

Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Luiz Filipe Christ

7211001

**Aprimoramento de terapia para a metástase óssea por
meio de derivadas fracionárias**

São Paulo

2015

Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Luiz Filipe Christ

7211001

**Aprimoramento de terapia para a metástase óssea por
meio de derivadas fracionárias**

**Monografia apresentada no
Departamento de Engenharia
Mecatrônica e Sistemas Mecânicos
da Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Engenheiro.**

Área de Concentração:
Engenharia Mecatrônica

Orientador: Professor Doutor
Newton Maruyama

São Paulo

2015

Declaração de Originalidade

Este relatório é apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Engenheiro na Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. É o produto do meu próprio trabalho, exceto onde indicado no texto. O relatório pode ser livremente copiado e distribuído desde que a fonte seja citada.

São Paulo, 19 de novembro de 2015

Agradecimento

Ao meu orientador pela paciência e competência em me guiar na elaboração dessa monografia. Aos meus professores do Instituto Superior Técnico: Duarte Valério e Susana Vinga por me apresentarem o mundo do cálculo fracionário e o assunto do mieloma múltiplo.

Um agradecimento especial ao hospital Santa Maria e ao Rui Coelho e ao projeto CancerSys.

colocar aqui a catalogação na publicação

Resumo

O câncer é uma doença extremamente complexa que traz uma série de complicações a seu portador e muitas vezes pode levar a morte. Um tipo famoso é o mieloma múltiplo, que atua no osso de modo a destruí-lo. Muitos estudos são feitos nessa área de modo a tentar contribuir para um melhor entendimento e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Dado a seriedade do assunto, esse documento visa contribuir com a implementação de um método para determinar qual deve ser a melhor distribuição da concentração de fármacos ao longo da terapia, dado o seu período, frequência de administração e doses disponíveis ao usuário, através da criação de uma função de custo. Além disso, uma interface gráfica é construída de modo que o estudo da dinâmica de remodelação óssea possa ser feito de forma prática.

Em seguida é implementado um algoritmo para que se possa determinar o valor dos parâmetros de uma equação diferencial que representa o crescimento de um tumor através de informações obtidas por um banco de dados.

O estudo utiliza modelos dinâmicos que apresentam equações diferenciais de ordem fracionária e os resultados obtidos condizem com o comportamento esperado pela literatura.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo, cálculo fracionário, terapia, interface gráfica, modelo dinâmico

Abstract

Cancer is an extremely complex disease that brings a lot of complications to your carrier and can often lead to death. A famous kind is multiple myeloma that acts on the bone in order to destroy it. Many studies are made in this area in order to try to contribute to a better understanding and development of new therapeutic strategies.

Given the seriousness of this subject, this document aims to contribute to the implementation of a method to determining what should be the best concentration distribution of drugs throughout therapy, given its period, frequency of administration and doses available to the user, through the creation of a cost function. In addition, a graphical interface is constructed so that the study of the dynamics of bone remodelling can be done easily.

Then an algorithm is implemented so that we can determine the value of the parameters of a differential equation that represents the growth of a tumour through information obtained from a database.

The study uses dynamic models that exhibit differential equations of fractional order and the results obtained are consistent with the expected behavior in the literature.

Keywords: Multiple Myeloma, fractional calculus, therapy, GUI, dynamic model

Índice

Índice	i
Índice de figuras	iii
Índice de tabelas	v
Abreviaturas	vi
1. Introdução	1
1.1. Considerações Iniciais	1
1.2. Proposta e objetivos.....	2
1.3. Contribuição da dissertação.....	3
1.4. Estrutura da dissertação	3
2. Cálculo fracionário	5
2.1. Função Gama.....	5
2.2. Cálculo de ordens inteiras.....	6
2.3. Cálculo de ordens fracionárias.....	7
2.3.1. Definições	7
2.3.2. Operador não-local	9
2.3.3. Operadores lineares	9
2.3.4. Relações entre as diferentes definições	9
2.3.5. Lei dos expoentes.....	10
2.4. Transformada de Laplace no cálculo fracionário	10
2.4.1. Riemann-Liouville e Grünwald-Leitnikoff	10
2.4.2. Caputo	10
3. Funções de transferência	11
3.1. Definições.....	11
3.1.1. Função de transferência SISO e MIMO	11
3.2. Estabilidade.....	12
3.3. Resposta no domínio do tempo e da frequência	12
3.3.1. Estudo de $1sa2\alpha + 2\zeta saa + 1$	12
4. Método das matrizes triangulares.....	15
4.1. Matrizes triangulares.....	15
4.2. Eliminadoras.....	17
4.3. Derivadas fracionárias com matrizes triangulares superiores (inferiores).....	17
4.3.1. Derivada fracionária esquerda	17
4.3.2. Derivada fracionária direita.....	18
4.4. Solução numérica de equações diferenciais	19
4.5. Método do passo largo ("Large Step")	20
5. Dinâmica do Osso	21
5.1. Regeneração do osso	21
5.2. Formação e morte dos osteoclastos e osteoblastos.....	22
5.3. Remodelamento do osso	22

5.4.	Tumor e seus efeitos.....	23
5.5.	Tratamento.....	24
5.6.	Terapias direcionadas.....	24
6.	A farmacocinética e a farmacodinâmica.....	26
6.1.	Farmacocinética.....	26
6.1.1.	Introdução.....	26
6.1.2.	Modelos.....	27
6.1.3.	Aplicações.....	28
6.2.	Farmacodinâmica.....	30
6.2.1.	Introdução.....	30
6.2.2.	Modelamento.....	30
6.2.3.	Efeito de múltiplos fármacos.....	31
7.	Análise de dados e aplicações.....	32
7.1.	<i>K-means Clustering</i>	32
7.2.	Estimar parâmetros em equações diferenciais.....	34
8.	Estudo dos modelos dinâmicos.....	36
8.1.	Caso sem tumor e sem tratamento.....	37
8.1.1.	Estudo com termo derivativo inteiro.....	37
8.1.1.	Estudo com termo derivativo fracionário.....	40
8.2.	Caso com tumor e sem tratamento.....	43
8.2.1.	Estudo com termo derivativo inteiro.....	43
8.2.2.	Estudo com termo derivativo fracionário.....	46
8.3.	Caso com tumor e com tratamento de inibidores de proteassoma.....	49
8.3.1.	Estudo com termo derivativo inteiro.....	49
8.3.2.	Estudo com termo derivativo fracionário.....	50
8.4.	Caso com tumor e com tratamento utilizando PK/PD.....	53
8.4.1.	Estudo com termo derivativo inteiro.....	53
8.4.2.	Estudo com termo derivativo fracionário.....	56
9.	Aprimoramento da terapia.....	59
9.1.	Determinação das concentrações das dosagens.....	60
9.2.	Interface gráfica.....	65
10.	Estimativa dos valores dos parâmetros no modelo de crescimento do tumor.....	68
10.1.	Pontos representativos.....	68
10.2.	Estimativa dos parâmetros.....	70
11.	Conclusão.....	73
11.1.	Trabalho futuro.....	74
	Referências.....	76
	Anexo.....	81

Índice de figuras

Figura 1. Interação das células na remodelação do osso (extraído de [3]).	2
Figura 2. (a) Mapa de estabilidade para uma função de transferência de $\alpha=q$ menor que 1 e (b) para $\alpha=q$ maior que 1. (extraído de [41]).	12
Figura 3. Comportamento da frequência (extraído de [54]).	13
Figura 4. Resposta do sistema $Gs = 1s2\alpha + 3s\alpha + 1$ a um degrau unitário para diversas ordens de derivada (extraído de [9]).	14
Figura 5. Modelo de um compartimento (extraído de [15]).	27
Figura 6. Modelo de dois compartimentos (extraído de [15]).	27
Figura 7. Alteração da concentração de um fármaco no plasma no modelo de dois compapartimentos (extraído de [15]).	28
Figura 8. Modelo farmacocinético para a administração de uma dose oral (extraído de [11]).	29
Figura 9. Modelo farmacocinético para múltiplas doses (extraído de [11]).	29
Figura 10. Modelo farmacodinâmico de um fármaco (extraído de [11]).	31
Figura 11. Dados obtidos em um estudo sobre radiação em um circuito elétrico (extraído de [29]).	33
Figura 12. Resultado do processo de clustering (extraído de [29]).	34
Figura 13. Dinâmica das populações provocadas por um distúrbio na população de osteoclastos (extraído de [9]).	39
Figura 14. Dinâmica das populações com remodelação constante (extraído de [9]).	39
Figura 15. Dinâmica das populações para $\alpha=1.3$ (extraído de [9]).	41
Figura 16. Dinâmica das populações para $\alpha=1.1$ (extraído de [9]).	41
Figura 17. Dinâmica das populações para $\alpha=0.7$ (extraído de [9]).	42
Figura 18. Comparação do comportamento de diversas ordens fracionárias para um mesmo parâmetro de equações (extraído de [9]).	42
Figura 19. Dinâmica das populações na presença de um tumor (extraído de [9]).	46
Figura 20. Comportamento das populações para $\alpha=1.2$ na presença do tumor (extraído de [9]).	47
Figura 21. Comportamento das populações para $\alpha=0.9$ na presença do tumor (extraído de [9]).	48
Figura 22. Comportamento das populações para $\alpha=0.8$ na presença do tumor (extraído de [9]).	48
Figura 23. Dinâmica das populações na presença de um tumor e tratamento (extraído de [9]).	50
Figura 24. Comportamento das populações para $\alpha=1.2$ na presença do tumor e tratamento (extraído de [9]).	51
Figura 25. Comportamento das populações para $\alpha=0.9$ na presença do tumor e tratamento (extraído de [9]).	52
Figura 26. Comportamento das populações para $\alpha=0.8$ na presença do tumor e tratamento (extraído de [9]).	52
Figura 27. Modelo de tratamento com o uso de PK/PD (extraído de [9]).	55
Figura 28. Modelo PK/PD de um fármaco para diversas ordens fracionárias (extraído de [9]).	56
Figura 29. Comportamento das populações para $\alpha=0.9$ para o modelo PK/PD (extraído de [9]).	58
Figura 30. Comportamento das populações para $\alpha=0.8$ para o modelo PK/PD (extraído de [9]).	58
Figura 31. Resultados do modelo de tratamento para ordem de 1.3.	64

Figura 32. Resultados do modelo de tratamento para ordem de 1.0.	64
Figura 33. Resultados do modelo de tratamento para ordem de 0.8.	65
Figura 34. Modelo de funcionamento da interface gráfica.	66
Figura 35. Distribuição de três bancos de dados A (esquerda), B (direita) e C (inferior) com 5 pacientes em cada.	69
Figura 36. Posição dos centroides para o caso A (esquerda), B (direita) e C (inferior).	70
Figura 37. Resultado das simulações utilizando os parâmetros encontrados para o caso A (esquerda), B (direita) e C (inferior).	71

Índice de tabelas

Tabela I. Valores dos parâmetros utilizados para cada simulação.....	40
Tabela II. Parâmetros das populações utilizados nas simulações de ordem fracionária.	47
Tabela III. Parâmetros do tumor utilizados nas simulações de ordem fracionária.	47
Tabela IV. Parâmetros do tumor e do tratamento com inibidores de proteassoma utilizados na simulação.....	51
Tabela V. Parâmetros dos fármacos para o modelo PK/PD.....	55
Tabela VI. Parâmetros do tumor e do tratamento utilizados nas simulações com PK/PD para derivadas fracionárias.	57
Tabela VII. Parâmetros das fármacos utilizadas na simulação de derivadas fracionárias.	57
Tabela VIII. Parâmetros das populações utilizados nas simulações.	62
Tabela IX. Parâmetros do tumor utilizados nas simulações.	62
Tabela X. Parâmetros dos fármacos para o modelo PK/PD utilizados nas simulações.....	62
Tabela XI. Resultado da dosagem ótima para cada ordem de derivada.	63
Tabela XII. Valores encontrados para os parâmetros de crescimento do tumor.....	71

Abreviaturas

1D Uma dimensão

BMP *Bone Morphogenetic Protein*

BMU *Basic Multicelular Unit*

c-fms colony factor macrophage stimulating

CSF-1 Colony Stimulating Factor 1

DKK-1 *Dickkopf-related protein 1*

EDP Equação Diferencial Parcial

IGF-I *Insulin growth factor 1*

IGF-II *Insulin growth factor 2*

IL-8 *Interleukin 8*

MCP-1 *Monocyte Chemoattractant Protein 1*

OPG *Osteoprotegerin*

PD *Pharmacodynamic*

PK *Pharmacokinetic*

PTH *Parathyroid Hormone*

RANK *Receptor Activator of Nuclear Factor K*

RANKL *Receptor Activator of Nuclear Factor K Ligand*

TGF- β *Transforming Growth Factor β*

1. Introdução

1.1. Considerações Iniciais

O câncer é uma das doenças mais perigosas e complexas que existe que causa a morte de milhões de pessoas por ano. Devido a isso, o seu estudo é de fundamental importância para que esses números sejam reduzidos.

Essa doença caracterizasse pelo crescimento anômalo e descontrolado de uma população de células. Tais células podem invadir e destruir tecidos adjacentes, processo conhecido como metástase [5]. Esse fenômeno pode ocorrer no osso, uma vez que apresenta características que facilitam o crescimento e proliferação dessas células cancerígenas, e é chamado de metástase óssea.

O osso por sua vez é um sistema dinâmico que está em constante remodelamento ao longo do tempo. Existem dois tipos de células altamente especializadas responsáveis por esse fenômeno: os osteoclastos, que eliminam o osso antigo, e os osteoblastos, que modelam o novo osso. Essas células interagem entre si através de fenômenos denominados de autócrinos e parácrinos, de modo a estimular ou inibir a apoptose e formação de novas células e garantir a homeostase do sistema. Algumas doenças, como a osteoporose, são caracterizadas por um desequilíbrio no nascimento e morte dessas células [30,48].

Quando a metástase óssea ocorre, as células cancerígenas provocam um desequilíbrio na remodelagem óssea. Se o fenômeno de destruição do osso é potencializado, a metástase óssea é classificada de osteolítica, como por exemplo o câncer de mama e o mieloma múltiplo [6].

Atualmente existe alguns métodos para tentar curar essa doença, porém sem garantias. Normalmente é feito o uso de quimioterapia e hormônios com o objetivo de eliminar as células cancerígenas e certos fármacos para restaurar a dinâmica original de remodelagem óssea [40].

Com isso em vista, o desenvolvimento de novas ferramentas e estudos na área auxilia em um melhor entendimento sobre a metástase óssea e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas de modo que a doença possa ser eliminada, bem como garantir o bem-estar do paciente.

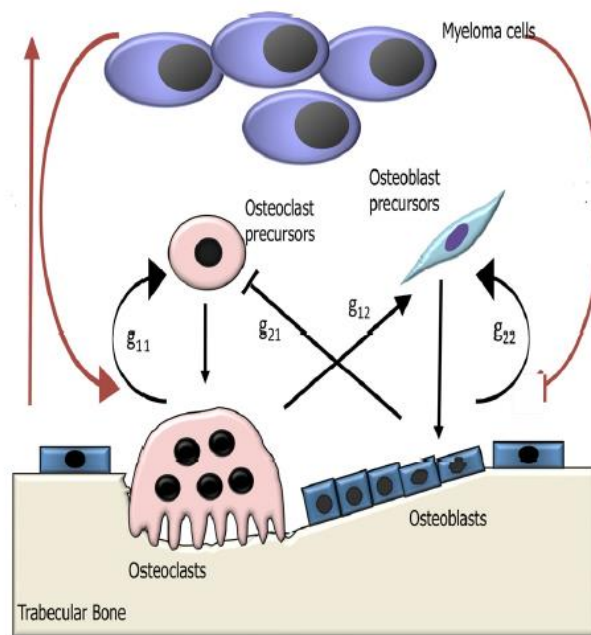


Figura 1. Interação das células na remodelação do osso (extraído de [3]).

1.2. Proposta e objetivos

Dado a importância do desenvolvimento de novas ferramentas para auxiliar a compreensão e aprimoramento de novas terapias para reduzir e/ou eliminar a metástase óssea, essa dissertação possui o objetivo nessa questão.

Os modelos dinâmicos de remodelação óssea que servirão como base para o desenvolvimento dessas ferramentas são representados por equações diferenciais de ordem fracionária. Tal área de estudo tem ganho espaço nos últimos anos devido ao fato de que muitos fenômenos físicos (difusão e mecânica) e biológicos (viscoelasticidade de membrana e propagação de sinais) apresentarem uma boa caracterização através do cálculo fracionário.

Através do modelo matemático de um tratamento que utiliza bifosfanatos, responsável por aumentar a apoptose dos osteoclastos, denosumab, que inibe a formação de novas células desse tipo, e quimioterapia, para eliminar as células cancerígenas, e dos conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica será possível aplicar uma metodologia para aumentar a eficiência do tratamento. Essa metodologia visa determinar qual a melhor distribuição das doses de diferentes concentrações dos fármacos de modo a maximizar uma função de custo. Com isso, é possível evitar uma alta toxicidade no paciente ao aplicar uma dosagem de elevada concentração quando os efeitos de ação dos fármacos já estão próximos da saturação.

Em seguida é proposto a criação de uma interface gráfica para auxiliar o estudo da dinâmica de remodelagem do osso. Através dela, será possível analisar o comportamento dos osteoclastos, osteoblastos, células cancerígenas e densidade óssea de alguns quadros clínicos ao longo do tempo com o uso de informações coletadas do paciente e estimar estratégias de terapia, bem como a criação de um banco de dados.

Por fim, será aplicado um algoritmo para selecionar alguns pontos representativos de um grande banco de dados através do conceito de *clustering*. O objetivo final é utilizar esses pontos representativos para estimar os coeficientes da equação diferencial do crescimento de um tumor, uma vez que a literatura apresenta valores estimados, de modo que o modelo apresente um comportamento qualitativo parecido com o que se conhece através de estudos *in vivo*.

Uma conclusão e discussão dos resultados obtidos é feita no final dessa dissertação de modo a destacar os pontos e resultados mais importantes.

1.3. Contribuição da dissertação

Essa dissertação contribui com a implementação de uma metodologia para determinar a melhor distribuição da concentração de fármacos ao longo do período de uma terapia, bem como a criação de uma interface gráfica que permite o usuário analisar melhor o fenômeno de remodelação óssea.

Também será implementado um algoritmo para determinar, com base em um banco de dados, uma amostra representativa e seu uso na estimação de parâmetros em uma equação diferencial que representa o crescimento de um tumor. Para tal, foram utilizados modelos dinâmicos de remodelagem óssea de ordem inteira e fracionária presentes na literatura.

1.4. Estrutura da dissertação

A dissertação possui onze capítulos no total, de modo que o leitor possa entender os conceitos básicos do cálculo fracionário, biologia, tratamentos de dados e a dinâmica de remodelação óssea, para depois prosseguir para a parte de melhoria de tratamentos e estimativa de parâmetros de equações diferenciais. Tais capítulos apresentam a seguinte divisão:

- Capítulo 1: apresentação geral da dissertação no que se refere a sua estrutura, objetivos e organização.
- Capítulo 2: apresentação de algumas definições e conceitos do cálculo fracionário que serão utilizados nos capítulos futuros.
- Capítulo 3: explica os conceitos de estabilidade e comportamento dinâmico de sistemas de ordem fracionária.
- Capítulo 4: apresentação do método das matrizes triangulares que será utilizado para resolver equações diferenciais de ordem fracionária.
- Capítulo 5: expõe os conceitos biológicos sobre o assunto abordado nessa dissertação.
- Capítulo 6: destina-se a explicar os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica e como que eles são utilizados no planejamento de terapias.
- Capítulo 7: explica alguns conceitos sobre tratamento de dados e uma metodologia para estimar o valor de parâmetros de equações diferenciais.
- Capítulo 8: apresenta os modelos dinâmicos de remodelação do osso e os resultados obtidos através do uso de derivadas de ordem inteira e fracionária, bem como uma análise dos seus resultados.
- Capítulo 9: destina-se a implementação de um método para melhorar a estratégia de terapia, baseando-se nos modelos dinâmicos do capítulo anterior. Além disso, também é apresentado uma interface gráfica para auxiliar o estudo sobre o assunto.
- Capítulo 10: aplicação da metodologia de estimação de parâmetros para equações diferenciais nos modelos dinâmicos.
- Capítulo 11: levantamento das conclusões obtidas nesta dissertação e apresentação de possíveis próximos estudos.

Por fim, vale mencionar que todos os cálculos e simulações foram feitos com o uso do *software* Matlab e Simulink.

2. Cálculo fracionário

Esse capítulo tem como objetivo apresentar algumas definições e conceitos utilizados no cálculo fracionário. Tais ferramentas serão de fundamental importância para o entendimento dos próximos capítulos, além de servir como instrumento de consulta. As demonstrações dos teoremas e das propriedades, bem como um maior aprofundamento no assunto, pode ser feito através da literatura em [54] e da [43], a qual esse capítulo fora baseado.

Inicialmente é apresentado a função gama e o operador D , além de algumas de suas propriedades, que serão a base das teorias de cálculo fracionário. Em seguida é mostrado alguma das principais definições alternativas sobre o conceito de derivada e integral, que são as definições de Riemann-Liouville, Grünwald-Letnikov e Caputo. Todos esses conceitos serão necessários para a elaboração do método para solucionar equações diferenciais de ordem fracionária.

Por fim, com o objetivo de estudar o comportamento dinâmico de sistemas de ordem fracionária através de funções de transferência, o conceito de transformada de Laplace é estendido para ordens fracionárias através das definições de Riemann-Liouville, Grünwald-Letnikov e Caputo. Com isso, o leitor terá todas as ferramentas necessárias para a compreensão dos métodos utilizados nessa dissertação.

2.1. Função Gama

No cálculo fracionário é bem comum encontrar a função gama Γ em diversos tópicos. A sua definição, bem como algumas de suas propriedades importantes, é apresentada a seguir:

Definição 2.1

A função gama é definida como:

$$\begin{cases} \Gamma(x) = \int_0^{+\infty} e^{-y} y^{x-1} dy, & x \in \mathbb{R}^+ \\ \Gamma(x) = \frac{\Gamma(x - [x])}{\prod_{k=0}^{-[x]-1} (x + k)}, & x \in \mathbb{R}^- \end{cases} \quad (2.1)$$

Propriedade 2.1

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

ou seja, a função gama é uma generalização do operador fatorial.

Propriedade 2.2

$$\Gamma(1) = \int_0^{+\infty} e^{-y} dy = [-e^{-y}]_0^{+\infty} = 1 \quad (2.3)$$

Definição 2.2

A combinação de um elemento a com um elemento b é definida como:

$$\binom{a}{b} = \frac{a!}{b!(a-b)!}, \quad a, b \in \mathbb{Z}_0^+ \quad (2.4)$$

A operação de combinação pode ser reescrita, através da função gama e suas propriedades, como:

$$\binom{a}{b} = \begin{cases} \frac{\Gamma(a+1)}{\Gamma(b+1)\Gamma(a-b+1)}, & \text{se } a, b, a-b \notin \mathbb{Z}^- \\ \frac{(-1)^b \Gamma(b-a)}{\Gamma(b-a)\Gamma(-a)}, & \text{se } a \in \mathbb{Z}^- \wedge b \in \mathbb{Z}_0^+ \\ 0, & \text{se } [(b \in \mathbb{Z}^- \vee b-a \in \mathbb{N}) \wedge a \notin \mathbb{Z}^-] \vee (a, b \in \mathbb{Z}^- \wedge |a| > |b|) \end{cases} \quad (2.5)$$

2.2. Cálculo de ordens inteiras

O operador D , associado a ordens $n \in \mathbb{Z}$, é introduzido através dos resultados do cálculo tradicional:

Definição 2.3

$${}_c D_t^n f(t) = \begin{cases} \frac{d^n f(t)}{dt^n}, & \text{se } n \in \mathbb{N} \\ f(t), & \text{se } n = 0 \\ \int_c^t {}_c D_t^{n+1} f(t) dt, & \text{se } n \in \mathbb{Z}^- \end{cases} \quad (2.6)$$

$${}_t D_c^n f(t) = \begin{cases} (-1)^n \frac{d^n f(t)}{dt^n}, & \text{se } n \in \mathbb{N} \\ f(t), & \text{se } n = 0 \\ \int_t^c {}_t D_c^{n+1} f(t) dt, & \text{se } n \in \mathbb{Z}^- \end{cases} \quad (2.7)$$

Propriedade 2.3

Dado uma função $f(t)$, a sua derivada de ordem $n \in \mathbb{N}$ é dada por:

$$D^n f(t) = \frac{d^n f(t)}{dt^n} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} f(t - kh)}{h^n} \quad (2.8)$$

Propriedade 2.4

Dado uma integral de Riemann, descrita por:

$$\int_c^t f(t)dt = \lim_{h \rightarrow 0^+} \sum_{k=0}^{\lfloor \frac{t-c}{h} \rfloor} h f(t - kh) \quad (2.9)$$

onde $\lfloor \frac{t-c}{h} \rfloor$ é o maior inteiro igual ou inferior a $\frac{t-c}{h}$. E a fórmula de Cauchy para integrais indefinidas de ordem $n \in \mathbb{N}$ de $f(t)$:

$${}_c D_t^{-n} f(t) = \int_c^t \frac{(t-\tau)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau \quad (2.10)$$

$${}_t D_c^{-n} f(t) = \int_t^c \frac{(\tau-t)^{n-1}}{(n-1)!} f(\tau) d\tau \quad (2.11)$$

pode-se obter:

$${}_c D_t^{-n} f(t) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \sum_{k=0}^{\lfloor \frac{t-c}{h} \rfloor} h \frac{(kh)^{n-1}}{(n-1)!} f(t - kh) \quad (2.12)$$

Uma expressão semelhante é encontrada para o caso ${}_t D_c^{-n} f(t)$.

Propriedade 2.5

A Lei dos Expoentes é dada por:

$${}_c D_t^m {}_c D_t^n f(t) = {}_c D_t^{m+n} f(t) \quad (2.13)$$

para os seguintes casos:

$$m, n \in \mathbb{Z}_0^+ \quad (2.14)$$

$$m, n \in \mathbb{Z}_0^- \quad (2.15)$$

$$m \in \mathbb{Z}^+ \wedge n \in \mathbb{Z}^- \quad (2.16)$$

com a condição de que todas as derivadas existam.

