

UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA ESTATÍSTICA E MATEMÁTICA  
DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA

ELENICE WEBER STIEGELMEIER

**MODELAGEM MATEMÁTICA DO CRESCIMENTO DE TUMORES  
COM TRATAMENTO ATRAVÉS DA RADIOTERAPIA**

Ijuí (RS)  
Fevereiro de 2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ELENICE WEBER STIEGELMEIER**

**MODELAGEM MATEMÁTICA DO CRESCIMENTO DE TUMORES  
COM TRATAMENTO ATRAVÉS DA RADIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Feldmann  
Co-orientador: Prof. Dr. Marat Rafikov

Ijuí (RS)

Fevereiro de 2007



## **DEDICATÓRIA**

*A minha mãe, pelas angustias e preocupações que passou por minha causa, por ter dedicado sua vida a mim, pelo amor, carinho e estímulo que me ofereceu, dedico-lhe esta conquista como gratidão.*

## **AGRADECIMENTO**

*Agradeço a ajuda prestigiosa de meu orientador Gerson Feldmann e co-orientador Marat Rafikov pela paciência e atenção com que sempre me acolheram.*

*Agradeço a todos os professores pelos ensinamentos e dedicação.*

*Agradeço a minha família por acreditar na minha capacidade e sempre me incentivar.*

*Agradeço a CAPES pelo apoio a esta pesquisa.*

*Agradeço aos meus colegas pela amizade compartilhada.*

*Agradeço a DEUS, acima de tudo, pela força renovadora que em mim opera todos os dias e me move a buscar sempre mais.*

*Se você abre uma porta, você pode ou não entrar em uma nova sala. Você pode não entrar e ficar observando a vida. Mas se você vence a dúvida, o temor, e entra, dá um grande passo: nesta sala vive-se! Mas, também, tem um preço... São inúmeras outras portas que você descobre. Às vezes curte-se mil e uma.*

*O grande segredo é saber quando e qual porta deve ser aberta.*

*A vida não é rigorosa, ela propicia erros e acertos. Os erros podem ser transformados em acertos quando com eles se aprende. Não existe a segurança do acerto eterno. A vida é generosa, a cada sala que se vive, descobre-se tantas outras portas. E a vida enriquece quem se arrisca a abrir novas portas.*

*Ela privilegia quem descobre seus segredos e generosamente oferece afortunadas portas. Mas a vida também pode ser dura e severa. Se você não ultrapassar a porta, terá sempre a mesma porta pela frente.*

*É a repetição perante a criação, é a monotonia monocromática perante a multiplicidade das cores, é a estagnação da vida... Para a vida, as portas não são obstáculos, mas diferentes passagens!*

*Içami Tiba*

## RESUMO

Neste trabalho é proposta uma metodologia alternativa para o estudo do tratamento do câncer através da radioterapia a partir de resultados obtidos da modelagem matemática. O crescimento do tumor é simulado através da utilização de um modelo matemático representado por um sistema de três equações diferenciais ordinárias no qual são consideradas células normais (N), imunológicas (I) e tumorais (T). O efeito do tratamento por radioterapia é simulado pela aplicação do modelo linear-quadrático (LQ), baseado nos parâmetros radiobiológicos  $\alpha$  e  $\beta$ . Com esta metodologia é possível analisar o efeito de diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de efeitos relativos ao grau de severidade do tumor e à resistência do sistema imunológico do paciente. Foram realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamento padrões utilizados para diversos tipos de tumores. Em nossos resultados foi possível reduzir a dose total, o tempo de tratamento e a fração de morte celular, transferindo o sistema de um regime com câncer para um ponto de equilíbrio estável livre de tumor. Adicionalmente, o problema de tratamento de câncer foi formulado em termos da teoria do controle ótimo, com o problema do regulador de estado e saída, baseado no controle ótimo linear feedback para sistemas não lineares. As simulações realizadas mostram que a estratégia ótima encontrada pode ser realizada através de diferentes métodos de tratamento de câncer, incluindo a radioterapia.

Palavras-chave:

Crescimento do tumor - radioterapia – controle ótimo – modelagem matemática

## ABSTRACT

In this work we propose an alternative approach for the mathematical modeling of tumor growth and treatment by radiotherapy. The tumor growth is represented through a system of 3 differentials. This system allows representation of the dynamics of normal, immune and tumoral cells as well biological effects like the tumor severity and the degree of compromise of the immunological system. The treatment by radiotherapy is simulated by the application of the linear quadratic model (LQ), based on the radiobiological parameters  $\alpha$  and  $\beta$ . Simulations were performed to compare some common treatment protocols for a variety of tumor types. Our results show that it is possible to reduce the total dose, time of the treatment and the fraction of normal cell kill, transferring the system from a regimen with cancer to a point of tumor-free stable equilibrium and reducing collateral effects. Additionally, the cancer treatment problem is formulated in terms of the optimal control theory, with the state and output regulator problem, based in the optimal control linear feedback for non-linear systems. The numerical simulations show that the proposed optimal strategies can be accomplished by existing methods of cancer treatment, including radiotherapy.

Key-words:

Tumor growth – radiotherapy – optimal control – mathematical modelling

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de reprodução das células tumorais a partir de uma célula mutada (OTAKE et al., 2006).....	25
Figura 2 - Comparação entre um tumor invasivo e seu tecido de origem, ilustrando a aplicação do uso de marcadores que permitem distinguir as células tumorais das normais (OTAKE et al. 2006).....	27
Figura 3 - Alguns tipos de células presentes na massa tumoral (OTAKE et al. 2006)...	29
Figura 4 - Ciclo Celular. A região entre a mitose (M) e a fase $G_2$ é o período em que a célula é mais radiosensível as irradiações (HALL, 1994). ....	35
Figura 5 - Mecanismo de Lesão Celular (HALL, 1994). ....	36
Figura 6 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento do tumor descrito pelo sistema (2.3).....	43
Figura 7 - Curva de sobrevivência clássica para um regime multi-fracionado (CURY e SOUHAMI, 2004).....	53
Figura 8 - Relação Dose-Resposta clássica para (A) Tumores e Tecidos Normais de Resposta Precoce e (B) Tecidos Normais de Resposta Tardia (CURY e SOUHAMI, 2004).....	54
Figura 9 - Fluxograma do programa que foi idealizado para testar o modelo determinado.....	59
Figura 10 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor sem a aplicação do controle. ....	76
Figura 11 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.12).....	82

Figura 12 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.12). .....	83
Figura 13 - Gráfico que descreve a trajetória da função <i>h</i> do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.12). .....	84
Figura 14 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.13). .....	86
Figura 15 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.13). .....	86
Figura 16 - Gráfico que descreve a trajetória da função <i>h</i> do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.31). .....	87
Figura 17 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.14). .....	89
Figura 18 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.14). .....	89
Figura 19 - Gráfico que descreve a trajetória da função <i>h</i> do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.14). .....	90
Figura 20 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.15). .....	92
Figura 21 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.15). .....	92
Figura 22 - Gráfico que descreve a trajetória da função <i>h</i> do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear <i>feedback</i> (5.15). .....	93
Figura 23 – Relação Dose-resposta para (A) tumores e tecidos normais de resposta tardia e (B) tecidos normais de resposta precoce. ....	102
Figura 24 – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 01. Câncer de Cabeça e Pescoço. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (36 frações de 0,83 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3,00 Gy). .....	104
Figura 25 – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 02. Câncer de Mama. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3,00 Gy). .....	106

- Figura 26 – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 03. Melanoma Ocular. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (21 frações de 0,95Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento convencional (10 frações de 2,00 Gy)..... 107
- Figura 27 - Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 04 - Câncer de Pele. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 0,66 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (50 frações de 0,80 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações)..... 109
- Figura 28 - Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 05 - Câncer de Pulmão. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (28 frações de 1,10 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (30 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações)..... 110
- Figura 29 – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 06 - Câncer de Próstata. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (75 frações de 0,88 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3,30 Gy)..... 112
- Figura 30 – Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 01. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (24 frações de 0,94 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (7 frações de 3,22 Gy).. 114
- Figura 31 - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 02. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (45 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (15 frações de 3,00 Gy).115
- Figura 32 - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 03. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (15 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (5 frações de 3,00 Gy).. 117
- Figura 33 - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 04. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (24 frações de 1,25 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações). (b) Trajetórias temporais do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3,00 Gy). ..... 118
- Figura 34 - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 05. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (24 frações de 0,93

Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (8 frações de 2,82 Gy).. 120

Figura 35 – Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 06. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (45 frações de 1,10 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (40 frações de 1,23 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações)..... 121

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Protocolos de Tratamento por Radioterapia. ....	64
Quadro 2 - Índices $\alpha/\beta$ para tecidos normais e tumores no local do tumor.....	100
Quadro 3 - Protocolo 01 - Câncer de cabeça e pescoço ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ). ....	103
Quadro 4 - Protocolo 02 – Câncer de Mama ( $\alpha/\beta = 10 Gy$ ).....	105
Quadro 5 - Protocolo 03 – Melanoma Ocular ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).....	106
Quadro 6 - Protocolo 04 – Câncer de Pele ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).....	108
Quadro 7 - Protocolo 05 – Câncer de Pulmão ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ). ....	109
Quadro 8 - Protocolo 06 – Câncer de Próstata ( $\alpha/\beta = 3Gy$ ).....	111
Quadro 9 - Protocolo 01 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ). ....	113
Quadro 10 - Protocolo 02 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10 Gy$ ). ....	114
Quadro 11 - Protocolo 03 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ). ....	116
Quadro 12 - Protocolo 04 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ). ....	117
Quadro 13 - Protocolo 05 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ). ....	119
Quadro 14 - Protocolo 06 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 3Gy$ ). ....	120
Quadro 15 - Comparação dos melhores protocolos de tratamento padrões com os protocolos com redução de 25% da Dose Total.....	124

## LISTA DE SÍMBOLOS

ADN	Ácido Desoxirribonucléico.
M	Mitose.
S	Fase de síntese de DNA.
$I(t)$	Células do sistema Imunológico no momento $t$ .
$T(t)$	Células do Tumor no momento $t$ .
$N(t)$	Células Normais no momento $t$ .
$I(0)$	Condições iniciais para as células imunológicas.
$T(0)$	Condições iniciais para as células tumorais.
$N(0)$	Condições iniciais para as células normais.
$s$	Taxa de afluência na ausência do tumor.
$r_i$	Taxa de crescimento.
$b_i$	Capacidade de sobrevivência.
$c_i$	Termos de competição entre as células.
$d_1$	Taxa de morte das células imunológicas.
$\rho$	Taxa de resposta imune.
$G$	Grau de agressividade do tumor.
$LQ$	Linear Quadrático.
$S$	Fração de células sobreviventes depois de uma irradiação.
$D$	Dose total absorvida.

- $\alpha$   $\log_e$  de células mortas/ $Gy$  .
- $\beta$   $\log_e$  de células mortas/ $Gy^2$  .
- $\alpha/\beta$  Sensibilidade do tecido a radiação, obtida experimentalmente.
- $n$  Número de aplicações da dose fracionada.
- $d$  Dose por fração.
- $E$  Logaritmo da fração de células sobreviventes.
- $BED$  Dose Biologicamente Efetiva.
- $RE$  Dose Relativa.
- $F_i$  Fração de células mortas a cada dose aplicada no local do tumor.
- $\delta$  Parâmetro relacionado à fração de células mortas.
- $t_c$  Período de crescimento.
- $t_t$  Período de tratamento.
- $x \in R^n$  Vetor do estado.
- $A \in R^{n \times n}$  Matriz constante.
- $B \in R^{n \times m}$  Matriz constante.
- $Q$  Matriz simétrica definida positiva.
- $\tilde{x}$  Vetor função que caracteriza a trajetória desejada.
- $U \in R^m$  Vetor de controle.
- $P \in R^{n \times n}$  Matriz positiva simétrica.
- $R \in R^{n \times m}$  Constante definida positiva.
- $V$  Função de Lyapunov.
- $\tilde{Q}$  Matriz definida positiva.
- $a_i$  Taxas de matança celular.
- $y \in R^n$  Vetor do estado.
- $A(t) \in R^{n \times n}$  Matriz limitada constante.
- $g(y) \in R^n$  Vetor, cujos elementos são funções contínuas.
- $G(y) \in R^{n \times m}$  Matriz limitada cujos elementos dependem de  $y$ .

$C \in R^{n \times m}$  Vetor de saída do sistema.

$z$  Equação de saída.

$q$  Matriz de dimensão um (1).

$u$  Função de controle.

$h$  Função que caracteriza a soma dos desvios quadráticos.

MDF Método das Diferenças Finitas.

$T_{pot}$  Tempo Potencial de Duplicação.

$FN$  Fração de células normais mortas por dose aplicada.

$FT$  Fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO 1 CÂNCER E RADIOTERAPIA .....</b>	<b>24</b>
1.1 CÂNCER: UMA VISÃO GERAL .....	24
1.2 O TUMOR COMO UM COMPLEXO MICROAMBIENTE .....	28
1.3 RADIOTERAPIA .....	29
1.4 TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA .....	31
1.5 ASPECTOS RADIOBIOLÓGICOS .....	32
1.5.1 <i>Integridade Reprodutiva Celular.....</i>	<i>33</i>
1.5.2 <i>Mecanismo de Lesão Celular.....</i>	<i>35</i>
<b>CAPÍTULO 2 DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE TUMORES .....</b>	<b>38</b>
2.1 MODELOS MATEMÁTICOS .....	38
2.2 MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES .....	40
2.2.1 <i>O Modelo – Equações.....</i>	<i>40</i>
2.2.2 <i>Equilíbrio do Sistema de Crescimento de Tumores .....</i>	<i>43</i>
2.2.3 <i>Equilíbrio Livre de Tumor .....</i>	<i>47</i>
2.3 ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS.....	48
2.4 AGRESSIVIDADE DO TUMOR.....	50

<b>CAPITULO 3 MODELO LINEAR QUADRÁTICO.....</b>	<b>52</b>
3.1 MODELO LINEAR QUADRÁTICO (LQ) PARA A RADIOTERAPIA .....	52
3.2 FRAÇÃO DE MORTE CELULAR .....	57
3.3 FLUXOGRAMA.....	58
3.4 FRACIONAMENTO EM RADIOTERAPIA.....	60
3.4.1 <i>Protocolos de Fracionamento</i> .....	61
<b>CAPÍTULO 4 SÍNTESE DO CONTROLE ÓTIMO LINEAR FEEDBACK PARA SISTEMAS DINÂMICOS.....</b>	<b>65</b>
4.1 CONTROLE FEEDBACK.....	65
4.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA.....	66
<b>CAPÍTULO 5 CONTROLE ÓTIMO LINEAR FEEDBACK PARA O MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES .....</b>	<b>73</b>
5.1 EQUAÇÕES PARA O MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES.....	73
5.1.1 <i>Modelo de Crescimento de Tumores</i> .....	73
5.1.2 <i>Dinâmica do Sistema</i> .....	74
5.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA DE CONTROLE ÓTIMO LINEAR FEEDBACK PARA SISTEMAS NÃO LINEARES NA FORMA GERAL.....	77
5.2.1 <i>Simulações Numéricas</i> .....	79
5.2.2 <i>Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células         Tumorais</i> .....	81
5.2.3 <i>Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células         Tumorais e Normais</i> .....	85
5.2.4 <i>Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células         Imunológicas e Tumorais</i> .....	88
5.2.5 <i>Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células         Normais Tumorais e Imunológicas</i> .....	91
5.3 DISCUSSÕES .....	94

## **CAPÍTULO 6 SIMULAÇÕES CONSIDERANDO TRATAMENTO POR**

### **RADIOTERAPIA .....96**

#### **6.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....96**

##### *6.1.1 Sensibilidade ao Fracionamento .....98*

#### **6.2 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS .....101**

##### *6.2.1 Simulações de Tratamento por Radioterapia e Crescimento do Tumor.....102*

##### *6.2.1.1 Protocolo 01: Câncer de cabeça e pescoço. ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....103*

##### *6.2.1.2 Protocolo 02: Câncer de mama ( $\alpha/\beta = 10\text{ Gy}$ ).....104*

##### *6.2.1.3 Protocolo 03: Melanoma Ocular ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....106*

##### *6.2.1.4 Protocolo 04: Câncer de Pele ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....107*

##### *6.2.1.5 Protocolo 05: Câncer de Pulmão ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....109*

##### *6.2.1.6 Protocolo 06: Câncer de Próstata ( $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$ ).....110*

##### *6.2.2 Simulações com uma Redução de 25% da Dose Total .....112*

##### *6.2.2.1 Protocolo 01: Câncer de Cabeça e Pescoço ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....112*

##### *6.2.2.2 Protocolo 02: Câncer de Mama ( $\alpha/\beta = 10\text{ Gy}$ ).....114*

##### *6.2.2.3 Protocolo 03: Melanoma Ocular ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....116*

##### *6.2.2.4 Protocolo 04: Câncer de Pele ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....117*

##### *6.2.2.5 Protocolo 05: Câncer de Pulmão ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).....119*

##### *6.2.2.6 Protocolo 06: Câncer de Próstata ( $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$ ).....120*

##### *6.2.3 Comparação dos Protocolos Padrões com os Protocolos com Redução de 25 % da Dose Total.....122*

## **CAPÍTULO 7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS.....125**

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....129**

## INTRODUÇÃO

Apesar do expressivo avanço no diagnóstico e tratamento, o câncer representa ainda um permanente desafio para os pesquisadores.

Nas últimas décadas, o número de incidência de câncer tem aumentado de forma significativa, tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento, de forma a mudar o perfil de mortalidade.

Os tumores geralmente são conseqüência do crescimento desordenado e descontrolado de uma única célula cancerosa alterada. As descendentes idênticas desta única célula alterada formam massas de tecidos clonais desorganizados. Estes tecidos tumorais, cópias imperfeitas da célula original, tendem caoticamente a voltar o estado embrionário e invadem, de modo infiltrativo, outros tecidos, podendo metastatizar-se, através da disseminação, por via sangüínea ou linfática, criando outros tumores distantes do tumor primário ou original.

Deste modo às células tumorais destroem o corpo humano levando o indivíduo à morte. Para que uma única célula seja capaz de impor-se a todo um organismo já estabelecido é necessário que ela possa invadir outros tecidos, dominar o tecido conjuntivo ou de sustentação e fazer com que este tecido sirva preferencialmente a ela e às suas descendentes.

Analisando do ponto de vista estratégico, a história natural do desenvolvimento de um tumor no ser humano, constata-se que a capacidade intrínseca de proliferação e a capacidade de controle do micro ambiente são as duas principais características que levam ao sucesso do câncer em detrimento do organismo saudável. Uma possível

estratégia terapêutica para a cura do câncer, elaborada para reverter este tipo de situação dramática, de uma competição biológica desfavorável à saúde e à cura, deve levar em consideração estas duas principais características das células tumorais e as suas conseqüências no organismo.

Encontrar um mecanismo comum capaz de levar a destruição das células tumorais sem destruir as células normais e ao mesmo tempo inibir e impedir a manifestação da sua agressividade seria a maneira ideal e eficaz de lidar com o problema do câncer.

Atualmente, dispõe-se dos seguintes recursos para o tratamento do câncer: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imuno-terapia, que podem ser usadas de forma isolada ou combinadas. Dentre estes, nosso enfoque no presente trabalho é para a radioterapia.

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais e outras células, empregando feixes de radiações ionizantes. O objetivo da radioterapia é a morte celular, isto é, a perda da capacidade proliferativa e a perda da integridade reprodutiva através de uma alteração no DNA que impede a divisão, a reprodução e o acúmulo de danos sub letais.

Os tratamentos de radioterapia normalmente seguem prescrições padrão (derivadas empiricamente), sendo muito pequeno o uso de modelos na prescrição de radioterapia. Isto se deve em parte ao fracasso de formulações antigas e em parte por causa da falta de dados radiobiológicos precisos para pacientes individuais. O desenvolvimento de modelos e a utilização de dados realísticos certamente fornecerão uma base sólida para um maior uso de técnicas de modelagem.

Nos últimos dez anos ou mais, vários autores têm apresentado estratégias ótimas de tratamento de câncer, sejam através da quimioterapia, sejam através da radioterapia, baseadas nos modelos matemáticos de Pillis e Radunskaya (2003), Moonem e Bartelink (1994), Xiangkui Mu et al (2003), Fowler et al. (2003), entre outros. No trabalho de Pillis e Raduskaya (2003) foi estudada a dinâmica de crescimento de tumores, onde foram determinados os valores dos parâmetros que permitem o controle do tumor por quimioterapia e a função de controle aparece no modelo em forma explícita antes da formulação do problema de otimização.

Baseados em considerações radiobiológicas, Moonem e Bartelink (1994), apresentam várias estratégias de fracionamento, testadas clinicamente, que ofereceram um ganho terapêutico promissor para melhorar o controle do tumor e suas complicações finais. Em Xiangkui Mu et al. (2003) foram simuladas situações clínicas e estudado o efeito da fração de tempo na radioterapia intensiva modulada (IMRT), onde a complexidade e o número de tratamentos de campo têm-se expandido.

Do estudo da literatura podemos observar que existem basicamente duas frentes de atuação que consideram a modelagem matemática e o tratamento de tumores. Por um lado, existem os modelos de crescimento de tumores. Estes podem ser de uma grande variedade de tipos diferentes e a resolução também utiliza uma grande variedade de métodos numéricos e/ou analíticos. Uma revisão muito completa da aplicação de modelos matemáticos para o estudo do crescimento de tumores pode ser encontrada em Araújo (2004).

Por outro lado, os modelos para tratamentos por radioterapia são baseados principalmente no conhecido modelo linear-quadrático (LQ). O modelo LQ é bem conhecido na comunidade científica das áreas de física médica e radiobiologia e existem muitos trabalhos de revisão, dentre os quais podemos citar FOWLER (2006). Este modelo é baseado na hipótese de que é possível avaliar a efetividade de um dado tratamento a partir do conhecimento de certos parâmetros radiobiológicos que determinam os aspectos físicos e biológicos da interação da radiação com os tecidos. Os parâmetros radiobiológicos são determinados empiricamente a partir de experimentos *in vivo* ou em laboratório. A grandeza importante é a fração de células sobreviventes após o tratamento ou após uma dada aplicação da radiação. Porém, um dos aspectos relevantes do modelo é a necessidade de se realizar correções na fração de células sobreviventes devido a fenômenos bem conhecidos ligados à radioterapia, como: reparo, repopulação, reoxigenação e redistribuição. No capítulo 3 apresentamos com mais detalhes estas questões. Neste ponto é importante apenas citar de passagem que aqueles fenômenos são de natureza biológica, enquanto que a dose de radiação aplicada é uma grandeza física. Seria interessante e desejável separar as questões biológicas dos aspectos físicos da radioterapia.

Nosso objetivo principal, no presente trabalho, é mostrar que a modelagem matemática do tratamento por radioterapia pode ser realizada pelo acoplamento entre um modelo de crescimento de tumores e o modelo Linear Quadrático, observando a dinâmica do sistema de crescimento de tumores. O crescimento do tumor é simulado através da utilização de um modelo matemático no qual são consideradas células normais ( $N$ ), imunológicas ( $I$ ) e tumorais ( $T$ ), representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias. Neste modelo é possível incluir muitos efeitos de origem biológica como, por exemplo, o estado do sistema imunológico do paciente e a agressividade do tumor. Outros aspectos como reoxigenação, repopulação e reparo também podem, em princípio, ser incluídos no modelo, mas isto não será feito no presente trabalho. O efeito do tratamento por radioterapia é simulado pela aplicação do modelo LQ. Com esta metodologia é possível analisar o efeito de diversos protocolos de tratamento por radioterapia, a fim de se verificar até que ponto esses protocolos podem ser melhorados.

Adicionalmente, o problema do tratamento de câncer foi formulado matematicamente em termos da teoria do controle ótimo, ou seja, com o problema do regulador de estado, visando à diminuição da população de células cancerígenas, com base no modelo populacional de Pillis e Radunskaya (2003) e interpretar este controle em termos do tipo de tratamento disponível ou possível para sua realização. Neste caso, temos como objetivo transferir um sistema não linear que apresenta um regime com câncer, para um regime desejado, no caso um ponto de equilíbrio estável livre de tumor, segundo a teoria do controle ótimo *linear feedback*, transferindo o sistema não linear do estado inicial ao estado final, minimizando os desvios das trajetórias.

No primeiro capítulo faz-se uma abordagem geral sobre o câncer, como as células cancerígenas se formam, onde também enfocaremos as diversas formas de tratamento existentes para o mesmo, incluindo a radioterapia. Levando em consideração alguns aspectos radiobiológicos, como a integridade reprodutiva e mecanismo de lesão celular.

No segundo capítulo, faremos uma breve apresentação do uso de modelos matemáticos na descrição do crescimento de tumores. Em seguida apresentamos o modelo matemático que será utilizado para o crescimento de tumores, onde faremos

uma análise deste modelo, analisando a influência de todos os seus parâmetros, suas equações e conseqüentemente a determinação e análise dos pontos de equilíbrios do sistema.

No terceiro capítulo apresentamos o modelo matemático amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos radiobiológicos das radiações ionizantes, ou seja, o modelo linear quadrático (LQ). A discussão apresentada está baseada nos trabalhos de Hall (2000), Cury (2004), Moonen e Bartelink (1994), Xiangkui et al. (2003), entre outros. Enfocamos as diversas modalidades de fracionamento existentes e bastante utilizadas nos protocolos de tratamento.

No quarto capítulo é feita uma breve apresentação sobre a síntese do controle ótimo *linear feedback* para sistemas não lineares baseados nas considerações de Rafikov e Balthazar (2004).

No quinto capítulo é formulado o problema de otimização a fim de escolher o controle ótimo com base no modelo populacional de Pillis e Radunskaya (2003), onde foram determinados os valores dos parâmetros que permitem o controle do tumor. A função de controle foi encontrada na forma linear *feedback*, que permitiu manter o sistema não-linear controlado em torno de uma trajetória desejada livre de tumor.

Por fim, no sexto capítulo será abordada uma metodologia alternativa para o estudo do tratamento do câncer através da radioterapia, a partir dos resultados obtidos da modelagem matemática. Com esta metodologia é possível analisar o efeito de diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de efeitos relativos ao grau de severidade do tumor e à resistência do sistema imunológico do paciente. Serão realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamentos padrões, com o objetivo de reduzir a dose total e a fração de morte celular, transferindo o sistema de um regime com câncer para um ponto de equilíbrio estável livre de tumor.

# Capítulo 1

## Câncer e Radioterapia

Neste capítulo apresentamos uma visão geral sobre o câncer e como as células cancerígenas se formam, considerando as células normais e imunológicas presentes no organismo e também procuramos saber como acontece o crescimento das células tumorais a partir de uma célula geneticamente alterada. Nesta discussão nos baseamos nas referências de Otake et al. (2006), Weinberg (2000) e Franks e Teich (1990).

Também apresentamos as formas de tratamento para o mesmo, incluindo a radioterapia que vai ser nosso foco de estudo. Na primeira parte do capítulo apresentamos um panorama geral de como os tumores se formam e na segunda parte trataremos da radioterapia e das formas de tratamentos existentes, levando em consideração alguns aspectos radiobiológicos.

### ***1.1 CÂNCER: UMA VISÃO GERAL***

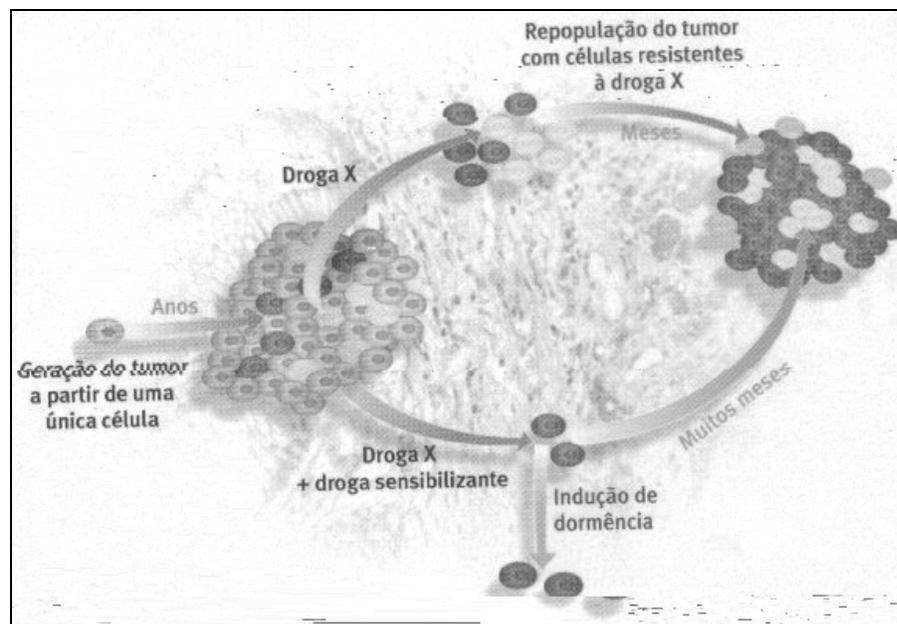
Sabe-se hoje que os cânceres envolvem diferentes tipos de células presentes no mesmo microambiente. Essa nova perspectiva permitiu o surgimento de outros alvos, além das células tumorais, para o tratamento dessas doenças.

Os cânceres, até recentemente definidos em função da célula tumoral propriamente dita, hoje são encarados como doenças mais complexas, que envolvem diferentes tipos de células presentes no mesmo microambiente: células de defesa (imunológicas), de vasos sanguíneos e de suporte dos tecidos (normais). À medida que as interações entre essas diferentes células são mais bem entendidas, é possível desenvolver novas formas de tratamento.

Com o desenvolvimento da pesquisa na área biomédica, será possível, no futuro, controlar progressivamente a letalidade da doença. Assim, ela deixaria de causar tantas mortes, como acontece atualmente. Segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer) o câncer de um modo geral, está enquadrado entre as doenças crônicas que,

de forma evidente, tem aumentado nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento, de forma a mudar o perfil de mortalidade.

