



OTIMIZAÇÃO DA APLICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PELE.

Alicia Silva da Cunha¹, Luís Gonzaga Sales Vasconcelos²

RESUMO

De maneira geral, o câncer designa um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação desordenada de células em órgãos e tecidos e se configura como um problema de saúde pública mundial. Dentre as diversas manifestações do câncer, o câncer de pele afeta as células da pele e sua incidência é extremamente comum entre seres humanos. No que tange as práticas atuais de combate à doença, inúmeras modalidades de tratamento, como cirurgias, imunoterapias, radioterapias e quimioterapias vêm sendo desenvolvidas ao longo dos anos. Entre elas, a quimioterapia antineoplásica é amplamente utilizada para tratar estágios iniciais e avançados de câncer, todavia, carece de melhor entendimento qualitativo e quantitativo, uma vez que ainda ocasiona muitos efeitos colaterais nos pacientes em tratamento, dificultando a concretização de um melhor planejamento da terapia. Nesse contexto, a pesquisa proposta visa tecer um estudo acerca da evolução do câncer de pele, bem como dos procedimentos de aplicação de quimioterapia, levando em consideração modelos matemáticos que representam a enfermidade e seus protocolos de tratamento. Desse modo, analisou-se um modelo matemático não-linear inteiro misto encontrado na literatura e estabeleceu-se um cronograma de dosagens ótimas para tratamentos à base de quimioterápicos, em que foi possível avaliar a evolução do câncer e concentração da droga em supostos pacientes.

Palavras-chave: Câncer, Câncer de pele, Quimioterapia, Oncologia matemática, Otimização.

¹Aluna do curso de Engenharia Química, Departamento de Engenharia Química, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: alicia.cunha@eq.ufcg.edu.br

² Doutor associado IV, Professor, Departamento de Engenharia Química, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: luis.vasconcelos@eq.ufcg.edu.br

OPTIMIZATION OF THE APPLICATION OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF SKIN CANCER.

ABSTRACT

In general, cancer designates a set of diseases characterized by the disordered proliferation of cells in organs and tissues and is configured as a worldwide public health problem. Among the various manifestations of cancer, skin cancer affects skin cells and your incidence is extremely common among humans. With regard to current practices to combat the disease, forms of treatment, such as surgeries, immunotherapies, radiotherapies and chemotherapies have been developed over the years. Among them, antineoplastic chemotherapy is widely used to treat early and advanced stages of cancer, however, it needs a better qualitative and quantitative understanding, since it still causes many side effects in patients being treated, making it difficult to achieve better therapy planning. In this context, a proposed research aims to carry out a study on the evolution of skin cancer, as well as the procedures for applying chemotherapy, taking into account mathematical models that represent the disease and its treatment protocols. In this way, an entire mixed nonlinear mathematical model found in the literature was analyzed and a schedule of optimal dosages for chemotherapy-based treatments was developed, in which it was possible to assess the evolution of cancer and concentration of the drug in alleged patients.

Keywords: Cancer, Skin cancer, Chemotherapy, Mathematical oncology, Optimization.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o termo utilizado para designar o conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas, de maneira geral, pela proliferação desordenada de células em órgãos e tecidos (INCA, 2019). Desde sua descoberta, a doença se configura como um problema de saúde pública mundial, uma vez que os registros de óbitos ocasionados por essa enfermidade somam números elevados no mundo. Em 2018, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), vinculada à Organização Mundial da Saúde (OMS), divulgou em projeção acerca da manifestação mundial do câncer que, em 2040, novos casos de pessoas acometidas por neoplasias malignas podem somar 29,5 milhões, fato que demonstra o grau de complexidade dessa questão no cenário epidemiológico.

Dentre as diversas manifestações do câncer, o câncer de pele é o mais comum entre os seres humanos. Essa neoplasia apresenta duas variações: o câncer de pele não melanoma e o melanoma. O tipo não melanoma é o mais frequente, mas de menor mortalidade, visto que se trata de um tumor menos agressivo e com bom prognóstico se identificado e tratado adequadamente em seu estágio inicial. Já o melanoma, embora não seja tão incidente, é o mais agressivo entre os tumores da pele devido à sua elevada possibilidade de provocar metástase, ou seja, a disseminação do câncer para outros órgãos e tecidos do corpo humano. Apenas no Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), esse neoplasma responde por 33,0% dos casos registrados no território brasileiro, em que 30,0% correspondem ao tipo não melanoma e os 3,0% restantes ao melanoma.

No que se refere ao tratamento de câncer de pele, cirurgias, radioterapias, quimioterapias e outras terapias como a fotodinâmica e imunoterapia são os métodos de combate à doença mais empregados, que podem ser combinados de acordo com as características do tumor e seu grau de agressividade (INCA, 2019). Este artigo concentra-se no estudo da quimioterapia antineoplásica, caracterizada pela administração de uma ou mais drogas que danificam e tendem a eliminar células cancerígenas (PAIVA, 2011).

