

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

BRUNA DE OLIVEIRA RIBEIRO

**BIORREATORES: SOBREVIDA EM UM MODELO CELULAR COM
AÇÃO DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS**

DISSERTAÇÃO

PONTA GROSSA

2021

BRUNA DE OLIVEIRA RIBEIRO

**BIORREACTORES: SOBREVIDA EM UM MODELO CELULAR COM AÇÃO DE
AGENTES QUIMIOTERÁPICOS**

**Bioreactors: survival in a cellular model with the action of chemotherapy
agents**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Engenharia Química,
do Departamento de Engenharia Química, da
Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Kelly Cristiane Iarosz

**PONTA GROSSA
2021**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Câmpus Ponta Grossa



BRUNA DE OLIVEIRA RIBEIRO

**BIORREATORES: SOBREVIDA EM UM MODELO CELULAR COM AÇÃO DE AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre Em Engenharia Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Desenvolvimento De Processos.

Data de aprovação: 16 de Abril de 2020

Prof.a Kelly Cristiane Iarosz, Doutorado - Faculdade de Telêmaco Borba (Fateb)

Prof Rodrigo Lima, Doutorado - Faculdade de Telêmaco Borba (Fateb)

Prof.a Simone Delezuk Inglez, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 17/04/2021.

RESUMO

Tumores são massas de células anormais que podem crescer incontrolavelmente. Neste estudo tem-se um modelo de proliferação celular considerado como um reator biológico, com populações de células tumorais, células saudáveis hospedeiras, células imunológicas efectoras e com o tratamento quimioterápico. O modelo exhibe aperiodicidade, para determinados parâmetros, o que reduz, a ação do quimioterápico junto com o sistema de defesa do organismo. O principal objetivo, é apresentar que o tratamento quimioterápico pulsado com controle, se comparado com o tratamento pulsado convencional, se mostra mais eficaz e aumenta a sobrevivência do indivíduo em tratamento. Além disso, com a escolha do protocolo ideal, existe a possibilidade de remissão parcial/total de tumores.

Palavras-chave: Tumor. Biorreatores. Sobrevivência.

ABSTRACT

Tumors are abnormal cells clusters that can grow uncontrollably. In this study, we have a cells proliferation model considered as a biological reactor, with populations of tumor cells, health host cells, effector immune cells and chemotherapy treatment. The model exhibits aperiodicity, for certain parameters, which reduces the chemotherapeutic action along with the body's defense system. This factor induces a reduction in healthy cell populations. The main objective is to show that pulsed chemotherapy with control, when compared to conventional pulsed treatment, is more effective and increases the survival of the individual being treated. In addition, with the choice of the ideal protocol, there is the possibility of partial/total remission of tumors.

Keywords: Tumor. Bioreactors. Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Soldado canadense com queimaduras causadas pelo gás mostarda em 1916	13
Figura 2 – Os cientistas George Hitchings e Gertrude Elion em 1988	14
Figura 3 – Planta <i>Vinca rosea</i>	16
Figura 4 – Fórmula estrutural do clorambucil	27
Figura 5 – Esquema representativo do modelo	32
Figura 6 – Evolução temporal em dias do conjunto de equações (5-8) que representam infusão de agentes quimioterápicos (a) $\phi = 0$ e células $c_C(t)$ (linha azul), $c_S(t)$ (linha vermelha), $c_I(t)$ (linha preta) para (a) $r_3 = 1,29$ e (b) $r_3 = 1,6$	37
Figura 7 – Evolução temporal de células tumorais, células saudáveis e células do sistema imune submetidas a ação de agentes quimioterápicos $\phi = 50$. Protocolo 5x23 com $r_3 = 1,29$. Em (a), (c) e (e) protocolo pulsado e em (b), (d) e (f) protocolo pulsado com controle. Nos casos de (c) e (e) $\zeta = 0,2$ e em (d) e (f) $\zeta = 0,5$	38
Figura 8 – Espaço de parâmetros de $\zeta \times \phi$ do protocolo 5x23. Em (a) o protocolo é pulsado e em (b) é pulsado com controle dependendo de $c(t)$	40
Figura 9 – Em (a) representa-se a função de ϕ dependente dos protocolos para diferentes valores de ζ . Em (b) apresenta-se a função do tempo dependendo dos protocolos para diferentes valores de ζ e em (c) a função da porcentagem de curados dependendo dos protocolos para diferentes ζ	41

LISTA DE SIGLAS

ABVD	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vimblastina e decarbazina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxildaunorrubicina), vincristina (Oncovin) e prednisona
EFC	Epirrubicina, fluorouracila e cisplatina
FAM	5-fluorouracila, doxorrucina (Adriamicina) e mitomicina C
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRINOX	Ácido folínico, fluorouracila, irinotecano e oxaliplatina
HEXA-CAF	Hexametilmelamina, ciclofosfamida, metotrexato (Ametopterina) e 5 fluorouracila
M-VAC	Metotrexato, vimblastina, doxorrubicina (Adriamicina) e cisplatina
MOPP	Mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazina e prednisona
PCV	Procarbazina, lomustina (Citostal) e vincristina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 CONCEITOS	10
2.1 CÉLULAS E TUMORES	10
2.2 QUIMIOTERAPIA	10
2.2.1 Histórico	11
2.2.2 Protocolos Quimioterápicos	24
3 METODOLOGIA	27
3.1 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS	27
3.1.1 Modelo Predador-presa (Lotka-Volterra)	27
3.1.2 Modelo de Crescimento de Tumores	28
3.1.3 Rotinas Computacionais	29
4 MODELO MATEMÁTICO COM QUIMIOTERAPIA E CONTROLE	30
4.1 ADIMENSIONALIZAÇÃO DO MODELO	31
4.2 PARÂMETROS	33
5 RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES	35
5.1 TRATAMENTO COM APLICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PULSADA	35
5.2 TRATAMENTO PULSADO COM CONTROLE	37
6 CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A – Linha do tempo da quimioterapia	54
APÊNDICE B – Estrutura básica da rotina computacional	59

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças que acompanha o ser humano há milênios. Não há registro exato do primeiro paciente que foi acometido, mas grandes povos da antiguidade, como os egípcios e persas, já relataram descrições de tumores malignos (RIBEIRO, 2021) Importantes registros sobre o conjunto de doenças foram encontrados nos chamados Papiro de Edwin Smith¹, que foi escrito aproximadamente no ano 3000 d.C. (HAJDU, 2011). O documento tem grande importância na medicina e retrata, além de muitos outros casos médicos, um caso de tumor de mama que segundo o autor, era uma doença grave e sem tratamento (BREASTED, 1930). Em um outro documento intitulado Papiro Ebers², escrito por volta de 1500 d.C., possui descrições de um tumor de tecido mole, um tumor de tecido adiposo e de possíveis cânceres de pele, útero, estômago e reto (HAJDU, 2011).

Na Grécia antiga, Hipócrates (460-375 d.C.) descreveu que o crescimento de tumores ocorria principalmente em adultos e que seu crescimento lembrava o movimento de um caranguejo. Ele também detectou cânceres de pele, boca, mama e estômago e deixou como recomendação para tratamento que os tumores que não podem ser curados por remédio são curados por ferro (faca), aqueles que não podem ser curados por ferro são curados pelo fogo (cauterização) e aqueles que não são curados pelo fogo são incuráveis (HAJDU, 2004).

Desde a época de Hipócrates até o século XVII, a causa do câncer era descrita como um desequilíbrio dos fluidos corporais, sendo que, a partir do século XV, houve a descoberta do sistema linfático, fazendo com que o câncer fosse relacionado ao desequilíbrio da linfa no organismo. Apenas no século XVIII o câncer passou a ser visto como uma doença, graças ao desenvolvimento do estudo da anatomia humana e dos conhecimentos sobre as células (TEIXEIRA, 2007).

Atualmente, encontra-se na literatura e em aplicações muitas formas de tratamentos, sendo a mais utilizada a inserção de fármacos medicamentosos denominados “quimioterápicos”, administrados em intervalos regulares que variam conforme a necessidade do paciente. É considerado um tratamento sistêmico, onde

¹ É possível visualizar a imagem do Papiro de Edwin Smith no endereço https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edwin_Smith_Papyrus_v2.jpg?uselang=pt-br (DAHL, 2007).

² É possível visualizar a imagem do Papiro Ebers no endereço https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PEbers_c41-bc.jpg (SCHÜTZE, 2012).

os medicamentos se espalham pelo corpo e são letais às células cancerígenas, e muitas vezes às células normais (SIEGEL, 2015). Acompanhando a evolução científica, os modelos matemáticos são alternativas crescentes para simulações de sistemas complexos e de competição. O comportamento dinâmico da competição entre células é apresentado neste trabalho e o grande ponto chave é a inserção do termo de quimioterapia nas equações afim de minimizar os efeitos da ação cancerígena.

Neste trabalho de dissertação, estudou-se um modelo matemático que considera a interação entre células saudáveis, células cancerígenas, células do sistema imunológico e quimioterapia. Para esse estudo partiu-se do modelo de Itiki (ITIK,2010) e Lopez (LOPEZ, 2014), o grande diferencial em relação a estes modelos é a inserção da equação que representa a quimioterapia. Para que o modelo seja aplicado a diversos casos, realizou-se a adimensionalização e considerou-se alguns protocolos de aplicação de quimioterápicos.

Este trabalho está distribuído em capítulos. No capítulo 2 tem-se a apresentação dos conceitos e histórico dos quimioterápicos. No capítulo 3 encontra-se a metodologia aplicada ao modelo. Nos capítulos 4 e 5 apresentam-se o modelo e os resultados das simulações e, por último, no Capítulo 6 encontram-se as conclusões.

2 CONCEITOS

Este capítulo aborda de forma geral a relação entre as células do corpo humano e a formação de tumores, e como funciona o tratamento quimioterápico. Também descreve o surgimento da quimioterapia e como ela evoluiu ao longo do tempo.

2.1 CÉLULAS E TUMORES

Célula é a menor unidade básica que compõe todos os seres vivos conhecidos. O corpo humano é formado por trilhões de células que são responsáveis por vários processos vitais como retirada de nutrientes do alimento, produção de energia, entre outros (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021). Dessa forma, o corpo humano pode ser considerado um reator biológico, pois nele ocorrem diversas reações biológicas e químicas, que envolvem por exemplo as células e todo seu conteúdo, como proteínas, enzimas e o DNA, e que dependem de parâmetros como a temperatura corporal e taxa de oxigênio (WANG, 2007).

A reprodução das células ocorre através da duplicação de seus conteúdos, seguido da divisão originando duas células filhas. Quando essa reprodução acontece de forma desordenada e descontrolado há a formação de tumores (IAROSZ, 2013). Encontra-se na literatura a expressão tumor que se traduz como crescimento anormal de células, e estes tumores podem ser benignos ou malignos, sendo que em geral os malignos são chamados de câncer (TROBIA, 2020). De forma geral os benignos têm seu crescimento de forma organizada e lenta e não invadem tecidos vizinhos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021).

2.2 QUIMIOTERAPIA

Um tratamento de quimioterapia consiste na inserção de agentes capazes de perturbar ou inibir a divisão de células, esse processo é utilizado em tratamentos para o conjunto de doenças conhecido como “câncer” (SILVA, 2019). O profissional

responsável por cuidar destes casos é o oncologista. Este, determina qual o melhor tipo de tratamento para cada tipo de câncer e paciente, sendo assim, o responsável por descrever qual será o medicamento ou a combinação de medicamentos que serão utilizados, assim como a dose, via de administração, frequência e duração do tratamento (SILVA, 2019).

A quimioterapia tornou-se uma valiosa opção de tratamento para tumores malignos por volta dos anos 60, juntamente com a cirurgia e radioterapia, que já consistiam no tratamento padrão (TEIXEIRA, 2007).

2.2.1 Histórico

Durante a Primeira Guerra Mundial, uma das mais perigosas armas utilizadas em batalha foi o gás mostarda, que possui esse nome devido a seu odor acre semelhante ao da mostarda. Sua fórmula é $C_4H_8Cl_2S$ e quando em contato com o corpo humano ele reage com a água dos tecidos através de uma reação de hidrólise, causando queimaduras graves na pele e nas mucosas do trato respiratório. Por se tratar de um gás incolor, os sintomas são sentidos horas depois da exposição, quando as vítimas já possuem lesões extensas (HOLLAND, 1998). O gás foi sintetizado no ano de 1860 por Frederick Gurhrie, através de uma reação entre etileno e SCl_2 e o próprio Frederick notou os efeitos tóxicos do gás em sua própria pele (ANDRADE, 2007).

O uso do gás mostarda foi proibido em 1925 pelo Protocolo de Genebra assim como o uso de outras armas químicas. Apesar da proibição, durante a Segunda Guerra Mundial alguns gases venenosos foram novamente (U.S. DEPARTMENT OF STATE, 2002). Em 1943 ocorreu um grande acidente no porto de Bari envolvendo o gás mostarda. O navio americano “*SS John Harvey*” estava ancorado no porto contendo um grande carregamento de gás mostarda, que após o bombardeio se espalhou pela cidade (SILVA, 2012).