Os cânceres são doenças do material genético (o genoma) das células e decorrem do acúmulo progressivo de mutações, ou seja, alterações no código genético. As mutações fazem com que as células que antes executavam funções bem definidas em seu tecido de origem, deixem de cumprir essas funções e passem a se multiplicar de maneira descontrolada (Figura 1). Além disso, as células tumorais ultrapassam os limites dos tecidos de origem, adquirem capacidade de modificar o ambiente que os cerca, desrespeitam fronteiras e migram pelos diversos tecidos do corpo, podendo estabelecer novos tumores – as metástases – ao se fixarem em locais distantes do ponto de origem. A capacidade de invadir os tecidos vizinhos e de formar as metástases é responsável, em última análise, pela morte de dois a cada três pacientes com diagnóstico de câncer.



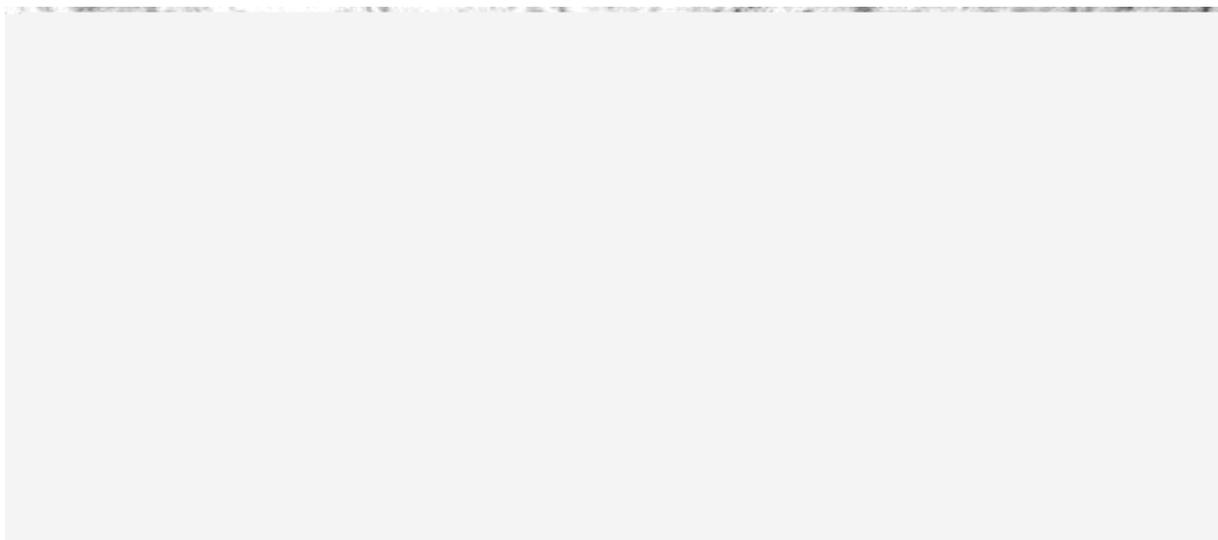
**Figura 1** - Ciclo de reprodução das células tumorais a partir de uma célula mutada (OTAKE et al., 2006).

Observando a Figura 1, podemos verificar que os tumores são gerados a partir de uma célula mutada (à esquerda). O acúmulo de mutações ao longo de anos é em parte responsável pela geração de células geneticamente diferentes na massa tumoral

(células de tons variados no esquema) – é a heterogeneidade ou variabilidade. O tratamento de tumores com a droga x, por exemplo, mata muitas células tumorais, mas algumas que resistem a essa droga repovoam o tumor em tempos relativamente curtos. Já são testados tratamentos experimentais que aumentariam a sensibilidade dos tumores à droga x, reduzindo o número de células resistentes e aumentando o tempo necessário para o tumor voltar ao tamanho original. Existe ainda a possibilidade de diminuir o tumor a um nível que deixe as células em um estado de dormência – o bloqueio da formação de novos vasos, que nutrem os tumores, parece ser um mecanismo promissor para isso (OTAKE et al., 2006).

Até o final do século passado, a comunidade científica tinha identificado um número considerável de genes associados de alguma forma aos cânceres. Esses genes, de modo geral, codificam (ou seja, contêm instruções para a síntese de) proteínas que fazem parte de vias essenciais para a vida de uma célula, controlando funções como duplicação, diferenciação, estabilidade do genoma, morte e migração celular. Todas essas funções estão de alguma forma alteradas na célula cancerosa.

A comparação entre células normais e células tumorais tem sido útil em diferentes contextos. Em um primeiro nível, tal comparação facilita o diagnóstico do câncer. Algumas substâncias têm sua qualidade muito aumentada quando um tumor existe; outras são modificadas pela existência do tumor. Estes são alguns exemplos do que chamamos de ‘marcadores’ associados a tumores. Os marcadores são moléculas que servem como uma impressão digital, permitindo que reconheçamos o tumor (Figura 2). Definidos os marcadores, podemos criar métodos que permitam identificar uma lesão cancerosa ao microscópio, em exames de sangue ou de imagem. Esses métodos, porém, não substituem o exame clínico – apenas o complementam. Em um segundo nível, a comparação pode sugerir ao médico que o paciente deve ser acompanhado com mais atenção, por apresentar maior risco de uma recaída da doença. Em um terceiro nível, a comparação tem permitido identificar novos alvos para terapia.



**Figura 2** - Comparação entre um tumor invasivo e seu tecido de origem, ilustrando a aplicação do uso de marcadores que permitem distinguir as células tumorais das normais (OTAKE et al. 2006).

Pela Figura 2, podemos observar que à esquerda da imagem, está o tecido normal de revestimento do intestino grosso. À direita, (as células mais escuras) apresentam um arranjo caótico, desordenado, que invade o tubo digestivo: trata-se de um câncer. A coloração mais escura, no geral, é obtida pela presença de um marcador desse tumor e permite ao médico patologista, responsável pelo diagnóstico em nível microscópico, identificar a lesão e, às vezes, predizer seu comportamento (OTAKE et al, 2006).

Um bom exemplo de moléculas desenvolvidas a partir do conhecimento acumulado de como algumas proteínas codificadas por genes causadores de câncer atuam dentro de uma célula é o Mesilato de Imatinib (Gleevec). Essa droga foi planejada para bloquear a atuação de uma proteína que favorece a sobrevivência da célula tumoral. É usada, por exemplo, no tratamento de formas de leucemias, sendo eficiente em até 90% dos casos de leucemia mielóide crônica (OTAKE et al, 2006).

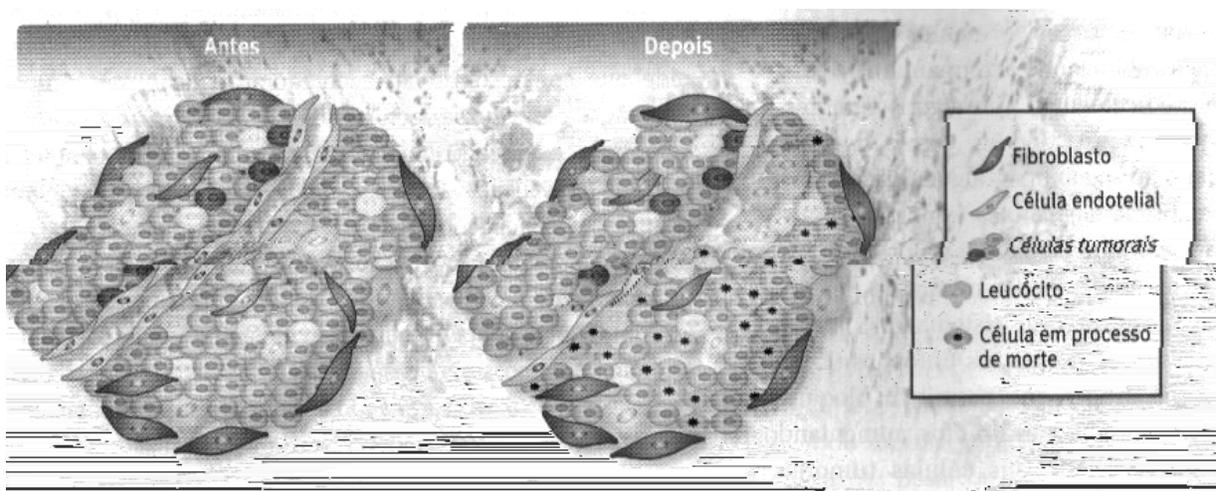
## **1.2 O TUMOR COMO UM COMPLEXO MICROAMBIENTE**

O crescimento de um tumor não depende só de uma célula geneticamente alterada. Diferentes tipos de células compõem o tumor e definem o destino da célula tumoral. Por exemplo, pode-se perceber que certas moléculas típicas de tumores malignos são produzidas não pelas células cancerosas, mas por células normais presentes em sua vizinhança. Algumas dessas moléculas são indispensáveis para a propagação do tumor, tanto no local de origem como à distância (metástases). Isso quer dizer, que de alguma forma há uma comunicação entre a célula tumoral e células normais, e a primeira é capaz de induzir as outras a produzir substâncias que lhe permitam invadir tecidos vizinhos e migrar pelos tecidos do organismo.

Entre as células normais presentes na massa tumoral estão as que integram a parede de vasos sanguíneos, fundamentais para levar nutrientes e oxigênio aos tecidos, inclusive o tumor. O câncer só se expande a níveis detectáveis clinicamente se houver a formação de vasos, processo que chamamos de angiogênese – de ‘angio’ (vaso) e ‘gênese’ (criação). A capacidade de induzir e sustentar o processo de angiogênese é outra característica essencial da célula cancerosa.

Com a descoberta de que outros tipos de células influenciam de modo significativo o destino das células cancerosas, consolidou-se o conceito de que os tumores malignos constituem ‘microambientes’ complexos (Figura 3). Fazem parte desse microambiente, além das células tumorais propriamente ditas, células dos vasos sanguíneos, células sanguíneas (como glóbulos brancos e seus derivados) e fibroblastos (que formam o tecido de sustentação do tumor).

A compreensão dos mecanismos de interação das células malignas com as outras células do microambiente tumoral é vantajosa porque essas últimas são geneticamente muito estáveis, o que reduz muito a probabilidade do desenvolvimento de clones resistentes a tratamento.



**Figura 3** - Alguns tipos de células presentes na massa tumoral (OTAKE et al. 2006).

Os tumores são microambientes, ou seja, além das células tumorais, estão presentes na massa tumoral células endoteliais (no revestimento dos vasos sanguíneos que nutrem o tumor), células de suporte (como fibroblastos) e células derivadas dos glóbulos brancos do sangue (leucócitos), o que inclui as células de defesa do sistema imune. Cada célula dessas é um novo alvo para o controle do tumor. Novos tratamentos – além dos quimioterápicos, que visam matar células em processo de duplicação – baseiam-se na exploração desses novos alvos. Na Figura 3, o efeito de um tratamento que tenha as células endoteliais de um tumor como alvo: a destruição do vaso (à direita) leva a morte de células tumorais e à remodelação do tecido, que facilita a entrada no tumor de células derivadas dos leucócitos (OTAKE et al., 2006).

### **1.3 RADIOTERAPIA**

Apesar do expressivo avanço no diagnóstico e tratamento, o câncer representa ainda um permanente desafio para os pesquisadores.

Nas últimas décadas, o número de incidência de câncer tem aumentado de forma significativa, tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento, de forma a mudar o perfil de mortalidade.

A radioterapia vem contribuir de forma positiva nesse processo crescente do número de tumores. Desde 1895, quando o físico alemão Wilhelm C. Röntgen descobriu uma nova forma de energia capaz de sensibilizar filmes fotográficos protegidos da ação da luz. Batizada de Raio X, esta energia rapidamente transformou-se em ferramenta para diagnósticos na medicina. Em 1896 Lister na Inglaterra e Grubbe e Ludlam nos Estados Unidos sugeriram que os raios X poderiam ser úteis no tratamento do câncer. As primeiras tentativas não tiveram grande sucesso; entretanto, hoje a terapia de radiação é reconhecida como um importante instrumento no combate ao câncer.

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixes de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, em um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar o maior número possível de células tumorais, com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada. Ou seja, o objetivo da radioterapia é a morte celular, isto é, a perda da capacidade proliferativa e a perda da integridade reprodutiva através de uma alteração no DNA que impede a divisão, a reprodução e o acúmulo de danos sub letais.

As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares que carregam e depositam energia. Ao interagirem com os tecidos dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de ADN (Ácido Desoxirribonucleico). A morte celular pode ocorrer então por vários mecanismos, desde a inativação de

## **1.4 TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA**

Segundo dados da OMS (Organização Mundial da Saúde), 2/3 dos pacientes com câncer utilizarão a radioterapia em alguma fase do tratamento da sua doença, quer de maneira exclusiva ou associada a outras modalidades de terapia oncológica.

A radioterapia é um método de tratamento voltado a pacientes com câncer ou eventualmente indicado em algumas patologias benignas. O agente terapêutico empregado são as radiações ionizantes (raios gama e X, prótons, elétrons e nêutrons).

O objetivo da radioterapia é liberar uma dose precisamente calculada a um volume ou leito tumoral com o mínimo de danos às estruturas vizinhas sadias, resultando em erradicação do tumor, com melhoria da qualidade de vida e prolongamento da mesma.

Há duas modalidades distintas de tratamento em radioterapia: a teleterapia e a braquiterapia.

A teleterapia emprega feixes externos de radiação, comumente raios X ou elétrons produzidos por aceleradores lineares de partículas, ou raios gama emitidos por unidades de Cobalto. A teleterapia representa cerca de 80% dos tratamentos com radiação ionizante.

A braquiterapia constitui uma forma de tratamento que utiliza fontes radioativas em contato com o tumor, sendo indicada em cerca de 20% dos casos de pacientes que se submetem à radioterapia.

O uso terapêutico da radiação é um processo complexo que envolve algumas etapas pré - tratamento (simulação e planejamento), indispensáveis para o sucesso da técnica; além disso, o trabalho é realizado em equipe: o médico oncologista, o médico radioterapeuta e o físico médico.

A prescrição da radiação é baseada nos seguintes princípios:

- 1) Avaliação da extensão tumoral através de exames clínicos e de imagem.
- 2) Conhecimento das características específicas de cada tumor a ser tratado.
- 3) Definição dos objetivos terapêuticos (adjuvante, exclusivo, curativo, paliativo).
- 4) Avaliação periódica do paciente e seguimento do mesmo (resposta, tolerância, seqüelas agudas ou tardias).

### **1.5 ASPECTOS RADIOBIOLÓGICOS**

Uma única célula transformada, que não obedece ao regulamento da diferenciação e proliferação celular, forma um clone, e continua a crescer sem respeitar as necessidades do corpo, pode ser definida como uma célula cancerígena. Uma forma de combater esse crescimento desregulado das células tumorais é o tratamento por radioterapia. O princípio desta ação é semelhante ao da quimioterapia, interferindo nas moléculas de ADN, ou seja, a radiação ionizante bloqueia a divisão celular ou determina sua destruição na tentativa de realizar esta divisão, fazendo com que ocorra na célula a perda da sua capacidade reprodutiva. Por isso, sua ação é maior sobre células em processo de divisão.

No entanto, a radiação ionizante pode danificar tanto as células saudáveis quanto as neoplásicas (tumorais). Só que, devido à fase mitótica ser mais radiosensível e as células tumorais apresentarem um crescimento mais rápido que as células normais o efeito da radiação é maior em células tumorais que em células normais.

Para melhor compreendermos o mecanismo de ação da radiação no tumor, alguns conceitos de radiobiologia devem ser mencionados. A radiobiologia é uma ciência basicamente experimental que busca explicações para os fenômenos observados quando as radiações ionizantes interagem com o meio biológico (células e tecidos).

O alvo das radiações no estudo da radiobiologia é o ADN das células e a ação sobre esta complexa molécula dá-se de forma direta ou indireta. O dano ao ADN pode ser classificado em letal ou sub letal, quando ocorrem mecanismos de reparo. Mecanismos de reparo são muito mais eficientes em células normais do que em células tumorais.

Quanto maior o conteúdo de ADN (maior atividade mitótica) em uma população celular, maior sensibilidade à radiação. Neoplasias são constituídas por células em processo contínuo de multiplicação, convivendo em meio a células normais que habitualmente mostram multiplicação mais lenta ou não se multiplicam. Tal condição torna as populações celulares neoplásicas, a princípio, mais sensíveis à radiação do que as células normais e, portanto, passíveis de tratamento.

A radiosensibilidade é um fenômeno complexo que envolve a participação de múltiplos fatores, como: morfologia tumoral, histogênese, vascularização, aporte de oxigênio, podendo sofrer a interferência de agentes físico-químicos.

Segundo Hall (1994), para melhor entendermos a radiosensibilidade ou radioresistência, é importante ressaltarmos alguns aspectos:

- As células estão mais sensíveis na mitose, ou antes, desta ( $G_2$ ).
- Tumores menos sensíveis, vivem em regime de hipoxia (pouco oxigênio).
- Tumores menos sensíveis também mostram maiores taxas de reparo de danos sub letais.

Assim, basicamente o que interessa nesse estudo é a perda da integridade

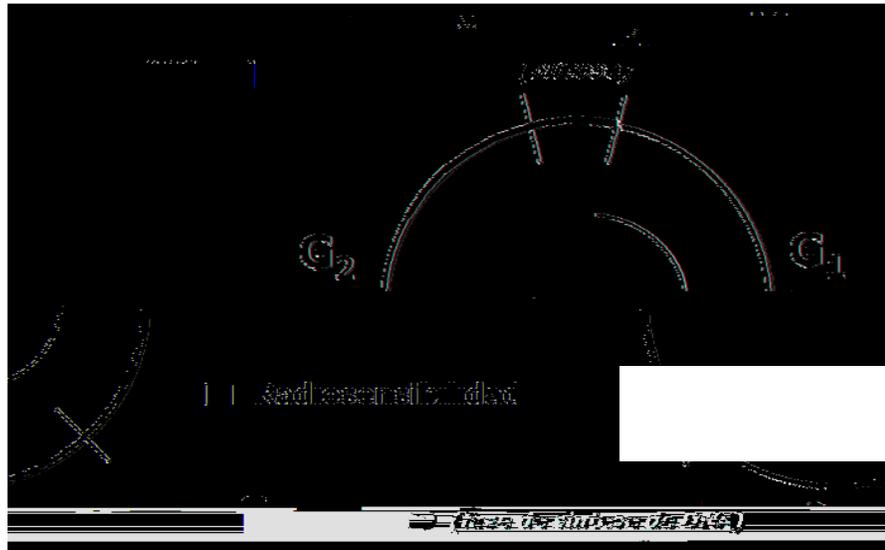
descreve o relacionamento entre a dose de radiação e a proporção das células que sobrevivem (HALL, 1994). É necessário, antes de tudo, deixar bem claro o que vem a ser sobrevivência celular, ou seu oposto, a morte celular. Para células diferenciadas que não se proliferam, como um nervo, um músculo ou células secretadas, morte pode ser definida como a perda de uma função específica. Para células ploríferas, como as células com hastes, morte pode ser a perda da capacidade de ploriferação sustentável, ou seja, perda da integridade reprodutiva.

É exatamente este fato que interessa a radiobiologia. Porém, é importante ressaltar que uma célula pode ser fisicamente presente e aparentemente intacta, pode ser capaz de fazer proteínas ou sintetizar ADN, e pode até mesmo ser capaz de resistir por uma ou duas mitoses; mas se essa tem perda da capacidade de dividir indefinidamente e produzir um largo número de progenitores, ela não sobreviveu. Uma sobrevivente que tem retido sua capacidade reprodutiva e é capaz de proliferar indefinidamente para produzir um largo clone ou colônia é dita ser clonogênica. (HALL, 1994).

Isso tem particular relevância para a radioterapia de tumores. Para um tumor ser erradicado é necessário, somente, que as células sejam “mortas” no sentido que elas são tornadas incapazes de dividir e causar maior crescimento e espalhamento da malignância. Para células em culturas, morte durante a mitose aparece como sendo dominante. Não é, no entanto, a única forma de morte celular (HALL, 1994).

Como já mencionamos, o dano celular se faz ao nível do núcleo e não do citoplasma. É no núcleo, ou mais precisamente, nos cromossomos, que se produzem as quebras de integridade do chamado ADN, as quais vão determinar a parada de reprodução da célula. Vale lembrar que as características individuais dos seres vivos estão codificadas nos genes, que se compõem de ADN e proteína. Assim, a quebra da estrutura desses códigos genéticos se faz em quatro fases, ou seja, pró-fase, metáfase, anáfase e telófase, todas elas relacionadas com a orientação, o agrupamento, a divisão e a separação dos cromossomos dentro do núcleo. As radiações ionizantes podem quebrar essa cadeia de eventos de várias maneiras, interrompendo a reprodução. Naturalmente que o efeito das irradiações está na dependência de dois fatores segundo Hall (1994):

- 1) a dose de irradiação; e
- 2) o período do ciclo celular em que se faz a irradiação.



**Figura 4** - Ciclo Celular. A região entre a mitose (M) e a fase G<sub>2</sub> é o período em que a célula é mais radiosensível as irradiações (HALL, 1994).

### 1.5.2 Mecanismo de Lesão Celular

As células são compostas por átomos e moléculas de natureza diversa como: hidrocarbonetos, carboidratos, lipídios, proteínas, ácidos nucleicos, mucopolissacarídeos, eletrólitos (K, Cl, Na, Ca, Mg, fosfatos etc). De todos esses, a água é o constituinte de maior abundância representando aproximadamente 70% da massa celular.

Quando esta estrutura é atingida pelas radiações ionizantes ocorre uma longa e complexa série de eventos que se iniciam com a ionização e/ou excitação de algumas moléculas do organismo. Essa interação pode ser dividida em três fases:

**Primeira Fase** - ocorre um fenômeno físico, que consiste na ionização e/ou excitação dos átomos, resultante da troca de energia entre as radiações e a matéria. Este fenômeno se processa num intervalo de tempo curto, da ordem de  $10^{-13}$  a  $10^{-12}$  segundos.

**Segunda Fase** – seguindo o fenômeno físico inicia-se o fenômeno químico onde ocorrem rupturas de ligações nas moléculas e formação de radicais livres. Processando-se num intervalo de tempo estimado em  $10^{-9}$  segundos.

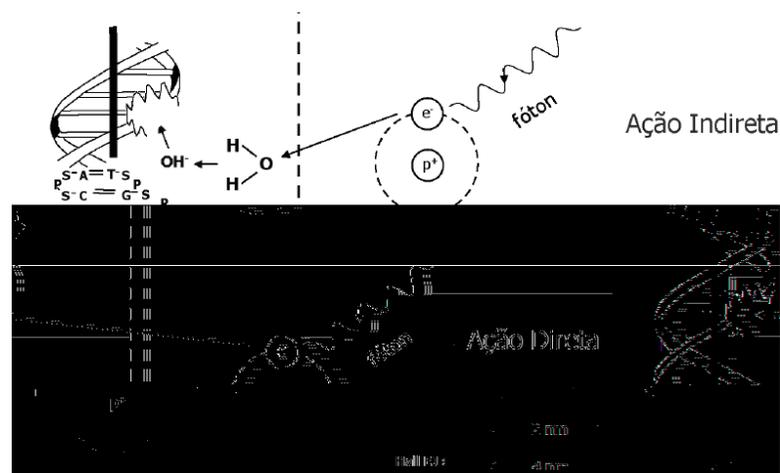
**Terceira Fase** – ocorre uma série de fenômenos bioquímicos e fisiológicos.

Após essa interação da radiação ionizante com os componentes das células poderão ou não aparecer lesões observáveis. Caso ocorra o aparecimento dessas lesões, elas poderão ser em nível celular ou em nível de organismo, provocando alterações morfológicas e/ou funcionais.

Dependendo da molécula atingida inicialmente pela radiação ionizante divide-se os mecanismos de interação em direto ou indireto (Figura 5).

Na ação direta, a radiação age diretamente sobre uma biomolécula importante como é o caso do ADN, dos aminoácidos, das proteínas etc.

No mecanismo indireto, moléculas como as de água podem ser danificadas dando origem a espécies químicas bastante difusíveis e reativas que podem atingir as moléculas biologicamente importantes e desse modo danificá-las. A radiólise da água é um dos processos indiretos mais importantes, em que há formação de radicais livres, além de produtos oxidantes como a água oxigenada ( $H_2O_2$ ).



**Figura 5** - Mecanismo de Lesão Celular (HALL, 1994).

Pela figura 5, podemos observar que para a ação indireta a quebra das moléculas de água deve ocorrer dentro de uma distância de 4,00 nm da molécula de DNA, caso contrário a ação não danifica as biomoléculas. Na ação direta a radiação danifica diretamente as biomoléculas. Portanto, qualquer lesão visível ou não, provocada pela radiação ionizante ao organismo humano, sempre é conseqüência de um dano molecular.

# Capítulo 2

## Dinâmica de Crescimento de Tumores

Neste capítulo será apresentado o modelo matemático que será focado para descrever a dinâmica do crescimento de tumores. Primeiramente, faremos uma breve apresentação do uso de modelos matemáticos na descrição do crescimento de tumores. Em seguida apresentamos o modelo matemático que será utilizado para o crescimento de tumores, onde faremos uma análise deste modelo, analisando a influência de todos os seus parâmetros, suas equações e conseqüentemente a determinação e análise dos pontos de equilíbrios do sistema.

### **2.1 MODELOS MATEMÁTICOS**

O requisito principal para um modelo matemático satisfatório de qualquer processo é que as equações devem fornecer uma avaliação precisa ou razoável das flutuações em torno das condições iniciais. Em geral, técnicas de modelagem matemática respondem a pergunta “e se” quando aplicados a modelos numéricos. Diferentemente do caso de física, engenharia e biologia, a aplicação de tais modelos em medicina tem sido limitada. As formas de decisão médicas exigem normalmente uma combinação de conhecimentos e experiência a fim de analisar e interpretar os sintomas, sinais físicos, imagens e parâmetros bioquímicos (JONES & DALE, 1999).

Segundo Jones e Dale (1999) os modelos matemáticos são previsíveis, exigem um caminho apropriado e precisam freqüentemente de refinamentos para aplicações específicas. Todos os modelos deveriam ser revisados quando adicionado a um conhecimento ou quando dados relevantes estão disponíveis. Um modelo que inclui ambos os modelos determinísticos e as condições de probabilidade trazem uma melhor aproximação da realidade na biociência por causa da influencia da variação aleatória nos valores dos parâmetros biológicos.

Os tratamentos de radioterapia normalmente seguem prescrições padrão (derivadas empiricamente), sendo muito pequeno o uso de modelos na prescrição de radioterapia. Isto se deve em parte à falta de dados radiobiológicos precisos e às diferenças entre pacientes individuais.

O desenvolvimento de técnicas em radioterapia podem introduzir mudanças não só físicas, mas também em diferentes doses por fração, taxa de dose, tempo global, e assim por diante. Essas mudanças múltiplas e simultâneas são difíceis de estimar na determinação de qual delas mostra ou possui uma maior influencia nos resultados clínicos. Tais situações exigem o uso da modelagem para estimar as contribuições das variações separadas de mudanças físicas e para os parâmetros biológicos no resultado do tratamento. A alternativa é executar uma série complexa de tentativas clínicas aleatórias. Tais aproximações exaustivas não podem só tomar muitos anos para realizá-las, mas consumir também recursos consideráveis. A modelagem matemática pode ocupar um papel potencialmente central no processo de decisão quando múltiplos parâmetros contribuem para o resultado da radioterapia.

Neste processo, a modelagem matemática pode ser usada para:

- (a) identificar protocolos de tratamento potencialmente perigosos;
- (b) otimizar os resultados do tratamento;
- (c) planejar tentativas de projetos clínicos melhores; e,
- (d) planejar assuntos de testes médico-legais.

Existem interesses paralelos para a otimização por radioterapia, onde a dose total aplicada no tumor deve ser equilibrada com a dose total que afeta o tecido normal e o tempo total de tratamento deve ser equilibrado com a reprodução das células tumorais.

No estudo desenvolvido por Saute (2006) encontram-se exemplos de vários tipos de modelos clássicos de crescimento de populações e interações entre espécies. E ainda é apresentado um modelo de crescimento de tumores proposto por Costa, Bassanesi e Boldrini (1992, 1994), que considera o crescimento da massa tumoral total e das células que compõe o tumor. Outro modelo focado é o modelo proposto por Pillis e Radunskaya (2003) que considera a interação entre as células normais, tumorais e imunológicas.

Uma revisão completa da aplicação de modelos matemáticos para o estudo do crescimento de tumores, também, pode ser encontrada em Araújo (2004).

## **2.2 MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES**

A resposta de um tumor a um dado tratamento depende de vários fatores, tais como o grau de severidade da doença, o tipo de tratamento e a capacidade do sistema imunológico do próprio paciente em reagir à doença. A modelagem matemática desse processo é considerada como uma poderosa ferramenta no desenvolvimento de novos regimes de tratamento. Nas últimas décadas esse tema tem sido considerado por muitos autores como Pillis e Radunskaya (2003), Moonem e Bartelink (1994), Xiangkui Mu et al. (2003) que utilizaram uma variedade de modelos para descrever o crescimento de tumores e estratégias ótimas de tratamento.

No estudo realizado por Pillis e Radunskaya (2003), foi feita uma análise de vários modelos de crescimento desenvolvidos por muitos autores, onde atribuíram ao crescimento de tumores e resposta imune o modelo representado por um conjunto de equações diferenciais ordinárias que levam em consideração as células imunes, normais e tumorais presentes no organismo humano.

### **2.2.1 O Modelo – Equações**

O modelo de crescimento de tumores utilizado no presente trabalho tem as seguintes componentes:

- Resposta Imune: o modelo inclui células imunes cujo crescimento pode ser estimulado pela presença do tumor, o que pode levar a destruição de células tumorais por um processo cinético. A presença de células tumorais provoca a reação do sistema imunológico na tentativa de combater o tumor, mas isso não implica que o tumor possa ser totalmente eliminado, muitas vezes a resposta do sistema imunológico não é suficiente para combater ele próprio o crescimento rápido da população de células tumorais e o desenvolvimento de um eventual tumor.

- Condições de Competições: células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis, ou seja, competem por alimento; enquanto que as células imunes e tumorais competem de modo presa - predador.

