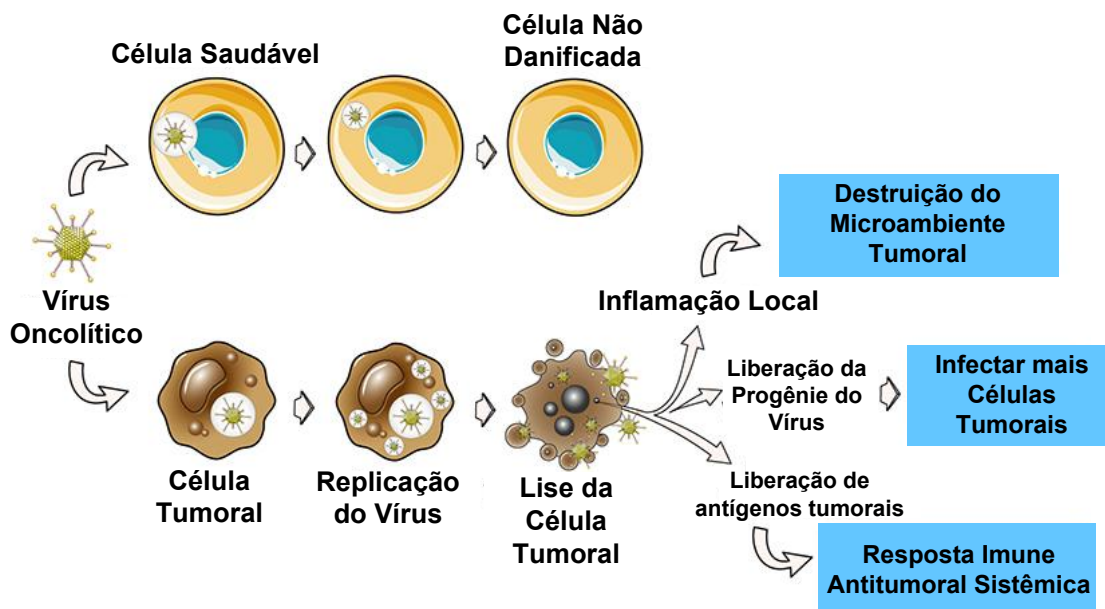


Figura 1 – Representação esquemática da ação do vírus oncolítico em células saudáveis e tumorais. Figura adaptada de: <https://www.creative-biolabs.com/oncolytic-virus/static/img/Oncolytic-Virus-Therapy-Development-7.jpg>

Outra abordagem que tem ganhado destaque é a terapia com células CAR-T. No contexto do tratamento oncológico, essa terapia atua como um modulador do sistema imunológico, potencializando sua capacidade de reconhecer e eliminar células tumorais. Os mecanismos de ação dessa terapia incluem a ativação de células T citotóxicas e a modulação da resposta imune (ZHANG; CHEN, 2018; SAHOO et al., 2020).

Devido à natureza altamente personalizada da terapia e às várias etapas envolvidas, a seleção da célula ideal é crucial para obter bons resultados (etapa 1). As células mais utilizadas são os linfócitos T, pois possuem características essenciais, como capacidade de eliminação de células tumorais, habilidade de locomoção para o ambiente tumoral, efeitos colaterais previsíveis e gerenciáveis, entre outros atributos (WEI et al., 2017). Nesse caso, o sangue do paciente é coletado e submetido a um processo de filtragem (leucaférese) que separa os linfócitos T dos demais componentes sanguíneos. Posteriormente, essas células são purificadas e preparadas para receber o gene CAR.

O método mais eficiente e amplamente utilizado pela engenharia genética para a inserção do gene CAR é a utilização de vírus, de forma que os genes a serem inseridos nos linfócitos T são incorporados ao material genético de vírus inativados, e essas células são incubadas com o vetor viral. Ao adentrarem as células, esses vetores introduzem seu material genético na forma de RNA. No caso da terapia CAR-T, esse material genético

codifica o gene CAR. Quando o RNA é transcrito, essas codificações são integradas ao genoma da célula (etapa 2). À medida que a proliferação ocorre, a expressão codificada é mantida e o CAR é expresso na superfície da célula (etapa 3) (LEVINE et al., 2017; WEI et al., 2017).

As células geneticamente modificadas são cultivadas por várias semanas em condições favoráveis para sua proliferação até atingirem o volume desejado (etapa 4). Em seguida, o produto é enviado para o centro de tratamento (LEVINE et al., 2017; ELLIS, 2019). Geralmente, os pacientes são submetidos a uma quimioterapia linfodepletora antes da infusão das células modificadas (etapa 5). Essa quimioterapia tem a função de potencializar a terapia com CAR-T ao reduzir a quantidade de células tumorais, eliminar células T reguladoras e ativar as células imunológicas inatas, criando um ambiente homeostático que favorece a expansão e ativação das células T modificadas.

Dentro do corpo, as células T modificadas são capazes de reconhecer e eliminar inúmeras células tumorais através da liberação de compostos químicos (etapa 6). Os pacientes são monitorados e geralmente manifestam algum efeito adverso; no entanto, todos esses efeitos estão relacionados à ativação e proliferação das células CAR-T (WEI et al., 2017; ELLIS, 2019).

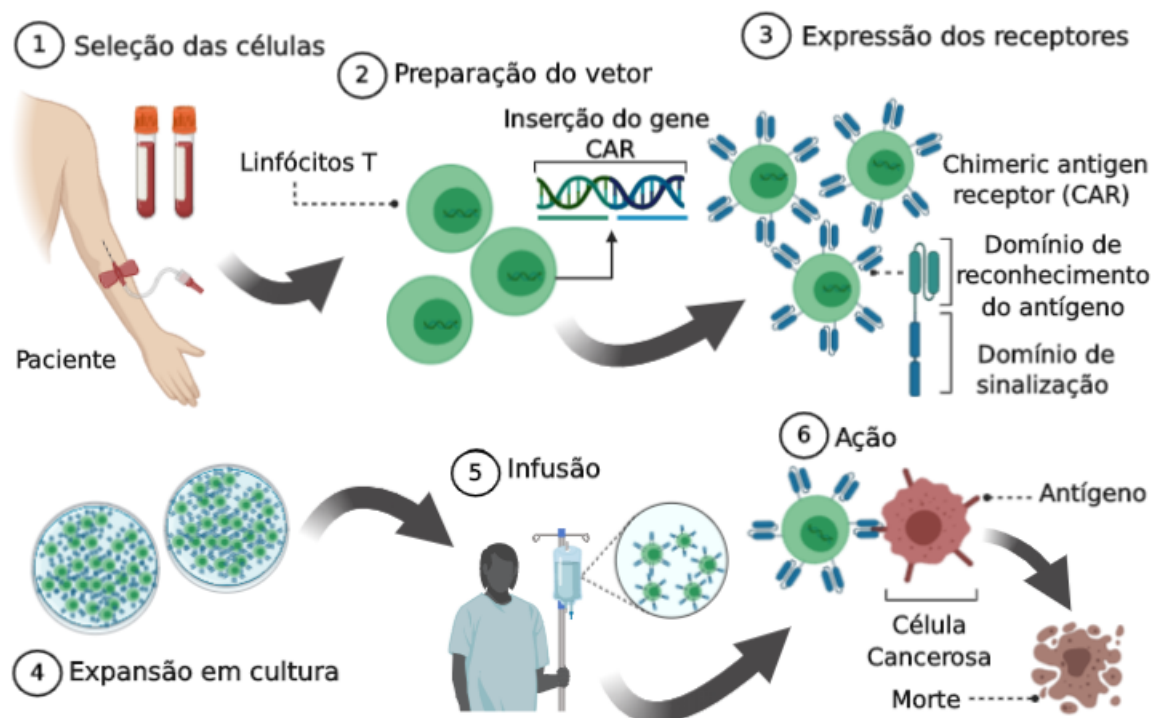


Figura 2 – Esquema ilustrativo do processo de terapia com células CAR-T. Fonte: retirado de (VIEIRA, 2021).

A complexidade do câncer tem sido cada vez mais compreendida por meio de modelos matemáticos. Estudos utilizando esses modelos têm ampliado nosso conhecimento

sobre processos como a iniciação tumoral, progressão e metástase, heterogeneidade intratumoral, e resposta e resistência a tratamentos (BARBOLOSI et al., 2016). Além disso, à medida que os modelos matemáticos são empregados como ferramenta em investigações clínicas e experimentais, há a revisão de paradigmas, proporcionando a perspectiva de desenvolvimento de novas estratégias para a investigação de neoplasias malignas (EFTIMIE; BRAMSON; EARN, 2011).

1.1 Oncologia Matemática

Com os avanços nas pesquisas sobre o combate ao câncer, diversas estratégias vêm sendo desenvolvidas, abrangendo diferentes rotinas experimentais e abordagens teóricas (MARTIN; CRUZ-PACHECO; MANCERA, 2015). Entre essas estratégias, destaca-se o estudo de modelos matemáticos voltados para a compreensão do crescimento tumoral, especialmente aqueles baseados em equações diferenciais ordinárias (EDOs), cujas funções dependem apenas de uma variável, como o número de células ou o volume do tumor ao longo do tempo.

Nos últimos 15 anos, os modelos matemáticos aplicados ao estudo do câncer tiveram um crescimento considerável, assim como o impacto de suas pesquisas. Esse avanço se deve, em grande parte, ao crescente interesse da comunidade oncológica, que passou a reconhecer a importância dessas abordagens para uma compreensão mais mecanicista de um sistema tão complexo. Com modelos mais consolidados na literatura, além da possibilidade de realizar previsões experimentais, tornou-se viável a realização de testes com dados reais (ANDERSON; MAINI, 2018).

O avanço dos modelos matemáticos aplicados à oncologia tem permitido a investigação de diferentes estratégias terapêuticas, auxiliando na compreensão da dinâmica tumoral e na otimização de tratamentos. Diversos estudos exploram a viroterapia oncolítica e suas combinações com outras abordagens, como quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, utilizando equações diferenciais para descrever a interação entre células tumorais, vírus e fatores do microambiente tumoral. Essas pesquisas fornecem *insights* sobre a eficácia das terapias e os desafios envolvidos, incluindo a replicação viral, a resposta imunológica e a calibração de parâmetros biológicos. Além disso, uma abordagem promissora nesse contexto é a imunoterapia com células CAR-T, que tem demonstrado potencial no combate ao câncer. A seguir, são apresentados estudos que empregam modelagem matemática para analisar diferentes estratégias terapêuticas e suas implicações no tratamento do câncer.

Com o objetivo de investigar a eficácia da radioviroterapia, estratégia que combina viroterapia oncolítica e radioterapia, o estudo de Dingli et al. (2006) propõe um modelo matemático baseado em equações diferenciais ordinárias (EDOs). Foram consideradas as populações de células tumorais infectadas e não infectadas, vírus oncolíticos e células

tumorais danificadas pela radiação. O estudo identifica três possíveis desfechos: cura completa, cura parcial ou falha da terapia, dependendo da dose do vírus e da radiação aplicada. Os resultados mostram que a radioterapia pode aumentar a eficácia da viroterapia, mas doses muito altas podem prejudicar a replicação viral, reduzindo a eficiência do tratamento. Os principais desafios estão relacionados à calibração dos parâmetros biológicos e à interferência da radiação na viroterapia.

Em [Malinzi, Eladdadi e Sibanda \(2017\)](#), o objetivo do estudo foi desenvolver e analisar um modelo matemático para investigar a dinâmica de células tumorais sob tratamento combinado de quimioterapia e viroterapia (*chemovirotherapy*). Os autores defendem que essa combinação de terapias tem um grande potencial no combate às células tumorais. O estudo propõe um modelo matemático baseado em equações diferenciais parciais (EDPs), considerando as populações de células tumorais infectadas e não infectadas, vírus oncolítico e quimioterapia. As principais conclusões indicam que a taxa de replicação do vírus dentro do organismo é um fator essencial para a eficácia do tratamento. Os autores reforçam que a combinação das duas terapias acelera a eliminação do tumor de forma mais eficiente quando comparada ao uso isolado de cada terapia.

Em [Friedman e Lai \(2018\)](#), os autores desenvolveram um modelo matemático utilizando equações diferenciais parciais (EDPs) para analisar a eficácia da terapia com vírus oncolítico em conjunto com inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD-1). Para a modelagem, foram consideradas a concentração do vírus oncolítico e dos inibidores, além das seguintes populações celulares: células tumorais infectadas e não infectadas, macrófagos e células T. Os resultados indicam que o aumento da dose do inibidor de *checkpoint* nem sempre melhora a eficácia do tratamento e, em alguns casos, pode reduzi-la ao eliminar células tumorais infectadas antes que o vírus oncolítico se propague. Os principais desafios incluíram a complexidade matemática, a calibração dos parâmetros biológicos e a necessidade de validação experimental.

[Gao et al. \(2022\)](#) apresenta um modelo matemático baseado em EDPs para estudar a influência da idade das células tumorais infectadas na eficácia da viroterapia oncolítica. A idade das células tumorais infectadas refere-se ao tempo decorrido desde que uma célula tumoral foi infectada por um vírus oncolítico. Foram consideradas na dinâmica as seguintes populações: células tumorais não infectadas, células tumorais infectadas (de diferentes idades), vírus oncolíticos e células efectoras do sistema imunológico. Os resultados obtidos reforçam que a eficácia da viroterapia está ligada à idade das células tumorais infectadas. O número básico de reprodução do vírus oncolítico (R_0) determina se o tumor será eliminado ou persistirá. Quando $R_0 < 1$, a infecção desaparece e o tumor é erradicado. Se $R_0 > 1$, a infecção se mantém, exigindo a combinação da viroterapia com outros tratamentos para eliminar o tumor. Os principais desafios incluíram a complexidade da modelagem matemática, a dificuldade de estimar parâmetros biológicos e a interpretação

da estabilidade do sistema.

Em [Sherlock e Coster \(2023\)](#), os autores investigam o uso de vírus oncolíticos no tratamento do câncer de mama. Os autores utilizaram EDOs para modelar a interação das células tumorais e vírus, considerando a população de células tumorais infectadas e não infectadas, além de dois tipos de vírus (modificado e original). Os principais resultados indicaram que a eficácia do tratamento depende de uma interação entre o momento da aplicação do vírus e as características do tumor. No entanto, pequenas variações nos parâmetros tumorais podem levar a erradicação do tumor ou falha no tratamento; outro achado foi em relação a quantidade de dose aplicada que tendem a ter efeitos mais eficazes quando tem aplicações concentradas. Os desafios encontrados incluem: incerteza nos parâmetros biológicos e modelo sensível a pequenas mudanças.

Utilizando um conjunto de equações diferenciais ordinárias (EDOs), [Guo e Dobrovolny \(2023\)](#) investigaram o crescimento tumoral e os efeitos da terapia com adenovírus oncolíticos (OAds) em um modelo de câncer de pulmão A549 em camundongos. O principal objetivo do estudo foi desenvolver um modelo matemático para descrever a interação entre células tumorais, vírus oncolíticos e a resposta imunológica, permitindo a identificação dos parâmetros que influenciam a eficácia do tratamento. O modelo considera quatro populações: células tumorais não infectadas (T) e infectadas (I), vírus livre (V) e a resposta imunológica (E), representada por linfócitos T e macrófagos. Os resultados indicam que a resposta imune desempenha um papel fundamental na eliminação do tumor e que os OAds mais eficazes apresentam altas taxas de infecção viral e baixa taxa de eliminação pelo sistema imunológico. Assim, a eficácia da terapia depende do equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunológica. As principais dificuldades encontradas foram a obtenção de parâmetros biológicos precisos (como taxa de infecção viral, taxa de lise celular e eficácia da resposta imune) e a modelagem da resposta imunológica, dada sua complexidade e variabilidade.

Para investigar a eficácia da viroterapia no tratamento do melanoma, os autores de [Ramaj e Zou \(2023\)](#) desenvolveram dois modelos matemáticos. O primeiro modelo descreve a dinâmica das células tumorais e do vírus oncolítico no sítio primário, considerando a interação entre células tumorais infectadas e não infectadas, a concentração do vírus e o nível de oxigênio no microambiente tumoral. O segundo modelo expande a análise para incluir a propagação do vírus e das células tumorais através dos linfonodos. Um dos principais aspectos inovadores do estudo é a consideração da hipóxia, que afeta tanto o crescimento do tumor quanto a eficácia da viroterapia. Os resultados indicam que altos níveis de oxigênio favorecem a viroterapia, enquanto a hipóxia reduz sua eficácia. Além disso, o estudo sugere que o equilíbrio entre a taxa de infecção viral e a destruição tumoral é fundamental para otimizar o tratamento. Os principais desafios incluem a complexidade matemática, a calibração dos parâmetros biológicos e a necessidade de

validação experimental.

Para compreender melhor a dinâmica entre células CAR-T e vírus oncolíticos no tratamento do câncer, um modelo matemático foi proposto em [Mahasa et al. \(2022\)](#), utilizando equações diferenciais ordinárias. O modelo avalia diferentes cenários de administração das terapias, considerando a interação entre células tumorais infectadas e não infectadas, vírus oncolítico e células CAR-T. Os resultados obtidos indicam que uma única dose de células CAR-T não é suficiente para eliminar completamente a população de células tumorais. No entanto, a combinação das duas terapias pode erradicar o tumor na ausência de sinergia viral. Por outro lado, quando ocorre uma ativação excessiva das células CAR-T, pode haver inibição da replicação do vírus oncolítico, comprometendo a eficácia da viroterapia. Um dos desafios encontrados foi que, sob certas condições, as células CAR-T poderiam prejudicar a ação do vírus oncolítico ao eliminar rapidamente as células tumorais infectadas, reduzindo a capacidade do vírus de se replicar e continuar atacando o tumor.

Em [Rodrigues et al. \(2025\)](#), os autores propõem um modelo matemático baseado em equações diferenciais ordinárias (EDOs) para analisar a dinâmica do melanoma sob o tratamento com células CAR T e a influência dos macrófagos associados ao tumor (TAMs) na resposta imunoterapêutica. Como o melanoma é um câncer altamente imunogênico e resistente a muitos tratamentos convencionais, a imunoterapia com CAR T-cells sendo explorada como uma abordagem promissora. Os resultados indicam que altos níveis de TAMs reduzem a eficácia da terapia, favorecendo o crescimento tumoral. Além disso, o aumento da dose de CAR T-cells pode melhorar o controle do tumor, mas há um limite antes que o esgotamento celular ocorra.

1.1.1 Oncologia Matemática Fracionária

Nos últimos anos, os modelos baseados em Equações Diferenciais Fracionárias (EDFs) têm despertado considerável interesse na comunidade de pesquisa em Oncologia Matemática ([VALENTIM; RABI; DAVID, 2021](#)). Segundo [Valentim et al. \(2020\)](#), a consolidação da chamada "Oncologia Matemática Fracionária" como um campo distinto tem se tornado uma realidade viável, impulsionada pela capacidade de modelar processos difusivos anômalos, como aqueles observados no microambiente tumoral e em metástases. Além disso, esses modelos permitem a análise de fenômenos complexos, incluindo a solução numérica e o controle de sistemas de invasão, a caracterização de tumores em diferentes estágios, a resposta a tratamentos e a investigação de estratégias otimizadas de quimio e imunoterapia combinadas.

Os avanços recentes indicam que modelos baseados em EDOs para representar o crescimento tumoral podem ser aprimorados com ferramentas do Cálculo Fracionário (CF). Melhorias na modelagem também foram observadas com o uso de equações fracionárias de

ordem variável (VALENTIM et al., 2021), onde a ordem arbitrária α tem sido interpretada como um indicador de memória tumoral.

