

Otimização de Protocolo de Radioterapia via Apoio Multicritério e Equações Diferenciais

Henrique de Lemos Braga¹ , Vanessa da Silva Garcia^{1,2} , Cecilia Toledo Hernandez^{3,4}  & Tiago Araújo Neves^{1,3,5} 

- (1) Universidade Federal Fluminense, Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia, Avenida dos Trabalhadores 420, Vila Santa Cecília 27255-125, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: henriquelemos@id.uff.br
- (2) Universidade Federal Fluminense, Escola de Ciências Humanas e Sociais de Volta Redonda, Rua Desembargador Ellis Hermydio Figueira, Aterrado 27213-145, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: vanessagarcia@id.uff.br
- (3) Universidade Federal Fluminense, Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Departamento Engenharia de Produção, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Avenida dos Trabalhadores 420, Vila Santa Cecília 27255-125, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: ctoledo@id.uff.br
- (4) Universidade Federal Fluminense, Instituto de Ciências Humanas e Sociais, Programa de Pós-Graduação em Administração, Rua Desembargador Ellis Hermydio Figueira 783, Aterrado 27213-145, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil.
- (5) Universidade Federal Fluminense, Centro Tecnológico, Escola de Engenharia Industrial Metalúrgica de Volta Redonda, Avenida dos Trabalhadores 420, Vila Santa Cecília 27260-740, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: tneves@id.uff.br

Braga H.L., Garcia V.S., Hernandez C.T. & Neves T.A. (2025) Otimização de Protocolo de Radioterapia via Apoio Multicritério e Equações Diferenciais. *Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza*, 9(2025): e2205. <https://doi.org/10.56814/pecen.v9ic.2205>

Editor acadêmico: Gustavo Benitez Alvarez. **Recebido:** 20 janeiro 2025. **Aceito:** 09 maio 2025. **Publicado:** 06 junho 2025.

Resumo: Este trabalho explora o uso da Análise de Decisão Multicritério [Multiple-Criteria Decision Analysis (MCDA)] integrada à lógica fuzzy e a modelos matemáticos baseados em equações diferenciais para otimizar protocolos de radioterapia no tratamento do câncer. O modelo fuzzy avalia critérios como fração de morte celular, tempo de tratamento e dose total, buscando minimizar danos a tecidos saudáveis e maximizar a eficácia do tratamento. A aplicação prática utiliza o modelo linear quadrático para estimar a resposta das células tumorais e saudáveis à radiação, validando protocolos gerados pelo sistema fuzzy. Os resultados indicam que a abordagem proposta é eficaz em identificar protocolos de tratamento equilibrados e promissores, destacando-se por sua simplicidade e potencial para futuras extensões com metodologias mais complexas. O trabalho contribui para a otimização de tratamentos personalizados, integrando modelagem matemática e sistemas de apoio à decisão no contexto oncológico.

Palavras chave: Otimização, lógica fuzzy, radioterapia, equações diferenciais.

Radiotherapy Protocol Optimization via Multicriteria Support and Differential Equations

Abstract: This study explores the use of Multiple-Criteria Decision Analysis (MCDA) integrated with fuzzy logic and mathematical models based on differential equations to optimize radiotherapy protocols for cancer treatment. The fuzzy model evaluates criteria such as cell death fraction, treatment time, and total dose, aiming to minimize damage to healthy tissues and maximize treatment effectiveness. The practical application uses the linear-quadratic model to estimate the response of tumor and healthy cells to radiation, validating protocols generated by the fuzzy system. The results indicate that the proposed approach is effective in identifying balanced and promising treatment protocols, standing out

for its simplicity and potential for future extensions with more complex methodologies. This work contributes to the optimization of personalized treatments by integrating mathematical modeling and decision support systems in the oncological context.

Key words: Optimization, fuzzy logic, radiotherapy, differential equations.