2.3. Cálculo de ordens fracionárias

2.3.1. Definições

Neste tópico serão tratadas as três definições mais famosas para o conceito de derivada e integral, que são a de Riemann-Liouville, Caputo e Grünwald-Letnikov, no entanto vale ressaltar que existem diversas outras definições alternativas [43,54].

Definição 2.4 (Riemann-Liouville)

$${}_c D_t^\alpha f(t) = \begin{cases} \int_c^t \frac{(t-\tau)^{-\alpha-1}}{\Gamma(-\alpha)} f(\tau) d\tau, & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ f(t), & \text{se } \alpha = 0 \\ \frac{d^{[\alpha]}}{dt^{[\alpha]}} {}_c D_t^{\alpha-[\alpha]} f(t), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (2.17)$$

$${}_t D_c^\alpha f(t) = \begin{cases} \int_t^c \frac{(\tau-t)^{-\alpha-1}}{\Gamma(-\alpha)} f(\tau) d\tau, & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ f(t), & \text{se } \alpha = 0 \\ (-1)^{[\alpha]} \frac{d^{[\alpha]}}{dt^{[\alpha]}} {}_t D_c^{\alpha-[\alpha]} f(t), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (2.18)$$

Definição 2.5 (Grünwald-Letnikov)

$${}_c D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\sum_{k=0}^{\lfloor \frac{t-c}{h} \rfloor} (-1)^k \binom{\alpha}{k} f(t-kh)}{h^\alpha} \quad (2.19)$$

$${}_t D_c^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\sum_{k=0}^{\lfloor \frac{t-c}{h} \rfloor} (-1)^k \binom{\alpha}{k} f(t+kh)}{h^\alpha} \quad (2.20)$$

Definição 2.6 (Caputo)

$${}_c D_t^\alpha f(t) = \begin{cases} \int_c^t \frac{(t-\tau)^{-\alpha-1}}{\Gamma(-\alpha)} f(\tau) d\tau, & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ f(t), & \text{se } \alpha = 0 \\ {}_c D_t^{\alpha-[\alpha]} \frac{d^{[\alpha]}}{dt^{[\alpha]}} f(t), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (2.21)$$

$${}_t D_c^\alpha f(t) = \begin{cases} \int_t^c \frac{(\tau-t)^{-\alpha-1}}{\Gamma(-\alpha)} f(\tau) d\tau, & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ f(t), & \text{se } \alpha = 0 \\ (-1)^{[\alpha]} {}_t D_c^{\alpha-[\alpha]} \frac{d^{[\alpha]}}{dt^{[\alpha]}} f(t), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (2.22)$$

2.3.2. Operador não-local

Pode-se notar que as três definições anteriores possuem algo em comum: o operador D sempre depende do limite de integração c e t , com exceção de quando $\alpha \in \mathbb{R}_0^+$. Ou seja, o operador D é um operador não local.

Isso significa que uma operação fracionária (excluindo as exceções citadas acima) depende de valores do passado ou futuros da função. Nesse caso, as operações de derivada, por exemplo, se assemelham mais às integrais do cálculo tradicional [54].

2.3.3. Operadores lineares

Por inspeção é possível notar, através das definições anteriores, que D é um operador linear.

Propriedade 2.6

$${}_c D_t^\alpha [af(t) + bg(t)] = a {}_c D_t^\alpha f(t) + b {}_c D_t^\alpha g(t), \quad \text{onde } a, b \in \mathbb{R} \quad (2.23)$$

$${}_t D_c^\alpha [af(t) + bg(t)] = a {}_t D_c^\alpha f(t) + b {}_t D_c^\alpha g(t), \quad \text{onde } a, b \in \mathbb{R} \quad (2.24)$$

2.3.4. Relações entre as diferentes definições

Pelas definições apresentadas anteriormente pode-se notar claramente que as de Riemann-Liouville e Caputo são diferentes para $\alpha > 0$, mas as definições de Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov apresentam o mesmo resultado (considerando que a função f satisfaça todas as condições de cada) [54].

Propriedade 2.7

Se $f(t)$ possui máximo de $\{0, [\alpha]\}$ derivadas contínuas e $D^{\max\{0, [\alpha]\}} f(t)$ é integrável, então ${}_c D_t^\alpha f(t)$ existe pelas definições de Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov e ambas apresentam o mesmo resultado.

Propriedade 2.8

Se ${}_c D_t^\alpha f(t) = \gamma$ pelas definições de Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov, nas mesmas condições da propriedade acima, então a de Caputo resulta em:

$${}_c D_t^\alpha f(t) = \gamma - \sum_{k=0}^{[\alpha]-1} \frac{(t-c)^{-\alpha+k} \frac{d^k f(c)}{dt^k}}{\Gamma(k-\alpha+1)} \quad (2.25)$$

2.3.5. Lei dos expoentes

A lei dos expoentes permanece válida para expoentes inteiros com as condições citadas anteriormente.

Propriedade 2.9

$${}_c D_t^\alpha {}_c D_t^\beta f(t) = {}_c D_t^{\alpha+\beta} f(t) \quad (2.26)$$

A igualdade acima é válida para as definições de Riemann-Liouville e Grünwald-Letnikov no caso da propriedade 2.5 e quando $\beta \leq 0 \wedge \alpha + \beta \leq 0$

2.4. Transformada de Laplace no cálculo fracionário

2.4.1. Riemann-Liouville e Grünwald-Leitnikoff

Propriedade 2.12

A transformada de Laplace aplicada nas definições de Riemann-Liouville (2.4) é dada por:

$$\mathcal{L}[{}_0 D_t^\alpha f(t)] = \begin{cases} s^\alpha F(s), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ F(s), & \text{se } \alpha = 0 \\ s^\alpha - \sum_{k=0}^{[\alpha]-1} s^k {}_0 D_t^{\alpha-k-1} f(0), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (2.27)$$

Nas condições da propriedade 2.7 a transformada de Laplace de D quando aplicada a definição de Grünwald-Letnikov (2.19) também é dada por (2.27) [54].

2.4.2. Caputo

Propriedade 4.2.1

A transformada de Laplace aplicada à definição de Caputo é dada por:

$$\mathcal{L}[{}_0 D_t^\alpha f(t)] = \begin{cases} s^\alpha F(s), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ F(s), & \text{se } \alpha = 0 \\ s^\alpha - \sum_{k=0}^{[\alpha]-1} s^{\alpha-k-1} {}_0 D_t^k f(0), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (2.28)$$

3. Funções de transferência

Nesse capítulo é realizado um estudo sobre a estabilidade de sistemas dinâmicos de ordem fracionária através de funções de transferência. O objetivo é buscar analisar como que a mudança na ordem do termo derivativo pode mudar o comportamento do sistema e sua estabilidade. No entanto, vale ressaltar que os conceitos se baseiam em [9] e serão explorados sem uma grande profundidade. Suas demonstrações, bem como outras propriedades, encontram-se em [41,43,54].

Inicialmente é mostrado como que a função de transferência é definida para sistemas de equações diferenciais fracionárias. Tais modelos podem apresentar tanto uma entrada e uma saída (SISO), quanto múltiplas entradas e múltiplas saídas (MIMO).

Em seguida é analisado a questão da estabilidade através do mapa no plano complexo e como a mudança do termo derivativo afeta a sua estrutura. Também é mostrado um caso prático sobre um modelo de função de transferência onde aplica-se diversos valores fracionários para a sua ordem e estuda-se a sua resposta para um degrau unitário.

3.1. Definições

3.1.1. Função de transferência SISO e MIMO

A definição para o caso em que a equação diferencial possua ordens fracionárias é a mesma para o caso inteiro, ou seja, dado um sistema com apenas uma entrada e uma saída (SISO), onde ambos estão relacionados por uma equação diferencial linear e invariante no tempo, a sua função de transferência é dada pela razão da transformada de Laplace da saída e da entrada (caso as condições iniciais sejam nulas).

Definição 3.1 (SISO)

$$G(s) = \frac{\sum_{k=1}^m b_k s^{\beta_k}}{\sum_{k=1}^n a_k s^{\alpha_k}} \quad (3.1)$$

onde $\alpha_k, \beta_k \geq 0$ são as ordens do denominador e numerador, respectivamente.

Definição 3.2 (MIMO)

Um sistema MIMO com m entradas e p saídas, linear e invariante no tempo, pode ser interpretado como uma matriz $p \times m$ onde os seus elementos serão funções de transferência fracionárias SISO. Cada elemento relaciona uma entrada com uma saída onde as outras entradas são zero.

Essa condição só é possível caso as condições iniciais sejam nulas, uma vez que a definição de função de transferência exige condições iniciais nulas.

3.2. Estabilidade

Propriedade 3.1

Dado um sistema $G(s)$, pela definição (3.1), ele é estável se:

$$\forall s: \sum_{k=0}^n a_k s^{\alpha_k} = 0, |\angle s| > \frac{\pi}{2} \quad (3.2)$$

onde $\angle s \in [-\pi, +\pi]$ [41].

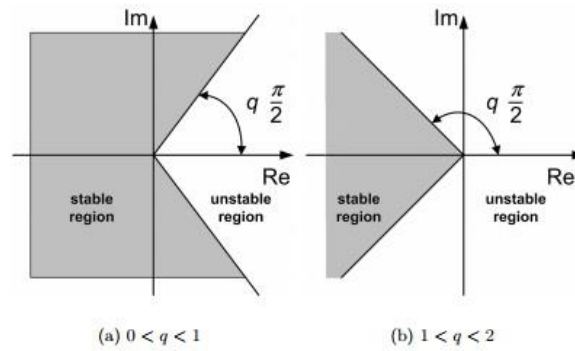


Figura 2. (a) Mapa de estabilidade para uma função de transferência de $\alpha=q$ menor que 1 e (b) para $\alpha=q$ maior que 1. (extraído de [41]).

Nota-se que quando o sistema apresenta uma ordem de derivada inteira tem-se o critério clássico de estabilidade, onde todos os polos precisam ter a parte real negativa.

Para ordens onde $\alpha > 2$ o sistema é necessariamente instável e, por isso, o foco será apenas em $0 < \alpha < 2$.

3.3. Resposta no domínio do tempo e da frequência

3.3.1. Estudo de $1/\left(\frac{s}{a}\right)^{2\alpha} + 2\zeta\left(\frac{s}{a}\right)^{\alpha} + 1$

As raízes da função de transferência dada por:

$$G(s) = \frac{1}{\left(\frac{s}{a}\right)^{2\alpha} + 2\zeta\left(\frac{s}{a}\right)^{\alpha} + 1}, \quad \alpha \in]0,2[\quad (3.3)$$

são $s^{\alpha} = a^{\alpha}(-\zeta \pm \sqrt{\zeta^2 - 1})$. Logo, a estabilidade, segundo [54], dessa função de transferência dependerá do valor ζ .

- Quando $\zeta \geq 1$, a função de transferência será sempre estável.

- Quando $\zeta \leq -1$, o sistema sempre será instável.
- Quando $\zeta = 0$, as raízes são complexas e iguais a $\pm j$. Com isso, o sistema será estável se $\alpha < 1$.
- Quando $0 < \zeta < 1$ e $0 < \alpha \leq 1$, as raízes são:

$$s^\alpha = a^\alpha \left(-\zeta \pm \sqrt{\zeta^2 - 1} \right) = a^\alpha e^{\pm j \tan^{-1} \frac{\sqrt{1-\zeta^2}}{-\zeta}} \quad (3.4)$$

ou seja, a função de transferência sempre será estável.

- Quando $-1 < \zeta < 0$ e $0 < \alpha < 1$ pode-se provar que o sistema será estável se $-\cos \frac{\alpha\pi}{2} < \zeta$.
- Quando $0 < \zeta < 1$ e $1 < \alpha < 2$ pode-se provar que o sistema será estável se $\zeta > -\cos \frac{\alpha\pi}{2}$.
- Quando $-1 < \zeta < 0$ e $1 \leq \alpha < 2$ o sistema é instável.

Todos os casos apresentados acima podem ser resumidos no seguinte formato: o sistema será estável se

$$\zeta > -\cos \frac{\alpha\pi}{2} \quad (3.5)$$

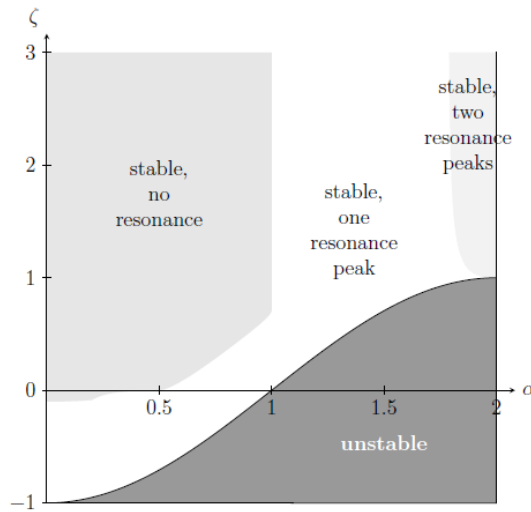


Figura 3. Comportamento da frequência (extraído de [54]).

A figura acima mostra, em função dos parâmetros ζ e α , o mapa com as localizações das regiões onde ocorre nenhum, um ou duas frequências de ressonância (o que corresponde a nenhum, um ou dois máximos locais no ganho do diagrama de Bode) [54].

A figura 4 mostra a resposta da função de transferência, dada por:

$$G(s) = \frac{1}{s^{2\alpha} + 3s^\alpha + 1} \quad (3.6)$$

a um degrau unitário para diversas ordens de α . Tal modelo possui $\zeta > 1$ e, portanto, ambas as raízes reais, de modo que ele sempre será estável.

Nota-se que altos valores de α fazem com que o sistema apresente uma resposta rápida e com sobressinal. Por outro lado, ordens menores apresentam um caráter mais amortecido (lento e sem oscilação). Desse modo fica bem nítido a mudança de comportamento do sistema em função do valor do termo derivativo.

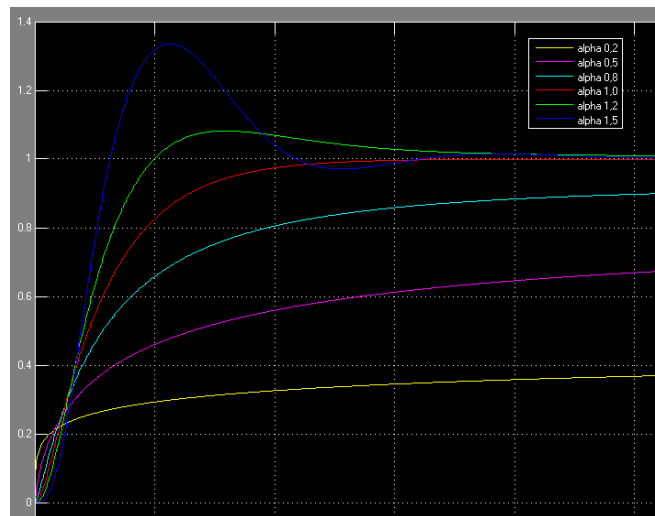


Figura 4. Resposta do sistema $G(s) = 1/s^{2\alpha} + 3s^\alpha + 1$ a um degrau unitário para diversas ordens de derivada (extraído de [9]).

4. Método das matrizes triangulares

A literatura atual apresenta diversas maneiras e metodologias para o cálculo de valores de derivadas e integrais para ordens não inteiras [43].

O método das matrizes triangulares proposto por [44] utiliza as definições de derivadas fracionárias e a técnica de diferenciação numérica de ordem inteira para encontrar uma solução numérica para equações diferenciais de ordens fracionárias. Tal método possui alguns aspectos interessantes como possibilitar a solução de equações diferenciais fracionárias com condições iniciais e de fronteira diferentes de zero, solucionar equações diferenciais parciais e/ou não lineares, bem como uma abordagem uniforme à resolução numérica dessas equações. De pontos negativos pode-se destacar erros de aproximação numérica e matrizes de dimensões muito elevadas no caso de simulações com um grande horizonte temporal (maior custo computacional).

Inicialmente o capítulo apresenta algumas definições e operações necessárias para a construção do método. Em seguida é demonstrado como a discretização é feita através das definições de derivadas fracionárias (o caso de integrais não será abordado nessa dissertação) de Grünwald- Letnikoff e como que se soluciona as equações diferenciais fracionárias. Por fim, o método do *Large Step* é explicado, uma vez sua utilização é fundamental para solucionar problemas que apresentam um grande horizonte temporal de simulação [47].

4.1. Matrizes triangulares

O método de [44] utiliza matrizes triangulares inferiores e matrizes triangulares superiores, que possuem o seguinte formato, respectivamente:

$$L_N = \begin{bmatrix} \omega_0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \omega_1 & \omega_0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \omega_2 & \omega_1 & \omega_0 & 0 & \cdots & 0 \\ \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \cdots & \cdots \\ \omega_{N-1} & \ddots & \omega_2 & \omega_1 & \omega_0 & 0 \\ \omega_N & \omega_{N-1} & \ddots & \omega_2 & \omega_1 & \omega_0 \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

$$U_N = \begin{bmatrix} \omega_0 & \omega_1 & \omega_2 & \ddots & \omega_{N-1} & \omega_N \\ 0 & \omega_0 & \omega_1 & \ddots & \ddots & \omega_{N-1} \\ 0 & 0 & \omega_0 & \ddots & \omega_2 & \ddots \\ 0 & 0 & 0 & \ddots & \omega_1 & \omega_2 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \omega_0 & \omega_1 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & \omega_0 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

Estas matrizes triangulares são completamente descritas por sua primeira coluna (linha). Seguindo as definições de [44], denomina-se:

$$\Omega_N = L_N - \omega_0 E, \quad \psi_N = U_N - \omega_0 E \quad (4.4)$$

onde E é uma matriz identidade, pode-se escrever:

$$L_N = \Omega_N + \omega_0 E, \quad U_N = \psi_N + \omega_0 E \quad (4.4)$$

Define-se as matrizes $(N+1) \times (N+1)$ $E_p^+, p = 1, \dots, N$, com 1 na diagonal p acima da diagonal principal e 0 em todo o resto, e $E_p^-, p = 1, \dots, N$, com 1 na diagonal p abaixo da diagonal principal e 0 em todo o resto, pode-se provar que:

$$\Omega_N = \sum_{k=1}^N \omega_k E_k^-, \quad \psi_N = \sum_{k=1}^N \omega_k E_k^+ \quad (4.5)$$

$$\Omega_N^{N+1} = 0, \quad \psi_N^{N+1} = 0 \quad (4.6)$$

com isso, as matrizes inversas $(L_N)^{-1}$ e $(U_N)^{-1}$ podem ser escritas na seguinte forma explicita:

$$(L_N)^{-1} = \omega_0^{-1} E - \omega_0^{-2} \Omega_N + \omega_0^{-3} \Omega_N^2 - \dots + (-1)^N \omega_0^{-N-1} \Omega_N^N \quad (4.7)$$

$$(U_N)^{-1} = \omega_0^{-1} E - \omega_0^{-2} \psi_N + \omega_0^{-3} \psi_N^2 - \dots + (-1)^N \omega_0^{-N-1} \psi_N^N \quad (4.8)$$

ao introduzir o seguinte polinômio,

$$\varrho_N(z) = \omega_0 + \omega_1 z + \omega_2 z^2 + \dots + \omega_N z^N \quad (4.9)$$

e as equações (4.7) e (4.8), tem-se:

$$\varrho_N(E_1^-) = \omega_0 E + \omega_1 E_1^- + \omega_2 (E_1^-)^2 + \dots + \omega_N (E_1^-)^N = L_N \quad (4.10)$$

$$\varrho_N(E_1^+) = \omega_0 E + \omega_1 E_1^+ + \omega_2 (E_1^+)^2 + \dots + \omega_N (E_1^+)^N = U_N \quad (4.11)$$

Define-se a operação de truncamento, $trunc_N(\cdot)$, que trunca a série de potências $\varrho(z)$,

$$\varrho(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \omega_k z^k \quad (4.12)$$

no polinômio $\varrho_N(z)$,

$$trunc_N(\varrho(z)) \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{k=0}^{\infty} \omega_k z^k = \varrho_N(z) \quad (4.13)$$

onde as seguintes propriedades são notadas:

$$trunc_N(\gamma \lambda(z)) = \gamma trunc_N(\lambda(z)) \quad (4.14)$$

$$trunc_N(\lambda(z) + \mu(z)) = trunc_N(\lambda(z)) + trunc_N(\mu(z)) \quad (4.15)$$

$$trunc_N(\lambda(z) \mu(z)) = trunc_N(trunc_N(\lambda(z)) trunc_N(\mu(z))) \quad (4.16)$$

Esses resultados são importantes, uma vez que é através deles que se demonstra que operações matemáticas entre matrizes triangulares superiores (inferiores) podem ser expressadas na forma de operações entre as suas respectivas séries de potências.

4.2. Eliminadoras

Um outro tipo de matriz que será necessário é a matriz eliminadora. Tal matriz é obtida através da eliminação de linhas da matriz identidade $E_{n \times n}$. A matriz $S_{r_1, r_2, \dots, r_k}$ é obtida omitindo as linhas de número $r_1, r_2, \dots, r_k$ da matriz identidade $E_{n \times n}$.

Ao definir uma matriz $A_{n \times n}$, o produto de $S_{r_1, r_2, \dots, r_k} A$ possuirá apenas as linhas de A de número diferente de $r_1, r_2, \dots, r_k$. Por exemplo:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix}, \quad S_1 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

$$S_1 A = \begin{bmatrix} a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix}, \quad AS_1^T = \begin{bmatrix} a_{12} & a_{13} \\ a_{22} & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} \end{bmatrix}, \quad (4.18)$$

$$S_1 AS_1^T = \begin{bmatrix} a_{22} & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} \end{bmatrix}$$

4.3. Derivadas fracionárias com matrizes triangulares superiores (inferiores)

4.3.1. Derivada fracionária esquerda

Considera-se uma função $f(t)$, definida no intervalo $[a, b]$, de modo que $f(t) \equiv 0$ para $t < a$, tem-se que sua derivada fracionária de ordem real esquerda α ($n - 1 \leq \alpha < n$) é:

$${}_a D_t^\alpha = \frac{1}{\Gamma(n - \alpha)} \left(\frac{d}{dt} \right)^n \int_a^t \frac{f(\tau) d\tau}{(t - \tau)^{\alpha - n + 1}}, \quad (a < t < b) \quad (4.19)$$

Através da metodologia de abordagem do método das diferenças finitas, define-se primeiramente nós equidistantes de espaçamento h : $t_k = kh$ ($k = 0, 1, \dots, N$), no intervalo $[a, b]$, onde $t_0 = a$ e $t_N = b$. Utilizando a definição de Grünwald-Letnikov, pode-se encontrar a seguinte relação recursiva:

$${}_a D_{t_k}^\alpha \approx \frac{\nabla^\alpha f(t_k)}{h^\alpha} = h^{-\alpha} \sum_{j=0}^k (j)^{-1} \binom{\alpha}{j} f_{k-j}, \quad k = 0, 1, \dots, N \quad (4.20)$$

Todos os $N+1$ pontos podem ser escritos na forma matricial:

$$\begin{bmatrix} h^{-\alpha} \nabla^\alpha f(t_0) \\ h^{-\alpha} \nabla^\alpha f(t_1) \\ h^{-\alpha} \nabla^\alpha f(t_2) \\ \vdots \\ h^{-\alpha} \nabla^\alpha f(t_{N-1}) \\ h^{-\alpha} \nabla^\alpha f(t_N) \end{bmatrix} = \frac{1}{h^\alpha} \begin{bmatrix} \omega_0^{(\alpha)} & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \omega_2^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \omega_{N-1}^{(\alpha)} & \vdots & \omega_2^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} & 0 \\ \omega_N^{(\alpha)} & \omega_{N-1}^{(\alpha)} & \vdots & \omega_2^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_0 \\ f_1 \\ f_2 \\ \vdots \\ f_{N-1} \\ f_N \end{bmatrix} \quad (4.21)$$

$$\omega_j^{(\alpha)} = (-1)^j \binom{\alpha}{j}, \quad j = 0, 1, \dots, N \quad (4.22)$$

Pode-se, portanto, definir a matriz B_N^α como:

$$B_N^{(\alpha)} = \frac{1}{h^\alpha} \begin{bmatrix} \omega_0^{(\alpha)} & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \omega_2^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \omega_{N-1}^{(\alpha)} & \vdots & \omega_2^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} & 0 \\ \omega_N^{(\alpha)} & \omega_{N-1}^{(\alpha)} & \vdots & \omega_2^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \omega_0^{(\alpha)} \end{bmatrix} \quad (4.23)$$

Onde a sua multiplicação pela coluna de valores da função f_k ($k = 0, 1, \dots, N$) resulta na aproximação da derivada fracionária ${}_a D_{t_k}^\alpha f(t)$, $k = 0, 1, \dots, N$.