Quanto ao efeito da memória na diferenciação fracionária, estudos como o de Rihan et al. (2016) sugerem que a ordem fracionária pode representar mecanismos de memória no comportamento do câncer. De fato, conforme apontado por Valentim et al. (2020), os tumores são compostos por células que acumulam mutações ao longo do tempo, o que reforça a relevância dos modelos fracionários na descrição de processos não locais.

Embora promissora, a aplicação do Cálculo Fracionário à oncologia ainda se encontra em fase inicial, e a literatura carece de uma abordagem mais abrangente para explorar suas diversas possibilidades (VIEIRA; COSTA; VALÉRIO, 2023).

A crescente adoção das EDFs na Oncologia Matemática também tem permitido avanços na modelagem de terapias oncológicas, oferecendo uma abordagem mais detalhada para a evolução tumoral e a resposta a diferentes tratamentos. O cálculo fracionário se destaca por sua capacidade de incorporar efeitos de memória e interações não locais, tornando a modelagem mais fiel ao comportamento biológico dos tumores. Nesse contexto, estudos recentes têm analisado a viroterapia oncolítica sob a perspectiva fracionária, investigando como a ordem da derivada influencia a dinâmica da infecção viral e a eficácia do tratamento. Além disso, modelos fracionários têm sido aplicados para descrever a interação entre células tumorais, resposta imunológica e terapias combinadas, destacando-se como ferramentas promissoras para otimizar estratégias terapêuticas. A seguir, são apresentados estudos que utilizam equações diferenciais fracionárias para analisar a viroterapia oncolítica, considerando fatores como replicação viral, resposta imune e combinações terapêutica, e também um estudo sobre a metodologia de equações diferenciais fracionárias aplicadas ao tratamento com células CAR-T.

No estudo Younoussi et al. (2021), foi proposto um modelo matemático baseado em equações diferenciais fracionárias (EDFs) para estudar a dinâmica da viroterapia oncolítica com o vírus M1, um vírus seletivo que ataca células tumorais deficientes em proteínas antivirais de zinco (ZAP). Os resultados mostram que a ordem fracionária influencia significativamente o comportamento do sistema. Além disso, os autores destacam que, se a taxa de infecção viral for muito baixa, o vírus não consegue infectar células tumorais suficientes para erradicar o tumor. Por outro lado, se a taxa de destruição das células tumorais for muito alta, o vírus não terá tempo suficiente para se replicar antes que as células infectadas sejam eliminadas, reduzindo a eficácia do tratamento. Os principais desafios envolvem a complexidade matemática do modelo, a calibração de parâmetros biológicos e a necessidade de validação experimental.

Utilizando equações diferenciais fracionárias com atraso, os autores Kumar et al. (2021) desenvolveram um modelo para descrever a dinâmica das células tumorais na viroterapia. Eles empregaram a derivada fracionária de Caputo e a teoria do ponto fixo

para garantir a existência de soluções únicas. O principal objetivo foi analisar a influência de diferentes parâmetros no comportamento da terapia e modelar matematicamente a viroterapia, considerando a resposta imune e o ciclo lítico viral. Para $R_0 < 1$, o tumor não cresce e a terapia falha, enquanto para $R_0 > 1$, a terapia reduz a carga tumoral. Segundo os autores, o modelo fracionário é mais eficaz do que os modelos de ordem inteira, devido à sua capacidade de representar melhor os efeitos de memória.

Em [Jan et al. \(2023\)](#), os autores utilizaram um modelo de equações diferenciais fracionárias para descrever a dinâmica da interação entre células tumorais infectadas e não infectadas, células T e vírus oncolíticos. A estabilidade do sistema foi analisada por meio do teorema do ponto fixo e dos teoremas de Banach e Schaefer. Os resultados indicam que o modelo fracionário representa de forma mais precisa a dinâmica real do tumor em comparação aos modelos de ordem inteira. Além disso, a viroterapia pode ser eficaz, mas sua resposta depende das taxas de replicação viral. Os principais desafios envolvem a complexidade matemática do modelo e a calibração dos parâmetros biológicos, especialmente a taxa de replicação viral e a eliminação das células infectadas.

No estudo [Alam et al. \(2023\)](#) propõe um modelo matemático baseado em equações diferenciais fracionárias de Caputo para analisar a interação entre células tumorais, quimioterapia, viroterapia e inibidores de MEK. O objetivo foi entender como a combinação dessas terapias poderia auxiliar no combate ao câncer. Nos resultados, os autores defendem que o efeito de memória proporcionado pelas equações de ordem fracionária melhora a precisão da modelagem. Em relação às terapias, concluíram que a viroterapia é mais eficaz do que a quimioterapia isolada e que a intensidade do inibidor de MEK (uma proteína-chave dentro das células, que faz parte de uma via de sinalização importante chamada via MAPK/ERK) aumenta a adesão do vírus às células tumorais; no entanto, reduz a replicação viral, o que pode prolongar o tempo de tratamento. As principais dificuldades encontradas foram: determinar a combinação ideal de viroterapia com quimioterapia e modelar matematicamente as interações celulares.

Em [Avazzadeh et al. \(2023\)](#), foi proposto um modelo matemático baseado em equações diferenciais fracionárias de Caputo para modelar a dinâmica das células CAR-T, células leucêmicas e células T normais. Os resultados indicam que uma única infusão de CAR-T reduz o número de células leucêmicas, mas a eficácia diminui com o tempo devido à exaustão das células CAR-T. Dessa forma, os autores ressaltam que protocolos de múltiplas doses tendem a ser mais eficazes, levando a uma remissão mais prolongada. Os principais desafios foram a modelagem da dinâmica celular e a determinação dos parâmetros biológicos.

Antes de apresentar os objetivos deste trabalho, é importante contextualizar sua estrutura e organização. A tese está dividida em capítulos que abordam desde os fundamentos teóricos até a aplicação dos modelos matemáticos propostos, passando por

análises de estabilidade, simulações numéricas e estimação de parâmetros. Para facilitar a compreensão do desenvolvimento desta pesquisa, apresenta-se a seguir um resumo de cada capítulo, destacando os principais tópicos abordados e suas contribuições para a modelagem matemática aplicada à oncologia.

Esta tese está organizada em seis capítulos. O primeiro capítulo introduz a motivação e o contexto da pesquisa, destacando a importância da modelagem matemática na oncologia e o papel do cálculo fracionário na análise da dinâmica tumoral e terapias inovadoras. O segundo capítulo apresenta os fundamentos do cálculo fracionário e os métodos numéricos utilizados, incluindo a derivada de Caputo e o método de Adams-Bashforth-Moulton para resolver equações diferenciais fracionárias.

No terceiro capítulo, é desenvolvido um modelo matemático baseado em cálculo fracionário para descrever a interação entre células tumorais e vírus oncolíticos. A análise de estabilidade e as simulações numéricas demonstram como a ordem fracionária influencia a eficácia do tratamento. O quarto capítulo aborda a proliferação e exaustão de células CAR-T em imunoterapia, avaliando diferentes cenários terapêuticos e como a ordem da derivada fracionária afeta a resposta ao tratamento.

O quinto capítulo trata da estimação de parâmetros, essencial para ajustar os modelos aos dados experimentais. São aplicadas técnicas computacionais para calibrar os modelos e avaliar a relação entre a ordem fracionária e a precisão das previsões. Por fim, o sexto capítulo apresenta as conclusões da pesquisa, discutindo as principais contribuições, limitações e sugestões para trabalhos futuros, incluindo o refinamento dos modelos e a incorporação de novas abordagens computacionais para aprimorar a modelagem da dinâmica tumoral e das terapias oncológicas.

1.2 Objetivos

O objetivo geral desta tese foi investigar a aplicação do cálculo fracionário na modelagem matemática da dinâmica tumoral, com foco na viroterapia oncolítica e na terapia com células CAR-T. Para isso, generalizamos alguns modelos propostos por [Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa \(2020\)](#) e [Sahoo et al. \(2020\)](#) para ordens não inteiras, visando recuperar parâmetros e efeitos de memória. A pesquisa também analisou como a introdução da derivada de ordem fracionária α influencia a descrição do crescimento tumoral e a resposta ao tratamento, comparando os modelos clássicos e fracionários.

Entre os objetivos específicos, destacam-se:

- Generalizar os modelos matemáticos existentes para a formulação fracionária, explorando a influência da ordem da derivada α na dinâmica tumoral;

- Investigar a estabilidade dos modelos e identificar condições em que a viroterapia e a terapia com células CAR-T apresentam melhor desempenho;
- Realizar simulações numéricas para avaliar o impacto da variação da ordem α na evolução tumoral e na eficácia terapêutica;
- Estimar parâmetros para ajustar os modelos aos dados experimentais, possibilitando uma calibração mais realista;
- Comparar as abordagens clássica e fracionária, avaliando os benefícios da introdução de efeitos de memória e variabilidade temporal na modelagem da resposta ao tratamento.

2 Cálculo Fracionário e Métodos Numéricos

2.1 Breve Histórico

Segundo vários estudos, o início do Cálculo Fracionário se deu em meados de 1695, quando Leibniz, em uma carta ao matemático francês L'Hôpital, perguntou: “Pode o significado de derivadas de ordem inteira ser generalizado para ordens não inteiras?”. L'Hôpital respondeu com outra questão: “E se a ordem for $\frac{1}{2}$?”. Em uma carta posterior, Leibniz afirmou: “Isso levará a um paradoxo, do qual um dia serão tiradas consequências úteis” (MACHADO; GALHANO; TRUJILLO, 2014). Essa indagação sobre derivadas fracionárias tornou-se um tópico de estudo por mais de 300 anos, com contribuições de matemáticos como Euler, Liouville, Fourier, Abel, Riemann e Weyl (ver Figura 3).

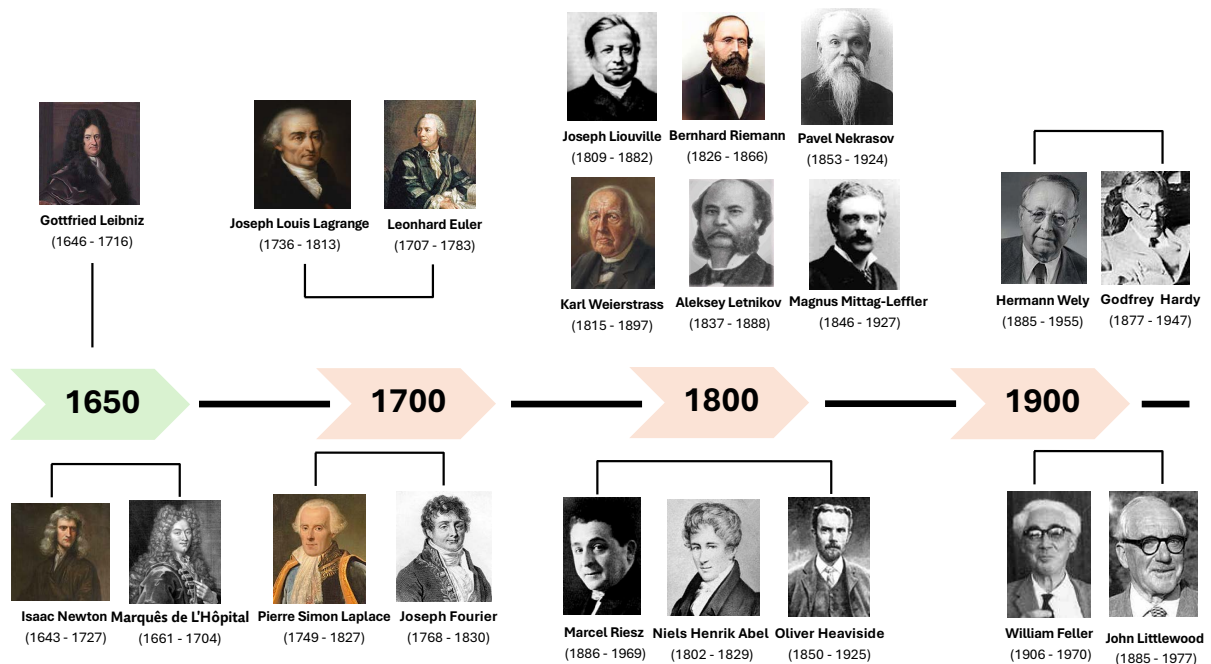


Figura 3 – Cronologia dos principais cientistas que contribuíram para o desenvolvimento do Cálculo Fracionário de 1650 a 1970. Fonte: Adaptado de (MACHADO; GALHANO; TRUJILLO, 2014).

Para uma cronologia dos principais resultados e publicações entre 1695 e 2019, de uma maneira mais detalhada, recomendamos a referência (OLIVEIRA, 2018). A seguir, apresentamos um resumo da linha do tempo das principais contribuições dos cientistas da área, baseado no trabalho de Monteiro (2021):

- **1812** - Utilizando integrais, P. S. Laplace formulou expressões para uma derivada de ordem não inteira.

- **1819** - Em um tratado sobre cálculo diferencial e integral, S. F. Lacroix obteve formalmente a derivada de ordem $\frac{1}{2}$, resultando na expressão:

$$\frac{d^{1/2}}{dx^{1/2}}x = \frac{2\sqrt{x}}{\sqrt{\pi}}.$$

- **1822** - J. B. J. Fourier publicou a clássica obra *Teoria Analítica do Calor*, na qual apresentou uma fórmula integral para a derivada de ordem u (positiva ou negativa). Posteriormente, em 1835, J. Liouville sugeriu um método mais apropriado para derivar o resultado de Fourier.
- **1823** - H. N. Abel estudou o problema da tautócrona utilizando integrais definidas. Este resultado é frequentemente considerado a primeira aplicação do Cálculo Fracionário.
- **1832** - J. Liouville publicou o primeiro estudo abrangente sobre Cálculo Fracionário. Em 1835, ele propôs uma expressão para a derivada de ordem arbitrária baseada em séries infinitas. Já em 1855, apresentou uma série de definições para derivadas de ordem arbitrária. Em 1873, discutiu a integração de equações diferenciais envolvendo derivadas de ordem arbitrária. Vale destacar que Liouville dedicou mais de quarenta anos ao estudo do Cálculo Fracionário, razão pela qual alguns pesquisadores o consideram o fundador desta área.
- **1847** - B. Riemann introduziu uma expressão para a integral de ordem arbitrária que, com pequenas modificações, corresponde à utilizada atualmente. Seus resultados mais importantes foram publicados postumamente, em 1892.
- **1867** - A. K. Grünwald analisou a inversão de uma equação integral.
- **1868** - A. V. Letnikov investigou a soma das ordens no produto de derivadas de ordem arbitrária e revisou estudos anteriores. Em 1872, ele explorou a generalização da fórmula integral de Cauchy e utilizou derivadas fracionárias para resolver equações diferenciais.
- **1903** - G. Mittag-Leffler introduziu a função que leva seu nome, essencial para o Cálculo Fracionário.
- **1924** - H. T. Davis explorou operadores fracionários em equações integrais do tipo Volterra. Em 1936, publicou o livro *The Theory of Linear Operators*.
- **1941** - D. V. Widder estabeleceu conexões entre a transformada de Laplace e integrais fracionárias.
- **1949** - G. W. Scott Blair publicou *Survey of General and Applied Rheology*, apresentando a modelagem fracionária.

- **1969** - M. Caputo introduziu sua derivada de ordem arbitrária no livro *Elasticità e Dissipazione*.
- **1971** - E. R. Love propôs a derivada de ordem imaginária.
- **1972** - T. R. Prabhakar abordou equações integrais com funções hipergeométricas de duas variáveis e introduziu a função de Mittag-Leffler com três parâmetros.
- **1974** - K. Oldham e J. Spanier publicaram *The Fractional Calculus*, o primeiro livro dedicado ao Cálculo Fracionário. Neste ano, também ocorreu a primeira conferência internacional sobre o tema, em New Haven.
- **1975** - B. Ross editou os anais da Conferência Internacional sobre Cálculo Fracionário, intitulados *Fractional Calculus and its Applications*.
- **1978** - B. Ross e F. Northover aplicaram a derivada de ordem complexa no Cálculo Fracionário.
- **1979** - A. C. McBride publicou um livro sobre Cálculo Fracionário e transformadas integrais de funções generalizadas.
- **1979** - R. L. Bagley, sob orientação de P. J. Torvik, apresentou uma tese de doutorado sobre aplicações de derivadas generalizadas na viscoelasticidade. No entanto, F. Mainardi (1971) e Yu A. Rossikhin (1970) já haviam defendido teses com enfoque no Cálculo Fracionário.
- **1979** - M. Stiassnie aplicou o Cálculo Fracionário na formulação de modelos viscoelásticos.
- **1984** - K. Nishimoto lançou o primeiro volume de seu livro *Fractional Calculus*, seguido pelo segundo em 1987, o terceiro em 1989 e o quarto em 1991.
- **1987** - S. Samko, O. Marichev e A. Kilbas publicaram o clássico *Fractional Integrals and Derivatives and Some of Their Applications*, escrito em russo.
- **1992** - Foi lançada a primeira revista especializada, *Journal of Fractional Calculus*, sob a edição de K. Nishimoto.
- **1993** - K. Miller e B. Ross publicaram *An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential Equations*.
- **1994** - V. S. Kiryakova publicou *Generalized Fractional Calculus and Applications*.
- **1996** - M. Caputo apresentou a função de Green para a difusão de fluidos em meios porosos com memória.

- **1997** - A. Carpinteri e F. Mainardi organizaram a obra *Fractal and Fractional Calculus in Continuous Mechanics*.
- **1998** - Foi lançada a revista *Fractional Calculus and Applied Analysis*, editada por V. S. Kiryakova.
- **1998** - C. F. Lorenzo e T. T. Hartley abordaram o problema de inicialização no contexto das integrais fracionárias.
- **1999** - I. Podlubny publicou *Fractional Differential Equations*.
- **2000** - R. Hilfer editou *Applications of Fractional Calculus in Physics*, onde sua definição de derivada fracionária engloba as de Riemann-Liouville e Caputo como casos particulares.
- **2000** - Foi criado o site FRACALMO, um acrônimo para *Fractional Calculus Modelling*.
- **2002** - I. Podlubny apresentou uma interpretação geométrica e física para integrais e derivadas fracionárias.
- **2003** - E. K. Lenzi, R. S. Mendes, L. C. Malacarne e I. T. Pedron analisaram difusão anômala usando uma equação diferencial fracionária não linear.
- **2004** - K. Diethelm publicou *The Analysis of Fractional Differential Equations*.
- **2006** - A. A. Kilbas, H. M. Srivastava e J. J. Trujillo lançaram *Theory and Applications of Fractional Differential Equations*.
- **2006** - R. L. Magin publicou *Fractional Calculus in Bioengineering*.
- **2007** - J. Sabatier, O. P. Agrawal e J. A. Tenreiro Machado editaram *Advances in Fractional Calculus: Theoretical Developments and Applications in Physics and Engineering*.
- **2009** - J. A. Tenreiro Machado propôs uma interpretação da derivada fracionária baseada no conceito de probabilidade.
- **2010** - J. A. Tenreiro Machado, V. Kiryakova e F. Mainardi publicaram dois pôsteres, disponíveis para download em <http://www.math.bas.bg/fcaa/>, destacando os principais eventos da história antiga e contemporânea do Cálculo Fracionário.
- **2011** - U. N. Katugampola introduziu uma nova definição para integrais fracionárias.
- **2011** - M. D. Ortigueira publicou o livro *Fractional Calculus for Scientists and Engineers*.