Introdução

A Análise de Decisão Multicritério [Multiple-Criteria Decision Analysis (MCDA)] tem se tornado uma ferramenta valiosa no campo da modelagem de dinâmica tumoral, pois oferece uma abordagem sistemática para lidar com a complexidade e incerteza das decisões terapêuticas no tratamento do câncer. A dinâmica tumoral é intrinsecamente um processo multifatorial, influenciado por aspectos biológicos, clínicos e terapêuticos, o que torna o processo decisório altamente complexo e dependente de múltiplos critérios conflitantes, como a eficácia do tratamento, os efeitos colaterais e os custos envolvidos (Greco *et al.* 2016).

Os modelos matemáticos de dinâmica tumoral, capturam aspectos cruciais do comportamento de tumores, como a proliferação celular, a invasão tecidual e a resposta ao tratamento. No entanto, esses modelos geram uma vasta quantidade de dados sobre os possíveis resultados de diferentes estratégias terapêuticas, tornando necessário um processo robusto de avaliação e comparação entre múltiplas opções de tratamento (Swanson *et al.* 2003; Rockne *et al.* 2009).

É aqui que o MCDA oferece uma solução alternativa. Ele permite que diferentes critérios relevantes para o tratamento do câncer sejam avaliados, como a dosagem utilizada, o período de tratamento, fracionamento de doses e outros aspectos, a fim de obter um protocolo de tratamento ótimo que possa promover a minimização de danos aos tecidos saudáveis, controle da invasividade tumoral e redução nos custos de tratamento. Dentre as metodologias que compõem a MCDA, neste trabalho focamos na aplicação da *lógica fuzzy* para analisar diferentes aspectos da composição de um protocolo de tratamento e identificar protocolos de radioterapia que sejam eficientes para um perfil de paciente. As simulações dos protocolos de radioterapias serão feitas através de um modelo matemático feito por um sistema de equações diferenciais ordinárias utilizado para simular os aspectos do câncer de mama enquanto que a aplicação da radioterapia será incorporada por meio do modelo linear quadrático.

Este artigo baseia-se na utilização do sistema de inferência fuzzy, formulado por Lotfi A. Zadeh (1965), para a realização das classificações dos diferentes cenários de protocolos. Também, fez-se uso do modelo matemático introduzido por Pillis & Radunskaya (2003) para verificar a interação das células tumorais e do tecido saudável, o qual posteriormente, em Foletto *et al.* (2007), foi anexado ao modelo linear quadrático para estudar os efeitos da radioterapia às diferentes células presentes no modelo.

Biologia do câncer

O termo câncer se refere a uma variedade de mais de cem condições patológicas que podem prejudicar quase todos os órgãos do corpo humano (INCA 2025). Ao contrário de outras enfermidades, o desenvolvimento do câncer não está associado a fatores externos, mas sim à proliferação desordenada de células do próprio organismo. Em um corpo saudável, as células regulam seu crescimento de forma coordenada, repondo as células mortas e inibindo um crescimento inapropriado, garantindo, assim, a integridade dos tecidos. No entanto, quando esse mecanismo de controle falha, uma célula pode adotar um comportamento autônomo, o que pode levar ao surgimento de um quadro neoplásico.

Neoplasia

Segundo a definição feita por Willis (1952), um neoplasma consiste em uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é excessivo e não coordenado com aquele dos tecidos normais, persistindo de uma forma excessiva após a interrupção dos estímulos que deram

origem as suas alterações. A neoplasia é caracterizada devido a uma série de disfunções ocorridas nas células durante o seu período de mitose, onde todas as mutações sofridas pelas células que interferem em suas divisões celulares acabam por acelerar de forma descontrolada o processo de multiplicação celular, e cada uma das novas células propagam as mutações de seu respectivo antecessor. Uma população de células neoplásicas pode ser classificada como um tumor, e ela passa a ser considerada como um câncer quando pode invadir e destruir estruturas vizinhas e se espalhar para locais distantes (metástase), levando à morte do hospedeiro.