No modelo em questão, denotamos:

- $I(t)$  as células do sistema imunológico no momento  $t$ ;
- $T(t)$  as células de tumor no momento  $t$ ;
- $N(t)$  as células normais no momento  $t$ .

Se considerarmos que as células imunológicas estão fora do sistema, podemos assumir uma taxa de afluência constante 's', ou seja, na ausência de qualquer tumor existe uma taxa fixa de entrada de células imunes ( $0 \leq s \leq 0,5$ ). Além disso, as células morrerão na ausência de tumor a uma taxa *per capita*  $d_1$  resultando numa população a longo prazo de  $s/d_1$  células. Assim, a proliferação de células imunes nunca sofrerá uma aglomeração de células. A presença do tumor provoca a reação do sistema imunológico, representado pelo crescimento não-linear positivo de células imunológicas,

$$\frac{\rho I(t)T(t)}{\alpha + T(t)} \quad (2.1)$$

onde  $\rho$  e  $\alpha$  são constantes positivas.

A reação entre células imunológicas e células tumorais pode resultar na morte das células de tumor ou na inatividade das células imunológicas. Esta situação é representada pelas duas relações de competição:

$$\frac{dI}{dt} = -c_1 I(t)T(t) \quad \text{e} \quad \frac{dT}{dt} = -c_2 I(t)T(t). \quad (2.2)$$

Para as condições de crescimento vamos usar a lei de crescimento logístico, a qual não afeta, significativamente, o comportamento qualitativo do modelo. Logo, as células de tumor  $T(t)$  como também as células normais  $N(t)$  são modeladas pela lei de crescimento logístico, com parâmetros  $r_i$  e  $b_i$  representando as respectivas taxas de

crescimento e capacidade de sobrevivência, onde  $i=1$  identifica os parâmetros associados ao tumor e  $i=2$  os parâmetros associados ao tecido normal e ainda são adicionadas duas condições que representam a competição entre as células normais e as células do tumor.

Reunindo todas essas condições chegamos ao seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned}\dot{N} &= r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN \\ \dot{T} &= r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN \\ \dot{I} &= s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I\end{aligned}\tag{2.3}$$

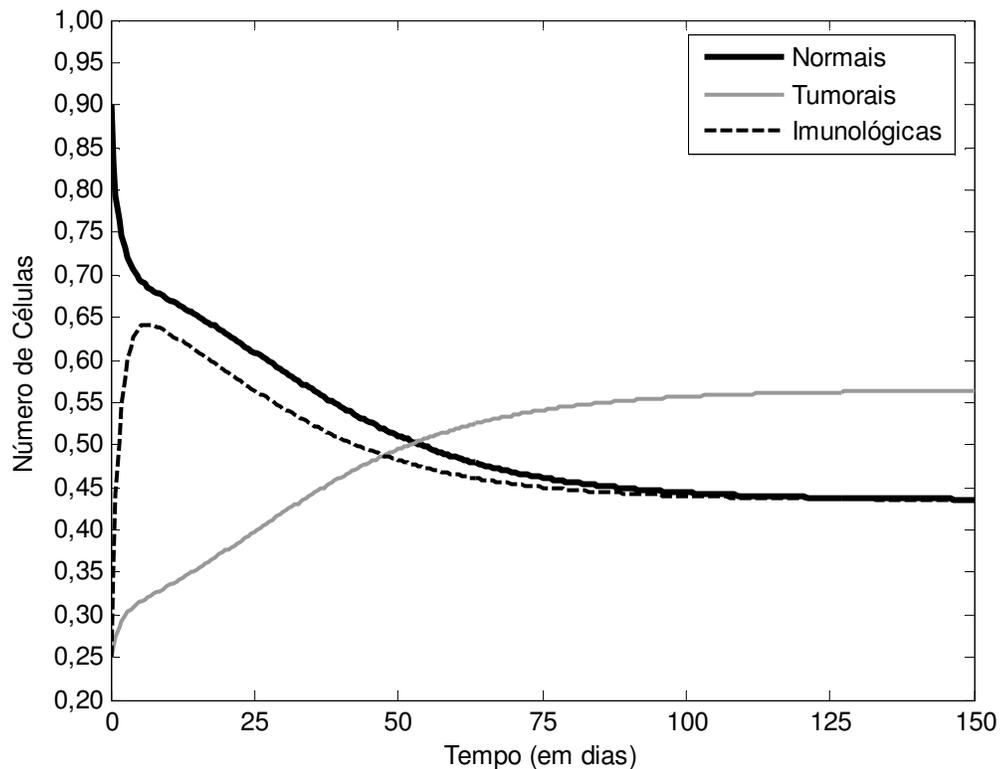
$$\begin{aligned}N(0) &= N_0 \\ \text{Com condições iniciais: } T(0) &= T_0 \\ I(0) &= I_0\end{aligned}$$

Um estudo detalhado deste modelo pode ser revisado em Pillis e Radunskaya (2003), onde encontramos a descrição de cada um dos parâmetros utilizados para descrever o sistema de crescimento de tumores.

Logo, o sistema (2.3) representa o crescimento de células tumorais presentes no organismo, levando em consideração as células do sistema imunológico  $I(t)$  e as células normais  $N(t)$ , sem a interação de qualquer tipo de tratamento.

Para simular o modelo de crescimento de tumores (2.3), com condições iniciais neste caso, (0,90; 0,25; 0,25), utilizamos o software Matlab baseado no Método de Euler.

O gráfico que caracteriza as trajetórias do sistema de crescimento de tumores sem a influência de qualquer tipo de controle, com condições iniciais (0,90; 0,25; 0,25) encontram-se na Figura 6.



**Figura 6** - Trajetórias temporais do sistema de crescimento do tumor descrito pelo sistema (2.3).

Pela Figura 6 podemos verificar que a população de células tumorais subjuga o sistema em torno de 50 dias, enquanto que a população de células normais diminui rapidamente para valores abaixo dos níveis de sobrevivência permitidos clinicamente segundo Pillis e Radunskaya (2003).

### 2.2.2 Equilíbrio do Sistema de Crescimento de Tumores

No estudo de Pillis e Radunskaya (2003) é apresentada a análise das nulassuperfícies, afim de se obter o equilíbrio do sistema de crescimento de tumores. Nesta seção apresentaremos uma síntese dos resultados obtidos no estudo de Pillis e Radunskaya (2003).

Para compreender a dinâmica do sistema, vamos fazer uma análise do sistema sem interações de qualquer tipo de tratamento (controle). Para considerar o paciente ‘curado’, o sistema deve estar em torno de uma bacia de atração estável livre de tumor.

Os três planos do sistema sem interação de qualquer tipo de tratamento, dado por (2.3), é descrito pelo seguinte:

- $\tilde{N}_N$

$$\begin{aligned} \dot{N} = \bar{0} \quad & N = 0, && \text{(Coordenadas no plano I – T), ou} \\ & N = \frac{1}{b_2} - \frac{c_4}{b_2 r_2} T, && \text{(Plano } N_N) \end{aligned} \quad (2.4)$$

onde  $\tilde{N}_N$  é a união de dois planos, I – T são as coordenadas do plano e  $N_N$  é o plano paralelo ao eixo-I. Designando  $g(T)$  a função que descreve  $N_N$  em termos de população de tumor:

$$g(T) = \frac{1}{b_2} - \frac{c_4}{b_2 r_2} T \quad (2.5)$$

- $\tilde{N}_T$

$$\begin{aligned} \dot{T} = \bar{0} \quad & T = 0, && \text{(Coordenadas no plano I – N), ou} \\ & T = \frac{1}{b_1} - \frac{c_2}{b_1 r_1} I - \frac{c_3}{b_1 r_1} N, && \text{(Plano } N_N) \end{aligned} \quad (2.6)$$

- $\tilde{N}_I$

$$\dot{I} = 0 \quad I = \frac{s(\alpha + T)}{(c_1 T - d_1)(\alpha + T) - \rho T} \quad (2.7)$$

com  $\rho T \neq (c_1 T - d_1)(\alpha + T)$ .

Onde  $N_I$  é uma superfície cilíndrica encurvada paralela ao eixo-N. Considerando  $f(t)$  a função da população de tumor T, que descreve  $N_I$ , definimos

$$f(T) = \frac{s(\alpha + T)}{c_1 T(\alpha + T) + d_1(\alpha + T) - \rho T} \quad (2.8)$$

A partir da análise das superfícies descritas acima feitas no estudo de Pillis e Radunskaya (2003), podemos classificar os seguintes pontos de equilíbrio decorrentes da intersecção destas superfícies:

1) Livre de tumor: nesta categoria, a população de células de tumor é zero, mas as células normais sobrevivem. Considerando  $T = 0$  nas equações (2.5) e (2.8), o ponto de equilíbrio tem a forma:

$$\left( \frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1} \right) \quad (2.9)$$

2) Morto: é classificado um ponto de equilíbrio como “morto” se a população de células normais é zero. Então, há dois possíveis tipos de “equilíbrio morto”:

- Tipo i:  $(0, 0, s/d_1)$  onde a população de células normais e de células de tumor são zero;
- Tipo ii:  $(0, a, f(a))$  onde a população de células normais é zero e as células de tumor sobrevivem. Aqui  $a$  é uma solução não - negativa para:

$$a + \frac{c_2}{r_1 b_1} f(a) - \frac{1}{b_1} = 0. \quad (2.10)$$

E ainda, a população de células imunes  $f(a)$  é dada em função da população de células de tumor (em  $T = a$ ):

$$f(a) \equiv \frac{s(\alpha + a)}{c_1 T(\alpha + a) + d_1(\alpha + a) - \rho a}. \quad (2.11)$$

3) Coexistindo: aqui, ambas as células normais e tumorais coexistem com populações diferentes de zero. O ponto de equilíbrio é determinado por:

$$(g(b), b, f(b)) \quad (2.12)$$

onde  $b$  é uma solução não-negativa de:

$$b + \frac{c_2}{r_1 b_1} f(b) + \frac{c_3}{r_1 b_1} g(b) - \frac{1}{b_1} = 0. \quad (2.13)$$

E ainda, definindo  $g(b)$  como uma função que descreve a população de células normais, e  $f(b)$  como a população de células imunes, ambas em termos da população de tumor, em ( $T = b$ ):

$$g(b) \equiv \frac{1}{b_2} - \frac{c_4}{r_2} b. \quad (2.14)$$

Dependendo dos valores destes parâmetros pode haver um, dois, três ou nenhum destes pontos de equilíbrio. No contexto de um tratamento médico, os dois estados de equilíbrio que o sistema deve assumir são o equilíbrio tumor-livre e qualquer equilíbrio de coexistência (para os quais os valores que  $b$  assume são pequenos e  $g(b) \approx 1$ ). Nestes dois casos, a população de células normais está próxima de seu estado saudável.

Do ponto de vista clínico, o objetivo de qualquer tipo de tratamento é a eliminação do tumor. Logo, o ponto de equilíbrio livre de tumor é o indicado, pois neste caso a população de células tumorais é totalmente eliminada do organismo. Em relação ao ponto de equilíbrio morto do sistema, no tratamento este ponto é totalmente

excluído, pois leva a extinção da população de células normais e conseqüentemente a morte do paciente. E ainda, se considerarmos o ponto de equilíbrio de coexistência, onde as populações de células normais e tumorais coexistem, observamos que com o decorrer do tempo a população de células tumorais aumenta significativamente o que leva mais tarde a morte do paciente. Portanto, nossa análise se detém no ponto de equilíbrio livre de tumor, pois no contexto clínico ele é o único aceitável.

### 2.2.3 Equilíbrio Livre de Tumor

Em princípio, tomamos o ponto de equilíbrio (2.9) tumor-livre, onde a população de células tumorais é nula. Vamos determinar para quais parâmetros o sistema entra em equilíbrio livre de tumor, localmente estável.

Linearizando ao redor do ponto de equilíbrio (2.9) temos:

$$\dot{x} = Jx(t) \tag{2.15}$$

onde  $J$  é a matriz Jacobiana do sistema (2.3) calculada em  $(\frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1})$ ,

$$\begin{matrix} \begin{matrix} \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{I} \\ \vdots \end{matrix} = \begin{matrix} -r_2 & -\frac{c_4}{b_2} & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{c_2 s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} & 0 \\ 0 & \frac{\rho s}{d_1 \alpha} - \frac{c_1 s}{d_1} & -d_1 \end{matrix} \begin{matrix} N \\ T \\ I \\ \vdots \end{matrix} \end{matrix} \tag{2.16}$$

Com o sistema linearizado (2.16), vamos determinar seus autovalores:

$$\det(J - \lambda I) = 0 \tag{2.17}$$

$$\lambda_1 = -r_2 \quad \lambda_2 = r_1 - \frac{c_1 s}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} \quad \lambda_3 = -d_1 \quad (2.18)$$

Assim, o sistema é estável para o equilíbrio tumor-livre quando  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$  forem negativos. Como  $-r_2 < 0$ , então  $\lambda_1 < 0$  e  $-d_1 < 0$ , então  $\lambda_3 < 0$ .

Para

$$\lambda_2 < 0 \quad r_1 < \frac{c_1 s}{d_1} + \frac{c_3}{b_2}. \quad (2.19)$$

A expressão (2.19) relaciona a taxa de crescimento de tumor  $r_1$  com o coeficiente de resistência  $\frac{c_1 s}{d_1}$ , que mede a competição entre o sistema imunológico e as células de tumor.

O mesmo tipo de análise pode ser feito para os outros pontos de equilíbrio como é mostrado no estudo realizado em Pillis e Radunskaya (2003).

### **2.3 ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS**

A partir do modelo apresentado na seção anterior foram feitas simulações para a determinação dos parâmetros do modelo (2.3), a fim de verificar quais os melhores valores ajustáveis para o modelo.

Os resultados desse estudo foram os seguintes:

- Taxa fixa de entrada de células imunes na ausência de tumor 's': alterando-se os valores de  $s$  dentro do intervalo  $(0 \leq s \leq 0,5)$ , observa-se que  $s = 0,33$  é o que melhor se adapta para o fim do tumor pois, quanto maior a entrada de células imunes, mais resistente se torna o organismo para combater o tumor, o qual tem chances menores de se proliferar. Por outro lado, quanto menor a taxa de entrada de células imunes  $s$ , mais debilitado fica o organismo, propício ao crescimento do tumor e, se não for aplicado nenhum tipo de tratamento a consequência será a morte do paciente.

- Coeficientes dos termos de competição:  $c_1, c_2, c_3, c_4$  são definidos como sendo positivos. Destes,  $c_1$  e  $c_2$  estão relacionados com a agressividade do tumor. A presença de células tumorais estimula a resposta imunológica que pode resultar na morte de células de tumor ou na inatividade das células imunológicas. Já  $c_3$  e  $c_4$  estão relacionados com a competição das células normais e tumorais, as quais competem por recursos disponíveis (alimento).
- Capacidade de sobrevivência:  $b_1^{-1} \leq b_2^{-1} = 1$ .
- Taxa de morte:  $d_1$  é a taxa de morte *per capita* das células imunes com  $d_1 = 0,20$ .
- Taxa de crescimento:  $r_1$  e  $r_2$ . Dependendo do tipo de câncer e da fase de crescimento,  $r_1$  pode ser maior que  $r_2$ . Vamos assumir que a população de células de tumor cresce mais rapidamente que a população de células normais, logo,  $r_1 > r_2$ .
- Parâmetro  $\alpha$ : esta relacionado inversamente a declividade da curva de resposta imune. Quando o número de células de tumor  $T$  é igual a  $\alpha$ , a taxa de resposta imune esta na metade do seu valor máximo. Assumimos  $\alpha = 0,30$ .
- Taxa de resposta imune:  $\rho$  deve estar no intervalo de  $(0,00; 2,50)$ . Fixamos  $\rho = 0,01$  para simular um paciente com sistema imune comprometido.
- Condições iniciais  $(N, T, I)$ : estudos clínicos realizados em Pillis e Radunskaya (2003) indicam que as células imunes presentes no organismo devem estar acima de 10% para ser considerado um nível saudável. Neste caso vamos considerar  $I \geq 0,15$ . Começamos com um tumor relativamente grande a níveis clínicos  $T(0) = 0,25$ , isso corresponde a um tumor com aproximadamente  $0,25 \times 10^{11}$  células, ou uma esfera de raio entre 1,80 e 3,90 centímetros. Geralmente se detecta o tumor com  $10^7$  células. A presença do tumor implica na resposta do sistema imunológico, o qual não era suficiente para reduzir o crescimento rápido da população de células de tumor.

## **2.4 AGRESSIVIDADE DO TUMOR**

Apesar do diagnóstico de câncer estar sendo realizada mais precocemente, uma grande porcentagem de pacientes ainda apresenta um estágio bastante avançado na hora do tratamento do câncer. Em virtude do mau prognóstico em pacientes com doença localmente avançada busca-se tentar definir o potencial biológico da neoplasia em função das alterações fenotípicas que surgem nos tumores.

Para tanto, é necessário que se defina qual a agressividade do tumor, em que grau ele se encontra para poder ser prescrito o tratamento que melhor se adapte ao paciente e apresente os melhores resultados finais. Para isso, é adotado dentre a classe oncologista um sistema de graduação de Gleason, o qual ajuda a descrever a aparência do tecido canceroso.

Estudos relativos à escala de Gleason são bastante usados no caso do câncer de próstata, como em Moritz et al (2005). Estudos dessa natureza são de grande importância para o tratamento do câncer, pois a comparação entre os tecidos normais e tumorais são a base para que se possa aplicar um tratamento eficaz no combate ao câncer.

Para verificar em que escala o tumor se encontra, um patologista examinará o tecido tumoral a partir de uma biopsia. Nesta análise é examinado a aparência das células cancerosas em comparação com as células normais. Se as células forem bastante semelhantes ao tecido normal, diz-se que são bastante diferenciadas e são consideradas como sendo de grau 1 (um) pela escala de Gleason. Isto significa que não é esperado que o tumor cresça rapidamente. Por outro lado, se as células em questão forem bastante irregulares e muito diferentes das células normais, então serão menos diferenciadas e serão consideradas como sendo de grau 5 (cinco) pela escala de Gleason. Os graus 2-4 são utilizados para os tumores que se encontram entre os graus 1 e 5, com os números mais altos correspondendo a um crescimento tumoral mais rápido. Os graus de Gleason são atribuídos aos dois padrões de células que ocorrem mais comumente.

O sistema de graduação de Gleason é utilizado para avaliar ou graduar as células de câncer obtidas através de biopsia. Um valor entre 1 e 5 é atribuído as células

com maior diferenciação, são de grau 1 e as células com menor diferenciação, são de grau 5. Depois, os graus dos dois padrões mais comuns de células são somados para se determinar a pontuação de Gleason. As pontuações de Gleason variam entre 2 e 10. Quanto mais elevada a pontuação, maior a agressividade do tumor.

A agressividade do câncer pode ser expresso pela escala de Gleason da seguinte forma:

- De 2 a 4: baixa agressividade.
- De 5 a 6: média agressividade.
- De 7 a 10: alta agressividade.

No sistema de crescimento de tumores a agressividade do tumor está relacionada com os termos de competição  $c_1$  e  $c_2$ , os quais competem entre si de forma presa - predador, o que pode resultar na morte de células de tumor ou na inatividade das células imunológicas.

Escrevendo  $c_1$  e  $c_2$  em função da escala de Gleason temos:

$$c_1 = 2 * G/10 \quad \text{e} \quad c_2 = 1 - G/10$$

onde  $G$  está relacionado com o grau de agressividade do tumor.

Com essas modificações o modelo de crescimento de tumores pode ser facilmente adaptado para inclusão do grau de agressividade do tumor. Essas modificações não serão realizadas no presente trabalho, ficando como perspectivas futuras. Aqui apenas citamos brevemente esta possibilidade para demonstrar algumas vantagens de se utilizar a abordagem de modelagem proposta.

# Capítulo 3

## Modelo Linear Quadrático

Neste capítulo, apresentamos o modelo amplamente utilizado na literatura para descrever os efeitos radiobiológicos das radiações ionizantes. Os conceitos aqui apresentados são baseados nas referências de Hall (2000), Cury e Souhami (2004), Moonen e Bartelink (1994), Xiangkui et al. (2003), Jones e Dale (2000), Sanhs e Brenner (1998), entre outros. Também apresentamos as diversas modalidades de fracionamento existentes e muito utilizado nos protocolos de tratamento.

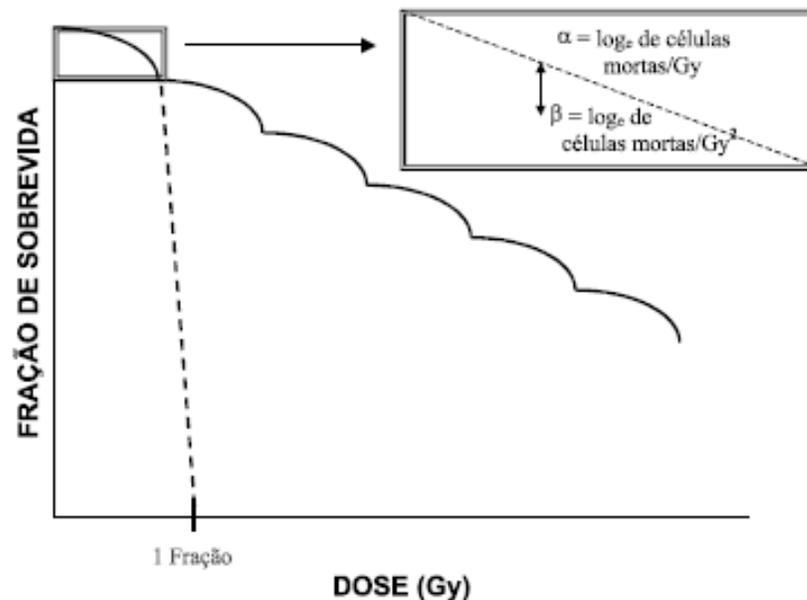
### **3.1 MODELO LINEAR QUADRÁTICO (LQ) PARA A RADIOTERAPIA**

O Modelo Linear Quadrático é amplamente utilizado na radiobiologia com o objetivo de avaliar a fração de morte celular radio-induzida, utilizando um número mínimo de parâmetros ajustáveis (HALL, 2000).

Em 1976, Douglas e Fowler desenvolveram um modelo LQ com a intenção de descrever as relações entre sobrevivência da célula e dose absorvida em um sistema celular, podendo ser incluído fracionamento, tempo de irradiação de fração e o tempo interfração.

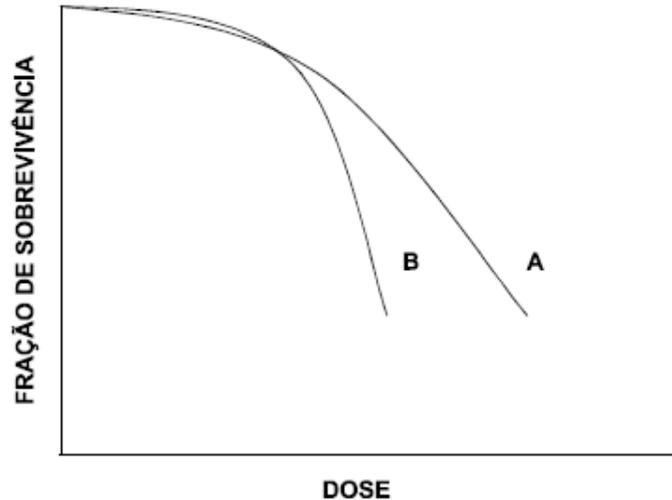
O Modelo Linear Quadrático (LQ) foi desenvolvido para simular o efeito biológico de dose única de irradiações dadas com diferentes doses em níveis de intervalos suficientemente grandes para permitir a recuperação dos danos sub letais entre as irradiações. Esse modelo assume a existência de dois componentes fundamentais para esta explicação: um linear ( $\alpha$ ), proporcional a dose utilizada e outro quadrático ( $\beta$ ), proporcional ao quadrado dessa dose. O conhecimento destes dois fatores e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevivência celular, levou à conclusão que as contribuições linear e quadrática para a morte celular são iguais a

uma dose caracterizada pelo índice  $\alpha/\beta$  (HALL, 2000 e CURY e SOUHAMI, 2004). Nesta dose, os danos causados por ambos os componentes são idênticos. Pelo fato do índice  $\alpha/\beta$  ser utilizado para quantificar a sensibilidade dos tecidos ao fracionamento, às vezes é denominado "capacidade de reparo". Ou seja, a clássica análise das curvas de sobrevida mostra que, para tecidos de resposta precoce e para tumores em geral, o índice  $\alpha/\beta$  é alto (entre 7 e 10) e caracterizado por uma curva alargada. Para tecidos de resposta tardia este índice é pequeno (entre 1 e 3) e caracterizado por uma curva "curta" (Figuras 7 e 8). Este encurtamento da curva é promovido pelo componente quadrático ( $\beta$ ) e resulta em um efeito protetor, quando da divisão da dose. (HALL et al., 1994).



**Figura 7** - Curva de sobrevida clássica para um regime multi-fracionado (CURY e SOUHAMI, 2004).

De maneira geral, os tumores encontram-se agrupados com os tecidos de resposta precoce devido ao seu elevado índice  $\alpha/\beta$ . Para os efeitos precoces, o índice é elevado, devido à dominância de  $\alpha$  a doses baixas; por outro lado, para os efeitos tardios, o índice é elevado e decorrência da dominância de  $\beta$  nas doses elevadas.



**Figura 8** - Relação Dose-Resposta clássica para (A) Tumores e Tecidos Normais de Resposta Precoce e (B) Tecidos Normais de Resposta Tardia (CURY e SOUHAMI, 2004).

A curva de sobrevivência neste caso é dose-efetiva, ou seja, é uma função exponencial da dose. O gráfico em destaque (Figura 8) ilustra a natureza linear-quadrática da curva de sobrevivência celular, representada pela seguinte equação:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (3.1)$$

onde  $S$  é a fração sobrevivente das células depois de uma irradiação,  $\alpha$  é o número de células mortas por Gy em escala logarítmica da porção linear da curva e  $\beta$  é o número de células mortas por  $(\text{Gy})^2$  em escala logarítmica do componente quadrático. O índice  $\alpha/\beta$  é a dose na qual os componentes linear e quadrático da morte celular são iguais, isto é,  $\alpha D = \beta D^2$ . (Adaptado de Hall et al., 1994).

Os parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$  são constantes caracterizando o sistema sadio biológico e  $D$  é a dose total absorvida.

No estudo de regimes fracionados, uma modificação comum do modelo LQ por superposição de fração única de sobrevivência é utilizada. A fração sobrevivente para regimes diferentes deste modo, pode ser descrita pela seguinte equação, segundo Hall et al. (1994):

$$S = e^{-n\alpha d - n\beta d^2} \quad (3.2)$$

onde  $S$  é a fração de células sobreviventes,  $n$  é o número de aplicações e  $d$  é a dose por fração.

Para as duas equações acima, o reparo completo entre frações é assumido.

O logaritmo negativo da fração de células sobreviventes (3.1) está, então, relacionada com a dose de radiação:

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2 \quad (3.3)$$

onde  $D$  é a dose única.

O termo  $-\ln S$  pode ser substituído por  $E$ , definido como o logaritmo da fração de células sobreviventes à radiação. Então:

$$-\ln S = E = \alpha D + \beta D^2 \quad (3.4)$$

Para radioterapia fracionada, tem-se:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (3.5)$$

onde,  $n$  é o número de frações.

Um conceito muito útil é o de dose biologicamente efetiva (DBE) que também pode ser definido como BED. Esse conceito permite uma comparação simples entre diferentes protocolos de tratamento. O desenvolvimento do cálculo do efeito causado pela radiação permite calcular a sensibilidade da radiação para tecidos específicos, definidos por  $\alpha/\beta$ . A BED é encontrada dividindo ambos os lados da equação (3.4) por  $\alpha$ .

Logo:

$$BED = \frac{E}{\alpha} = D \left( 1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right) \quad (3.6)$$

O termo entre parênteses de (3.6) é chamado dose relativa (RE). De forma que o BED = Dose Total X Dose Relativa.

A dose por fração e o número de aplicações são determinados segundo os protocolos de tratamento padrão por radioterapia.

Após a descrição da diferença no formato da curva de sobrevida entre tecidos de resposta precoce e tardia realizadas por Wither em 1980 (HALL, 2000), verificou-se que a relação entre a dose total e o número de frações para tecidos normais de resposta tardia, tecidos normais de resposta precoce e tumores, fornecem as informações básicas necessárias para a otimização do fracionamento da radioterapia. Estas diferenças entre os tipos de tecidos normais levam a um importante axioma: “O tamanho da fração é o fator dominante na determinação dos efeitos tardios; o tempo total de tratamento possui pouca influência. Por outro lado, o tamanho da fração e o tempo total de tratamento determinam a resposta dos tecidos de reação aguda” (HALL, 2000). Sendo assim o fracionamento possui um papel chave na radioterapia.

Para descrever o efeito biológico de tratamento dado com taxa de dose baixa ou com muitas sub-frações em cada fração, correções devido ao reparo incompleto de danos sub letais devem ser acrescentados no modelo LQ. Muitos trabalhos dentre eles Jones e Dale (1999), Sachs et al (2001) e Xiangkui Mu et al (2003) apresentam modelos diferentes que foram desenvolvidos, fundamentando-se nos quatro Rs da radioterapia (Reparo, Redistribuição, Repopulação e Reoxigenação). Comum para a maioria deles é que eles basicamente multiplicam o termo quadrático no modelo fracionado LQ por uma função corretora  $G$ .

Segundo Xiangkui Mu et al (2003), neste modelo, a fração de células sobreviventes ( $S$ ) após  $n$  aplicações de dose  $d$  pode ser descrita como:

$$S = \exp(-n\alpha d - Gn\beta d^2) \quad (3.7)$$

Nesta equação os parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$  estão relacionados com a sensibilidade do tecido a radiação e podem ser determinados experimentalmente. O termo  $G$  é um fator que representa a capacidade dos tecidos se recuperarem antes da próxima aplicação de radiação.

O modelo descrito por Jones e Dale (1999) é um modelo puro de taxa de dose. Se a duração de cada fração é muito pequena, então o nível de  $S$  é descrito pela equação (3.2).