Como a matriz B_N^α é triangular inferior e, considerando as correspondentes derivadas fracionárias esquerda ${}_a D_t^\alpha$ e ${}_a D_t^\beta$, pode-se determinar:

$${}_a D_t^\alpha ({}_a D_t^\beta f(t)) = {}_a D_t^{\alpha+\beta} f(t) \quad (4.24)$$

4.3.2. Derivada fracionária direita

Considera-se uma função $f(t)$, definida no intervalo $[a, b]$, de modo que $f(t) \equiv 0$ para $t > b$, tem-se que sua derivada fracionária de ordem real direita α ($n - 1 \leq \alpha < n$) é:

$${}_t D_b^\alpha = \frac{(-1)^n}{\Gamma(n - \alpha)} \left(\frac{d}{dt} \right)^n \int_a^t \frac{f(\tau) d\tau}{(\tau - t)^{\alpha - n + 1}}, \quad (a < t < b) \quad (4.25)$$

A abordagem é a mesma do tópico anterior, de modo a obter-se a matriz $F_N^{(\alpha)}$

$$F_N^{(\alpha)} = \frac{1}{h^\alpha} \begin{bmatrix} \omega_0^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \vdots & \vdots & \omega_{N-1}^{(\alpha)} & \omega_N^{(\alpha)} \\ 0 & \omega_0^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \vdots & \vdots & \omega_{N-1}^{(\alpha)} \\ 0 & 0 & \omega_0^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} & \vdots & \vdots \\ \cdots & \cdots & \cdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & \omega_0^{(\alpha)} & \omega_1^{(\alpha)} \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \omega_0^{(\alpha)} \end{bmatrix} \quad (4.26)$$

4.4. Solução numérica de equações diferenciais

Considere uma matriz $(N + 1) \times (N + 1)$ triangular inferior L_N e uma triangular superior U_N e, ao numerar as linhas de 0 a N , pode-se adquirir as seguintes relações através do uso das matrizes eliminadoras.

$$S_0 \begin{Bmatrix} L_N \\ U_N \end{Bmatrix} S_0^T = \begin{Bmatrix} L_{N-1} \\ U_{N-1} \end{Bmatrix} \quad (4.27)$$

$$S_N \begin{Bmatrix} L_N \\ U_N \end{Bmatrix} S_N^T = \begin{Bmatrix} L_{N-1} \\ U_{N-1} \end{Bmatrix} \quad (4.28)$$

$$S_{0,1,\dots,k} \begin{Bmatrix} L_N \\ U_N \end{Bmatrix} S_{0,1,\dots,k}^T = \begin{Bmatrix} L_{N-k-1} \\ U_{N-k-1} \end{Bmatrix} \quad (4.29)$$

$$S_{N-k,N-k+1,\dots,N} \begin{Bmatrix} L_N \\ U_N \end{Bmatrix} S_{N-k,N-k+1,\dots,N}^T = \begin{Bmatrix} L_{N-k-1} \\ U_{N-k-1} \end{Bmatrix} \quad (4.30)$$

Ou seja, a multiplicação mantém a estrutura da matriz triangular e apenas reduz o seu tamanho por $k+1$ linhas e $k+1$ colunas.

Primeiramente é necessário utilizar as condições iniciais do problema em questão para transforma-lo em um com equações diferenciais de condições iniciais nulas.

Em seguida, utiliza-se as respectivas matrizes discretas para substituir os termos derivativos e obter o sistema de equações algébricas.

Por exemplo, considere a equação diferencial fracionária de m termos, dado por:

$$\sum_{k=1}^m p_k(t) D^{\alpha_k} y(t) = f(t), \quad \begin{matrix} 0 \leq \alpha_1 < \alpha_2 < \dots < \alpha_m \\ n-1 < \alpha_m < n \end{matrix} \quad (4.31)$$

onde D^{α_k} é a derivada de ordem α_k esquerda pela definição de Riemann-Liouville ou Caputo. Define-se as seguintes variáveis:

$$P_N^{(k)} = \text{diag}(p_k(t_0), p_k(t_1), \dots, p_k(t_N)) \quad (4.32)$$

$$Y_N = (y(t_0), y(t_1), \dots, y(t_N))^T \quad (4.33)$$

$$F_N = (f(t_0), f(t_1), \dots, f(t_N))^T \quad (4.34)$$

com isso, pode-se escrever a equação (4.31) no seguinte formado:

$$\sum_{k=1}^m P_N^{(k)} B_N^{\alpha_k} Y_N = F_N \quad (4.35)$$

Pode-se utilizar a seguinte operação com o uso dos eliminadoras para determinar o sistema linear algébrico que possui a resposta:

$$\left\{ S_{0,1,\dots,n-1} \left\{ \sum_{k=1}^m P_N^{(k)} B_N^{\alpha_k} \right\} S_{0,1,\dots,n-1}^T \right\} \{ S_{0,1,\dots,n-1} Y_N \} = S_{0,1,\dots,n-1} F_N \quad (4.36)$$

A solução desse sistema, junto com os valores iniciais fornecidos, permite encontrar a solução numérica da equação diferencial (4.31) sob condições iniciais nulas.

4.5. Método do passo largo (“Large Step”)

Uma das dificuldades da técnica apresentada anteriormente é que quando se utiliza um intervalo de simulação muito longo, ou um espaçamento entre nós muito pequeno, as matrizes irão apresentar dimensões muito elevadas, o que pode vir a se tornar um problema.

Para contornar essa situação, uma das soluções é utilizar o princípio da memória curta (“*Short Memory*”). No entanto tal medida leva a uma solução aproximada e, dependendo da situação, pode apresentar erros consideráveis. [13,43]

Uma outra maneira de abordar essa situação é aplicar a técnica apresentada em [47], conhecida como “*Large Step*”, que consiste em solucionar a equação diferencial fracionária em um intervalo de tempo pequeno e utilizar a resposta obtida para solucionar novamente a equação diferencial fracionária para um intervalo de tempo seguinte. Com isso, ao invés de resolver apenas uma vez a EDF para um intervalo de tempo grande, soluciona-se ela em diversos intervalos de tempo pequenos onde cada iteração depende das respostas anteriores.

Por exemplo, dado o sistema abaixo:

$${}_0^C D_t^\alpha y(t) = f(y(t), t), \quad 0 < \alpha < 1 \quad (4.37)$$

$$y(0) = 0 \quad (4.38)$$

pode-se obter facilmente a solução para um intervalo de tempo $(0, a)$ através da metodologia de [43], onde tem-se como valor final y_a para $t = a$. O problema (4.37) pode ser transformado em:

$${}_a^C D_t^\alpha y(t) = f(y(t), t) - {}_0 P_a^\alpha y(t), \quad t > a \quad (4.39)$$

$$y(a) = y_a \quad (4.40)$$

onde

$${}_0 P_a^\alpha y(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^a (t-\tau)^{\alpha-1} y'(\tau) d\tau, \quad t > a \quad (4.41)$$

A expressão acima representa a contribuição do momento anterior de $y(t)$ no intervalo de tempo $(0, a)$ para a solução da equação diferencial em um novo intervalo (a, b) . Esse procedimento deve ser repetido até que o intervalo de tempo pretendido seja atingido.

5. Dinâmica do Osso

O foco desse capítulo é explicar os conceitos biológicos que estarão nessa dissertação. Aspectos que envolvem a remodelagem óssea, células responsáveis, metástase óssea e modelos de tratamento são alguns dos temas explorados.

Primeiramente é apresentado as principais células responsáveis pela dinâmica óssea, suas características e importâncias, além de como são formadas e morrem. Além disso, também será explicado como que essas células se relacionam entre si e o reflexo desse fenômeno na remodelagem óssea.

Em seguida é explicado o processo de remodelagem do osso, que é dividido em cinco etapas (ativação, reabsorção, reversão, formação e conclusão) e como que elas estão relacionadas.

O tópico seguinte trata do fenômeno de metástase óssea. Compreender como que a doença funciona, evolui e afeta outras células é de fundamental importância para a melhora nos métodos de tratamento.

Por último será apresentado alguns métodos de tratamentos utilizados atualmente na medicina para curar o câncer, além de uma explicação simplificada do modo de atuação de cada um.

5.1. Regeneração do osso

O mecanismo de remodelação do osso é alvo de constante pesquisa, uma vez que a compreensão do seu funcionamento é fundamental para o desenvolvimento e aprimoramento de terapias. O esqueleto é um órgão altamente especializado e é constituído por tecidos de conexão, canais, cavidades e células especializadas [30].

Ao longo do seu desenvolvimento e maturidade, o osso apresenta uma regeneração periódica no qual pequenas partes do osso antigo é substituído por um novo. O motivo de tal processo ainda não é completamente compreendido pela ciência, no entanto sabe-se que ele colabora para reparar danos por fadiga e prevenção de acúmulo de osso antigo [21].

Existe dois tipos de células que são as principais responsáveis por esse processo: os osteoclastos, que removem o osso antigo através da acidificação e digestão proteolítica, e os osteoblastos, que formam o novo osso através da secreção de osteóides.

5.2. Formação e morte dos osteoclastos e osteoblastos

Os osteoblastos são formados através da medula óssea por células mesenquimais multipotentes (núcleo alongado e cromatina condensada) que chegam ao osso pela migração dos progenitores de tecidos conectivos vizinhos. Tais células são estimuladas através de proteínas morfogenéticas do osso (BMP), vitamina D, entre outros. Os osteoblastos apresentam o receptor ativo para PTH (hormônio paratireoide) e RANKL, que é o ligante de RANK, e podem estimular a produção de osteoclastos (na presença de c-fms) ou inibir a produção dos mesmos (através da produção de osteoprotegerina). A morte dos osteoblastos é causada por sua apoptose (autodestruição da célula) ou diferenciação em osteócitos, que contribuem para a remodelagem do osso, uma vez que possuem RANKL [49].

Já os osteoclastos também são formados pela medula óssea, mas suas células precursoras são hematopoiéticas mononucleadas que atingem o osso através da circulação sanguínea. Essas células apresentam c-fms (fator estimulador de colônias de macrófagos) e RANK (receptor ativador de NF-B) que na presença de CSF-1 (fator estimulador de colônia 1) e RANKL (ligante de RANK) podem se diferenciar em osteoclastos. O fim da vida do osteoclasto também é causado por sua apoptose [4,51].

O controle do desenvolvimento e diferenciação dos osteoclastos e osteoblastos é comandado através da medula óssea através de fatores de crescimento, citocinas, sinais e alguns hormônios através de alguns processos bioquímicos complexos [1,7,48].

5.3. Remodelamento do osso

O processo de remodelamento do osso ocorre em regiões específicas através dos osteoblastos e osteoclastos em estruturas temporárias denominadas de unidade multicelular básica (BMU). São nessas unidades que acontecem as etapas de ativação, reabsorção, reversão, formação e conclusão [21,48].

- **Ativação:** O processo iniciasse com o recebimento de um sinal, como hormônios (PTH e estrogênio), falhas estruturais, entre outros. Tais sinais reduzem os níveis de TGF- β (que inibe a formação de osteoclastos) através da apoptose de osteócitos. O resultado induz o recrutamento de osteoclastos para a região.
- **Reabsorção:** Em resposta ao PTH, osteoblastos produzem a quimiocina MCP-1 (proteína quimioatrativa de monócitos-1), o que é atrativa para os precursores dos osteoclastos. Além disso, os níveis de CSF-1, RANKL e OPG também são regulados em resposta ao PTH (aumento do primeiro e segundo e redução do terceiro) de modo a favorecer a proliferação de osteoclastos.

- **Reversão:** Nesta fase as lacunas no osso geradas pela reabsorção são preparadas para o processo de formação do osso através da remoção de colágeno não digerido da fase anterior. Tal tarefa é desempenhada por células mesenquimais e macrófagos.
- **Formação:** Nesta etapa ocorre a formação de osso nos locais onde ele, anteriormente, sofreu reabsorção. No entanto, os mecanismos e sinais que coordenam essa transição não são totalmente compreendidos. Fatores liberados no osso durante a reabsorção como IGF-I,II (fator de crescimento de insulina I e II, respectivamente) e TGF- β podem estar envolvidos nessa etapa, bem como a hipótese de que osteoclastos produzem fatores de acoplamento, responsáveis por atrair osteoblastos até a região em questão. Tais fatores incluem semaforinas e efrinas.
- **Conclusão:** Quando uma quantidade igual ao do osso reabsorvido for formada, o ciclo de remodelamento está concluído e uma nova fase está pronta para ser iniciada.

5.4. Tumor e seus efeitos

A metástase óssea, apesar de ser uma doença muito estudada atualmente, ainda não é completamente compreendida. O surgimento do tumor se dá através de um aumento descontrolado do processo de divisão celular e pode se estender para outros órgãos de uma maneira bem rápido. Com isso, o estado da doença pode se agravar e a cura acaba ficando muito mais difícil.

O tumor ósseo normalmente é formado por um desequilíbrio entre o processo de absorção e formação óssea. Quando a formação do osso é predominante, chama-se metástase osteoblástica, já a metástase osteolítica se dá quando o processo de absorção supera o de formação. No caso dessa dissertação será abordado a metástase osteolítica referente ao mieloma múltiplo.

O crescimento do tumor primário é estimulado através de hormônios produzidos pelas próprias células cancerígenas (efeito autócrino) e/ou pela presença de TGF- β . Algumas dessas células cancerígenas podem invadir vasos sanguíneos e atingir novos alvos.

Um dos alvos pode ser o osso. Uma vez instalado nele, ocorre o surgimento de uma nova colônia que consegue interagir com as outras células presentes (osteoclastos e osteoblastos), estimulando o processo de absorção do osso e inibindo o de reconstrução através do mecanismo de RANKL-dependente e RANKL-independente.

Durante a absorção do osso ocorre a produção de TGF- β , o que acaba por estimular a proteína relacionada a PTH (PTHrP) nas células metastáticas. Tal proteína combina-se com os receptores PTH dos osteoblastos, reforçando a secreção de RANKL e, consequentemente, a

formação de osteoclastos e uma maior taxa de absorção do osso. Como consequência, a atividade dos osteoclastos irá produzir mais TGF- β e criar um ciclo vicioso [5,6].

5.5. Tratamento

A escolha do tratamento da metástase óssea deve ser pensada de acordo com os sintomas do paciente e seu estado de saúde. Os principais objetivos do tratamento são a eliminação das células cancerígenas, controlar o crescimento do tumor, diminuir a dor e permitir que o paciente tenha uma vida ativa. Vale ressaltar que atualmente apenas é possível controlar o crescimento do tumor, não existindo uma cura total para a doença [27].

O mieloma latente é quando a doença está em estágio primário e o paciente não apresenta nenhum sintoma. Nessas situações o paciente deve ser constantemente monitorado para que o tratamento tenha início logo que os primeiros sintomas surjam.

Quando o quadro de sintomas aparece, dá-se início a terapia com o uso de fármacos com ou sem o uso de esteroides com o objetivo de controlar a doença e permitir uma melhora na qualidade de vida do paciente.

5.6. Terapias direcionadas

As terapias direcionadas buscam atacar especificamente genes do câncer, proteínas ou tecidos que permitem a instalação e desenvolvimento da doença. Tais métodos apresentaram bons resultados de modo a estimular a investigação de novos tipos de fármacos.

Alguns fármacos conhecidos são a lenalidomida e pomalidomide, que impedem o crescimento do tumor no osso bloqueando as células cancerígenas de obterem nutrientes via vasos sanguíneos [35,36].

Outro tratamento bem comum é o uso de inibidores de proteassoma para inibir certas enzimas, chamadas de proteassoma, que digerem proteínas nas células, o que acaba por deixar as células do mieloma vulneráveis. O bortezomib e o carfilzomib são alguns exemplos desses fármacos [22].

Os bifosfanatos são fármacos que previnem o aumento de cálcio no sangue e acaba por auxiliar no tratamento de alguns sintomas da doença, como a hipercalcificação. Tem-se mostrado um excelente aliado no combate ao câncer e está cada vez mais sendo utilizado [17].

A utilização de fármacos que visam destruir células cancerígenas é conhecida como quimioterapia e podem ser administrados via oral ou intravenosa. Alguns desses tipos de fármacos incluem melfalano, etoposídeo e carmustina [2,19].

Caso o tratamento utilizado não obtenha sucesso, a doença pode ser classificada como avançada ou terminal e é importante apresentar apoio ao paciente. Além disso, deve-se fazer com que esse esteja confortável fisicamente e livre de dores.

6. A farmacocinética e a farmacodinâmica

A farmacologia clínica é a área da farmacologia que estuda o efeito de fármacos em humanos. Compreender esses efeitos possibilita o médico prescrever uma boa terapia para o paciente e otimizar o seu tratamento, uma vez que o regime de medicamento (dosagem, frequência, duração e etc) depende de um forte entendimento de sua ação.

Quando um paciente apresenta algum sintoma é feito uma avaliação e depois o diagnóstico. Com isso, e com os conhecimentos da ação do medicamento, é possível prescrever um determinado regime de fármacos apropriado para a cura da doença e o bem-estar do paciente.

Ao longo dos últimos anos grandes avanços foram feitos no desenvolvimento de ferramentas sofisticadas e precisas para determinar a concentração do fármaco no plasma sanguíneo, o que possibilitou uma melhor compreensão da relação entre a farmacocinética, que estuda a concentração do fármaco ao longo do tempo, e a farmacodinâmica, que é o estudo da ação/potência do fármaco [20].

Esse capítulo foca em explicar essas duas áreas da farmacologia clínica, de modo que o leitor possa compreender como que tais conceitos se relacionam com a terapia para o mieloma múltiplo. Primeiramente será analisado a farmacocinética no que tange a sua definição, representações biológicas e modelos matemáticos. Depois será feita a análise dos mesmos tópicos mas para o conceito de farmacodinâmica.

6.1. Farmacocinética

6.1.1. Introdução

A farmacocinética estuda o caminho de absorção, distribuição e eliminação da droga ao longo do tempo no corpo humano. O entendimento de tais dados permite que o médico escolha a melhor rota de administração, concentração da dose e frequência de administração de modo a obter uma boa resposta farmacológica, enquanto reduz a toxicidade [15].

O processo de absorção é bem variável e depende de propriedades físico-químicas do fármaco e seu deslocamento pelas membranas de células se dá predominantemente por difusão. Os principais meios de administração se dão por via oral, por ser econômica, segura e conveniente e por via intravenosa, que apresenta uma melhor absorção.

A distribuição do fármaco ocorre através do sistema circulatório do corpo por meio de gradientes de concentração, pH local, proteínas de transporte, entre outros.

Já a eliminação pode ser feita pela urina ou pela metabolização feita pelos rins, como é o caso de fármacos lipo-solúveis, ou bile [20].

Como é inacessível medir a concentração do fármaco no local de sua ação (situação ideal), sua medição normalmente é feita através do plasma sanguíneo ou, em alguns casos, pela urina e saliva.

6.1.2. Modelos

6.1.2.1. Compartimentos

O modelo da farmacocinética possui uma estrutura hipotética que é utilizada para descrever o destino do fármaco em um sistema biológico.

No modelo de apenas um compartimento o corpo é analisado como uma unidade homogênea. Ou seja, o fármaco se distribui instantaneamente por todo o corpo e atinge o equilíbrio entre tecidos. Tal modelo é esquematizado pela figura 5.

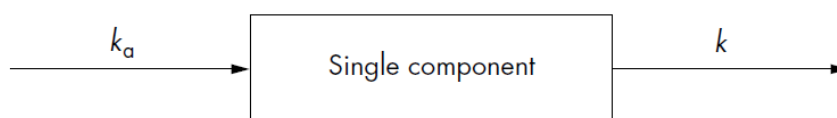


Figura 5. Modelo de um compartimento (extraído de [15]).

Outro modelo é considerar dois compartimentos, onde o corpo é “dividido” em compartimento central, com tecidos altamente perfundidos (coração, cérebro, pulmão e outros) e periférico, com tecidos menos perfundidos (pele, gordura e músculo). Tal modelo assume que o fármaco entrará primeiramente no compartimento central e se espalhará através deste e do periférico. O modelo é representado pela figura 6.

A figura 7 mostra como a concentração de fármaco no plasma se altera ao longo do tempo. Inicialmente a concentração diminui rapidamente até o momento em que os compartimentos atingem o equilíbrio.

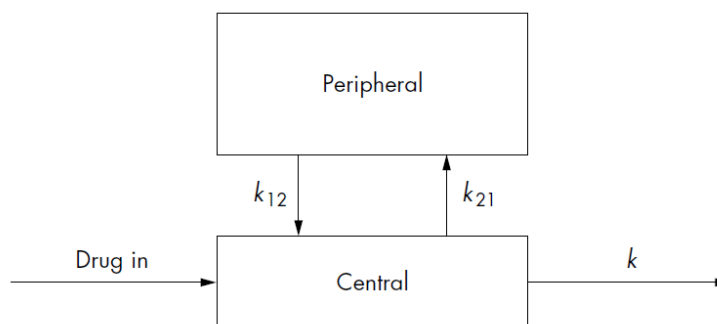


Figura 6. Modelo de dois compartimentos (extraído de [15]).

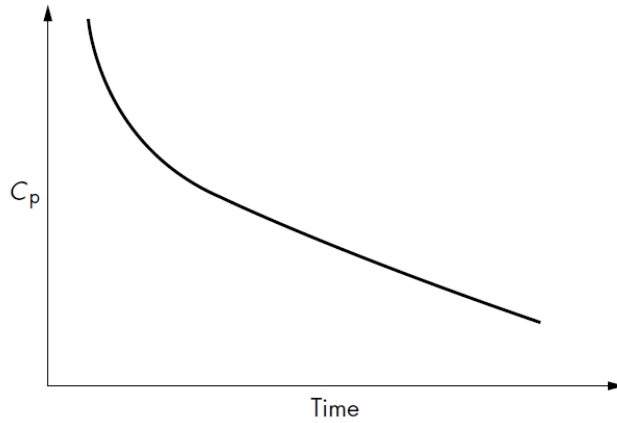


Figura 7. Alteração da concentração de um fármaco no plasma no modelo de dois compartimentos (extraído de [15]).

6.1.3. Aplicações

Dado a concentração de fármaco que ainda não foi absorvida, $C_g(t)$, e a concentração do fármaco no plasma, $C_p(t)$, o modelo de um compartimento pode ser descrito pelos seguinte sistema de equações diferenciais.

$$\frac{dC_g(t)}{dt} = -k_a C_g(t) \quad (6.1)$$

$$\frac{dC_p(t)}{dt} = k_a C_g(t) - k_d C_p(t) \quad (6.2)$$

onde k_a e k_d são as taxas de absorção e eliminação, respectivamente.

Para uma administração oral de apenas uma dose de concentração inicial $C_g(0) = C_0$ pode-se obter a concentração do plasma, $C_p(t)$, através da transformada de Laplace.

$$C_p(s) = C_0 \frac{k_a}{(s + k_a)(s + k_d)} \quad (6.3)$$

Pela equação acima, a resposta no tempo para uma administração de dose única é dada por:

$$C_p(t) = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_d} (e^{-k_d t} - e^{-k_a t}) \quad (6.4)$$

A figura 8 mostra como varia a concentração de um fármaco no plasma após uma única administração oral. Os parâmetros foram $C_0 = 0.008$, $k_a = 3$ e $k_d = 0.5$.

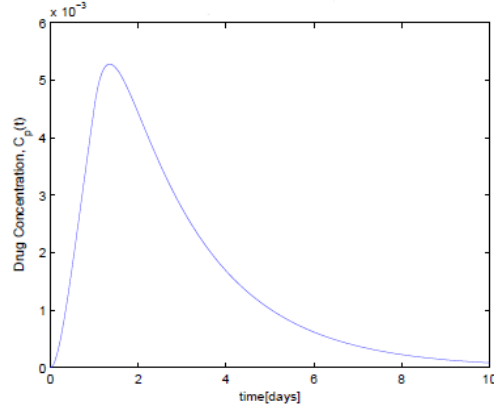


Figura 8. Modelo farmacocinético para a administração de uma dose oral (extraído de [11]).

Para uma administração de diversas doses, assumindo todas com concentrações iniciais C_0 e administradas em intervalos de tempo constante, τ , a concentração do fármaco no plasma para a “n-ésima” dose será:

$$C_p(n, t') = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_d} \left(\frac{1 - e^{-n k_d \tau}}{1 - e^{-k_d \tau}} e^{-k_d t'} - \frac{1 - e^{-n k_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} e^{-k_a t'} \right) \quad (6.5)$$

onde $t' = t - (n - 1)\tau$ representa o tempo corrido após a “n-ésima” dose.

Após um elevado número de doses a concentração atinge o seu estado estacionário, dado por $C_{p_{ss}} = \frac{C_0}{\tau k_d}$.

A figura 9 mostra o modelo farmacocinético para múltiplas doses de administração diária ($\tau = 1, C_0 = 0.008, k_a = 3, k_d = 0.5$).

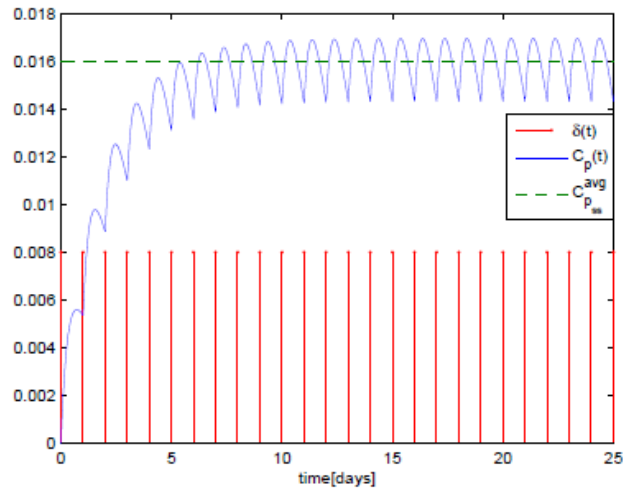


Figura 9. Modelo farmacocinético para múltiplas doses (extraído de [11]).

6.2. Farmacodinâmica

6.2.1. Introdução

O estudo dos efeitos do fármaco no processo fisiológico e biológico é realizado pela farmacodinâmica. A maioria desses efeitos se dá por conta da interação do fármaco com macromoléculas específicas (enzimas, íons, proteínas, entre outros) que induzem mudanças bioquímicas ou fisiológicas.

O local de ação do fármaco é um receptor que normalmente ligasse a um regulador endógeno (hormônio, neurotransmissores e fator de crescimento), no entanto a função do receptor alterasse ao ligar com o fármaco. Esse conceito de ligação é chamado de fármaco-receptor [23].

Fármacos que imitam o efeito do regulador endógeno são classificados como agonistas. Já o termo antagonista é dado para fármacos que bloqueiam o efeito desses reguladores endógenos. Quando a ligação fármaco-receptor atinge uma escala mais elevada, ou seja, diversas células, pode-se criar um efeito a nível de órgão ou até mesmo do paciente.

6.2.2. Modelamento

O efeito do fármaco, $d(t)$, é descrito por uma função de Hill dada por:

$$d(t) = \frac{C_p(t)}{C_{50}(t) + C_p(t)} \quad (6.6)$$

onde $C_{50}(t)$ representa a concentração para 50% do efeito máximo. O valor de d está entre 0 e 1, tal que zero representa nenhum efeito do fármaco e um representa o efeito máximo.