Diz-se que um tumor é benigno quando a população de células neoplásicas permanece de forma localizada, sem se disseminar para outros sítios, possuindo um crescimento lento e ordenado, no entanto, os tumores malignos são aqueles onde seu crescimento ocorre de forma rápida e desordenada, podendo destruir estruturas adjacentes e se disseminar para sítios distantes (Kumar 2010).

Além da taxa de proliferação, um tumor benigno difere de um tumor maligno em outras características, como sua morfologia e prognóstico. Quanto a sua morfologia, os tumores benignos são compostos por células uniformes que se assemelham às células normais do tecido de origem, apresentando bordas bem delimitadas e encapsuladas, enquanto os tumores malignos exibem células de tamanhos e formas variadas (pleomorfismo) e bordas irregulares, frequentemente invadindo tecidos adjacentes (INCA 2025). O prognóstico dos tumores benignos é geralmente favorável, pois eles raramente ameaçam a vida e podem ser removidos cirurgicamente com sucesso, ao passo que os tumores malignos têm um prognóstico mais sério, muitas vezes exigindo tratamentos agressivos como quimioterapia e radioterapia (INCA 2025). Os tumores benignos raramente voltam após a remoção, enquanto os malignos podem recorrer devido à presença de células cancerígenas remanescentes.

Hanahan & Weinberg (2000) apresentaram um grupo de características, ou capacidades biológicas, que definiriam as células cancerígenas. Essas características ofereciam uma base para a compreensão da complexidade e diversidade das neoplasias. Em 2011, eles ampliaram esse grupo com novas características, intituladas como marcas emergentes (Hanahan & Weinberg 2011). Aqui estão os principais pontos de seus postulados:

1. **Auto-suficiência em sinais de crescimento:** As células cancerígenas têm a capacidade de gerar seus próprios sinais de crescimento, evitando a necessidade de estímulos externos para proliferar;
2. **Insensibilidade a sinais anti-crescimento:** Essas células ignoram os sinais que normalmente inibem o crescimento celular, permitindo que continuem se dividindo;
3. **Evasão da apoptose:** As células cancerígenas evitam a apoptose, que é o processo de morte celular programada, permitindo sua sobrevivência e acúmulo;
4. **Potencial replicativo ilimitado:** Elas podem se replicar indefinidamente, ao contrário das células normais, que têm um limite de divisões (senescência);
5. **Sustentação da angiogênese:** As células cancerígenas promovem a formação de novos vasos sanguíneos para garantir o fornecimento de nutrientes e oxigênio, essencial para o crescimento tumoral;
6. **Capacidade de invasão e metástase:** Essas células podem invadir tecidos adjacentes e se disseminar para locais distantes no corpo, formando novas colônias tumorais;
7. **Alteração no metabolismo celular:** As células cancerígenas reprogramam seu metabolismo energético para apoiar o crescimento e a sobrevivência contínuos;

- 8. Evasão da destruição imunológica:** Elas desenvolvem mecanismos para evitar o reconhecimento e a destruição pelo sistema imunológico.

Essas características revelam como as células cancerígenas adquirem habilidades que lhes permitem crescer de maneira descontrolada, resistir à morte celular, invadir tecidos adjacentes e se disseminar pelo corpo. Essas características fundamentais, juntamente com a instabilidade genômica e a inflamação promotora de tumor, explicam a complexidade e a adaptabilidade dos cânceres, destacando a necessidade de abordagens terapêuticas variadas.

Crescimento tumoral

No crescimento tumoral, alguns fatores influenciam diretamente o processo de crescimento do tumor, garantindo a eles diferentes características como diferentes velocidades de proliferação, maior resistência a tratamentos, dentre outras. Essas características se diferenciam devido a três processos:

1. Cinética do crescimento das células tumorais (Hanahan & Weinberg 2011);
2. Angiogênese (Folkman *et al.* 1971);
3. Progressão do tumor (INCA 2025).