Figura 1 – Soldado canadense com queimaduras causadas pelo gás mostarda em 1916



Fonte: Library and Archives Canada (2020)

Em 1919, pesquisadores da Universidade da Pennsylvania já haviam publicado trabalhos relatando alterações na medula óssea de vítimas do gás mostarda. Eles utilizaram amostras de autópsias de 75 soldados atingidos durante a Primeira Guerra Mundial pelo gás mostarda (KRUMBHAAR, 1919). Em 1943, os farmacologistas Alfred Gilman e Louis Goodman, da Universidade de Yale, iniciaram um estudo sobre os efeitos terapêuticos dos componentes químicos do gás mostarda. Em seus experimentos, observaram regressões em tumores linfoides de camundongos devido à mostarda nitrogenada e tendo esse resultado promissor convenceram o cirurgião Gustaf Lindskog a administrar mostarda nitrogenada em um paciente com linfoma não-Hodgkin. O paciente apresentou resultados positivos, assim como outros pacientes que também utilizaram desse composto. Os resultados desse estudo deram início a um grande suporte à síntese de compostos alquilantes relacionados (DEVITA, 2008).

Após constatação da relação entre o ácido fólico³ e a medula óssea⁴, feita por pesquisas durante a 2ª Guerra Mundial, o pesquisador Sidney Farber juntamente com outros pesquisadores na área médica e laboratórios químicos, desenvolveram vários

³ O ácido fólico é a versão sintética da vitamina B9, também conhecida como folato. Nosso corpo o utiliza para a síntese do DNA, formação de hemácias, crescimento de unhas e cabelo, desenvolvimento do sistema nervoso, entre outros (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021b).

⁴ O transplante de medula óssea pode ajudar o no tratamento de cerca de 80 doenças diferentes estágios e faixas etárias, e salvar muitas vidas. Informações sobre como se tornar um doador de medula óssea podem ser encontradas no site <http://redome.inca.gov.br/doador/importancia-de-ser-um-doador/> (REGISTRO NACIONAL DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA, 2021).

compostos análogos ao ácido fólico, como a aminopterina e a ametopterina, conhecidos hoje como metotrexato. Em 1948, Farber com os demais pesquisadores publicaram um resultado promissor de um estudo realizado com 5 crianças com leucemia que foram tratadas com um dos compostos sintéticos desenvolvidos por eles, o ácido 4-aminopteroilglutâmico (aminopterina), que possui a fórmula $C_{19}H_{20}N_8O_5$ (FARBER et al., 1948). A história de Farber é tão curiosa que se tornou parte do *Best Seller* “The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer” (MUKHERJEE, 2011).

No ano de 1951 o pesquisador George Hitchings e a pesquisadora Gertrude Elion publicaram trabalhos sobre o desenvolvimento de duas drogas, 6-tioguanina e 6-mercaptopurina, que mais tarde seriam utilizadas no tratamento da leucemia e de outras doenças, como herpes e gota, e utilizadas como imunossupressores em transplante de órgãos. Hitchings e Elion receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 1988. A Figura 2 mostra os dois cientistas. (DEVITA, 2008; ELION, 1954; HITCHINGS; ELION, 1954).

Figura 2 – Os cientistas George Hitchings e Gertrude Elion em 1988.



Fonte: Science History Institute (2017)

Outra pesquisa relacionada a 2ª Guerra buscava a produção em larga escala de produtos fermentados por indústrias farmacêuticas, para a produção de antibióticos, tendo como base o funcionamento da penicilina. O antibiótico actinomicina D, cuja fórmula é representada por $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, surgiu a partir dessa pesquisa e apresentou grandes propriedades antitumorais. Um estudo foi realizado em 1958 por Donald Pinkel com 13 crianças que possuíam tumores que não podiam

ser tratados com cirurgia, utilizando a administração intravenosa da actinomicina D, isoladamente ou em conjunto com a radioterapia, e apresentou um resultado promissor desse antitumoral (DEVITA, 2008; PINKEL, 1959).

Um grande passo no avanço da quimioterapia foi a utilização de mais de um agente quimioterápico para o tratamento de um único paciente. Também 1958, pesquisadores do *National Cancer Institute* demonstraram que a administração de vários quimioterápicos juntos em adultos e crianças com leucemia aguda, ocasionou a remissão da doença. Neste estudo, eles estabeleceram dois protocolos de tratamento: administração diária de metotrexato com 6-mercaptopurina, cujas fórmulas químicas são $C_{20}H_{20}N_8Na_2O_5$ e $C_5H_4N_4S$, respectivamente, e a administração de metotrexato a cada 3 dias, com a mesma dose total, mantendo a aplicação de 6-mercaptopurina diária. Essa pesquisa abriu espaço para um novo modelo de quimioterapia, na qual são cuidadosamente definidas as combinações de quimioterápicos, as dosagens e os protocolos, em busca da máxima eficácia e do mínimo de efeitos colaterais (FREI III, 1958).

Em 1960 um grupo de médicos desenvolveu a primeira quimioterapia eficaz para o tratamento de câncer de testículo, utilizando uma combinação dos quimioterápicos actinomicina D, clorambucil e metotrexato. Em seu estudo, os médicos trataram 36 pacientes que possuíam câncer de testículo em estado avançado com diferentes combinações dos três quimioterápicos citados. Foi observado redução dos tumores nos pacientes que já estavam com a doença em metástase, ou seja, já possuíam diversos tumores espalhados pelo corpo. A fórmula molecular do clorambucil é $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ (LI, 1960).

Na busca de novos quimioterápicos, pesquisadores obtiveram novos agentes oncológicos com efeitos antitumorais a partir da planta conhecida como *Vinca rosea*, que é mostrada pela Figura 3. O estudo publicado em 1963 relata que mais de 30 agentes alcaloides foram obtidos, e entre eles estão a vimblastina, vinleurosina, vincristina e a vinrosidina, cujas fórmulas moleculares são $C_{46}H_{58}N_4O_9$, $C_{46}H_{56}N_4O_9$, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}$ e $C_{46}H_{58}N_4O_9$ respectivamente. A vimblastina age bloqueando uma proteína essencial para a divisão das células cancerígenas e leva alguns tipos de leucemia e linfomas à remissão. Após a comprovada eficácia a partir de pesquisas, a

vimblastina e a vincristina foram aprovadas pela *Food and Drug Administration*⁵ (JOHNSON, 1963).

Figura 3 – Planta *Vinca rosea*



Fonte: Cordeiro (2021)

Em 1965 um grupo de pesquisadores liderado pelo médico Vincet DeVita desenvolveu uma nova combinação de quimioterápicos intitulada de MOPP⁶, que utiliza mecloretamina ($C_6H_{13}Cl_2N$), vincristina, procarbazina ($C_{12}H_{19}N_3O$) e prednisona ($C_{21}H_{26}O_5$) e pode curar até 50% dos pacientes com linfoma de Hodgkin avançado. Esta combinação pouco tempo depois já se tornou um tratamento padrão (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 2021; DEVITA, 2008).

Um estudo feito por pesquisadores do St. Jude Children's Research Hospital em 1967, mostrou que a adição de radiação ao sistema nervoso central e a utilização de terapia intratecal (injeção de quimioterapia no espaço com fluido entre as camadas de tecido que recobrem o cérebro e a medula espinhal) juntamente com a quimioterapia padrão causa remissões prolongadas e as primeiras curas de longo prazo para a leucemia linfocítica aguda. A pesquisa, publicada apenas em 1971, mostra que de 35 crianças com leucemia linfocítica aguda sem tratamento prévio, 30

⁵ A FDA é uma agência federal americana responsável por promover a saúde pública através da supervisão e controle da segurança alimentar, medicamentos, vacinas, entre outros fatores. Mais informações sobre a FDA estão no site <https://www.fda.gov> (UNITED STATES GOVERNMENT, 2021).

⁶ A letra "O" em MOPP se refere ao nome Oncovin, que é o nome comercial do sulfato de Vincristina.

atingiram remissão após esse tratamento e vinte crianças dessas trinta permaneceram em remissão completa contínua por 23 até 30 meses (AUR, 1971).

Em 1970, um grupo de pesquisadores concluiu que o uso de altas doses de metotrexato seguido de leucovorina ($C_{20}H_{23}N_7O_7$) pode diminuir a maioria dos tumores de cabeça e pescoço em cerca de cinquenta a 70% de seu tamanho, tornando possível a remoção do tumor cirurgicamente. A leucovorina tem o papel de proteger células saudáveis dos efeitos colaterais do uso do metotrexato. Os pesquisadores trataram 21 pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço em estágio avançado com infusões de 24 horas de metotrexato seguido de leucovorina, repetindo o processo em intervalos de quatro dias. 13 pacientes apresentaram uma redução de mais de 50% na massa do tumor, sendo que sete deles apresentaram redução de mais setenta e 5% (CAPIZZI, 1970).

Baseado em trabalhos anteriores, em 1973 pesquisadores desenvolveram um estudo sobre a administração do quimioterápico doxorrubicina ($C_{27}H_{29}NO_{11}$), um antibiótico antitumoral, em pacientes com carcinoma de mama e concluíram que o quimioterápico pode reduzir o tamanho dos tumores de mama em mulheres com a doença em fase avançada. Em 1974, a Food and Drug Administration aprovou o uso da doxorrubicina. Hoje esse quimioterápico é utilizado para tratar diversos tipos de cânceres, como linfoma de Hodgkin, leucemia, câncer de bexiga, mama, entre outros (COLE; TODD, 1974; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020).

Em 1975, pesquisadores liderados por Gianni Bonadonna, desenvolveram uma nova combinação de quimioterápicos para o tratamento de linfoma de Hodgkin mais eficiente que a MOPP. A nova combinação foi composta por doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina ($C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3^+$), vimblastina e dacarbazina ($C_6H_{10}N_6O$), denominada de ABVD, e além de causar menos efeitos colaterais durante o tratamento, promove a remissão em aproximadamente 70% dos pacientes com linfoma de Hodgkin em estágio avançado (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 2020; CANELLOS, 1992).

Uma nova combinação de quimioterápicos chamada CHOP foi desenvolvida em 1976 para o tratamento de linfoma não-Hodgkin e era formada por ciclofosfamida ($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$), doxorrubicina (hidroxildaunorrubicina), vincristina (Oncovin) e prednisona. Pesquisadores estudaram cerca 204 pacientes em tratamento com CHOP e observaram remissões em 71% desses pacientes e respostas gerais ao tratamento em 92% deles (MCKELVEY, 1976).

Em 1977, um estudo feito com 50 pacientes portadores de câncer testicular comprovou a grande eficiência do tratamento com a combinação dos quimioterápicos cis-diaminodicloroplatina (cisplatina), vimblastina e bleomicina, levando à remissão completa em 74% dos pacientes e remissão parcial em 26% dos pacientes. Já em 1978, a cisplatina foi aprovada pela Food and Drug Administration e permanece sendo um dos principais quimioterápicos utilizado no tratamento do câncer testicular. A cisplatina possui a fórmula molecular $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}^{+2}$ (EINHORN, 1977).

Também no ano de 1977, foi realizado um estudo no qual 59 mulheres com câncer de mama em estágio avançado foram tratadas com tamoxifeno ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}$), via oral, e 32% das pacientes tiveram remissão completa ou remissão parcial do câncer. Este medicamento bloqueia a atividade do estrogênio, que é o hormônio que causa o crescimento de alguns tumores de mama. Nos dias de hoje ele é usado como preventivo contra o câncer de mama (KIANG, 1977).

Mais um estudo realizado em 1977 mostrou que a droga clorambucil pode desacelerar o avanço da leucemia linfocítica crônica. O estudo usou três diferentes protocolos de tratamento em 96 pacientes com leucemia linfocítica crônica em estágio III e IV. O primeiro protocolo consistia na combinação de clorambucil e prednisona administrados juntos uma vez por mês. No segundo protocolo o clorambucil era administrado diariamente e a prednisona uma vez ao mês. Já no protocolo três somente a prednisona era administrada ao paciente. A remissão completa e/ou parcial da doença foi de 47%, 38% e 11% para os protocolos um, dois e três, respectivamente (SAWITSKY, 1977).

Uma nova combinação de quimioterápicos para o tratamento de câncer de ovário foi desenvolvida em 1978. Pesquisadores desenvolveram a combinação HEXA-CAF, composta pelas drogas hexametilmelamina ($\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_6$), ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracila, que já era conhecidas por apresentar efeitos contra os tumores de ovário. Neste estudo, 80 com adenocarcinoma de ovário em estágio avançado foram tratadas com a combinação HEXA-CAF. A taxa de resposta geral das pacientes foi de 74% e a taxa de remissão completa foi de 33% (YOUNG et al., 1978). Também em 1978 a droga cisplatina foi aprovada pela Food and Drug Administration para o tratamento contra o câncer de bexiga e câncer de ovário (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020b)

Em 1980 uma nova combinação de três drogas chamada de FAM se mostrou eficiente no tratamento contra o câncer de estômago. Pesquisadores administraram a

combinação FAM, composta por 5-fluorouracila, doxorrubicina e mitomicina C ($C_{15}H_{18}N_4O_5$), em 72 pacientes com câncer gástrico em estágio avançado e puderam observar que 42% dos pacientes responderam parcialmente ao tratamento (MACDONALD, 1980). Outro estudo realizado também em 1980, constatou alta eficiência da quimioterapia intravesical com a mitomicina C em pacientes com câncer superficial de bexiga (VAN DER MEIJDEN, 1988). Já em 1982 outro estudo mostrou que o uso da antraciclina daunorrubicina ($C_{27}H_{29}NO_{10}$) juntamente com a citarabina ($C_9H_{13}N_3O_5$) era mais eficaz no tratamento da leucemia mielocítica aguda do que o tratamento padrão realizado com a doxorrubicina (YATES et al., 1982).