A resistência ao fármaco pode ser descrita por:

$$C_{50}(t) = f(t)C_{50}^{base} \quad (6.7)$$

$$f(t) = 1 + K_r \int_0^t \max\{0, L_r - C_p(\tau)\} d\tau \quad (6.8)$$

onde a concentração baixa de fármaco no plasma induz uma maior resistência ao fármaco. Com isso, o mesmo efeito do fármaco só pode ser atingido com uma maior concentração no plasma. Tal modelo é o mesmo utilizado em [42].

A variável C_{50}^{base} representa o valor inicial de C_{50} , enquanto que K_r é a capacidade de aumento da resistência ao fármaco no caso de uma queda na concentração do plasma. L_r é o limiar de concentração do plasma que permite um aumento na resistência ao fármaco.

A figura 10 mostra o efeito do fármaco ao longo do tempo. Pode-se notar que $C_{50}(t) = 0.1$.

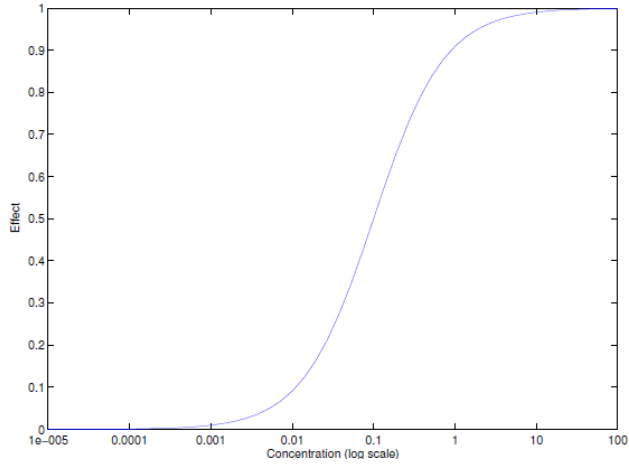


Figura 10. Modelo farmacodinâmico de um fármaco (extraído de [11]).

6.2.3. Efeito de múltiplos fármacos

Atualmente é muito comum utilizar uma combinação de fármacos para otimizar a terapia. O uso de múltiplos fármacos pode afetar diversos alvos ou doenças simultaneamente ou potencializar o seu efeito sobre um único alvo (ação sinergista). Tais benefícios estimularam o estudo a respeito dessa metodologia e sua aplicação para o tratamento de doenças.

De modo a quantificar o efeito sinergista (ou antagonista) da combinação de fármacos, o índice de combinação CI , definido em [8], pode ser descrito pela seguinte equação:

$$CI = \frac{(C_p^*)_1}{(C_p)_1} + \frac{(C_p^*)_2}{(C_p)_2} = \frac{(C_p^*)_1}{(C_{50})_1 d/(1-d)} + \frac{(C_p^*)_2}{(C_{50})_2 d/(1-d)} \quad (6.9)$$

onde $(C_p^*)_i$ é a concentração necessária do fármaco i quando combinada com outro fármaco para produzir o mesmo efeito d da concentração C_{p_i} do fármaco i quando tomada sozinha.

Se $CI = 1$, a combinação de fármacos apresenta efeito aditivo, o que significa que os efeitos dos fármacos são mutualmente excludentes. Quando $0 < CI < 1$, a combinação apresenta caráter sinergista. Caso $CI > 1$, o efeito é antagonista.

Pode-se rearranjar a equação (6.9) de modo a isolar o termo referente ao efeito do fármaco combinado, obtendo:

$$d_{12} = \frac{\left[\frac{(C_p)_1}{(C_{50})_1} + \frac{(C_p)_2}{(C_{50})_2} \right]}{CI + \left[\frac{(C_p)_1}{(C_{50})_1} + \frac{(C_p)_2}{(C_{50})_2} \right]} \quad (6.10)$$

Essa combinação de modelos farmacocinético e farmacodinâmico dá origem ao chamado sistema PK/PD para um fármaco.

7. Análise de dados e aplicações

A análise de dados tem sido cada vez mais alvo de estudos atualmente, devido a sua dada importância. Em diversas áreas da ciência utiliza-se informações de uma base de dados para criar modelos, estimar parâmetros, fazer previsões e etc [10].

No entanto, em muitas áreas, principalmente na medicina, os dados disponíveis apresentam algum erro ou informação faltando por diversas razões. Outro problema pode ser a enorme quantidade de dados referente a uma amostra, o que dificulta a interpretação, conclusão e criação de um modelo.

Nos últimos anos foram criados diversas metodologias e abordagens para filtrar dados com informações faltando e/ou erradas, além de buscar correlações entre os diversos dados de uma amostra, de modo a reduzir a quantidade de informações [10,34].

Essa dissertação não foca na metodologia de filtragem e correlações de uma base de dados, mas sim na etapa seguinte, onde busca-se reduzir uma grande quantidade de amostras em apenas alguns pontos representativos. Para tal, é utilizado o conceito de *clustering*.

O tópico seguinte apresentará uma forma de, dado os pontos representativos de uma curva, encontrar o valor de parâmetros de uma equação diferencial que representa essa curva.

Esse capítulo servirá de base para o assunto tratado no capítulo 10, no entanto não será apresentado um grande detalhamento e demonstrações dos métodos. Caso o leitor queira se aprofundar sobre o tema, pode consultar os artigos referentes ao assunto nas referências.

7.1. *K-means Clustering*

O conceito de *clustering* possui muitas utilidades, como redução de dados, reconhecimento de padrões, classificação, entre outros [29]. A definição de um bom *cluster* depende muito de sua aplicação e atualmente existem diversos métodos para encontrar *clusters* através de certos critérios.

Dentre as formulações baseadas em minimizar uma função objetivo talvez a mais famosa seja o *k-means clustering*, onde, dado uma base de dados com n pontos em um espaço $\mathbb{R}^d$ e um número inteiro k , o problema é determinar um conjunto de k pontos em $\mathbb{R}^d$, definidos como centros, de tal modo a minimizar a distância média quadrática de cada ponto da base de dados para o seu centro mais próximo.

Uma das heurísticas mais famosas para solucionar problemas de *k-means clustering* é baseado em um processo iterativo para encontrar um mínimo local. Esse algoritmo é comumente conhecido como *k-means algorithm*, ou *Lloyd algorithm*, devido a seu criador [14,16].

Tal método é baseado na noção de que o local ótimo de um centro estará no centroide do *cluster* associado. Dado um conjunto de k centros Z , para cada centro $z \in Z$, denomina-se $V(z)$ a sua vizinhança, ou seja, o conjunto de pontos da base de dados na qual z é o vizinho mais próximo. Cada estágio do *Lloyd algorithm* desloca cada ponto de centro z para o centroide de $V(z)$ e atualiza o valor de $V(z)$ através do recálculo da distância de cada ponto para o seu centro mais próximo. Repete-se esses passos até que algum critério de convergência seja atendido [14,16].

A simplicidade e flexibilidade desse algoritmo faz com que ele seja muito útil em análise estatística. No entanto, tal algoritmo pode trazer um custo computacional muito elevado se for implementado de maneira direta, sem uma análise prévia dos dados. Por isso que as etapas citadas no início desse capítulo, referente ao tratamento de dados é extremamente importante.

Em [29] fora feito um estudo referente ao uso de *clusters* para escolher pontos representativos para uma determinada base de dados grande. Os dados eram provenientes de um estudo sobre radiação em um certo circuito elétrico, levando em conta a temperatura e o local onde fora realizado. A figura 11 mostra a relação entre a intensidade de radiação gama e o respectivo pico de amplitude da corrente elétrica no circuito obtidos nos diversos experimentos.

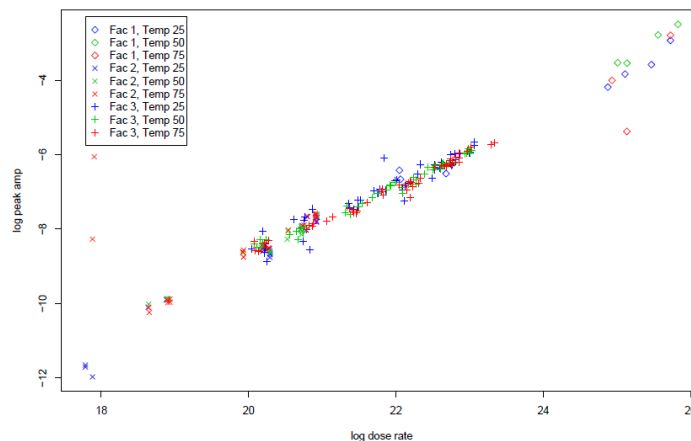


Figura 11. Dados obtidos em um estudo sobre radiação em um circuito elétrico (extraído de [29]).

Para solucionar esse problema, fora implementado um algoritmo que utiliza os mesmos conceitos do *Lloyd algorithm* com apenas algumas alterações. O resultado é mostrado na figura 12 para a temperatura de 25°C.

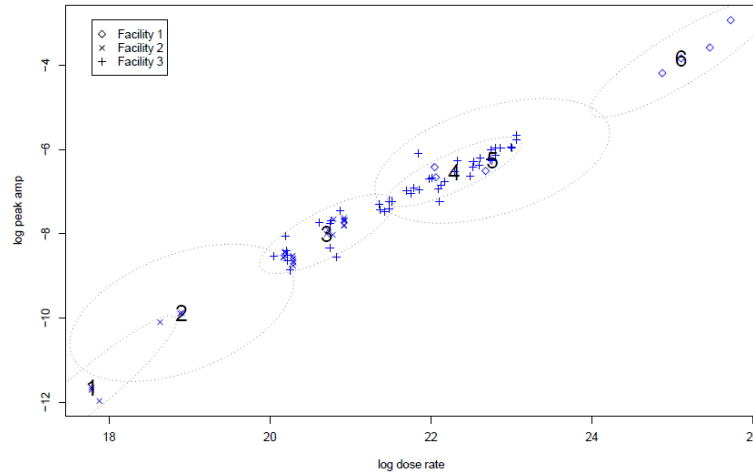


Figura 12. Resultado do processo de clustering (extraído de [29]).

Fora decidido utilizar 6 *clusters* e ignorar a influência do local de realização do experimento. Caso fosse decidido por não ignorar esse fato, os dados referentes deveriam ser separados e analisados isoladamente.

Os dados apresentados possuem um comportamento quase linear. Os *clusters* 4 e 5 estão sobrepostos devido a concentração de dados na região, enquanto que os outros estão mais espaçados. Já os pontos representativos que foram escolhidos como mais representativos são os centros de cada *cluster*.

7.2. Estimar parâmetros em equações diferenciais

A estimação do valor de parâmetros de uma equação diferencial é algo comum e fundamental para a criação de algum modelo dinâmico que encaixe em dados obtidos experimentalmente. Normalmente o processo é realizado através do uso de duas técnicas: uma para resolver a equação diferencial numericamente e outra para encontrar o valor do parâmetro. Vale ressaltar que esse método só funciona para o caso onde a “estrutura” da equação diferencial é conhecida e o usuário tenha alguns valores da relação entre os pontos do domínio e contradomínio da função (obtidos experimentalmente, por exemplo) e o objetivo é apenas determinar o valor de seus parâmetros.

Para solucionar uma equação diferencial de modo numérico existe diversos métodos, entre eles o de Runge-Kutta e o das matrizes triangulares, que pode ser utilizada para o caso de equações diferenciais de ordem fracionária. Tendo em vista o foco dessa dissertação, esse

último método é o que será escolhido e uma melhor descrição sobre o seu funcionamento pode ser encontrado no capítulo 4.

Já para estimar o valor de parâmetros pode-se utilizar, através de algoritmos, o conceito de mínimos-quadrados, séries de Taylor e de gradiente. Nessa dissertação será utilizado um método que mescla esses conceitos, conhecido como método da máxima vizinhança.

Tal método fora desenvolvido por [33] e realiza uma interpolação ótima entre o método da série de Taylor e o método do gradiente, de forma que a interpolação seja baseada na vizinhança máxima na qual a série de Taylor truncada resulte em uma representação adequada do modelo não linear. Um maior aprofundamento sobre o algoritmo e outras referências pode ser encontrado em [33] e na bibliografia dessa dissertação

Seja $E(y)$ o valor esperado da variável dependente y , de tal forma que:

$$E(y) = f(x_1, x_2, \dots, x_m; \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k) = f(x, \beta) \quad (7.1)$$

onde $x_1, x_2, \dots, x_m$ são variáveis independentes e $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ são os parâmetros a serem determinados.

Denomina-se os pontos obtidos experimentalmente como:

$$(Y_i, X_{1i}, X_{2i}, \dots, X_{mi}), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (7.2)$$

O problema é estimar os parâmetros de modo a minimizar a função:

$$\Phi = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (7.3)$$

onde $\hat{Y}_i$ é o valor encontrado em (7.1) para o i -ésimo ponto.

Desse modo, a combinação de ambos os métodos (matrizes triangulares e máxima vizinhança) permite estimar os valores de parâmetros de equações diferenciais. Através de uma estimativa inicial desses valores, calcula-se a resposta das equações diferenciais pelo método das matrizes triangulares e o erro em comparação aos dados obtidos experimentalmente. Utilizasse o método da nova vizinhança para atualizar o valor dos parâmetros e realizar novamente o processo, até que a curva da equação e os dados obtidos estejam o mais próximos possível.

8. Estudo dos modelos dinâmicos

Neste capítulo será apresentado os modelos dinâmicos de ordem fracionária da remodelagem do osso para diferentes quadros clínicos, bem como a relação que existe entre cada parâmetro das equações e o significado biológico. Tais modelos servirão de base para o desenvolvimento dos próximos capítulos.

O primeiro modelo analisado é de um quadro clínico onde não há doença, ou seja, de uma pessoa sadia. Tal modelo fora desenvolvido por [26] e leva em consideração o comportamento dinâmico das células osteoclastos e osteoblastos e seu reflexo na densidade óssea.

A implementação da doença mieloma múltiplo ao modelo anterior é proposto em [3] e [11]. Uma nova variável que representa a população de células cancerígenas será introduzida ao sistema, bem como novos parâmetros referentes ao efeito da doença na dinâmica dos outros tipos de células.

Em [3] é sugerido um modelo dinâmico para o tratamento da doença através do uso de inibidores de proteassoma. No momento que iniciasse a terapia ocorre uma alteração no valor de alguns parâmetros, referentes ao efeito das drogas no paciente.

Já em [11] é feito a implementação dos conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para o tratamento da doença mieloma múltiplo, via bifosfanatos, *denosumab* e quimioterapia. Desse modo o modelo fica mais completo em termos biológicos, pois leva em consideração o nível de concentração do fármaco no paciente e seu respectivo poder de ação.

Por fim, o estudo de tais modelos dinâmicos utilizando derivadas fracionárias é realizado em [9]. Pode-se notar que quando a ordem das derivadas é reduzida o sistema apresenta um comportamento dinâmico mais amortecido e lento, por outro lado valores elevados levam a uma maior oscilação e rapidez.

Vale ressaltar que o valor de alguns parâmetros utilizados nos modelos [3,9,11,26] foram escolhidos de modo que o sistema apresentasse um comportamento qualitativo do que se sabe da dinâmica das células. Atualmente ainda não há na literatura medições feitas para esses parâmetros, uma vez que o estudo *in vivo* pode ser invasivo, além de necessitar de um comprometimento por parte do paciente em ter o seu quadro clínico acompanhado por um extenso período, o que dificulta bastante os estudos e medições de tais parâmetros.

8.1. Caso sem tumor e sem tratamento

8.1.1. Estudo com termo derivativo inteiro

O primeiro modelo analisado é para o caso onde não há tumor e tratamento, ou seja, uma pessoa sadia. Nesse caso a dinâmica da população de osteoclastos, osteoblastos e a densidade óssea será estudada para um ponto discreto do osso [26].

O modelo apresenta três equações diferenciais. A primeira refere-se a dinâmica dos osteoclastos, responsáveis pela remoção do osso antigo, a segunda será sobre os osteoblastos, cuja função é de reconstrução do osso, e, por fim, a densidade óssea, que resulta das atividades realizadas por essas células. Tais equações são dadas por:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha_1 C(t)^{g_{11}} B(t)^{g_{21}} - \beta_1 C(t) \quad (8.1)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \alpha_2 C(t)^{g_{12}} B(t)^{g_{22}} - \beta_2 B(t) \quad (8.2)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.3)$$

Os números de células de osteoclastos $C(t)$ e de osteoblastos $B(t)$ são as variáveis do sistema para um determinado instante t , e possuem $C(0) = C_0$ e $B(0) = B_0$ como valores iniciais. A produção de cada uma dessas células afeta o desenvolvimento de si mesmas e/ou do outro tipo de célula. Esses efeitos são denominados autócrinos e parácrinos, representadas por g_{11} , g_{22} , g_{12} e g_{21} respectivamente. Tais parâmetros são adimensionais.

Nesse modelo o parâmetro g_{21} representa a razão entre o RANKL e OPG produzido por osteoblastos e que tem efeito parácrino na população de osteoclastos. Como o efeito predominante é do OPG sobre o RANKL, o valor dessa variável é assumido negativo.

O parâmetro g_{22} representa o efeito autócrino dos osteoblastos. Sua influência na maturação de novos osteoblastos é muito pequena e, por isso, apresenta valor nulo ou próximo disso.

O efeito autócrino dos osteoclastos g_{11} possui uma grande influência no comportamento dinâmico do sistema. Já o parâmetro g_{12} controla a formação de osteoblastos.

As variáveis α_1 , α_2 , β_1 e β_2 representam a taxa de produção e morte de cada tipo de célula, respectivamente e possuem como unidade dia^{-1} . Seus valores foram estimados em [26].

A variável $z(t)$ representa a densidade óssea (expressa em porcentagem) em um determinado instante t . Nesse caso o número de osteoclastos e osteoblastos acima de seu estado estacionário C_{ss} e B_{ss} são proporcionais a destruição e formação do osso, cujo os parâmetros k_1 e k_2 representam essas taxas, respectivamente. Suas unidades são dadas por $\% \text{ células}^{-1} \text{ dia}^{-1}$.

O estado estacionário é obtido quando $dC(t)/dt = dB(t)/dt = 0$. Esse sistema possui o estado estacionário não trivial dado pela seguinte expressão:

$$C_{ss} = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(1-g_{22})}{\Omega}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\Omega}} \quad (8.4)$$

$$B_{ss} = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\Omega}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{(1-g_{11})}{\Omega}} \quad (8.5)$$

onde $\Omega = g_{12}g_{21} - (1 - g_{11})(1 - g_{22})$. A estabilidade do estado estacionário de um sistema não linear para pequenas perturbações pode ser calculada analiticamente através de sua linearização por série de Taylor. O cálculo do Jacobiano para os pontos de estado estacionário será:

$$J(C, B) = \begin{bmatrix} \alpha_1 g_{11} C^{g_{11}-1} B^{g_{21}} - \beta_1 & \alpha_1 g_{21} C^{g_{11}} B^{g_{21}-1} \\ \alpha_2 g_{12} C^{g_{12}-1} B^{g_{22}} & \alpha_2 g_{22} C^{g_{12}} B^{g_{22}-1} - \beta_2 \end{bmatrix} \quad (8.6)$$

para a solução não trivial,

$$J(C_{ss}, B_{ss}) = \begin{bmatrix} \beta_1(g_{11} - 1) & \beta_1 g_{12} C_{ss}/B_{ss} \\ \beta_2 g_{21} B_{ss}/C_{ss} & \beta_2(g_{22} - 1) \end{bmatrix} \quad (8.7)$$

O sistema possuirá soluções periódicas se $tr(J) = 0$, portanto:

$$tr(J) = \Psi = \beta_1(g_{11} - 1) + \beta_2(g_{22} - 1) = 0 \quad (8.8)$$

Se $\Psi > 0$ (onde Ψ é próximo de 0) o sistema ficará instável e divergirá do estado estacionário não trivial. O sistema apresentará oscilações amortecidas que convergirão para o estado não trivial C_{ss} e B_{ss} se $\Psi < 0$.

O resultado da simulação para os seguintes parâmetros, baseados em [26], $\alpha_1 = 3 \text{ dia}^{-1}$, $\alpha_2 = 4 \text{ dia}^{-1}$, $\beta_1 = 0.2 \text{ dia}^{-1}$, $\beta_2 = 0.02 \text{ dia}^{-1}$, $g_{11} = 0.5$, $g_{12} = 1$, $g_{21} = -0.5$, $g_{22} = 0$, $k_1 = 0.24\% \text{ células}^{-1} \text{ dia}^{-1}$ e $k_2 = 0.0017\% \text{ células}^{-1} \text{ dia}^{-1}$ e com condições iniciais dadas por $C_0 = C_{ss} + 10$, $B_0 = B_{ss}$ e $z_0 = 100\%$ é ilustrado na figura 13.

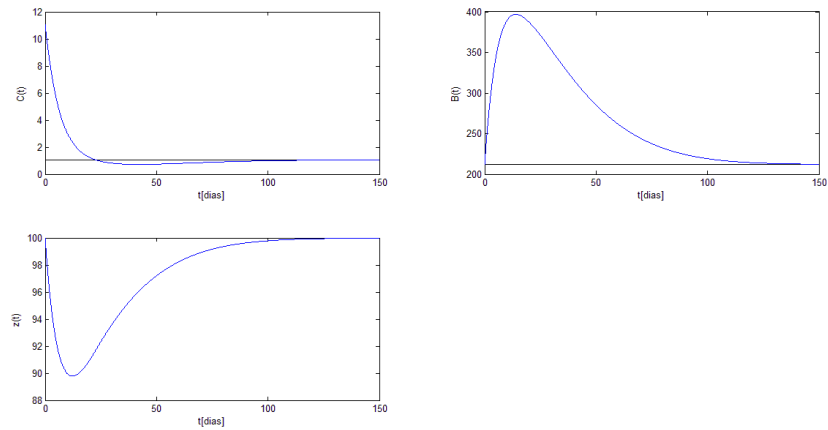


Figura 13. Dinâmica das populações provocadas por um distúrbio na população de osteoclastos (extraído de [9]).

Nesse caso o valor $\Psi = -0.12$ não é suficientemente próximo a zero para exibir oscilações amortecidas. No entanto, alterando o valor dos parâmetros para $g_{11} = 1.1$, $k_1 = 0.0748\% \text{ células}^{-1} \text{ dia}^{-1}$, e $k_2 = 0.0006395\% \text{ células}^{-1} \text{ dia}^{-1}$, tem-se Ψ bem próximo de 0 e o sistema apresenta oscilações estáveis periódicas. A figura 14 ilustra o resultado dessa simulação.

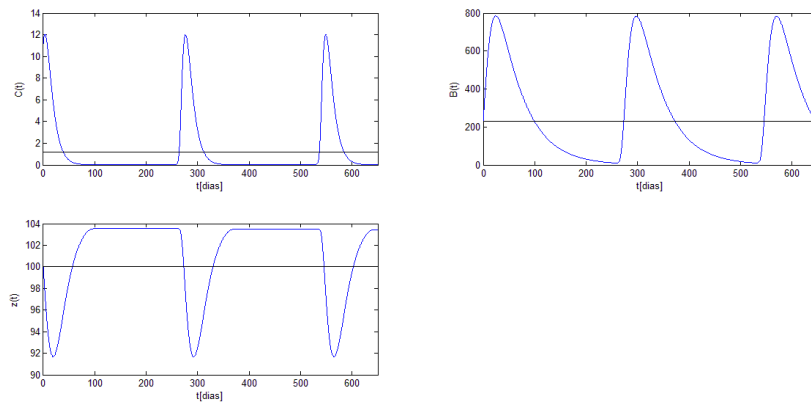


Figura 14. Dinâmica das populações com remodelação constante (extraído de [9]).

Em ambos os casos apresentados, pode-se notar que o aumento no número de osteoclastos acima do seu estado estacionário devido a algum distúrbio provoca um respectivo aumento na produção de osteoblastos. Esse aumento, consequentemente, faz com que a população de osteoclastos diminua e o sistema busque o seu estado estacionário.

A densidade óssea inicialmente sofre uma queda, uma vez que o aumento na população de osteoclastos intensifica o processo de destruição do osso, mas depois retoma o seu valor inicial à medida que o sistema converge para o estado estacionário. As linhas escuras mostram o valor dos estados estacionários C_{ss} e B_{ss} .

8.1.1. Estudo com termo derivativo fracionário

Em [9] é realizado o implemento das derivadas fracionárias através da substituição do termo derivativo das equações (8.1, 8.2 e 8.3) pela definição de derivada de Caputo, dada por:

$${}_c D_t^\alpha f(t) = \begin{cases} \int_c^t \frac{(t-\tau)^{-\alpha-1}}{\Gamma(-\alpha)} f(\tau) d\tau, & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^- \\ f(t), & \text{se } \alpha = 0 \\ {}_c D_t^{\alpha-[\alpha]} \frac{d^{[\alpha]}}{dt^{[\alpha]}} f(t), & \text{se } \alpha \in \mathbb{R}^+ \end{cases} \quad (8.9)$$

onde o termo $\alpha \in \mathbb{R}$ é a ordem da derivada. Vale notar que caso $\alpha = 1$, tem-se a definição tradicional de derivada. Desse modo, as equações do modelo sem tumor e sem tratamento fica:

$${}_0 D_t^\alpha C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}} B(t)^{g_{21}} - \beta_1 C(t) \quad (8.10)$$

$${}_0 D_t^\alpha B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}} B(t)^{g_{22}} - \beta_2 B(t) \quad (8.11)$$

$${}_0 D_t^\alpha z(t) = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.12)$$

Através de [30], sabe-se que os pontos de equilíbrio para as equações acima, quando $\alpha < 1$, serão os mesmo que no caso de ordem inteira, ou seja, os pontos expressos pelas equações (8.4 e 8.5). Quando tem-se o caso de $\alpha > 1$ os pontos de equilíbrio não serão, necessariamente, os mesmos do modelo de ordem inteira. Desse modo, os pontos de equilíbrio serão determinados com base nos resultados de simulação.