Embora se apresente como uma alternativa de tratamento ao câncer de pele, a quimioterapia é conhecida por seus diversos efeitos colaterais à longo

prazo, que são decorrentes da toxicidade sistêmica presente nas drogas aplicadas durante a terapia, e variam de acordo com a sensibilidade do paciente em relação à quantidade excedente de medicamento. Desse modo, evidencia-se a necessidade de estabelecer protocolos ótimos de tratamento quimioterápico, que visem maximizar a atuação de drogas em tumores da pele e minimizar os efeitos colaterais indesejáveis que tanto agridem os pacientes acometidos pela enfermidade em questão (RODRIGUES, 2011).

Sabe-se que experimentos e testes clínicos são indispensáveis para concretizar o monitoramento da dosagem de quimioterápicos. No entanto, a realização dessas análises em seres humanos é inviável, uma vez que apresentam custos elevados e diversas variáveis a serem consideradas (SOUZA, 2019). Nesse contexto, conceitos e ferramentas da área de Controle e Oncologia Matemática podem auxiliar em um melhor planejamento da terapia, através de modelos matemáticos com a capacidade de representar sistemas complexos, bem como de testes e simulações em ambientes controlados e seguros.

Os modelos de crescimento tumoral encontrados na literatura são os modelos determinísticos, estocásticos, compartimentais espaciais e híbridos. Os primeiros modelos matemáticos utilizados para compreender a evolução de neoplasias partiram do princípio de crescimento populacional, sendo cabível citar o modelo exponencial desenvolvido por Malthus em 1798, que descreve a taxa de crescimento populacional em progressão geométrica, como demonstra a equação (1.1) (CABELLA, 2012).

$$\frac{dN(t)}{dt} = kN(t) \quad (1.1)$$

A solução da equação (1.1) pode ser facilmente encontrada por meio de um problema de valor de inicial (PVI), resultando em:

$$N(t) = N_0 e^{kt}, N(0) = N_0 \quad (1.2)$$

O malthusiano é um dos modelos mais simples aplicados na modelagem tumoral, fornecendo uma boa representação da evolução do câncer em fases

iniciais avasculares. No entanto, não estabelece limitações de crescimento populacional, o que implica em uma explosão demográfica e, conseqüentemente, não fornece os melhores resultados no que tange os objetivos dessa pesquisa (CABELLA, 2012).

Dentre os modelos de crescimento tumoral com embasamento ecológico e que são amplamente aceitos na oncologia clínica, destaca-se o modelo de Gompertz, uma vez que apresenta ajustes satisfatórios de dados em estágios iniciais e avançados do câncer (CARVALHO, 2016).

O modelo de Gompertz determina, em termos populacionais, que a taxa de crescimento *per capita* é proporcional ao logaritmo do número de indivíduos, essa relação é expressa por:

$$\frac{d \ln N(t)}{dt} = -k \ln N(t), \quad N(t) = \frac{N(t)}{k} \quad (1.3)$$

A solução dessa equação é dada por:

$$N(t) = N_0^{\exp(-kt)} \quad (1.4)$$

Ao longo dos avanços da ciência e da medicina, diversos modelos matemáticos como esses foram utilizados para compreender o câncer e definir melhores protocolos de tratamento para a doença. Partindo do mesmo princípio, o objetivo deste trabalho consiste no desenvolvimento de estratégias de otimização da aplicação de quimioterapia no tratamento de câncer de pele.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolvimento de estratégias de controle da aplicação de quimioterápico no tratamento de pacientes com câncer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Consultar a literatura sobre os modelos de desenvolvimento de células cancerígenas;

- Consultar a literatura sobre os procedimentos de aplicação de quimioterápicos;
- Implementação do modelo matemático da evolução cancerígenas no ambiente Python e Matlab;
- Implementação do sistema de controle de aplicação de quimioterápicos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa científica vigente foi proposta pelo Programa de Educação Tutorial (PET) do curso de Engenharia Química da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), e conta com o apoio do Laboratório de Referência em Controle e Automação (LARCA), que apresenta toda infraestrutura necessária para concretização desse trabalho. Nesta seção, será descrita toda metodologia empregada no decorrer da pesquisa.