- **2011** - E. Capelas de Oliveira e J. Vaz Jr. publicaram o artigo *Tunneling in Fractional Quantum Mechanics*.
- **2011** - M. M. Meerschaert e A. Sikorskii publicaram o livro *Stochastic Models for Fractional Calculus*.
- **2012** - D. Baleanu, K. Diethelm, E. Salas e J. J. Trujillo publicaram o livro *Fractional Calculus, Models and Numerical Methods*.
- **2013** - V. Daftardar-Gejji organizou a obra *Fractional Calculus Theory and Applications*.
- **2014** - R. Gorenflo, A. A. Kilbas, F. Mainardi e S. V. Rogosin publicaram o livro *Mittag-Leffler Functions, Related Topics and Applications*.
- **2014** - E. Capelas de Oliveira e J. A. Tenreiro Machado publicaram um artigo reunindo diferentes definições de derivadas fracionárias.
- **2014** - H. M. Srivastava, R. K. Raina e Xiao-Jun Yang lançaram o livro *Special Functions in Fractional Calculus and Related Fractional Differintegral Equations*.
- **2015** - M. Caputo e M. Fabrizio introduziram uma nova definição de derivada fracionária com núcleo não singular.
- **2015** - M. Ortigueira e J. A. Tenreiro Machado propuseram um critério mais restritivo que o de Ross (1974) para classificar uma função como derivada fracionária.
- **2015** - R. Figueiredo Camargo e E. Capelas de Oliveira publicaram *Cálculo Fracionário*, o primeiro livro em português sobre o tema.
- **2016** - V. E. Tarasov publicou um artigo argumentando que, para que uma derivada seja classificada como fracionária, a regra de Leibniz não deve ser aplicável.
- **2016** - A. Atangana e D. Baleanu propuseram uma nova derivada fracionária com núcleo não local e não singular.
- **2017** - R. Almeida introduziu uma definição de derivada fracionária dependente de uma função específica.
- **2017** - J. A. Tenreiro Machado e V. Kiryakova publicaram uma análise abrangente sobre a evolução histórica do Cálculo Fracionário.
- **2017** - D. Zhao e M. Luo propuseram uma derivada fracionária conforme geral, juntamente com sua interpretação física.

- **2017** - D. S. Oliveira e E. Capelas de Oliveira desenvolveram uma generalização da derivada de Hadamard utilizando a integral de Katugampola. No ano seguinte, introduziram a derivada fracionária (k, ρ) .
- **2017** - Y. Yan, Z.-Z. Sun e J. Zhang apresentaram um método numérico eficiente para a resolução de equações diferenciais de segunda ordem com derivadas do tipo Caputo.
- **2018** - J. Vanterler da C. Sousa e E. Capelas de Oliveira propuseram a derivada ψ -Hilfer.
- **2018** - X. Liang, F. Gao, C.-B. Zhou, Z. Wang e X.-J. Yang formularam um modelo de difusão anômala baseado nas funções de Mittag-Leffler e Wiman.
- **2018** - L. R. Evangelista e E. K. Lenzi publicaram o livro *Fractional Diffusion Equations and Anomalous Diffusion*.
- **2018** - H. G. Sun, Y. Zhang, D. Baleanu, W. Chen e Y. Q. Chen apresentaram um conjunto de aplicações práticas do Cálculo Fracionário em diversas áreas.
- **2019** - E. Capelas de Oliveira, S. Jarosz e J. Vaz Jr. publicaram o estudo *Fractional Calculus via Laplace Transform and its Application in Relaxation Processes*.
- **2019** - G. Sales Teodoro, J. A. Tenreiro Machado e E. Capelas de Oliveira elaboraram uma revisão abrangente das definições de derivadas fracionárias e outros operadores.

O desenvolvimento do Cálculo Fracionário no Brasil acompanhou os avanços internacionais da área, consolidando-se ao longo das últimas décadas. A trajetória nacional pode ser observada a partir das contribuições pioneiras de diversos pesquisadores, conforme descrito a seguir.

- **1993** - Aguinaldo Ricieri foi possivelmente o primeiro a mencionar as derivadas de ordem arbitrária no Brasil, por meio de sua obra *Derivada de Ordem Arbitrária, Transformada de Laplace e Outros Bichos*.
- **Final do Século XX** - No Paraná, um grupo de físicos liderado por E. K. Lenzi iniciou estudos sobre equações relacionadas à difusão anômala.
- **2004** - Vinícius Alegreti Meza, então estudante da USP, apresentou no congresso da UNICAMP o trabalho *Cálculo Fracionário de Riemann-Liouville Aplicado ao Problema da Tautócrona*.
- **2005** - O grupo de físicos liderado por Lenzi manteve forte atuação em diversos estados, notadamente Paraná, Santa Catarina e Rio de Janeiro. Em Campinas, surgiram os primeiros estudos sobre a função Mittag-Leffler.

- **2007 em diante** - Edmundo Capelas de Oliveira e seus colaboradores começaram a publicar artigos sobre Cálculo Fracionário. Em 2008, Castro Rosendo defendeu uma dissertação focada quase exclusivamente no tema, possivelmente a primeira em língua portuguesa apresentada no Brasil.
- **2009** - Rubens de Figueiredo Camargo, sob a orientação de Capelas de Oliveira e coorientação de Ary Chiacchio, publicou a primeira tese em português com um estudo abrangente sobre Cálculo Fracionário.
- **2015** - Figueiredo Camargo e Capelas de Oliveira publicaram *Cálculo Fracionário*, a primeira obra formal sobre o tema em língua portuguesa.
- **2017** - O Brasil se destacou na generalização dos operadores fracionários. Daniela Oliveira e Edmundo Capelas de Oliveira propuseram uma extensão da derivada de Hadamard utilizando a integral de Katugampola.
- **2018** - Os mesmos autores introduziram a derivada fracionária (k, ρ) , definida por dois parâmetros.
- **2018** - J. Vanterler da C. Sousa e E. Capelas de Oliveira apresentaram a derivada ψ -Hilfer, a qual engloba mais de vinte formulações distintas de derivadas fracionárias.

2.2 Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário em Modelagem Matemática

O Cálculo Fracionário é formalmente conceituado como o ramo da análise matemática que se dedica à investigação das aplicações de integrais e derivadas de ordem arbitrária. Alguns autores, como ([MACHADO; KIRYAKOVA; MAINARDI, 2011](#)), ressaltam que o cálculo fracionário pode ser considerado um tópico antigo e essencialmente novo no campo de pesquisa, embora sua concepção inicial derive de uma troca de correspondências entre Gottfried Wilhelm Leibniz e Guillaume de L'Hôpital em meados de 1695.

A natureza muitas vezes revelou seguir regras simples que ainda levam ao surgimento de fenômenos complexos ([IONESCU et al., 2017](#)) e das muitas aplicações diferentes relativas ao Cálculo Fracionário, a propensão para modelar fenômenos biológicos tem sido uma das mais notáveis ([VIEIRA; COSTA; VALÉRIO, 2023](#)). Desta forma, trabalhar com modelos matemáticos utilizando o Cálculo Fracionário demonstra, em muitos casos, uma percepção mais exata do fenômeno estudado do que quando se utiliza uma modelagem com derivadas de ordem inteira, pois para fenômenos de dependência temporal ou espacial de longo alcance inerentes aos sistemas de ordem fracionária, esse apresenta peculiaridades únicas não suportadas por sua contraparte de ordem inteira, permitindo melhores modelos da dinâmica de processos complexos ([ATANGANA, 2015](#)).

Assim, apresentamos os conceitos preliminares do Cálculo Fracionário necessários para as ideias exploradas neste estudo.

2.2.1 Função Gama

Definição 2.1. A função $\Gamma : x \in \mathbb{C}, \Re(x) > 0 \rightarrow \mathbb{R}$, definida por:

$$\Gamma(x) = \int_0^\infty t^{x-1} e^{-t} dt, \quad (2.1)$$

é chamada de função Gama.

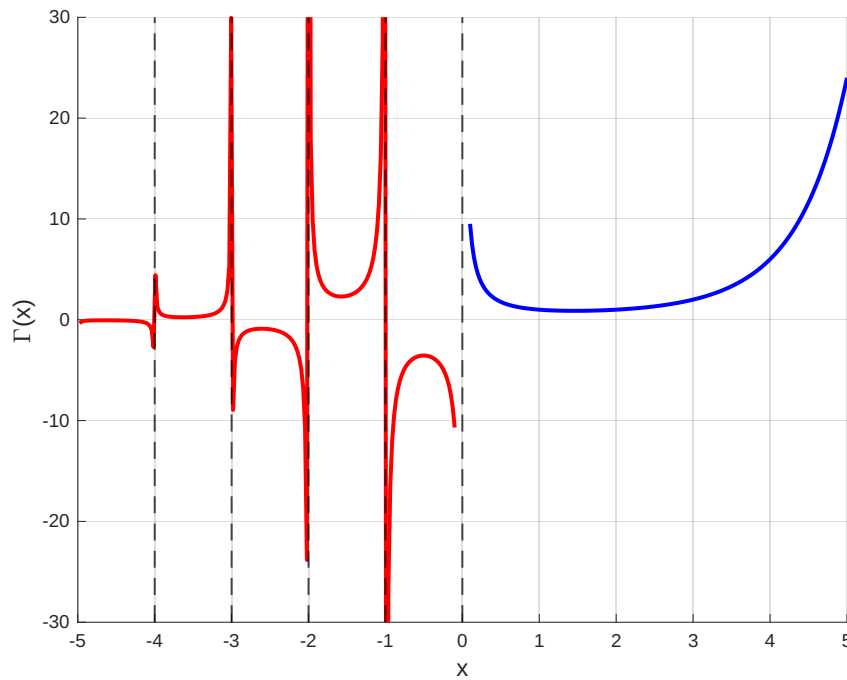


Figura 4 – Gráfico da Função Gama.

Propriedade 2.1. Para $\Re(x) > 0$, então

$$\Gamma(x+1) = x\Gamma(x). \quad (2.2)$$

Propriedade 2.2. Para $n \in \mathbb{N}$, temos

$$\Gamma(n+1) = n!. \quad (2.3)$$

2.2.2 Integral de Ordem n

Definição 2.2. Seja $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função integrável, definimos I_0 como operador identidade, ou seja, $I_0 f(t) = f(t)$. Então, o operador integral I de ordem $n \in \mathbb{N}$ sobre f é

definido como:

$$If(t) = \int_0^t f(t_1) dt_1, \quad (2.4)$$

$$I^2 f(t) = I[If(t)] = \int_0^t \int_0^{t_1} f(t_2) dt_2 dt_1, \quad (2.5)$$

$$I^3 f(t) = I[I^2 f(t)] = \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} f(t_3) dt_3 dt_2 dt_1, \quad (2.6)$$

$\vdots$

$$I^n f(t) = \int_0^t \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} \cdots \int_0^{t_{n-2}} \int_0^{t_{n-1}} f(t_n) dt_n dt_{n-1} \cdots dt_3 dt_2 dt_1. \quad (2.7)$$

2.2.3 Integral de Riemann-Liouville

Definição 2.3. Seja $\alpha \in \mathbb{C}$, com $\Re(\alpha) > 0$. A integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem α é definida por:

$$I_a^\alpha f(t) := \phi_\nu(t) * f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad t > 0, \quad \alpha \in \mathbb{C} \quad (2.8)$$

em que $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+^n$, $\Gamma(\cdot)$ é a função Gama, $*$ denota o produto de convolução de Laplace e $\phi_\nu(t)$ é a função Gel'fand-Shilov, definida por:

$$\phi_\nu(t) := \begin{cases} \frac{t^{\nu-1}}{\Gamma(\nu)}, & \text{se } t \geq 0, \\ 0, & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad (2.9)$$

2.2.4 Transformada de Laplace

Definição 2.4. A transformada de Laplace ($\mathcal{L}$) de uma função $f(t)$, definida em $\mathbb{R}^+$, é dada por:

$$\mathcal{L}[f(t)] = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt = F(s), \quad \Re(s) > 0, \quad (2.10)$$

onde f é adequada (CAMARGO; OLIVEIRA, 2015).

2.2.5 Função de Mittag-Leffler

Em 1903, Mittag-Leffler analisou e formalizou uma função que, posteriormente, recebeu seu nome, sendo hoje conhecida como *função de Mittag-Leffler*. Essa função pode ser vista como uma extensão da função exponencial. Assim como o desenvolvimento do cálculo clássico está intimamente ligado ao estudo das funções que o compõem, suas

propriedades e aplicações, o avanço do cálculo fracionário também depende do entendimento das funções que o sustentam (CAMARGO, 2009).

Dentre essas funções, a função de Mittag-Leffler possui um papel fundamental na análise de equações diferenciais de ordem não inteira (TEODORO, 2014). Devido à sua importância no contexto do cálculo fracionário, alguns pesquisadores a consideram a “rainha” das funções associadas a essa área (ROGOSIN, 2015; GORENFLO et al., 2020; MAINARDI, 2022).

Assim como a função exponencial resolve equações diferenciais lineares com coeficientes constantes, a função de Mittag-Leffler é a solução de equações diferenciais fracionárias lineares com coeficientes constantes. Dessa forma, a função de Mittag-Leffler pode ser vista como uma extensão da função exponencial (CAMARGO; OLIVEIRA, 2015).

Definição 2.5. *A função de Mittag-Leffler com um parâmetro, denotada por $E_\alpha(z)$, é uma função complexa que depende de um parâmetro $\alpha \in \mathbb{C}$, com $\Re(\alpha) > 0$, e é definida pela seguinte série:*

$$E_\alpha(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)}. \quad (2.11)$$

Note que, se tomarmos $\alpha = 1$ na equação (2.11) e aplicarmos as propriedades da função gama, recuperamos a função exponencial, ou seja,

$$E_1(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(k + 1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{k!} = e^z. \quad (2.12)$$

2.2.6 Derivada de Caputo

Definição 2.6. *A derivada fracionária de Caputo de ordem α de uma função contínua $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+^n$ é definida por:*

$${}_c D_a^\alpha f(t) := I_a^{m-\alpha} \frac{d^m}{dt^m} f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{m-\alpha-1} \frac{d^m}{d\tau^m} f(\tau) d\tau, \quad (2.13)$$

em que m é um número natural, tal que $m - 1 < \Re(\alpha) \leq m$.

Vale ressaltar que, se $m = \alpha$, retornamos a derivada de ordem inteira, o que, segundo Loverro et al. (2004), valida a derivada de Caputo como uma generalização da derivada clássica para ordem arbitrária.

2.2.7 Estabilidade em Modelos Matemáticos Fracionários

Definição 2.7. *Considere o seguinte problema de valor inicial em termos da derivada fracionária de Caputo*

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha x(t) = f(t, x), & 0 \leq \alpha \leq 1, \\ x(t_0) = x_0. \end{cases} \quad (2.14)$$

Dizemos que $E \in \mathbb{R}^d$ é ponto de equilíbrio do sistema dinâmico fracionário dado por (2.14) se, e somente se, $f(E) = 0$. Se todos os autovalores λ da matriz Jacobiana de f avaliada em E , ou seja, $J_f(E)$, possuem parte real não nula e $|\arg(\lambda)| \neq \frac{\alpha\pi}{2}$, então E é classificado como ponto de equilíbrio hiperbólico.

Teorema 2.1. (*MATIGNON, 1996; AHMED; EL-SAYED; EL-SAKA, 2007*) *Considere o seguinte problema de valor inicial apresentada em termos da derivada fracionária de Caputo*

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha x(t) = f(x, y, z), \\ {}_c D^\alpha y(t) = g(x, y, z), \\ {}_c D^\alpha z(t) = h(x, y, z), \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0, \quad \alpha \in [0, 1]. \end{cases} \quad (2.15)$$

Dizemos que os pontos de equilíbrio desse sistema, definido por

$$E^* := \begin{cases} f(x_e, y_e, z_e) = 0, \\ g(x_e, y_e, z_e) = 0, \\ h(x_e, y_e, z_e) = 0, \end{cases} \quad (2.16)$$

são localmente assintoticamente estável se, todos os autovalores λ da matriz Jacobiana avaliada em E^* , satisfazem

$$|\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{2}. \quad (2.17)$$

Teorema 2.2. (*AHMED; EL-SAYED; EL-SAKA, 2006*) (*Critério de Routh-Hurwitz*) *Considere o problema de valor inicial fracionário (2.15), cuja dimensão é $n = 3$, e seja $P(\phi)$ o seu polinômio característico, definido por:*

$$P(\phi) = \phi^n + a_1\phi^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\phi + a_n, \quad (2.18)$$

e seja $D(P)$ o discriminante associado a $P(\phi)$, dado por:

$$D(P) = 18a_1a_2a_3 + (a_1a_2)^2 - 4a_3(a_1)^3 - 4(a_2)^3 - 27(a_3)^2. \quad (2.19)$$

Logo,

1. Se $D(P) > 0$, então a condição necessária e suficiente para o ponto de equilíbrio ser dito localmente assintoticamente estável é: $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$;
2. Se $D(P) < 0$, $a_1 \geq 0$, $a_2 \geq 0$, $a_3 > 0$, então o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável para $\alpha < \frac{2}{3}$.

2.3 Método Numérico de Adams-Bashforth-Moulton Generalizado para Modelos Fracionários

No contexto dos modelos matemáticos utilizados para a investigação e compreensão de uma variedade de fenômenos em diversas áreas do conhecimento, a motivação para a exploração de métodos numéricos surge da constatação de que, embora a teoria de equações diferenciais assegure, em certos casos, a existência e unicidade das soluções, apenas uma parcela muito limitada dos modelos matemáticos possui soluções acessíveis por meio dos métodos analíticos existentes (MARTINEZ, 2020).

Apesar do notável progresso científico alcançado no desenvolvimento da teoria e aplicações do Cálculo Fracionário nas últimas décadas, observa-se uma carência de métodos numéricos dedicados a equações diferenciais fracionárias em comparação com os métodos existentes para equações diferenciais ordinárias (MARTINEZ, 2020). Segundo Diethelm e Freed (1998), esta carência pode estar relacionada ao fato de que as derivadas de ordem não inteiras são operadores não locais, embora sejam frequentemente empregados para aprimorar a modelagem de fenômenos que envolvem uma dependência temporal específica, os métodos numéricos clássicos são suscetíveis a influências esquemáticas e estruturais diretas, uma vez que são inicialmente desenvolvidos para derivadas de ordem inteira, caracterizadas como operadores locais.

Existem na literatura alguns métodos numéricos com foco na modelagem matemática fracionária, e para esse trabalho utilizamos a forma generealizada, no contexto fracionário, do método clássico de Adams-Bashforth-Moulton. Este método foi proposto e publicado por (DIETHELM; FREED, 1998).