A solução do sistema não-linear de equações diferenciais fracionárias podem ser feitas através do método proposto em [44] e explicado no capítulo 4. No entanto, é importante notar que as equações (8.10, 8.11 e 8.12) não apresentam condições iniciais nulas e, por isso, uma mudança de variável é necessário para a aplicação do método das matrizes. Em anexo está indicado como fazer essa substituição.

A tabela I mostra alguns parâmetros utilizados em [9] para a simulação. Tais valores foram selecionados com base em [26] para que o sistema apresentasse um comportamento qualitativo semelhante ao que se sabe sobre a dinâmica de remodelação do osso. As figuras 15-17 mostram os resultados dessas simulações.

Tabela I. Valores dos parâmetros utilizados para cada simulação.

α	C_0	B_0	g_{11}	k_1	k_2
1.3	5.0	210	0.3	0.24	0.00249
1.1	11	211	0.4	0.24	0.00173
0.7	11.05	210	0.3	0.24	0.0012

No caso onde $\alpha = 1.3$, ilustrado pela figura 15, pode-se notar uma amplitude de oscilação maior e um menor tempo de assentamento, se comparado ao caso de $\alpha = 1.0$, mesmo reduzindo o efeito autócrino dos osteoclastos g_{11} e o valor inicial C_0 . Tal redução de valor é necessária pois a amplitude das oscilações para essa ordem de derivada é muito elevada e a população de osteoclastos acaba atingindo valores negativos caso $g_{11} > 0.3$ e $C_0 > 5$, o que é, em termos biológicos, errado.

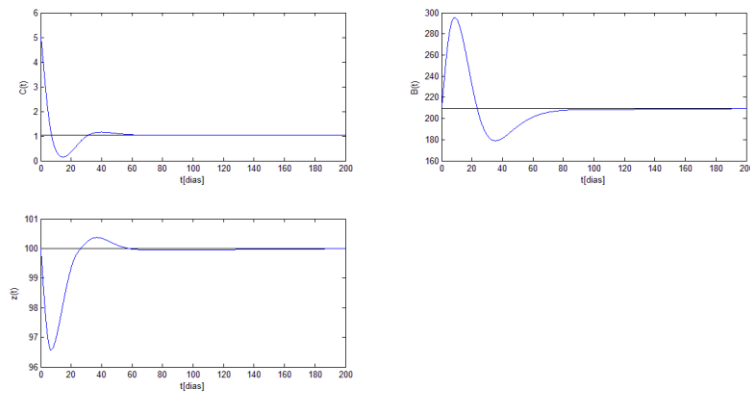


Figura 15. Dinâmica das populações para $\alpha=1.3$ (extraído de [9]).

Já para o caso $\alpha = 1.1$ o nível de amortecimento é mais elevado se comparado ao modelo anterior. Desse modo, é possível aumentar um pouco o valor de g_{11} e C_0 e o modelo continuar com um comportamento qualitativo correto. Esse caso é ilustrado pela figura 16.

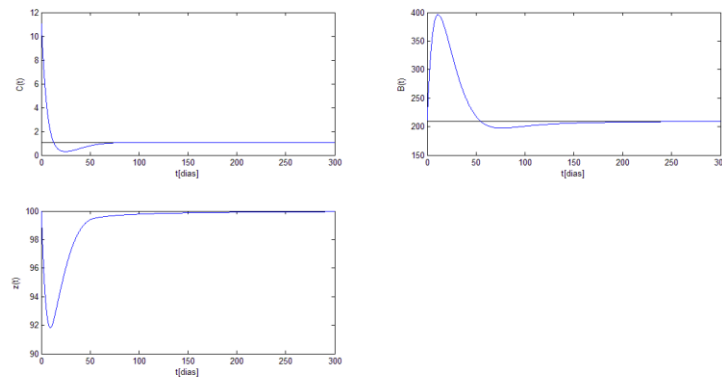


Figura 16. Dinâmica das populações para $\alpha=1.1$ (extraído de [9]).

Quando $\alpha = 0.7$ o sistema fica muito amortecido e não apresenta mais oscilação. A convergência se torna muito lenta e por isso optou-se por reduzir o valor de g_{11} (o que faz com que o sistema atinja o estado estacionário mais rapidamente), de modo que o modelo não ficasse biologicamente irrelevante.

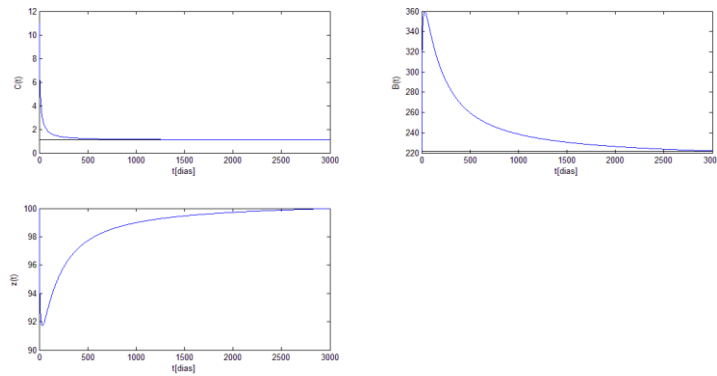


Figura 17. Dinâmica das populações para $\alpha=0.7$ (extraído de [9]).

Pode-se notar que, de uma forma geral, o comportamento qualitativo do sistema não mudou. O aumento inicial na população de osteoclastos provoca um consequente aumento da população de osteoclastos. Esse aumento faz com que o número de osteoclastos se reduza e o sistema convirja para o estado estacionário.

No entanto, cada vez que o valor α da derivada aproxima-se de zero, o sistema torna-se mais amortecido (comportamento já esperado conforme [41,43,54]) e demora mais para atingir o estado estacionário. Quando o expoente da derivada passa a ser maior que um ocorre o oposto, o sistema começa a convergir mais rapidamente para o estado estacionário, no entanto acaba apresentando maiores oscilações.

Para ilustrar melhor o efeito da mudança do termo derivativo no comportamento dinâmico do sistema no que se refere ao grau de oscilações e velocidade de convergência, a figura 18 mostra o resultado de simulações feitas com os mesmos parâmetros, onde apenas o termo derivativo é alterado. Os parâmetros escolhidos foram: $\alpha_1 = 3$, $\alpha_2 = 4$, $\beta_1 = 0.2$, $\beta_2 = 0.02$, $g_{11} = 0.5$, $g_{12} = 1$, $g_{21} = -0.5$, $g_{22} = 0$, $C(0) = 4$ e $B(0) = 212$.

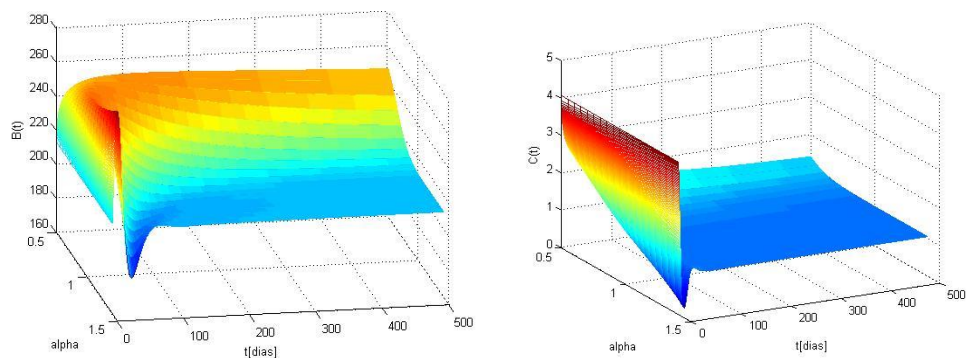


Figura 18. Comparação do comportamento de diversas ordens fracionárias para um mesmo parâmetro de equações (extraído de [9]).

8.2. Caso com tumor e sem tratamento

8.2.1. Estudo com termo derivativo inteiro

O t3pico anterior abordou o sistema din3mico na aus3ncia da doen3a mieloma m3ltiplo e de tratamento. De modo simplificado, pode-se dizer que o aumento da popula33o de osteoclastos causado por algum dist3rbio implica em um aumento no n3mero de osteoblastos. Esse aumento faz com que a popula33o de osteoclastos se reduza e, conseq3entemente, uma redu33o tamb3m na popula33o de osteoblastos. Ao longo do tempo o sistema converge para seu estado estacion3rio.

A densidade 3ssea segue essa din3mica, tendo o seu valor reduzido quando a propor33o de osteoclastos, respons3veis pela destrui33o do osso, acima do estado estacion3rio 3 superior ao de osteoblastos, respons3veis pela constru33o do osso, ou aumentada em caso contr3rio.

Nesse t3pico 3 realizado o estudo do sistema din3mico da remodelagem 3ssea na presen3a do mieloma m3ltiplo. Tal doen3a induz um aumento na quantidade de osteoclastos e uma redu33o na de osteoblastos e, conseq3entemente, uma intensifica33o da atividade de remo33o 3ssea perante a de reconstru33o. A longo prazo, a tend3ncia 3 a queda na densidade 3ssea e um agravamento do quadro cl3nico do paciente. Um maior detalhamento sobre essa doen3a pode ser encontrado no cap3tulo 5.

A implementa33o da doen3a ao modelo de [26] foi realizado em [3]. Nesse caso, novos par3metros foram adicionados 3s equa33es e est3o relacionadas ao desenvolvimento do tumor de modo a afetar os efeitos par3crinos e aut3crinos das c3lulas. Al3m disso, uma nova equa33o, referente ao tumor, 3 adicionada atrav3s do formato de Gompertz, dado por:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \gamma_T T(t) \log\left(\frac{L_T}{T(t)}\right) \quad (8.13)$$

onde $T(t)$ 3 a quantidade de c3lulas cancer3genas para um determinado tempo t . No entanto, tal modelo n3o 3 definido em zero e pode ser substituído pelo seguinte modelo anal3tico equivalente [11]:

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.14)$$

onde a , b e r_T s3o par3metros adimensionais relacionados ao crescimento do tumor.

O novo sistema dinâmico adquire o seguinte formato, sendo $C(t)$ e $B(t)$ as densidades de osteoclastos e osteoblastos, como anteriormente e $z(t)$ a densidade óssea, expressa em porcentagem:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_1 C(t) \quad (8.15)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{(g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_2 B(t) \quad (8.16)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.17)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.18)$$

Os parâmetros α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , g_{11} , g_{12} , g_{21} , g_{22} , k_1 e k_2 são os mesmo de anteriormente. As variáveis $C(t)$ e $B(t)$ representam a densidade de osteoclastos e osteoblastos, enquanto que $z(t)$ a densidade óssea.

Os novos parâmetros são L_T , que representa a capacidade máxima que o tumor pode atingir, r_T que é a velocidade de crescimento do tumor (assumiu-se que esse valor independe da perda de osso), a e b também são parâmetros que influenciam o crescimento e r_{11} , r_{12} , r_{21} , r_{22} que são constantes positivas responsáveis pela intensidade com que o tumor afeta os efeitos autócrinos e parácrinos. Tanto em [3] quanto em [11] não são apresentadas as unidades para esses parâmetros, de modo que nessa dissertação elas também estarão ausentes.

Nesse caso o mecanismo de RANKL-indepetente intensifica o efeito autócrino de osteoclastos $\left(g_{11} \left(1 + r_{11} \frac{T(t)}{L_T}\right) > g_{11}, \text{ se } g_{11} > 0\right)$ e uma redução no parácrino dos osteoclastos através da liberação de PTHrP $\left(-g_{21} > -g_{21} \left(1 + r_{21} \frac{T(t)}{L_T}\right), \text{ assumindo } g_{21} < 0\right)$. Já os osteoblastos sofrem uma redução em seu efeito parácrino $\left(g_{12}/\left(1 + r_{12} \frac{T(t)}{L_T}\right) > g_{12}, \text{ se } g_{12} > 0\right)$ e autócrino $\left(g_{22} - r_{22} \frac{T(t)}{L_T} < g_{22}, \text{ se } g_{22} > 0\right)$, através da inibição do mecanismo de diferenciação e ativação

Os novos pontos de equilíbrio podem ser encontrados seguindo a mesma metodologia do tópico anterior. Nesse caso, eles serão:

$$C_{ss} = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(1-g_{22}-r_{22})}{\Lambda}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}(1+r_{21})}{\Lambda}} \quad (8.19)$$

$$B_{ss} = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(g_{12}/(1+r_{12}))}{\Lambda}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{1-g_{11}(1+r_{11})}{\Lambda}} \quad (8.20)$$

$$T_{ss} = L_T \quad (8.21)$$

onde $\Lambda = (g_{12}/(1+r_{12}))(g_{21}(1+g_{21})) - (1-g_{11}(1+r_{11}))(1-g_{22}+r_{22})$.

O estudo do Jacobiano permite analisar a estabilidade do novo sistema. Através dele, pode-se encontrar a seguinte equação:

$$\Phi = \beta_1(g_{11}(1+r_{11})-1) + \beta_2(g_{22}-r_{22}-1) \quad (8.22)$$

O modelo terá ciclos estáveis se $\Phi = 0$. Se $\Phi < 0$ o sistema apresentará oscilações amortecidas que convergirá para o estado estacionário e oscilações instáveis divergindo do estado estacionário para o caso de $\Phi > 0$ (onde Φ é próximo de 0).

O resultado da simulação para os seguintes valores de parâmetros: $\alpha_1 = 3$ células/dia, $\alpha_2 = 4$ dia⁻¹, $\beta_1 = 0.2$ dia⁻¹, $\beta_2 = 0.02$ dia⁻¹, $g_{11} = 1.1$, $g_{12} = 1$, $g_{21} = -0.5$, $g_{22} = 0$, $k_1 = 0.0748\%$ células⁻¹dia⁻¹, $k_2 = 0.0006395\%$ células⁻¹dia⁻¹, $a = 2$, $b = 3.1$, $r_{11} = 0.005$, $r_{12} = 0.0$, $r_{21} = 0.0$, $r_{22} = 0.2$, $r_T = 0.005$, $L_T = 100\%$ e com condições iniciais $C(0) = 15.0$, $B(0) = 316.0$ e $T(0) = 1$ é dados pela figura 19. Esses valores foram os mesmos utilizados em [3] com o objetivo de reproduzir um caráter qualitativo da doença.

Pode-se notar que a presença do tumor causa um desequilíbrio entre a população de osteoclastos e osteoblastos, se comparado ao modelo do tópico anterior. A medida que o tumor se desenvolve e converge para o seu tamanho máximo L_T a amplitude de oscilações dos osteoclastos aumentam, enquanto que a de osteoblastos diminui. Tal comportamento é característico do mieloma múltiplo.

A densidade óssea inicialmente apresenta um aumento motivado pelo crescimento populacional das células, que buscam convergir para o novo estado estacionário. Esse crescimento inicial pode ser interpretado como uma tentativa do corpo humano de buscar o equilíbrio entre a proporção de osteoclastos e osteoblastos. No entanto, ao longo do tempo a atividade de remoção óssea se sobrepõe a de reconstrução e a densidade óssea começa a cair.

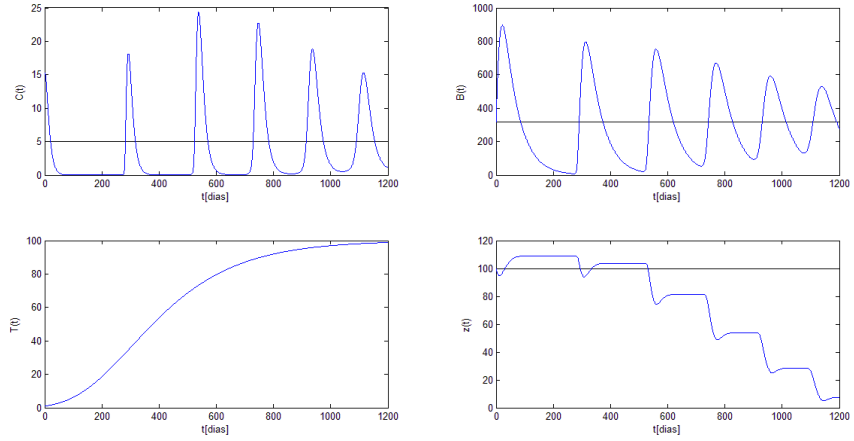


Figura 19. Dinâmica das populações na presença de um tumor (extraído de [9]).

8.2.2. Estudo com termo derivativo fracionário

O estudo do modelo dinâmico na presença do tumor com o uso de derivadas fracionárias é feito em [9]. A metodologia segue a mesma do tópico anterior, onde substitui-se o termo derivativo de ordem inteira pela definição de Caputo. Desse modo, o sistema obtido é:

$${}_0D_t^\alpha C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_1 C(t) \quad (8.23)$$

$${}_0D_t^\alpha B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{(g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_2 B(t) \quad (8.24)$$

$${}_0D_t^\alpha T(t) = r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.25)$$

$${}_0D_t^\alpha z(t) = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.26)$$

As condições iniciais para esse caso são $C(0) = C_0$, $B(0) = B_0$, $T(0) = T_0$ e $z(0) = z_0$. Do mesmo modo que anteriormente, esse sistema não apresenta condições iniciais nulas e uma mudança de variável é necessária para a aplicação do método das matrizes triangulares (vide Anexo).

Para $\alpha \in (0,1)$ o sistema terá os pontos de equilíbrio expressos por (8.19-21), conforme explicado anteriormente.

A tabela II-III mostra os valores dos parâmetros e condições iniciais utilizados por [9] para as simulações. Tais valores foram baseados em [3] e [11] e ajustados conforme o necessário.

Tabela II. Parâmetros das populações utilizados nas simulações de ordem fracionária.

α	C_0	B_0	g_{11}	k_1	k_2
1.2	10.0	302.0	1.08	0.0748	0.0003395
0.9	17.8	460.6	1.163	0.1248	0.0005095
0.8	22.1	661.1	1.21	0.1248	0.0005095

Tabela III. Parâmetros do tumor utilizados nas simulações de ordem fracionária.

α	T_0	a	b	r_T
1.2	1.0	2.0	3.1	0.0033
0.9	1.0	2.0	3.1	0.01
0.8	1.0	2.0	3.1	0.02

A figura 20 mostra o resultado da simulação para $\alpha = 1.2$. Nele o tumor apresenta um desenvolvimento acelerado, se comparado ao caso de ordem inteira, e leva aproximadamente 800 dias para atingir o seu valor máximo. As células convergem para o seu novo estado estacionário com um aumento da população de osteoclastos e inibição da de osteoblastos e, como consequência, uma maior reabsorção do osso e queda na densidade óssea.

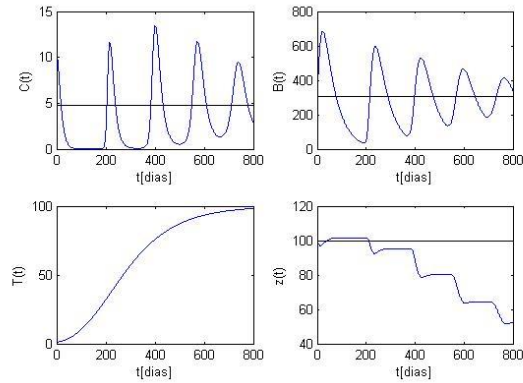


Figura 20. Comportamento das populações para $\alpha=1.2$ na presença do tumor (extraído de [9]).

Para o caso onde $\alpha = 0.9$, ilustrado pela figura 21, o nível de amortecimento é mais elevado de tal modo que é necessário elevar os valores de r_T , g_{11} e C_0 para estimular as oscilações no sistema. Devido ao maior amortecimento do sistema, as amplitudes das oscilações ficam menores e a convergência mais lenta.

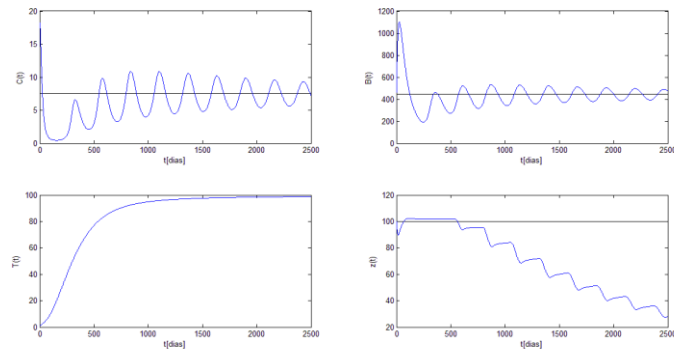


Figura 21. Comportamento das populações para $\alpha=0.9$ na presença do tumor (extraído de [9]).

Por fim, o caso de $\alpha = 0.8$ dado pela figura 22 apresenta um comportamento semelhante ao de $\alpha = 0.9$, porém com aos parâmetros r_T , g_{11} e C_0 maiores. A convergência se torna muito lenta e o tumor leva mais de 3000 dias para atingir o seu tamanho máximo.

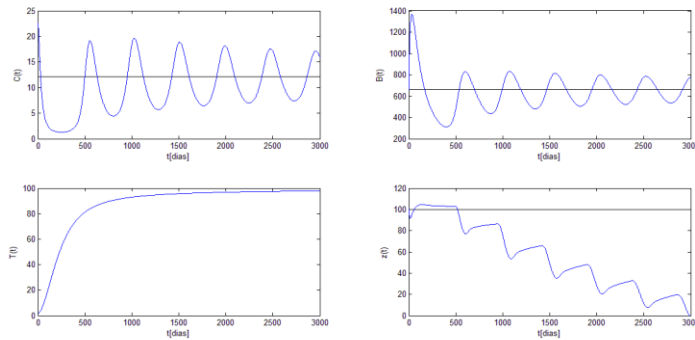


Figura 22. Comportamento das populações para $\alpha=0.8$ na presença do tumor (extraído de [9]).

Algumas conclusões podem ser feitas através do resultado das simulações. Primeiramente é notório o efeito do valor do termo derivativo na velocidade de crescimento do tumor, sendo que para ordens menores o tumor se desenvolve de maneira mais lenta. Por conta disso, o parâmetro r_T teve que ser modificado para que o tempo do tumor atingir o valor L_T não fosse extremamente longo.

O parâmetro g_{11} possui uma forte influência no nível de oscilação do sistema e por isso teve seu valor ajustado para que a relação dinâmica das células ficasse mais evidente.

Por fim, o comportamento qualitativo dos modelos de ordem fracionária foi o mesmo do de ordem inteira. A presença do tumor provoca um aumento de RANKL e redução de OPG, o que leva a um maior estímulo da diferenciação e formação de osteoclastos e acaba reduzindo a de osteoblastos, devido a sua ação inibidora.

8.3. Caso com tumor e com tratamento de inibidores de proteassoma

8.3.1. Estudo com termo derivativo inteiro

Esse t3pico introduz um modelo de tratamento para a din4mica do t3pico anterior. Tal modelo foi desenvolvido por [3].

Pelo que fora analisado no t3pico anterior, pode-se dizer, de maneira simplificada, que a presen7a do mieloma m3ltiplo induz um aumento na popula73o de osteoclastos e uma redu73o na de osteoblastos. A medida que o tumor se desenvolve, as atividades de destrui73o e reconstru73o 3ssea ficam cada vez mais desproporcionais e a densidade 3ssea cai de modo a piorar o quadro cl3nico do paciente.

O in3cio do tratamento deve ser feito quando o paciente apresenta os primeiros sintomas. Como o tumor desenvolve-se de maneira muito r4pida e imprevis3vel, retardar o in3cio do tratamento pode complicar ainda mais a cura.

O tratamento deve ter dois principais objetivos: eliminar a presen7a do tumor e permitir uma restaura73o da densidade 3ssea, bem como da din4mica das c3lulas envolvidas.

O modelo apresentado nesse t3pico implementa o uso de inibidores de proteassoma para curar o mieloma. Tais f4rmacos s3o caracterizados por atuarem diretamente na elimina73o das c3lulas cancer3genas e na redu73o da apoptose dos osteoblastos atrav3s da degrada73o dos receptores de vitamina D dos proteassoma (VDR) [18,22,28,39,40].

O modelo proposto por [3] para esse tipo de tratamento 3 dado por:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_1 C(t) \quad (8.27)$$

$$\begin{aligned} \frac{dB(t)}{dt} = & \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{(g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T})} - (\beta_2 \\ & - V_1(t))B(t) \end{aligned} \quad (8.28)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_T - V_2(t))T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.29)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.30)$$

A diferen7a desse modelo para o estudado anteriormente 3 a presen7a dos par4metros $V_1(t)$ e $V_2(t)$, respons4veis por diminuir a apoptose dos osteoblastos e eliminar c3lulas cancer3genas, respectivamente. Eles s3o definidos da seguinte maneira:

$$\begin{cases} V_1(t) = 0 & \text{se } t < t_{start} \\ V_1(t) = v_1 & \text{se } t \geq t_{start} \\ V_2(t) = 0 & \text{se } t < t_{start} \\ V_2(t) = v_2 & \text{se } t \geq t_{start} \end{cases} \quad (8.31)$$

onde t_{start} indica o momento de início do tratamento e v_1 e v_2 são variáveis de intensidade do tratamento.

A figura 23 mostra o resultado de uma simulação realizada com os parâmetros $v_1 = 0.001$ e $v_2 = 0.008$. Os outros parâmetros e condições iniciais são os mesmos do tópico 8.2.

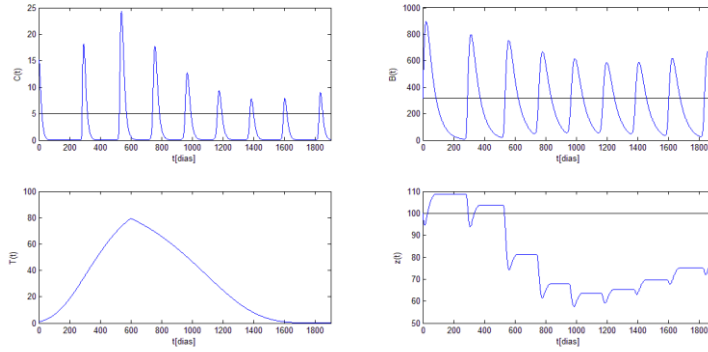


Figura 23. Dinâmica das populações na presença de um tumor e tratamento (extraído de [9]).