Pesquisadores desenvolveram a primeira combinação que quimioterápicos que pode estender a sobrevida de pacientes com câncer de bexiga avançado, em 1985. A combinação denominada de M-VAC é composta por metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina e foi utilizado em um estudo com 25 pacientes com carcinoma de células transicionais do trato urinário. Uma remissão significativa foi observada em 71% dos pacientes e a remissão completa foi observada em 50% deles (STERNBERG, 1985). Também no ano de 1965, um estudo mostrou a eficiência da combinação entre radiação e o uso de fluorouracila no tratamento contra o câncer pancreático (KAISER, 1985).

Em 1987 um estudo clínico demonstrou que a administração de quimioterapia antes da cirurgia para a retirada dos tumores se mostra eficaz no tratamento de crianças com osteossarcoma, permitindo em muitos casos que não haja a necessidade de amputação de um membro (BACCI, 1998). Em 1989 um estudo comparou o uso de cisplatina com o uso de carboplatina ($C_6H_{14}N_2O_4Pt$) no tratamento contra câncer de ovário avançado. Ambos os quimioterápicos apresentam alta eficácia e dessa forma a carboplatina se mostra um bom substituto para ser utilizado em pacientes que não podem receber o tratamento padrão com a cisplatina, que possui efeitos colaterais significativos (MANGIONI, 1989).

Uma nova abordagem para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço foi estudada em 1990. Essa abordagem consiste na administração da quimioterapia e da radioterapia simultaneamente ao invés de administrá-las em sequência. Um estudo testou em cento e vinte quatro pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço o tratamento com cisplatina e radiação ao mesmo tempo. Como resultado, a taxa inicial de resposta completa nos pacientes foi de 71% (MARCIAL, 1990).

Também no ano de 1990 um estudo concluiu que tratamentos que combinam a quimioterapia e a radioterapia são mais eficazes no combate do câncer de pulmão de células não pequenas em estágio três do que os tratamentos com abordagens isoladas. O estudo utilizou o tratamento com cisplatina e vimblastina seguida da radioterapia, aumentando a sobrevida média de grande parte dos pacientes (DILLMAN, 1990).

Uma análise de dezesseis estudos envolvendo mais de 3 mil pacientes, feita em 1993, comparou as taxas de sobrevivência de pacientes com gliomas malignos que foram tratados com apenas a radiação com as de pacientes que foram tratados com a combinação de radiação e quimioterapia. Confirmou-se que a adição da quimioterapia a radioterapia ajuda os pacientes com gliomas malignos tratados cirurgicamente a ter um maior tempo de sobrevida, porém os efeitos colaterais desse tratamento são extremamente graves (FINE, 1993).

Um novo medicamento chamado tretinoína, relacionada à vitamina A, mostrou-se eficiente no tratamento de pacientes com leucemia promielocítica aguda, em um estudo realizado em 1995, levando a remissão da doença que é uma forma rara de leucemia. A tretinoína pode ser administrada sozinha ou juntamente com outros quimioterápicos em pacientes com recorrência da doença após a terapia anterior. Antes do uso da tretinoína, esse tipo de leucemia apresentava um desenvolvimento rápido e frequentemente fatal. A fórmula molecular deste quimioterápico é $C_{20}H_{28}O_2$ (ASOU, 1997). Também no ano de 1995, foi realizada uma análise de 52 estudos clínicos sobre o uso da quimioterapia no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas em estágio avançado. Concluiu-se da análise que o tratamento com quimioterapia, cirurgia e radioterapia para este tipo de câncer aumenta a sobrevida do paciente. Os autores propõem a administração da quimioterapia após a remoção cirúrgica dos tumores pulmonares como uma nova abordagem de tratamento para a época (NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP, 1995).

Com base em um estudo clínico que comprovou que a utilização do medicamento mitoxantrona ($C_{22}H_{28}N_4O_6$) juntamente com o tratamento padrão com prednisona no tratamento para o câncer de próstata avançado, em pacientes que não responderam à terapia hormonal, melhora a qualidade de vida do pacientes e reduz as dores, a Food and Drug Administration aprovou o uso da mitoxantrona para o tratamento deste tipo de câncer em 1996 (TANNOCK, 1996). Neste mesmo ano um

novo medicamento chamado tepotecana ($C_{23}H_{23}N_3O_5$), se mostrou eficiente no tratamento do câncer de ovário avançado. Este medicamento representou uma nova classe de quimioterápicos chamada de inibidores de topoisomerase I (TEN BOKKEL HUIJINK, 1997).

Uma nova combinação de quimioterápicos chamada EFC se mostrou eficiente no tratamento de câncer de estômago avançado, em um estudo clínico realizado em 1997, aumentando a chance de sobrevivência e reduzindo os efeitos colaterais, quando comparado ao tratamento padrão realizado na época. A combinação consiste nos medicamentos epirrubina ($C_{27}H_{29}NO_{11}$), fluorouracila e cisplatina (WEBB, 1997). Em outro estudo realizado em 1997, pesquisadores descobriram que alguns pacientes com câncer de cólon e com tumores que se espalharam apenas para o rim têm chances de remissão com cirurgia. Neste estudo 280 pacientes, entre os anos de 1960 e 1987, foram submetidos à cirurgia, e um em cada 4 desses pacientes sobreviveu mais de 5 anos após a cirurgia (JAMISON, 1997).

Em 1998, um estudo concluiu que a combinação de quimioterápicos chamada ABVD, formada por doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vimblastina e dacarbazina ($C_6H_{10}N_6O$), poderia ser usada para o tratamento de crianças com linfoma de Hodgkin avançado ao invés do tratamento padrão da época, a combinação MOPP. A combinação ABVD apresenta grande redução nos efeitos colaterais (HUTCHINSON, 1998). No ano de 2000 pesquisadores concluíram que a combinação de gencitabina ($C_9H_{11}F_2N_3O_4$) e cisplatina é tão eficaz quanto o tratamento padrão para o câncer de bexiga avançado, o regime M-VAC, formado por metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina. A nova combinação apresenta a vantagem de possuir menos efeitos colaterais, podendo ser utilizada em pacientes que não podem tolerar fortes efeitos (von der MAASE, 2000).

Outro estudo concluído em 2000, analisou o resultado do tratamento de 509 pacientes com leucemia linfocítica aguda. Entre os anos de 1990 e 1994 esses pacientes foram tratados com fludarabina ($C_{10}H_{12}FN_5O_4$) e clorambucil, em dois protocolos diferentes com diferentes doses. Concluiu-se que a fludarabina é eficaz em maior número de pacientes e leva a remissões que duram por mais tempo, porém só funciona confiavelmente em pacientes com menos de 65 anos (RAI, 2000). Em 2001, um estudo comparou a eficácia de realizar apenas a cirurgia com a realização da cirurgia seguida de quimioterapia com os medicamentos fluorouracila e leucovorina, juntamente com a radiação, no tratamento do câncer de estômago. A abordagem que

utiliza a quimioterapia e radioterapia após a cirurgia, conhecida como terapia adjuvante, aumenta de forma significativa a sobrevida do paciente. A abordagem que utiliza a quimioterapia antes da cirurgia, conhecida como neoadjuvante, já era utilizada em vários tratamentos (MACDONALD, 2001).

Um grande estudo realizado em 2003 descobriu que a combinação de quimioterápicos formada por docetaxel ($C_{43}H_{53}NO_{14}$) e carboplatina é tão eficiente no tratamento do câncer de ovário recém diagnosticado quanto o tratamento padrão realizado com paclitaxel e carboplatina. A combinação de docetaxel e carboplatina apresenta efeitos colaterais diferentes dos efeitos do tratamento padrão, sendo uma alternativa de tratamento (VASEY, 2003). Outro estudo do ano de 2003, realizado com mais de 2000 mulheres com câncer de mama em estágio inicial, concluiu que a quimioterapia em dose densa diminui o crescimento do câncer e aumenta o tempo de sobrevida. A dose densa neste caso, se referiu a administração de doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel ($C_{47}H_{51}NO_{14}$) a cada duas semanas ao invés de a cada 3 semanas (CITRON, 2003).

A FDA, baseada em estudos, aprovou em 2004 o uso do medicamento docetaxel para o tratamento do câncer de próstata. Um desses estudos comparou o tratamento feito com docetaxel e prednisona com o tratamento feito com mitoxantrona e prednisona em mais de 1000 pacientes com câncer de próstata avançado que não responderam ao tratamento hormonal padrão, entre os anos 2000 e 2002. O tratamento com docetaxel levou a um maior tempo de sobrevida e pode ser uma alternativa para os pacientes que não responderam ao tratamento padrão (TANNOCK, 2004).

Um estudo clínico feito em 2005 comprovou que o medicamento nelarabina ($C_{11}H_{15}N_5O_5$) é eficiente no tratamento recorrente de leucemia de células T, e neste mesmo ano, a FDA aprovou o uso da nelarabina no tratamento de crianças com leucemia linfoblástica aguda de células T e com linfoma linfoblástico de células T, cujo câncer progrediu ou retornou após a realização de dois regimes quimioterápicos (BERG, 2005). Já em 2006, um estudo feito com pacientes com câncer de estômago avançado, concluiu que a adição de fluorouracila ao tratamento padrão, feito com docetaxel e cisplatina, aumenta o tempo de sobrevida do paciente, porém apresenta efeitos colaterais significativos (van CUTSEM, 2006).

Em 2007, pesquisadores utilizaram um medicamento chamado ixabepilona ($C_{27}H_{42}N_2O_5S$) no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, que não

responderam ao tratamento com antraciclina, taxano e capecitabina. A ixabepilona demonstrou ser um medicamento seguro e apresentou respostas duráveis nos pacientes (PEREZ, 2007). Outro grande estudo realizado em 2007 com crianças com neuroblastoma avançado concluiu que algumas crianças portadoras dessa doença podem receber um protocolo de quimioterapia menos agressivo do que o protocolo padrão e atingir os mesmos resultados de sobrevida. A redução da quimioterapia ou radioterapia evita que as crianças sofram com efeitos colaterais graves de longo prazo (BAKER, 2007).

Um estudo clínico feito em 2008 comparou o uso da combinação dos medicamentos fluorouracila, leucovorina e oxaliplatina ($C_8H_{12}N_2O_4Pt$) com a combinação de fluorouracila, leucovorina e cisplatina, no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado. Pesquisadores concluíram que a adição da oxaliplatina ao tratamento com fluorouracila e leucovorina reduz o tamanho dos tumores em muitos pacientes e pode causar menos efeitos colaterais (AL-BATRAN, 2008). Um novo quimioterápico chamado cabazitaxel é aprovado pela FDA em 2010, para ser utilizado no tratamento de câncer de próstata em estágio avançado juntamente com a prednisona em pacientes que não responderam bem à terapia hormonal e a quimioterapia com docetaxel. A aprovação foi baseada em um estudo clínico que mostrou que o cabazitaxel pode aumentar a sobrevida dos pacientes quando comparado ao tratamento padrão com mitoxantrona em pacientes que já receberam tratamento com docetaxel anteriormente (DE BONO, 2010).

Em 2011 pesquisadores desenvolveram uma ferramenta que ajuda os médicos a identificarem idosos que irão apresentar dificuldade em completar a quimioterapia. A ferramenta se baseia no histórico de doenças do paciente, estado nutricional, saúde mental e atividade social para prever os impactos dos efeitos colaterais no paciente (HURRIA, 2011). Um grande estudo publicado em 2014, feito com mais de mil pacientes com câncer de estômago em estágio inicial, concluiu que os pacientes que recebem a quimioterapia com os medicamentos capecitabina ($C_{15}H_{22}FN_3O_6$) e oxaliplatina após a cirurgia apresentam tempo de sobrevida maior do que aqueles que fazem apenas a cirurgia. Esse resultado mostra a grande diferença que o uso da quimioterapia adjuvante pode fazer no tratamento de pacientes com câncer de estômago, assim como outros tipos de câncer (NOH, 2014).

Um estudo do ano de 2015, realizado com 790 pacientes com câncer de próstata metastático, mostrou que a adição da quimioterapia com docetaxel à terapia

hormonal, tratamento padrão para este tipo de câncer, pode aumentar a sobrevida do paciente em mais de 1 ano, dessa forma estabelecendo uma nova estratégia para prolongar a sobrevivência de homens diagnosticados com esse tipo de câncer (SWEENEY, 2015). No ano de 2016 foi publicado um grande estudo clínico realizado com mais de duzentos e cinquenta pacientes, mostrando que a adição da quimioterapia denominada PCV, que combina os medicamentos procarbazina ($C_{12}H_{19}N_3O$), lomustina⁷ ($C_9H_{16}ClN_3O_2$) e vincristina, ao tratamento radioterápico causa a desaceleração do crescimento de gliomas de grau dois (tipo raro de tumor cerebral) e aumenta o tempo de sobrevida em torno de 5 anos. O tratamento com quimioterapia PCV após a radioterapia se tornou padrão para o tratamento deste tipo de glioma (BUCKNER, 2016).