3.1 MATERIAIS

Para o desenvolvimento do projeto, decidiu-se adotar os softwares *Matlab* e *Python*. De alta performance, o *Matlab* é voltado para a computação numérica de análise e visualização de dados. A escolha desse software se deu por ser uma ferramenta de trabalho fácil de ser utilizada, visto que seus comandos são escritos similarmente às expressões matemáticas existentes. Além disso, o *Matlab* possui bibliotecas auxiliares bem amplas, fato que possibilita a otimização do seu tempo de resposta entre a execução de tarefas. Já o *Python*, software de linguagem de programação de alto nível, foi escolhido por apresentar uma sintaxe simples, estimular a produtividade e legibilidade. Ainda, levou-se em consideração que o *Python* é um software livre, ou seja, de licença gratuita, fato que poderia influenciar diretamente no custo de projetos futuros.

Sendo assim, toda modelagem matemática e otimização do planejamento de tratamento serão realizadas por meio do *Matlab* e *Python*.

3.2 MÉTODOS

Em primeira análise, buscou-se realizar uma revisão sistemática da literatura (RSL), definida como um método de investigação científica que permite identificar e avaliar informações relevantes disponíveis na literatura acerca de um assunto em interesse. Durante esse processo, artigos e dissertações

concernentes com o tema em estudo foram selecionados através de uma busca detalhada em bancos de dados nacionais e internacionais acessíveis.

Durante a busca, foram utilizados filtros em séries temporais e palavras-chaves como, por exemplo, câncer de pele, quimioterapia, oncologia matemática, otimização, dentre outros, objetivando encontrar uma bibliografia mais atualizada e que não se distanciasse dos propósitos dessa pesquisa. Após concluir a estruturação da RSL, foi possível estabelecer etapas estratégicas que garantissem a continuidade desse trabalho. Todas as etapas são descritas a seguir:

1º etapa: definir o modelo de evolução do câncer, com ou sem tratamento.

Nessa etapa, levou-se em consideração todas as informações coletadas com a RSL. Os de modelos de crescimento tumoral encontrados na literatura são os modelos determinísticos, estocásticos, compartimentais espaciais e híbridos. A partir dessas informações, buscou-se adotar um modelo que apresentasse melhores resultados em relação ao tipo de neoplasma estudado.

Devido as dificuldades de encontrar um modelo matemático que representasse especificamente o tratamento quimioterápico em neoplasias da pele, buscou-se por um modelo genérico, ou seja, que representasse bem qualquer câncer estudado. Sendo assim, o modelo matemático escolhido para desenvolver o planejamento de terapia foi proposto por Martin (1992) e revisado por Heshmat & Eltawil (2018) e Souza (2019). Trata-se de um modelo de controle ótimo da quimioterapia neoadjuvante, uma vez que descreve um tratamento que utiliza apenas a infusão de drogas, sem intercalar com outros tipos de terapia. Além disso, o modelo pode ser utilizado para tratar diversos tipos de câncer por meio da adaptação de parâmetros.

O objetivo do modelo é estimar as dosagens ótimas de administração de quimioterápicos para danificar e eliminar células cancerígenas no organismo de cada paciente em um conjunto definido, levando em consideração o tempo de duração descrito para o tratamento completo da doença. Assim, torna-se possível estabelecer um cronograma ótimo de dosagens para um melhor planejamento da terapia antineoplásica.

Uma das dificuldades indicadas por Heshmat e Eltawil (2018) e Sousa (2019) durante as operações desse modelo é que o mesmo não apresenta solução analítica, sendo necessário desenvolver sua discretização. Ambos

justificam a inexistência de uma solução analítica devido ao número desconhecido de variáveis e à variação nas populações de células próximas aos intervalos da dose. Durante a discretização, Heshmat e Eltawil (2018), transformaram o modelo em não-linear inteiro misto, resolvendo-o globalmente. Já na discretização de Sousa (2019), o modelo foi adaptado para se configurar como linear inteiro, visando facilitar a sua implementação nos softwares escolhidos. Nessa pesquisa a discretização do modelo não foi necessária, pois os softwares utilizados para a obtenção de resultados apresentaram recursos e métodos suficientes para a sua resolução.

A **Tabela 1** indica a notação utilizada no desenvolvimento do modelo matemático do tratamento.

Tabela 1: Notação do modelo matemático do planejamento de tratamento.

T	Tempo total de tratamento
$N(t)$	População de células cancerígenas em relação ao tempo, com $t \in [0, T]$
λ	Crescimento positivo constante do tumor
θ	Capacidade de carga do tumor
k	Proporção de células mortas por um medicamento por unidade de tempo e concentração
$v(t)$	Concentração da droga em função do tempo
v_{th}	Concentração limite
$H(v(t) - v_{th})$	Função passo = 1, se $v \geq v_{max}$, e 0 caso contrário
N_0	População inicial de células cancerígenas
$u(t)$	Função de decisão da infusão da droga
γ	Quantidade de redução da concentração da droga por unidade de tempo
v_0	Concentração inicial da droga
v_{max}	Limite máximo de concentração da droga
v_{cum}	Concentração da droga acumulada admissível
β	Tempo pré-estabelecido, $0 < \beta < T$
ε	Fração do parâmetro de redução do tumor, $0 < \varepsilon < 1$

Fonte: Adaptado de HESHMAT & ELTAWIL (2018).