O tumor desenvolve-se normalmente, conforme o modelo do tópico anterior, até o momento de início do tratamento $t_{start} = 600$. A partir daí a doença começa a se reduzir e as populações de osteoclastos e osteoblastos, antes desbalanceadas por causa da presença do mieloma, começam a recuperar a sua dinâmica natural. No entanto, a diminuição da população de osteoclastos não é suficiente para garantir o aumento na densidade óssea. Esse aumento só ocorre após o número de osteoblastos aumentar.

8.3.2. Estudo com termo derivativo fracionário

O modelo de equações diferenciais com a presença do tumor, expresso pela equação analítica de [11], e do tratamento com inibidores de proteassoma [3], fora alterado em [9] através da mudança do termo derivativo de ordem inteira pela definição de Caputo.

$${}_0D_t^\alpha C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_1 C(t) \quad (8.32)$$

$${}_0D_t^\alpha B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T}} - (\beta_2 - V_1(t))B(t) \quad (8.33)$$

$${}_0D_t^\alpha T(t) = (r_T - V_2(t))T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.34)$$

$${}_0D_t^\alpha z(t) = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.35)$$

Vale lembrar que as condições iniciais não são nulas e, portanto, uma mudança de variável é necessária para solucionar o problema.

A tabela IV mostra o valor dos parâmetros utilizados em [9] para as simulações. Os outros parâmetros são os mesmos da tabela II e os resultados das simulações são dados pelas figuras 24-26.

Tabela IV. Parâmetros do tumor e do tratamento com inibidores de proteassoma utilizados na simulação.

α	T_0	a	b	r_T	v_1	v_2	t_{start}
1.2	1.0	2.0	3.1	0.0033	0.0015	0.006	400
0.9	1.0	2.0	3.1	0.01	0.0009	0.017	900
0.8	1.0	2.0	3.1	0.02	0.00005	0.024	1500

A figura 24 mostra o resultado para $\alpha = 1.2$. Nele o tratamento com inibidores de proteassoma se dá início depois de 400 dias e o tumor atingi um valor residual por volta de 1500 dias. A dinâmica do osso é recuperada e a densidade óssea começa a apresentar sinais de recuperação após 1000 dias de simulação.

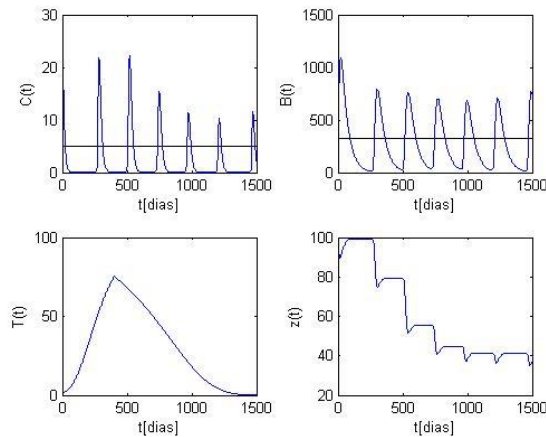


Figura 24. Comportamento das populações para $\alpha=1.2$ na presença do tumor e tratamento (extraído de [9]).

O modelo correspondente a $\alpha = 0.9$ é dado pela figura 25. Agora o tratamento iniciasse depois de 900 dias e leva cerca de 1500 dias para extinguir a doença. Nesse caso o sistema apresenta uma recuperação muito mais lenta do seu ciclo se comparado ao modelo anterior.

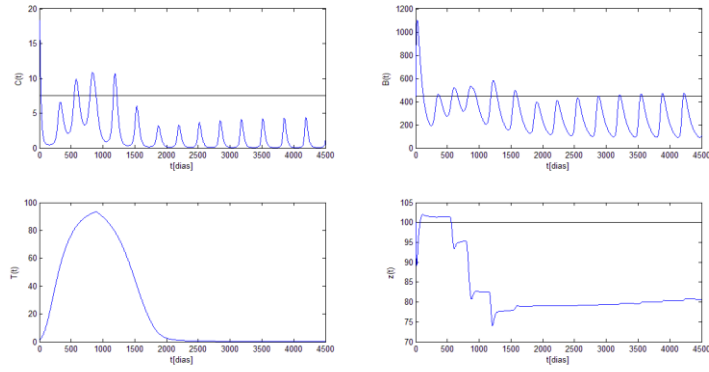


Figura 25. Comportamento das populações para $\alpha=0.9$ na presença do tumor e tratamento (extraído de [9]).

A figura 26 ilustra o caso de $\alpha = 0.8$. Agora a quantidade de oscilações diminui drasticamente, uma vez que o sistema se torna bem amortecido. O tratamento consegue reduzir o tumor e evitar a perda de mais osso, no entanto o sistema acaba por atingir seu novo estado estacionário e a recuperação óssea não acontece.

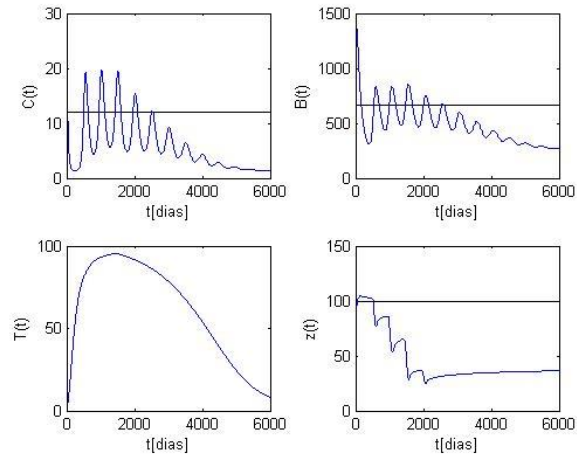


Figura 26. Comportamento das populações para $\alpha=0.8$ na presença do tumor e tratamento (extraído de [9]).

De um modo geral, pode-se dizer que o uso dos inibidores de proteassoma fora eficazes no combate ao mieloma múltiplo, de modo a reduzir o tumor e a recuperar parte da densidade óssea. Tais resultados condizem com alguns estudos clínicos realizados utilizando esses fármacos [18,22,27,37,48].

No que diz respeito aos parâmetros, novamente o valor de g_{11} apresenta forte influência na quantidade e amplitude das oscilações do sistema. Como o sistema se torna mais lento para valores menores de α , o ajuste nos parâmetros relacionados a velocidade de crescimento e destruição do tumor r_T e v_2 devem ser ajustados. O parâmetro relacionado a redução da apoptose dos osteoblastos v_1 também precisa ser ajustada pois um aumento

muito grande na quantidade de osteoblastos pode levar a um aumento demasiado na densidade óssea e o paciente desenvolver um novo quadro clínico relacionado a hipercalcificação do osso.

8.4. Caso com tumor e com tratamento utilizando PK/PD

8.4.1. Estudo com termo derivativo inteiro

O tópico anterior apresentou um modelo dinâmico que representa o tratamento da doença mieloma múltiplo através do uso de inibidores de proteassoma [3]. Tal metodologia visa estimular uma maior diferenciação de osteoblastos e, conseqüentemente, um aumento na atividade de reconstrução óssea. Além disso, ocorre a ação direta nas células cancerígenas, de modo a eliminá-las. Os resultados apresentaram um comportamento qualitativo coerente com os estudos feitos em [18,22,28,39,40].

No entanto tal modelo não leva em consideração os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica, os quais são extremamente importantes para a escolha da terapia apropriada para um paciente. É importante ressaltar que o tratamento via inibidores de proteassoma não é a única terapia conhecida, havendo muitas outras possibilidades [27].

Em [11] é desenvolvido um novo modelo de tratamento. Nesse caso os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica são implementados e os fármacos escolhidos para o tratamento foram os bifosfanatos, *denosumab* e quimioterapia (interpretado como uma combinação de duas drogas). É importante realizar o estudo de outros tipos de terapia para entender os seus respectivos efeitos no organismo e possibilitar uma melhor compreensão farmacológica.

Ao contrário do modelo de [3], que busca um aumento na diferenciação de osteoblastos, essas drogas visam a redução da população de osteoclastos e, conseqüentemente, da destruição do osso. Os bifosfanatos agem de modo a mineralizar a superfície do osso, dificultando a ação dos osteoclastos, além da liberação de certas enzimas que estimulam a apoptose dessas células [37]. Já o *denosumab* impede a maturação dos osteoclastos devido a sua ação inibidora de RANK-ligante [6]. Por fim, a ação da quimioterapia visa atacar o tumor, de modo a eliminar as células cancerígenas através da redução da capacidade de crescimento e divisão [19].

Pelos conceitos de farmacodinâmica, a ação de um fármaco pode ser inibitória ou estimuladora. Isso pode ser traduzido em um modelo matemático no seguinte formato, respectivamente:

$$I_e(t) = 1 - K_i d(t) \quad (8.36)$$

$$S_e = 1 + K_s d(t) \quad (8.37)$$

onde K_i e K_s são constantes adimensionais positivas, que representam o efeito máximo do fármaco em determinado mecanismo e $d(t)$ é o efeito do modelo PK/PD apresentado no capítulo 6.

O sistema dinâmico de remodelagem do osso na presença do tumor e dos fármacos citados anteriormente será [11]:

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} = & \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})(1+K_{s1}d_1(t))} \\ & - (1 + K_{s2}d_2(t))\beta_1 C(t) \end{aligned} \quad (8.38)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{(g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_2 B(t) \quad (8.39)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (1 - K_{i34}d_{c34}(t))r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.40)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.41)$$

O efeito PK/PD dos fármacos denosumab, bifosfanatos e quimioterapia (que é interpretado como uma combinação de 2 fármacos) estão representados por $d_1(t)$, $d_2(t)$ e $d_{c34}(t)$, respectivamente.

A tabela V mostra os parâmetros de cada fármaco utilizado na simulação de [11]. Os outros parâmetros são os mesmos do tópico 8.2. O resultado da simulação é dado pela figura 27. Vale ressaltar que esses valores foram propostos de modo a eliminar o tumor e restaurar o ciclo de remodelamento do osso.

Inicialmente o tumor se desenvolve normalmente, de acordo com o modelo do tópico 8.2. Ao iniciar a terapia com os fármacos o tumor começa a diminuir até atingir um valor residual devido a ação da quimioterapia. As populações de osteoclastos e osteoblastos recuperam o seu ciclo natural através do aumento na apoptose de osteoclastos (causado pelo *denosumab*) e redução de sua diferenciação (causado pelo bifosfanato). A densidade óssea para de diminuir e, aos poucos, começa a aumentar, o que reflete a eficiência do tratamento.

Tabela V. Parâmetros dos fármacos para o modelo PK/PD.

Combinação	d_{34}			
Fármaco	d_3	d_4	d_1	d_2
τ	1	1	1	1
k_d	1	1	1	0.5
k_a	0.01	0.01	0.01	0.01
C_0	0.008	0.008	0.008	0.008
C_0^{base}	0.002	0.002	0.002	0.002
K_r	0	0	0	0
L_r	0	0	0	0
$K_{s,i}$	2		0.1	0.1
CI	1		-	-

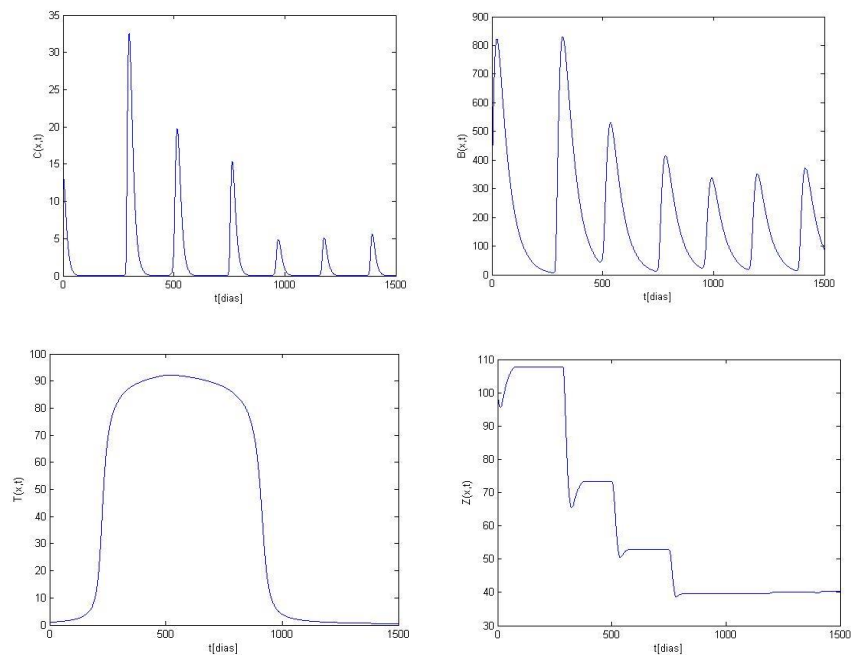


Figura 27. Modelo de tratamento com o uso de PK/PD (extraído de [9]).

É interessante notar que, diferentemente do tópico 8.3, o início da terapia não resulta em uma queda imediata do tamanho do tumor. Esse acontecimento está relacionado com o efeito farmacocinético e farmacodinâmico, uma vez que nesse momento a concentração de drogas no organismo do paciente é baixa e, conseqüentemente, sua potência é baixa. Compreender esses conceitos é fundamental na escolha das dosagens e frequências de administração dos fármacos.

Por fim, o comportamento qualitativo apresentado na simulação condiz com os resultados encontrados em alguns estudos clínicos [2,17,19,24,52] em relação a redução do

crescimento do tumor e recuperação da densidade óssea através da terapia utilizando bifosfanatos, *denosumab* e quimioterapia.

8.4.2. Estudo com termo derivativo fracionário

Para a implementação das derivadas fracionárias nesse caso, primeiramente deve ser analisado o modelo farmacocinético apresentado no capítulo 6. Para uma administração oral de um medicamento em intervalos de tempo constante tem-se:

$$C_p(s) = C_0 \frac{k_a}{(s^\alpha + k_a)(s^\alpha + k_d)} \quad (8.42)$$

onde C_0 é a concentração inicial do medicamento, k_a e k_d são as taxas de absorção e eliminação da droga pelo paciente e C_p é a concentração no plasma sanguíneo. Como a parte de farmacodinâmica não depende diretamente da cinética, sua formulação permanece a mesma.

Para ilustrar o efeito do termo derivativo no modelo PK/PD, a figura 28 mostra o resultado de uma administração oral de um medicamento em intervalos de toma constante ($C_0 = 0.008, k_a = 0.01, k_d = 1, C_{50} = 0.002$ e $\tau = 1$).

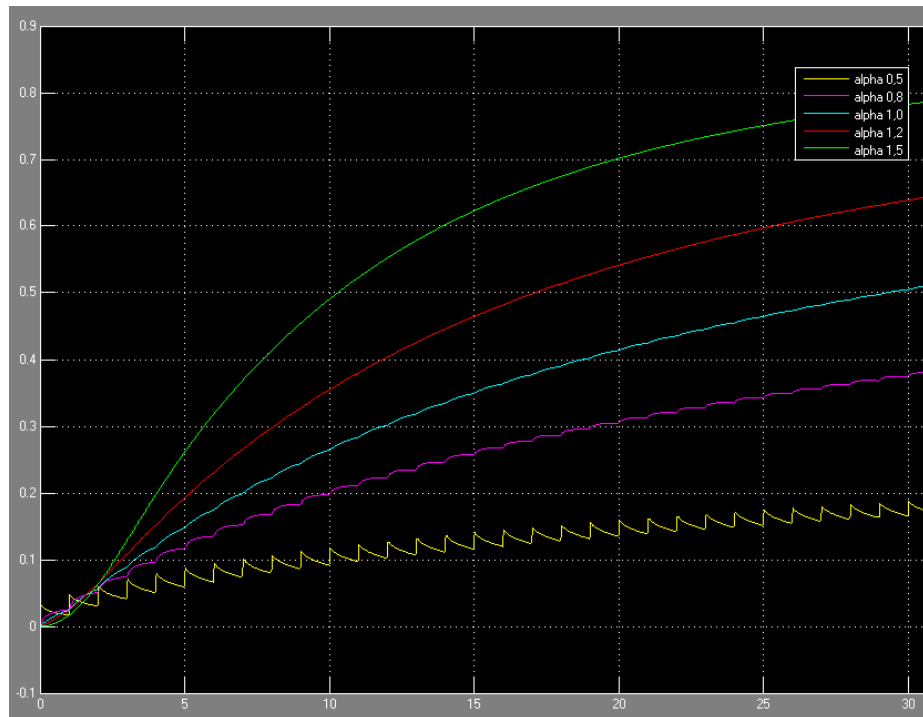


Figura 28. Modelo PK/PD de um fármaco para diversas ordens fracionárias (extraído de [9]).

Nota-se que a potência do medicamento atinge valores mais elevados em um menor tempo para o caso da ordem de derivada ser elevada. A medida que esse valor diminui, a eficácia do medicamento se torna menor.

O modelo dinâmico aplicando derivadas fracionárias fica [9]:

$${}_0D_t^\alpha C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})(1+K_{s1}d_1(t))} - (1 + K_{s2}d_2(t))\beta_1 C(t) \quad (8.43)$$

$${}_0D_t^\alpha B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T}} - \beta_2 B(t) \quad (8.44)$$

$${}_0D_t^\alpha T(t) = (1 - K_{i34}d_{c34}(t))r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (8.45)$$

$${}_0D_t^\alpha z(t) = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (8.46)$$

A tabela VI mostra os valores utilizados em [9] para realizar as simulações. Os outros parâmetros e condições iniciais são dados pela tabela VII.

Tabela VI. Parâmetros do tumor e do tratamento utilizados nas simulações com PK/PD para derivadas fracionárias.

α	T_0	a	b	r_T	K_{s1}	K_{s2}	K_{i34}	t_{start}
0.9	1.0	2.0	3.1	0.01	0.1	0.01	2	700
0.8	1.0	2.0	3.1	0.02	0.001	0.001	1.3	1500

Tabela VII. Parâmetros das fármacos utilizadas na simulação de derivadas fracionárias.

Combinação	d_{34}			
Fármaco	d_3	d_4	d_1	d_2
τ	1	1	1	1
k_d	1	1	1	0.5
k_a	0.01	0.01	0.01	0.01
C_0	0.008	0.008	0.008	0.008
C_0^{base}	0.002	0.002	0.002	0.002
K_r	0	0	0	0
L_r	0	0	0	0
CI	1		-	-

O primeiro modelo analisado é para o caso onde $\alpha = 0.9$, ilustrado pela figura 29. A quimioterapia apresentasse eficiente no combate ao tumor e, aos poucos, a densidade óssea consegue aumentar. A forte dosagem provoca uma queda brusca na população de osteoclastos e osteoblastos, mas acabam por recuperar o seu ciclo natural.

A figura 30 ilustra o caso para $\alpha = 0.8$. Nesse caso o tumor é reduzido para um valor residual e as populações convergem para seus estados estacionários sem muitas oscilações. Tal comportamento já era o esperado, dado o grau de amortecimento devido ao termo derivativo.

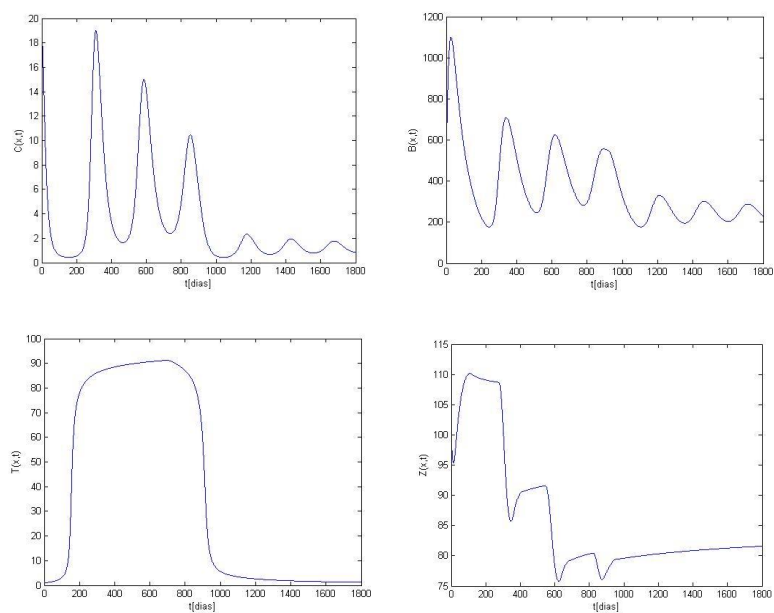


Figura 29. Comportamento das populações para $\alpha=0.9$ para o modelo PK/PD (extraído de [9]).

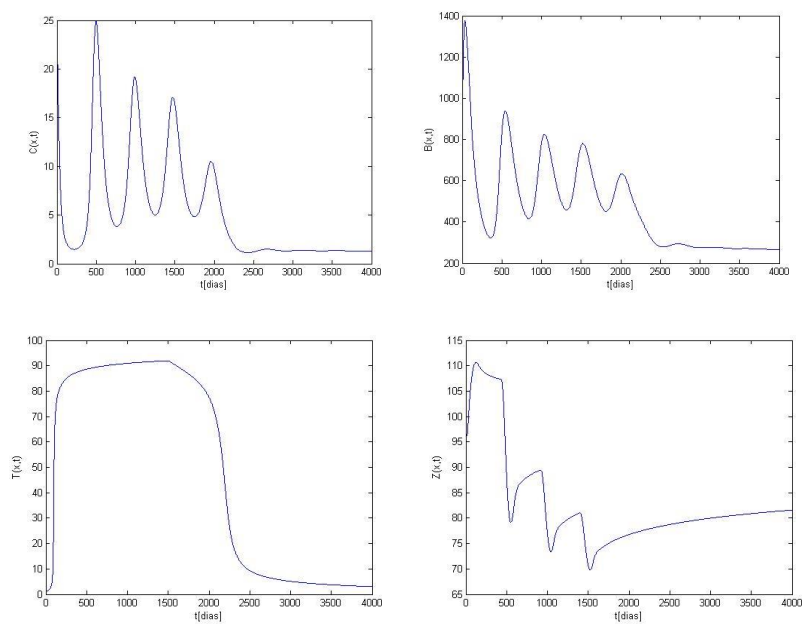


Figura 30. Comportamento das populações para $\alpha=0.8$ para o modelo PK/PD (extraído de [9]).

9. Aprimoramento da terapia

O capítulo anterior apresentou alguns estudos e modelos referentes ao sistema de remodelação do osso. Foram vistos os casos onde não há doença e tratamento, ou seja, uma pessoa sadia, bem como a inclusão da doença e tratamento.

Tais modelos levam em consideração a dinâmica de dois tipos de células: os osteoclastos, responsáveis pela ação de remoção do osso antigo, e os osteoblastos, que possuem a função de reconstruir o osso. Essas células possuem efeitos autócrinos e parácrinos e o fator de suas atividades determinam se a densidade óssea aumenta ou diminui.

A presença da doença mieloma causa um desequilíbrio entre essas células, de modo a aumentar o número de osteoclastos e reduzir o de osteoblastos. Consequentemente ocorre uma redução na densidade óssea que se agrava cada vez mais a medida que o tumor se desenvolve.

Atualmente existem alguns métodos de terapia para controlar o crescimento dessa doença [27]. Um exame sobre o quadro clínico do paciente é fundamental para a escolha dos fármacos que serão utilizados na terapia. No entanto, existe algumas outras variáveis para serem escolhidas na estratégia de tratamento, como o tipo de dosagem (oral, intravenosa ou outro), frequência de administração (todo dia, semanal, mensal e etc), concentração do fármaco e período de tratamento.

Tendo isso em vista, esse capítulo tem como objetivo determinar a melhor escolha das concentrações de fármaco para cada administração, dado a frequência e o período de tratamento. Com isso, a ideia é que o paciente não tenha que tomar doses muito elevadas de medicamento enquanto o seu efeito farmacocinético/farmacodinâmico esteja elevado e evite uma intoxicação.

Em seguida, é implementado uma interface gráfica para auxiliar o usuário no estudo da dinâmica de remodelação do osso. Através dela é possível escolher qual o caso clínico do suposto paciente e simular a sua dinâmica, analisar qual é a melhor estratégia de escolha das concentrações de fármacos a serem escolhidas na terapia e gerar um banco de dados com informações importantes para a determinação do valor de certos parâmetros das equações (que será abordado no próximo capítulo).

9.1. Determinação das concentrações das dosagens

Determinar a melhor concentração do fármaco a ser utilizada em cada administração durante a terapia é de fundamental importância. Utilizar doses elevadas várias vezes pode causar um alto nível de toxicidade ao paciente e gerar efeitos colaterais indesejáveis. Além disso, uma vez atingido a saturação da ação do fármaco, aumentar a sua concentração no plasma sanguíneo não irá resultar em uma melhora na performance, conforme demonstrado no modelo PK/PD do capítulo 6.

Com isso, o objetivo desse tópico é apresentar um método onde, dado o período de tratamento, frequência de administração e as diferentes concentrações de fármaco disponíveis, determinar qual seria a melhor distribuição ao longo do tratamento de modo a eliminar a doença, manter a eficiência elevada e diminuir a toxicidade no paciente.

O modelo dinâmico que será utilizado é o desenvolvido em [11], onde utilizasse os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica para o tratamento utilizando os fármacos bifosfanatos, *denosumab* e quimioterapia. Também será utilizado os modelos com derivadas fracionárias [9] para analisar o comportamento dinâmico do sistema. Esses modelos foram apresentados no capítulo 8 e são dados por:

$${}_0D_t^\alpha C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{T(t)}{L_T})(1+K_{s1}d_1(t))} - (1 + K_{s2}d_2(t))\beta_1 C(t) \quad (9.1)$$

$${}_0D_t^\alpha B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{T(t)}{L_T})} B(t)^{(g_{22}-r_{22}\frac{T(t)}{L_T})} - \beta_2 B(t) \quad (9.2)$$

$${}_0D_t^\alpha T(t) = (1 - K_{i34}d_{c34}(t))r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{L_T}\right)^b \quad (9.3)$$

$${}_0D_t^\alpha z(t) = -k_1 \max\{0, C(t) - C_{ss}\} + k_2 \max\{0, B(t) - B_{ss}\} \quad (9.4)$$

As variáveis $d_1(t)$, $d_2(t)$ e $d_{c34}(t)$ refletem o efeito do fármaco nas células e estão diretamente relacionados a concentração ingerida pelas fórmulas:

$$d(t) = \frac{C_p(t)}{C_{50}(t) + C_p(t)} \quad (9.5)$$

$$C_p(s) = C_0 \frac{k_a}{(s^\alpha + k_a)(s^\alpha + k_d)} \quad (9.6)$$

onde C_0 é a concentração do fármaco para uma administração oral. Maiores detalhes sobre essas fórmulas e conceitos são explicados no capítulo 6. Como pode-se notar, o período de terapia pode ser interpretado como uma série de pulsos de diferentes amplitudes.