Em um estudo clínico de 2018, pesquisadores desenvolveram um novo regime de quimioterapia chamado FOLFIRINOX, que é composto por ácido folínico, fluorouracila, irinotecano ($C_{33}H_{38}N_4O_6$) e oxaliplatina, que se mostrou ser mais eficaz no tratamento de câncer pancreático do que o tratamento padrão feito com gencitabina. A combinação FOLFIRINOX promove maior tempo de sobrevida, e apesar de provocar efeitos colaterais significativos, eles são considerados controláveis (CONROY et al., 2018). Já em 2020, pesquisadores descreveram uma estratégia promissora para superar um grande problema no tratamento do câncer, que é a resistência aos medicamentos. Eles propuseram o uso de doses baixas e direcionadas de doxorubicina para superar a resistência aos medicamentos no tratamento da leucemia, pois descobriram que essas doses inibem a interação entre duas vias moleculares que se unem para promover o crescimento o tumor e a resistência à terapia (PERRY, 2020).

Quanto ao histórico referente ao ano de 2021, ainda persistem os estudos relacionados a resistência de medicamentos. No Apêndice A, apresenta-se uma linha histórica com resumos do item 2.2.1. É importante salientar que os protocolos quimioterápicos foram grandes coadjuvantes nos tratamentos propostos ao longo dos anos e para modelagem matemática, estes são de extrema importância, visto que são eles que permitem comparações de eficácia nas diferentes propostas de aplicações de medicamentos.

⁷ Um dos nomes comerciais da lomustina é Citostal.

2.2.2 Protocolos Quimioterápicos

Utiliza-se o termo protocolo quimioterápico para se referir ao conjunto de características básicas de um tratamento quimioterápico. O protocolo estabelece quais medicamentos serão utilizados, a dosagem de cada medicamento, a duração do tratamento e a frequência de administração dos medicamentos, e começaram a ser desenvolvidos após as pesquisas mostrarem que o tratamento feito com mais de um medicamento levava a uma maior remissão do tumor.

A utilização de mais de vários agentes quimioterápicos combinados tem como vantagens a potencialização do efeito terapêutico de uma medicamento com o uso de outro, possibilidade de utilizar doses menores e dessa forma, diminuir os efeitos colaterais, e retardo da resistência tumoral (ANDRADE, 2007).

Os protocolos são desenvolvidos com base em diversas pesquisas clínicas feitas ao longo dos anos desde o início do desenvolvimento da quimioterapia, e atualmente há o protocolo quimioterápico padrão para cada tipo de câncer, levando em consideração características do paciente, que é a primeira opção de tratamento em geral. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) possui as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas, que são voltadas para a área da oncologia, e estabelecem critérios para o diagnóstico, tratamento, posologias, controle clínico e acompanhamento, que devem ser utilizados pelos gestores do SUS. As Diretrizes foram desenvolvidas com base em evidência científica e visam buscar as melhores condutas na área da Oncologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Um exemplo de deste documento é a Portaria nº 599, de 26 junho de 2012, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do tumor cerebral no adulto. O documento descreve os tratamentos mais indicados para cada estágio e tipo de tumor, e cita o tratamento quimioterápico com o medicamento termozolomida e com o protocolo PCV, composto por procarbazina, limustina e vincristina, associado a cirurgia e a radioterapia (MAGALHÃES JR, 2012).

Pode-se utilizar como exemplo de protocolo quimioterápico estudo descrito por Sawitsky (1977), no qual foi realizada comparação da eficiência de três diferentes protocolos no tratamento da leucemia linfocítica crônica em estágio III e IV. A Tabela 1 descreve os três protocolos utilizados no estudo utilizando clorambucil (Clb) e prednisona (Prd).

Tabela 1 – Exemplo de protocolo quimioterápico para o tratamento da leucemia linfocítica crônica

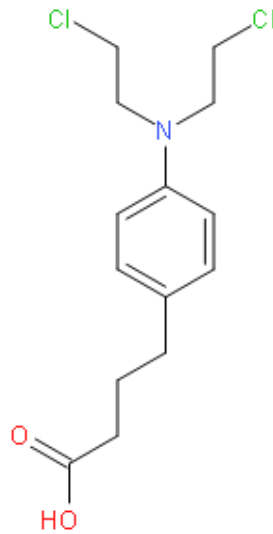
Protocolo	Descrição	Dosagem inicial	Remissão obtida
Protocolo 1	Combinação de clorambucil e prednisona administrados juntos uma vez por mês	Clb: 0,4 mg/kg Prd: 0,8 mg/kg	47%
Protocolo 2	Clorambucil administrado diariamente e a prednisona uma vez ao mês	Clb: 0,08 mg/kg Prd: 0,8 mg/kg	38%
Protocolo 3	Somente prednisona	0,8 mg/kg	11%

Fonte: Adaptado de Sawitsky (1977)

Um dos nomes comerciais do clorambucil é Leukeran e esse medicamento é um antitumoral indicado para o tratamento da doença de Hodgkin, certas formas de linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica e macroglobulinemia de Waldeström. De acordo com a bula do clorambucil, que pode ser acessada de forma gratuita no site da Anvisa⁸, este medicamento interfere na replicação do DNA das células cancerígenas e induz a apoptose celular. A bula também sugere a maneira que o medicamento deve ser utilizado para cada uma das doenças citadas anteriormente, descreve a dose e a associação a outros medicamentos e tratamentos. A Figura 4 descreve a fórmula estrutural do clorambucil.

⁸ A bula do clorambucil pode ser acessada através do site da Anvisa pelo link <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LEUKERAN> (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Figura 4 – Fórmula estrutural do clorambucil



Fonte: Adaptado de National Center for Biotechnology Information (2005)

A prednisona comumente é utilizada para sintomas de níveis baixos de corticosteroides e doenças como artrite, esclerose múltipla, lúpus e reações alérgicas graves, entre outras (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021a). De acordo com a bula do medicamento, que pode ser acessada gratuitamente pelo site da Anvisa⁹, a prednisona se classifica como glicocorticoide, que se caracterizam por produzir intensos e diversos efeitos metabólicos, modificando a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos, além de possuir potente efeito anti-inflamatório.

⁹ A bula da prednisona pode ser acessada através do site da Anvisa pelo link <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351334390201019/> (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

3 METODOLOGIA

3.1 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS

De maneira geral, uma equação diferencial pode ser descrita como toda equação que envolve as derivadas ou diferenciais de uma ou mais variáveis dependentes em relação a uma ou mais variáveis independentes. Ela é classificada como ordinária, quando é dependente de apenas uma variável independente, e parcial, quando depende de mais de uma variável independente. Além de possuir grande importância do ponto de vista matemático, as equações diferenciais também são fundamentais na descrição e modelagem de fenômenos físicos e biológicos (MACHADO, 2004).

Através das equações diferenciais é possível criar um modelo matemático que represente e descreva de forma fiel um sistema real, levando em consideração as características essenciais desse sistema. O modelo torna possível a análise do comportamento do sistema real e das mudanças que podem ocorrer nele ao longo tempo (TROBIA, 2020).

3.1.1 Modelo Predador-presa (Lotka-Volterra)

As equações que compõem o modelo Lotka-Volterra são utilizadas para simular interações entre duas ou mais populações. Quando há um aumento em uma população, há a possibilidade de outra população ser prejudicada pela competição entre as duas. Um exemplo disso é a competição por alimento ou habitat. Por outro lado, o aumento de uma população também pode ser bom para outra população. Um exemplo disso é a facilidade da coruja em encontrar alimento quando há um aumento na população de ratos. Esses dois casos descrevem, respectivamente, os modelos de espécies concorrentes e os modelos predador-presa (ALLIGOOD; SAUER; YORKE, 1996).

3.1.2 Modelo de Crescimento de Tumores

O modelo proposto por Itiki (2010), baseado no modelo Lotka-Volterra, descreve de maneira geral o crescimento de um tumor. Ele consiste em 3 equações que representam o crescimento e a interação entre células cancerígenas $T(t)$, células hospedeiras saudáveis $H(t)$, e células efetoras $E(t)$:

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T \left(1 - \frac{T}{k_1}\right) - a_{12} TH - a_{13} TE \quad (1)$$

$$\frac{dH}{dt} = r_2 H \left(1 - \frac{H}{k_2}\right) - a_{21} TH \quad (2)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{r_3 TE}{T+k_3} - a_{31} TE - d_3 E \quad (3)$$

A equação (1) descreve a variação na população de células cancerígenas ao longo do tempo t . O primeiro termo da equação (1) representa o crescimento logístico das células cancerígenas na ausência de qualquer efeito de outras populações de células, com taxa de crescimento r_1 e capacidade máxima de suporte k_1 . O segundo termo representa a competição entre as células hospedeiras saudáveis $C(t)$ e as células cancerígenas $T(t)$, que resulta na diminuição da população de células cancerígenas. O último termo descreve a morte de células cancerígenas pelas células efetoras.

A equação (2) representa o crescimento logístico de células de tecidos saudáveis, com taxa de crescimento r_2 e capacidade máxima de suporte k_2 . Assume-se que a proliferação das células cancerígenas acontece de forma mais rápida que a proliferação das células saudáveis, assim tem-se $r_1 > r_2$. As células saudáveis são inativadas pelas células cancerígenas conforme a taxa a_{21} .

A equação (3) descreve a mudança na população de células efetoras ao longo do tempo e a estimulação do sistema imunológico pelas células tumorais com antígenos tumorais específicos. Essa estimulação depende do número de células tumorais com as constantes positivas r_3 e k_3 . As células efetoras são inativadas pelas células cancerígenas conforme a taxa a_{31} . A taxa d_3 representa a morte natural das células efetoras (ITIK, 2010).

O modelo proposto por López (2014) também descreve um modelo de crescimento de tumores seguindo o modelo de Lotka-Volterra, utilizando as equações (1-3), com a única diferença de que a entrada não constante de células efetoras é

considerada, sendo assim possível utilizar essa entrada para modelar imunidade inata ou protocolo de imunoterapia.

3.1.3 Rotinas Computacionais

As figuras de 6-9 apresentadas no trabalho foram geradas partindo de uma rotina computacional, que está descrita no Apêndice B. Para a programação foi utilizado-se Linguagem C. Na rotina computacional foram inseridas as equações diferenciais e pode-se inserir todos os valores de parâmetros necessários para as simulações.

A máquina utilizada para processar a rotina contou com processador i7 de 9ª geração. O tempo de máquina não foi muito elevado, após a rotina pronta levou-se cerca de 3 dias para obtenção dos dados. Os arquivos obtidos foram estruturas com extensão .dat. Para gerar as figuras foi utilizado o software de livre acesso acadêmico XMGRACE (*WYSIWYG 2D plotting tool for numerical data*) (TURNER, 1991).

4 MODELO MATEMÁTICO COM QUIMIOTERAPIA E CONTROLE

O modelo matemático proposto neste estudo apresenta a adição da influência dos agentes quimioterápicos ao modelo proposto previamente por Itik (2010) e López (2014). Tem-se células saudáveis, células cancerígenas e células do sistema imune em uma competição. As células cancerígenas são aniquiladas proporcionalmente a taxa de crescimento das células saudáveis e do sistema imune e com a inserção da equação (4), todas as equações são afetadas, logo, todas as células do modelo são afetadas pela ação da quimioterapia.

O modelo é descrito da seguinte forma:

$$\frac{dC_C(t)}{dt} = r_1 C_C(t) \left(1 - \frac{C_C(t)}{K_1}\right) - a_{12} C_C(t) C_S(t) - a_{13} C_C(t) C_I(t) - \frac{p_1 C_C(t) Q(t)}{M_1 + C_C(t)} \quad (4)$$

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = r_2 C_S(t) \left(1 - \frac{C_S(t)}{K_2}\right) - a_{21} C_S(t) C_C(t) - \frac{p_2 C_S(t) Q(t)}{M_2 + C_S(t)} \quad (5)$$

$$\frac{dC_I(t)}{dt} = r_3 \frac{C_I(t) C_C(t)}{C_C(t) + K_3} - a_{31} C_C(t) C_I(t) - d_3 C_I(t) - \frac{p_3 C_I(t) Q(t)}{M_3 + C_I(t)} \quad (6)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \Phi - \zeta Q(t) \quad (7)$$

onde as variáveis $C_C(t)$, $C_S(t)$, $C_I(t)$ e $Q(t)$ representam as concentrações de células tumorais (cancerígenas), células saudáveis que formam o tecido (inicial) onde o tumor emergirá, células do sistema imunológico e agentes quimioterápicos, respectivamente. Neste modelo ocorre a ação dos quimioterápicos, associados as células efetoras¹⁰. As células imunológicas efetoras representam um sistema eficaz de defesa contra os microrganismos. Esta capacidade de defesa do sistema imunológico se fundamenta na ativação das células efetoras, que incluem os linfócitos (SCHMIDT-WOLF, 1993).

Na equação (4), evolução temporal das $C_C(t)$, observa-se que $C_C(t)$ se prolifera com uma taxa chamada r_1 , até uma capacidade máxima de suporte K_1 . As concentrações de $C_S(t)$ e $C_C(t)$ competem entre si em um fator a_{12} (o qual é influenciado por K_1). Ainda nesta equação, encontram-se as competições entre $C_C(t)$ e $C_I(t)$, que competem entre si em um fator a_{13} (o qual é influenciado por K_3). O último termo da equação da evolução temporal das $C_C(t)$ mostra que a concentração

¹⁰ O termo célula efetora é utilizado para descrever de forma geral as células do sistema imunológico, que respondem de maneira específica a diferentes estímulos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021b).