Modelo matemático:

Função objetivo

$$\text{Minimizar } N(t) \quad (3.1)$$

Sujeito a

$$N(t) = \lambda N(t) \ln \frac{\theta}{N(t)} - k(v(t) - v_{th})H(v(t) - v_{th})N(t) \quad (3.2)$$

$$N(0) = N_0$$

$$v(t) = u(t) - \gamma v(t) \quad (3.3)$$

$$v(0) = v_0$$

$$0 \leq v(t) \leq v_{max} \quad (3.4)$$

$$\int_0^T v(s) ds \leq v_{cum} \quad (3.5)$$

$$N(\tau_{i+1}) \leq \varepsilon N(t), \quad i \in \{0, 1, 2, 3, \dots, M\}, \quad (3.6)$$

$$0 < M < T$$

A função objetivo (3.1) minimiza a população de células cancerígenas ao final de um período T , o qual representa o tempo em que o tratamento do paciente é concluído. A equação diferencial (3.2) demonstra o desenvolvimento da terapia ao longo do intervalo de tempo definido, estabelecendo o equilíbrio entre a proliferação e eliminação de células cancerígenas. O primeiro termo dessa restrição representa o crescimento de células cancerígenas, já o segundo fornece o número de células cancerígenas que são destruídas com administração da droga. A equação diferencial (3.3) fornece a taxa de concentração do medicamento em função da infusão desse medicamento e de sua concentração em relação ao tempo. A taxa líquida de concentração é resultante da taxa de administração do fármaco e da taxa de eliminação desse fármaco pelo organismo do paciente por metabolismo e excreção. A restrição (3.4) garante que a concentração de fármaco no corpo do paciente permaneça dentro do intervalo admissível. A restrição (3.5) atesta que a concentração total de medicamento acumulados no organismo no período T se encontre sempre abaixo do limite permitido. Dessa forma, as restrições (3.4) e (3.5) se configuram como limites de toxicidade no sistema do paciente. A restrição (3.6) assegura que

a quantidade total de células cancerígenas diminuirá com uma determinada taxa para cada intervalo de tempo.

2º etapa: identificar os parâmetros do modelo de acordo com o tipo de câncer a ser tratado;

Os parâmetros adotados para esse modelo foram os mesmos utilizados por Heshmat & Eltawil (2018) e estão representados na **Tabela 2**. No entanto, esses parâmetros podem ser adaptados para se adequarem a outros estudos.

Tabela 2: Parâmetros do modelo de tratamento.

Parâmetro	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	P_6	P_7	P_8	P_9	P_{10}
$\lambda \times 10^{-4}$	9.9	7.3	5.7	2.9	1.8	4.5	87	3.6	8.9	7.4
θ	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}	10^{12}
$k \times 10^{-3}$	8.4	4.4	2.9	6.7	9.6	93	94	3.1	6.7	9.7
v_{th}	10	10	12	15	8	6	5	8	12	20
$N_0 \times 10^8$	100	10	15	2	1	0.04	0.04	0.003	3	0.2
γ	0.27	0.27	3.1	0.37	0.42	0.32	0.122	0.312	0.18	0.28
v_0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
v_{max}	50	60	80	100	40	45	40	75	105	105
v_{cum}	2.1	2	2.5	2.9	1.7	1.2	1.4	2.8	4.3	3.9
ε	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Fonte: Adaptado de HESHMAT & ELTAWIL (2018).

3º etapa: adotar um protocolo de tratamento e escolher um modelo farmacocinético e farmacodinâmico que descreva a ação da droga e seus impactos após sua administração;

Segundo Rodrigues (2011), a farmacocinética estuda todo o processo que ocorre com o fármaco dentro de um organismo. Essa avaliação inclui o momento em que a droga foi administrada até a sua eliminação por metabolismo e excreção. Enquanto a farmacodinâmica analisa os efeitos da reação da droga, propondo uma avaliação conjunta da concentração de medicamento e a resposta do organismo durante sua infusão.

Seguindo a segunda etapa da estratégia, o protocolo de tratamento foi escolhido de acordo com os procedimentos normalmente utilizados no

tratamento de câncer de pele, sendo adaptado para facilitar o desenvolvimento do modelo matemático definido. Resolveu-se estudar as drogas ciclo-inespecíficas por meio de um protocolo metronômico. As drogas ciclo-inespecíficas atuam em células de crescimento desordenado e não desordenado. A quimioterapia metronômica é uma modalidade terapêutica em que o medicamento é administrado em doses baixas, em curtos intervalos de tempo e continuamente, permitindo avaliar a evolução do câncer em relação a dosagem administrada de fármaco, levando o tempo em consideração (RODRIGUES, 2011).