Esse método numérico considera, inicialmente, o seguinte problema de valor inicial de ordem não inteira:

$$D_{t_0}^{\gamma}(y)(t) = f(t, y(t)), \quad t_0 \leq t \leq t_f, \quad (2.20)$$

considerando as condições iniciais $y^{(k)}(0) = y_0^k$, $k = 0, 1, \dots, m - 1$, em que $D_{t_0}^{\gamma}$ é adotada no sentido de Caputo. Para o caso em que $0 < \gamma \leq 1$, fazendo a composição dos operadores de integração com o operador de diferenciação fracionários, é possível transformar a equação (2.20) em uma integral de Volterra:

$$y(t) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{y_0^k}{k!} t^k + \frac{1}{\Gamma(\gamma)} \int_{t_0}^t (t - \tau)^{\gamma-1} f(\tau, y(\tau)) d\tau. \quad (2.21)$$

Dessa forma, a chave para a formulação do método, em sua versão fracionária, consiste em transformar a equação diferencial fracionária original em uma equação de Volterra, utilizando uma quadratura conveniente para se obter uma aproximação para a integral de Volterra. Para resolver este problema, usa-se então a quadratura trapezoidal, em que os nós t_j , com $j = 0, 1, \dots, n+1$, são determinados de acordo com a função peso $(t_{n+1} - \tau)^{\gamma-1}$, ou seja, é feita a seguinte aproximação:

$$\int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\gamma-1} g(\tau) d\tau \approx \int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\gamma-1} g_{n+1}(\tau) d\tau, \quad (2.22)$$

em que $g_{n+1}(\tau)$ é um interpolador linear por partes para $g(\tau)$. Assim, podemos reescrever a integral do lado direito da equação (2.22) como:

$$\int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\gamma-1} g_{n+1}(\tau) d\tau = \sum_{j=0}^{n+1} a_{j,n+1} g(t_j), \quad (2.23)$$

em que

$$a_{j,n+1} = \int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \tau)^{\gamma-1} \phi_{j,n+1}(\tau) d\tau, \quad (2.24)$$

e,

$$\phi_{j,n+1}(\tau) := \begin{cases} \frac{\tau - t_{j-1}}{t_j - t_{j-1}}, & \text{se } t_{j-1} < \tau < t_j, \\ \frac{t_{j+1} - \tau}{t_{j+1} - t_j}, & \text{se } t_j < \tau < t_{j+1}, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.25)$$

No caso em que os nós são igualmente espaçados por um passo iterativo de tamanho h , ou seja, $t_j = t_0 + jh$, a equação (2.24) se reduz a:

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} \frac{h^\gamma}{\gamma(\gamma+1)} (n^{\gamma+1} - (n-\gamma)(n+1)^\gamma), & \text{se } j = 0, \\ \frac{h^\gamma}{\gamma(\gamma+1)}, & \text{se } j = n+1. \end{cases} \quad (2.26)$$

Quando $1 \leq j \leq n$, temos:

$$a_{j,n+1} = \frac{h^\gamma}{\gamma(\gamma+1)} ((n-j+2)^{\gamma+1} - 2(n-j+1)^{\gamma+1} + (n-j)^{\gamma+1}). \quad (2.27)$$

Logo, obtemos a expressão corretora que representa a variação fracionária do método de Adams-Bashforth-Moulton, dada por:

$$y_{n+1}^C = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\gamma)} \left(\sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(t_j, y_j) + a_{n+1,n+1} f(t_{n+1}, y_{n+1}^P) \right). \quad (2.28)$$

Por fim, para determinar a fórmula do preditor y_{n+1}^P , utiliza-se a mesma estratégia, porém adotando agora uma quadratura do tipo retangular para pontos igualmente espaçados, obtendo a seguinte expressão:

$$y_{n+1}^P = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\gamma)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(t_j, y_j), \quad (2.29)$$

em que

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\gamma}{\gamma} \left((n+1-j)^\gamma - (n-j)^\gamma \right). \quad (2.30)$$

Portanto, após feitas as devidas manipulações algébricas, foram obtidas as expressões completas para o método Preditor-Corretor de Adams-Bashforth-Moulton na versão fracionária.

3 Modelo Matemático de Viroterapia Oncolítica via Cálculo Fracionário

A utilização da terapia viral oncolítica tem se tornado uma alternativa eficaz no tratamento do câncer. Os progressos recentes na engenharia genética de vírus, empregados como agentes terapêuticos anti-tumorais, têm revelado perspectivas promissoras tanto em experimentos laboratoriais quanto em ensaios clínicos (KELLY; RUSSELL, 2007). Nessa perspectiva, a utilização da modelagem matemática tem surgido como uma ferramenta crucial para aprimorar a compreensão das complexas interações entre células cancerígenas e vírus (AL-TUWAIRQI; AL-JOHANI; SIMBAWA, 2020).

Nesta seção, propomos um modelo matemático fracionário de viroterapia oncolítica como um caso especial do modelo de Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020), em que se admite um sistema de equações diferenciais ordinárias como taxa de variação. No nosso modelo consideramos o operador diferencial fracionário de Caputo.

3.1 Modelo Fracionário

Seja a densidade de células tumorais não-infectadas $T_u(t)$, a densidade de células tumorais infectadas $T_i(t)$ e a densidade de vírus livre $V(t)$, Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020) propõe o seguinte modelo de ordem inteira

$$\begin{cases} \frac{dT_u}{dt} &= rT_u - \beta T_u V, \\ \frac{dT_i}{dt} &= \beta T_u V - \delta_i T_i, \\ \frac{dV}{dt} &= b\delta_i T_i - \delta_v V - \kappa T_u V, \end{cases} \quad (3.1)$$

em que r representa a taxa de crescimento das células tumorais não-infectadas, β é taxa de infecção das células tumorais não-infectadas, pelo vírus, δ_i é a taxa de morte de células tumorais infectadas, b é o “tamanho” de explosão do vírus livre, δ_v é a taxa de eliminação do vírus e κ descreve a eliminação de vírus devido à infecção de células tumorais.

Para reduzirmos o número de parâmetros do modelo, adimensionalizamos o sistema (3.1), definindo $t = \frac{1}{\delta_i} t^*$, $T_u = \frac{\delta_i}{b\beta} T_u^*$, $T_i = \frac{\delta_i}{b\beta} T_i^*$, $V = \frac{\delta_i}{\beta} V^*$, $\gamma = \frac{r}{\delta_i}$, $a = \frac{\delta_v}{\delta_i}$ e $c = \frac{\kappa}{b\beta}$. Considerando o operador diferencial de Caputo ${}_c D^\alpha$ de ordem $0 < \alpha \leq 1$ e o fato do modelo (3.1) ter sido adimensionalizado, a versão fracionária proposta é dada por

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha T_u(t) &= \gamma T_u - T_u V, \\ {}_c D^\alpha T_i(t) &= T_u V - T_i, \\ {}_c D^\alpha V(t) &= T_i - aV - cT_u V, \end{cases} \quad (3.2)$$

em que os parâmetros e termos do modelo conservam os significados originais quando se trata da derivada de ordem inteira. Quanto à escolha da utilização da derivada de Caputo, baseamos na ideia apresentada por [Benchhra, Hamani e Ntouyas \(2009\)](#), afirmando que embora sua interpretação física e geométrica sejam complexas, este operador viabiliza a utilização de condições iniciais com significado físico bem definido.

3.1.1 Análise de Estabilidade Fracionária

Determinamos os pontos de equilíbrio do modelo descrito em (3.2) a partir de

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha T_u(t) &= 0, \\ {}_c D^\alpha T_i(t) &= 0, \\ {}_c D^\alpha V(t) &= 0. \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \gamma T_u - T_u V &= 0, \\ T_u V - T_i &= 0, \\ T_i - aV - cT_u V &= 0. \end{cases} \quad (3.3)$$

Ao definir cada taxa de variação como zero no modelo (3.2), chegamos aos seguintes pontos de equilíbrio:

$$E_1 = (0, 0, 0) \quad \text{e} \quad E_2 = \left(\frac{a}{1-c}, \frac{a\gamma}{1-c}, \gamma \right). \quad (3.4)$$

O primeiro estado estacionário corresponde ao ponto de equilíbrio livre no qual tanto a densidade de células tumorais quanto os vírus convergem para zero, isto é, $E_1 = (0, 0, 0)$, indicando a eficácia do tratamento utilizando viroterapia. O segundo estado estacionário é um ponto de equilíbrio que indica uma resposta parcial ao tratamento, onde todas as células coexistem com os vírus, ou seja, $E_2 = \left(\frac{a}{1-c}, \frac{a\gamma}{1-c}, \gamma \right)$.

Vale ressaltar que, é crucial avaliar a viabilidade desses pontos de equilíbrio, assegurando que todos os elementos sejam não-negativos. Nesse caso, é evidente que o ponto E_1 sempre existirá, enquanto que E_2 só existe apenas sob a condição de que $0 < c < 1$.

Assim, a continuação da análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio pode ser vista em [Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa \(2020\)](#), dado que o resultados analíticos obtidos para o modelo (3.2) são semelhantes aos do modelo (3.1).

A seguir, apresentamos resultados de simulações numéricas utilizando os parâmetros conforme definidos por [Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa \(2020\)](#). Com isso, verificaremos

em que situações o ponto de equilíbrio E_2 apresenta estabilidade assintótica para determinados valores de α no contexto de derivadas fracionárias, mas se torna instável quando usamos um sistema com derivadas de ordem inteira.

3.1.2 Simulações Numéricas

A partir dos cenários das simulações e dos diferentes casos de estabilidade do ponto E_2 , podemos entender melhor como as mudanças nos valores de α podem afetar a dinâmica do sistema. Para as simulações, utilizamos o método de Adams-Bashforth-Moulton generalizado descrito na seção (2.3) que foi implementado por Garrappa (2024), para resolver problemas de valor inicial fracionários, cujo esse está disponível em uma rotina chamada *FDE12* em *MATLAB*.

Cenário 1: A estabilidade de E_2 em relação a ordem da derivada α

Para o modelo (3.2), considerando os valores dos parâmetros e condição inicial da Tabela 1, obtemos a seguinte matriz Jacobiana associada ao ponto de equilíbrio E_2 :

Tabela 1 – Parâmetros e condição inicial do modelo (3.2). Os valores descritos abaixo estão disponível em Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020).

$T_u(0)$	$T_i(0)$	$V(0)$	γ	c	a
0,4	0,0	0,5	0,36	0,02	0,15

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} 0,00 & 0,00 & -0,1530 \\ 0,36 & -1,00 & 0,1530 \\ -0,0072 & 1,00 & -0,1530 \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

De (3.5) encontramos os seguintes autovalores:

$$\lambda_1 = -1,19 \quad \text{e} \quad \lambda_{2,3} = 0,0194 \pm 0,2119i. \quad (3.6)$$

Com base no Teorema (2.2), calculamos o valor de α de modo a satisfazer a desigualdade $|\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ (condição de estabilidade do Teorema (2.1)). Assim, obtemos um limiar de estabilidade, que denotamos por β , dado por

$$\alpha < \beta = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{0,2119}{0,0194}\right) \approx 0,942. \quad (3.7)$$

A partir desse limiar, foram feitas algumas simulações e foi possível observar que nos casos em que a ordem da derivada $\alpha < \beta$, o ponto de equilíbrio E_2 é assintoticamente

estável (ver Figura 6). Vale ressaltar também que, a medida que a ordem da derivada diminui, mais rápida é a aproximação das soluções ao ponto de equilíbrio e maior é o amortecimento do sistema, considerando a redução das oscilações ao longo do tempo. Para o caso em que $\alpha > \beta$, observamos que E_2 é um ponto instável com uma dinâmica periódica ao longo do tempo (ver Figura 7), cujo esse resultado também pode ser visto no trabalho de Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020), em que para o modelo de ordem inteira ($\alpha = 1$), a curva de soluções exibe uma trajetória periódica com um período que aumenta ao longo do tempo (ver Figura 5).

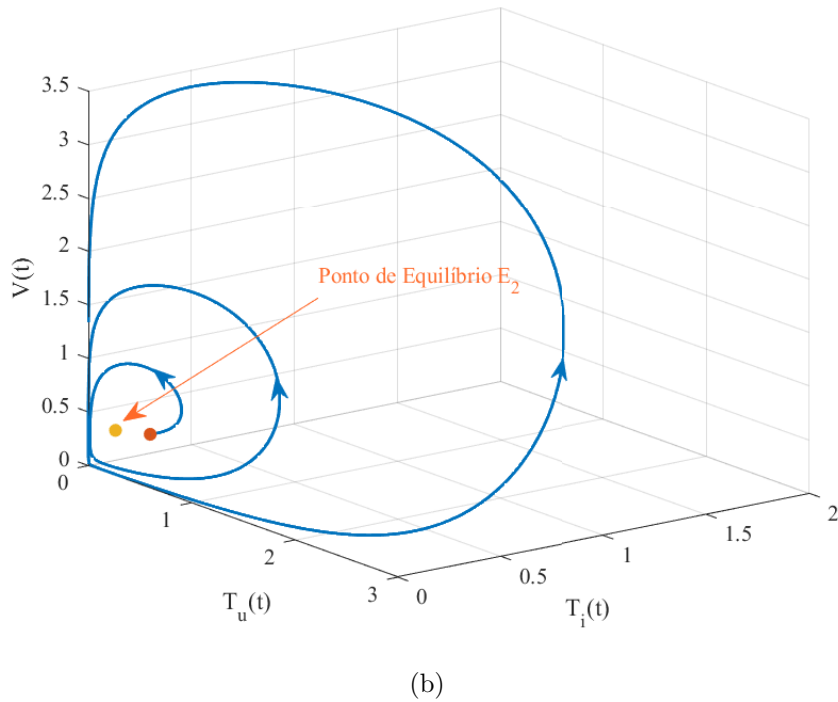
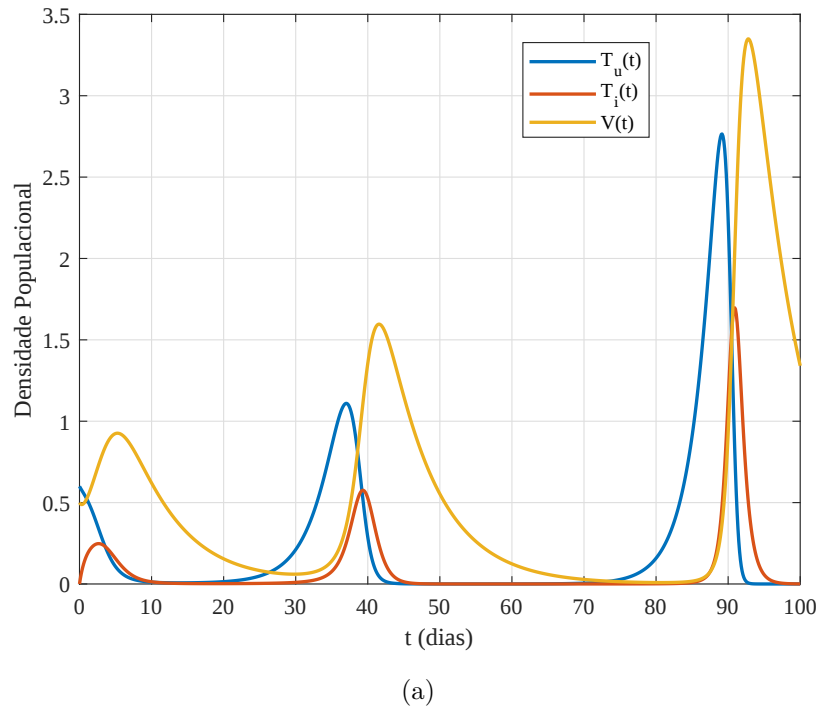


Figura 5 – A figura (a) ilustra a evolução das populações de células cancerosas não-infectadas, células cancerosas infectadas e partículas virais, considerando o modelo (3.1) de ordem inteira e (b) representa o retrato de fase das três populações com um foco de sela instável, na qual as soluções se afastam do ponto de equilíbrio de coexistência E_2 . Os valores de parâmetros e condição inicial estão disponíveis na Tabela 1.

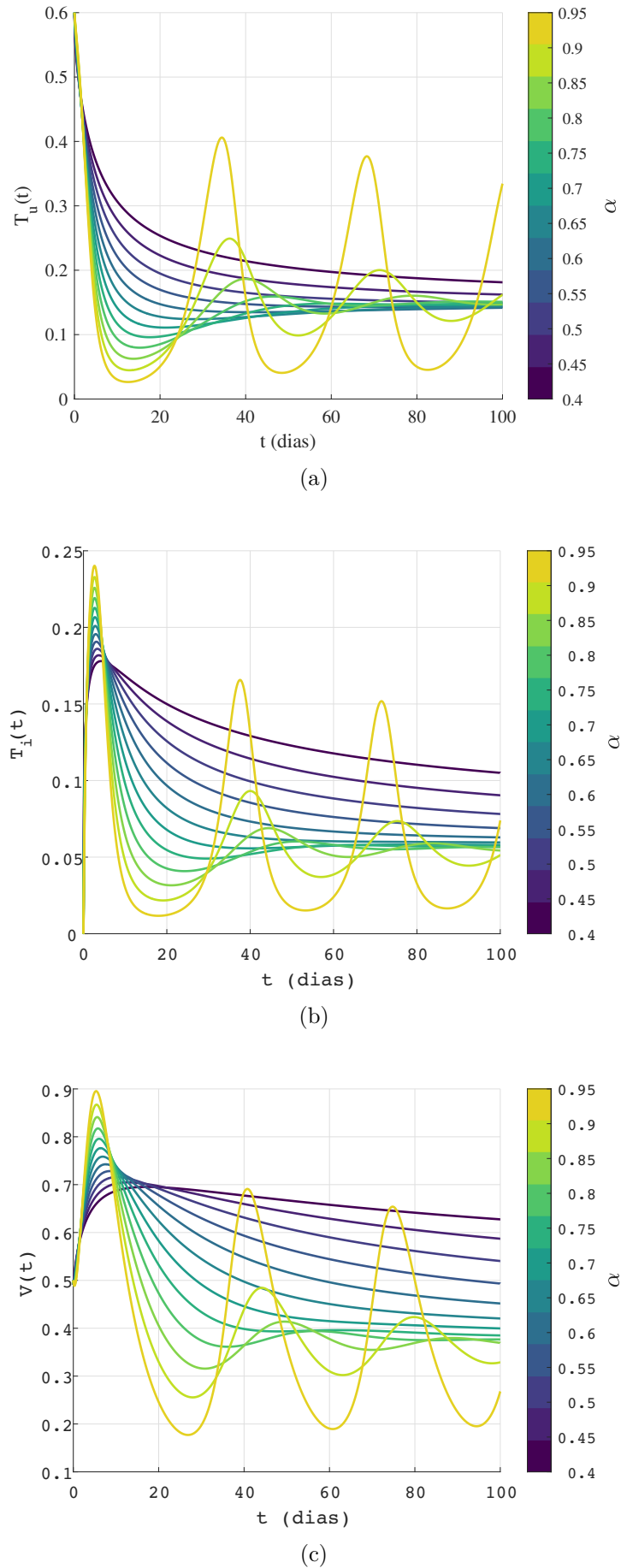


Figura 6 – Evolução da população de células cancerosas não-infectadas (a), células cancerosas infectadas (b) e partículas virais (c) ao longo de 100 dias, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α .