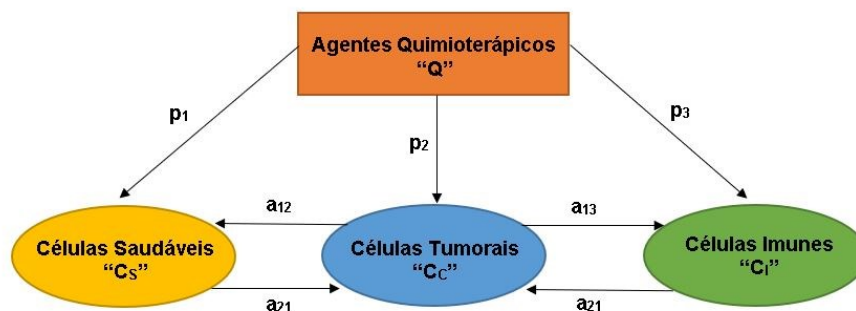
de células $C_c(t)$ é influenciada diretamente por p_1 , que representa o coeficiente de predação do agente quimioterápico $Q(t)$.

Na equação (5), evolução temporal das $C_s(t)$, observa-se que $C_s(t)$ se prolifera com uma taxa chamada r_2 , até uma capacidade máxima de suporte K_2 . As concentrações de $C_s(t)$ e $C_c(t)$ competem entre si em um fator a_{21} (o qual é influenciado por K_2). O último termo da equação da evolução temporal das $C_s(t)$ mostra que a concentração de células $C_s(t)$ é influenciada diretamente por p_2 , que representa o coeficiente de predação do agente quimioterápico $Q(t)$ nesta equação.

Na equação (6), tem-se a evolução temporal de $C_I(t)$ e observa-se que $C_I(t)$ e $C_c(t)$ podem se proliferar com uma taxa de crescimento r_3 , mas continuam limitados por K_3 . $C_I(t)$ e $C_c(t)$ competem entre si com fator a_{31} . $C_I(t)$ é influenciada diretamente por p_3 , que representa o coeficiente de predação do agente quimioterápico $Q(t)$ nesta equação. Ainda nesta equação considera-se d_3 como representativo de apoptose, ou seja, morte programada das células. Na equação (7) tem-se a representatividade da infusão dos agentes quimioterápicos Φ com sua capacidade de absorção ζ .

Na Figura 5 observa-se uma representação gráfica da competitividade entre células e ação do termo de agentes quimioterápicos interagindo com todas as células.

Figura 5 – Esquema representativo do modelo



Fonte: Adaptado de Ribeiro (2021)

4.1 ADIMENSIONALIZAÇÃO DO MODELO

Com a finalidade de tornar o modelo mais simples para poder aplicá-lo em diversos casos, é feita a adimensionalização do modelo. As equações de (4-7) descreve a interação entre as variáveis do sistema proposto, e a Tabela 2 apresenta as variáveis adimensionalizadas que serão substituídas nas equações.

Tabela 2 – Variáveis adimensionalizadas

Variáveis			
$C_C(t) = c_C(t)K_1$	$C_S(t) = c_S(t)K_2$	$C_I(t) = c_I(t)K_3$	$M_i = m_i K_i$ ($i = 1, 2, 3$)
$\beta_1 = a_{12}K_2$	$\beta_2 = a_{13}K_3$	$\beta_3 = a_{21}K_1$	$\beta_4 = a_{31}K_1$

Fonte: Autoria Própria

Substituindo $C_C(t)$, $C_S(t)$ e $C_I(t)$ na equação (1):

$$\frac{dc_C(t)K_1}{dt} = r_1 c_C(t)K_1(1 - c_C(t)) - a_{12}c_C(t)K_1c_S(t) - a_{13}c_C(t)K_1c_I(t) - \frac{p_1 c_C(t)K_1 Q(t)}{M_1 + c_C(t)K_1}$$

$$\frac{dc_C(t)K_1}{dt} = r_1 c_C(t)K_1(1 - c_C(t)) - a_{12}c_C(t)K_1c_S(t)K_2 - a_{13}c_C(t)K_1c_I(t) \cdot K_3 - \frac{p_1 c_C(t)K_1 Q(t)}{M_1 + c_C(t)K_1}$$

Substituindo M_1 :

$$\frac{dc_C(t)K_1}{dt} = r_1 c_C(t)K_1(1 - c_C(t)) - a_{12}c_C(t)K_1c_S(t)K_2 - a_{13}c_C(t)K_1c_I(t)K_3 - \frac{p_1 c_C(t)K_1 Q(t)}{m_1 \cdot K_1 + c_C(t)K_1}$$

Dividindo toda a equação por K_1 :

$$\frac{dc_C(t)}{dt} = r_1 c_C(t)(1 - c_C(t)) - a_{12}c_C(t)c_S(t)K_2 - a_{13}c_C(t)c_I(t)K_3 - \frac{p_1 c_C(t)Q(t)}{m_1 + c_C(t)}$$

Organizando os termos da equação:

$$\frac{dc_C(t)}{dt} = r_1 c_C(t)(1 - c_C(t)) - a_{12}K_2 c_C(t)c_S(t) - a_{13}K_3 c_C(t)c_I(t) - \frac{p_1 c_C(t)Q(t)}{m_1 + c_C(t)}$$

Utilizando β_1 e β_2 :

$$\frac{dc_C(t)}{dt} = r_1 c_C(t)(1 - c_C(t)) - \beta_1 c_C(t)c_S(t) - \beta_2 c_C(t)c_I(t) - \frac{p_1 c_C(t)Q(t)}{m_1 + c_C(t)} \quad (8)$$

Substituindo $C_C(t)$ e $C_S(t)$ na equação (2):

$$\frac{dc_S(t)K_2}{dt} = r_2 c_S(t)K_2(1 - c_S(t)) - a_{21}c_C(t)K_2c_C(t)K_1 - \frac{p_2 c_S(t) \cdot K_2 Q(t)}{M_2 + c_S(t)K_2}$$

Substituindo M_2 :

$$\frac{dc_S(t)K_2}{dt} = r_2 c_S(t)K_2(1 - c_S(t)) - a_{21}c_S(t)K_2c_C(t) \cdot K_1 - \frac{p_2 c_S(t) \cdot K_2 Q(t)}{m_2 K_2 + c_S(t)K_2}$$

Dividindo toda a equação por K_2 :

$$\frac{dc_S(t)}{dt} = r_2 c_S(t)(1 - c_S(t)) - a_{21}c_S(t)c_C(t)K_1 - \frac{p_2 c_S(t) \cdot Q(t)}{m_2 + c_S(t)}$$

Utilizando β_3 :

$$\frac{dc_S(t)}{dt} = r_2 c_S(t)(1 - c_S(t)) - \beta_3 c_S(t)c_C(t) - \frac{p_2 \cdot c_S(t) \cdot Q(t)}{m_2 + c_S(t)} \quad (9)$$

Substituindo $c_C(t)$ e $c_I(t)$ na equação (3):

$$\frac{dc_I(t)K_3}{dt} = r_3 \frac{c_I(t)K_3 c_C(t)K_1}{c_C(t)K_1 + K_3} - a_{31} c_C(t)K_1 c_I(t)K_3 - d_3 c_I(t)K_3 - \frac{p_3 c_I(t)K_3 Q(t)}{M_3 + c_I(t)K_3}$$

Substituindo M_3 :

$$\frac{dc_I(t)K_3}{dt} = r_3 \frac{c_I(t)K_3 c_C(t)K_1}{c_C(t)K_1 + K_3} - a_{31} c_C(t)K_1 c_I(t)K_3 - d_3 c_I(t)K_3 - \frac{p_3 c_I(t)K_3 Q(t)}{m_3 K_3 + c_I(t)K_3}$$

Dividindo toda a equação por K_3 :

$$\frac{dc_I(t)}{dt} = r_3 \frac{c_I(t)c_C(t)K_1}{c_C(t)K_1 + K_3} - a_{31} c_C(t)K_1 c_I(t) - d_3 c_I(t) - \frac{p_3 c_I(t)Q(t)}{m_3 + c_I(t)}$$

Sendo $K_3^* = K_3/K_1$:

$$\frac{dc_I(t)}{dt} = r_3 \frac{c_I(t)c_C(t)K_1}{c_C(t)K_1 + K_3 K_1} - a_{31} c_C(t)K_1 c_I(t) - d_3 c_I(t) - \frac{p_3 c_I(t)Q(t)}{m_3 + c_I(t)}$$

Organizando os termos e utilizando β_4 :

$$\frac{dc_I(t)}{dt} = r_3 \frac{c_I(t)c_C(t)}{c_C(t)+K_3} - \beta_4 c_C(t)c_I(t) - d_3 c_I(t) - \frac{p_3 c_I(t)Q(t)}{m_3 + c_I(t)} \quad (10)$$

Na equação (4) é feita a substituição de Φ por ϕ , e de Q por q para representar a adimensionalização, resultando na equação (8):

$$\frac{dq(t)}{dt} = \phi - \zeta q(t) \quad (11)$$

As equações (8), (9), (10) e (11) representam a adimensionalização das equações (4), (5), (6) e (7) respectivamente.

4.2 PARÂMETROS

Na Tabela 3 são listados os valores dos parâmetros utilizados nas simulações de acordo com Itiki (2010) e López (2014).

Tabela 3 – Parâmetros adimensionalizados

Parâmetros	Valores	Descrição
r_2	1,2	Taxas de proliferação de células
r_3	1,29-2,0	
a_{12}	0,5	Taxa de competição entre $c_C(t)$ e $c_S(t)$
a_{21}	4,8	Taxa de competição entre $c_S(t)$ e $c_C(t)$

a_{13}	1,2	Taxa de competição entre $c_c(t)$ e $c_l(t)$
a_{31}	1,1	Taxa de competição entre $c_l(t)$ e $c_c(t)$
d_3	0,1	Taxa de apoptose das células imunes $c_l(t)$
K_n , com $n = 1, 2, 3$	0,3	Capacidade de suporte máximo das células
m_n , com $n = 1, 2, 3$	1	Interação de $c_c(t)$, $c_s(t)$ e $c_l(t)$ com $Q(t)$
p_n , com $n = 1, 2, 3$	0,01-0,1	Coefficiente de capacidade máxima de predação das células
ζ	0,2-0,5	Capacidade de absorção do quimioterápico

Fonte: Adaptado de Itiki (2010) e López (2014)

5 RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES

Nos itens a seguir, temos algumas soluções numéricas do modelo apresentado nas equações (8), (9), (10) e (11). Com as simulações, objetiva-se verificar o comportamento dinâmico das células interagindo e da quimioterapia agindo na interação. Para as simulações foi utilizado o código em linguagem C (Apêndice B).

5.1 TRATAMENTO COM APLICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PULSADA

O tratamento quimioterápico pode ser realizado com o objetivo levar a remissão total da doença, controlar a proliferação da doença ou apenas diminuir os sintomas, quando o câncer se encontra já em estágio avançado e não há possibilidade de ser controlado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Quando o objetivo é controlar a proliferação, se busca eliminar o máximo possível de células doentes para que estas não atinjam outros órgãos. Este tipo de tratamento pode ajudar na sobrevivência dos pacientes.

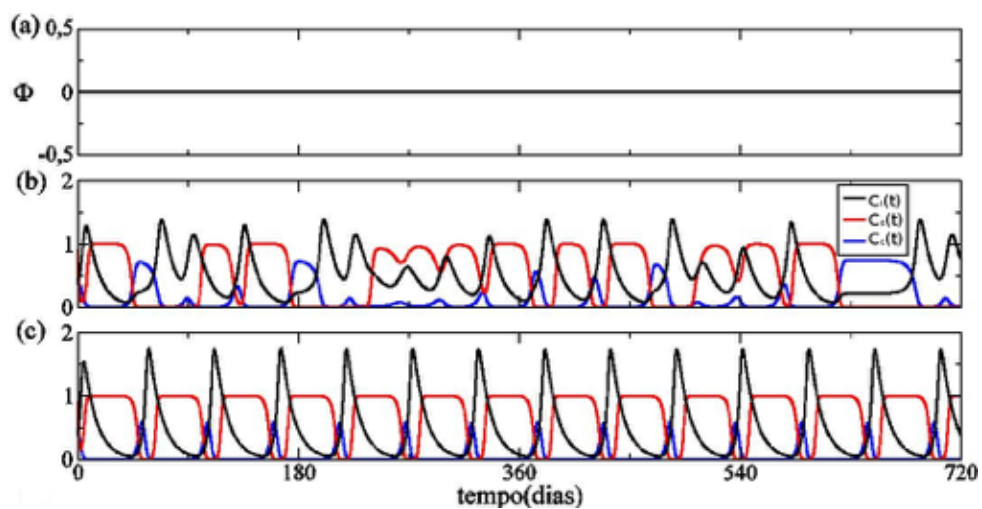
Os tratamentos do câncer são definidos por meio de protocolos quimioterápicos internacionais (tratados no item 2.2.2), com propostas de tratamento que podem combinar medicamentos, com doses, períodos e tempo de aplicação programados (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018). Alguns protocolos preveem que o indivíduo receberá o medicamento por um determinado período de tempo, e ficará alguns dias livre da inserção medicamentosa específica a fim de que seu organismo se recupere dos efeitos colaterais do quimioterápico (SCHMIDT-WOLF, 1993). Este tipo de protocolo de tratamento é denominado de protocolo pulsado $n \times m$, onde n são os dias de aplicação de medicamentos quimioterápicos e m corresponde aos dias sem aplicação. Nas simulações realizadas neste trabalho o protocolo pulsado é de 5×23 , no qual 5 representa os dias recebendo o medicamento quimioterápico e 23 representa os dias sem receber o medicamento para a recuperação do organismo.