Em relação aos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, pode-se dizer que não houve necessidade de agregar um outro modelo que descrevesse a ação da droga utilizada durante o tratamento, uma vez que o modelo proposto por Martin (1992) engloba a evolução do crescimento tumoral e o comportamento do medicamento na terapia antineoplásica, fornecendo um cronograma ótimo de dosagens da droga para o planejamento da terapia.

4º etapa: estabelecer um modelo de resistência adicionado como restrições;

Em sequência, foram desenvolvidas as funções objetivo e as restrições relacionadas ao grau de resistência do paciente em função do alto teor tóxicos utilizados nos tratamentos por quimioterapia.

5º etapa: resolver o problema de otimização.

O método empregado para otimização elencada na quinta e última etapa foi o *GEKKO*, um pacote de otimização para *Python* muito adequado para problemas de otimização dinâmica com equações algébricas diferenciais não lineares e inteiras mistas (BEAL, L. D. R. et al., 2018). A utilização desse pacote permitiu que o modelo matemático fosse completamente resolvido sem a necessidade de recorrer a uma discretização, sendo possível a obtenção resultados concretos acerca da evolução do câncer entre os pacientes estudados e concentração ótima de quimioterápicos.

4 DESENVOLVIMENTO

Inicialmente, a modelagem matemática foi realizada no software *Matlab* para verificar a consistência do modelo e dos parâmetros em estudo. Em seguida, toda a implementação do programa de otimização da terapia foi

estruturada em *Python*. Durante o processo de resolução do modelo matemático adotado, levou-se em consideração um período total de tratamento referente a um ano (365 dias), o equivalente à cinquenta e duas semanas de terapia, aproximadamente. Ainda, o modelo foi dividido em dez tempos, um para cada paciente, ou seja, a evolução do câncer foi avaliada em dez pacientes, a fim de obter dados mais precisos e satisfatórios. Sendo assim, é cabível ressaltar que o período de tratamento e a quantidade de pacientes analisados podem ser adaptados de acordo com o protocolo de tratamento a ser trabalhado.

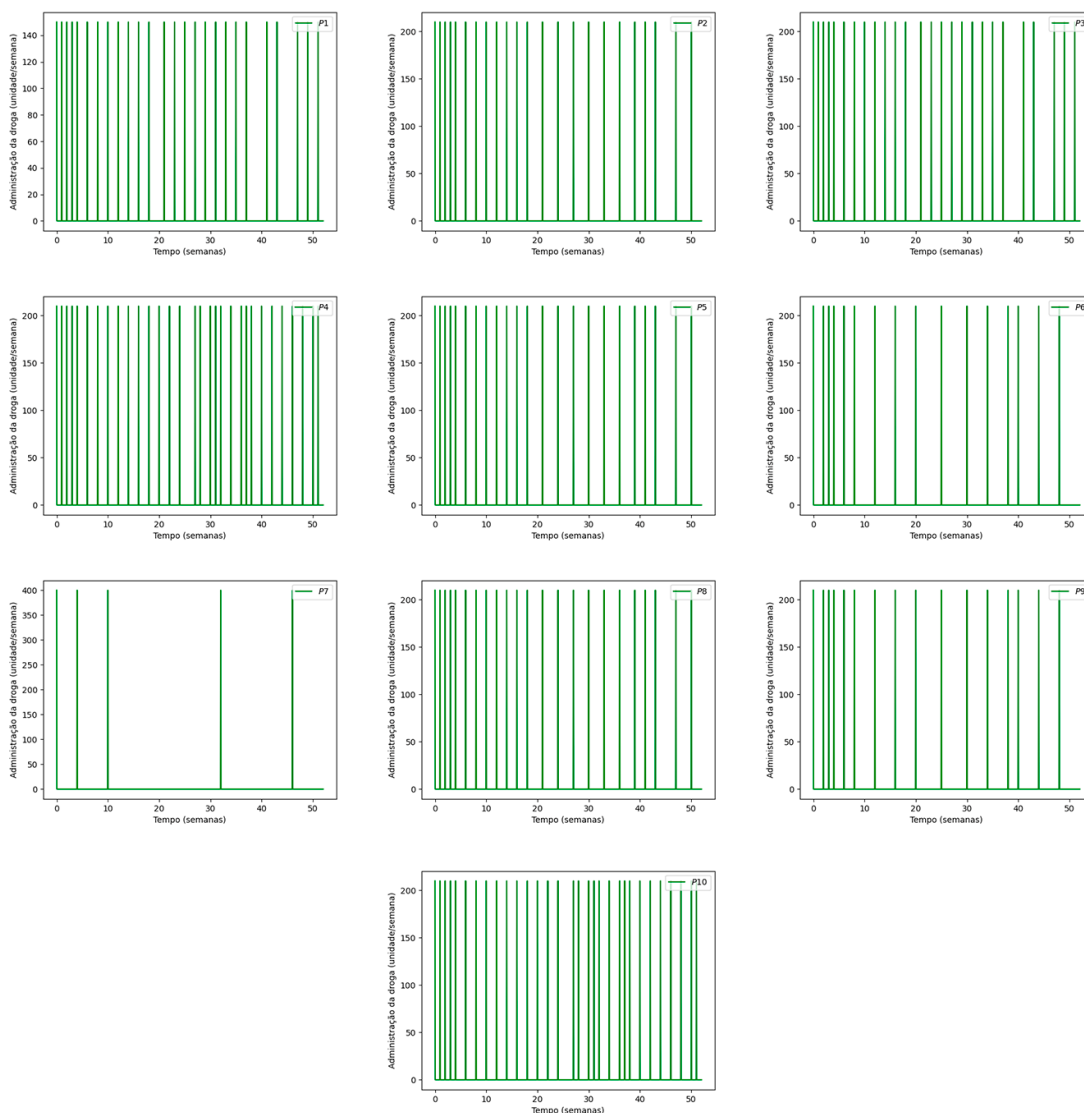
Os resultados encontrados durante o projeto de pesquisa estão apresentados na seção **RESULTADOS E DISCUSSÕES**.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados obtidos nesse projeto de pesquisa referem-se à otimização do tratamento de quimioterapia para o câncer de pele, representando a administração e concentração ótima de quimioterápicos, bem como a população de células cancerígenas durante todo o período de terapia.