Os estudos feitos em [9] consideraram todos os pulsos com o mesmo valor de amplitude, ou seja, todas as doses administradas possuíam a mesma concentração. Embora o objetivo fosse estudar o comportamento do sistema e analisar se o tratamento da cura do mieloma múltiplo tivesse um comportamento qualitativo semelhante às observações feitas *in vivo*, na prática não é exatamente assim que funciona [20].

Dado um período de tratamento t_{trat} e a frequência de administração do fármaco τ , pode-se determinar o número de doses n que serão necessárias:

$$n = \left\lfloor \frac{t_{trat}}{\tau} \right\rfloor \quad (9.7)$$

A série de impulsos pode ser escrita como:

$$i(t) = \begin{cases} C, & \text{se } t = a\tau \leq t_{trat} \\ 0, & \text{em outro caso} \end{cases} \quad (9.8)$$

onde a é um inteiro positivo menor ou igual a n e C seria a concentração do fármaco utilizado, que pode ser de diversos valores, dependendo do estoque disponível ao médico. Por exemplo, se o médico pretende fazer um tratamento utilizando 4 doses e possui medicamentos na concentração de 0.01mg, 0.02mg e 0.05mg, uma das possíveis soluções seria:

$$(0.05; 0; 0.01; 0.01) \quad (9.9)$$

ou seja, uma combinação entre as opções disponíveis. O valor nulo no momento da segunda dose seria a opção de não administrar a dose nesse período.

Para determinar qual a melhor sequência de concentrações de fármacos a ser utilizada na terapia é necessário um parâmetro de comparação. Tendo isso em vista, foi criada uma função de custo J para ranquear cada hipótese de solução e escolher a melhor. Essa função de custo foi baseada em outros estudos relacionados na área [20] e foi adaptada para um modelo com 3 tipos de drogas e 2 concentrações disponíveis.

$$J = P_1 \left(\frac{1}{T(t_{trat})} \right) + P_2 \left(\frac{1}{|100 - z(t_{trat})|} \right) - P_3 \left(\int_0^{t_{trat}} T(t) dt \right) - P_4 (n^\circ \text{ de fármacos em dose elevada}) \\ - P_5 (n^\circ \text{ de fármacos em dose média}) + P_6 (n^\circ \text{ de fármacos em dose nula}) \quad (9.10)$$

onde $P_{1,...,6}$ são os pesos. Nessa função de custo é levado em consideração o tamanho do tumor e a densidade óssea ao final do tratamento, o desenvolvimento do tumor ao longo da terapia e o nível das dosagens utilizadas.

Nesse caso optou-se por não fazer uma discriminação entre as drogas, de tal modo que utilizar uma dose de concentração elevada de um fármaco A terá o mesmo custo de usar um fármaco B. O motivo é devido à dificuldade e subjetividade de julgar qual fármaco possui um pior efeito colateral, devido a individualidade biológica de cada paciente.

Através dos conceitos de *dynamic programming* busca-se analisar o custo das diversas possíveis soluções de tratamento, no que diz respeito às concentrações de cada dosagem. Vale notar que inicialmente o efeito PK/PD do fármaco é baixo, devido à baixa concentração no plasma sanguíneo. Consequentemente, as primeiras dosagens devem ser de concentrações elevadas para que a potência do fármaco atinja a saturação o mais rápido possível e o tratamento fique mais eficiente.

Na prática tal conclusão permite eliminar uma boa quantidade de possíveis soluções sem precisar realizar os cálculos, poupando um bom esforço computacional. Por fim, a melhor escolha para ser utilizada no tratamento será a opção que tiver um maior valor de J .

Para ilustrar esse método, foi feito simulações para uma terapia com duração de 180 dias utilizando o modelo de derivadas fracionárias dado por (9.1, 9.2, 9.3 e 9.4). Definiu-se que a frequência das dosagens seria de 30 dias, ou seja, $n = 6$ doses seriam avaliadas e que duas concentrações de fármacos disponíveis, denominadas por alta ($C = 2,4mg$) e média ($C = 1,2mg$).

As tabelas VIII-X mostram os parâmetros e condições iniciais utilizados. Tais valores foram baseados em [9]. As figuras 31-33 mostram o comportamento do tumor e da densidade óssea na solução ótima, mostrada na tabela XI, para cada ordem de derivada.

Tabela VIII. Parâmetros das populações utilizados nas simulações.

C_0	B_0	α_1	α_2	β_1	β_2	g_{11}	g_{12}	g_{21}	g_{22}	k_1	k_2
13.0	316.0	3.0	4.0	0.2	0.02	1.1	1.0	-0.5	0.0	0.0748	0.0005395

Tabela IX. Parâmetros do tumor utilizados nas simulações.

T_0	a	b	r_T	L_T	r_{11}	r_{12}	r_{21}	r_{22}
20.0	2.0	2.9	0.001	100	0.005	0.0	0.0	0.2

Tabela X. Parâmetros dos fármacos para o modelo PK/PD utilizados nas simulações.

Combinação	d_{34}			
Fármaco	d_3	d_4	d_1	d_2
k_d	1	1	1	0.5
k_a	0.01	0.01	0.01	0.01
C_0^{base}	0.002	0.002	0.002	0.002
K_r	0	0	0	0
L_r	0	0	0	0
$K_{s,i}$	2		0.1	0.1
CI	1		-	-

Tabela XI. Resultado da dosagem ótima para cada ordem de derivada.

α	Fármacos	1ª Dose	2ª Dose	3ª Dose	4ª Dose	5ª Dose	6ª Dose
1.3	Quimioterapia	Alta	Alta	Nula	Nula	Nula	Nula
	Denosumab	Média	Média	Média	Nula	Nula	Nula
	Bifosfanato	Média	Média	Nula	Nula	Nula	Nula
1.0	Quimioterapia	Alta	Alta	Alta	Média	Nula	Nula
	Denosumab	Alta	Alta	Alta	Média	Média	Nula
	Bifosfanato	Alta	Alta	Alta	Alta	Nula	Nula
0.8	Quimioterapia	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
	Denosumab	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
	Bifosfanato	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta

O primeiro caso analisado é para $\alpha = 1.3$, ilustrado pela figura 31. Nesse caso o nível de amortecimento é muito baixo, se comparado aos outros casos, e com apenas duas dosagens altas o poder de ação dos fármacos já é elevado o suficiente para reduzir a doença a um tamanho residual em 100 dias. No entanto a ação do bifosfanato e do denosumab foi muito intensa de modo que eliminou a população de osteoclastos e causou um aumento na densidade óssea.

Nesse caso, devido a rápida resposta do sistema, talvez fosse interessante utilizar fármacos com concentrações mais baixas, de modo a diminuir a toxicidade do paciente e esses efeitos colaterais.

Para $\alpha = 1.0$ é necessário o uso de dosagens mais elevadas para que o efeito PK/PD seja suficiente para eliminar o tumor e o maior grau de amortecimento faz com que a amplitude de oscilação da população de osteoclastos e osteoblastos não seja tão elevada e agora o sistema passa a recuperar a sua dinâmica óssea natural.

No caso de $\alpha = 0.8$ o grau de amortecimento já é bem elevado e a terapia tem que focar predominantemente nas doses elevadas. Nesse caso os efeitos dos fármacos demoram muito mais tempo para terem um efeito inibidor no crescimento das células cancerígenas e mesmo assim não é suficiente para reduzir o crescimento do tumor de maneira expressiva. Seria necessário o uso de fármacos mais potentes, além de estender o tempo da terapia para que a doença pudesse ser tratada.

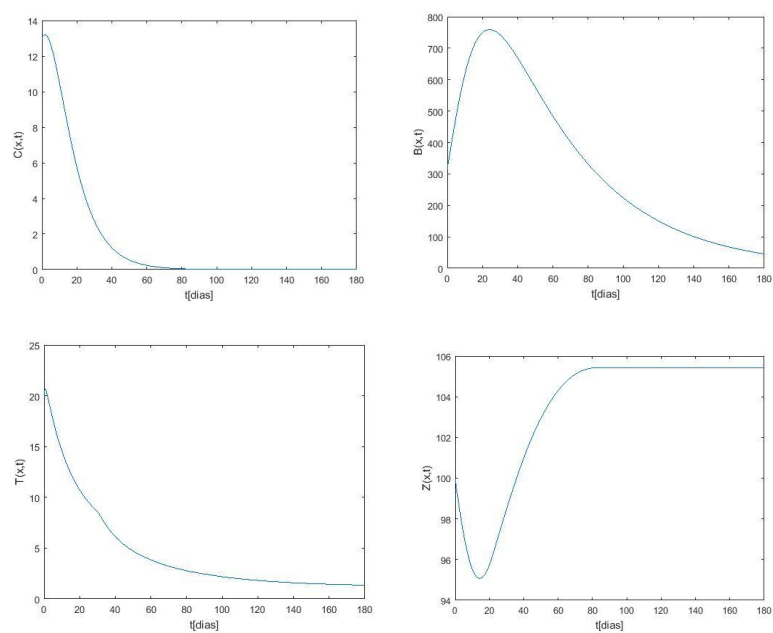


Figura 31. Resultados do modelo de tratamento para ordem de 1.3.

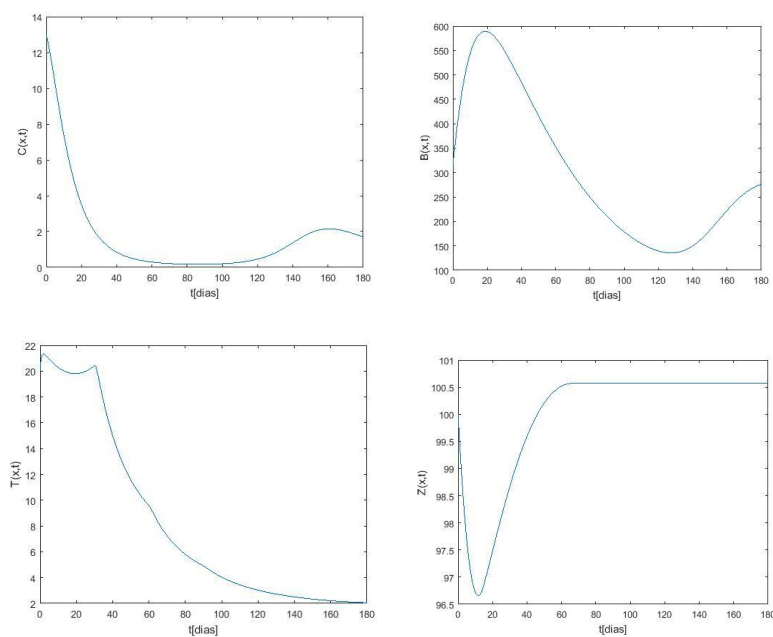
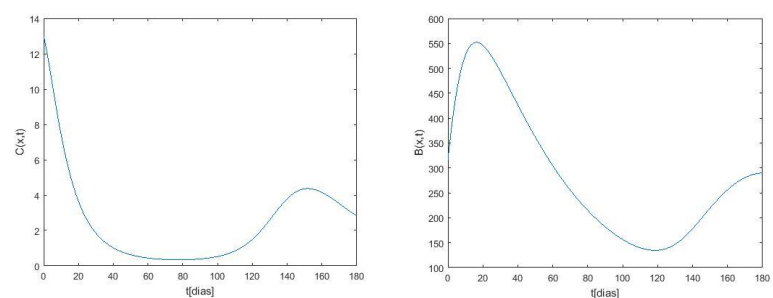


Figura 32. Resultados do modelo de tratamento para ordem de 1.0.



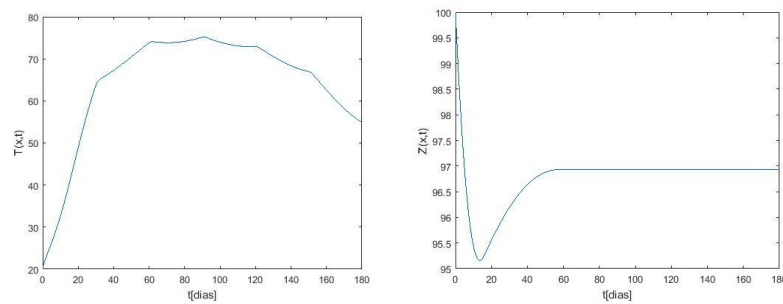


Figura 33. Resultados do modelo de tratamento para ordem de 0.8.

De um modo geral, pode-se dizer que o resultado apresentado condiz com o que foi analisado no capítulo anterior. Ordens fracionárias menores apresentam um comportamento mais lento e, por isso, precisam de maior tempo de terapia e doses com concentrações mais elevadas para tratar a doença. No caso de ordens fracionárias elevadas a potência máxima das drogas é atingida de modo muito mais rápido e a doença é rapidamente eliminada.

Vale destacar também a importância do uso dos bifosfanatos e *denosumab* no tratamento, uma vez que a eliminação das células cancerígenas não é o suficiente para garantir a recuperação óssea perdida. De um modo geral o uso desses fármacos foi um pouco mais longo do que a quimioterapia, de modo a sugerir que a recuperação óssea é um processo um pouco mais demorado se comparado com a redução do tumor.

9.2. Interface gráfica

Esse tópico apresenta uma ferramenta desenvolvida para auxiliar o usuário no estudo e análise da remodelagem óssea, bem como o desempenho de uma terapia. O usuário terá a possibilidade de realizar simulações dos quadros clínicos apresentados anteriormente no capítulo 8 que envolvem a presença ou não da doença e tratamento, utilizando dados obtidos de um suposto paciente.

Como o mieloma múltiplo é uma doença extremamente complexa, a possibilidade de um médico poder analisar como que o tumor se desenvolverá ao longo do tempo, bem como seus efeitos no equilíbrio entre os osteoclastos e osteoblastos e, consequentemente, na densidade óssea irá colaborar para um melhor entendimento do quadro clínico do paciente, bem como em uma estratégia de tratamento mais eficiente.

Além disso, a interface gráfica permite criar um banco de dados com informações clínicas de diversos pacientes. Esse recurso é muito importante pois pode ser utilizado para aprimorar a estimativa dos valores dos parâmetros das equações dinâmicas, já que alguns

valores utilizados em simulações anteriores foram selecionados com base apenas no caráter qualitativo. Um modo de como utilizar esse banco de dados para estimar os parâmetros será visto no capítulo 10.

Por fim, compreendido a importância dessa interface gráfica a figura 34 mostra o esquemático de seu funcionamento.

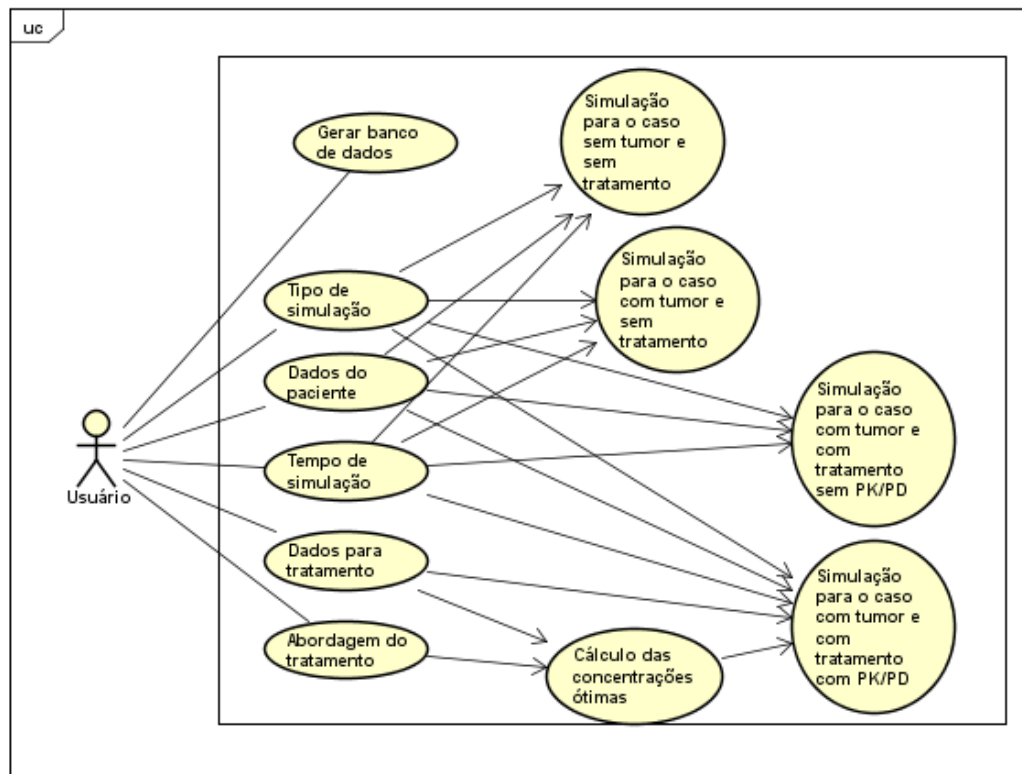


Figura 34. Modelo de funcionamento da interface gráfica.

- Tipo de simulação: o usuário poderá escolher qual o quadro clínico que quer estudar. Existe 4 opções: sem tumor e sem tratamento, com tumor e sem tratamento, com tumor e com tratamento via inibidores de proteassoma e, por fim, com tumor e com tratamento utilizando o modelo PK/PD.
- Dados do paciente: aqui o usuário deverá inserir informações coletadas através de uma análise clínica prévia. Tais informações referem-se ao atual número de osteoclastos, osteoblastos, densidade óssea e, quando for o caso, tamanho do tumor.
- Tempo de simulação: opção para escolher qual será o horizonte temporal da simulação.

- Variáveis do tratamento: se escolhido alguma das simulações que envolvem terapia, o usuário deverá informar o momento de seu início e sua duração, frequência de dosagem e concentrações dos fármacos disponíveis.
- Abordagem do tratamento: Caso o usuário tenha escolhido o modelo com PK/PD, ele também deverá escolher entre duas opções: testar um modelo de distribuição, na qual o usuário precisará fornecer o valor da concentração de cada dosagem, e o modelo de distribuição ótimo, onde a melhor distribuição de medicamento será apresentado e utilizado no tratamento. Tal distribuição será decidida com base na função de custo apresentada no capítulo anterior.
- Gerar banco de dados: O usuário pode inserir informações sobre o quadro clínico atual do paciente, bem como informações extras como nome, idade, sexo e etc, e armazenar essas informações para consultas futuras.

10. Estimativa dos valores dos parâmetros no modelo de crescimento do tumor

Como citado em outros capítulos, alguns valores de parâmetros utilizados nos modelos de equações diferenciais são estimados de modo que as simulações apresentem um comportamento qualitativo próximo ao que se sabe através de estudos *in vivo*.

Esse capítulo busca utilizar os conceitos apresentados no capítulo 7 para estimar os valores dos parâmetros da equação diferencial de crescimento do tumor. Primeiramente é criado um banco de dados com a proporção do tumor e a quantidade de dias que a pessoa fora diagnosticada através da interface gráfica do capítulo anterior.

Pela falta de acesso a um banco de dados real de algum hospital, tais valores foram escolhidos de forma aleatória para a aplicação e demonstração do método, no entanto no futuro deve-se utilizar informações reais para que os valores encontrados para os parâmetros correspondam com a realidade.

Tendo as informações do crescimento do tumor ao longo do tempo de diversos pacientes, será feito o uso de *clustering* para filtrar toda a grande quantidade de informação em apenas alguns pontos representativos. Tais pontos serão os centros das elipses de cada *clustering*. Com esses pontos será possível estimar os parâmetros da equação diferencial de modo que ela represente bem a população do banco de dados.

Ao estimar esses valores é possível obter um modelo que represente o crescimento do tumor no ser humano e, com isso, preparar uma melhor estratégia de terapia para eliminar a doença.

10.1. Pontos representativos

Para a determinação dos valores dos parâmetros primeiramente são necessários alguns dados representativos da curva de crescimento. Para isso, fora criado três modelos de bancos de dados distintos, onde cada um representa um perfil de paciente os quais, hipoteticamente, tiveram o seu quadro clínico acompanhado ao longo do tempo.

Como o mieloma múltiplo é uma doença muito relacionada ao metabolismo, as amostras precisam apresentar um perfil semelhante (idade, peso, sexo e etc). A figura 35 mostra a evolução do tumor ao longo do tempo para esses diversos pacientes, tendo como referência temporal o surgimento dos primeiros sintomas. Como na prática não é possível

fazer o acompanhamento contínuo de qualquer paciente, os gráficos apresentam apenas pontos que simbolizam o tamanho do tumor em um determinado momento que fora analisado.

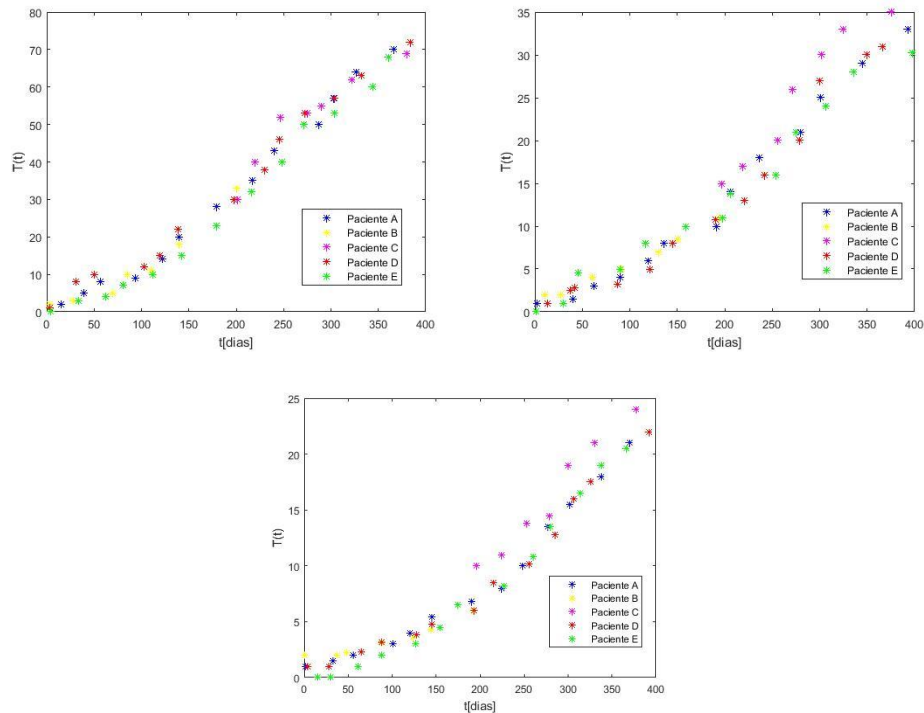


Figura 35. Distribuição de três bancos de dados A (esquerda), B (direita) e C (inferior) com 5 pacientes em cada.

Como existe diversos pontos (na prática o banco de dados deve ser muito maior e, conseqüentemente, mais pontos), a aplicação direta do método da determinação do valor de parâmetros ficará sujeita a muitos erros. Por isso, é necessário reduzir a quantidade de informações, porém sem perder a representatividade dos dados.

Para tal, utilizasse a técnica de *clustering* onde cada *cluster* engloba pontos com uma certa semelhança. Desse modo, pode-se definir que o centro de cada *cluster* é um ponto representativo de uma parte das amostras.

A quantidade de *clusters* e, conseqüentemente, a de pontos representativos a ser utilizado não possui uma regra definida. Observando a distribuição dos dados, pode-se notar que cada paciente foi analisado em intervalos de 30 dias aproximadamente durante um período de 400 dias, por isso optou-se por utilizar 12 *clusters* para cada uma das respectivas amostras. O resultado é apresentado pela figura 36.

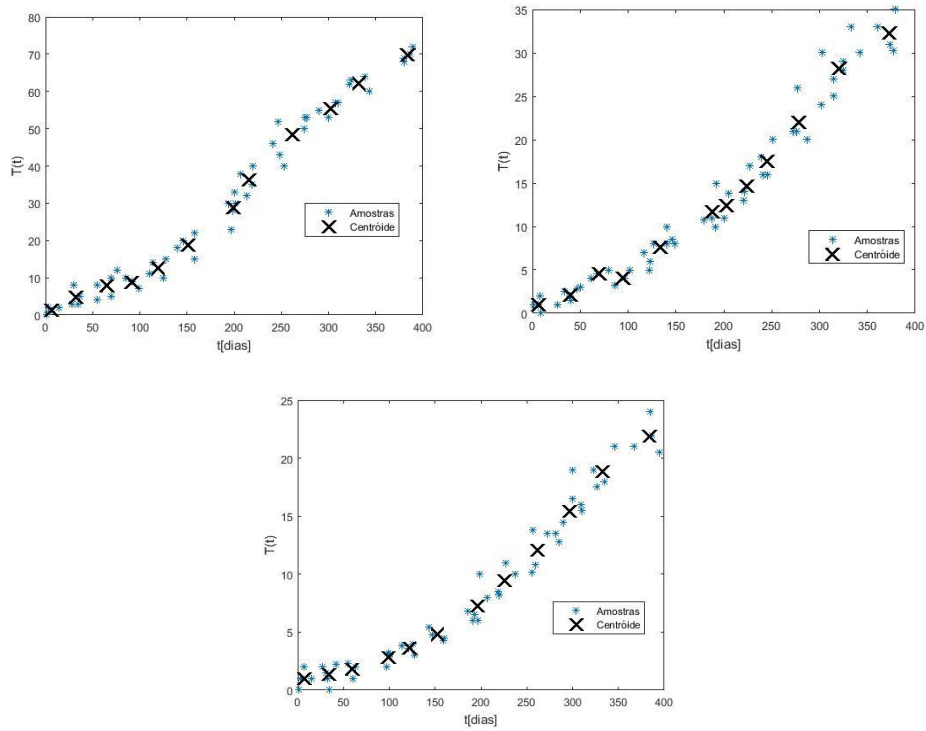


Figura 36. Posição dos centroides para o caso A (esquerda), B (direita) e C (inferior).