Outro fator de grande importância nos tratamentos cancerígenos é a capacidade que cada organismo possui de absorver os medicamentos utilizados. Evidentemente quanto maior é a capacidade de absorção dos medicamentos, mais o organismo receberá o ataque nas células doentes, mas ao mesmo tempo também

aumenta o ataque às células saudáveis. No modelo proposto neste trabalho isto é medido por ζ (IAROSZ., 2015).

As figuras a seguir simulam a evolução temporal de $c_C(t)$, $c_S(t)$, $c_I(t)$ e $Q(t)$ das equações durante um período de 2 anos¹¹ (Figura 6) ou 3 anos¹² (Figura 7) do sistema representado pelas equações (8-11).

Figura 6 – Evolução temporal em dias do conjunto de equações (8-11) que representam infusão de agentes quimioterápicos (a) $\phi = 0$ e células $c_C(t)$ (linha azul), $c_S(t)$ (linha vermelha), $c_I(t)$ (linha preta) para (a) $r_3 = 1,29$ e (b) $r_3 = 1,6$.



Fonte: Ribeiro (2021)

Na Figura 6(a) tem-se $\phi = 0$, ou seja, ausência de aplicação de agentes quimioterápicos. Desta forma, nas Figuras 6(b) e 6(c) são possíveis observações sobre a evolução temporal do conjunto de células que compõem o sistema de equações (5-8). Em preto tem-se $c_I(t)$, em vermelho $c_S(t)$ e em azul $c_C(t)$. Na Figura 6(b) a taxa de proliferação das células é $r_3 = 1,29$ e o comportamento dinâmico se mostra aperiódico, enquanto na Figura 6(b) a taxa sofre um acréscimo e passa a ser $r_3 = 1,6$ e o comportamento é alterado, passando a periodicidade. O comportamento apresentado era esperado e foi comprovado no trabalho de Bashkirtseva (BASHKIRTSEVA, 2020).

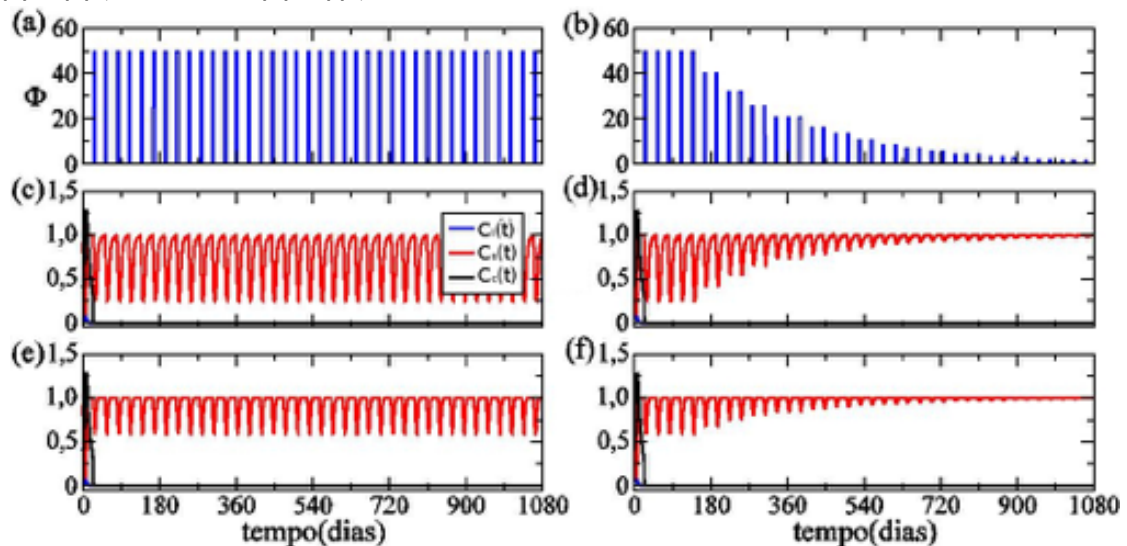
5.2 TRATAMENTO PULSADO COM CONTROLE

¹¹ Período correspondente à 720 dias.

¹² Período correspondente à 1080 dias.

A Figura 7 representa a evolução temporal do conjunto de células com um diferencial em relação ao caso da Figura 6. Para a simulação apresentada na Figura 7 tem-se infusão de agentes quimioterápicos. O protocolo utilizado na simulação é pulsado 5x23, aplicando $\phi = 50$ de quimioterápicos durante 5 dias, e após o quinto dia de aplicação, existe um intervalo de 23 dias sem infusão de agentes quimioterápicos. A taxa de proliferação usada para as simulações da Figura 7 é $r_3 = 1,29$, o que vai de encontro com a taxa usada na Figura 6(b).

Figura 7– Evolução temporal de células tumorais, células saudáveis e células do sistema imune submetidas a ação de agentes quimioterápicos $\phi = 50$. Protocolo 5x23 com $r_3 = 1,29$. Em (a), (c) e (e) protocolo pulsado e em (b), (d) e (f) protocolo pulsado com controle. Nos casos de (c) e (e) $\zeta = 0,2$ e em (d) e (f) $\zeta = 0,5$.



Fonte: Ribeiro (2021)

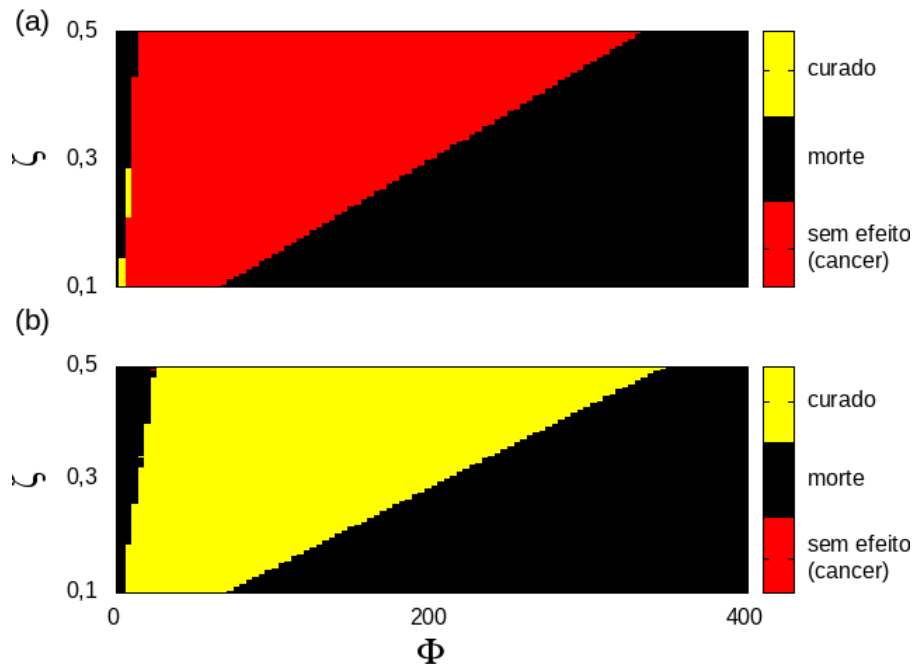
As Figuras 7(a) e 7(b) são representativas da forma de aplicação dos agentes quimioterápicos, em ambas a aplicação é iniciada com $\phi = 50$. Na Figura 7(a) o protocolo se mantém constante e na Figura 7(b) tem-se o controle onde os agentes quimioterápicos são aplicados em intervalos periódicos de tempo (um protocolo escolhido com intervalos t_n , mas sempre que a concentração de células cancerígenas atinge $c_c(t) < 0,001$ por dois meses (60 dias), reduz-se em 20% a quantidade de agentes quimioterápicos até $c_c(t) > 0,001$, por t_n dias consecutivos, com t_n dependendo do protocolo escolhido. Esse procedimento induz a remissão das células cancerígenas.

Nas Figuras 7(c), (d) e (f) mostram-se $c_c(t)$, $c_s(t)$ e $c_i(t)$ sobrepostas. Nas Figuras 7(c) e (d) atribuiu-se uma modificação no termo que controla a absorção dos agentes quimioterápicos, utilizando $\zeta = 0,2$, enquanto nas Figuras 7(e) e 7(f) esse

valor é acrescido para $\zeta = 0,5$. As Figuras 7(c) e 7(e) mostram que no tratamento pulsado convencional a concentração de $c_s(t)$ oscila e não se sobressai em relação as demais, sendo assim, o tumor não regrediu ou chegou a remissão, e nestas condições o tratamento precisa continuar. Nas Figuras 7(d) e 7(f) tem-se o tratamento pulsado com controle, após certo período, uma estabilidade, ou seja, a redução das células cancerígenas é apresentada. Desta forma, o protocolo pulsado com controle se mostra mais eficiente (para condições fornecidas ao sistema). É possível observar que em ambos os protocolos de tratamento a sobrevida do paciente em tratamento é considerável.

A Figura 8 representa o espaço de parâmetros de $\zeta \times \phi$, ou seja, uma relação entre o quanto de agente quimioterápico aplicado no organismo é de fato aproveitado e ajuda no processo da redução de células tumorais, enquanto as demais células se fortalecem. O protocolo é o mesmo aplicado na Figura 7, com a aplicação de agentes quimioterápicos durante 5 dias e suspensão da aplicação durante 23. Na Figura 8(a) o protocolo é pulsado e 8(b) é pulsado, mas com controle dependendo do valor de $c_c(t)$.

Figura 8 – Espaço de parâmetros de ζ x ϕ do protocolo 5x23. Em (a) o protocolo é pulsado e em (b) é pulsado com controle dependendo de $c(t)$.



Fonte: Adaptado de Ribeiro (2021)

A Figura 8 está separada em três regiões interpretativas, descritas na Tabela 3.

Tabela 4 – Descrição das regiões do espaço de parâmetros de ζ x ϕ .

Região	Descrição
Amarela	Remissão completa ou muito próximo dessa situação. A cura do tumor, considerando que $c_C(t) < 0,001$ e $c_S(t) > 0,9$ por no mínimo 365 dias.
Vermelha	Tumor permanece no indivíduo e é necessário continuar o tratamento por mais tempo. Uma região intermediária.
Preta	Morte eminente do indivíduo, pois $c_S(t) < 0,001$ por pelo menos 30 dias.

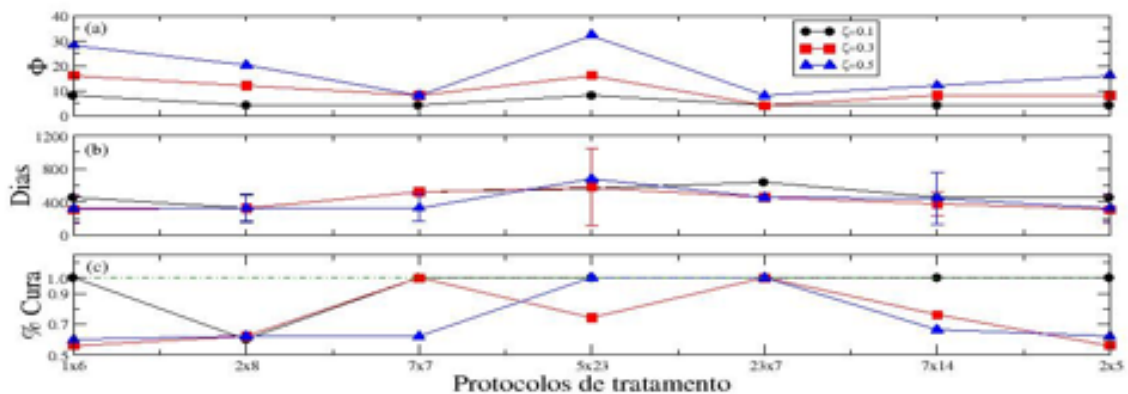
Fonte: Adaptado de Ribeiro (2021)

É possível observar que a região em amarelo tem um acréscimo considerável no protocolo pulsado com controle e a região em vermelho praticamente desaparece.

Observando as Figuras 8(a) e 8(b), percebe-se que no protocolo 5x23 o aumento de $\phi = 300$ associado com valores de ζ , pode não levar a remissão das células tumorais, mas sim levar a morte do indivíduo. Este mesmo comportamento pode ser observado na Figura 8(a), mas na Figura 8(b), com o uso de controle no protocolo pulsado, utilizando $\phi = 50$ e $\zeta = 0,5$ o indivíduo está na região de cura do tumor.

Outro fato importante que se observa é que à medida que o valor de ϕ aplicado vai reduzindo, no tratamento pulsado com controle, a área de cura aumenta consideravelmente. A fim de auxiliar na tomada de decisões em relação a escolha do protocolo $n \times m$ (1x6, 2x8, 7x7, 5x23, 23x7, 7x14 e 2x5) mais adequado a cada situação tem-se a Figura 9.