A **Figura 1** ilustra, para cada paciente (P1 ao P10), a administração das dosagens de quimioterapia durante as semanas de tratamento, fornecendo um cronograma ótimo para a infusão da droga.

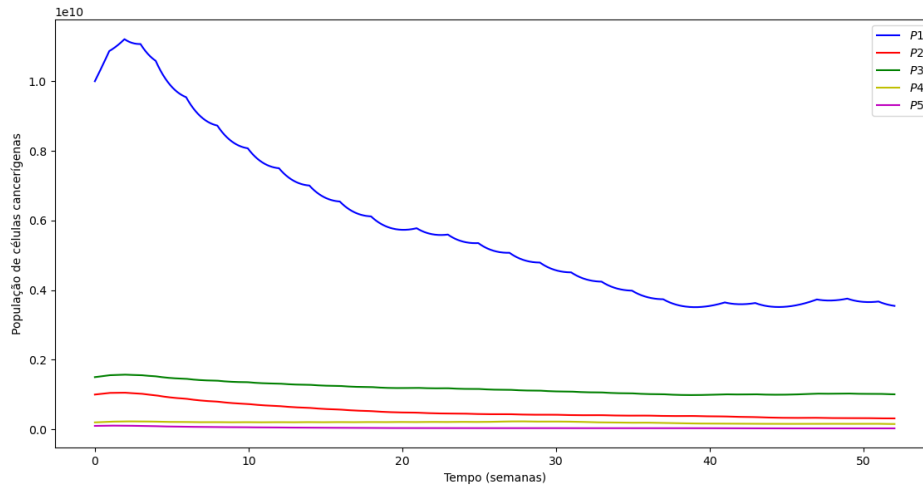
Figura 1: Cronograma de dosagens ótimas ao longo do tempo (P1 – P10).



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

As figuras 2 e 3 representam o comportamento de células cancerígenas presentes em cada paciente ao longo do período total de tratamento. A **Figura 2** demonstra a evolução do câncer para os cinco primeiros pacientes (P1 ao P5), enquanto a **Figura 3** mostra os mesmos resultados para os pacientes restantes (P6 ao P10). Em ambos gráficos, observou-se um decrescimento considerável da população células cancerígenas entre os pacientes em estudo.