No presente trabalho não foram consideradas estas correções, somente o modelo LQ “puro”. Ou seja, consideramos para a capacidade de reparo das células  $G = 1$ . Logo a fração de células sobreviventes é descrita pela equação (3.2), ou seja,

$$S = \exp(-n\alpha d - n\beta d^2) \quad (3.8)$$

### 3.2 FRAÇÃO DE MORTE CELULAR

Levando em consideração o sistema de crescimento de tumores e, tendo como objetivo principal a morte das células tumorais, então, para que isso ocorra é necessário que seja aplicado algum tipo de tratamento. No nosso caso o tratamento a ser aplicado é a radioterapia, visando minimizar o crescimento da população de células tumorais.

No controle em questão é assumido que a radioterapia mata todos os tipos de células, mas que a taxa de matança difere para cada tipo de célula, com a curva de resposta em todos os casos dados pelo modelo linear quadrático (LQ):

$$F_i = \delta(1 - e^{-\alpha_i d - \beta_i d^2}) \quad (3.9)$$

onde  $F_i$  é a fração de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor; e o parâmetro  $\delta$  é dado por :

$$\delta = \begin{cases} 0 & , \text{ se } t_c \neq t_t \text{ ,} \\ 1 & , \text{ se } t_c = t_t \end{cases}$$

onde:

$t_c$  = período de crescimento,

$t_t$  = período de tratamento.

Nós adotamos diferentes valores de  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  para simular respostas radiobiológicas diferentes, onde  $i = 1, 2, 3$  identifica os parâmetros relacionados as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

Assim podemos reescrever  $F$  da seguinte forma:

$$\begin{aligned} F_1 &= \delta(1 - e^{-\alpha_1 d - \beta_1 d^2}) \\ F_2 &= \delta(1 - e^{-\alpha_2 d - \beta_2 d^2}) \\ F_3 &= \delta(1 - e^{-\alpha_3 d - \beta_3 d^2}) \end{aligned} \tag{3.10}$$

A fração de morte celular  $F$  é um evento externo ao sistema que atua na forma de sinais impulsivos afetando o crescimento das células cujo objetivo é a eliminação do tumor, a única relação entre a  $F$  e o sistema de crescimento de tumores (2.3) é uma relação implícita em função do tempo.

### 3.3 FLUXOGRAMA

Considerando o sistema de crescimento de tumores (2.3) e a fração de morte celular dada em (3.13), foi elaborado um programa com o objetivo de se obter o controle do tumor a níveis abaixo dos danos letais ao organismo humano, para isso foram feitas simulações no software matemático Matlab, onde podemos verificar a veracidade dos protocolos padrões utilizados na atualidade e testar novos protocolos.

Nosso objetivo principal é fazer uma redução na dose total de radioterapia aplicada, para que no final do tratamento os danos causados aos pacientes sejam menores.

Para descrever como foi elaborado o programa, apresentamos a seguir um fluxograma (Figura 9) com os passos principais do programa elaborado.

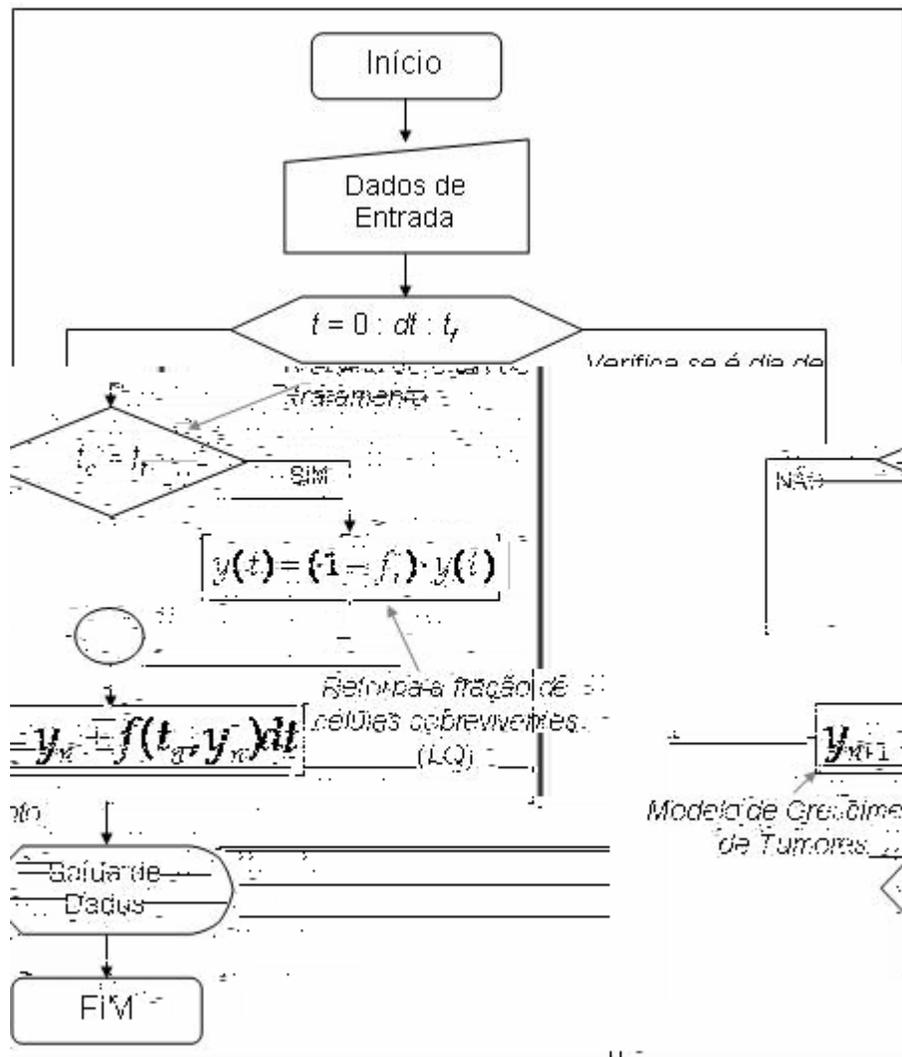


Figura 9 - Fluxograma do programa que foi idealizado para testar o modelo determinado.

### **3.4 FRACIONAMENTO EM RADIOTERAPIA**

Nos dias atuais, duas escolas emergem, cada qual promovendo uma abordagem de tratamento diferente. A primeira e mais influente escola até 1920 promoveram a distribuição de uma dose grande, única. A justificativa biológica era a suposição de que a recuperação de dano da radiação era mais eficiente em células de tumor rapidamente crescentes que em tecidos normais e o medo de que uma dose fracionada pudesse causar danos no tecido normal por causa de acumulação dos danos da radiação. A segunda escola usou tratamentos fracionados usando frações múltiplas de baixa-dose-taxa. Supôs-se que o fracionamento aumentaria a chance das células de tumor serem irradiadas na fase mitótica mais sensível (MOONEN & BARTELINK, 1994).

Na última década, vários autores têm apresentado estratégias ótimas de tratamento de câncer, sejam através da quimioterapia, e/ou da radioterapia, baseadas nos modelos matemáticos de Pillis e Radunskaya (2003), Moonen e Bartelink (1994), Xiangkui Mu et al. (2003), entre outros.

Baseados em considerações radiobiológicas, Moonen e Bartelink (1994), apresentam várias estratégias de fracionamento, baseadas no Modelo Linear Quadrático (LQ) e testadas clinicamente, que oferecem um ganho terapêutico promissor para melhorar o controle do tumor e suas complicações finais.

Em Xiangkui Mu et al. (2003) foram simuladas situações clínicas e estudado o efeito da fração de tempo na radioterapia intensiva modulada (IMRT), onde a complexidade e o número de tratamentos de campo tem se expandido.

Para que se possa ter uma visão mais clara e objetiva do fracionamento em radioterapia é necessário respondermos a duas pergunta:

- Por que a dose total de um tratamento deve ser fracionada?
- Qual o intervalo ideal entre as frações?

Em primeiro lugar o fracionamento existe para que as células normais recomponham-se (reparo), após cada fração. Efeitos agudos ou tardios observados com dose única podem ser reduzidos com o fracionamento. O fracionamento aumenta a diferença na taxa de recuperação entre células normais e tumorais, ocorre uma melhor

oxigenação após cada fração. Fundamentando-se nos quatro Rs da radioterapia (Reparo, Redistribuição, Repopulação e Reoxigenação) o fracionamento de dose funciona dividindo-se a dose de radiação. Pouparam-se os tecidos normais, em razão do reparo da lesão sub letal (RLSL) entre as frações e da repopulação das células. Além disso, o fracionamento aumenta a quantidade de lesão nas células tumorais em consequência da reoxigenação (oxigênio sensibiliza as células à radiação) e da redistribuição das células nas fases sensíveis do ciclo celular. Ou seja, as células dos tecidos sadios recuperam-se mais rapidamente que as células tumorais quando são submetidas a doses de radiação sub letais. Estas mesmas doses sub letais têm um efeito aditivo levando a morte as células tumorais e mantendo vivas as células dos tecidos sadios. A dose total aplicada de uma só vez seria mortal tanto para os tecidos sadios quanto para o tumor. Entretanto, com o fracionamento da dose, a maior porção de células destruídas são as tumorais.

Com relação ao intervalo ideal entre as frações, cada caso é um caso, porém este intervalo não deve ser muito grande, o que possibilitaria a ocorrência de uma repopulação significativa de células tumorais entre as frações. Por esta razão, todo tratamento radioterápico é feito em várias sessões, com intervalo de um ou mais dias entre as frações.

### 3.4.1 Protocolos de Fracionamento

O fracionamento do tratamento é a divisão da dose total em várias aplicações cada uma com doses menores. As características importantes do fracionamento são a dose por fração  $d$ , o número de frações  $n$ , e a frequência das aplicações.

A escolha do programa de fracionamento ótimo exige o conhecimento das características biológicas de ambos os tecidos tumorais e normais, como radiosensibilidade intrínseca, sub letal e danos potencialmente letais de tempo de reparo, atividade proliferativa durante o tratamento metabólico e micro-condições ambientais. Em qualquer situação dada, deve-se ter uma combinação ótima de dose total, dose por fração, taxa de dose, o intervalo de tempo entre o tempo das frações e

dos tratamentos globais que oferecem a probabilidade mais alta de controle do tumor com a probabilidade mais baixa de dano de tecido normal (MOONEN & BARTELINK, 1994).

Os principais tipos (protocolos) de fracionamento existentes são:

- 1. Fracionamento Convencional:** consiste em administrar doses fracionárias de 1,80 a 2,00 Gy dado uma vez diariamente cinco vezes na semana para uma dose total de 30,00 a 70,00 Gy que depende do tipo de tumor que está sendo tratado e dos tecidos normais críticos dentro do volume de objetivo. Um número quase infinito de alterações de tal programa convencional é possível. Em qualquer situação dada, deve-se ter uma combinação ótima de dose total, dose por fração, taxa de dose, o intervalo de tempo entre o tempo das frações e dos tratamentos globais que oferecem a probabilidade mais alta de controle do tumor com a probabilidade mais baixa de dano de tecido normal. Esse é o protocolo mais usado na rotina da radioterapia.
- 2. Hiperfracionamento:** consiste em administrar doses menores por fração do que no fracionamento convencional e um maior número de frações, sem alterar o tempo de duração do tratamento. Geralmente são usadas frações de 1,15 Gy a 1,25 Gy 2 vezes/dia. O intervalo entre as frações não deve ser inferior a 4 horas para dar tempo de ocorrer o reparo de lesão sub letal (RLSL) no tecido normal de resposta lenta. Esse esquema permite aumentar a dose final em 15 a 20% sem aumentar a quantidade de lesão no tecido normal de resposta lenta em comparação com o tratamento convencional.
- 3. Fracionamento Acelerado:** a finalidade é diminuir o tempo total de tratamento e é indicado para tumores de crescimento rápido. Geralmente são tumores cujo tempo potencial de duplicação de uma população celular que se prolifera continuamente e não apresenta fração de perda de células é menor que 4 dias, por exemplo, alguns tumores de cabeça e pescoço. O fracionamento acelerado pode ser realizado 6 dias/semana ou 7 vezes em 5 dias, por exemplo. O mais comum é fazer o tratamento convencional mais *boost* (fechar o campo de radiação e administrar fração de dose maior nesse local). Se o tratamento for

realizado 2 vezes/dia, o intervalo mínimo de 4 horas entre as frações deve ser respeitado.

- 4. Hiperfracionamento Acelerado:** consiste em dose menores por fração que podem ser administradas 2 vezes/dia sendo que a dose/fração esteja no limite superior do hiperfracionamento (1,25 Gy) e no limite inferior do fracionamento convencional, ou seja, menor que 1,80 Gy. Portanto, 1,60 Gy 2 vezes/dia representa esquema de hiperfracionamento acelerado. O tecido normal de resposta rápida apresenta maior toxicidade, limitando o tratamento. Por isso, é necessário fazer um intervalo durante as aplicações, que deve ser o menor possível para evitar a regeneração do tumor. O efeito tardio é praticamente igual ao do tratamento convencional.
  
- 5. Hipofracionamento:** a característica básica de regimes hipofracionados é o uso de uma dose grande por fração. Em geral menos que cinco frações por semana são distribuídas, embora estudos mostram que grandes frações, cinco vezes por semana (rápido hipofracionamento), tiveram sido também aplicados diariamente. Este tipo de tratamento é indicado para tumores de crescimento lento.

O Quadro 1 mostra alguns exemplos de protocolos retirados da literatura, Fowler et al (2003) e Clark et al (1997), utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer.

Como foi visto acima, uma infinidade de protocolos de fracionamento podem ser sugeridos já que os mesmos dependem de diversos fatores, como por exemplo, o tipo de tumor, o estágio em que o tumor se encontra, a capacidade do sistema imunológico do próprio paciente em reagir à doença, entre outros.

<b>Protocolos</b>	<b>Tecido de Resposta</b>	<b>Tempo de Tratamento</b>	<b>Dose Total (Gy)</b>	<b>Indicado para Tumores</b>
01	Precoce	2 – 3 semanas	30,00	Cabeça e pescoço
02	Precoce	6 – 7 semanas	60,00	Mama
03	Precoce	0 – 1 semanas	20,00	Melanoma Ocular
04	Precoce	3 – 4 semanas	40,00	Pele (eritema)
05	Precoce	5 – 6 semanas	30,00	Pulmão
06	Tardia	6 – 7 semanas	66,00	Próstata

**Quadro 1** – Protocolos de Tratamento por Radioterapia.  
 Fonte: FOWLER et al.(2003) e CLARK (1997).

## Capítulo 4

# Síntese do Controle Ótimo Linear *Feedback* para Sistemas Dinâmicos

Neste capítulo será feita uma breve apresentação sobre a síntese do controle ótimo linear *feedback* para sistemas não lineares baseados nas considerações de Rafikov e Balthazar (2004).

### **4.1 CONTROLE FEEDBACK**

Controle *feedback* é um mecanismo básico pelo qual, sistemas mecânicos, elétricos, ou biológicos, mantêm seu equilíbrio. O qual, também pode ser definido como o uso de sinais de diferença, determinados pela comparação dos valores atuais das variáveis do sistema com os valores desejados, como um meio de controlar o sistema. Um exemplo é o controle de velocidade de um automóvel, o qual usa a diferença da velocidade atual e a velocidade desejada para variar a taxa de fluxo de combustível.

No controle *feedback* (ou em malha fechada), informações sobre como a saída de controle está evoluindo são utilizadas para determinar o sinal de controle que deve ser aplicado ao processo em um instante específico. Isto é feito a partir de uma realimentação de saída para a entrada. Em geral, a fim de tornar o sistema mais preciso e de fazer com que ele reaja a perturbações externas, o sinal de saída é comparado com o sinal de referência (chamado de *set-point*) e o desvio (erro) entre estes dois sinais é utilizado para determinar o sinal de controle que deve efetivamente ser aplicado no processo. Assim, o sinal de controle é determinado de forma a corrigir este desvio entre a saída e o sinal de referência. O dispositivo que utiliza o sinal de erro para determinar ou calcular o sinal de controle a ser aplicado à planta é chamado de controlador ou compensador (OGATA, 2003).

A utilização da realimentação e, portanto, do controle em malha fechada, permite aumentar a precisão do sistema, rejeitar o efeito de perturbações externas, melhorar a dinâmica do sistema e, eventualmente, estabilizar um sistema naturalmente instável em malha aberta e diminuir a sensibilidade do sistema a variações dos parâmetros do processo, ou seja, tornar o sistema robusto.

## 4.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

No trabalho de Rafikov e Balthazar (2004) foi formulado e resolvido o problema de síntese de controle ótimo linear *feedback* para sistemas não-lineares, encontrando as condições que garantam a estabilidade global do sistema controlado em relação à trajetória desejada.

Consideramos um sistema não linear da seguinte forma:

$$\dot{x} = Ax + g(x), \quad (4.1)$$

onde

$x \in R^n$  é vetor do estado,

$A \in R^{n \times n}$  é matriz constante,

$g(x)$  é vetor cujos elementos são funções contínuas.

Em muitos problemas de engenharia, física, ecologia, entre outras áreas do conhecimento, o objetivo é escolher a lei de controle  $U$  que movimenta o sistema do regime perturbado a um regime desejado, seja um ponto de equilíbrio fixo ou uma órbita periódica ou não periódica. Seja  $\tilde{x}$  vetor função que caracteriza a trajetória desejada. O sistema controlado tem a seguinte forma:

$$\dot{x} = Ax + g(x) + U, \quad (4.2)$$

onde  $U \in R^m$  é vetor de controle que consiste de duas partes

$$U = \tilde{u} + u. \quad (4.3)$$

A parte  $\tilde{u}$  do vetor de controle mantém o sistema controlado (4.2) na trajetória desejada e tem a seguinte forma:

$$\tilde{u} = \dot{\tilde{x}} - A\tilde{x} - g(\tilde{x}) \quad (4.4)$$

e o vetor de controle  $u_t$  estabiliza o sistema em torno da trajetória desejada e tem a seguinte forma:

$$u_t = Bu, \quad (4.5)$$

onde  $B \in R^{n \times m}$  é matriz constante.

Definindo:

$$y = x - \tilde{x}, \quad (4.6)$$

como desvio da trajetória do sistema (4.2) da trajetória desejada, e admitindo (4.3)-(4.5), chegamos a equação em desvios:

$$\dot{y} = Ay + g(x) - g(\tilde{x}) + Bu \quad (4.7)$$

Para encontrar o vetor de controle  $u$  podemos formular o seguinte problema de controle ótimo: encontrar o controle ótimo  $u$  que transfere o sistema (4.7) do estado inicial ao ponto final

$$y(\infty) = 0, \quad (4.8)$$

minimizando o seguinte funcional:

$$\tilde{J} = \int_0^{\infty} (y^T \tilde{Q}y + u^T Ru) dt \quad (4.9)$$

Para sistemas lineares a função  $g(x) \equiv 0$  e o controle ótimo é encontrado na seguinte forma:

$$u = -R^{-1}B^T P y, \quad (4.10)$$

onde a matriz  $n \times n$

Suponhamos que o controle linear *feedback* (4.10) é ótimo para o problema não-linear (4.7)-(4.9). Podemos formular o seguinte problema inverso do controle ótimo segundo Freeman e Kokotovic (1996): encontrar o funcional minimizado (4.9), correspondente ao controle ótimo linear  $u$  (4.10) que transfere o sistema (4.7) do estado inicial ao ponto final (4.8). No funcional (4.9) a função a determinar  $\tilde{Q}$  tem que ser definida positiva.

A parte não-linear do sistema (4.7) pode ser escrita como:

$$g(x) - g(\tilde{x}) = G(x, \tilde{x})(x - \tilde{x}), \quad (4.13)$$

onde  $G(x, \tilde{x})$  é uma matriz limitada, cujos elementos dependem de  $x$  e  $\tilde{x}$ .

Admitindo (4.13) o sistema (4.7) tem a seguinte forma:

$$\dot{y} = Ay + G(x, \tilde{x})y + Bu \quad (4.14)$$

Conforme a Programação Dinâmica (BELLMAN, 1957) se o mínimo existe e  $V$  é uma função suave de condições iniciais, então ela satisfaz a equação de Hamilton – Jacobi – Bellman:

$$\min_u \left[ \frac{dV}{dt} + y^T \tilde{Q}y + u^T Ru \right] = 0 \quad (4.15)$$

Consideraremos a função de Lyapunov:

$$V = y^T P y, \quad (4.16)$$

onde  $P$  é matriz positiva definida, simétrica e satisfaz a equação de Riccati (4.11).

A derivada da função  $V$ , calculada na trajetória ótima com controle (4.10), é

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \dot{y}^T P y + y^T P \dot{y} = \\
 &= y^T A^T + y^T G^T(x, \tilde{x}) - y^T P B (R^{-1})^T B^T P y + \\
 &+ y^T P [A y + G(x, \tilde{x}) y - B R^{-1} B^T P y] = \\
 &= y^T [A^T P + P A - P B (R^{-1})^T B^T P - P B R^{-1} B^T P] y + \\
 &+ y^T [G^T(x, \tilde{x}) P + P G(x, \tilde{x})] y
 \end{aligned} \tag{4.17}$$

Substituindo  $\dot{V}$  na equação de Hamilton – Jacobi – Bellman (4.15), obtemos:

$$\begin{aligned}
 &= y^T [A^T P + P A - P B (R^{-1})^T B^T P - P B R^{-1} B^T P] y + \\
 &+ y^T [G^T(x, \tilde{x}) P + P G(x, \tilde{x})] y + y^T \tilde{Q} y + u^T R u = 0
 \end{aligned} \tag{4.18}$$

ou

$$y^T [A^T P + P A - P B R^{-1} B^T P + G^T(x, \tilde{x}) P + P G(x, \tilde{x}) + \tilde{Q}] y = 0$$

de onde segue:

$$\tilde{Q} = Q - G^T(x, \tilde{x}) P - P G(x, \tilde{x}) \tag{4.19}$$

Os resultados acima referidos podem ser formulados através do teorema de Rafikov e Balthazar (2004).

**Teorema 01.** Se existem as matrizes  $Q$  e  $R$ , definidos positivas, sendo  $Q$  simétrica, tais que a matriz

$$Q - G^T(x, \tilde{x}) P - P G(x, \tilde{x})$$

seja definida positiva para a matriz  $G$  limitada, então o controle linear *feedback* (4.10) é ótimo para transferir o sistema não-linear (4.7) do estado inicial ao estado final (4.8) minimizando o funcional

$$\tilde{J} = \int_0^{\infty} (y^T \tilde{Q}y + u^T Ru) dt \quad (4.20)$$

onde:

$$\tilde{Q} = Q - G^T(x, \tilde{x})P - PG(x, \tilde{x})$$

A matriz simétrica  $P$  é calculada da equação não-linear algébrica de Riccati:

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0$$

**Observação 01.** Conforme a teoria do controle ótimo de sistemas lineares com funcional quadrático (ANDERSON & MOOR, 1990), a equação não-linear algébrica de Riccati (4.11) tem única solução positiva simétrica  $P > 0$  para quaisquer  $R > 0$  e  $Q > 0$  dadas.

**Observação 02.** O sistema controlado (4.14) tem a estabilidade global, pois existe a função de Lyapunov (4.16) positiva definida, cuja derivada  $\dot{V}$ , calculada nas trajetórias ótimas do sistema (4.14) é definida negativa pois

$$\dot{V} = -y^T \tilde{Q}y - u^T Ru$$

onde as matrizes  $\tilde{Q}$  e  $R$  são positivas definidas.

**Observação 3.** Conforme Jiang et al. (2003) a condição suficiente para que a matriz

$$\tilde{Q} = Q - G^T P - P G ,$$

seja definida positiva é

$$\bar{q}_{ii} \geq \sum_{j=1, j \neq i}^n |\bar{q}_{ij}|, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4.21)$$

# Capítulo 5

## Controle Ótimo Linear *Feedback* para o Modelo de Crescimento de Tumores

O controle de sistemas biológicos tem desempenhado um papel fundamental no avanço das ciências.

No presente capítulo é formulado o problema de otimização a fim de escolher o controle ótimo com base no modelo populacional de Pillis e Radunskaya (2003), onde foram determinados os valores dos parâmetros que permitem o controle do tumor. A função de controle foi encontrada na forma linear *feedback*, que permitiu manter o sistema não-linear controlado em torno de uma trajetória desejada livre de tumor.

### **5.1 EQUAÇÕES PARA O MODELO DE CRESCIMENTO DE TUMORES**

#### **5.1.1 Modelo de Crescimento de Tumores**

No modelo em questão considera-se que as células normais ( $N$ ) e tumorais ( $T$ ) seguem uma lei de crescimento logístico, onde células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis, enquanto células do sistema imunológico ( $I$ ) e células de tumor competem de forma presa-predador, com os parâmetros  $r_i$  e  $b_i$  representando as respectivas taxas de crescimento e capacidade de sobrevivência:  $i=1$  identifica os parâmetros associados ao tumor,  $i=2$  identifica os parâmetros associados às células sadias. Os parâmetros  $a_i$  estão relacionados com as taxas de matança celular.

O modelo de crescimento de tumores sem controle pode ser representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias (PILLIS & RADUNSKAYA, 2003):

$$\begin{aligned}
 \dot{N} &= r_2 N (1 - b_2 N) - c_4 TN \\
 \dot{T} &= r_1 T (1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN \\
 \dot{I} &= s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

### 5.1.2 Dinâmica do Sistema

Para entender melhor a dinâmica do sistema, nós analisamos primeiro o sistema sem qualquer controle ( $u(t) = 0$ , para todo tempo  $t$ ), como foi descrito anteriormente no capítulo 2. Para considerar o paciente “curado”, o sistema deve estar em torno de uma bacia de atração estável livre de tumor ou em torno de uma bacia de atração estável à qual só uma pequena quantia de tumor está presente no organismo.

Logo, podem ser classificados os seguintes tipos de pontos de equilíbrio do sistema (5.1) sem controle:

- 1) Livre de tumor: nesta categoria, a população de células de tumor é zero, mas as células normais sobrevivem. O ponto de equilíbrio tem a forma:

$$\left( \frac{1}{b_2}, 0, \frac{s}{d_1} \right)$$

- 2) Morto: é classificado um ponto de equilíbrio como “morto” se a população de células normais é zero. Então, há dois possíveis tipos de “equilíbrio morto”:

- Tipo i:  $(0, 0, s/d_1)$  onde a população de células normais e de células de tumor são zero;
- Tipo ii:  $(0, a, f(a))$  onde a população de células normais é zero e as células de tumor sobrevivem. Aqui  $a$  é uma solução não - negativa para:

$$a + \frac{c_2}{r_1 b_1} f(a) - \frac{1}{b_1} = 0.$$

E ainda, a população de células imunes  $f(a)$  é dada em função da população de células de tumor (em  $T = a$ ):

$$f(a) \equiv \frac{s(\alpha + a)}{c_1 T(\alpha + a) + d_1(\alpha + a) - \rho a}$$

3) Coexistindo: aqui, ambas as células normais e de tumor coexistem com populações diferentes de zero. O ponto de equilíbrio é determinado por:

$$(g(b), b, f(b)).$$

onde,  $b$  é uma solução não-negativa de:

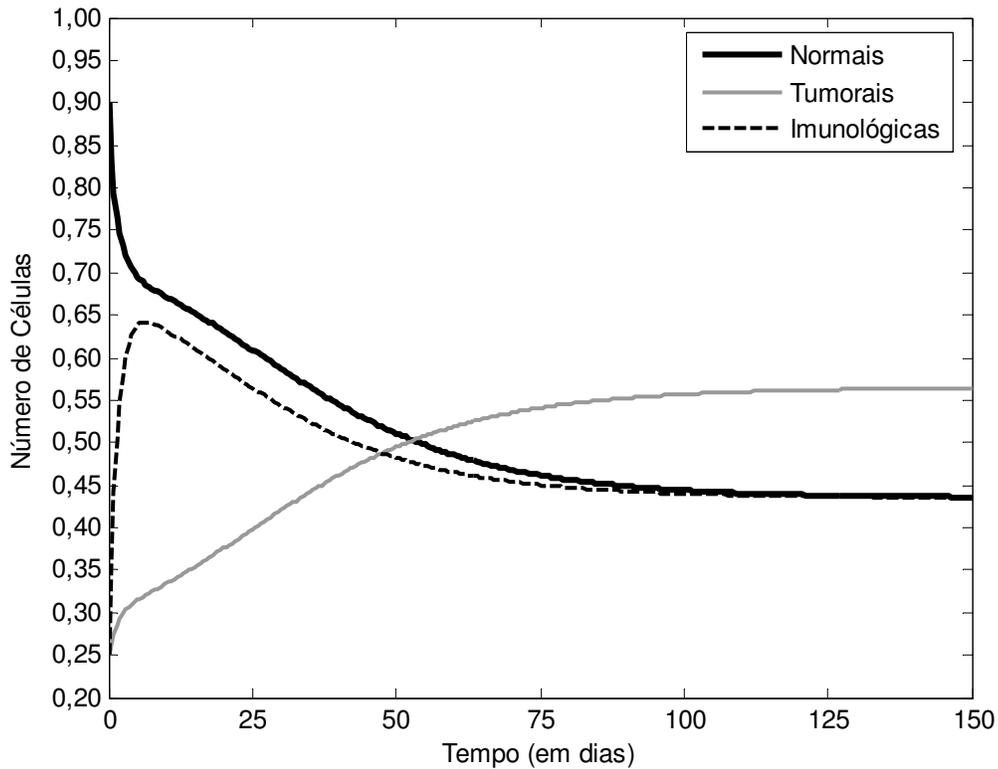
$$b + \frac{c_2}{r_1 b_1} f(b) + \frac{c_3}{r_1 b_1} g(b) - \frac{1}{b_1} = 0.$$

E ainda, definindo  $g(b)$  como uma função que descreve a população de células normais, e  $f(b)$  como a população de células imunes, ambas em termos da população de tumor, em ( $T = b$ ):

$$g(b) \equiv \frac{1}{b_2} - \frac{c_4}{r_2} b.$$

Dependendo dos valores destes parâmetros, poderá haver zero, um, dois, ou três destes equilíbrios.