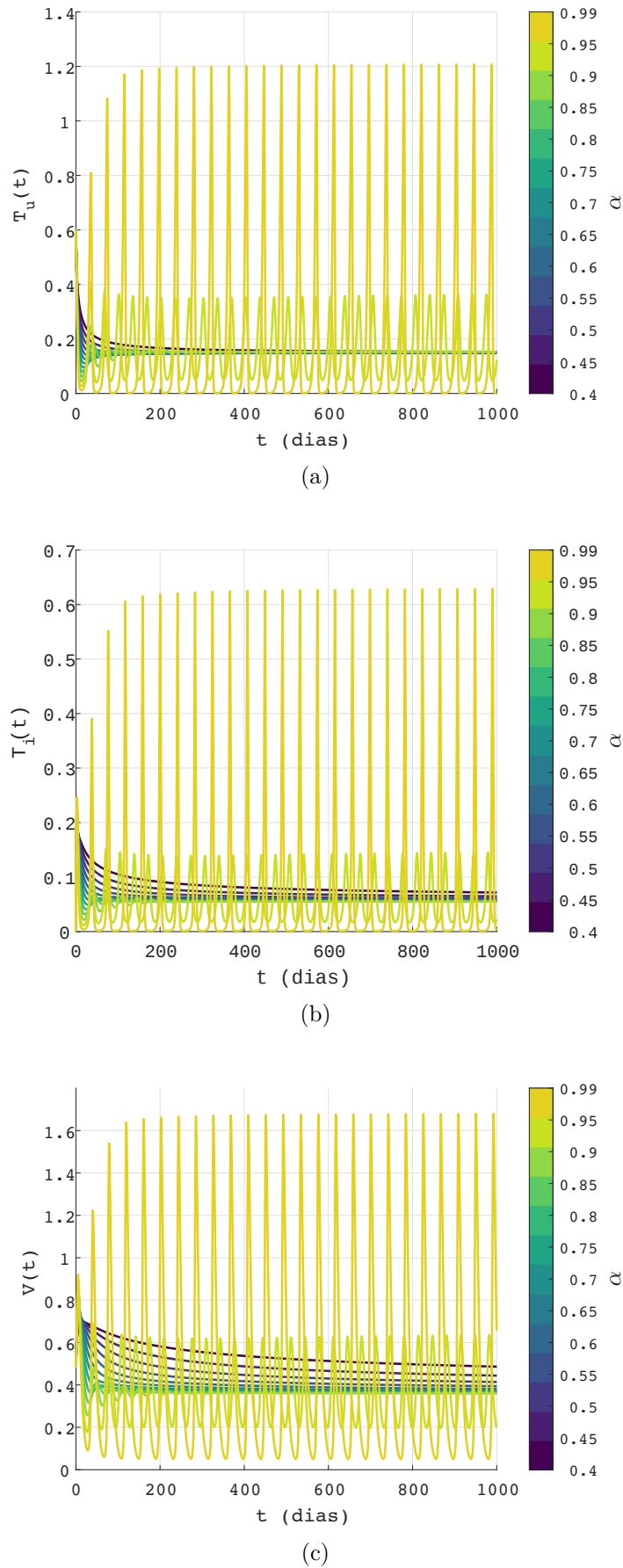


Figura 7 – Evolução da população de células cancerosas não-infectadas (a), células cancerosas infectadas (b) e partículas virais (c) ao longo 1000 dias, considerando diferentes valores para a ordem da derivada, porém ressaltando a instabilidade do sistema para valores de $\alpha > \beta$.

3.1.3 Conclusões do Capítulo

Com os resultados até então obtidos para esse primeiro modelo, foi possível observar que ao fazer uma variação de valores de α , desencadeia na dinâmica do sistema mudanças significativas, principalmente na estabilidade, que notamos a relação direta com a ordem da derivada fracionária, e nos períodos de oscilações das soluções, que de certa forma, podemos interpretar como sendo um sucesso parcial do tratamento, na qual as oscilações representam a erradicação e recorrência da população de células tumorais.

4 Modelo Matemático de Ordem Fracionária para Proliferação e Exaustão de Células CAR-T

Considerando que a terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) vem demonstrando grandes avanços no tratamento de cânceres hematológicos, [Sahoo et al. \(2020\)](#) desenvolveu um modelo matemático de dinâmica do tipo predador-presa com o objetivo de investigar a cinética da morte de células CAR-T em gliomas. Este modelo é apresentado a seguir:

$$\begin{cases} X(t) = \rho X \left(1 - \frac{X}{K}\right) - \kappa_1 XY, \\ Y(t) = \kappa_2 XY - \theta Y, \end{cases} \quad (4.1)$$

onde X representa a densidade das células tumorais, Y é a densidade das células CAR-T, ρ é a taxa líquida de crescimento das células tumorais, K é a capacidade de suporte das células tumorais, κ_1 é a taxa de morte das células CAR-T, κ_2 é a taxa líquida de proliferação, incluindo a exaustão das células CAR-T quando encontradas por uma célula tumoral, e θ é a taxa de mortalidade das células CAR-T.

Fundamentado no modelo (4.1) e considerando a derivada de Caputo com ordem α , tal que $0 < \alpha < 1$, propomos a seguir a sua versão fracionária, destacando que esta é desenvolvida em sua forma adimensional.

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha X(t) = X(1 - X) - XY, \\ {}_c D^\alpha Y(t) = \phi_2 XY - \phi_1 Y, \end{cases} \quad (4.2)$$

em que $\phi_1 = \frac{\theta}{\rho}$ e $\phi_2 = \frac{\kappa_2 K}{\rho}$.

Com base no modelo (4.2) e levando em consideração o intervalo de valores aplicáveis ao parâmetro α , teremos uma ampla gama de soluções, o que possibilitará uma compreensão mais aprofundada da aplicação do Cálculo Fracionário neste modelo. Vale ressaltar também que, tanto o modelo (4.1) de ordem inteira, quanto o modelo (4.2) de ordem fracionária apresentam três pontos de equilíbrio:

$$E_1 = (0, 0), \quad E_2 = (1, 0) \quad \text{e} \quad E_3 = \left(\frac{\phi_1}{\phi_2}, 1 - \frac{\phi_1}{\phi_2}\right). \quad (4.3)$$

Então, dadas determinadas condições iniciais para o modelo (4.2), três dinâmicas possíveis podem surgir deste modelo, dependendo dos valores de ϕ_1 e ϕ_2 , que também foi discutido por [Sahoo et al. \(2020\)](#).

4.1 Simulações Numéricas

Para as simulações, utilizamos novamente o método de Adams-Bashforth-Moulton generalizado, descrito na Seção (2.3), implementado por [Garrappa \(2024\)](#) para resolver problemas de valor inicial fracionários. Esse método está disponível em uma rotina *FDE12* em *MATLAB*.

A seguir, exibimos os três cenários possíveis obtidos por meio de simulações numéricas, com o objetivo de analisar o comportamento dinâmico do modelo fracionário ao variar os valores da ordem da derivada α , comparados com a ordem inteira ($\alpha = 1$). Para esses cenários, consideramos os valores dos parâmetros e condição inicial da Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros e condição inicial do modelo (4.2). Os valores descritos abaixo estão disponível em [Sahoo et al. \(2020\)](#).

	$X(0)$	$Y(0)$	ϕ_1	ϕ_2
Cenário 1	0,012	0,017	0,0	0,2
Cenário 2	0,012	0,017	0,0	-0,2
Cenário 3	0,012	0,017	0,14	1,6

4.1.1 Cenário 1: Sucesso no Tratamento com Células CAR-T

Nesse primeiro cenário, a dinâmica do modelo apresentado na Figura 8 ocorre quando a taxa de mortalidade das células CAR-T é insignificante (aproximadamente zero) em comparação com a taxa de proliferação das células tumorais. Assim as células CAR-T são estimuladas a proliferar ao encontrarem uma célula tumoral, considerando uma taxa de proliferação maior que zero.

Ao analisar o impacto da variação da ordem da derivada na dinâmica do modelo, primeiramente na população de células tumorais $X(t)$, para valores de α próximo de zero, a proliferação das células tumorais é mais lenta devido à maior memória histórica do sistema. A influência de estados passados é mais significativa, retardando a proliferação. Basicamente, no gráfico da Figura 8(a) isso é visualizado como uma curva que cresce mais devagar e possivelmente permanece em níveis mais baixos por um período mais longo. No entanto, para valores de α próximos a um, a taxa de crescimento das células tumorais é mais rápida, pois a resposta do sistema às condições atuais é mais acentuada, ou seja, graficamente isso é visualizado na Figura 8(a) como uma curva que cresce mais

rapidamente, atingindo níveis próximos a 1 em um período curto de tempo. De fato, esses comportamentos na dinâmica também podem ser vistos na Figura 8(b).

Em resumo, para ambas populações, quando α é baixo, essas crescem mais lentamente, com as células tumorais possivelmente tendo uma vantagem inicial devido à sua proliferação contínua. Para α próximo a 1, a população de células CAR-T pode superar rapidamente a população de células tumorais, demonstrando um controle, de certa forma, eficaz sobre a proliferação tumoral.

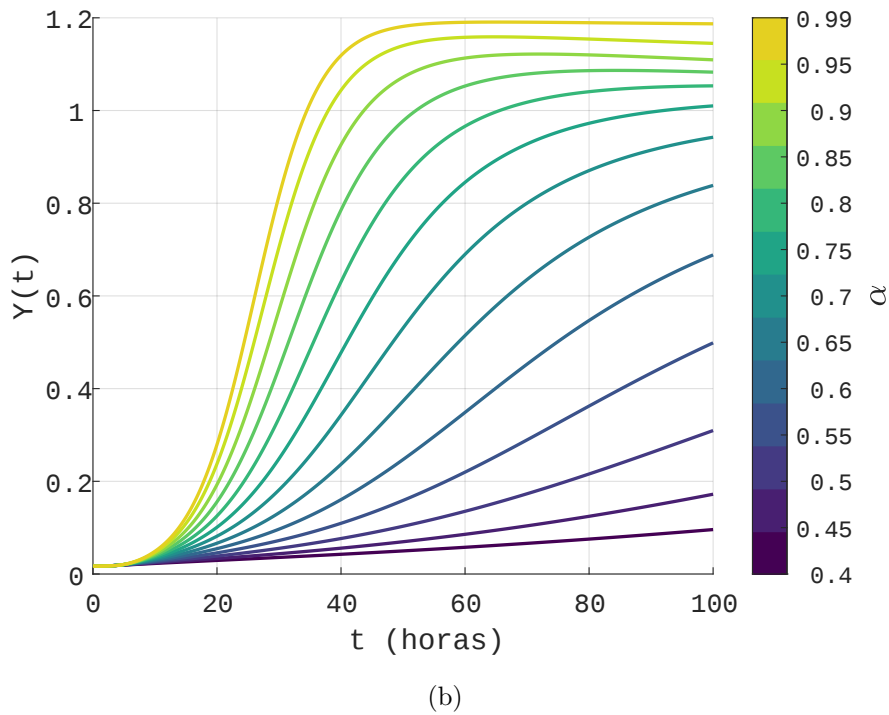
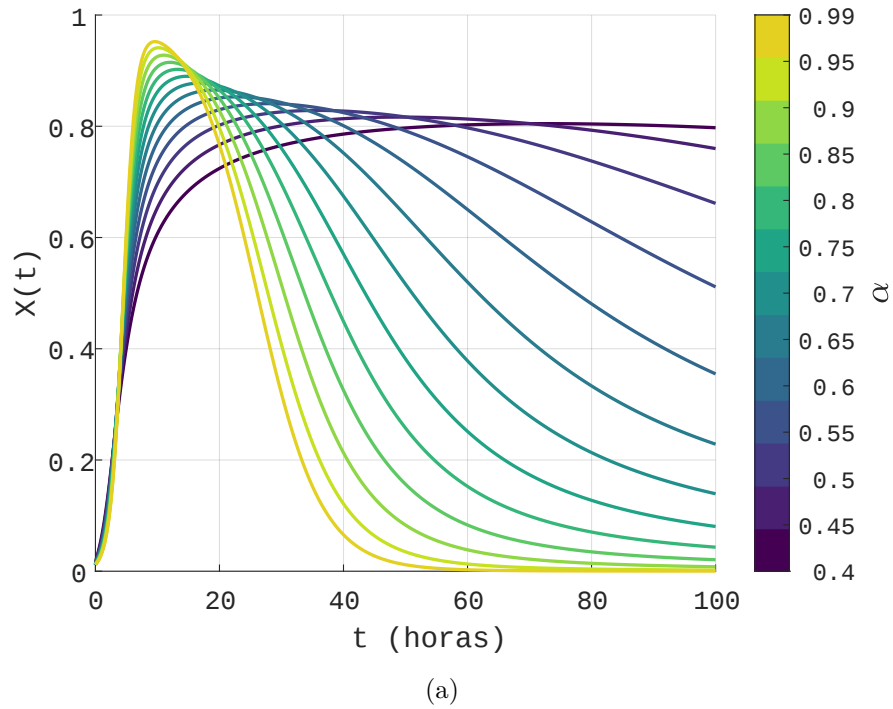


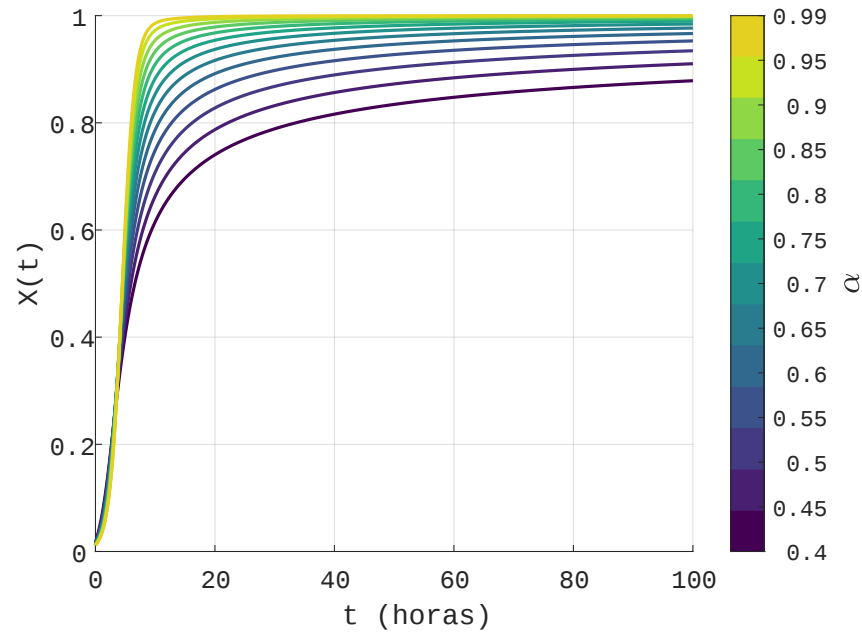
Figura 8 – Evolução das populações de células tumorais (a) e células CAR-T (b) ao longo de 100 horas, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α e o cenário onde $\phi_1 = 0$ e $\phi_2 > 0$.

4.1.2 Cenário 2: Falha no Tratamento com Células CAR-T

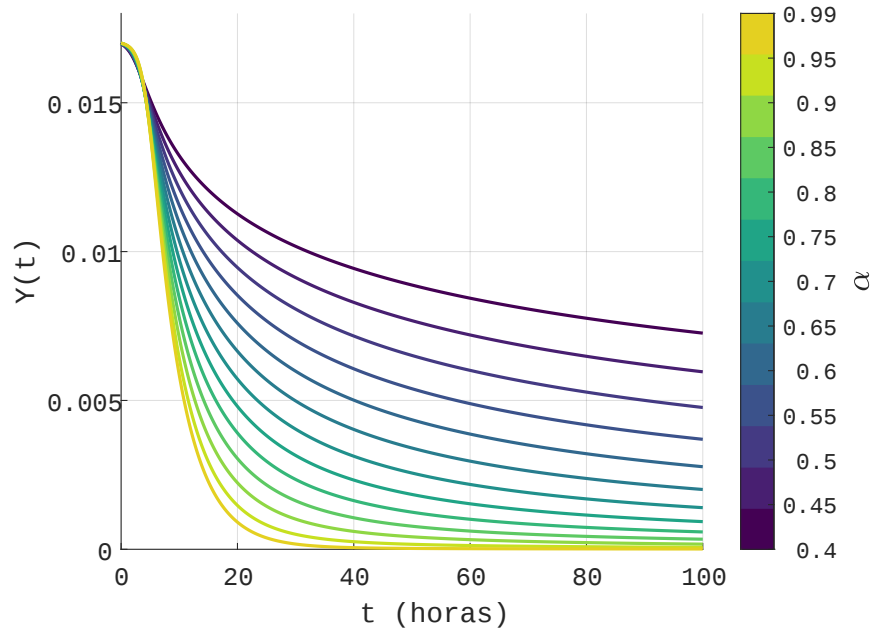
Para este cenário, a dinâmica ocorre quando a taxa de proliferação das células CAR-T é inferior à taxa de exaustão dessas células, resultante da interação com células

tumorais. De fato, dado que $\phi_2 < 0$, implicando em uma dinâmica inibitória ou de morte celular, sugerindo que as células CAR-T possuem um efeito supressor sobre a proliferação das células tumorais, porém, não suficiente para impedir o crescimento acentuado da população tumoral, resultando na falha do tratamento.

Analisando o impacto da variação da ordem da derivada na dinâmica do modelo, é possível observar na Figura 9(a) que para valores menores de α , o crescimento da população de células tumorais é menos acentuado. Isso sugere que uma maior ordem fracionária na derivada amplifica a resposta inicial, visto que com o passar do tempo, as curvas tendem a se estabilizar.



(a)



(b)

Figura 9 – Evolução das populações de células tumorais (a) e células CAR-T (b) ao longo de 100 horas, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α e o cenário onde $\phi_1 = 0$ e $\phi_2 < 0$.

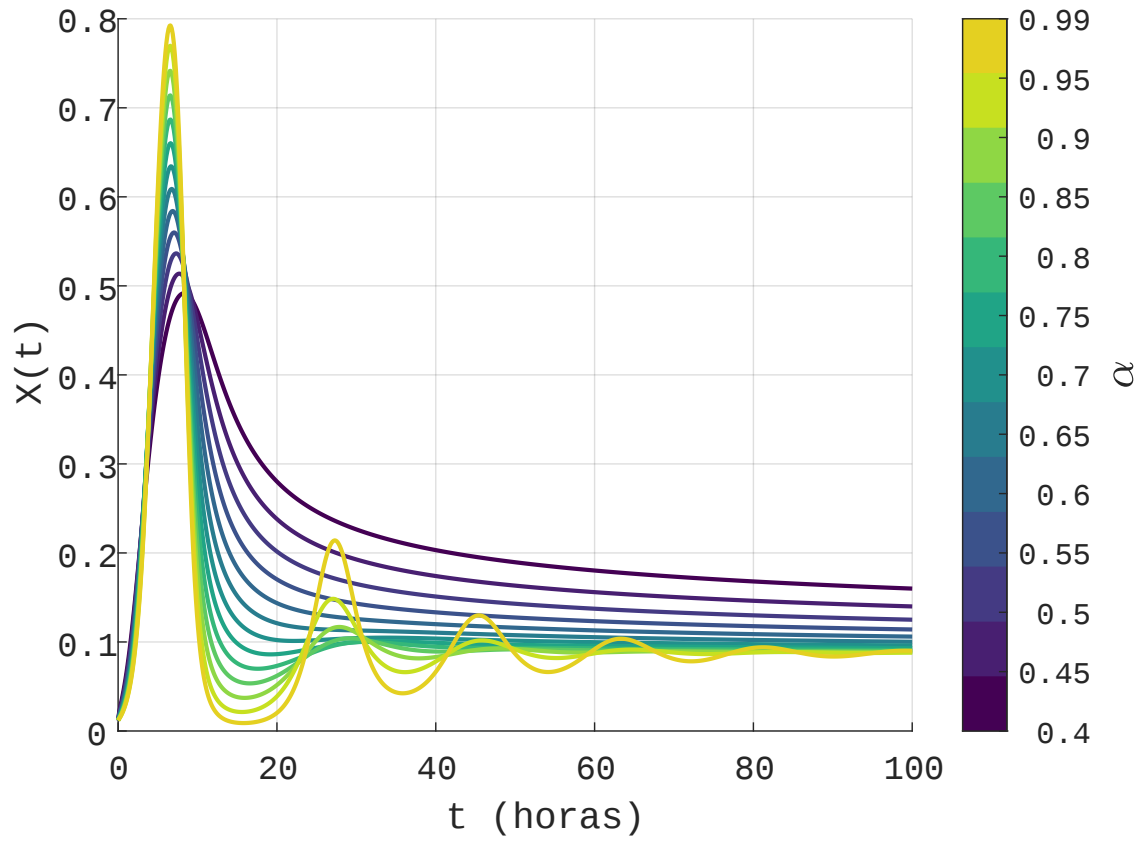
Esses efeitos da ordem da derivada na dinâmica do modelo se mostram semelhantes no comportamento evolutivo da população de células CAR-T (ver Figura 9(b)). Nota-se que para valores de α maiores ($\alpha \approx 1$), a taxa de decaimento do número de células CAR-T é mais expressiva, com um impacto inicial significativo na redução da população.