A cinética do crescimento tumoral envolve a análise dos fatores que determinam a velocidade e o padrão de crescimento de um tumor. Três fatores principais influenciam essa cinética: o tempo de duplicação das células tumorais, a fração de crescimento (proporção de células em divisão ativa) e a taxa de apoptose (morte celular programada). O tempo de duplicação se refere ao período necessário para que a população de células tumorais dobre de tamanho, onde tempos de duplicação mais curtos resultam em um crescimento mais rápido. A fração de crescimento representa a proporção de células tumorais que estão ativamente se dividindo em um determinado momento, uma alta fração de crescimento indica que muitas células estão se replicando e contribuindo, assim, para um aumento acelerado do volume tumoral. A apoptose é a morte celular programada, um mecanismo natural que elimina células danificadas ou desnecessárias. Em tumores, uma taxa baixa de apoptose em relação à taxa de proliferação celular resulta em um acúmulo de células, promovendo o crescimento tumoral (Kumar 2010).

A angiogênese consiste em um mecanismo de proliferação de células endoteliais e musculares lisas para a formação de novos vasos sanguíneos a partir de um vaso pré-existente. Esse processo se mantém presente tanto para tumores malignos quanto benignos. As neoplasias benignas podem induzir a formação de novos vasos sanguíneos para sustentar seu crescimento, mas geralmente de maneira regulada e localizada, sem invadir tecidos adjacentes. Em contraste, neoplasias malignas promovem uma angiogênese mais robusta e desregulada, essencial para a progressão tumoral e a capacidade de metastatizar. Tumores malignos liberam fatores pro-angiogênicos em maior quantidade, resultando em vasos sanguíneos anômalos e desorganizados que fornecem nutrientes e oxigênio necessários para o crescimento rápido e facilitam a disseminação das células cancerígenas pelo corpo (Hanahan & Folkman 1996). Atualmente, é entendido que sem a etapa da angiogênese o crescimento tumoral acontece de maneira extremamente limitada, onde os tumores não conseguem ultrapassar de 1 a 2 mm de diâmetro, ou espessura, sem vascularização. O processo tem início quando células tumorais e outras células no ambiente do tumor liberam fatores que estimulam a formação de novos vasos sanguíneos, como o VEGF, PDGF e FGF (Hanahan & Weinberg 2011). Esses fatores se conectam a receptores presentes nas células dos vasos sanguíneos próximos, iniciando vias de sinalização que causam a multiplicação e migração dessas células. Com isso, as células dos vasos sanguíneos começam a degradar a matriz ao redor delas, possibilitando o surgimento de novos vasos em

direção ao tumor. Ao expandir-se, estes novos vasos formam uma rede de capilares que alimentam o tumor com nutrientes e oxigênio, promovendo o seu desenvolvimento. Em casos de tumores malignos, esses vasos também servem de vias para a propagação das células cancerígenas para outras partes do corpo. Esse processo é controlado por um equilíbrio entre fatores que estimulam e inibem a angiogênese, e qualquer perturbação nessa balança pode levar à formação anormal de vasos sanguíneos, contribuindo para o avanço do câncer (Hanahan & Folkman 1996; Carmeliet & Jain 2000).

A progressão tumoral é um aspecto do crescimento tumoral que está intimamente ligada a tópicos como divisão celular e a adaptação de cada célula do tumor. As células de um tumor que são consideradas malignas possuem determinadas características como menor adesividade e maior motilidade. A perda da capacidade de se ligar firmemente umas às outras e ao substrato onde estão ancoradas permite que elas se desprendam mais facilmente do tumor primário, facilitando sua disseminação para outras partes do corpo através da circulação sanguínea ou linfática. Além disso, essa menor adesividade somada com o processo da angiogênese pode favorecer a formação de novos focos tumorais em locais distantes do local original. A maior motilidade das células malignas está relacionada à sua habilidade de deslocar-se de forma mais ágil e orientada nos tecidos. Essa característica é essencial para que as células malignas consigam invadir os tecidos vizinhos e migrar para os vasos sanguíneos ou linfáticos. O aumento da mobilidade geralmente é causado por mudanças nas proteínas do citoesqueleto e na expressão dos receptores nas superfícies celulares, possibilitando que as células cancerígenas reajam aos sinais químicos e mecânicos provenientes do ambiente tumoral. Essas características presentes nas células malignas favorecem o processo de metástase, que consiste no crescimento de tumores secundários em locais distantes do câncer primário (Willis 1952; Hanahan & Folkman 1996; Kumar 2010).