10.2. Estimativa dos parâmetros

O tópico anterior encontrou pontos representativos da curva de crescimento do tumor para três amostras com perfis de pacientes distintos. Agora é possível, através do método apresentado no capítulo 7, estimar o valor dos parâmetros r_T , a e b da equação diferencial fracionária:

$${}_0D_t^\alpha T(t) = r_T T(t)^a \left(1 - \frac{T(t)}{100}\right)^b \quad (10.1)$$

Obviamente, para cada amostra os valores calculados serão diferentes. A ideia é que cada valor encontrado seja utilizado no estudo de pacientes que apresentem o mesmo perfil dos pacientes da amostra (idade, peso, sexo e etc).

Outra observação refere-se a ordem da derivada fracionária. Ao definir um valor para o termo derivativo, os parâmetros encontrados e, conseqüentemente, a curva final terão um determinado erro em relação aos pontos da amostra. Sendo assim, pode-se realizar todo o processo de estimação de parâmetros para diversas ordens de derivadas e, no final, a que apresentar um menor erro é a ordem mais adequada a se utilizar em futuros estudos.

A tabela XII apresenta os valores encontrados para cada parâmetro, bem como a respectiva ordem de derivada que resultou em um menor erro, para cada uma das três

amostras. Já a figura 37 ilustra as curvas do crescimento do tumor (linha avermelhada) utilizando os valores desses parâmetros, bem como todos os pontos do banco de dados utilizados na amostra.

Tabela XII. Valores encontrados para os parâmetros de crescimento do tumor.

Amostra	r_T	a	b	α
1	0.0072	1.873	2.985	1.2
2	0.0051	1.772	2.437	1.0
3	0.0028	1.526	2.032	0.9

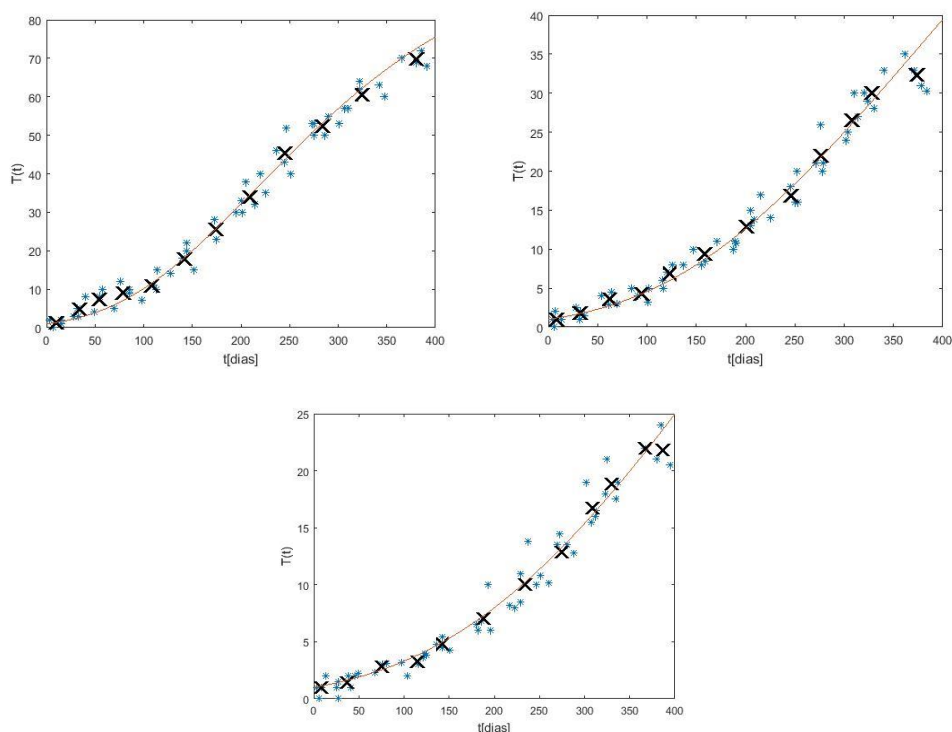


Figura 37. Resultado das simulações utilizando os parâmetros encontrados para o caso A (esquerda), B (direita) e C (inferior).

Pode-se notar que os resultados encontrados apresentam uma boa aproximação da curva de crescimento do tumor para cada amostra. No entanto, como citado anteriormente, os bancos de dados foram criados de modo a testar o método e, por isso, não refletem a realidade. O próximo passo é buscar um banco de dados real, onde pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo tenham seu quadro clínico acompanhado e registrado ao longo do tempo. Desse modo, o método apresentado poderá ser utilizado para determinar os valores correspondentes a uma boa parte da população.

Determinar o valor desses parâmetros é um passo muito importante para o estudo do comportamento do mieloma múltiplo. O resultado permitirá uma melhor compreensão sobre a sua evolução, além de possibilitar o desenvolvimento de terapias mais eficientes. No entanto, deve-se destacar que obter um banco de dados representativo não é tarefa fácil, uma vez que exige uma colaboração muito grande dos pacientes para que esses sejam avaliados periodicamente e de modo consistente.

Por fim, é interessante notar que os modelos de ordem fracionária apresentaram uma melhor representação dos dados do que o de ordem inteira em certos casos. Esse fato reforça a importância do estudo do cálculo fracionário na elaboração de modelos que possam apresentar um comportamento mais fiel a realidade, do que os de ordem inteira.

11. Conclusão

Essa dissertação pode ser dividida em duas partes. A primeira refere-se ao estudo de um método para melhorar a eficiência da terapia do mieloma múltiplo, bem como a criação de uma interface gráfica para auxiliar o usuário a compreender a dinâmica de remodelação do osso para um determinado quadro clínico de um paciente, além da criação de um banco de dados. Já a segunda parte foi feita a implementação de um método para estimar o valor dos parâmetros da equação diferencial de crescimento do tumor.

No que se refere a primeira parte, pode-se concluir que a introdução de uma função de custo possibilitou discriminar qual a melhor distribuição de concentração de fármacos para cada ordem de derivada fracionária, dado alguns parâmetros sobre a terapia (duração, frequência, concentrações de fármacos disponíveis e etc). O resultado apresentou um comportamento coerente com a literatura sobre derivadas fracionárias [41,43,54], uma vez que ordens de derivada menores apresentam um maior amortecimento, ou seja, um comportamento mais lento e, conseqüentemente, o fármaco utilizado no tratamento demora mais para atingir a sua potência máxima. Com isso, é necessário o uso de concentrações mais elevadas e por um período maior. Quando a ordem passa a ser de valor mais elevado, o sistema apresenta um comportamento mais oscilatório e rápido. Como resultado, os fármacos atingem uma alta potência muito mais rápido e com concentrações mais baixas.

Nessa dissertação os fármacos utilizados foram os bifosfanatos, denosumab e quimioterapia. A quimioterapia, por ter a função de eliminar as células cancerígenas, precisou de doses de concentrações elevadas no início da terapia para destruir o tumor do modo mais rápido possível e, à medida que esse vai diminuindo, as concentrações dos fármacos também podem reduzidas. Já os bifosfanatos e o denosumab, que possuem o objetivo de recuperar o equilíbrio da dinâmica de remodelação óssea, precisaram manter concentrações mais elevadas ao longo da terapia. Tal comportamento condiz com as observações feitas em [9] na qual a recuperação do equilíbrio leva mais tempo do que a recuperação do tumor e, por isso, a terapia deve ser mais longa para esses fármacos.

Em relação a interface gráfica, ela permite uma praticidade para estudar o comportamento da remodelação óssea. O usuário pode utilizar dados de um paciente para analisar como que a população de osteoclastos, osteoblastos, células cancerígenas (se for o caso) e densidade óssea irão se comportar em um horizonte temporal em diversos quadros clínicos, como na presença/ausência de tumor e tratamento. Nessa interface gráfica também

é possível utilizar o método citado anteriormente para determinar qual a melhor distribuição da concentração de fármacos para uma terapia. Além disso, é possível criar um banco de dados com informações dessas células de um paciente e ir registrando o progresso ao longo do tempo.

A segunda parte consistiu na implementação de um método para estimar o valor de parâmetros da equação diferencial do crescimento do tumor. O método de *clustering* para encontrar alguns pontos representativos de um enorme banco de dados mostrou-se bem eficiente e prático. Com esses pontos representativos, foi possível estimar o valor dos três parâmetros da equação para alguns exemplos.

Notou-se também que em alguns casos a aplicação de derivadas fracionárias apresentou um melhor resultado se comparado ao caso de ordem inteira, no que se refere a aproximação da curva com os dados, o que reforça a importância do estudo dessa área para a criação de modelos.

Por fim, é importante salientar que os modelos dinâmicos utilizados nessa dissertação apresentam algumas limitações, tais como:

- Assume-se que o crescimento do tumor não é afetado pela perda da densidade óssea. No entanto, sabe-se que na prática isso não ocorre [21].
- Apenas dois tipos de células são considerados no processo de remodelagem óssea. Porém, atualmente sabe-se que outras células, como os osteócitos, também participam [26].
- Os parâmetros que indicam o efeito autócrino e parácrino incluem a ação de diversos fatores biológicos [3].
- A perda ou ganho da densidade óssea não interfere na quantidade das células, de tal modo que é possível chegar à situação absurda onde a densidade óssea chega a zero, mas as células ainda existem.

11.1. Trabalho futuro

Existe muitas possibilidades de aprimorar o que foi feito nessa dissertação. Primeiramente, o uso de *dynamic programming* para determinar a distribuição de concentração dos fármacos causa um grande esforço computacional para o caso onde o tempo de terapia e a frequência de administração é muito elevado. Nesse caso, o uso de um algoritmo heurísticos pode ser implementado para solucionar o problema.

Pode-se implementar também outros métodos de terapia, uma vez que apenas fora estudado o uso de bifosfanatos, denosumab e quimioterapia. Existe outros métodos de terapia, como o uso dos inibidores de proteassoma, que pode ser interessante estudá-los e comparar os resultados.

Utilizar um banco de dados reais para estimar o valor dos parâmetros corretos da equação diferencial de crescimento do tumor também é extremamente importante e pode trazer grande contribuição aos estudos.

Aprimorar os modelos dinâmicos, através da inclusão do efeito de hormônios, aumento da resistência do organismo aos fármacos, mecanismos que ativam a remodelação óssea e a ligação que existe entre o crescimento do tumor e a densidade do osso fará com que as simulações fiquem mais fieis a realidade.

Por fim, a expansão do modelo para o caso de uma, duas e três dimensões espaciais. Com isso, será possível uma simulação mais fiel ao ambiente em que o osso está inserido.

Referências

- [1] Abe, E., Yamamoto, M., Taguchi, Y., Czernick, B. L., O'Brien, C., A., Economides, A. N., Stahl, N., Jilka, R. L., and Manolagas, S. C. (2000). Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by Noggin. *J. Bone Miner. Res.*, 15:663-673.
- [2] Alexanian, R., Bergsargel, D. E., Migliore, P. J., Vaughn, W. K., and Howe C. D. (1968). Melphalam therapy for plasma cell myeloma. *Journal of Hematology*, 31:1-10.
- [3] Ayati, B. P., Edwards, C. M., Webb, G. F., and Wikswo, J. P. (2010). A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease. *Biology direct*, 5:28.
- [4] Bilezikian, J. P., Raisz, L. G., and Rodan, G. A. (2002). Bone formation. In *Principles of Bone Biology*, chapter 3. Academic Press, 2 edition.
- [5] Bussard, K. M., Gay, C. V., and Mastro, A. M. (2008). The bone microenvironment in metastases; what is special about bone?. *Cancer Metastasis rev.*, 27:41-55.
- [6] Casimiro, S., Guise, T. A., and Chirgwin, J. (2009). The critical role of the bone microenvironment in cancer metastases. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 310:71-81.
- [7] Cho, T.-J., Kim, J. A., Chung, C. Y., Yoo, W. J., Gerstendfeld, L. C., Einhorn, T. A., and Choi, I. H. (2007). Expression and role of interleukin-6 in distraction osteogenesis. *Calcif. Tissue Int.*, 80:192-200.
- [8] Chou, T. -C. (2006). Theoretical basis, experimental design and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological reviews*, 58(3):621-681.
- [9] Christ, L., F. (2015). Modelação da metástase óssea utilizando derivadas fracionárias. In *Instituto Superior Técnico*.
- [10] Cismondi, F. et al. (2013). Missing data in medical databases: Input, delete or classify?. In *Artif. Intell. Med.*
- [11] Coelho, R. M. M. A. V. (2015). CancerSys – multiscale modeling for personalized therapy of bone metastasis. *EXPL/EMS-SIS/1954/2013*.

- [12] Coleman, T., F. and Li, W. (1996). An interior trust region approach for nonlinear minimization subject to bounds. In *Society for Industrial and applied mathematics*, 6(2):418-445.
- [13] Deng., W. (2007). Short memory principle and a predictor-corrector approach for fractional differential equations. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 206:174-188.
- [14] Dennis, J., E et al. (1981). An adaptive nonlinear least-squares algorithm. In *Trans. Math. Soft.* 7(3):348-368.
- [15] Dhillon, S. and Kostrzewski, A. (2006). Basic pharmacokinetics. In *Clinical Pharmacokinetics*, chapter 1. Pharmaceutical Press, 1 edition.
- [16] Ding, C. et al. (2004). K-means clustering via principal component analysis. In *International conference on machine learning*.
- [17] Drake, M. T., Clarke, B. L., and Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *National Institute of Health*, 83(9):1032-1045.
- [18] Edwards, C. M., Lwin, S. T., Fowler, J. A., Oyajobi B. O., Zhuang J., Bates, A. L., and Mundy, G. R. (2009). Myeloma cells exhibit an increase in proteasome activity and an enhanced response to proteasome inhibition in the bone marrow microenvironment in vivo. *Am. J. Hematol*, 84(5):268-272.
- [19] Fermand, J.-P., Levy, Y., Gerota, J., Benbunan, M., Cosset, J. M., Caastaigne, S., Seligmann, M., and Brouet, J.-C. (1989). Treatment of aggressive multiple myeloma by high-dose chemotherapy and total body irradiation followed by blood stem cells autologous graft. *Journal of Hematology*, 73(1):20-23.
- [20] Figg, W., D. and McLeod, H., L. (2004). Pharmacokinetic Modeling. In *Handbook of anticancer pharmacokinetics and pharmacodynamics*.
- [21] Frost., H., M. (1973). Bone remodeling and its relationship to metabolic bone disease. *Charles C. Thomas, Springfield, MA*.
- [22] Garret, I. R., Chen, D., Gutierrez, G., Zhao, M., Escobedo, A., Rossini, G., Harris, S. E., Gallwitz, W., Kim, K. B., Hu, S., Crew, C. M., and Mundy, G. R. (2003). Selective inhibitors of the

osteoblasts proteasome stimulate bone formation in vivo and in vitro. *J. Clin. Invest.* 111(11):1771-1782.

[23] Golan, D. E., Tashjian, A. H., Armstrong, E. J., and Armstrong, A., W. (2012). Pharmacodynamics. In *Principles of Pharmacology*, chapter 2. *Wolters Kluwer*, 3 edition.

[24] Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., and Hirsh, V. (2011). Randomized, Double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 29:1125-1132.

[25] Kanungo, T. et al. (2002). An efficient K-means clustering algorithm: analysis and implementation. In *IEEE*, 24(7).

[26] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S., Sims, S. M., and Wahl, L. M. (2003). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33(2):206-215

[27] Slonim, N. et al. (2013). Hartigan's K-means versus Lloyd's K-means – Is it time for change?. In *International Joint Conference in Artificial Intelligence*.

[28] Kyle, R. A., and Rajkumar, S. V. (2009). Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *National Institute of Health*, 9(4): 278-288.

[29] LeBlanc, R., Catley, L. P., Hideshima, T., Lentzsch, S., Mitsiades, C. S., Mitsiades, N., Neubergh, D., Goloubeva, O., Pien, C. S., Adams, J., Gupta, D., Richardson, P. G., Munshi, N. C., and Anderson, K. C. (2002). Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model. *Cancer research*, 62:4996-5000.

[30] Lee, H., K., H. et al. (2008). Selection of a representative sample. In *Sandia*.

[31] Li, Y., Chen, Y., and Podlubny, I. (2010). Stability of fractional order nonlinear dynamic systems> Lyapunov direct method and generalized Mittag-Leffler stability. *Computers and Mathematics with applications*, 59:1810-1821.

[32] Manolagas, S., C. (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*, 21:115-137.

- [33] Margin, R. L. (2004). Fractional calculus in bioengineering. *Biomedical Engineering*, 32(1):1-104.
- [34] Marquardt, D., W. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. In *Journal of society for industrial and applied mathematics*, 11(2):431-441.
- [35] Marques, F., J. et al. (2011). Preprocessing of clinical databases to improve classification accuracy of patient diagnosis. In *IFAC*.
- [36] McCarthy, P. L., Owzar, K., and Hofmeister, C. G. (2012). Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 366:1770-1781.
- [37] McCurdy, A. R., and Lacy, M. Q. (2013). Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: an update for the hematologist. *Ther. Adv. Hematol.*, 4(3):211-216.
- [38] Mundy, G. R. (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer*, 2(8): 584-593.
- [39] Ortigueira, M., D. (2006). Riesz potential operators and inverses via fractional centred derivatives. *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 1-12 Article ID 48391.
- [40] Oyajobi, B. O., Garrett, I. R., Gupta, A., Flores, A., Esparza, J., Muñoz, S., Zhao, M., and Mundy, G. R. (2007). Stimulation of new bone formation by the proteasome inhibitor, bortezomib: implications for myeloma bone disease. *British J. Haematology*, 139(3):434-438.
- [41] Pennisi, A., Li, X., Ling, W., Khan, S., Zangari, M., and Yaccoby, S. (2008). The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. *Am. J. Hematol*, 84:6-14.
- [42] Petrás, I. (2009). Stability of fractional-order systems with rational orders: a survey. *Fractional Calculus and applied analysis*, 12(3):269-298.
- [43] Pinheiro, J. V., Lemos, J. M., and Vinga, S. (2011). Nonlinear MPC of HIV-1 infection with periodics inputs. *IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference*, pages 65-70.

- [44] Podlubny, I. (1999). Fractional derivatives and integrals. In *Fractional Differential Equations*, chapter 2. Academic Press, 1 edition.
- [45] Podlubny, I. (2000) Matrix approach to discrete fractional calculus. *Fractional Calculus and applied analysis*, 3(4):359-386.
- [46] Podlubny, I., Chechkin, A., Skovranek, T., Chen, Y., and Jara, B. V. (2008). Matrix approach to discretization of ODEs and PDEs of arbitrary real order. Accessed in March/April of 2015 in <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22071>
- [47] Podlubny, I., Chechkin, A., Skovranek, T., Chen, Y., and Jara, B., M., V. (2009). Matrix approach to discrete fractional calculus II: partial fractional differential equations. *Journal of Computational Physics*, 228:3137-3153.
- [48] Podlubny, I., Skovranek, T., Jara, B., M., V., Petras, I., Verbitsky, V., and Chen, Y. (2013). Matrix approach to discrete fractional calculus III: non-equidistant grids, variable step length and distributed orders. *Royal Society*, 3(4):359-386.
- [49] Raggatt, L. J., and Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33):25103-25108.
- [50] Solari, F., Flamant, F., Cherel, Y., Wyers, M. and Jurdic, P. (1996). The osteoclasts generation: an in vitro and in vivo study with a genetically labelled avian monocytic cell line. *Jornal of Cell Science*, 109:1203-1213.
- [51] Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M. T., and Martin, T. J. (1999). Modulation of osteoclasts differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine reviews*, 20(3):345-357.
- [52] Steger, G. G., and Bartsch, R. (2011). Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 3(5):233-243.
- [53] Tepljakov, A., Petlenkov, E., and Belikov, J. (2011). FOMCON toolbox. Accessed in May of 2015 in <http://www.fomcon.net/>
- [54] Valério, D., and Costa, J. S. (2013). Fractional calculus: real ordersns. In *An Introduction to Fractional Control*, chapter 2. Institution of Engineering and Technology, 1 edition.

Anexo

- **Mudança de variável para o caso sem tumor e sem tratamento 0D**

Define-se as seguintes variáveis:

$$\Theta(t) = C(t) - C_0 \quad (\text{A.1})$$

$$\Psi(t) = B(t) - B_0 \quad (\text{A.2})$$

$$\Phi(t) = z(t) - z_0 \quad (\text{A.3})$$

No caso de α maior que um é necessário a implementação de mais uma condição inicial, referente a primeira derivada de cada variável, de modo que tem-se:

$$\frac{dC_0}{dt} = \frac{dB_0}{dt} = \frac{dz_0}{dt} = \rho = 0 \quad (\text{A.4})$$

O modelo apresentado em (8.1), (8.2) e (8.3) pode ser então reescrito do seguinte formato, no caso de $\alpha \leq 1$:

$${}_0D_t^\alpha \Theta(t) = \alpha_1(\Theta(t) + C_0)^{g_{11}}(\Psi(t) + B_0)^{g_{21}} - \beta_1(\Theta(t) + C_0) \quad (\text{A.5})$$

$${}_0D_t^\alpha \Psi(t) = \alpha_2(\Theta(t) + C_0)^{g_{12}}(\Psi(t) + B_0)^{g_{22}} - \beta_2(\Psi(t) + B_0) \quad (\text{A.6})$$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha \Phi(t) = & -k_1 \max\{0, (\Theta(t) + C_0) - C_{ss}\} \\ & + k_2 \max\{0, (\Psi(t) + B_0) - B_{ss}\} \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

Já para $1 < \alpha \leq 2$ deve-se introduzir a segunda condição inicial. Para tanto, considere $\gamma = \alpha - 1$. Pode-se reescrever a equação do seguinte modo:

$${}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Theta(t) + \rho \right) = \alpha_1(\Theta(t) + C_0)^{g_{11}}(\Psi(t) + B_0)^{g_{21}} - \beta_1(\Theta(t) + C_0) \quad (\text{A.8})$$

$${}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Psi(t) + \rho \right) = \alpha_2(\Theta(t) + C_0)^{g_{12}}(\Psi(t) + B_0)^{g_{22}} - \beta_2(\Psi(t) + B_0) \quad (\text{A.9})$$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Phi(t) + \rho \right) = & -k_1 \max\{0, (\Theta(t) + C_0) - C_{ss}\} \\ & + k_2 \max\{0, (\Psi(t) + B_0) - B_{ss}\} \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

onde agora apresenta condições iniciais. Depois, basta utilizar a relação de (A.1), (A.2) e (A.3) para obter o valor da população das células e da densidade do osso.

- **Mudança de variável para o caso com tumor e sem tratamento 0D**

Definindo as seguintes variáveis como:

$$\Theta(t) = C(t) - C_0 \quad (\text{A.11})$$

$$\Psi(t) = B(t) - B_0 \quad (\text{A.12})$$

$$\Pi(t) = T(t) - T_0 \quad (\text{A.13})$$

$$\Phi(t) = z(t) - z_0 \quad (\text{A.14})$$

e para o caso de $\alpha > 1$:

$$\frac{dC_0}{dt} = \frac{dB_0}{dt} = \frac{dT_0}{dt} = \frac{dz_0}{dt} = \rho = 0 \quad (\text{A.15})$$

o sistema (8.6), (8.7), (8.8) e (8.9) pode ser reescrito no seguinte formato para $\alpha \leq 1$:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha \Theta(t) = & \alpha_1(\Theta(t) + C_0)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})}(\Psi(t) \\ & + B_0)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})} - \beta_1(\Theta(t) + C_0) \end{aligned} \quad (\text{A.16})$$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha \Psi(t) = & \alpha_2(\Theta(t) + C_0)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})}(\Psi(t) + B_0)^{(g_{22}-r_{22}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})} \\ & - \beta_2(\Psi(t) + B_0) \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

$${}_0D_t^\alpha \Pi(t) = r_T(\Pi(t) + T_0)^a \left(1 - \frac{(\Pi(t) + T_0)}{L_T} \right)^b \quad (\text{A.18})$$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha \Phi(t) = & -k_1 \max\{0, (\Theta(t) + C_0) - C_{ss}\} \\ & + k_2 \max\{0, (\Psi(t) + B_0) - B_{ss}\} \end{aligned} \quad (\text{A.19})$$

e para o caso $1 < \alpha \leq 2$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Theta(t) + \rho \right) = & \alpha_1(\Theta(t) + C_0)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})}(\Psi(t) + B_0)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})} \\ & - \beta_1(\Theta(t) + C_0) \end{aligned} \quad (\text{A.20})$$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Psi(t) + \rho \right) = & \alpha_2(\Theta(t) + C_0)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})}(\Psi(t) + B_0)^{(g_{22}-r_{22}\frac{(\Pi(t)+T_0)}{L_T})} \\ & - \beta_2(\Psi(t) + B_0) \end{aligned} \quad (\text{A.21})$$

$${}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Pi(t) + \rho \right) = r_T(\Pi(t) + T_0)^a \left(1 - \frac{(\Pi(t) + T_0)}{L_T} \right)^b \quad (\text{A.22})$$

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\gamma \left(\frac{d}{dt} \Phi(t) + \rho \right) = & -k_1 \max\{0, (\Theta(t) + C_0) - C_{ss}\} \\ & + k_2 \max\{0, (\Psi(t) + B_0) - B_{ss}\} \end{aligned} \quad (\text{A.23})$$

onde $\gamma = \alpha - 1$. O valor correto das populações é obtido com a substituição dos valores encontrados em na solução pelos da (A.11-14).