4.1.3 Cenário 3: Pseudo-Falha ou Pseudo-Resposta do Tratamento

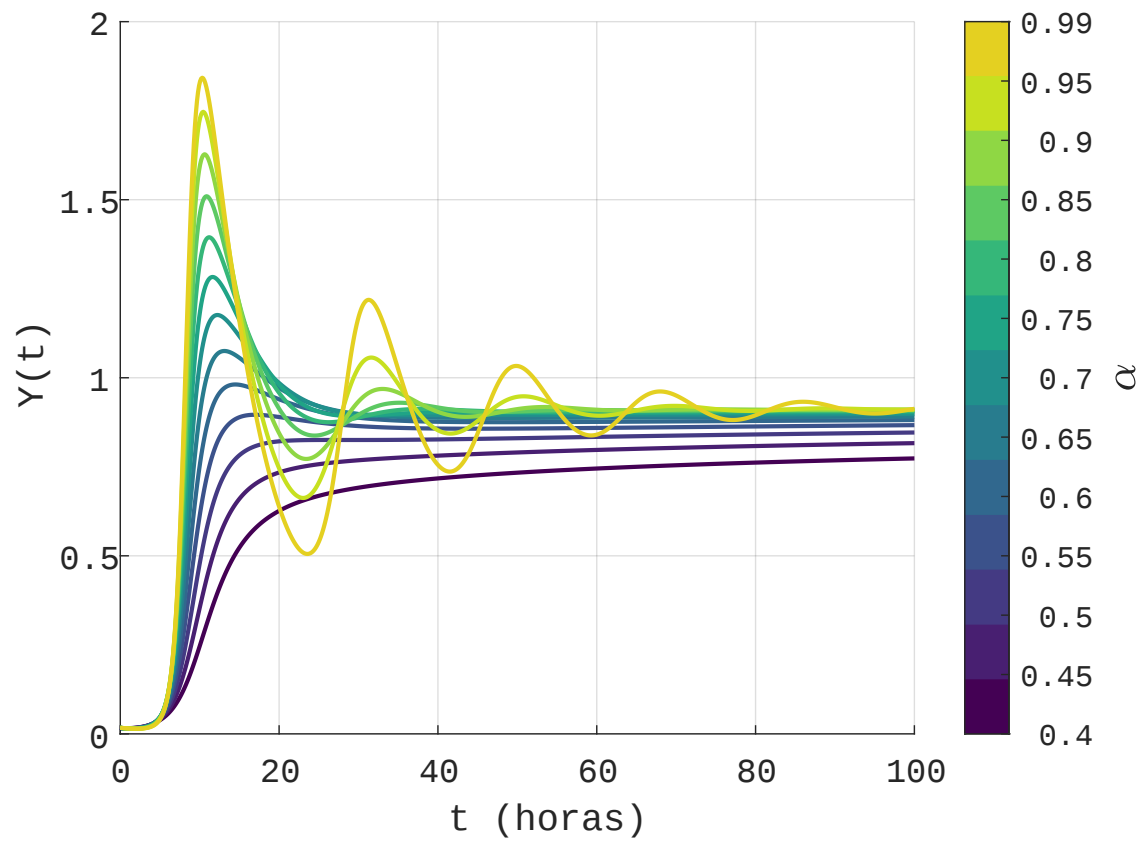
Este cenário corresponde à coexistência entre as populações de células tumorais e CAR-T, que é representado pelo ponto de equilíbrio E_3 do modelo (4.2) (visto que para existência desse ponto $\phi_2 > \phi_1$). Analisando a Figura 10, nota-se que a dinâmica evolutiva das populações resulta em um comportamento oscilante, onde um aumento nas células tumorais corresponde à progressão do tumor, seguido por uma diminuição nas células tumorais como resposta ao tratamento. Essa característica transitória e oscilatória na dinâmica, para Sahoo et al. (2020), é interpretada como uma pseudo-falha e uma pseudo-resposta à terapia.

Para este caso, diferentemente dos anteriores, os parâmetros ϕ_1 e ϕ_2 são ambos positivos. Temos que $\phi_1 > 0$, isso indica que o aumento da população tumoral estimula a proliferação das células CAR-T, e $\phi_2 > 0$ sugere que as células CAR-T aumentam em resposta à presença das células tumorais, o que gera um ciclo de ataque e recuperação, resultando nas oscilações observadas na Figura 10.

Analisando o impacto da variação da ordem da derivada na dinâmica do modelo, observa-se que para valores maiores de α , as oscilações tornam-se mais frequentes e intensas, indicando uma resposta rápida das células CAR-T às variações na população tumoral. Em contrapartida, valores menores de α suavizam a resposta, resultando em um comportamento mais estável e menos oscilatório, controlando a estabilidade do sistema e prevenindo variações excessivas que podem ser prejudiciais em um contexto clínico.



(a)



(b)

Figura 10 – Evolução das populações de células tumorais (a) e células CAR-T (b) ao longo de 100 horas, considerando diferentes valores para a ordem da derivada α e o cenário onde $\phi_1 > 0$ e $\phi_2 > 0$.

4.2 Conclusões do Capítulo

Esse capítulo explorou três cenários distintos do tratamento com células CAR-T, destacando como a ordem da derivada α influencia a dinâmica das populações celulares tumorais e CAR-T. No cenário de sucesso, as células CAR-T proliferam eficientemente e controlam as células tumorais, especialmente com α próximo de um, resultando em um rápido controle do tumor. No cenário de falha, a proliferação das células CAR-T é insuficiente, levando ao crescimento descontrolado do tumor; aqui, α maior acelera tanto o crescimento tumoral quanto a exaustão das células CAR-T. O terceiro cenário, de pseudo-falha ou pseudo-resposta, mostra uma coexistência oscilatória das populações de células devido à dinâmica de ataque e recuperação, com valores maiores de α intensificando essas oscilações. Assim, a ordem da derivada α e os parâmetros do modelo influenciam significativamente na eficácia do tratamento com células CAR-T, oferecendo *insights* importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

5 Estimação de Parâmetros

Este capítulo aborda a estimação de parâmetros para um sistema de ordem inteira e para sua versão fracionária que descreve a dinâmica de um modelo de tratamento de câncer utilizando a viroterapia oncolítica (modelo 3.2 na sua versão dimensional). Nos últimos anos, tem-se observado um crescente interesse na estimação de parâmetros em modelos de ordem não inteira. Adicionalmente, há um foco significativo na determinação da ordem da derivada fracionária que proporciona o melhor ajuste aos dados empíricos. No trabalho de [Mansouri, Bettayeb e Djennoune \(2010\)](#), é demonstrado que sistemas de ordem arbitrária apresentam maior precisão no ajuste aos dados reais em comparação com modelos de ordem inteira. As técnicas empregadas para a estimação de parâmetros em sistemas de ordem fracionária são análogas às utilizadas em modelos de ordem inteira, conforme discutido em [Liu e Burrage \(2011\)](#), [Ahmed \(2015\)](#), [Benedito e Santos \(2017\)](#) e [Cardoso et al. \(2024\)](#).

5.1 Descrição dos Dados Reais

Para a estimativa dos parâmetros, foram coletados dados com base em resultados experimentais publicados por [Berg et al. \(2019\)](#). Os dados são referentes a resultados obtidos no estudo *in vitro* com células tumorais da linhagem HT1080, cujo é analisado a dinâmica de crescimento celular e à disseminação de um vírus oncolítico recombinante do sarampo (MVeGFP) em cultura bidimensional. Essas células foram cultivadas em condições controladas, utilizando placas de 6 poços, meio de cultura DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB), e com seu crescimento monitorado ao longo do tempo. A extração desses dados foi realizada com o auxílio da ferramenta *WebPlotDigitizer*¹, que permitiu extrair com maior exatidão os valores da curva de crescimento celular (ver Tabela 3).

¹ *WebPlotDigitizer* é um utilitário baseado na web para extrair dados de imagens de gráficos. Ele também pode ser usado para fazer medições simples em imagens.

Tabela 3 – Dados de crescimento tumoral da linhagem HT1080

Tempo (horas)	Número de células
0	109
10	125
20	160
30	201
40	255
50	332
60	425

Vale ressaltar que, no trabalho de [Berg et al. \(2019\)](#), a população de células descrita na Tabela 3 foi quantificada com base na área de pixels correspondente às células obtida a partir de imagens fluorescentes. A unidade de medida é relativa e expressa como um número normalizado de células, determinado pela média da área de pixels por célula.

5.2 Método Computacional para Estimação dos Parâmetros

Para estimar o vetor de parâmetros $\mathbf{q} \in \mathbb{R}^6$, associado ao modelo de viroterapia oncolítica de ordem inteira (3.1), adotamos o método de resolução de um problema de mínimos quadrados, que também pode ser visto no trabalho de [Cardoso et al. \(2024\)](#). Assim, definimos uma função custo W , tal que

$$W(\mathbf{q}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^6 \left(r_i(\mathbf{q}) \right)^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^6 \left(y_i - T_u(t_i, \mathbf{q}) \right)^2, \quad (5.1)$$

em que y_i representa o conjunto de dados reais coletados do trabalho de [Berg et al. \(2019\)](#) e $T_u(t_i, \mathbf{q})$ equivale ao valores obtidos, ao longo do tempo, a partir das simulações numéricas do modelo (3.1).

Em resumo, o problema principal relacionado à estimação dos parâmetros consiste em determinar um conjunto de valores para o vetor de parâmetros $\mathbf{q}$ que minimize a função custo W , dado pela equação (5.1), sujeito à restrição $\mathbf{q}_i \geq 0$, para todo $i = 1, \dots, 6$.

Algoritmo: Estimação de Parâmetros

- **Etapa 1:** Entrada dos dados reais coletados;
- **Etapa 2:** Definir um conjunto de valores inicial para o vetor de parâmetros $\mathbf{q} = [q_1^0, \dots, q_6^0]$;
- **Etapa 3:** Construir a função para calcular e obter $T_u(t_i, \mathbf{q})$ para cada respectivo y_i ;
- **Etapa 4:** Calcular a função custo W a partir da Equação (5.1);
- **Etapa 5:** Definir a rotina para minimizar W ;
- **Etapa 6:** Retornar $\mathbf{q}^*$.

5.2.1 Descrição das Etapas do Algoritmo para Estimação dos Parâmetros

Com relação ao algoritmo apresentado no quadro acima, esta subseção apresenta uma breve descrição das etapas mencionadas.

Etapa 1: Nessa etapa os dados extraídos do trabalho de [Berg et al. \(2019\)](#), dispostos na Tabela (3), são carregados.

Etapa 2: Dado que a metodologia utilizada é baseada em métodos numéricos iterativos, um vetor inicial $\mathbf{q}^0$ (ver Tabela 4) é fornecido ao algoritmo selecionado. A partir desse vetor de “chute” inicial, é gerada uma sequência de parâmetros $\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \mathbf{q}_3, \dots$, com o objetivo de convergir para $\mathbf{q}^*$, que representa o mínimo local da função custo W .

Tabela 4 – Conjunto de parâmetros a serem estimados e seus respectivos valores iniciais.

Parâmetro	Valor	Referência
r	$2,6 \times 10^{-2}$	Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020)
β	$7,0 \times 10^{-4}$	Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020)
δ_i	$5,6 \times 10^{-2}$	Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020)
b	$5,0 \times 10^1$	Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020)
δ_v	$8,4 \times 10^{-3}$	Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020)
κ	$7,0 \times 10^{-4}$	Al-Tuwairqi, Al-Johani e Simbawa (2020)

Etapa 3: Nesta etapa, foi realizada a integração numérica do modelo (3.1) utilizando o solver *FDE12*, implementado computacionalmente no *MATLAB* (conforme descrito na subseção (4.1)). Dessa forma, foram obtidos os valores de $T_u(t_i, \mathbf{q})$ ao longo do tempo.

Etapa 4: Uma função custo W foi definida, a qual recebeu os parâmetros do modelo, simulou o sistema dinâmico com base nos dados fornecidos e calculou os resíduos, representados pelas diferenças entre os valores observados nos dados reais e os valores simulados pelo modelo.

Etapa 5: Assim, como também descrito em [Martinez \(2020\)](#), a otimização dos parâmetros foi realizada utilizando o método *lsqnonlin*, implementado no *MATLAB*, que busca minimizar a função custo W . Esse processo ocorre de forma iterativa, sendo adotados critérios de parada para garantir eficiência. A otimização é interrompida quando as alterações nos valores dos parâmetros deixam de produzir melhorias significativas na função custo W . Além disso, foi definido um número máximo de iterações para evitar um consumo computacional excessivo em situações em que não há mudanças significativas nos valores dos parâmetros.

Etapa 6: Por fim, na última etapa, é armazenado em um vetor, os valores dos parâmetros estimados $\mathbf{q}^*$, que representam os mínimos locais para a função custo W .

5.3 Coeficiente de Correlação Intraclass - ICC (*Intraclass Correlation Coefficient*)

Para medir o grau de correlação e concordância numérica entre os dados reais e o conjunto de dados gerados pelas simulações, utilizamos o ICC (*Intraclass Correlation Coefficient*) como estatística. Nos trabalhos de [Shrout e Fleiss \(1979\)](#) e [McGraw e Wong \(1996\)](#), são definidos vários tipos de ICC, cada um adequado para diferentes objetivos de pesquisa, dependendo do contexto e da estrutura dos dados analisados.

[Koo e Li \(2016\)](#) propõem um guia para a escolha da formulação do ICC mais adequada, considerando as características do problema estudado e os objetivos da análise. Com base nesses estudos, foi adotado o seguinte ICC para este trabalho:

$$ICC = 1 - \frac{SS_{res}}{SS_{tot}}, \quad (5.2)$$

em que SS_{res} representa a variância residual, calculada a partir da soma dos quadrados dos resíduos entre os valores simulados e os valores reais, e SS_{tot} corresponde à variância total, obtida com base na média dos valores reais.

É importante salientar que, esse tipo de ICC escolhido avalia a proporção da variabilidade total que é explicada pelos ajustes do modelo em relação aos dados observados. Ele é frequentemente utilizado em situações em que se deseja medir a concordância entre observações individuais dentro de um grupo.

5.4 Transformada de Laplace e a Solução via Função de Mittag-Leffler para Equação de Crescimento Tumoral

Embora modelos matemáticos mais complexos possam descrever a interação entre células tumorais e agentes terapêuticos, a análise isolada da população de células tumorais não infectadas pode fornecer informações valiosas sobre a progressão do tumor e sua resposta ao ambiente. Os dados coletados referem-se à evolução temporal da população de células tumorais $T_u(t)$, sem distinção direta entre células infectadas e não infectadas.

Dessa forma, focamos na primeira equação do sistema (3.1), que descreve a variação de $T_u(t)$ ao longo do tempo. Essa equação relaciona a taxa de crescimento do tumor (rT_u) e sua interação com a população de vírus oncolítico ($\beta T_u V$), fornecendo um modelo mais simplificado e adequado às informações disponíveis.

A simplificação do sistema para a análise dessa equação permite um entendimento mais direto da dinâmica basal do tumor, facilitando a calibração de parâmetros e a comparação com os dados experimentais. Além disso, essa abordagem possibilita a interpretação biológica dos efeitos do crescimento tumoral e das interações que influenciam seu comportamento.

Nesta seção, aplicamos a Transformada de Laplace à equação diferencial fracionária ${}_c D^\alpha T_u(t)$, obtendo uma solução baseada na função de Mittag-Leffler. Por fim, comparamos os modelos fracionário ($0 < \alpha < 1$) e clássico ($\alpha = 1$), analisando a influência de α na calibração do modelo e sua adequação aos dados coletados.

5.4.1 Aplicação da Transformada de Laplace na Primeira Equação do Modelo Fracionário

Considere o seguinte PVI de ordem fracionária

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha T_u(t) &= rT_u - \beta T_u V, \\ T_u(0) &= T_{u_0}, \end{cases} \quad (5.3)$$

onde ${}_c D^\alpha$ representa a derivada fracionária de Caputo de ordem α . Então, aplicamos a transformada de Laplace da derivada fracionária de Caputo (CAMARGO; OLIVEIRA, 2015), dada por:

$$\mathcal{L}\{{}_c D^\alpha T_u(t)\} = s^\alpha \tilde{T}_u(s) - s^{\alpha-1} T_{u_0}. \quad (5.4)$$

Aplicando a transformada de Laplace em ambos os lados da primeira equação do sistema (5.3), obtemos:

$$s^\alpha \tilde{T}_u(s) - s^{\alpha-1} T_{u_0} = r \tilde{T}_u(s) - \beta \mathcal{L}\{T_u V\}. \quad (5.5)$$

Se assumirmos V como uma constante V_0 , temos:

$$s^\alpha \tilde{T}_u(s) - s^{\alpha-1} T_{u_0} = (r - \beta V_0) \tilde{T}_u(s). \quad (5.6)$$

Isolando $\tilde{T}_u(s)$, chegaremos que

$$\tilde{T}_u(s) = \frac{s^{\alpha-1} T_{u_0}}{s^\alpha - (r - \beta V_0)}. \quad (5.7)$$

No entanto, vale salientar que, quando aplicamos a transformada de Laplace Inversa na expressão abaixo, obtemos $E_\alpha(\lambda t^\alpha)$, também conhecida como função de Mittag-Leffler de um parâmetro (CAMARGO; OLIVEIRA, 2015).

$$\mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha - \lambda} \right\} = E_\alpha(\lambda t^\alpha). \quad (5.8)$$

²Portanto, com base na equação (5.8), podemos escrever a solução geral (5.7) como:

$$T_u(t) = T_{u_0} E_\alpha((r - \beta V_0)t^\alpha). \quad (5.9)$$

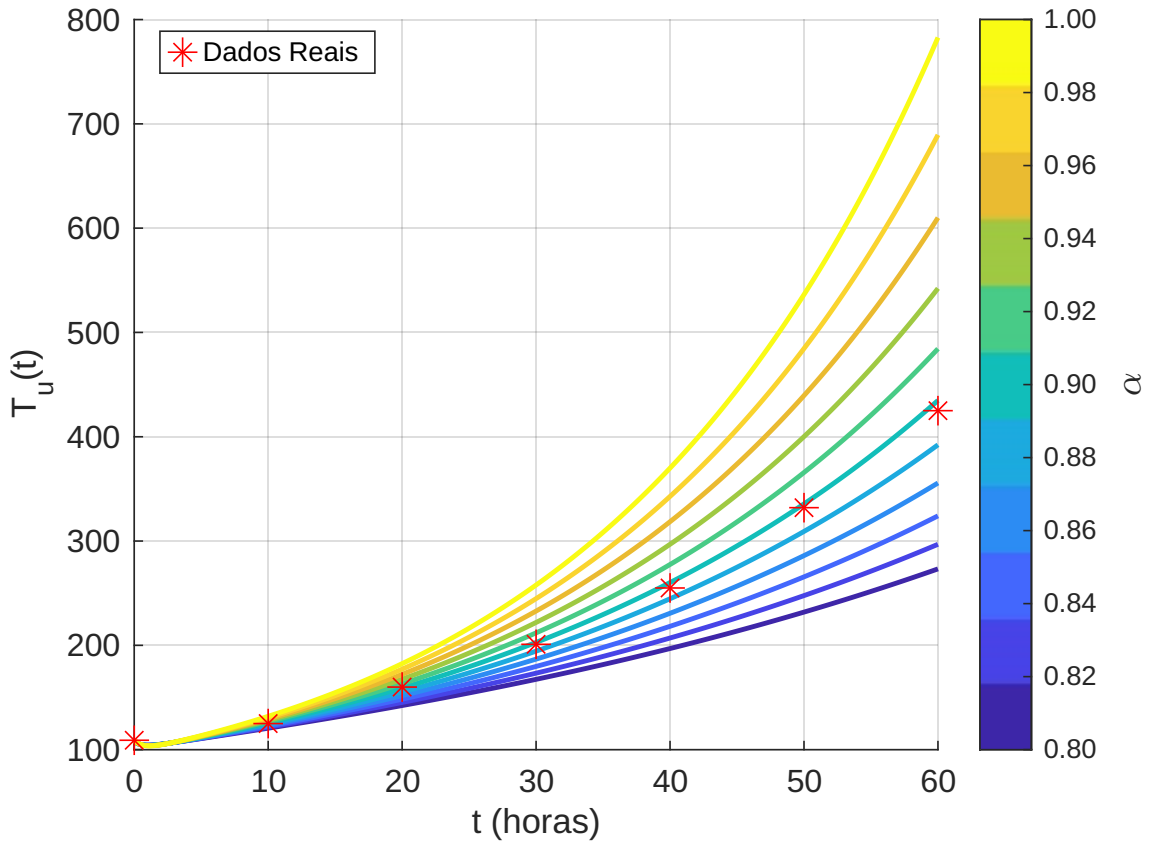


Figura 11 – Comparação das simulações da equação fracionária (5.9) e da equação clássica (quando tomamos $\alpha = 1$) com dados reais descrito na Tabela 3. Foram considerados diferentes valores para ordem α e valores para $r = 0,26$ e $\beta = 0,000021$.