O gráfico que caracteriza as trajetórias do sistema de crescimento sem controle e condições iniciais (0,90; 0,25; 0,25) está na Figura 10.



**Figura 10** - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor sem a aplicação do controle.

Pela figura 10, é possível ver o sistema progredir naturalmente, sem qualquer influência de algum controle, a população de células de tumor subjuga o sistema, enquanto a população de células normais diminui rapidamente para valores abaixo dos níveis de sobrevivência. Neste caso, as trajetórias do sistema tendem para o ponto de equilíbrio estável coexistindo.

## 5.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA DE CONTROLE ÓTIMO LINEAR FEEDBACK PARA SISTEMAS NÃO LINEARES NA FORMA GERAL

O controle ótimo permite manter o sistema não-linear (5.1) controlado em torno de uma trajetória desejada livre de tumor, ou seja, buscamos obter o controle ótimo do sistema para regular o vetor de saída em torno de uma trajetória que seja ótima.

O sistema de crescimento de tumores com controle ótimo linear *feedback* para sistemas não lineares tem, então, a seguinte forma:

$$\begin{aligned} \dot{N} &= r_2 N (1 - b_2 N) - c_4 TN - a_3 u \\ \dot{T} &= r_1 T (1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN - a_2 u \\ \dot{I} &= s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I - a_1 u \end{aligned} \quad (5.2)$$

com condições iniciais:

$$\begin{aligned} N(0) &= N_0 \\ T(0) &= T_0 \\ I(0) &= I_0 \end{aligned}$$

A introdução da função de controle no modelo desta forma, significa que o controle além de diminuir a população de células tumorais, também está prejudicando as células normais e imunes com coeficientes  $a_3$  e  $a_1$ , respectivamente.

Nesta seção apresentamos a formulação do problema de controle ótimo linear *feedback* para sistemas não lineares na forma geral, considerando o vetor de saída do modelo dinâmico.

Considerando o sistema não linear com controle:

$$\dot{y} = Ay + g(y) + Bu, \quad y(0) = y_0 \quad (5.3)$$

onde

$y \in R^n$  é vetor do estado,

$A(t) \in R^{n \times n}$  é matriz limitada constante,

$B \in R^{n \times m}$  é matriz constante, e

$g(y) \in R^n$  é vetor, cujos elementos são funções contínuas,  $g(0) = 0$ .

Assumimos que

$$g(y) = G(y)y \quad (5.4)$$

onde  $G(y) \in R^{n \times n}$  é matriz limitada, cujos elementos dependem de  $y$ .

Assumindo (5.4) podemos reescrever o sistema (5.3) na seguinte forma:

$$\dot{y} = Ay + G(y)y + Bu, \quad (5.5)$$

A equação (5.5) caracteriza o estado do sistema.

Consideremos a equação de saída como:

$$z = Cy \quad (5.6)$$

onde  $z \in R^{n_1}$ ,  $n_1 \in n$ ,  $C \in R^{n_1 \times n}$ .

**Teorema:** Se existem matrizes  $Q$  e  $R$ , positivas definidas, sendo  $Q$  simétrica, tais que a matriz

$$\tilde{Q} = C^T Q C - G^T(y)P - PG(y) \quad (5.7)$$

é positiva definida, então o controle linear *feedback*

$$u = -R^{-1} B^T P y \quad (5.8)$$

é ótimo para transferir o sistema (5.5), (5.6) do estado inicial ao estado final

$$y(\infty) = 0 \tag{5.9}$$

minimizando o funcional:

$$J = \int_0^{\infty} (y^T \tilde{Q}y + u^T Ru) dt \tag{5.10}$$

onde a matriz simétrica  $P$  é determinada da equação matricial de Ricatti:

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + C^T QC = 0. \tag{5.11}$$

### 5.2.1 Simulações Numéricas

Para as simulações numéricas foram adotados os seguintes valores de parâmetros:

$$\begin{array}{ccccc} a_1 = 0,2 & a_2 = 0,3 & a_3 = 0,1 & b_1 = 1,0 & b_2 = 1,0 \\ \alpha = 0,3 & c_1 = 1,0 & c_2 = 0,5 & c_3 = 1,0 & c_4 = 1,0 \\ d_1 = 0,2 & r_1 = 1,5 & r_2 = 1,0 & s = 0,33 & \rho = 0,01; \end{array}$$

**Algoritmo:** Escolhendo as matrizes  $Q$  e  $R$ , para o vetor de saída  $C$  dado resolver (5.11) encontrando  $P$ .

Realizamos as seguintes simulações numéricas, considerando como vetor de saída  $C = [N \ T \ I]$ :

- 1) Considerando  $C = [0 \ 1 \ 0]$  resolver o problema considerando como vetor de saída somente o tumor.

2) Considerando  $\underset{\cdot}{C} = \begin{matrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{matrix}$  resolver mais um problema de controle ótimo considerando como vetor de saída as células normais e tumorais.

3) Considerando  $\underset{\cdot}{C} = \begin{matrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{matrix}$  resolver mais um problema de controle ótimo considerando como vetor de saída as células tumorais e imunológicas.

4) Considerando  $\underset{\cdot}{C} = \begin{matrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{matrix}$  resolver mais um problema de controle ótimo considerando como vetor de saída as células normais, tumorais e imunológicas.

**Observação:**  $Q \in R^n$  ou seja, no caso  $Q$  é matriz simétrica positiva.

**Caso 1** - Se  $Q = q$ , onde  $q$  é matriz de dimensão 1, então:

$$C^T q C = \begin{matrix} \vdots & \vdots & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 \end{matrix} q \begin{matrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{matrix} = \begin{matrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & q & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{matrix} .$$

**Caso 2** - Se  $\underset{\cdot}{Q} = \begin{matrix} q_{11} & 0 \\ 0 & q_{22} \\ \vdots & \vdots \end{matrix}$ , então:

$$\underset{\cdot}{C}^T \underset{\cdot}{Q} \underset{\cdot}{C} = \begin{matrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \end{matrix} \begin{matrix} q_{11} & 0 \\ 0 & q_{22} \\ \vdots & \vdots \end{matrix} \begin{matrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{matrix} = \begin{matrix} q_{11} & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{matrix} .$$

**Caso 3** - Se  $Q = \begin{bmatrix} q_{11} & 0 \\ 0 & q_{22} \end{bmatrix}$ , então:

$$C^T Q C = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{11} & 0 \\ 0 & q_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ q_{11} & 0 \\ 0 & q_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & q_{11} & 0 \\ 0 & 0 & q_{22} \end{bmatrix} .$$

**Caso 4** - Se  $Q = \begin{bmatrix} q_{11} & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 \\ 0 & 0 & q_{33} \end{bmatrix}$ , então:

$$C^T Q C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_{11} & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 \\ 0 & 0 & q_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} q_{11} & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 \\ 0 & 0 & q_{33} \end{bmatrix} .$$

### 5.2.2 Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células Tumerais

Consideremos como vetor de saída somente o tumor, ou seja,  $C = [0 \ 1 \ 0]$  e escolhendo:

$$Q = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} ; R = 1;$$

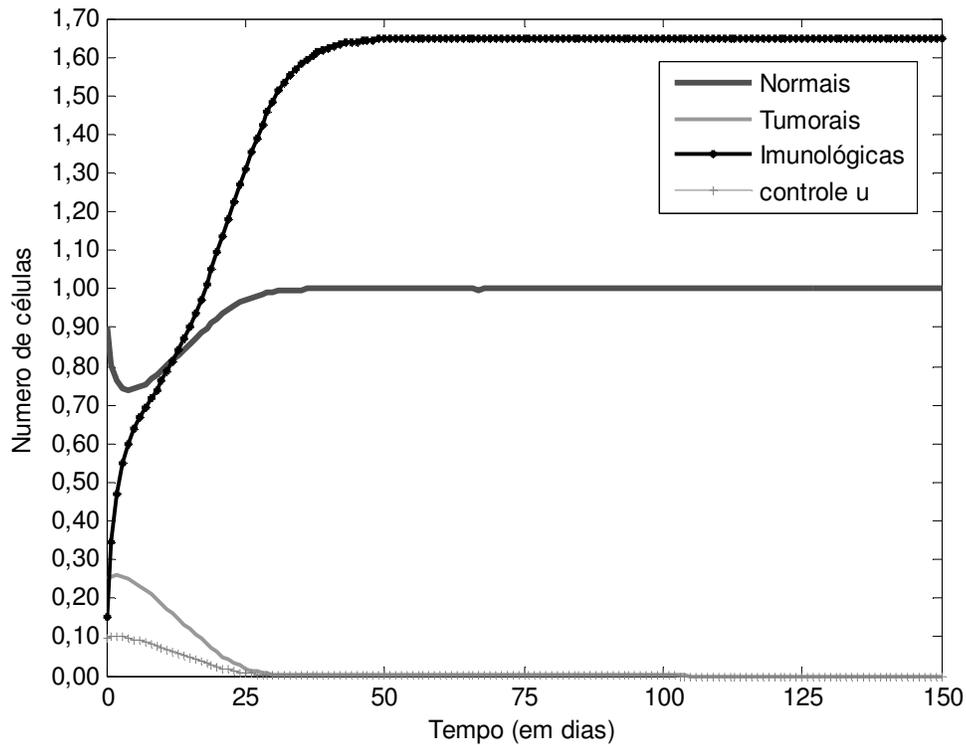
A matriz  $P$  é obtida resolvendo-se a equação algébrica de Riccati (5.11), através da função LQR do software MATLAB™.

$$P = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1,3033 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

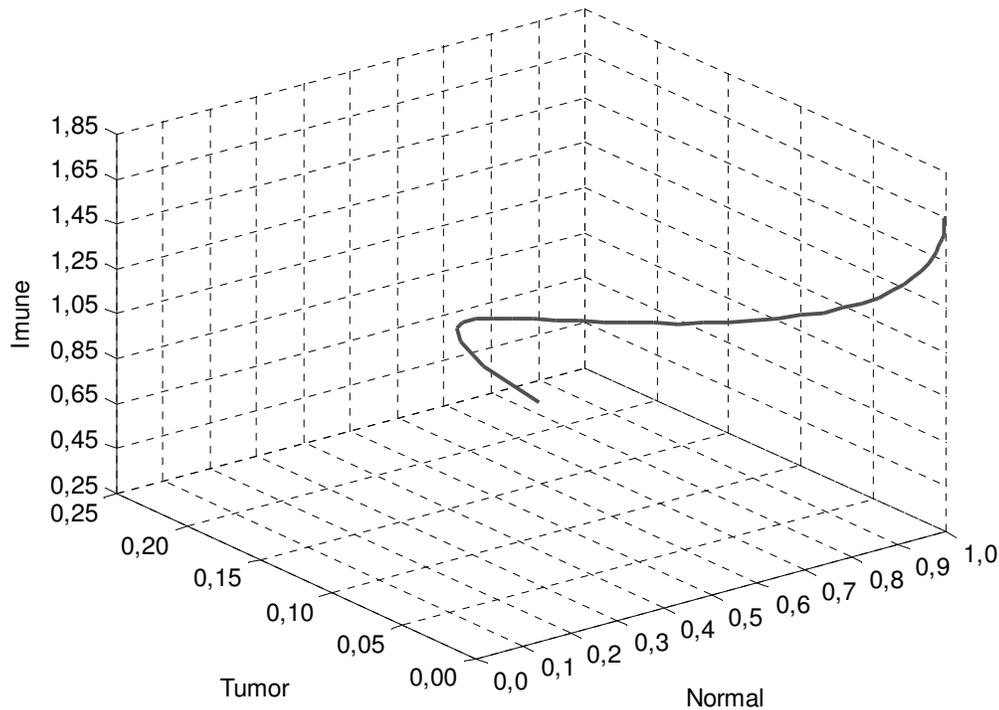
Com as matrizes  $P$ ,  $R$  e  $B$ , é possível calcular a função de controle (5.8) que tem, então, a seguinte forma:

$$u = 0,3910T \tag{5.12}$$

As trajetórias do sistema controlado (5.3) com controle ótimo linear (5.12) e condições iniciais (0,90; 0,25; 0,15) e ponto de equilíbrio (1,00; 0,00; 1,65) está na Figura 11. Na Figura 12 podemos observar a dinâmica do sistema em três dimensões, ou seja, a trajetória do sistema até chegar ao ponto de equilíbrio desejado.



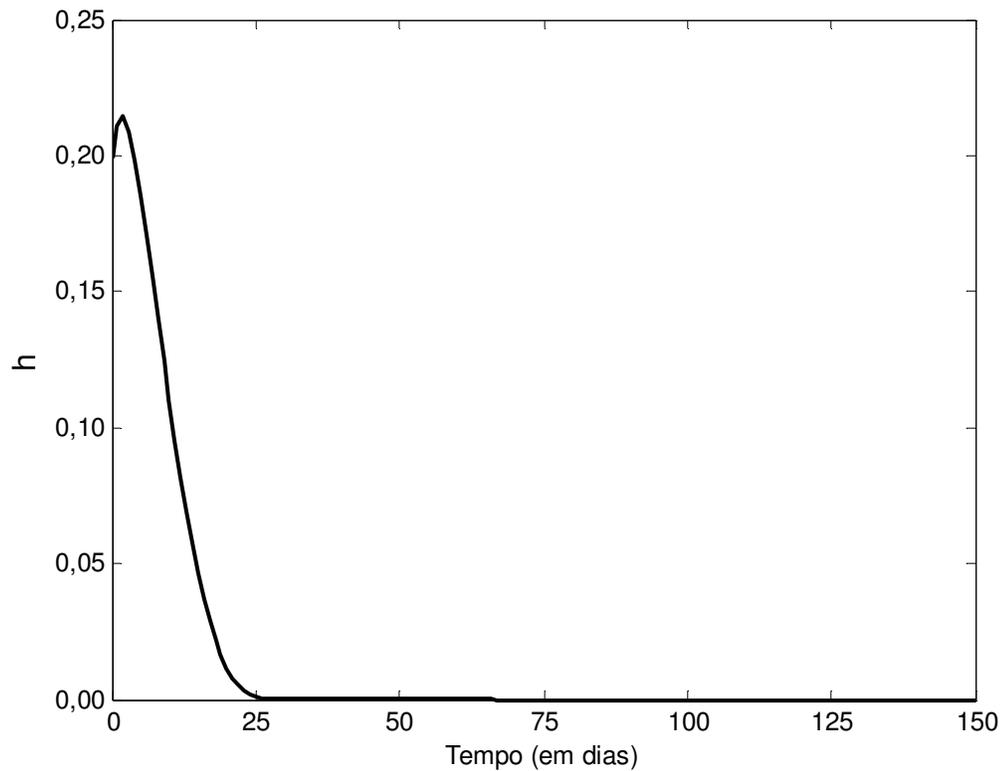
**Figura 11** - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.12).



**Figura 12** - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear *feedback* (5.12).

Pela Figura 11 podemos verificar que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em torno de 50 dias, sendo que a eliminação do tumor ocorre em torno de 25 dias. A Figura 12 mostra o diagrama de fase do sistema onde podemos verificar que as trajetórias do sistema atingem o ponto de equilíbrio desejado, no caso, o ponto de equilíbrio livre de tumor (1,00; 0,00; 1,65).

Para avaliar se a matriz  $\tilde{Q}$  é definida positiva, é suficiente avaliar se a função  $h = y^T \tilde{Q} y$  é definida positiva. A função  $h$  que caracteriza a soma de desvios quadráticos do sistema da trajetória desejada foi encontrada numericamente. O gráfico que descreve a função  $h$  deste sistema está representado na Figura 13.



**Figura 13** - Gráfico que descreve a trajetória da função  $h$  do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear *feedback* (5.12).

Da Figura 13, é visto que a função  $h$  é definida positiva, então a matriz  $\tilde{Q}$  também é definida positiva e o controle (5.12) é ótimo.

Nas simulações realizadas, foram variados os valores dos parâmetros  $Q$  e

### 5.2.3 Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células Tumorais e Normais

Consideremos como vetor de saída o tumor e as células normais, ou seja,

$$C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix},$$

e escolhendo:

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}; R = 1;$$

A matriz  $P$  é obtida resolvendo-se a equação algébrica de Riccati (5.11), através da função LQR do software MATLAB™.

$$P = \begin{bmatrix} 0,4985 & -0,3514 & 0 \\ -0,3514 & 2,0841 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Com as matrizes  $P$ ,  $R$  e  $B$ , é possível calcular a função de controle (5.8) que tem, então, a seguinte forma:

$$u = -0,0556(N - 1) + 0,5901T \tag{5.13}$$

As trajetórias do sistema controlado (5.3) com controle ótimo linear (5.13) e condições iniciais (0,90; 0,25; 0,15) e ponto de equilíbrio (1,00; 0,00; 1,65) está na Figura 14. Na Figura 15 podemos ver a dinâmica do sistema em três dimensões, ou seja, a trajetória do sistema até atingir o ponto de equilíbrio desejado.

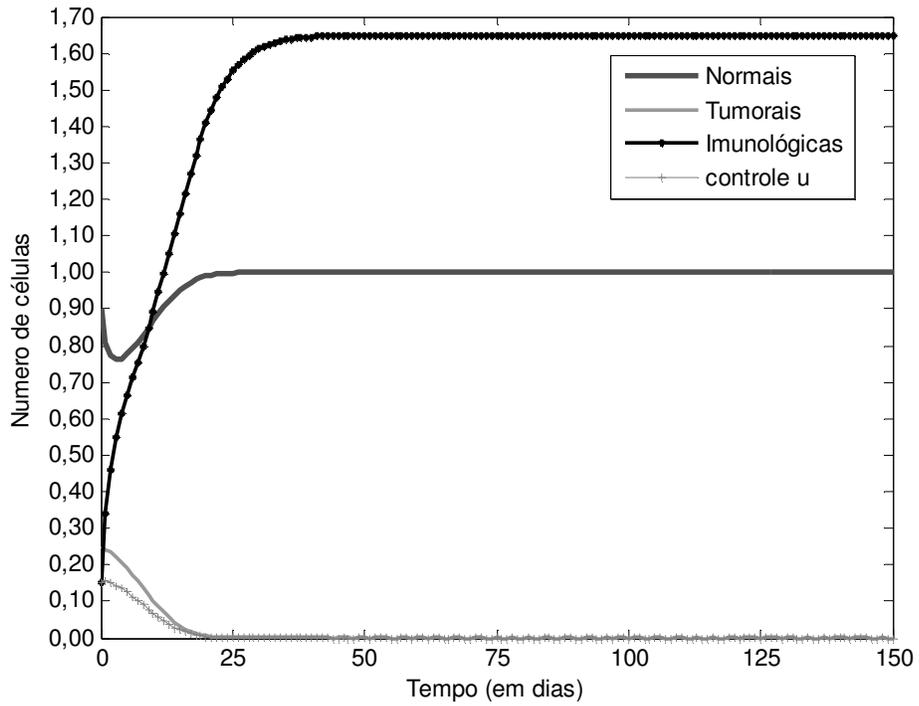


Figura 14 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.13).

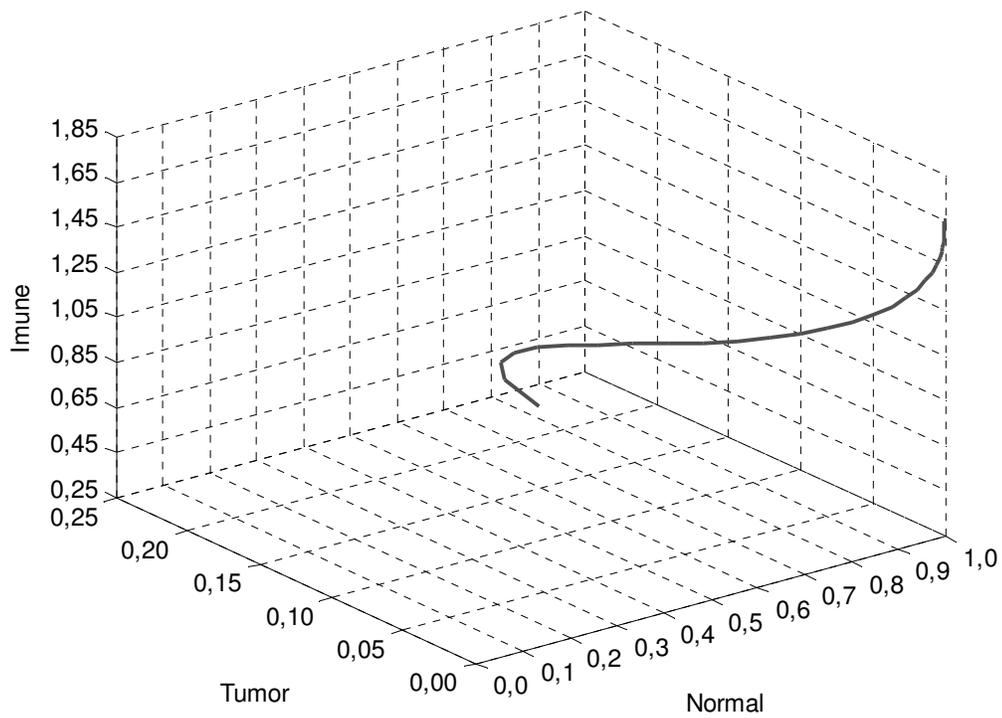
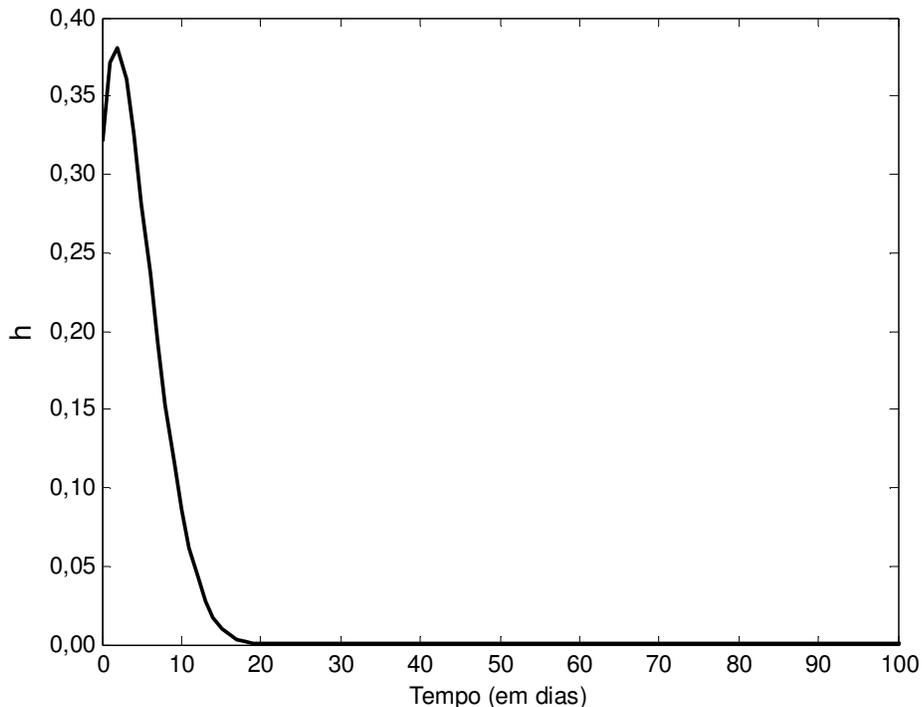


Figura 15 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear *feedback* (5.13).

Pela Figura 14 podemos verificar que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em torno de 40 dias, sendo que a eliminação do tumor ocorre em torno de 20 dias. A Figura 15 mostra o diagrama de fase do sistema onde podemos verificar que as trajetórias do sistema atingem o ponto de equilíbrio desejado, no caso, o ponto de equilíbrio livre de tumor (1,00; 0,00; 1,65).

Para avaliar se a matriz  $\tilde{Q}$  é definida positiva, é suficiente avaliar se a função  $h = y^T \tilde{Q} y$  é definida positiva, como no caso anterior. O gráfico que descreve a trajetória da função  $h$  deste sistema está representado na Figura 16.



**Figura 16** - Gráfico que descreve a trajetória da função  $h$  do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear *feedback* (5.31).

Da Figura 16, é visto que a função  $h$  é definida positiva, então a matriz  $\tilde{Q}$  também é definida positiva e o controle (5.13) é ótimo.

De acordo com os resultados obtidos mostramos que é possível transferir um sistema não linear que apresenta um regime com câncer, para um regime desejado, neste caso, um ponto de equilíbrio estável livre de tumor, segundo a teoria do controle ótimo linear *feedback*, considerando como vetor de saída às células normais e tumorais.

### 5.2.4 Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células Imunológicas e Tumorais

Consideremos como vetor de saída o tumor e as células imunológicas, ou seja,

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

e escolhendo:

$$Q = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0,001 \end{bmatrix}; R = 1;$$

A matriz  $P$  é obtida resolvendo-se a equação algébrica de Riccati (5.11), através da função LQR do software MATLAB™.

$$P = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1,3294 & -0,0067 \\ 0 & -0,0067 & 0,0025 \end{bmatrix}$$

Com as matrizes  $P$ ,  $R$  e  $B$ , é possível calcular a função de controle (5.8) que tem, então, a seguinte forma:

$$u = 0,3975T - 0,0015(I - 1,65) \tag{5.14}$$

As trajetórias do sistema controlado (5.3) com controle ótimo linear (5.14) e condições iniciais (0,90; 0,25; 0,15) e ponto de equilíbrio (1,00; 0,00; 1,65) está na Figura 17. As trajetórias no espaço podem ser vistas na Figura 18 através do diagrama de fase.

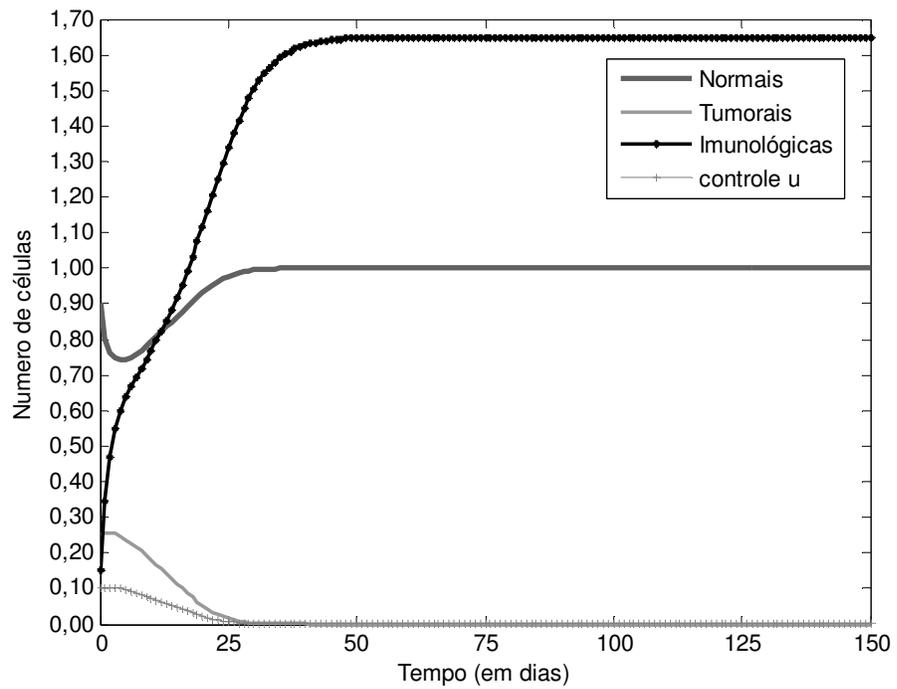


Figura 17 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.14).

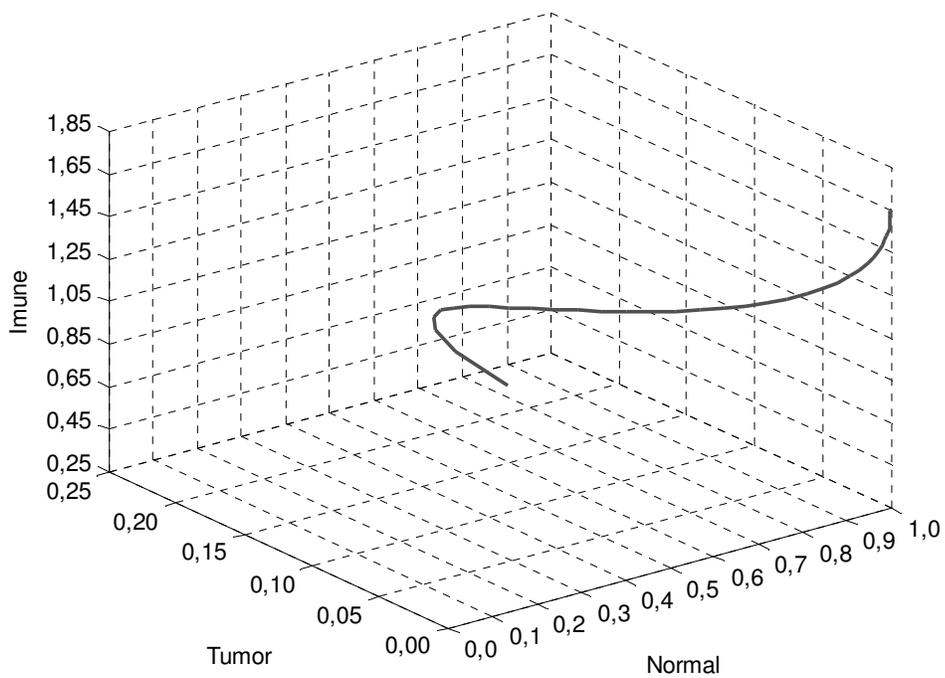
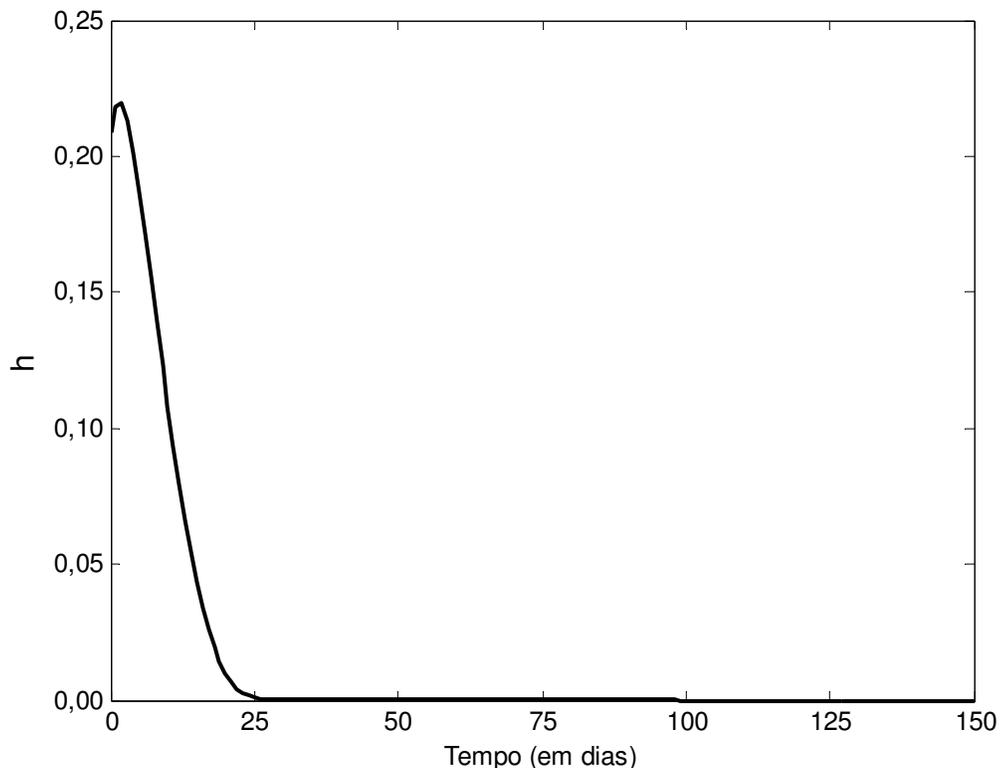


Figura 18 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear feedback (5.14).