Figura 9 – Em (a) representa-se a função de ϕ dependente dos protocolos para diferentes valores de ζ . Em (b) apresenta-se a função do tempo dependendo dos protocolos para diferentes valores de ζ e em (c) a função da porcentagem de curados dependendo dos protocolos para diferentes ζ .



Fonte: Ribeiro (2021)

Na Figura 9(a) avalia-se a quantidade de ϕ para aplicação dependente do protocolo e dos valores de $\zeta = 0,1$ (linha preta), $\zeta = 0,3$ (linha vermelha) e $\zeta = 0,5$ (linha em azul). Pode-se notar que os protocolos 2x8 e 5x23 utilizados na simulação, com a variação do ζ tem comportamentos muito próximos, quanto a escolha do valor de ϕ . Na Figura 9(b) tem-se avaliação dos protocolos em relação ao tempo para atingir a região azul. Observa-se que o tempo de cura ou remissão do tumor (independente do valor de ζ) é menor no protocolo 2x8 e que o protocolo 7x7 necessita de doses menores de ϕ (Figura 9(a)) para a obtenção de resultados melhores do que os dos protocolos 2x8 e 5x23, por exemplo. Na Figura 9(c) mostra-se o valor ideal de ζ e qual o percentual de remissões, se a taxa de absorção é maior, aumenta-se a absorção

dos agentes quimioterápicos aplicados e conseqüentemente a região em azul da Figura 8 pode ser atingida mais rapidamente (menor tempo de cura), no entanto, a porcentagem de sucesso fica menor.

6 CONCLUSÕES

Sabe-se de trabalhos presentes na literatura que existem efeitos de interação de células e estes podem ser modelados matematicamente, neste trabalho, realizou-se simulações envolvendo células cancerígenas, células saudáveis, células do sistema imunológico e também a aplicação de agentes quimioterápicos. O principal diferencial em relação aos trabalhos presentes na literatura foi a inserção da equação diferencial que simula aplicação e aproveitamento dos agentes quimioterápicos pelo organismo dos envolvidos.

Os resultados permitem que os leitores tenham a visão da importância da aplicação de quimioterápicos (ϕ) durante o tratamento, mas que o quanto o organismo consegue aproveitar (ζ) também é relevante, visto que são fatores determinantes para o resultado do tratamento. Apresenta-se nos resultados a relevância em se considerar protocolos de tratamentos pulsados e controle. Essa escolha de protocolo leva os indivíduos à sobrevivência.

Em trabalhos futuros considera-se a possibilidade de inserção de um termo de ruído e um termo de atraso no modelo. Ambos vão de encontro com situação de proliferação mais reais em seres humanos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas**. 2014. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351334390201019/>. Acesso em: 2 fev. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas**. 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LEUKERAN>. Acesso em: 2 fev. 2021.

AL-BATRAN, S.; et al. **Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie**. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 9, p. 1435–1442, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378.

ALLIGOOD, K. T.; SAUER, T. D.; YORKE, J. A. **Chaos**. New York, NY: Springer New York, 1996. DOI: 10.1007/b97589.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is Cancer?** 2015. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>. Acesso em: 5 set. 2020.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. **Cancer Progress Timeline**. 2020. Disponível em: <https://www.asco.org/research-guidelines/cancer-progress-timeline/chemotherapy>. Acesso em: 3 ago. 2020.

ANDRADE, M.; SILVA, S. R. **Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem**. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [S. l.], p. 331–335, 2007.

ANDRADE, P. B. M. **Gás mostarda, C₄H₈Cl₂S**. 2007. Disponível em: <http://qnint.s bq.org.br/novo/index.php?hash=molecula.117>.

ASOU, N.; et al. **All-trans retinoic acid therapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: comparison with intensive chemotherapy**. The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Cancer chemotherapy and pharmacology*, Germany, v. 40 Suppl, p. S30-5, 1997. DOI: 10.1007/s002800051058.

AUR, R J. A.; SIMONE, J.; HUSTU, H. O.; WALTERS, T.; BORELLA, L.; PRATT, C.; PINKEL, D. **Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia.** *Blood*, v. 37, n. 3, p. 272–281, 1971. DOI: 10.1182/blood.V37.3.272.272.

BACCI, G.; et al. **Neoadjuvant Chemotherapy for Extremity Osteosarcoma: Preliminary Results of the Rizzoli's 4th Study.** *Acta Oncologica*, v. 37, n. 1, p. 41–48, 1998. DOI: 10.1080/028418698423168.

BAKER, D. L.; SCHMIDT, M.; COHN, S.; LONDON, W. B.; BUXTEN, A.; SANDLER, A.; SHIMADA, H.; MATTHAY, K. **A phase III trial of biologically-based therapy reduction for intermediate risk neuroblastoma.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 25, n. 18_suppl, p. 9504, 2007. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.9504.

BASHKIRTSEVA, I.; RYASHKO, L.; LÓPEZ, Á. G.; SEOANE, J. M.; SANJUÁN, M. A. F. **Tumor Stabilization Induced by T-Cell Recruitment Fluctuations.** *International Journal of Bifurcation and Chaos*, v. 30, n. 12, p. 2050179, 2020. DOI: 10.1142/S0218127420501795.

BERG, S. L.; et al. **Phase II Study of Nelarabine (compound 506U78) in Children and Young Adults With Refractory T-Cell Malignancies: A Report From the Children's Oncology Group.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 15, p. 3376–3382, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.426.

BREASTED, J. H. **The Edwin Smith surgical papyrus.** The University of Chicago Oriental Institute Publications, v. 1, 1930.

BUCKNER, J. C.; et al. **Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma.** *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 14, p. 1344–1355, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1500925.

CANELLOS, G. P.; ANDERSON, J. R.; PROPERT, K. J.; NISSEN, N.; COOPER, M. R.; HENDERSON, E. S.; GREEN, M. R.; GOTTLIEB, A.; PETERSON, B. A. **Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD.** *New England Journal of Medicine*, v. 327, n. 21, p. 1478–1484, 1992. DOI: 10.1056/NEJM199211193272102.

CAPIZZI, R. L.; DECONTI, R. C.; MARSH, J. C.; BERTINO, J. R. **Methotrexate Therapy of Head and Neck Cancer: Improvement in Therapeutic Index by the Use of Leucovorin "Rescue".** *Cancer Research*, v. 30, n. 6, p. 1782 LP – 1788, 1970.

CITRON, M. L.; et al. **Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia**. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 8, p. 1431–1439, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.081.

COLE, M. P.; TODD, I. D.; WILKINSON, P. M. **A preliminary trial of doxorubicin in advanced breast cancer and other malignant disease**. *British journal of cancer*, v. 29, n. 2, p. 114–116, 1974. DOI: 10.1038/bjc.1974.47.

CONROY, T.; et al. **FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer**. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 25, p. 2395–2406, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775.

CORDEIRO, S. Z.. **Catharanthus roseus (L.) G.Don**. 2021. Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/catharanthus-roseus-l-g.don>. Acesso em: 3 jan. 2021.

DAHL, J.. **Edwin Smith Papyrus**. 2007. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edwin_Smith_Papyrus_v2.jpg?uselang=pt-br. Acesso em: 1 fev. 2021.

DE BONO, J. S.; et al. **Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial**. *The Lancet*, v. 376, n. 9747, p. 1147–1154, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

DEVITA, V. T.; CHU, E. **A history of cancer chemotherapy**. *Cancer Research*, v. 68, n. 21, p. 8643–8653, 2008. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.

DILLMAN, R. O.; SEAGREN, S. L.; PROPERT, K. J.; GUERRA, J.; EATON, W. L.; PERRY, M. C.; CAREY, R. W.; FREI, E. F.; GREEN, M. R. **A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer**. *New England Journal of Medicine*, v. 323, n. 14, p. 940–945, 1990. DOI: 10.1056/NEJM199010043231403.

EINHORN, L. H.; DONOHUE, J. **Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin Combination Chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer**. *Annals of Internal Medicine*, v. 87, n. 3, p. 293–298, 1977. DOI: 10.7326/0003-4819-87-3-293.

ELION, G. B.; SINGER, S.; HITCHINGS, G. H. **Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites.** The Journal of biological chemistry, United States, v. 208, n. 2, p. 477–488, 1954.

FARBER, S.; DIAMOND, L. K.; MERCER, R. D.; SYLVESTER, R. F.; WOLFF, J. A. **Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin).** The New England Journal of Medicine, v. 238, n. 787–793, 1948. DOI: 10.1056/NEJM194806032382301.

FINE, H. A.; DEAR, K. B. G.; LOEFFLER, J. S.; MC BLACK, P. L.; CANELLOS, G. P. **Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults.** Cancer, v. 71, n. 8, p. 2585–2597, 1993. DOI: 10.1002/1097-0142(19930415)71:8<2585::AID-CNCR2820710825>3.0.CO;2-S.

FREI III, E.; HOLLAND, J. F.; SCHNEIDERMAN, M. A.; PINKEL, D.; SELKIRK, G.; FREIREICH, E. J.; SILVER, R. T.; GOLD, G. L.; REGELSON, W. **A Comparative Study of Two Regimens of Combination Chemotherapy in Acute Leukemia.** Blood, v. 13, n. 12, p. 1126–1148, 1958. DOI: 10.1182/blood.V13.12.1126.1126.

HAJDU, S. I. **Greco-Roman Thought about Cancer.** Cancer, v. 100, n. 10, p. 2048–2051, 2004. DOI: 10.1002/cncr.20198.

HAJDU, S. I. **A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1.** Cancer, v. 117, n. 5, p. 1097–1102, 2011. DOI: 10.1002/cncr.25553.

HITCHINGS, G. H.; ELION, G. B. **The Chemistry and Biochemistry of Purine Analogs.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 60, n. 2, p. 195–199, 1954. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1954.tb40008.x.

HOLLAND, R. **Mustard Gas as an Anti-Cancer Agent.** 1998. Disponível em: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/mustard/mustard.htm>. Acesso em: 2 ago. 2020.

HURRIA, A.; et al. **Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study.** Journal of Clinical Oncology, v. 29, n. 25, p. 3457–3465, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7625.

HUTCHINSON, R. J.; et al. **MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children:**

results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 16, n. 3, p. 897–906, 1998. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.897. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.897>.

IAROSZ, K. C.; BORGES, F. S.; BATISTA, A. M.; BAPTISTA, M. S.; SIQUEIRA, R. A. N.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R. **Mathematical model of brain tumour with glianeuron interactions and chemotherapy treatment.** *Journal of theoretical biology*, England, v. 368, p. 113–121, 2015. DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.01.006.

IAROSZ, K. C. **Autômatos celulares em biofísica.** Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Todo tumor é câncer?** 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/todo-tumor-e-cancer>. Acesso em: 10 fev. 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Uso da quimioterapia no tratamento do câncer.** 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/uso-da-quimioterapia-no-tratamento-do-cancer/3702/593/>. Acesso em: 5 set. 2020.

ITIK, M.; BANKS, S. P. **Chaos in a three-dimensional cancer model.** *International Journal of Bifurcation and Chaos*, v. 20, n. 1, p. 71–79, 2010. DOI: 10.1142/S0218127410025417.

JAMISON, R. L.; DONOHUE, J. H.; NAGORNEY, D. M.; ROSEN, C. B.; HARMSEN, W. S.; ILSTRUP, D. M. **Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer Results in Cure for Some Patients.** *Archives of Surgery*, v. 132, n. 5, p. 505–511, 1997. DOI: 10.1001/archsurg.1997.01430290051008.

JOHNSON, I. S.; ARMSTRONG, J. G.; GORMAN, M.; BURNETT, J. P. **The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents.** *Cancer Research*, v. 23, n. 8 Part 1, p. 1390 LP – 1427, 1963.

KAISER, M. H.; ELLENBERG, S. S. **Pancreatic Cancer: Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection.** *Archives of Surgery*, v. 120, n. 8, p. 899–903, 1985. DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390320023003.

KIANG, D. T.; KENNEDY, B. J. **Tamoxifen (Antiestrogen) Therapy in Advanced Breast Cancer.** *Annals of Internal Medicine*, v. 87, n. 6, p. 687–690, 1977. DOI: 10.7326/0003-4819-87-6-687.

KRUMBHAAR, E. B.; KRUMBHAAR, H. D. **The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning: Changes produced in the Bone Marrow of Fatal Cases.** The Journal of medical research, v. 40, n. 3, p. 497- 508.3, 1919.

LI, M. C.; WHITMORE JR., W. F.; GOLBEY, R.t; GRABSTALD, H. **Effects of Combined Drug Therapy on Metastatic Cancer of the Testis.** JAMA, v. 174, n. 10, p. 1291–1299, 1960. DOI: 10.1001/jama.1960.03030100059013.

LIBRARY AND ARCHIVES CANADA. **Unidentified Canadian soldier with burns caused by mustar gas.** 2020. Disponível em: <https://www.bac-lac.gc.ca/eng/CollectionSearch/Pages/record.aspx?app=fonandcol&ldNumber=3194270>. Acesso em: 2 jan. 2021.

LÓPEZ, Á. G.; SABUCO, J.; SEOANE, J. M.; DUARTE, J.; JANUÁRIO, C.; SANJUÁN, M. A. F. **Avoiding healthy cells extinction in a cancer model.** Journal of Theoretical Biology, v. 349, p. 74–81, 2014. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.01.040.