² No caso particular em que $\alpha = 1$, recuperamos a solução exponencial clássica:

$$T_u(t) = T_{u_0} e^{(r - \beta V_0)t}.$$

Na Figura 11, observa-se que ambas as equações, tanto a de ordem inteira ($\alpha = 1$) quanto a de ordem fracionária ($0 < \alpha < 1$), descrevem a dinâmica da população de células tumorais $T_u(t)$ ao longo do tempo. No entanto, qualitativamente, a curva que melhor se ajusta aos dados reais varia de acordo com a ordem da derivada. É possível notar que a melhor aproximação ocorre para valores entre $0,88 \leq \alpha \leq 0,92$ (ver Tabela 5 e Figura 12).

Tabela 5 – Variação do ICC para diferentes valores de α .

α	ICC
0,80	0,52937
0,82	0,66675
0,84	0,79472
0,86	0,90332
0,88	0,97810
0,90	0,99825
0,92	0,93404
0,94	0,74324
0,96	0,36600
0,98	-0,28229
1,00	-1,32110

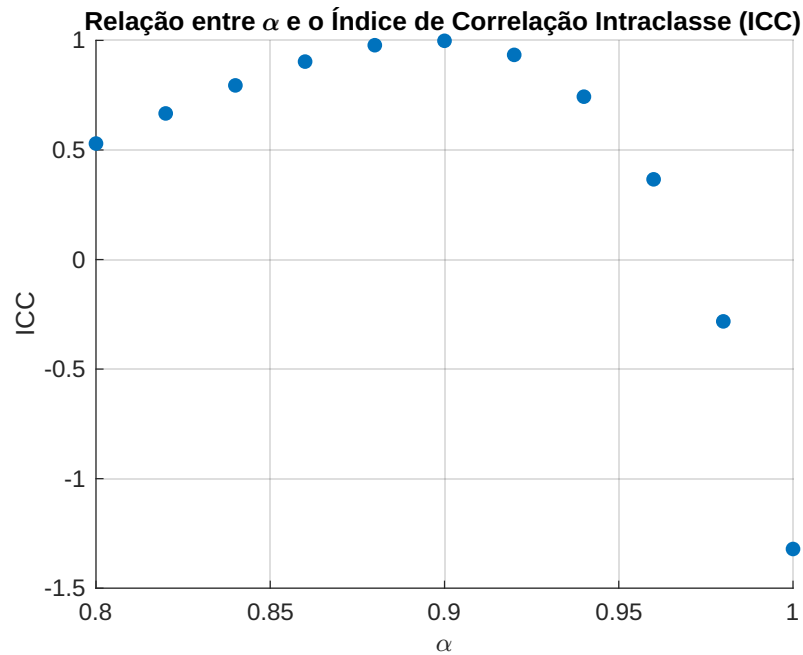


Figura 12 – Correlação entre α e ICC. Cada ponto representa um valor de α e o respectivo ICC calculado (ver os valores na Tabela 5). O gráfico mostra a variação do ICC em função dos valores de α , destacando tendências e possíveis mudanças no comportamento do modelo.

Do ponto de vista biológico, os parâmetros do modelo fracionário (5.9) influenciam diretamente a dinâmica da população de células tumorais não infectadas $T_u(t)$. Em particular, o parâmetro r representa a taxa de crescimento das células tumorais, enquanto β está associado à taxa de interação entre as células tumorais e os vírus livres no organismo. O termo V_0 corresponde à quantidade inicial de vírus disponíveis para a infecção.

Valores maiores de r indicam um crescimento mais acelerado da população de células tumorais, tornando o modelo mais sensível às interações com o vírus. No entanto, a taxa de infecção β também desempenha um papel fundamental: valores elevados de β resultam em uma redução mais rápida de $T_u(t)$, pois mais células tumorais são infectadas e eliminadas.

Além disso, a ordem fracionária α regula a influência de memória no sistema. Para valores de α próximos de 1, a dinâmica do modelo tende a se comportar de maneira similar ao modelo clássico de crescimento e infecção, com uma resposta exponencial. Entretanto, para valores menores de α , os efeitos de memória biológica tornam-se mais evidentes, resultando em um crescimento mais suave e retardado da população de células tumorais ao longo do tempo.

O impacto de α sugere que a dinâmica das células tumorais não depende apenas dos parâmetros de crescimento e infecção (r, β), mas também da natureza da evolução temporal do sistema, capturada pela função de Mittag-Leffler. Assim, para uma melhor calibração do modelo, optamos por estimar numericamente, além dos demais parâmetros do modelo (3.1) na sua versão fracionária, os valores dos parâmetros r, β e, especialmente, da ordem fracionária α , que influencia significativamente o comportamento do sistema e sua capacidade de ajuste aos dados experimentais.

5.5 Resultados da Estimação dos Parâmetros do Modelo

Nesta seção, são apresentados os resultados da estimação dos parâmetros do modelo de viroterapia oncolítica (3.1), tanto em sua versão clássica quanto na versão fracionária, utilizando o Algoritmo 1, conforme descrito na seção 5.2.

5.5.1 Análise dos Parâmetros Estimados para Versão Clássica ($\alpha = 1$)

A Tabela 6 apresenta o ranking dos cinco vetores ótimos $\mathbf{q}^*$ mais bem avaliados de acordo com o Índice de Correlação Intraclassa (ICC), para a versão clássica do modelo.

Tabela 6 – Tabela de resultados de ICC para diferentes conjuntos de parâmetros.

Iterações	r	β	δ_i	b	δ_v	κ	ICC
27	2,21E-02	2,07E-03	2,25E+00	6,00E+01	1,00E+01	7,23E-02	0,995232
476	2,53E-02	6,33E-03	1,72E+00	6,14E+00	4,52E-01	3,85E-02	0,999819
113	2,67E-02	1,05E-02	5,98E-02	1,06E+01	1,76E-04	1,11E-01	0,999860
579	2,63E-02	4,44E-02	5,48E-02	4,27E+00	7,55E-05	2,03E-01	0,999859
140	2,67E-02	4,57E-04	5,26E-02	1,30E+01	2,76E-05	6,11E-03	0,999861

Os valores apresentados na tabela correspondem a diferentes conjuntos de parâmetros testados durante a calibração do modelo, com destaque para o maior Índice de Correlação Intraclass (ICC), em negrito. Esse conjunto de parâmetros melhor descreve os dados experimentais, garantindo uma modelagem mais condizente com a dinâmica analisada.

O ICC varia entre 0,995232 e 0,999861, indicando um alto grau de concordância entre a simulação e os dados observados, segundo a classificação de [Cicchetti \(1994\)](#). O melhor ajuste, correspondente ao maior ICC (0,999861), sugere que essa configuração é a mais adequada para representar a evolução do sistema modelado nessa versão clássica do modelo. A variação dos parâmetros ao longo das iterações reflete seu impacto na calibração, ajudando a identificar os mais influentes na dinâmica simulada.

Além disso, parâmetros como β e δ_v apresentam valores de baixa magnitude, sugerindo uma influência mais sutil no comportamento do modelo. Essa análise reforça a importância da calibração para compreender o papel de cada variável e aprimorar a representação matemática do fenômeno estudado.

A simulação numérica apresentada na Figura 13 representa a solução do modelo calibrado com os parâmetros otimizados, conforme descrito na Tabela 6. Os resultados mostram que os parâmetros otimizados geram uma curva de ajuste bem alinhada com os dados experimentais. A precisão do modelo é reforçada pelo ICC superior a 0,999, destacando sua capacidade de captar a dinâmica tumoral observada.

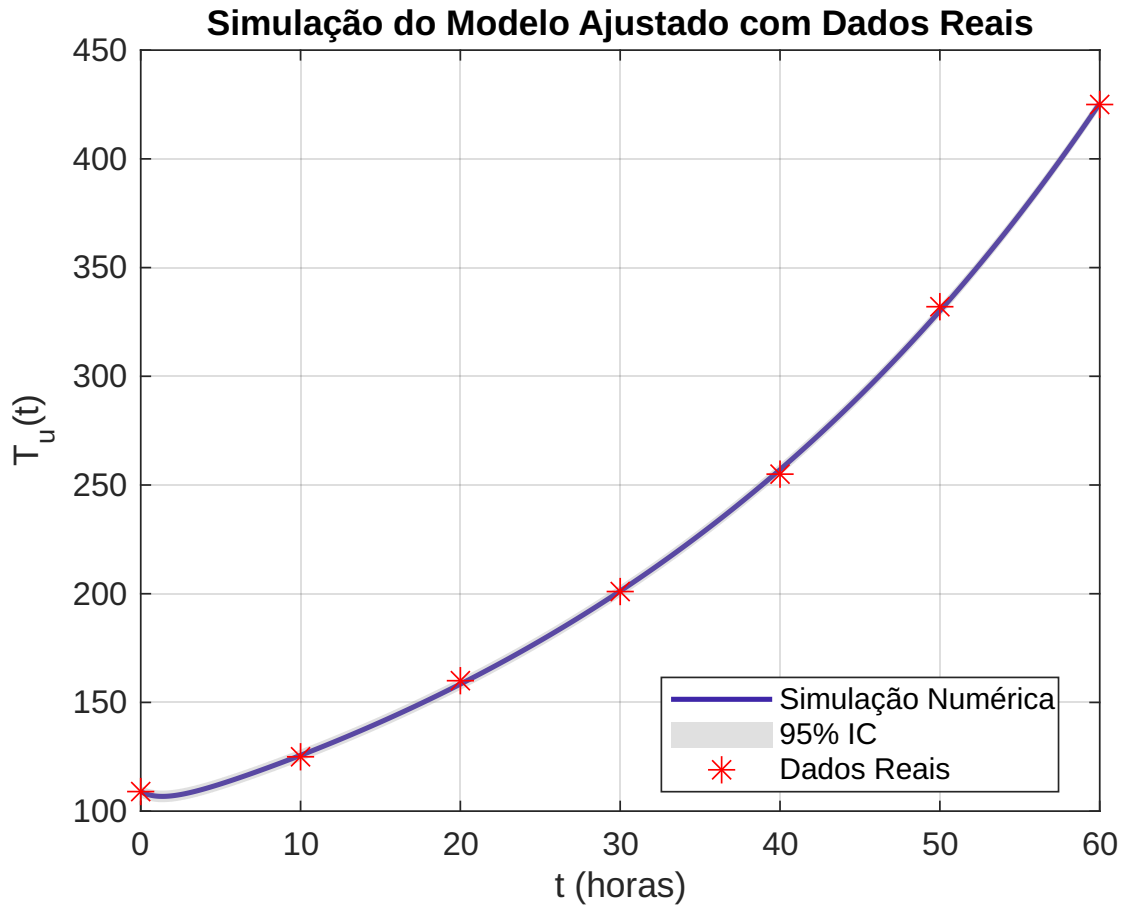


Figura 13 – Dinâmica das populações de células tumorais não-infectadas T_u ao longo do tempo, com os dados reais, baseada no melhor conjunto de parâmetros apresentados na Tabela 6.

5.5.2 Análise dos Parâmetros Estimados para Versão Fracionária

Nesta seção, são apresentados os valores estimados para os parâmetros do modelo na versão fracionária. A Tabela 7 exibe os resultados da calibração, incluindo a ordem da derivada fracionária (α) e o Índice de Correlação Intraclass (ICC).

Tabela 7 – Valor estimado para os parâmetros e ordem da derivada α .

α	r	β	δ_i	b	δ_v	κ	ICC
0,8938	3,92E-02	1,76E-03	1,01E-01	6,59E+00	2,55E-06	1,26E-02	0,999864

Na Tabela 7 o valor estimado de $\alpha = 0,8938$ indica que a dinâmica do sistema não segue um comportamento estritamente exponencial ($\alpha = 1$), mas sim uma evolução que incorpora efeitos de memória e dependência temporal, características fundamentais dos modelos fracionários.

Os parâmetros estimados refletem aspectos biológicos essenciais da interação entre células tumorais e o vírus oncolítico. O valor de $r = 3,92 \times 10^{-2}$ sugere uma taxa de

crescimento tumoral moderada, enquanto $\beta = 1,76 \times 10^{-3}$ representa uma taxa de infecção viral relativamente baixa, o que pode estar associado a uma resposta limitada da terapia virolítica. O parâmetro $\delta_i = 1,01 \times 10^{-1}$ determina a taxa de remoção das células tumorais infectadas, enquanto $\delta_v = 2,55 \times 10^{-6}$ e $\kappa = 1,26 \times 10^{-2}$ descrevem a dinâmica da eliminação do vírus e sua interação com as células tumorais, respectivamente.

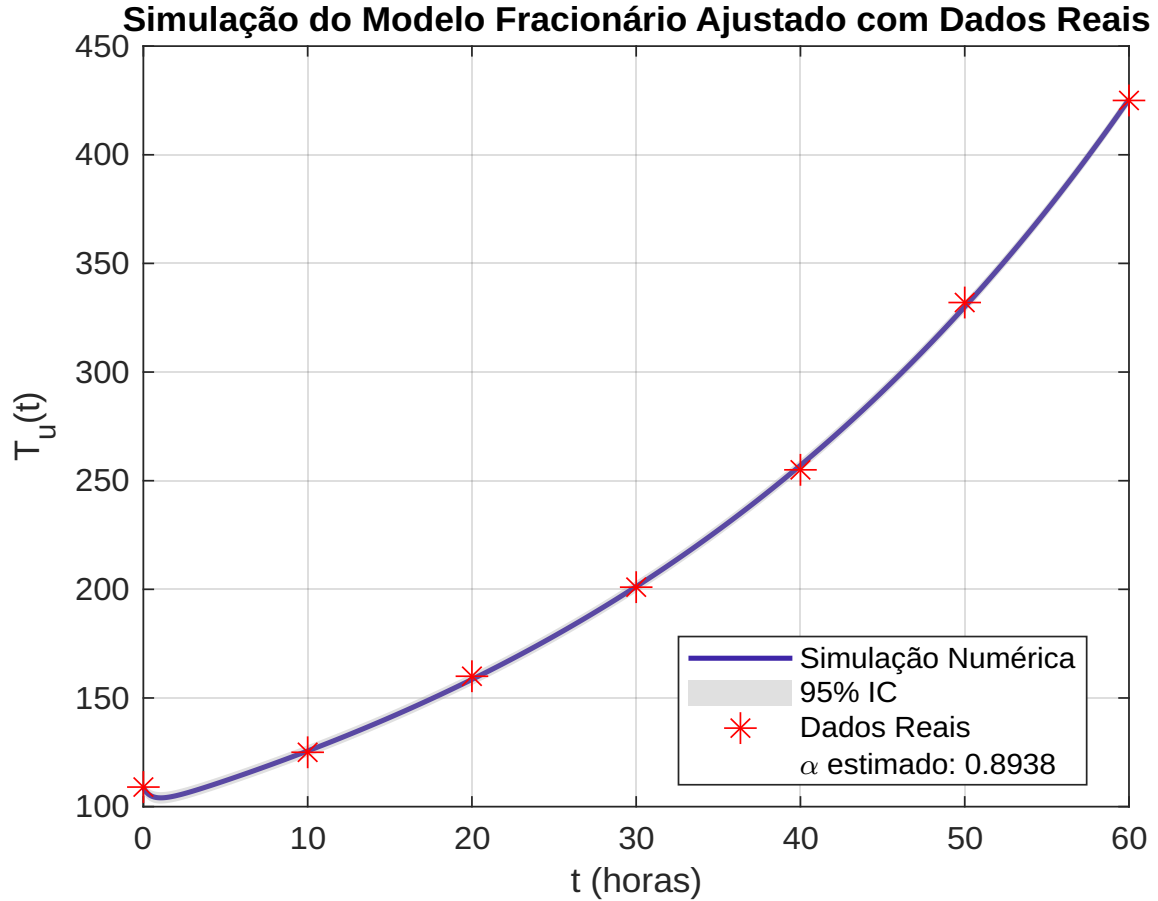


Figura 14 – Dinâmica das populações de células tumorais não-infectadas T_u ao longo do tempo, com os dados reais, baseada no conjunto de parâmetros apresentados na Tabela 7.

A Figura 14 apresenta a solução numérica ajustada do modelo fracionário em comparação com os dados experimentais. A proximidade entre a curva simulada e os dados reais sugere que a calibração dos parâmetros foi adequada. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%), que se mantém estreito ao longo do tempo, indica uma boa consistência na estimativa dos parâmetros.

O Índice de Correlação Intraclass (ICC) de 0,999864 sugere que o modelo consegue representar a evolução da população tumoral observada. Além disso, o valor estimado de $\alpha = 0,8938$ indica que a abordagem fracionária pode capturar efeitos de memória celular e possíveis atrasos na resposta biológica.

De modo geral, os resultados desta estimação indicam que a formulação fracionária

permite uma representação mais flexível da evolução tumoral, mesmo que para esse conjunto de dados, em específico, a diferença entre o ajuste do modelo clássico e o modelo fracionário seja bem pequena. A estimativa de α dentro da faixa $0 < \alpha < 1$ sugere que o crescimento tumoral é influenciado por processos passados, um aspecto que modelos clássicos ($\alpha = 1$) não consideram explicitamente.