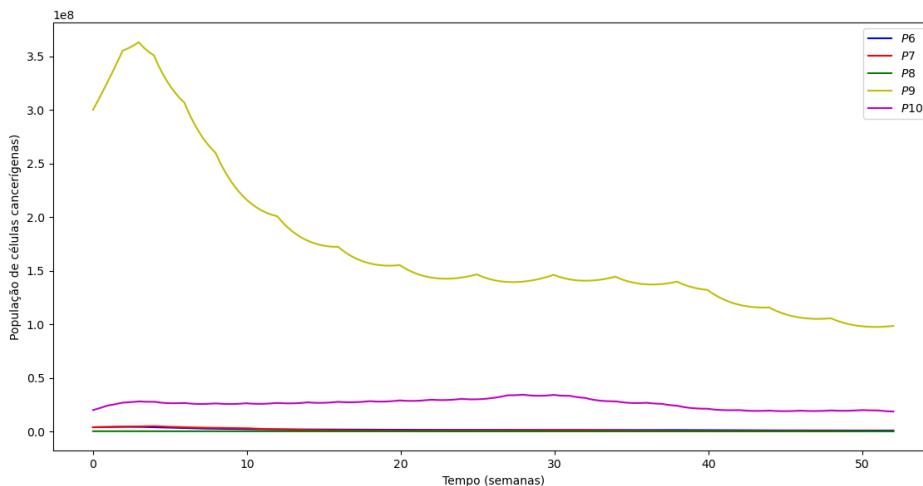
Figura 2: População de células cancerígenas ao longo do tempo (P1 – P5).



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Em alguns pacientes, como 4 e 5, o número total de tumorais células foi praticamente anulado, demonstrando um bom resultado da terapia para pacientes que iniciam o tratamento com uma pequena população dessas células, ou seja, em um estágio inicial da doença.

Figura 3: População de células cancerígenas ao longo do tempo (P6 – P10).



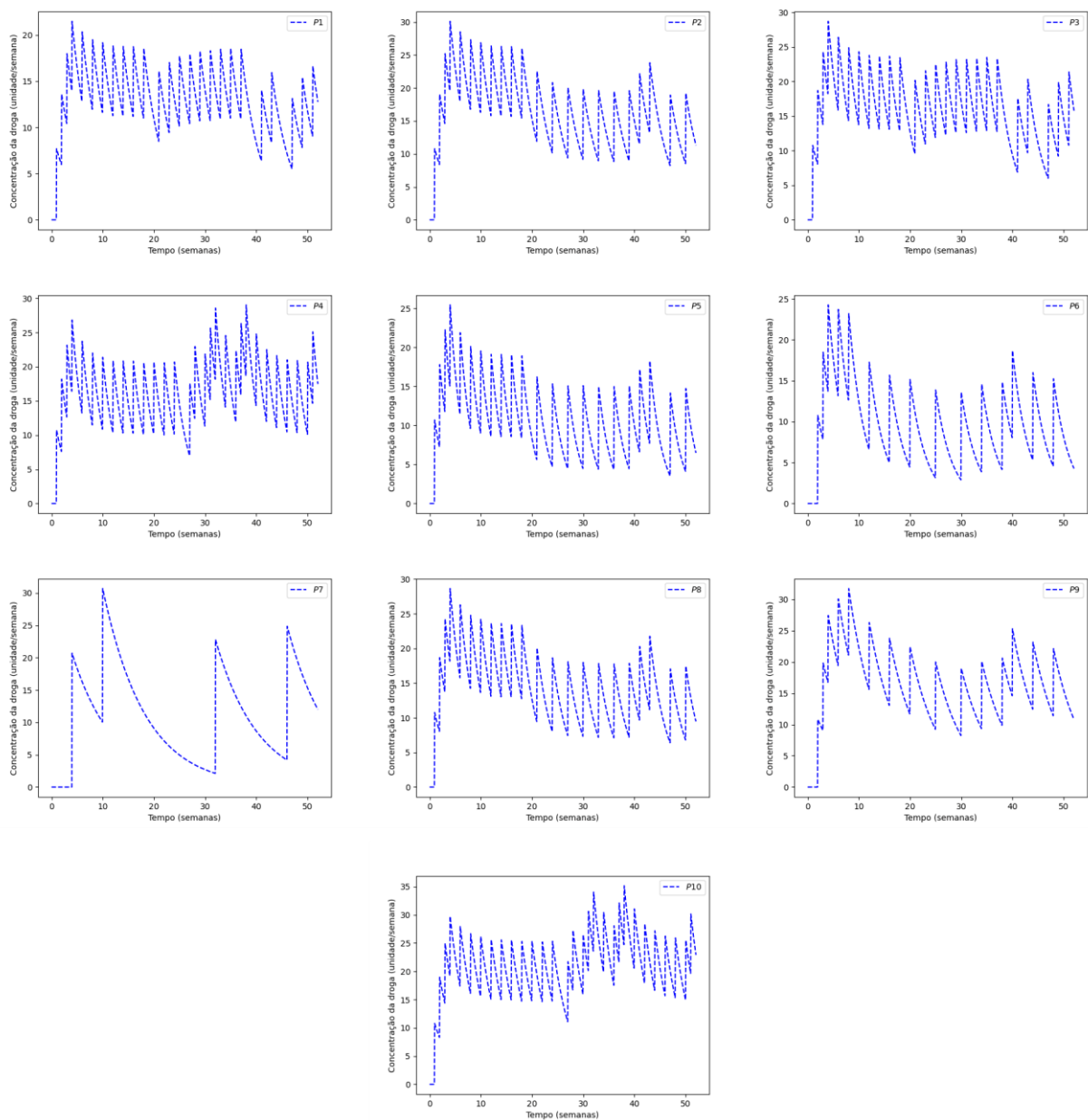
Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Para pacientes em grau avançado da doença, como os pacientes 1 e 2, entende-se que há uma certa resistência ao tratamento, em que a população de