Pela Figura 17 podemos observar que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em torno de 40 dias e a eliminação do tumor ocorre em torno de 27 dias. A figura 18 nos mostra as trajetórias do sistema no espaço, onde podemos observar que o sistema atinge o ponto de equilíbrio desejado.

Para avaliar se a matriz  $\tilde{Q}$  é definida positiva, é suficiente avaliar se a função  $h = y^T \tilde{Q} y$  é definida positiva, como nos casos anteriores. O gráfico que descreve a função  $h$  deste sistema está representado na Figura 19.



**Figura 19** - Gráfico que descreve a trajetória da função  $h$  do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear *feedback* (5.14).

Da Figura 19, é visto que a função  $h$  é definida positiva, então a matriz  $\tilde{Q}$  também é definida positiva e o controle (5.14) é ótimo.

De acordo com os resultados obtidos podemos verificar que o controle ótimo linear *feedback* considerando como vetor de saída às células imunológicas e tumorais, é satisfatório para este tipo de problema.

### 5.2.5 Simulações Numéricas Considerando como Vetor de Saída as Células Normais Tumorais e Imunológicas.

Consideremos como vetor de saída às células normais, tumorais e imunológicas:

$$C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

e escolhendo:

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0,01 \end{bmatrix}; R = 1;$$

A matriz  $P$  é obtida resolvendo-se a equação algébrica de Riccati (5.11), através da função LQR do software MATLAB™.

$$P = \begin{bmatrix} -0,4985 & -0,3489 & -0,0006 \\ -0,3489 & 2,2879 & -0,0600 \\ -0,0006 & -0,0600 & 0,0246 \end{bmatrix}$$

Com as matrizes  $P$ ,  $R$  e  $B$ , é possível calcular a função de controle (5.8) que tem, então, a seguinte forma:

$$u = -0,0550(N - 1) + 0,6395T - 0,0132(I - 1,65) \tag{5.15}$$

As trajetórias do sistema controlado (5.3) com controle ótimo linear (5.15) e condições iniciais (0,90; 0,25; 0,15) e ponto de equilíbrio (1,00; 0,00; 1,65) está na Figura 20. Na figura 21 podemos observar o diagrama de fase do sistema, ou seja, as trajetórias espaciais do sistema.

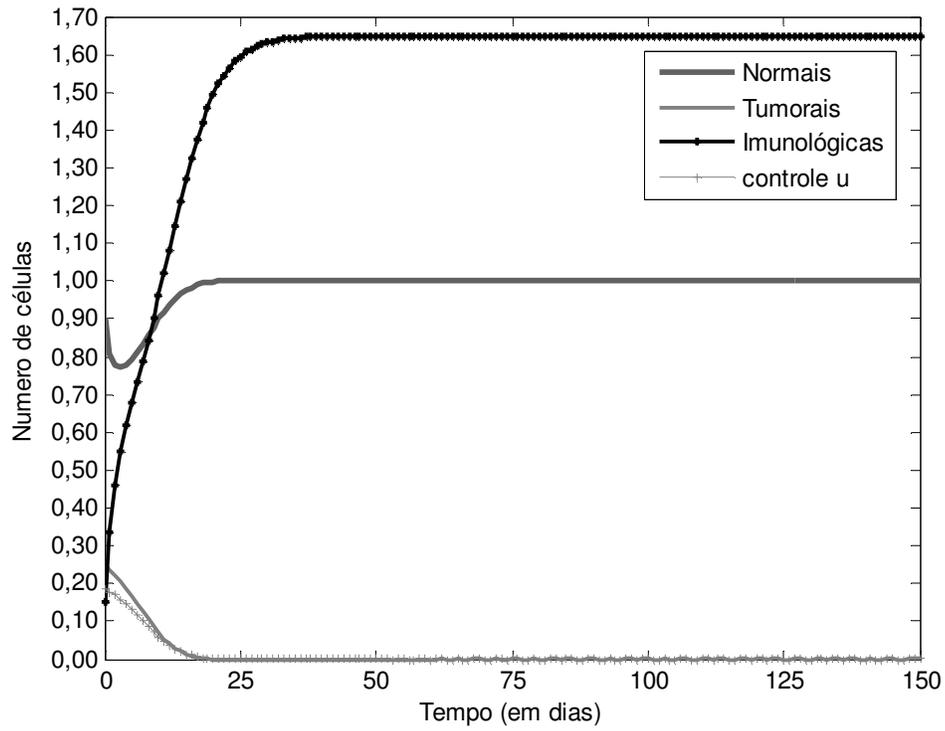


Figura 20 - Trajetórias temporais do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo (5.15).

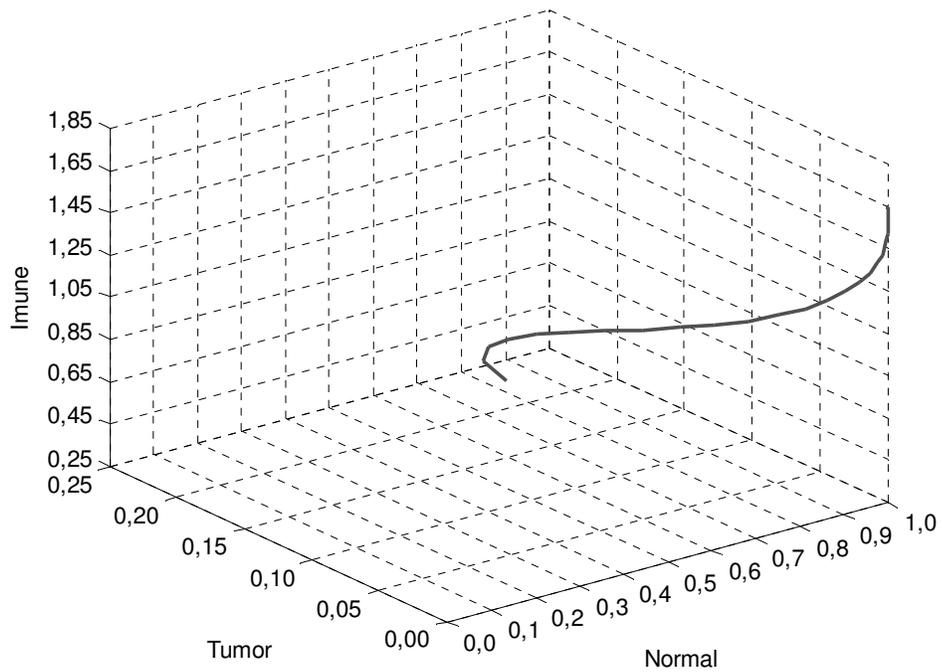
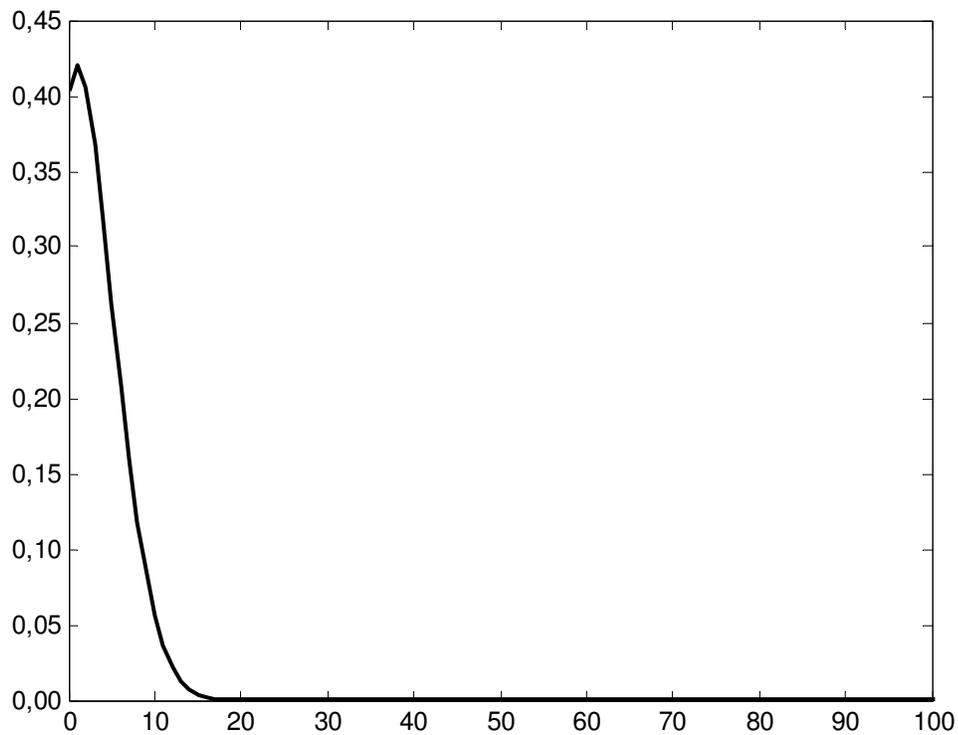


Figura 21 - Diagrama de fase do sistema de crescimento de um tumor com controle ótimo linear feedback (5.15).

Pela Figura 20 podemos observar que o sistema entra em equilíbrio estável livre de tumor em torno de 30 dias e a eliminação do tumor ocorre em torno de 18 dias. Na Figura 21 observamos as trajetórias do sistema no espaço, onde podemos verificar que o sistema atinge o ponto de equilíbrio desejado.

Para avaliar se a matriz  $\tilde{Q}$  é definida positiva, é suficiente avaliar se a função  $h = y^T \tilde{Q} y$  é definida positiva, como nos casos anteriores. O gráfico que descreve a função  $h$  deste sistema está representado na Figura 22.



Nas simulações realizadas, foram variados os valores dos parâmetros  $Q$  e  $R$  a fim de se obter uma resposta mais lenta ou mais rápida do sistema em questão. Neste

caso os valores que melhor se adaptam ao sistema são  $Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0,01 \end{bmatrix}$ ;  $R = 1$ .

Neste caso, os resultados obtidos são semelhantes com os obtidos por Silveira et al (2006), onde foi determinado o controle ótimo linear para sistemas não lineares, usando o controlador do estado para o modelo de crescimento de tumores.

As simulações computacionais mostraram que a metodologia proposta em forma de controle ótimo linear *feedback* minimizando o funcional dos desvios quadráticos, considerando como vetor de saída às células normais, tumorais e imunológicas, aplicada para sistemas não lineares, permite estabilizá-los na trajetória desejada, visto que os resultados foram satisfatórios para este tipo de problema.

### 5.3 DISCUSSÕES

Nos quatro casos abordados nesta seção, podemos verificar que os resultados obtidos foram satisfatórios, sendo que, deve-se tomar um cuidado especial na escolha dos coeficientes de ponderação  $Q$  e  $R$ , pois eles podem influir na convergência do sistema, causando um regime de transição oscilatório ou ainda resultar em valores abaixo do ponto de equilíbrio para a população de células tumorais.

A escolha da matriz  $Q$  é feita visando à estabilidade do sistema. A alteração da matriz  $Q$ , para valores maiores, neste caso, pode influir na dinâmica do sistema.

Estes detalhes observados podem influenciar na convergência do sistema, que pode ser mais lenta ou mais rápida, ou até resultar em valores abaixo do ponto de equilíbrio para a população de células tumorais, dependendo da combinação dos valores entre  $Q$  e  $R$ , devido ao fato de que a função de controle  $u$  pode se tornar muito ‘forte’.

As simulações computacionais mostraram que as metodologias propostas para o controle linear de sistemas não lineares permitem estabilizá-los na trajetória desejada,

transferindo um sistema não linear de qualquer estado inicial ao estado final, minimizando o desvio das trajetórias.

De acordo com os resultados obtidos mostramos que é possível transferir um sistema não linear que apresenta um regime com câncer, para um regime desejado, no nosso caso, um ponto de equilíbrio estável livre de tumor, segundo a teoria do controle ótimo linear *feedback* para sistemas não lineares.

Embora a estratégia de tratamento de câncer abordada neste capítulo seja teórica é sempre bom ressaltar a importância deste tipo de estudo, que pode ser considerado como uma ferramenta útil, pois todo resultado novo tem o potencial para melhorar a qualidade do tratamento de câncer, seja na economia de recursos ou na redução do tempo total de tratamento dado o número crescente de pacientes que necessitam de tratamento para esta doença.

## Capítulo 6

# Simulações Considerando Tratamento por Radioterapia

Neste capítulo será abordado uma metodologia alternativa para o estudo do tratamento do câncer através da radioterapia, a partir dos resultados obtidos da modelagem matemática. Com esta metodologia é possível analisar o efeito de diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de efeitos relativos ao grau de severidade do tumor e a resistência do sistema imunológico do paciente. Serão realizadas simulações a partir dos protocolos de tratamentos padrões, com o objetivo de reduzir a dose total e a fração de morte celular, transferindo o sistema de um regime com câncer para um ponto de equilíbrio estável livre de tumor.

### **6.1 MATERIAIS E MÉTODOS**

Os tratamentos de radioterapia normalmente seguem prescrições padrão (derivadas empiricamente), sendo muito pequeno o uso de modelos na prescrição de radioterapia. Isto se deve em parte ao fracasso de formulações antigas e em parte por causa da falta de dados radiobiológicos precisos para pacientes individuais. O desenvolvimento de modelos e a utilização de dados realísticos certamente fornecerão uma base sólida para um maior uso de técnicas de modelagem.

Nesta seção apresentamos um estudo do acoplamento entre um modelo de crescimento de tumores e o modelo Linear Quadrático (LQ) para radioterapia. Com esse acoplamento é possível analisar as diferenças entre os diversos protocolos de tratamento por radioterapia, além de permitir a inclusão de fatores importantes, como o grau de severidade do tumor, a agressividade do tumor e a efetividade do sistema imunológico.

No modelo é assumido que a radioterapia mata todos os tipos de células, mas que

a taxa de matança difere para cada tipo de célula, com a curva de resposta em todos os casos dados pelo modelo LQ (3.2) segundo Hall(1994):

$$F_i = \delta(1 - e^{-\alpha_i d - \beta_i d^2}), \quad (6.1)$$

onde  $F_i$  é a fração de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor; e o parâmetro  $\delta$  é dado por :

$$\delta = \begin{cases} 0 & , \text{ se } t_c \neq t_t \\ 1 & , \text{ se } t_c = t_t \end{cases}$$

onde:

$t_c$  = período de crescimento,

$t_t$  = período de tratamento.

Adotamos diferentes valores de  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  para simular respostas radiobiológicas diferentes, onde  $i = 1, 2, 3$  identifica os parâmetros relacionados as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente.

A fração de morte celular  $F_i$  é um evento externo ao sistema que atua na forma de sinais impulsivos afetando o crescimento das células. A relação entre a  $F$  e o sistema de crescimento de tumores (2.3) é uma relação implícita em função do tempo. A dose por fração e o número de aplicações são determinados segundo os protocolos de tratamento padrão por radioterapia.

A solução numérica do sistema de crescimento de tumores e tratamento por radioterapia foi desenvolvido no software Matlab baseado no Método de Diferenças Finitas (MDF) e no Método de Euler. Também foi utilizado o método de Runge Kutta de 4ª ordem para testar a convergência do sistema e em ambos os casos não tivemos problemas de convergência. Adotamos o MDF e o Método de Euler para a realização das simulações, visto que a variável tempo pode ser mais facilmente manipulada em função da relação entre o período de crescimento  $t_c$  e o período de tratamento  $t_t$ .

Com base no modelo de crescimento de tumores (2.3) foram realizadas simulações do controle por radioterapia de acordo com os protocolos apresentados no Quadro 1.

O objetivo é a eliminação do tumor, preservando ao máximo as células normais. Para tanto foram adotados os seguintes critérios:

1. A cada sessão de radioterapia a fração de morte celular das células normais ( $FN$ ) não pode ser superior a 44% do estado inicial.
2. A população de células normais não deve ser inferior a 0,44 unidades normalizadas. do estado considerado saudável ( $1/b_2$ ).

Os critérios acima foram adotados com o objetivo de minimizar as complicações tardias para os tecidos normais e manter a população de células normais acima dos níveis mínimos de sobrevivência.

As simulações que não obedecem a esses critérios não são recomendáveis do ponto de vista clínico, pois experiências clínicas como as realizadas por Moonen e Bartelink (1994) mostram que tratamentos acima destes níveis podem aumentar as complicações finais e os efeitos colaterais causados pela radioterapia.

É importante lembrar de que vários fatores podem afetar os resultados do tratamento que não são considerados nestes cálculos, como a presença de células de hipoxia, intra-tumor e inter-tumor, etc. A presente estimação dos parâmetros pode ser vista como uma diretriz para calcular a resposta do tumor e comparar a efetividade de estratégias de tratamento diferentes, embora qualquer novo esquema de tratamento deveria ser corretamente testado em clínicas apropriadas.

### 6.1.1 Sensibilidade ao Fracionamento

De maneira geral, os tumores encontram-se agrupados com os tecidos de resposta precoce devido ao seu elevado índice  $\alpha/\beta$ . Para os efeitos precoces, o índice é elevado, devido a dominância de  $\alpha$  a doses baixas; por outro lado, para os efeitos tardios, o índice é elevado em decorrência da dominância de  $\beta$  nas doses elevadas. (CURY & SOUHAMI, 2004).

Estas diferenças, segundo Cury e Souhami (2004), entre os tipos de tecidos normais levam a um importante axioma: “O tamanho da fração é um fator dominante na determinação dos efeitos tardios; o tempo total de tratamento possui pouca influência. Por outro lado, o tamanho da fração e o tempo total de tratamento determinam a resposta dos tecidos de reação aguda”. Contudo, o fracionamento possui um papel importante no tratamento por radioterapia.

Se considerarmos o fracionamento convencional (1,80 a 2,00 Gy/fração), este promove um diferencial terapêutico entre o controle tumoral e as seqüelas tardias, ou seja, nestas doses convencionais, o fracionamento poupa os tecidos normais de resposta tardia (índice  $\alpha/\beta$  baixo) mais do que os tumores, os quais geralmente se comportam como tecidos de resposta precoce (índice  $\alpha/\beta$  alto) (BRENNER, 2000).

Em comparação as reações agudas (precoce), as reações tardias são muito mais dependentes da dose por fração para uma dada dose total. Tal fato pode ser interpretado em termos radiobiológicos como uma reflexão de um índice  $\alpha/\beta$  menor para as células cuja depleção resulta em reações tardias. Portanto, tecidos de proliferação lenta, com elevada quantidade de células na fase  $G_0$  do ciclo celular, apresentarão um menor índice  $\alpha/\beta$  e sua sensibilidade a grandes doses por fração será maior, em comparação aos tecidos proliferativos que possuam uma significativa quantidade de células em  $G_2/M$ . Outras evidências que sugerem que uma proporção reduzida de células ciclantes em uma população irradiada resulta em maior sensibilidade ao fracionamento são: (1) ao se comparar a resposta ao fracionamento de tecidos normais de reação tardia com a de tumores, verifica-se que os tecidos normais, que em geral possuem uma proporção muito menor de células ciclantes, na maioria das vezes apresentam valores de  $\alpha/\beta$  muito menores que os tumores (Quadro 2); (2) dados acerca da sobrevivência celular “in vitro” mostram que o  $\alpha/\beta$  médio para as células em proliferação é 1,7 vezes maior do que para as células não-proliferativas (BERNNER & HALL, 1999).

Diversas características clínicas sugerem que para tumores de resposta tardia, no caso do câncer de próstata, o Tempo Potencial de Duplicação gira em torno de 42 dias ( $T_{pot} = 42 \text{ dias}$ ) (FOWLER et. al, 2001), que é caracterizado pela velocidade de crescimento lento, seu baixo índice de proliferação tumoral e a regressão lenta do tumor

após a radioterapia. Para tumores de resposta precoce, no caso o câncer de mama, Guerrero (2003) estuda a variação dos parâmetros LQ se o tempo de duplicação difere, onde para tumores de peito considera  $T_{pot} = 15 \text{ dias}$ , recomendado por Haustermans et. al (1998) e Hall (2000) e também, para tumores de crescimento mais rápido o tempo potencial de duplicação é  $T_{pot} = 4 \text{ dias}$ . No presente trabalho consideramos  $T_{pot}$  extensivo (4 a 74 dias) como informado por Haustermans et. al (1998) e calculamos os parâmetros do LQ para os valores extremos de  $T_{pot}$ .

Tecidos/Orgão	Evento	$\alpha/\beta^*$	I. C. **
<b>Reações Agudas</b>			
Pele	Eritema	8,80	6,90 - 11,60
	Descamação	11,20	8,50 - 17,60
Mucosa Orafaringe	Mucosite	7,00-10,00	-
<b>Reações Tardias</b>			
Pele/Vasculata	Telangiectasia	2,80	1,70 - 3,80
Subcutâneo	Fibrose	1,90	0,80 - 3,00
Intestino Grosso	Estenose/perfuração	3,90	3,10 - 4,60
Pulmão	Pneumonite	4,00	2,20 - 5,80
<b>Tumores</b>			
Pele		13,80	-
Melanoma		0,60	-1,10 - 2,50
Próstata		1,50	0,80 - 2,20
Cabeça e Pescoço			
	Laringe	14,50	4,90 – 24,00
		16,00	-11,00 – 43,00
Nasofaringe			
	Vários Sítios	10,50	6,50 – 29,00

**Quadro 2** - Índices  $\alpha/\beta$  para tecidos normais e tumores no local do tumor.

\* Valor expresso em Gy.

\*\* I.C. – Limites de Intervalo de Confiança de 95%, expresso em Gy.

FONTE: Cury e Souhami (2004).

## 6.2 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Para as simulações numéricas foram adotados os seguintes valores de parâmetros do estudo do modelo de crescimento de tumores realizado em Pillis e Radunskaya (2003):

$$\begin{array}{ccccc} a_1 = 0,2 & a_2 = 0,3 & a_3 = 0,1 & b_1 = 1,0 & b_2 = 1,0 \\ \alpha = 0,3 & c_1 = 1,0 & c_2 = 0,5 & c_3 = 1,0 & c_4 = 1,0 \\ d_1 = 0,2 & r_1 = 1,5 & r_2 = 1,0 & s = 0,33 & \rho = 0,01; \end{array}$$

Os parâmetros do modelo linear quadrático foram obtidos junto à literatura de Xiangkui Mu et. al (2003), Jones & Dale (2000), Fowler et. al (2003) e Guerrero (2003).

Em nossas experiências, levando em consideração os valores encontrados na literatura, os valores que melhor se ajustaram ao modelo foram:

- Para tecidos de resposta tardia ( $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ ):

$$\alpha_1 = 0,30 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha_2 = \alpha_3 = 0,15 \text{ Gy}^{-1}$$

$$\beta_1 = 0,03 \text{ Gy}^{-2} \quad \beta_2 = \beta_3 = 0,015 \text{ Gy}^{-2}$$

- Para tecidos de resposta precoce ( $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ ):

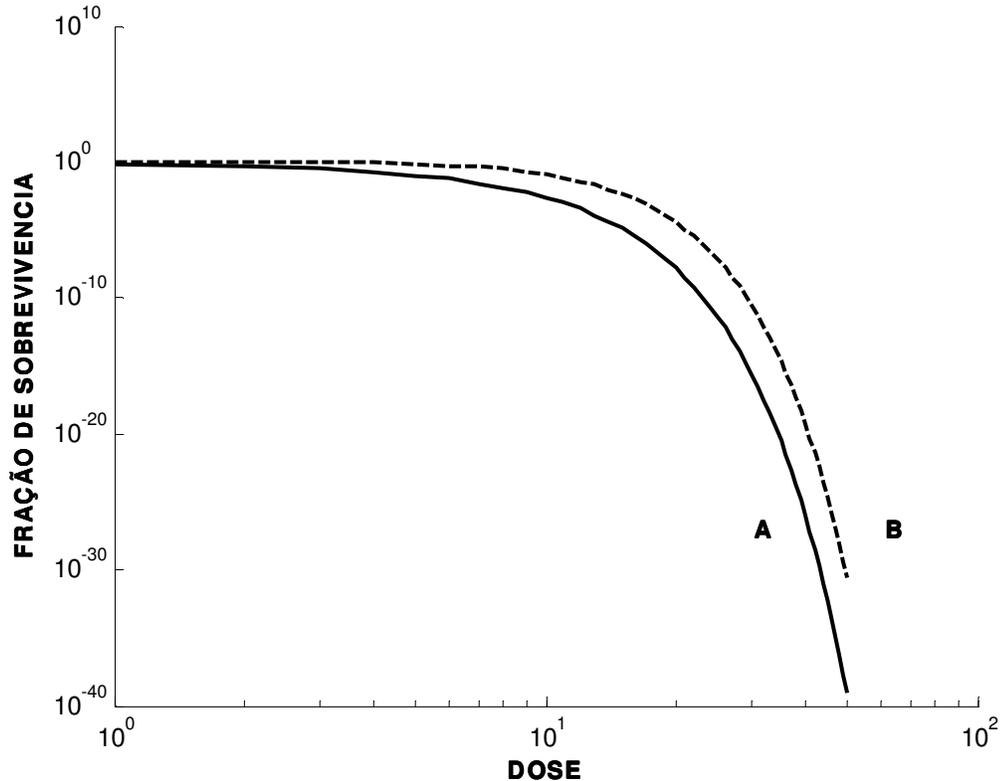
$$\alpha_1 = 0,09 \text{ Gy}^{-1} \quad \alpha_2 = \alpha_3 = 0,045 \text{ Gy}^{-1}$$

$$\beta_1 = 0,03 \text{ Gy}^{-2} \quad \beta_2 = \beta_3 = 0,015 \text{ Gy}^{-2}$$

Os valores de  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  foram substituídos na equação (6.1), para a determinação da fração de morte celular em cada aplicação de radioterapia.

As condições iniciais utilizadas foram (0,90; 0,25; 0,15) para todos os casos estudados.

A curva de sobrevivência para um regime multi-fracionado, na qual a dose total de irradiação é fornecida em frações idênticas, separadas por um período de tempo que permita o reparo do dano sub letal entre as frações, usando os respectivos parâmetros de  $\alpha/\beta$  para o modelo LQ, pode ser vista na Figura 23, a qual representa a relação dose-resposta para tumores e tecidos normais de resposta precoce e tecidos normais de resposta tardia. De maneira geral, os tumores encontram-se agrupados com os tecidos de resposta precoce devido ao seu elevado índice  $\alpha/\beta$ .



**Figura 23** – Relação Dose-resposta para (A) tumores e tecidos normais de resposta tardia e (B) tecidos normais de resposta precoce.

### 6.2.1 Simulações de Tratamento por Radioterapia e Crescimento do Tumor

Para as simulações numéricas, foram utilizados os protocolos de fracionamento citados no Quadro 1, considerando os estudos feitos por Fowler et. al (2003), Cury e Souhami (2004) e Clark (1997). Para todos os diferentes tipos de fracionamento utilizamos as mesmas condições iniciais, ou seja, (0,90; 0,25; 0,15).

Foram realizadas as simulações de todos os protocolos estabelecidos, levando em considerações o tipo de fracionamento, a dose por fração, o tempo de tratamento, a dose total, o tempo de eliminação do tumor e, também, a fração de células normais mortas por dose aplicada (*FN*) e a fração de células tumorais mortas por dose aplicada (*FT*).

Para cada protocolo foram realizadas várias simulações com o objetivo de se encontrar o protocolo que melhor se adapta ao tratamento, causando danos menores aos

pacientes expostos ao tratamento, ou seja, aquele protocolo que apresenta menor fração de morte de células normais (*FN*) e que possui o menor tempo de eliminação do tumor.

### 6.2.1.1 Protocolo 01: Câncer de cabeça e pescoço. ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

No caso do Protocolo 01, com  $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ , foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamentos para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e ainda mantendo a dose total igual para todos os tipo de fracionamento.