MACDONALD, J. S.; et al. **5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer.** Annals of internal medicine, United States, v. 93, n. 4, p. 533–536, 1980. DOI: 10.7326/0003-4819-93-4-533.

MACDONALD, J. S.; et al. **Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction.** New England Journal of Medicine, v. 345, n. 10, p. 725–730, 2001. DOI: 10.1056/NEJMoa010187.

MACHADO, K. D. **Equações diferenciais aplicadas à física.** 3. ed. 2004.

MAGALHÃES JR, H. M.. **Portaria nº 599, de 26 de junho de 2012.** 2012. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf. Acesso em: 1 fev. 2021.

MANGIONI, C.; et al. **Randomized Trial in Advanced Ovarian Cancer Comparing Cisplatin and Carboplatin.** JNCI: Journal of the National Cancer Institute, v. 81, n. 19, p. 1464–1471, 1989. DOI: 10.1093/jnci/81.19.1464.

MARCIAL, V. A.; et al. **Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the radiation therapy oncology group study 81-17.** Cancer, v. 66, n. 9,

p. 1861–1868, 1990. DOI: 10.1002/1097-0142(19901101)66:9<1861::AID-CNCR2820660902>3.0.CO;2-I.

MCKELVEY, E. M.; et al. **Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma.** *Cancer*, United States, v. 38, n. 4, p. 1484–1493, 1976. DOI: 10.1002/1097-0142(197610)38:4<1484::aid-cncr2820380407>3.0.co;2-i.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt-1>. Acesso em: 31 jan. 2021.

MUKHERJEE, S. **The Emperor of All Maladies : A Biography of Cancer.** 1st. ed.: Scribner, 2011.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cells Structure and Function.** 2021a. Disponível em: https://training.seer.cancer.gov/anatomy/cells_tissues_membranes/cells/. Acesso em: 10 fev. 2021.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Effector cell.** 2021b. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/effector-cell>. Acesso em: 10 fev. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 2708, Chlorambucil.** 2005. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorambucil>. Acesso em: 1 fev. 2021.

NOH, S. H.; et al. **Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial.** *The Lancet. Oncology*, England, v. 15, n. 12, p. 1389–1396, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP. **Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials.** *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 311, n. 7010, p. 899–909, 1995.

PEREZ, E. A.; et al. **Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 25, n.

23, p. 3407–3414, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3849.

PERRY, J. M.; et al. **Overcoming Wnt– β -catenin dependent anticancer therapy resistance in leukaemia stem cells.** *Nature Cell Biology*, v. 22, n. 6, p. 689–700, 2020. DOI: 10.1038/s41556-020-0507-y.

PINKEL, D. **Actinomycin D in Childhood Cancer.** *Pediatrics*, v. 23, n. 2, p. 342 LP – 347, 1959. Disponível em:

RAI, K. R.; et al. **Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia.** *New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 24, p. 1750–1757, 2000. DOI: 10.1056/NEJM200012143432402.

REGISTRO NACIONAL DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA. **Importância de Ser um Doador.** 2021. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/doador/importancia-de-ser-um-doador/>. Acesso em: 2 fev. 2021.

RIBEIRO, B. O.; TROBIA, J.; BATISTA, A. M.; SANTOS, M. S.; IAROSZ, K. C. **Possibilidade de sobrevivência das células saudáveis em um modelo de câncer com tratamento quimioterápico.** *Sodebras*, 2021.

SAWITSKY, A.; RAI, K. R.; GLIDEWELL, O.; SILVER, R. T. **Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia.** *Blood*, v. 50, n. 6, p. 1049–1059, 1977. DOI: 10.1182/blood.V50.6.1049.1049.

SCHMIDT-WOLF, I. G.; LEFTEROVA, P.; MEHTA, B. A.; FERNANDEZ, L. P.; HUHN, D.; BLUME, K. G.; WEISSMAN, I. L.; NEGRIN, R. S. **Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells.** *Experimental hematology*, Netherlands, v. 21, n. 13, p. 1673–1679, 1993.

SCHÜTZE, E.. **PEbers c41-bc.jpg.** 2012. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PEbers_c41-bc.jpg. Acesso em: 1 fev. 2021.

SCIENCE HISTORY INSTITUTE. **George Hitchings and Gertrude Elion.** 2017. Disponível em: <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/george-hitchings-and-gertrude-elion>. Acesso em: 2 jan. 2021.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. **Cancer statistics**. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 65, n. 1, p. 5–29, 2015. DOI: 10.3322/caac.21254.

SILVA, M. J. S. **ABC do câncer**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, p. 111, 2019.

SILVA, G. R.; BORGES, I.; FIGUEROA-VILLAR, J. D.; DE CASTRO, A. T. **Defesa química: histórico, classificação dos agentes de guerra e ação dos neurotóxicos**. Química Nova, v. 35, n. 10, p. 2083–2091, 2012. DOI: 10.1590/S0100-40422012001000033.

STERNBERG, C. N.; et al. **Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium**. The Journal of urology, United States, v. 133, n. 3, p. 403–407, 1985. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)48996-8.

SWEENEY, C. J.; et al. **Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer**. New England Journal of Medicine, v. 373, n. 8, p. 737–746, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.

TANNOCK, I. F.; et al. **Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points**. Journal of Clinical Oncology, v. 14, n. 6, p. 1756–1764, 1996. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756.

TANNOCK, I. F.; et al. **Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer**. New England Journal of Medicine, v. 351, n. 15, p. 1502–1512, 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.

TEIXEIRA, L. A.; FONSECA, C. O. **De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2007.

TEN BOKKEL HUININK, W.; et al. **Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer**. Journal of Clinical Oncology, v. 15, n. 6, p. 2183–2193, 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.6.2183.

TROBIA, J.; et al. **Mathematical model of brain tumour growth with drug resistance**. 2020. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/2012.08252>.

TROBIA, J. **Análise do comportamento dinâmico do crescimento de tumores.** 2020. Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2020.

TURNER, P. **Grace.** 1991. Software. Disponível em: <https://plasma-gate.weizmann.ac.il/Grace/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

U.S. DEPARTMENT OF STATE. **Protocol for the Prohibition of the Use in War of Asphyxiating, Poisonous or Other Gases, and of Bacteriological Methods of Warfare (Geneva Protocol).** 2002. Disponível em: <https://2009-2017.state.gov/t/isn/4784.htm>. Acesso em: 5 ago. 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.** 2020a. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=050467>. Acesso em: 3 ago. 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Original NDA and Original BLA Approvals.** 2020b. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process&rptName=2&reportSelectMonth=12&reportSelectYear=1978&nav>. Acesso em: 4 ago. 2020.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Prednisone.** 2021a. Disponível em: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601102.html>. Acesso em: 1 fev. 2021.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Folic Acid.** 2021b. Disponível em: <https://medlineplus.gov/folicacid.html>. Acesso em: 1 fev. 2021.

UNITED STATES GOVERNMENT. **U.S Food and Drug Administration.** 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov>. Acesso em: 2 fev. 2021.

VAN CUTSEM, E.; et al. **Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 24, n. 31, p. 4991–4997, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429.

VAN DER MEIJDEN, A. P.; DEBRUYNE, F. M. **Treatment schedule of intravesical chemotherapy with mitomycin C in superficial bladder cancer: short-term courses or maintenance therapy.** *Urology*, United States, v. 31, n. 3 Suppl, p. 26–

29, 1988.

VASEY, P. A. **Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, United States*, v. 21, n. 10 Suppl, p. 136s-144s, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.051.

VON DER MAASE, H.; et al. **Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 17, p. 3068–3077, 2000. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.

WANG, S.; ZHONG, J. **Bioreactor Engineering.** *Bioprocessing for Value-Added Products from Renewable Resources.* Elsevier, 2007. p. 131–161. DOI: 10.1016/B978-044452114-9/50007-4.

WEBB, A.; et al. **Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 15, n. 1, p. 261–267, 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.261.

YATES, J.; et al. **Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study.** *Blood*, v. 60, n. 2, p. 454–462, 1982. DOI: 10.1182/blood.V60.2.454.454.

YOUNG, R. C.; CHABNER, B. A.; HUBBARD, S. P.; FISHER, R. I.; BENDER, R. A.; ANDERSON, T.; SIMON, R. M.; CANELLOS, G. P.; DEVITA, V. T. **Advanced Ovarian Adenocarcinoma.** *New England Journal of Medicine*, v. 299, n. 23, p. 1261–1266, 1978. DOI: 10.1056/NEJM197812072992301.

APÊNDICE A – Linha do tempo da quimioterapia

1919

GÁS MOSTARDA

Relato de alterações na medula óssea de soldados vítimas do gás mostarda

1943

GUSTAF LINDSKOG

Administrou mostarda nitrogenada em um paciente

1951

GEORGE HITCHINGS E GERTRUDE ELION

Desenvolveram a 6-tioquanina e a 6-mercaptopurina

1963

PLANTA VINCA ROSEA

Mais de trinta agentes alcaloides foram obtidos a partir da vinca rosea

1943

ALFRED GILMAN E LOUIS GOODMAN

Iniciaram estudos com componentes químicos do gás mostarda

1948

SIDNEY FARBER

Desenvolveu compostos análogos ao ácido fólico, como a aminopterina

1958

COMBINAÇÃO DE QUIMIOTERÁPICOS

Demonstração da eficácia da combinação de vários medicamentos

1973

DOXORRUBICINA

Estudos sobre os efeitos deste medicamento antitumoral

1976

CHOP

Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona

1980

FAM

Combinação de 5-fluorouracila, doxorubicina e mitomicina

1995

TRETINOÍNA

Novo medicamento para o tratamento de leucemia promielocítica aguda

1975

ABV

Combinação de doxorubicina, bleomicina, vimblastina e carbazina

1978

APROVAÇÃO DA CISPLATINA

Aprovada pela FDA para uso no tratamento do câncer testicular

1985

M-VAC

Combinação de metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina

1996

TAPOTECANA

Novo medicamento para o tratamento de câncer de ovário em estágio avançado

1998

ABVD

Combinação de doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina

2003

DOCETAXEL E CARBOPLATINA

Eficácia comprovada para o tratamento do câncer de ovário

2007

IXABEPILONA

Eficácia comprovada no tratamento de pacientes com câncer de mama

1997

EFC

Combinação de epirubicina, cisplatina e fluorouracila

2000

GENCITABINA E CISPLATINA

Eficácia comprovada para o tratamento de câncer de bexiga avançado

2005

NELARABINA

Eficácia comprovada no tratamento recorrente de leucemia de células T

2010

CABAZITAXEL

Aprovado pela FDA para o tratamento do câncer de próstata avançado

2018

FOLFIRINOX

Combinação de ácido folínico, fluorouracila, irinotecano e oxalipaltina

2016

PVC

Combinação de procarbazina, lomustina e vincristina

2020

RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS

Desenvolvimento de estratégia para diminuir a resistência

APÊNDICE B – Estrutura básica da rotina computacional

```

#define N 4 // numero de equacoes
#define TC1 30.0 // tempo de morte
#define TC2 365.0 // tempo de cura
#define Xmin 0.001

void derivs(double y[],double dy[],double phi,double noise[]);
int main(void){
    long idum=-87295327693;
    int n,i,j,k,m,ch,mm,chh;
    double time,h,tr,x[N+1],dy[N+1],y[N+1],c1[N+1],cont[3],
    c2[N+1],c3[N+1],t2,t1,phi,PHI,noise[N+1],quim;
    FILE *o;

    n=200000;
    h=0.01; /// step
    tr=0.0; // transiente
    t1=2.0; // tempo com PHI
    t2=8.0; // tempo sem PHI
    PHI=200.0; // Intensidade de PHI INICIAL
    ch=0; // Controle da quimioterapia: (1) ligado; (0) desligado

    o=fopen("pulsadoN_200_2x8_z05_COMP.dat","w");
    //////////// initial condition ////////////
    for(i=1;i<=N;i++){
        y[i]=ran1(&idum);
        y[4]=0.0;
        x[i]=y[i];
        noise[i]=0.0;
    }
    chh=0; k=0;
    m=0; mm=0;
    time=0.0;
    phi=PHI;
    quim=0.0;
    cont[1]=0.0;
    cont[2]=0.0;

```

Equations

```

void derivs(double y[],double dy[],double phi,double noise[]){
    double a12,a21,a13,a31,d3,r2,r3,k3,p1,p2,p3,zeta,m1,m2,m3;
    a12=0.5;
    a21=4.8;
    a13=1.2;
    a31=1.1;
    d3=0.1;
    k3=0.3;
    r2=1.2;
    r3=1.29;
    m1=1.0;
    m2=1.0;
    m3=1.0;
    p1=0.1;
    p2=0.01;
    p3=0.1;
    zeta=0.5; //0.2 - 0.5

    dy[1]=y[1]*(1-y[1])-a12*y[1]*y[2]-a13*y[1]*y[3]-p1*y[1]*y[4]/(m1+y[1]);
    dy[2]=r2*y[2]*(1-y[2])-a21*y[1]*y[2]-p2*y[2]*y[4]/(m2+y[2]);
    dy[3]=r3*y[1]*y[3]/(y[1]+k3)-(a31*y[1]+d3)*y[3]-p3*y[3]*y[4]/(m3+y[3]);
    dy[4]=phi-zeta*y[4];

    fprintf(stderr,"...now exiting to system...\n");
    exit(1);
}

```