células cancerígenas decresce, mas sofre alguns aumentos antes de sua estabilização, demonstrando um possível retorno do câncer avaliado.

Ainda, A **Figura 4** apresenta a concentração de quimioterápico ao longo do tempo total de terapia para os dez pacientes em tratamento. Observa-se que, em todos os gráficos, há um pico na concentração da droga presente no corpo do paciente, e que essa concentração vai se estabilizando e/ou diminuindo até o momento em que outra dosagem é administrada no paciente.

Figura 4: Concentração da droga ao longo do tempo de tratamento (P1 – P10).



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

6 CONCLUSÃO

Diante do que foi realizado, pode-se afirmar que as áreas de Controle e Oncologia Matemática apresentam ferramentas de suma importância para compreender a evolução de crescimento tumoral, bem como para estabelecer protocolos ótimos de tratamento que se fundamentam na administração de quimioterápicos. Nessa pesquisa, buscou-se identificar e avaliar modelos matemáticos presentes na literatura que descrevessem a evolução do câncer e ação antiangiogênica de protocolos de quimioterapia antineoplásica. Além dessa avaliação, fez-se necessária uma adaptação dos modelos estudados ao tipo de câncer adotado para a concretização desse trabalho, nesse caso, todas as modificações foram realizadas para atender o tratamento de neoplasias malignas da pele.

Ainda, é cabível destacar que mesmo com os avanços no meio científico e incentivos em pesquisas referentes à otimização da aplicação de quimioterapia em pacientes com câncer, esse tipo de terapia carece de melhor entendimento qualitativo e quantitativo, uma vez que ainda gera diversos efeitos colaterais que prejudicam a continuidade do tratamento. Desse modo, entende-se a necessidade de investir massivamente no setor, estabelecendo uma conexão entre a engenharia e a medicina, a fim de fornecer um melhor planejamento do processo de cura do conjunto de doenças que configuram o câncer.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (CNPq) por todo apoio necessário para a realização desse projeto de pesquisa. Agradeço também ao Programa de Educação Tutorial (PET) do curso de Engenharia Química da UFCG, bem como ao Fundo Nacional de Desenvolvimento da Educação (FNDE) por todo o suporte prestado em um momento tão delicado para a ciência. Ademais, deixo meu imenso agradecimento ao Laboratório de Referência em Controle e Automação (LARCA) e ao meu orientador, Luís Gonzaga Sales Vasconcelos, que me acompanharam durante todo esse processo.

REFERÊNCIAS

ÁVILA, F. F.; SOARES, M. B. O.; SILVA, S. R. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde – REAS**. v. 02, n. 02, p. 1-14, 2013.

BEAL, L.D.R.; HILL, D.C.; MARTIN, R.A.; HEDENGREN, J.D. GEKKO Optimization Suite. *Processes* **2018**, 6, 106.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de pele melanoma**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de pele não melanoma**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2020.

CABELLA, B. C. T. **Modelos aplicados ao crescimento e tratamento de tumores e à disseminação da dengue e tuberculose**. Dissertação (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

CARVALHO, D. S. **Modelagem computacional do crescimento tumoral mamário**. Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional), Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. **Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow**. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2018. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

HESHMAT, M.; ELTAWIL, A. A new sequential approach for chemotherapy treatment and facility operations planning. **Operations Research for Health Care**, v. 18, p. 33-40, 2018.

MARTIN, R. B. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy, **Automatica**, v. 28, n. 6, p.1113–1123, 1992.

PAIVA, L. R. **Modelagem multiescala para tratamento de tumores**. Dissertação (Doutorado em Física) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2011.

Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ). **Valores de referência hematológicos para adultos e crianças**. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.pncq.org.br/uploads/2019/VNH2019.pdf>>. Acesso em: 05 de março de 2020.

RODRIGUES, D. S. **Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica**. Dissertação (Mestrado em Biometria) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.

RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T. R.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático em quimioterapia. **Tendências em Matemática Aplicada e Computacional (TEMA)**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2012.

SOUSA, I. C. **Oncologia Matemática: usando a teoria do controle ótimo para o cronograma de dosagens em quimioterapia**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.