Os resultados das simulações encontram-se no Quadro 3.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração (Gy)	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	36 dias	15 frações de 2,00 Gy	15 dias	30,00	0,30	0,51
Hiperfracionamento	38 dias	30 frações de 1,00 Gy	15 dias	30,00	0,15	0,28
Acelerado	32 dias	36 frações de 0,83Gy	12 dias	30,00	0,13	0,23
Hiperfr. Acelerado	33 dias	30 frações de 1,30 Gy	15 dias	39,00	0,19	0,35
Hipofracionamento*	-	10 frações de 3,00 Gy	10 dias	30,00	0,44	0,68

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

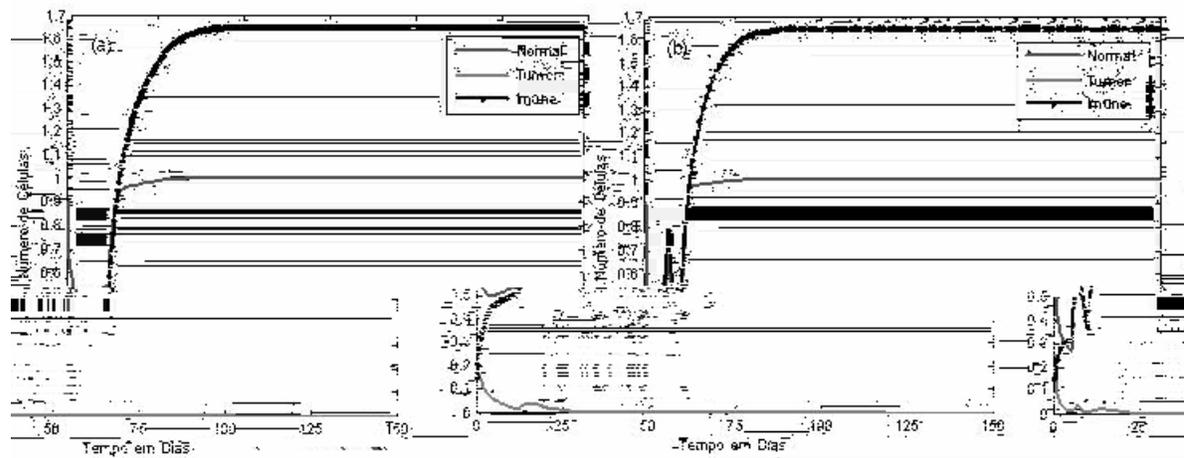
*FN* = fração de células normais mortas por dose aplicada.

*FT* = fração de células tumorais mortas por dose aplicada.

**Quadro 3** - Protocolo 01- Câncer de cabeça e pescoço ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

De acordo com os resultados do Quadro 3, verificamos que o fracionamento acelerado apresentou resultados mais satisfatórios, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 unidades normalizadas) com uma significativa redução na fração de morte celular (*FN*) e no tempo de tratamento. Porém, o hiperfracionamento também apresentou bons resultados, sendo que a eliminação do tumor ocorreu em 38 dias, porém com uma fração de morte celular maior para as células normais de 0,15. O gráfico que corresponde ao fracionamento acelerado que apresentou melhor custo benefício pode ser visto na Figura 24 (a). Na Figura 24 (b) apresentamos para comparação, os resultados aplicando o hipofracionamento. Podemos verificar que a

população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência, o que do ponto de vista clínico não é recomendado.



**Figura 24** – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 01. Câncer de Cabeça e Pescoço. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (36 frações de 0,83 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3,00 Gy).

### 6.2.1.2 Protocolo 02: Câncer de mama ( $\alpha/\beta = 10$ Gy).

No caso do Protocolo 02, com  $\alpha/\beta = 10$  Gy (GUERRERO, 2003), foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamentos para o câncer de mama, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e ainda mantendo a dose total igual dependendo do tipo de fracionamento.

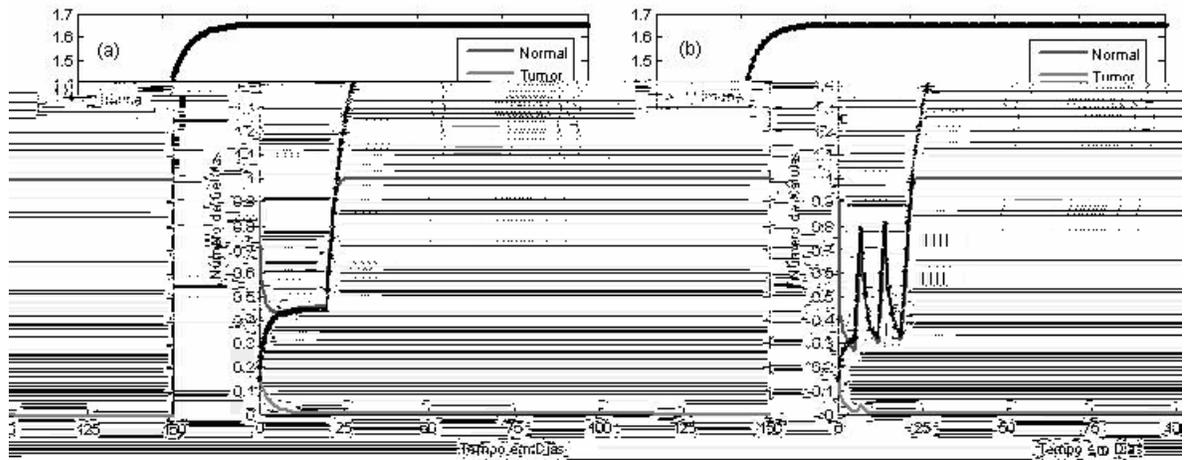
Os resultados das simulações encontram-se no Quadro 4.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	41 dias	30 frações de 2,00 Gy	30 dias	60,00	0,30	0,51
Hiperfracionamento	37 dias	50 frações de 1,20 Gy	25 dias	60,00	0,18	0,33
Acelerado	30 dias	60 frações de 1,00 Gy	20 dias	60,00	0,15	0,28
Hiperfr. Acelerado	38 dias	50 frações de 1,15 Gy	25 dias	60,00	0,17	0,31
Hipofracionamento*	—	20 frações de 3,00 Gy	20 dias	60,00	0,44	0,69

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

**Quadro 4** - Protocolo 02 – Câncer de Mama ( $\alpha/\beta = 10$  Gy).

De acordo com os resultados do Quadro 4, observamos que para o câncer de mama o protocolo referente ao fracionamento acelerado é o que apresentou os melhores resultados, visto que a fração de células mortas (*FN*) ficou dentro dos níveis exigidos e o tempo de eliminação do tumor encontra-se em torno de 30 dias. Outro protocolo que também pode ser aplicado é o hiperfracionamento acelerado, o qual apresentou a fração de morte celular das células normais 0,17 a cada dose aplicada. Na Figura 25 (a) apresentamos o fracionamento acelerado que apresentou os melhores resultados. Já na Figura 25 (b), apresentamos o hipofracionamento. Observamos o sistema progredir para o ponto de equilíbrio livre de tumor, porém, em alguns momentos da aplicação existe pontos em que o nível de morte celular das células normais fica abaixo dos critérios exigidos. Conseqüentemente, este tipo de tratamento não é recomendado do ponto de vista clínico.



**Figura 25** – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 02. Câncer de Mama. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3,00 Gy).

### 6.2.1.3 Protocolo 03: Melanoma Ocular ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ )

Para o Protocolo 03, com  $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ , foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamentos, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e ainda mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

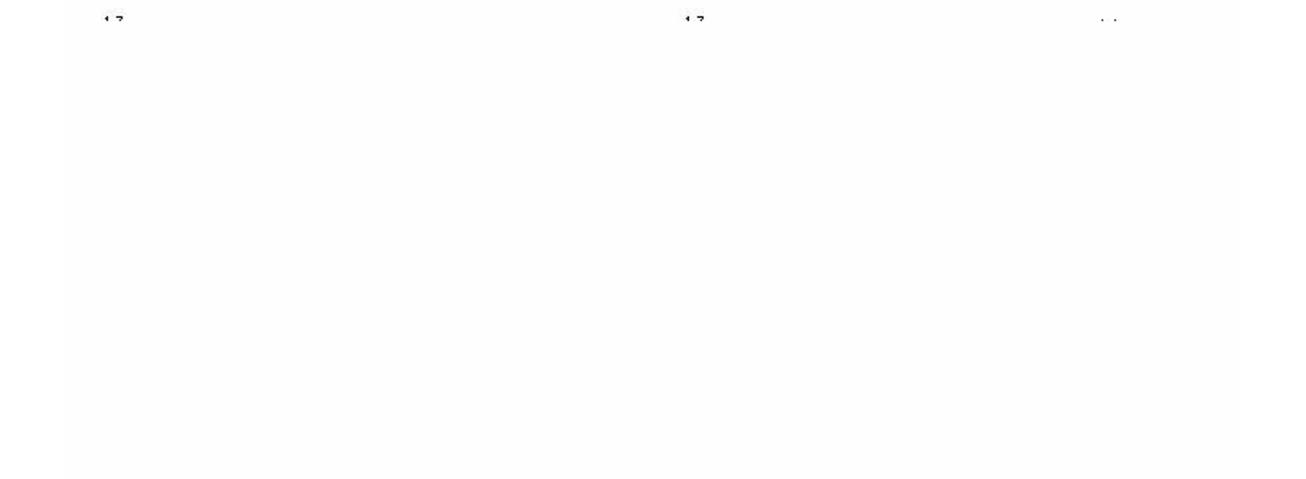
Os resultados das simulações encontram-se no Quadro 5.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	37 dias	10 frações de 2,00 Gy	10 dias	20,00	0,30	0,41
Hiperfracionamento	39 dias	20 frações de 1,00 Gy	10 dias	20,00	0,15	0,28
Acelerado	32 dias	21 frações de 0,95 Gy	07 dias	20,00	0,14	0,26
Hiperfr. Acelerado	35 dias	16 frações de 1,25 Gy	08 dias	20,00	0,19	0,34
Hipofracionamento*	—	8 frações de 2,50 Gy	08 dias	20,00	0,37	0,60

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

**Quadro 5** - Protocolo 03 – Melanoma Ocular ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

A partir dos dados obtidos no Quadro 5, podemos verificar que o protocolo de tratamento que melhor se ajustou aos critérios exigidos foi o fracionamento acelerado, o qual apresentou uma menor fração de morte celular das células normais ( $FN = 0,14$ ) o menor tempo para a eliminação do tumor (32 dias), com uma redução no período de tratamento, o que do ponto de vista clínico é satisfatório. O gráfico que descreve as trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado encontra-se na Figura 26 (a). Na Figura 26 (b) apresentamos para comparação o gráfico que descreve as trajetórias do sistema para o fracionamento convencional. Podemos observar a dinâmica do sistema aplicando o fracionamento convencional e verificamos que apesar de ser um dos protocolos mais descritos na literatura, em comparação com o fracionamento acelerado, o mesmo apresenta uma fração de morte celular maior ( $FN = 0,30$ ) e em um maior tempo de tratamento.



**Figura 26** – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 03. Melanoma Ocular. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (21 frações de 0,95Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento convencional (10 frações de 2,00 Gy).

#### **6.2.1.4 Protocolo 04: Câncer de Pele ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).**

Para o Protocolo 04, com  $\alpha/\beta = 10Gy$ , foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamentos, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a

cada sessão de radioterapia e ainda mantendo a dose total com pouca variação para todos os tipos de fracionamento.

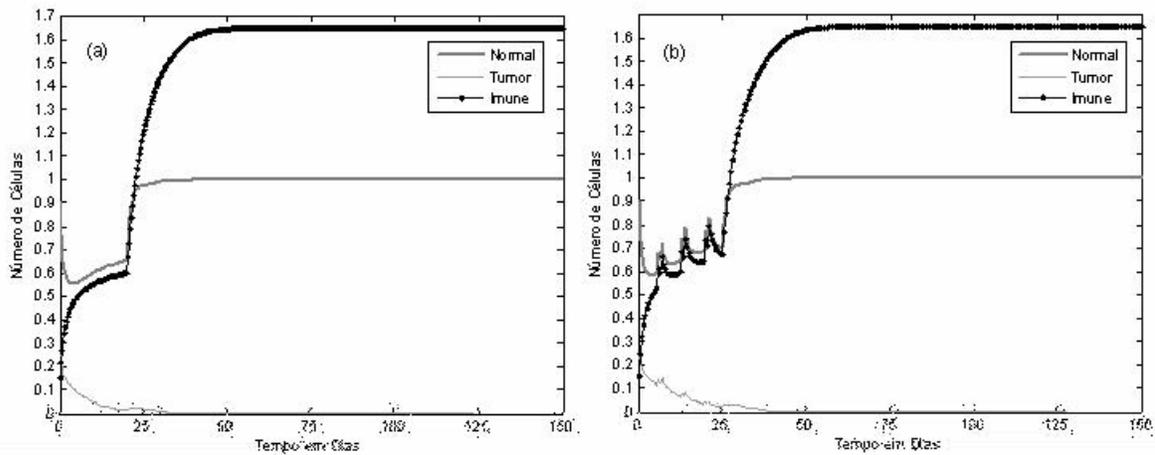
Os resultados das simulações encontram-se no Quadro 6.

<b>Tipo de Fracionamento</b>	<b>Tempo de Eliminação do tumor</b>	<b>Dose/fração</b>	<b>Tempo de Tratamento</b>	<b>Dose Total (Gy)</b>	<b>FN</b>	<b>FT</b>
Convencional	43 dias	25 frações de 1,60 Gy	25 dias	40,00	0,24	0,42
Hiperfracionamento	44 dias	50 frações de 0,80 Gy	25 dias	40,00	0,12	0,22
Acelerado	37 dias	60 frações de 0,66 Gy	20 dias	40,00	0,10	0,19
Hiperfr. Acelerado	36 dias	36 frações de 1,11 Gy	18 dias	40,00	0,16	0,30
Hipofracionamento	37 dias	20 frações de 2,00 Gy	20 dias	40,00	0,30	0,51

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

**Quadro 6** - Protocolo 04 – Câncer de Pele ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).

No caso do tratamento por radioterapia para o câncer de pele (Quadro 6), podemos verificar que o fracionamento acelerado apresentou uma menor fração de morte celular ( $FN = 10$ ) e um tempo de tratamento menor (20 dias) em comparação com os demais protocolos. Já o hiperfracionamento também pode ser considerado um bom protocolo de tratamento, porém o paciente tem a desvantagem de ficar mais tempo exposto as radiações (25 dias) e o tempo de eliminação do tumor passa para 44 dias. Pela Figura 27 (a) verificamos que o tempo de eliminação do tumor fica em torno de 37 dias para o fracionamento acelerado, enquanto que no hiperfracionamento este tempo passa para 44 dias com um aumento na fração de morte celular ( $FN = 0,12$ ), sendo um fator de risco para o paciente que possui um sistema imunológico comprometido, como mostra a Figura 27 (b).



**Figura 27** - Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 04 - Câncer de Pele. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (60 frações de 0,66 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (50 frações de 0,80 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações).

**6.2.1.5 Protocolo 05: Câncer de Pulmão ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).**

Considerando o Protocolo 05, com  $\alpha/\beta = 10Gy$ , foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamentos, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e ainda mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

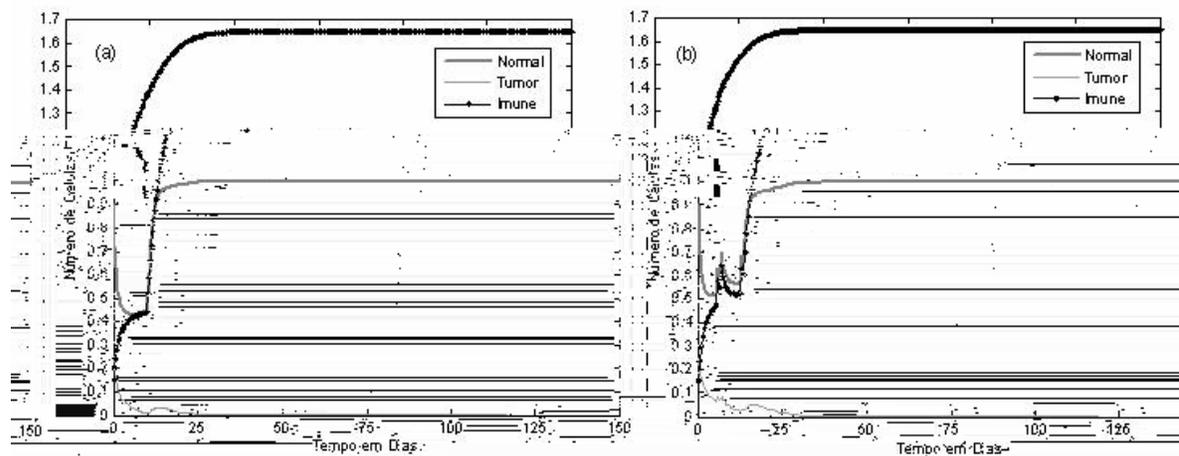
Os resultados das simulações encontram-se no Quadro 7.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	38 dias	17 frações de 1,80 Gy	17 dias	30,00	0,27	0,47
Hiperfracionamento	35 dias	28 frações de 1,10 Gy	14 dias	30,00	0,16	0,30
Acelerado	29 dias	30 frações de 1,00 Gy	10 dias	30,00	0,15	0,28
Hiperfr. Acelerado	33 dias	24 frações de 1,25 Gy	12 dias	30,00	0,19	0,34
Hipofracionamento*	—	10 frações de 3,00 Gy	10 dias	30,00	0,44	0,68

\* A população de células normais ficou abaixo os níveis mínimos de sobrevivência.

**Quadro 7** - Protocolo 05 – Câncer de Pulmão ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).

De acordo com os resultados do Quadro 7, verificamos que o hiperfracionamento e o fracionamento acelerado apresentaram resultados mais satisfatórios, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 unidades normalizadas) com uma significativa redução na fração de morte celular das células normais (*FN*). O que difere um tratamento do outro é o tempo de tratamento de 14 para 10 dias, e o tempo de eliminação do tumor de 35 para 29 dias, respectivamente. Na Figura 28 (a) podemos ver o sistema com aplicação do hiperfracionamento e na Figura 28 (b) podemos observar o fracionamento acelerado, o qual apresentou os melhores resultados.



**Figura 28** - Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 05 - Câncer de Pulmão. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (28 frações de 1,10 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (30 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações).

### 6.2.1.6 Protocolo 06: Câncer de Próstata ( $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$ ).

Considerando o Protocolo 06, com  $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$ , foram realizadas simulações com os diversos tipos de fracionamentos, variando o tempo de tratamento e a dose aplicada a cada sessão de radioterapia e ainda mantendo a dose total igual para todos os tipos de fracionamento.

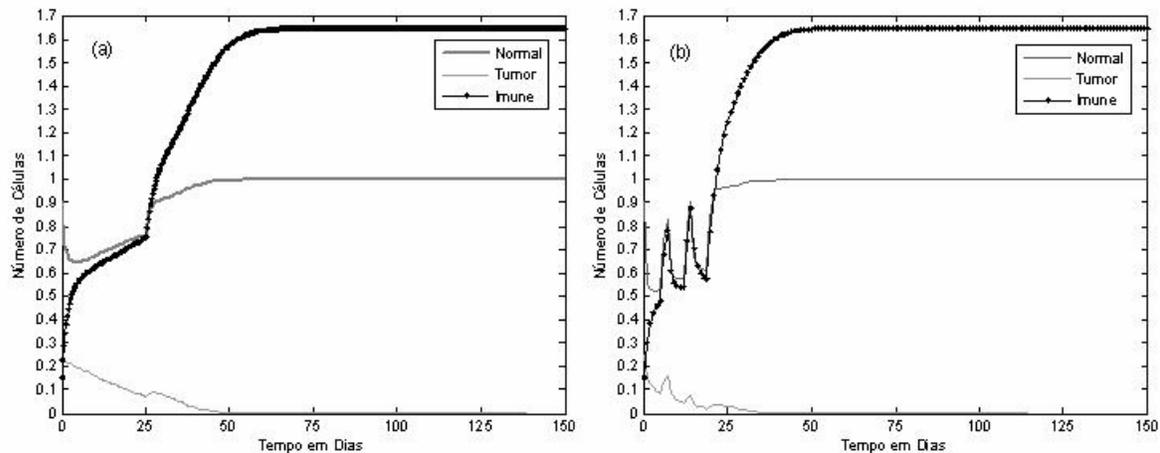
Os resultados das simulações encontram-se no Quadro 8.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	62 dias	37 frações de 1,80 Gy	37 dias	66,00	0,12	0,22
Hiperfracionamento	58 dias	60 frações de 1,10 Gy	30 dias	66,00	0,06	0,12
Acelerado	51 dias	75 frações de 0,88 Gy	25 dias	66,00	0,04	0,09
Hiperfr. Acelerado	55 dias	55 frações de 1,20 Gy	28 dias	66,00	0,07	0,14
Hipofracionamento	39 dias	20 frações de 3,30 Gy	20 dias	66,00	0,26	0,46

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis mínimos de sobrevivência.

**Quadro 8** - Protocolo 06 – Câncer de Próstata ( $\alpha/\beta = 3Gy$ ).

De acordo com os resultados do Quadro 8, verificamos que no caso do câncer de próstata, usando  $\alpha/\beta = 3Gy$ , os protocolos referentes ao hiperfracionamento e ao fracionamento acelerado apresentaram uma fração de morte célula (FN) bem significativa. Entretanto, o tempo de eliminação do tumor difere de 58 dias para 51 dias, respectivamente. Logo, o melhor fracionamento neste caso seria o fracionamento acelerado por apresentar o tempo de eliminação do tumor menor e num período de tratamento menor. Na Figura 29 (a) apresentamos a trajetória do sistema aplicando o fracionamento acelerado. Na Figura 29 (b), apresentamos em comparação o hipofracionamento, que apesar de apresentar o tempo de eliminação do tumor menor (39 dias), apresenta a fração de morte celular alta, o que pode comprometer o paciente do ponto de vista clínico.



**Figura 29** – Simulações de tratamento por radioterapia: Protocolo 06 - Câncer de Próstata. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (75 frações de 0,88 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (20 frações de 3,30 Gy).

## 6.2.2 Simulações com uma Redução de 25% da Dose Total

Alguns estudos levantam a hipótese de que os protocolos padrões utilizados na literatura podem não ser ‘ótimos’. Para investigar este aspecto, foi considerada uma redução de 25% na dose total aplicada e, conseqüentemente, uma redução no período de tratamento global. Foram realizadas novas simulações com o objetivo de se verificar até que ponto uma redução na dose total influenciaria no controle do tumor. Os resultados destas simulações, considerando os protocolos descritos na Quadro 1, podem ser vistos a seguir.

### 6.2.2.1 Protocolo 01: Câncer de Cabeça e Pescoço ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

Foram realizadas novas simulações, considerando uma redução de 25% na dose total, para o caso do Protocolo 01, com  $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$  e diminuindo gradativamente o período de tratamento.

Os resultados das simulações podem ser vistos no Quadro 9.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	37 dias	12 frações de 1,87 Gy	12 dias	22,50	0,28	0,48
Hiperfracionamento	36 dias	20 frações de 1,12 Gy	10 dias	22,50	0,17	0,31
Acelerado	30 dias	24 frações de 0,94 Gy	08 dias	22,50	0,13	0,24
Hiperfr. Acelerado	39 dias	24 frações de 0,93 Gy	12 dias	22,50	0,14	0,26
Hipofracionamento*	—	07 frações de 3,22 Gy	07 dias	22,50	0,47	0,72

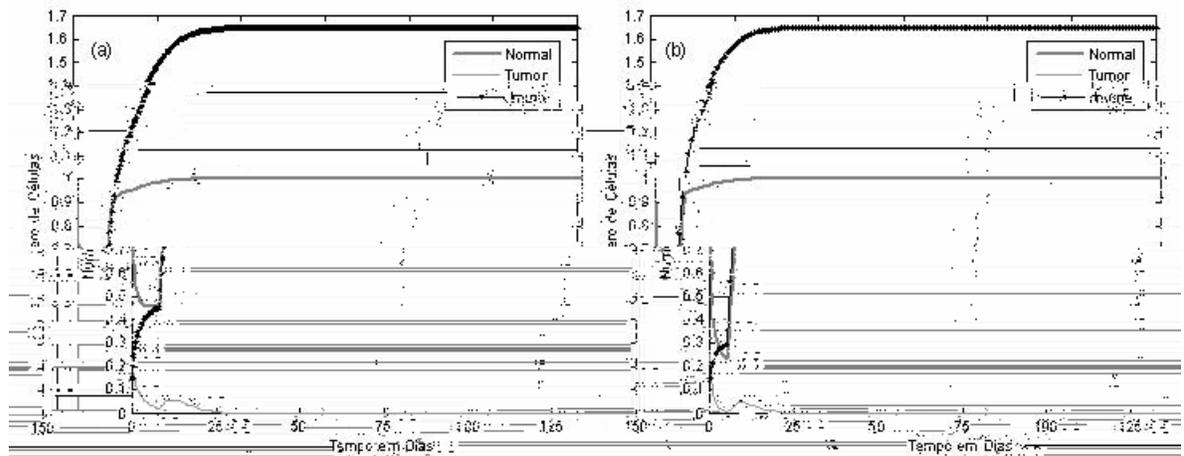
\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis de sobrevivência.

**Quadro 9** - Protocolo 01- Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

De acordo com os resultados do Quadro 9, verificamos que com uma redução da dose e reduzindo o período de tratamento o fracionamento acelerado apresentou resultados mais satisfatórios do que as outras técnicas de tratamento, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 un.) com uma significativa redução na fração de morte celular (*FN*) e no tempo de eliminação do tumor.

Se compararmos os valores obtidos no Quadro 3 e os do Quadro 9, verificamos que com a redução da dose total o melhor protocolo de tratamento continuou sendo o fracionamento acelerado, porém conseguimos obter uma redução significativa no tempo de tratamento, o qual passou de 12 dias para 08 dias e no tempo de eliminação do tumor que passou de 32 dias para 30 dias, respectivamente. Logo, com uma significativa redução da dose total podemos diminuir as complicações finais aos pacientes e conseqüentemente ter uma redução nos custos com o tratamento.

Na Figura 30 (a) apresentamos o fracionamento acelerado com uma redução de 25% da dose total e na Figura 30 (b) podemos ver a dinâmica do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento, o qual apresenta, em alguns momentos, a fração de morte celular abaixo dos níveis exigidos.



**Figura 30** – Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 01. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (24 frações de 0,94 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (7 frações de 3,22 Gy).

**6.2.2.2 Protocolo 02: Câncer de Mama ( $\alpha/\beta = 10$  Gy).**

Para o Protocolo 02, foram realizadas novas simulações com uma redução de 25% da dose total e fazendo uma redução no período de tratamento.

Os resultados das simulações podem ser vistos no Quadro 10.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	41 dias	25 frações de 1,80 Gy	25 dias	45,00	0,27	0,47
Hiperfracionamento	42 dias	50 frações de 0,90 Gy	25 dias	45,00	0,13	0,25
Acelerado	28 dias	45 frações de 1,00 Gy	15 dias	45,00	0,15	0,28
Hiperfr. Acelerado	36 dias	40 frações de 1,12 Gy	20 dias	45,00	0,17	0,31
Hipofracionamento*	—	15 frações de 3,00 Gy	15 dias	45,00	0,44	0,68

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis de sobrevivência.

**Quadro 10** - Protocolo 02- Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10$  Gy).

De acordo com os resultados do Quadro 10, verificamos que com uma redução significativa da dose o fracionamento acelerado apresentou resultados mais satisfatórios do que as outras técnicas de tratamento, visto que o núme

### 6.2.2.3 Protocolo 03: Melanoma Ocular ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

Foram realizadas novas simulações, considerando uma redução de 25% na dose total, para o caso do Protocolo 03, com  $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$  e reduzindo o período de tratamento.

Os resultados das simulações podem ser vistos no Quadro 11.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	41 dias	08 frações de 1,87 Gy	08 dias	15,00	0,28	0,48
Hiperfracionamento	40 dias	14 frações de 1,10 Gy	07 dias	15,40	0,16	0,30
Acelerado	34 dias	15 frações de 1,00 Gy	05 dias	15,00	0,15	0,28
Hiperfr. Acelerado	37 dias	12 frações de 1,25 Gy	06 dias	15,00	0,19	0,34
Hipofracionamento*	—	05 frações de 3,00 Gy	05 dias	15,00	0,44	0,68

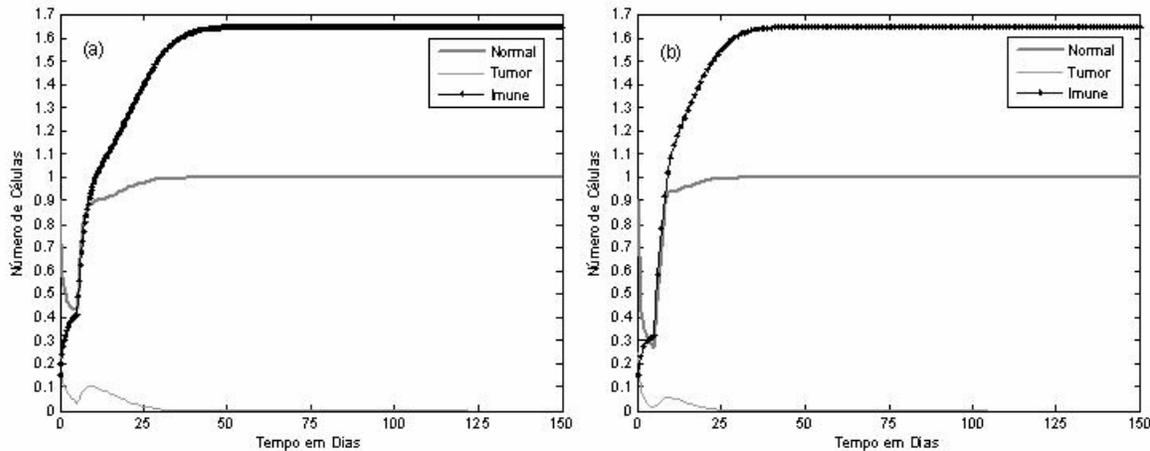
\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis de sobrevivência.

**Quadro 11** - Protocolo 03- Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

De acordo com os resultados do Quadro 11, verificamos que com uma redução significativa da dose o fracionamento acelerado apresentou resultados mais satisfatórios, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 un.) com uma significativa redução no tempo de tratamento.