5.6 Conclusões do Capítulo

Neste capítulo, foram apresentadas as metodologias e os resultados da estimação de parâmetros para o modelo de viroterapia oncolítica, considerando tanto sua versão clássica quanto a fracionária. A calibração dos parâmetros mostrou-se essencial para ajustar o modelo aos dados experimentais, permitindo uma análise mais precisa da dinâmica tumoral.

Os resultados indicam que ambas as versões do modelo conseguem representar bem a evolução da população de células tumorais, com um alto grau de concordância com os dados observados. No entanto, a inclusão da ordem fracionária da derivada trouxe um refinamento adicional, possibilitando a incorporação de efeitos de memória e variações temporais sutis que não são capturadas pelo modelo clássico. Apesar da diferença entre os ajustes ser pequena para esse conjunto específico de dados, o modelo fracionário demonstrou ser uma alternativa viável para descrever sistemas dinâmicos que apresentam influência do histórico temporal.

A estimação da ordem fracionária α dentro do intervalo $0 < \alpha < 1$ sugere que o comportamento do crescimento tumoral pode ser influenciado por processos passados, enquanto o modelo clássico assume uma resposta instantânea. Essa flexibilidade pode ser relevante para a modelagem de outros contextos biológicos em que a dependência temporal desempenha um papel significativo.

Por fim, a abordagem computacional empregada permitiu a obtenção de parâmetros coerentes com a literatura e destacou a importância da calibração na interpretação dos resultados. Os métodos apresentados podem ser expandidos para aplicações futuras, explorando diferentes cenários e refinando ainda mais a modelagem da viroterapia oncolítica.

6 Conclusões Finais

Nesta tese, foram explorados dois modelos matemáticos para o estudo da dinâmica tumoral. Na primeira abordagem considerou um modelo matemático de viroterapia oncolítica utilizando o cálculo fracionário, especificamente o operador diferencial fracionário de Caputo. A análise de estabilidade do modelo revelou dois estados estacionários: um estado livre de tumor e um estado de coexistência de células tumorais e vírus. Descobrimos que a ordem da derivada fracionária, α , influencia significativamente a estabilidade do sistema. Simulações numéricas confirmaram que ordens de derivada menores promovem estabilidade, enquanto valores maiores, especificamente acima de uma limiar calculado, resultam em instabilidade e oscilações periódicas. Estes resultados destacam a eficácia do cálculo fracionário na modelagem de dinâmicas complexas, como a interação entre vírus e células tumorais, proporcionando uma ferramenta útil para otimização de estratégias terapêuticas.

Na segunda abordagem, apresentamos um modelo matemático de ordem fracionária para a proliferação e exaustão de células CAR-T no tratamento de câncer. Com base no modelo de [Sahoo et al. \(2020\)](#), adaptamos a dinâmica predador-presa para incluir derivadas fracionárias de Caputo, considerando a ordem α ($0 < \alpha < 1$). Analisamos três cenários de tratamento: sucesso, falha e pseudo-resposta.

- **Cenário de Sucesso:** Quando a taxa de mortalidade das células CAR-T é insignificante, células CAR-T proliferam eficientemente, controlando as células tumorais. A variação de α mostra que menores valores retardam a proliferação tumoral, enquanto maiores valores aceleram o controle do tumor.
- **Cenário de Falha:** A proliferação das células CAR-T é insuficiente, levando ao crescimento descontrolado do tumor. Aqui, maiores valores de α aceleram o crescimento tumoral e a exaustão das células CAR-T.
- **Cenário de Pseudo-Resposta:** Coexistência oscilatória entre células tumorais e CAR-T devido à dinâmica de ataque e recuperação. Maiores valores de α intensificam as oscilações, enquanto menores valores suavizam a resposta, estabilizando o sistema.

As simulações numéricas confirmam que a ordem da derivada α tem um impacto significativo na dinâmica do modelo, influenciando a eficácia do tratamento com células CAR-T.

Um aspecto relevante também desta pesquisa foi a estimação de parâmetros para o modelo de viroterapia oncolítica, considerando tanto sua versão clássica quanto a

fracionária. A calibração dos parâmetros possibilitou uma representação mais ajustada da dinâmica tumoral aos dados experimentais. Os resultados indicam que ambas as versões do modelo apresentam um bom ajuste, mas a abordagem fracionária trouxe refinamentos adicionais, permitindo a consideração de efeitos de memória e variações temporais que o modelo clássico não captura. A estimação da ordem fracionária α dentro do intervalo $0 < \alpha < 1$ sugere que o crescimento tumoral pode ser influenciado por eventos passados, enquanto o modelo clássico assume uma resposta instantânea. Esse fator pode ser relevante para a modelagem de outros sistemas biológicos com forte dependência temporal. Além disso, a abordagem computacional utilizada permitiu a obtenção de parâmetros coerentes com a literatura e demonstrou a importância da calibração na interpretação dos resultados, sendo uma estratégia passível de expansão para diferentes cenários futuros.

Apesar dos avanços alcançados, algumas limitações devem ser consideradas. Os modelos apresentados nesta tese admitem certas simplificações da biologia tumoral real, incluindo a homogeneidade da população celular e a ausência de fatores microambientais mais complexos, como a interação do sistema imune e variações espaciais do tumor. Além disso, a calibração dos parâmetros foi realizada com base em dados específicos, o que pode limitar a generalização dos resultados para outros cenários clínicos.

Para aprimoramento futuro, sugere-se a expansão desses modelos para incluir mecanismos adicionais, como a influência do microambiente tumoral, a resposta imunológica e a heterogeneidade celular. Outra direção relevante é a investigação de combinações terapêuticas, incluindo radioterapia, imunoterapia e terapias-alvo, utilizando a mesma abordagem fracionária.

Em conclusão, esta tese contribui para o avanço da modelagem matemática na oncologia, demonstrando que a abordagem fracionária é uma ferramenta valiosa para compreender e otimizar tratamentos contra o câncer. Os resultados obtidos reforçam a importância de abordagens matemáticas na medicina e abrem caminho para futuras investigações interdisciplinares voltadas para o aprimoramento das terapias oncológicas.

Referências

- AHMED, E.; EL-SAYED, A.; EL-SAKA, H. A. On some routh–hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in lorenz, rössler, chua and chen systems. *Physics Letters A*, Elsevier, v. 358, n. 1, p. 1–4, 2006. Citado na página [35](#).
- AHMED, E.; EL-SAYED, A.; EL-SAKA, H. A. Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator–prey and rabies models. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, Elsevier, v. 325, n. 1, p. 542–553, 2007. Citado na página [35](#).
- AHMED, S. Parameter and delay estimation of fractional order models from step response. *IFAC-PapersOnLine*, Elsevier, v. 48, n. 8, p. 942–947, 2015. Citado na página [56](#).
- AL-TUWAIRQI, S. M.; AL-JOHANI, N. O.; SIMBAWA, E. A. Modeling dynamics of cancer radiovirotherapy. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 506, p. 110405, 2020. Citado 7 vezes nas páginas [11](#), [23](#), [39](#), [40](#), [41](#), [42](#) e [58](#).
- ALAM, M. M. et al. Tumor treatment with chemo-virotherapy and mek inhibitor: A mathematical model of caputo fractional differential operator. *Alexandria Engineering Journal*, Elsevier, v. 71, p. 173–183, 2023. Citado na página [22](#).
- ANDERSON, A. R.; MAINI, P. K. Mathematical oncology. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 80, n. 5, p. 945–953, 2018. Citado na página [17](#).
- ATANGANA, A. Application of fractional calculus to epidemiology. *Fractional Dynamics*, De Gruyter Open Poland Warsaw, Poland, v. 2015, p. 174–190, 2015. Citado na página [31](#).
- AVAZZADEH, Z. et al. Generalized lerch polynomials: application in fractional model of car-t cells for t-cell leukemia. *The European Physical Journal Plus*, Springer, v. 138, n. 12, p. 1152, 2023. Citado na página [22](#).
- BARBOLOSI, D. et al. Computational oncology—mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nature reviews Clinical oncology*, Nature Publishing Group UK London, v. 13, n. 4, p. 242–254, 2016. Citado na página [17](#).
- BENCHOHRA, M.; HAMANI, S.; NTOUYAS, S. Boundary value problems for differential equations with fractional order and nonlocal conditions. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, Elsevier, v. 71, n. 7-8, p. 2391–2396, 2009. Citado na página [40](#).
- BENEDITO, A. dos S.; SANTOS, F. L. Pio dos. A novel technique to estimate biological parameters in an epidemiology problem. In: SPRINGER. *Advances in Computational Intelligence: 14th International Work-Conference on Artificial Neural Networks, IWANN 2017, Cadiz, Spain, June 14-16, 2017, Proceedings, Part I 14*. [S.l.], 2017. p. 112–122. Citado na página [56](#).
- BERG, D. R. et al. In vitro and in silico multidimensional modeling of oncolytic tumor virotherapy dynamics. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 15, n. 3, p. e1006773, 2019. Citado 3 vezes nas páginas [56](#), [57](#) e [58](#).

- BILSLAND, A. E.; SPILIOPOULOU, P.; EVANS, T. J. Virotherapy: cancer gene therapy at last? *F1000Research*, Faculty of 1000 Ltd, v. 5, 2016. Citado na página 14.
- CAMARGO, R. de F. *Calculo fracionario e aplicações*. Tese (Doutorado) — [sn], 2009. Citado na página 34.
- CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. d. Cálculo fracionário. *Livraria da Física*, Sao Paulo, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 33, 34, 60 e 61.
- CARDOSO, L. C. et al. A computational and fractional mathematical model for assessing hepatitis b with optimal therapy. *Journal of Biological Systems*, World Scientific, v. 32, n. 03, p. 1203–1223, 2024. Citado 2 vezes nas páginas 56 e 57.
- CICCHETTI, D. V. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological assessment*, American Psychological Association, v. 6, n. 4, p. 284, 1994. Citado na página 64.
- DIETHELM, K.; FREED, A. D. The fracpece subroutine for the numerical solution of differential equations of fractional order. *Forschung und wissenschaftliches Rechnen*, Gesellschaft für Wissenschaftliche Datenverarbeitung Gottingen, Germany, v. 1999, p. 57–71, 1998. Citado na página 36.
- DINGLI, D. et al. Mathematical modeling of cancer radiovirotherapy. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 199, n. 1, p. 55–78, 2006. Citado na página 17.
- EFTIMIE, R.; BRAMSON, J. L.; EARN, D. J. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 73, p. 2–32, 2011. Citado na página 17.
- ELLIS, K. *Cost-effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy for treating large B-cell lymphoma patients in Canada*. Dissertação (Mestrado) — University of Waterloo, 2019. Citado na página 16.
- FAGUET, G. B. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. *International journal of cancer*, Wiley Online Library, v. 136, n. 9, p. 2022–2036, 2015. Citado na página 14.
- FRIEDMAN, A.; LAI, X. Combination therapy for cancer with oncolytic virus and checkpoint inhibitor: A mathematical model. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 13, n. 2, 2018. Citado na página 18.
- GAO, L. et al. Dynamic analysis of an age structure model for oncolytic virus therapy. *Math. Biosci. Eng*, v. 20, p. 3301–3323, 2022. Citado na página 18.
- GARRAPPA, R. *Predictor-corrector PECE method for fractional differential equations*. 2024. MATLAB Central File Exchange. Disponível em: <<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/32918-predictor-corrector-pece-method-for-fractional-differential-equations>>. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 48.
- GORENFLO, R. et al. The classical mittag-leffler function. In: *Mittag-Leffler Functions, Related Topics and Applications*. [S.l.]: Springer, 2020. p. 19–62. Citado na página 34.

- GUO, E.; DOBROVOLNY, H. M. Mathematical modeling of oncolytic virus therapy reveals role of the immune response. *Viruses*, MDPI, v. 15, n. 9, p. 1812, 2023. Citado na página [19](#).
- IONESCU, C. et al. The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Elsevier, v. 51, p. 141–159, 2017. Citado na página [31](#).
- JAN, R. et al. Effect of virotherapy treatment on the dynamics of tumor growth through fractional calculus. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 45, n. 15, p. 2981–2996, 2023. Citado na página [22](#).
- KELLY, E.; RUSSELL, S. J. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Molecular therapy*, Elsevier, v. 15, n. 4, p. 651–659, 2007. Citado na página [39](#).
- KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of chiropractic medicine*, Elsevier, v. 15, n. 2, p. 155–163, 2016. Citado na página [59](#).
- KUMAR, P. et al. Fractional time-delay mathematical modeling of oncolytic virotherapy. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 150, p. 111123, 2021. Citado na página [21](#).
- LETAFATI, A. et al. Oncolytic viruses against cancer, promising or delusion? *Medical Oncology*, Springer, v. 40, n. 8, p. 246, 2023. Citado na página [14](#).
- LEVINE, B. L. et al. Global manufacturing of car t cell therapy. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, Elsevier, v. 4, p. 92–101, 2017. Citado na página [16](#).
- LIU, F.; BURRAGE, K. Novel techniques in parameter estimation for fractional dynamical models arising from biological systems. *Computers & Mathematics with Applications*, Elsevier, v. 62, n. 3, p. 822–833, 2011. Citado na página [56](#).
- LOVERRO, A. et al. Fractional calculus: history, definitions and applications for the engineer. *Rapport technique, Univeristy of Notre Dame: Department of Aerospace and Mechanical Engineering*, p. 1–28, 2004. Citado na página [34](#).
- MACHADO, J. T.; GALHANO, A. M.; TRUJILLO, J. J. On development of fractional calculus during the last fifty years. *Scientometrics*, Springer, v. 98, p. 577–582, 2014. Citado 2 vezes nas páginas [9](#) e [25](#).
- MACHADO, J. T.; KIRYAKOVA, V.; MAINARDI, F. Recent history of fractional calculus. *Communications in nonlinear science and numerical simulation*, Elsevier, v. 16, n. 3, p. 1140–1153, 2011. Citado na página [31](#).
- MAHASA, K. J. et al. A combination therapy of oncolytic viruses and chimeric antigen receptor t cells: a mathematical model proof-of-concept. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 19, n. 5, p. 4429–4457, 2022. Citado na página [20](#).
- MAINARDI, F. *Fractional calculus and waves in linear viscoelasticity: an introduction to mathematical models*. [S.l.]: World Scientific, 2022. Citado na página [34](#).

- MALINZI, J.; ELADDADI, A.; SIBANDA, P. Modelling the spatiotemporal dynamics of chemovirotherapy cancer treatment. *Journal of Biological Dynamics*, Taylor & Francis, v. 11, n. 1, p. 244–274, 2017. Citado na página 18.
- MANSOURI, R.; BETTAYEB, M.; DJENNOUNE, S. Approximation of high order integer systems by fractional order reduced-parameters models. *Mathematical and Computer Modelling*, Elsevier, v. 51, n. 1-2, p. 53–62, 2010. Citado na página 56.
- MARTIN, N. A.; CRUZ-PACHECO, G.; MANCERA, P. F. Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 3, n. 1, 2015. Citado na página 17.
- MARTINEZ, V. M. Cálculo fracionário aplicado à dinâmica do hiv: dados reais, estimação de parâmetros e estratégias computacionais. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2020. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 59.
- MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. In: CITESEER. *Computational engineering in systems applications*. [S.l.], 1996. v. 2, n. 1, p. 963–968. Citado na página 35.
- MCGRAW, K. O.; WONG, S. P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological methods*, American Psychological Association, v. 1, n. 1, p. 30, 1996. Citado na página 59.
- MONTEIRO, N. Z. Aplicação do cálculo de ordem arbitrária à epidemiologia. 2021. Citado na página 25.
- OLIVEIRA, A. d. S. C. *Cálculo fracionário: contribuições históricas e aplicações físicas*. Tese (Doutorado) — [sn], 2018. Citado na página 25.
- RAMAJ, T.; ZOU, X. On the treatment of melanoma: A mathematical model of oncolytic virotherapy. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 365, p. 109073, 2023. Citado na página 19.
- RIHAN, F. et al. Dynamics of tumor-immune system with fractional-order. *Journal of Tumor Research*, v. 2, n. 1, p. 109–115, 2016. Citado na página 21.
- RODRIGUES, G. et al. A mathematical model to the melanoma dynamics involving car t-cells. *Computational and Applied Mathematics*, Springer, v. 44, n. 1, p. 1–30, 2025. Citado na página 20.
- ROGOSIN, S. The role of the mittag-leffler function in fractional modeling. *Mathematics*, MDPI, v. 3, n. 2, p. 368–381, 2015. Citado na página 34.
- SAHOO, P. et al. Mathematical deconvolution of car t-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 17, n. 162, p. 20190734, 2020. Citado 7 vezes nas páginas 11, 15, 23, 47, 48, 53 e 68.
- SCHILLER, J. T.; LOWY, D. R. An introduction to virus infections and human cancer. *Viruses and Human Cancer: From Basic Science to Clinical Prevention*, Springer, p. 1–11, 2021. Citado na página 14.

- SEYMOUR, L. W.; FISHER, K. D. Oncolytic viruses: finally delivering. *British journal of cancer*, Nature Publishing Group, v. 114, n. 4, p. 357–361, 2016. Citado na página 14.
- SHERLOCK, B. D.; COSTER, A. C. Oncolytic virus treatment of human breast cancer cells: modelling therapy efficacy. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 560, p. 111394, 2023. Citado na página 19.
- SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*, American Psychological Association, v. 86, n. 2, p. 420, 1979. Citado na página 59.
- SUDHAKAR, A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*, NIH Public Access, v. 1, n. 2, p. 1, 2009. Citado na página 14.
- TEODORO, G. S. *Cálculo fracionário e as funções de Mittag-Leffler*. Tese (Doutorado) — [sn], 2014. Citado na página 34.
- VALENTIM, C. A. et al. Can fractional calculus help improve tumor growth models? *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Elsevier, v. 379, p. 112964, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 21.
- VALENTIM, C. A.; RABI, J. A.; DAVID, S. A. Fractional mathematical oncology: On the potential of non-integer order calculus applied to interdisciplinary models. *Biosystems*, Elsevier, v. 204, p. 104377, 2021. Citado na página 20.
- VALENTIM, C. A. et al. On multistep tumor growth models of fractional variable-order. *Biosystems*, Elsevier, v. 199, p. 104294, 2021. Citado na página 21.
- VIEIRA, J. M. *Modelos matemáticos de dinâmica tumoral envolvendo metástase e imunoterapia*. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biometria) — Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP, fev. 2021. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 16.
- VIEIRA, L. C.; COSTA, R. S.; VALÉRIO, D. An overview of mathematical modelling in cancer research: Fractional calculus as modelling tool. *Fractal and Fractional*, MDPI, v. 7, n. 8, p. 595, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 31.
- WEI, G. et al. Advances of cd19-directed chimeric antigen receptor-modified t cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, BioMed Central, v. 6, n. 1, p. 1–7, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 16.
- WHO. *World Health Organization*. 2024. Accessed: 2024-02-05. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Citado na página 14.
- YOUNOUSSI, M. E. et al. A new fractional model for cancer therapy with m1 oncolytic virus. *Complexity*, Wiley Online Library, v. 2021, n. 1, p. 9934070, 2021. Citado na página 21.
- ZHANG, H.; CHEN, J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *Journal of Cancer*, Ivyspring International Publisher, v. 9, n. 10, p. 1773–1781, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.7150/jca.24577>>. Citado na página 15.