Analisando os resultados obtidos nos Quadros 5 e Quadro 11, verificamos que com a redução da dose total o melhor protocolo de fracionamento é o fracionamento acelerado, pois obtemos uma redução significativa no tempo de tratamento que passou de 07 dias para 5 dias, respectivamente. O que mostra que com uma significativa redução da dose total podemos diminuir as complicações finais aos pacientes e conseqüentemente ter uma redução nos custos com o tratamento e na fila de espera para o início do tratamento.

Na Figura 32 (a) apresentamos o fracionamento acelerado e na Figura 32 (b) podemos ver a dinâmica do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento para o Protocolo 03 com uma redução de 25% da dose total. Podemos ver que o hipofracionamento não é muito recomendado devido à alta fração de morte celular.



**Figura 32** - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 03. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (15 frações de 1,00 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (5 frações de 3,00 Gy).

**6.2.2.4 Protocolo 04: Câncer de Pele ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).**

Para o Protocolo 04 foram realizadas novas simulações, considerando uma redução de 25% na dose total, com  $\alpha/\beta = 10Gy$  e reduzindo o período de tratamento.

Os resultados das simulações podem ser vistos no Quadro 12.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	36 dias	15 frações de 2,00 Gy	15 dias	30,00	0,30	0,41
Hiperfracionamento	32 dias	24 frações de 1,25 Gy	12 dias	30,00	0,10	0,34
Acelerado	32 dias	36 frações de 0,83 Gy	12 dias	30,00	0,12	0,23
Hiperfr. Acelerado	34 dias	26 frações de 1,15 Gy	13 dias	29,90	0,17	0,31
Hipofracionamento*	—	10 frações de 3,00 Gy	10 dias	30,00	0,44	0,68

\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis de sobrevivência.

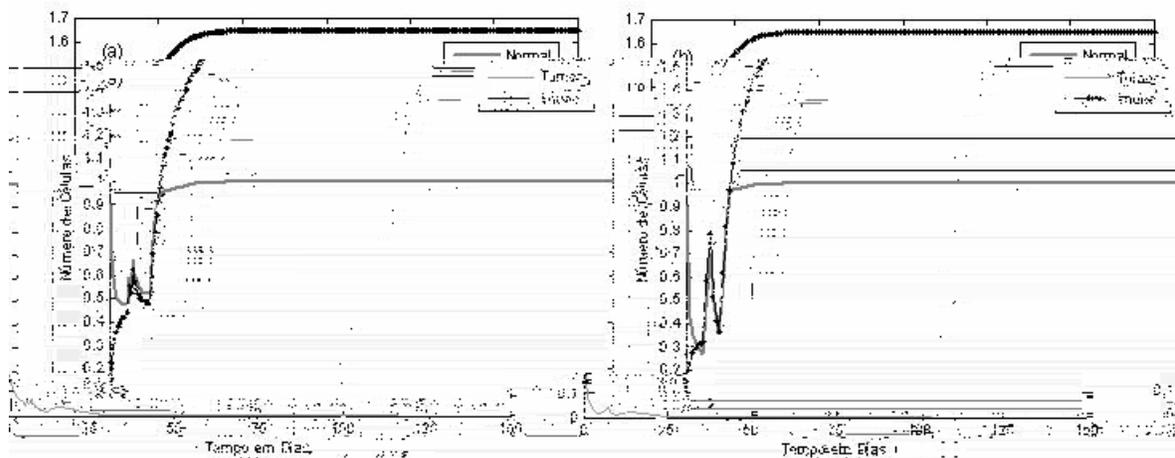
**Quadro 12** - Protocolo 04 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10Gy$ ).

Pelos resultados do Quadro 12, o hiperfracionamento é o protocolo de tratamento mais indicado para este caso, pois com uma redução na dose total apresentou resultados

mais satisfatórios do que as outras técnicas de fracionamento, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 un.) com uma significativa redução na fração de morte celular ( $FN$ ), no tempo de tratamento e no tempo de eliminação do tumor.

Analisando os resultados obtidos no Quadro 6 com os do Quadro 12, verificamos que com a redução da dose total o melhor protocolo de fracionamento passou a ser o hiperfracionamento e não mais o fracionamento acelerado, pois obtemos uma redução significativa na fração de morte celular de 0,12 para 0,10; no tempo de eliminação do tumor de 44 dias para 32 dias e no tempo de tratamento de 25 dias para 12 dias, respectivamente. Logo, o hiperfracionamento causa danos menores aos pacientes expostos a este tipo de tratamento.

Na Figura 33 (a) podemos ver a dinâmica do sistema aplicando o hiperfracionamento e na figura 33 (b) apresentamos em comparação o hipofracionamento, o qual apresenta a fração de morte celular abaixo dos níveis exigidos.



**Figura 33** - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 04. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (24 frações de 1,25 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações). (b) Trajetórias temporais do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (10 frações de 3,00 Gy).

**6.2.2.5 Protocolo 05: Câncer de Pulmão ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).**

Para o Protocolo 05 foram realizadas novas simulações, considerando uma redução de 25% na dose total, com  $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$  e reduzindo o período de tratamento.

Os resultados das simulações podem ser vistos no Quadro 13.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	42 dias	15 frações de 1,50 Gy	15 dias	22,50	0,22	0,40
Hiperfracionamento	36 dias	20 frações de 1,12 Gy	10 dias	22,50	0,17	0,31
Acelerado	34 dias	24 frações de 0,93 Gy	08 dias	22,50	0,12	0,23
Hiperfr. Acelerado	39 dias	24 frações de 0,93 Gy	12 dias	22,50	0,14	0,26
Hipofracionamento*	—	08 frações de 2,82 Gy	08 dias	22,50	0,41	0,66

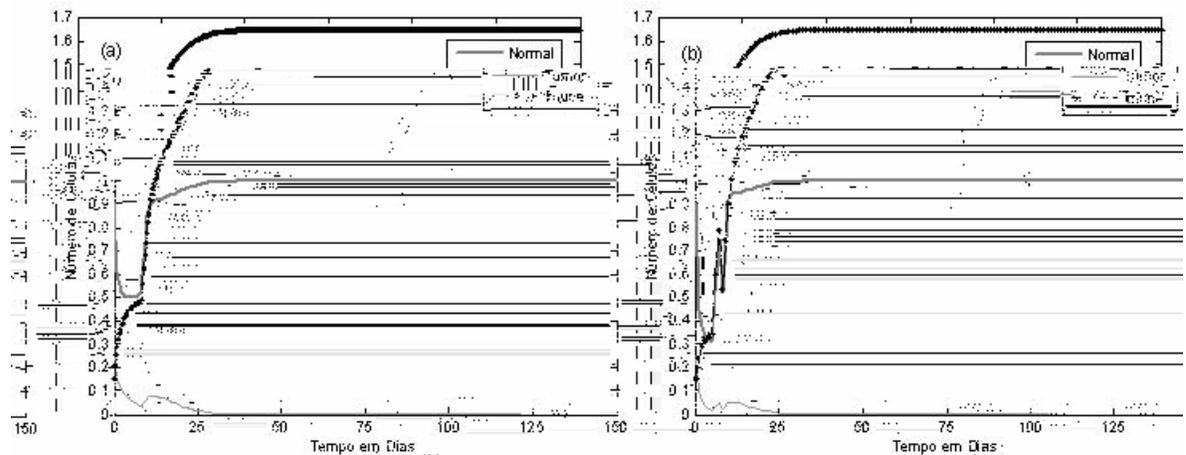
\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis de sobrevivência.

**Quadro 13** - Protocolo 05 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ).

De acordo com os resultados apresentados no Quadro 13, o protocolo de tratamento mais indicado para este caso é o fracionamento acelerado, pois com uma redução na dose total apresentou resultados mais satisfatórios do que as outras técnicas de fracionamento, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 un.) com uma significativa redução na fração de morte celular (FN) e no tempo tratamento.

Analisando os resultados obtidos no Quadro 7 e Quadro 13, verificamos que com a redução da dose total o melhor protocolo de fracionamento é o fracionamento acelerado, pois obtemos uma redução significativa na fração de morte celular de 0,15 para 0,12 e uma redução no tempo de tratamento, que passou de 10 para 08 dias, respectivamente. Logo, uma redução na dose pode resultar em uma economia de recursos e em uma redução nos danos causados pelas radiações ionizantes.

Na Figura 34 (a) podemos ver a dinâmica do sistema aplicando o fracionamento acelerado e na Figura 34 (b) apresentamos em comparação o hipofracionamento, o qual apresenta a fração de morte celular abaixo dos níveis exigidos.



**Figura 34** - Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 05. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (24 frações de 0,93 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hipofracionamento (8 frações de 2,82 Gy).

**6.2.2.6 Protocolo 06: Câncer de Próstata ( $\alpha/\beta = 3Gy$ ).**

Para o Protocolo 05 foram realizadas novas simulações, considerando uma redução de 25% na dose total, com  $\alpha/\beta = 3Gy$  e também no período de tratamento.

Os resultados das simulações podem ser vistos no Quadro 14.

Tipo de Fracionamento	Tempo de Eliminação do tumor	Dose/fração	Tempo de Tratamento	Dose Total (Gy)	FN	FT
Convencional	66 dias	30 frações de 1,65 Gy	30 dias	49,50	0,10	0,20
Hiperfracionamento	54 dias	40 frações de 1,23 Gy	20 dias	49,50	0,07	0,14
Acelerado	42 dias	45 frações de 1,10 Gy	15 dias	49,50	0,06	0,12
Hiperfr. Acelerado	58 dias	44 frações de 1,12 Gy	22 dias	49,50	0,06	0,13
Hipofracionamento	38 dias	15 frações de 3,30 Gy	15 dias	49,50	0,26	0,46

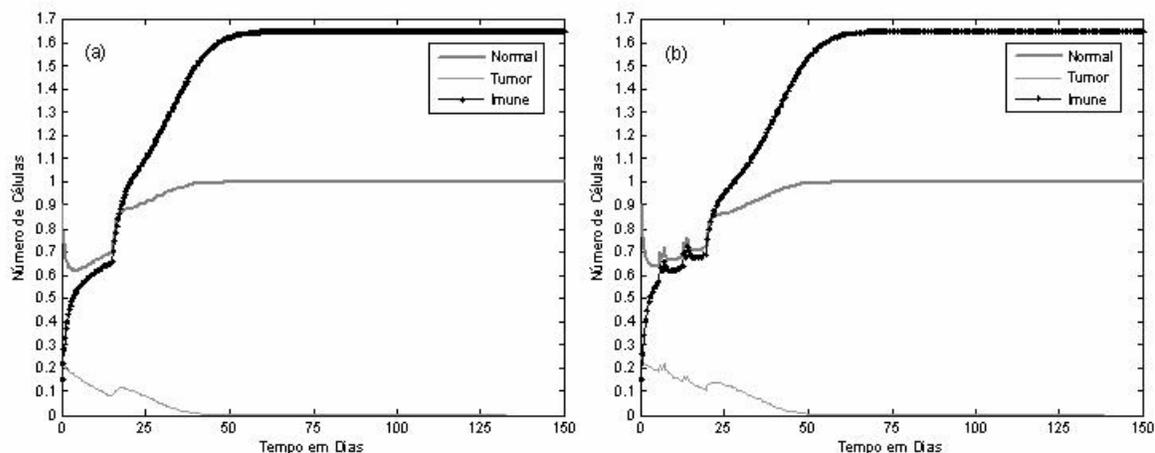
\* A população de células normais ficou abaixo dos níveis de sobrevivência.

**Quadro 14** - Protocolo 06 - Redução de 25% da Dose Total ( $\alpha/\beta = 3Gy$ ).

De acordo com os resultados obtidos no Quadro 14, verificamos que com uma redução significativa da dose o fracionamento acelerado, apresentou resultados mais satisfatórios do que as outras técnicas de tratamento, visto que o número de células normais manteve-se dentro dos níveis aceitáveis (0,44 un.) com uma significativa redução no período de tratamento e no tempo de eliminação do tumor.

Pelos resultados obtidos nos Quadros 8 e Quadro 14 verificamos que com a redução da dose total o melhor protocolo de fracionamento é o fracionamento acelerado, pois obtemos uma redução significativa no tempo de tratamento de 25 para 15 dias e no tempo de eliminação do tumor que passou de 51 para 42 dias, respectivamente. O que mostra que com uma significativa redução da dose total podemos diminuir as complicações finais aos pacientes devido às radiações ionizantes e conseqüentemente ter uma redução nos custos com o tratamento.

Na Figura 35 (a) apresentamos a dinâmica do sistema com aplicação do fracionamento acelerado e na Figura 35 (b) podemos ver a dinâmica do sistema de crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento, o qual apresenta uma fração de morte celular de 0,07 por dose aplicada, num período de tratamento de 20 dias.



**Figura 35** – Simulações com redução de 25% da dose total: Protocolo 06. (a) Gráfico do crescimento de tumores aplicando o fracionamento acelerado (45 frações de 1,10 Gy com intervalo de 8 horas entre as frações). (b) Trajetórias do sistema de crescimento de tumores aplicando o hiperfracionamento (40 frações de 1,23 Gy com intervalo de 12 horas entre as frações).

### **6.2.3 Comparação dos Protocolos Padrões com os Protocolos com Redução de 25 % da Dose Total**

Desde o aumento no interesse sobre o índice  $\alpha/\beta$  para os tumores em geral, diversos estudos foram realizados com a intenção de demonstrar a viabilidade das diversas modalidades de fracionamento e muito tem se discutido acerca do esquema ideal de fracionamento. Podemos verificar que a maioria dos resultados até aqui publicados não possui tempo de seguimento longo o suficiente para uma adequada avaliação da eficácia dos fracionamentos.

Segundo Moonen e Bartelink (1994) um moderno programa de fracionamento convencional para o tratamento curativo de tumores consiste em doses fracionárias de 1,80 a 2,00 Gy dado uma vez diariamente cinco vezes na semana para uma dose total de 30,00 a 70,00 Gy que depende do tipo de tumor que está sendo tratado e dos tecidos normais críticos dentro do volume de objetivo. Um número quase infinito de alterações de tal programa convencional é possível. Em qualquer situação dada, deve-se ter uma combinação ótima de dose total, dose por fração, taxa de dose, o intervalo de tempo entre o tempo das frações e dos tratamentos globais que oferecem a probabilidade mais alta de controle do tumor com a probabilidade mais baixa de dano de tecido normal. A escolha do programa de fracionamento ótimo exige conhecimento das características biológicas de ambos os tecidos tumorais e normais, como radiosensibilidade intrínseca, sub letal e danos potencialmente letais de tempo de reparo, atividade proliferativa durante o tratamento metabólico e micro-condições ambientais. Recentemente, foi dada muita ênfase ao desenvolvimento de ensaios para medir características biológicas individuais e do hospedeiro relacionado em pacientes de ordem para seletos programas de tratamentos mais apropriados. Embora resultados preliminares dos estudos prospectivos clínicos testam o valor de alguns destes ensaios anunciados, por exemplo, a medida do potencial do tumor dobrando o tempo e a radiosensibilidade intrínseca, são encorajadores, porém, nenhuma declaração definitiva em sua utilidade clínica pode ainda ser feita. A falta, até agora, de medidas efetivas e relevantes das propriedades biológicas e individuais do tumor complicam a validação do programa de fracionamento não convencional.

Levando em consideração as preposições feitas por Moonen e Bartelink (1994) sobre novas modalidades de fracionamento, onde este enfatiza o uso de regimes não convencional, ou seja, o hipofracionamento e o fracionamento acelerado, chegam a resultados satisfatórios, pois a partir das simulações feitas verificamos que para os protocolos padrões de fracionamento a modalidade de fracionamento acelerado foi o que melhor se adaptou ao modelo linear quadrático (LQ). Com o fracionamento acelerado, conseguimos ter uma redução significativa na fração de morte celular das células normais, bem como uma redução no tempo de tratamento global. O fracionamento acelerado, portanto, parece ser uma opção terapêutica importante para estes casos de tumores, tendo em vista a possibilidade de melhora do índice terapêutico com uma alteração na dose diária de radioterapia.

Entretanto, para verificar até que ponto estes protocolos são ótimos, optamos por fazer uma redução de 25 % da dose total e em alguns casos uma redução significativa no tempo de tratamento do tumor. Novas simulações foram realizadas e verificamos que com uma redução da dose total o tumor foi controlado, e ainda, podemos ter um ganho terapêutico, pois reduzindo a dose total e o tempo de tratamento, regimes fracionados continuaram tendo os melhores resultados, porém o tempo de cura é mais rápido, diminuindo as complicações finais aos pacientes.

Os resultados dos protocolos que melhor se ajustaram encontram-se no Quadro 15.

Portanto, segundo os resultados obtidos, as estratégias de hipofracionamento e fracionamento acelerado são as que oferecem a mais promissora relação terapêutica para melhorar o controle de tumor e suas complicações finais.

<b>Protocolo</b>	<b>01</b>	<b>02</b>	<b>03</b>	<b>04</b>	<b>05</b>	<b>06</b>
<b>Tipo de Câncer</b>	Cabeça e Pescoço	Mama	Melanoma Ocular	Pele	Pulmão	Próstata
<b>Tipo de Fracionamento</b>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>
<b>Tempo de Tratamento</b>	12 dias	20 dias	07 dias	20 dias	10 dias	25 dias
<b>Tempo de Cura</b>	32 dias	30 dias	32 dias	37 dias	29 dias	51 dias
<b>Dose Total (Gy)</b>	30,00	60,00	20,00	40,00	30,00	66,00
<b>FN</b>	0,13	0,15	0,14	0,10	0,15	0,04
<b>Fracionamento Redução de 25% da Dose Total</b>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Hipofracionamento</i>	<i>Acelerado</i>	<i>Acelerado</i>
<b>Tempo de Tratamento</b>	08 dias	15 dias	05 dias	12 dias	08 dias	15 dias
<b>Tempo de Cura</b>	30 dias	28 dias	34 dias	32 dias	34 dias	43 dias
<b>Dose Total (Gy)</b>	22,50	45,00	15,00	30,00	22,50	49,50
<b>FN</b>	0,13	0,15	0,15	0,10	0,12	0,06

**Quadro 15** - Comparação dos melhores protocolos de tratamento padrões com os protocolos com redução de 25% da Dose Total.

# Capítulo 7

## Conclusões e Perspectivas Futuras

A modelagem matemática realizada no presente estudo pode ser considerada como uma ferramenta útil, que tem o potencial para melhorar a qualidade do planejamento e tratamento do câncer, seja na economia de recursos ou na redução do tempo total de tratamento.

Neste trabalho apresentamos um modelo matemático do crescimento de tumores baseado na existência de células tumorais ( $T$ ), normais ( $N$ ) e imunológicas ( $I$ ). A solução numérica do sistema de crescimento de tumores e tratamento por radioterapia é baseado no método de diferenças finitas (MDF) e no Método de Euler, visto que a variável tempo pode ser mais facilmente manipulada em função da relação entre o período de crescimento  $t_c$  e o período de tratamento  $t_t$ .

O objetivo principal é a eliminação do tumor, preservando ao máximo as células normais, ou seja, minimizar as complicações tardias para os tecidos normais e manter a população de células normais acima dos níveis mínimos de sobrevivência. Logo, foram determinados os pontos de equilíbrio do sistema, os quais se encontram em três grupos: livre de tumor, morto e coexistindo. Do ponto de vista clínico, o objetivo de qualquer tipo de tratamento é a eliminação do tumor, logo o ponto de equilíbrio livre de tumor é o que melhor se adapta, pois neste caso a população de células tumorais é totalmente eliminada do organismo.

A presença de células tumorais estimula a resposta imunológica que pode resultar na morte de células de tumor ou na inatividade das células imunológicas, dependendo da agressividade do tumor que pode ser expresso pela escala de Gleason. Se a agressividade do tumor é baixa ( $G < 4$ ) o próprio sistema imunológico do paciente será capaz de eliminar o tumor, desde que o mesmo não esteja muito comprometido. Entretanto, se a agressividade do tumor é alta ( $G < 6$ ), apenas a aplicação de radioterapia

não é capaz de controlar o câncer, é necessário à combinação de outros tratamentos, como a quimioterapia, por exemplo.

O modelo de crescimento do tumor foi acoplado a um modelo de base radiobiológica para a aplicação da radioterapia como tratamento do tumor, conhecido como modelo linear quadrático (LQ). Esse modelo assume a existência de dois componentes fundamentais para esta explicação: um linear ( $\alpha$ ), proporcional a dose utilizada e outro quadrático ( $\beta$ ), proporcional ao quadrado dessa dose. O conhecimento destes dois fatores e a inclusão dos mesmos em equações relacionadas à curva de sobrevivência celular, levou à conclusão que as contribuições linear e quadrática para a morte celular são iguais a uma dose caracterizada pelo índice  $\alpha/\beta$ .

Esta estratégia de acoplamento entre dois modelos distintos para o crescimento do tumor e para a radioterapia permitiu avaliar o efeito de diferentes protocolos de tratamento sobre a evolução do tumor, podendo-se obter um protocolo menos agressivo ao paciente, que permita a cura em menor tempo e com dose total de radiação menor.

Para realizar as simulações foi elaborado um programa no software matemático Matlab, baseado no método de diferenças finitas (MDF) e no Método de Euler. Também foi utilizado o método de Runge Kutta de 4ª ordem para testar a convergência do sistema. Contudo, podemos verificar a veracidade dos protocolos padrões aqui citados e testar novos protocolos com uma redução na dose total de radioterapia aplicada, para que no final do tratamento os danos causados aos pacientes expostos ao tratamento sejam menores.

O modelo foi aplicado para o estudo de tratamentos de tumores de tecidos de resposta precoce e tardia. Foram realizadas as simulações de todos os protocolos estabelecidos no Quadro 1, levando em considerações o tipo de fracionamento, a dose por fração, o tempo de tratamento, a dose total, o tempo de eliminação do tumor e, também, a fração de células normais mortas por dose aplicada ( $FN$ ) e a fração de células tumorais mortas por dose aplicada ( $FT$ ).

Os resultados mostraram que as estratégias de hiperfracionamento e fracionamento acelerado oferecem a mais promissora relação terapêutica para melhorar o controle de tumor e suas complicações finais. Também foram investigados os impactos de uma possível redução na dose total do tratamento sobre a sua efetividade. Os resultados

apontaram que com uma redução da dose total o tumor foi controlado, e ainda, podemos ter um ganho terapêutico, pois reduzindo a dose total regimes fracionados continuaram tendo os melhores resultados, seja na economia de recursos ou na redução do tempo total de tratamento, o que leva a diminuição das complicações finais aos pacientes e uma redução na fila de espera para o início do tratamento.

Ressaltamos também a importância da precisa avaliação da equivalência biológica entre o fracionamento convencional e os esquemas alternativos, aqui citados, a fim de se evitar super dosagem nos órgãos adjacentes ou doses insuficientes no volume tumoral.

De acordo com os resultados obtidos com relação ao controle ótimo, mostramos que é possível transferir um sistema não lineares que apresenta um regime com câncer, para um regime desejado, no nosso caso, um ponto de equilíbrio estável livre de tumor, segundo a teoria do controle ótimo linear *feedback*, transferindo o sistema não linear do estado inicial ao estado final, minimizando os desvios das trajetórias.

Deve-se tomar um cuidado especial na escolha dos coeficientes de ponderação  $Q$  e  $R$ , pois eles podem influenciar na convergência do sistema, que pode ser mais lenta ou mais rápida, ou até resultar em valores abaixo do ponto de equilíbrio para a população de células tumorais, o que do ponto de vista biológico, e também se tratando de crescimento de populações seria contraditório.

As simulações computacionais mostraram que a metodologia proposta por Rafikov e Balthazar (2004), aplicada para o controle linear de sistemas não lineares permitem estabilizá-los na trajetória desejada, visto que os resultados alcançados foram satisfatórios para este tipo de problema.

Um desafio futuro é o desenvolvimento de ensaios clinicamente aplicáveis. Isto nos forneceria informações sobre as características biológicas do tumor e dos tecidos normais, como radiosensibilidade intrínseca, dano de reparo sub letal e tempo de duplicação do tumor ( $T_{pot}$ ), atividade proliferativa durante o tratamento de micro condições ambientais. O conhecimento destes parâmetros nos habilitaria para projetar programas ótimos de fracionamento para pacientes individuais.

Do ponto de vista da modelagem matemática as perspectivas futuras são de inclusão de outros fatores biológicos, como repopulação, redistribuição e reparo no modelo de crescimento do tumor. Isso nos levaria a condição de buscar a simulação dos

diversos protocolos de tratamento conhecidos, bem como encontrar os protocolos mais indicados para cada tipo de tumor.

Finalizando, é importante salientar que a inclusão de tais fatores no modelo de crescimento do tumor pode eliminar a necessidade de realização de correções no modelo linear quadrático LQ. Isso levaria à possibilidade de se realizar uma comparação direta entre os protocolos de tratamento obtidos do modelo com aqueles efetivamente utilizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, B.D.O.; MOOR, J.B. ***Optimal Control: Linear Quadratic Methods.*** Prentice-Hall, NY, 1990.

ARAUJO, R.P.; Mc ELWAIN, D.L.S. A history of the study of solid tumor growth: the contribution of mathematical modeling. **Bull. of Math. Biol.** Vol. 66, pp. 1039-1091, 2004.

BELLMAN, R. ***Dynamic Programming.*** Princeton, New Jersey, 1957.

BRENNER, D.J. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** Vol. 48, No. 2, pp. 315-6, 2000.

BRENNER, D.J.; HALL E J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** Vol. No. 5; pp.1095-101, 1999.

BEWLEY, T.R. Linear control and estimation of nonlinear chaotic convection: Harnessing the butterfly effect. **Physics of Fluids.** Vol. 11, No. 5, pp. 1169-1186; 1999.

CHEN, G. On some controllability conditions for chaotic dynamics control. **Chaos Solit. Fract.** Vol. 8, pp. 1461-1470; 1997.

CLARK J.C.; McGEE R. F. **Enfermagem Oncologica, um currículo básico.** 2<sup>a</sup>. Edição. Editora Artes Médicas, Porto Alegre – RS – Brasil, 1997.

COSTA, M. I. B.; BASSANEZI, R. C.; BOLDRINI, J. L. Optimal Chemical Control of Populations Developing Drug Resistance. **J. Math. Applied en Medicine and Biology.** OXFORD UNIV. PRESS, Vol. 9, pp. 215 – 226, 1992.

COSTA, M. I. B. BOLDRINI, J. L.; BASSANEZI, R. C.; Optimal Chemotherapy: A Case Study With Drug Resistance; Saturation Effect and Toxicity. **IMA J. Math. Applied in Medicine and Biology.** Oxford – Inglaterra: Vol. 11, n. 1, pp. 45 – 59, 1994.

CURY F.L.B; SOUHAMI L. Hipofracionamento no câncer de próstata. **Revista Brasileira de Cancerologia.** Vol. 50, No. 3, pp. 239-249, 2004.

FOWLER, J.F.; CHAPPELL, R.; RITTER, M. Is alpha/beta for prostate tumour really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol.50, No. 4, pp. 1021-31, 2001.

FOWLER, J.F. ; RITTER, Mark A.; CHAPPELL, Rick J.; BRENNER, David J. What Hypofractionated Protocols Should Be Tested For Prostate Cancer? *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, Nº 4, pp 1093-1104, 2003.

FOWLER, J.F. Development of radiobiology for oncology – a personal review. *Phys. Med. Bio.* Vol 51, pp R263 – R286, 2006.

FRANKS, L. M.; TEICH, N. *Introdução à biologia celular e molecular do câncer*. São Paulo, Roca, 1990.

FREEMAN, R.; KOKOTOVIC, P. Inverse optimality in robust stabilization. *SIAM J. Contr. Optimiz.* Vol. 34 , pp. 1365-1391, 1996.

GUERRERO M. Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*. Vol. 48, pp. 3307-3326, 2003.

HALL E.J.; D. Phil.; D.Sc., F.A.C.R. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott-Raven Publishers, 4th EdiTd (s )8(2(o)1(l)-20-1(o)8TJ)the 62(D)2(e)-4pdio. Lipadme2hu cs&95( )-2.0 e sr..48

OGATA, Katsuhiko. **Engenharia de Controle Moderno**. 4ª. Edição. Editora Prentice-Hall, São Paulo. 2003.

OTAKE, A. H.; CHANMAS, R.; ZATZ, R. *Câncer: novos alvos para tratamento*. **Ciência Hoje**. Vol. 38, p. 28-33. 2006.

PILLIS, L.G.DE; RADUNSKAYA, A. The Dynamics of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study. **Mathematical and Computer Modelling**. Vol. 37, pp. 1221-1244; 2003.

RAFIKOV, M.; BALTHAZAR, J. M. Síntese do controle ótimo linear feedback para sistemas que exibem caos. In: CONGRESSO TEMÁTICO DE DINÂMICA, CONTROLE E SUAS APLICAÇÕES, 3, 2004, Ilha Solteira. Anais. Ilha Solteira: SBMAC, 2004. 619-633.

SACHS, R.K.; HLATKY, L.R.; HAHNFELDT, P. Simple ODE Models of Tumor Growth and Anti-Angiogenic or Radiation Treatment. **Mathematical and Computer Modelling**. Vol. 33, pp. 1297-1305; 2001.

SANHS, R. K.; BRENNER, D. J. The mechanistic basis of the LQ formalism. **Med. Phys.** Vol. 25, pp. 2071-2073; 1998.

SAUTE, Gabriela Sousa. . **Modelagem Matemática da Dinâmica e Controle do Crescimento de Tumores**. Ijuí. UNIJUI, 2006, Dissertação de Mestrado, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2006.

SILVEIRA, J. C.; RAFIKOV, M.; FELDMANN, G.; STIEGELMEIER, E. W. Controle Ótimo Linear para o Modelo do Crescimento de Tumores. In: CONGRESSO TEMÁTICO DE DINÂMICA, CONTROLE E SUAS APLICAÇÕES, 5, 2006, Guaratinguetá, SP, Brasil. Anais. Guaratinguetá: SBMAC, 2006.

WEINBERG, R. **Uma célula regenerada: como o câncer começa**. Rio de Janeiro, Rocco, 2000.

XIANGKUI, Mu; LÖFROTH, Per-Olov; MIKAEL, K.; ZACKRISSON, Björn. The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem. **Radiotherapy and Oncology**, vol. 68, pp. 181-187; 2003.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)