Tratamento com radioterapia

O tratamento do câncer abrange diversas abordagens com o objetivo de eliminar ou controlar o crescimento das células malignas. As principais formas de tratamento incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia é geralmente o procedimento inicial para tumores sólidos, permitindo a remoção do tumor e, em muitos casos, resultando em cura, principalmente quando o câncer é detectado precocemente (INCA 2025). Já a radioterapia emprega radiação de alta energia para destruir as células cancerosas, podendo ser utilizada sozinha ou em combinação com outras terapias para tratar tumores localizados (American Cancer Society 2025). Por outro lado, a quimioterapia utiliza medicamentos potentes que atacam as células de multiplicação rápida, como as células cancerosas, demonstrando eficácia no tratamento de cânceres metastáticos (INCA 2025).

Após a descoberta do raio-x por Roentgen em 1895, foi observado que doses controladas de radiação ionizante induzia danos ao DNA das células, no entanto, os efeitos causados se davam preferencialmente nas células cancerígenas, quando comparadas com as dos tecidos normais, o que promoveu benefícios para o tratamento de diversos tipos de câncer. Como a radiação afeta tanto as células tumorais quanto as normais, a fim de alcançar uma proporção terapêutica ideal para o tratamento, essa proporção é definida através da probabilidade do controle tumoral versus a probabilidade de toxicidade inaceitável, exigindo que a dose administrada esteja dentro de uma tolerância rigorosamente controlada, com menos de 5% de desvio (Jaffray & Gospodarowicz 2015). A radioterapia é amplamente aplicada em diferentes fases e tipos de câncer, podendo ser aplicada sozinha ou em conjunto com outras formas de tratamento. Ela pode ser usada como tratamento primário para curar alguns tipos de câncer, especialmente em estágios iniciais, ou para a eliminação de células cancerígenas remanescentes após uma cirurgia. Em casos onde a cirurgia não é possível, a radioterapia pode ser empregada para o controle do crescimento tumoral e redução de sintomas, onde, por exemplo, em tumores cerebrais esse tratamento é frequentemente utilizado para reduzir ou estabilizar o tamanho do tumor, aliviando a pressão sobre as estruturas cerebrais (De Angelis 2001).

O modelo matemático utilizado neste trabalho simula o crescimento de tumor epitelial que, na maioria dos casos, se desenvolve nos ductos ou lóbulos da mama e, para esse caso, a radioterapia é um dos principais métodos para o tratamento, se baseando na utilização de radiação ionizante para destruir células tumorais (Hall & Giaccia 2018). A aplicação deste tratamento segue protocolos bem estabelecidos, com base em conceitos radiobiológicos que visam otimizar a eficácia terapêutica enquanto minimizam os danos aos tecidos saudáveis (Sethi 2008). Os principais protocolos de fracionamento em radioterapia externa são:

1. **Convencional:** Consiste na aplicação de doses diárias de 1,8 a 2 Gy por cinco dias consecutivos, durante várias semanas. Esse é o protocolo mais comumente utilizado para o câncer de mama e outros tipos de tumores (Smith *et al.* 2009);
2. **Hiperfracionamento:** Envolve a administração de doses menores por sessão (1,15 a 1,25 Gy), aplicadas duas vezes ao dia, cinco vezes por semana. Esse protocolo busca aumentar a eficiência do tratamento ao reduzir o impacto em tecidos normais (Hall & Giaccia 2018);
3. **Hipofracionamento:** Aplica doses maiores por fração (2 a 8 Gy) com menor frequência, o que pode reduzir o tempo total do tratamento. Estudos recentes indicam resultados promissores no tratamento do câncer de mama com doses de 42,5 Gy em 16 frações ou 39 Gy em 13 frações (Michaeli *et al.* 2025);
4. **Acelerado:** Neste protocolo, doses semelhantes às do hiperfracionamento (1,15 a 1,25 Gy) são aplicadas duas vezes ao dia, mas todos os dias da semana, acelerando o processo de tratamento (Sethi 2008).

Modelo de crescimento de células tumorais

Para a análise do crescimento tumoral, abordaremos o modelo proposto por Pillis & Radunskaya (2003), no qual considera-se que as células normais (N) e tumorais (T), no qual uma lei de crescimento logístico, onde células normais e células de tumor competem por recursos disponíveis, enquanto células do sistema imunológico (I) e células de tumor competem de forma presa predador. O modelo de crescimento de tumores é representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN \\ \frac{dT}{dt} = r_1T(1 - b_1T) - c_2IT - c_3TN \\ \frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho IT}{\eta + T} - c_1IT - d_1I \end{cases} \quad (1)$$

Os parâmetros presentes no modelo são constantes positivas e podem ser divididos em três categorias, os parâmetros responsáveis pelo crescimento tumoral r_i e b_i , que são a taxa de crescimento per capita e a capacidade de sobrevivência das células, respectivamente. Os parâmetros responsáveis pela competição celular c_i , que correspondem às taxas de interação entre as células, e os parâmetros relacionados ao sistema imunológico ρ , η , d_1 e s , que são, respectivamente, uma constante que relaciona a intensidade da resposta imune à carga total, a taxa de morte das células imunes, a resposta imunológica estimulada pela presença do tumor e a taxa de influxo de células imunes no sistema, simulando uma produção externa.

Para simular o tratamento desse tumor com radioterapia, o modelo linear quadrático, proposto por Fowler (1989), é um dos principais modelos devido a sua gama de aplicações, como na análise da fração diária de células mortas por dose de radiação e a influência deste no controle da dinâmica do sistema de crescimento do câncer. O modelo linear quadrático faz uso de apenas dois parâmetros fundamentais:

- **Componente Linear (α):** Termo diretamente proporcional à dose de radiação aplicada e representa o dano celular causado pela radiação em uma proporção linear;
- **Componente Quadrático (β):** Termo proporcional ao quadrado da dose de radiação e captura o efeito do acúmulo de radiação sobre as células, sendo relevante especialmente em doses mais altas.

A equação que descreve a sobrevivência celular, baseada nestes componentes, é dada por:

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

onde S é a fração de células sobreviventes após a dose e d é a dose de radiação por fração aplicada. Com isso, o valor S é utilizado para o cálculo da fração de morte celular diária através da seguinte equação:

$$f_i = \delta a_i (1 - S_r) \quad (3)$$

onde f_i é a fração de células mortas a cada dose aplicada no local de tumor, a_i indica os três tipos de tipos de células que serão atingidos após uma aplicação de radioterapia, onde $i = 1, 2, 3$ indica, respectivamente, às células normais, tumorais e imunológicas. O parâmetro δ é definido como o tempo de exposição à radiação.

Metodologia

Obtenção dos dados

Para a obtenção dos dados utilizados na avaliação foi feito a resolução do sistema de equações diferenciais descrita na Equação 1. Para isso, foi utilizado o método de Runge-Kutta de quarta ordem para calcular o valor da próxima iteração utilizando um passo de tempo $h = 15/1440$. Este passo de tempo foi utilizado por Foletto *et al.* (2007) para considerar intervalos de tempo iguais a 15 minutos, o qual seria o tempo de duração de aplicação das doses. Além disso, foi implementada uma função que gera protocolos de radioterapia aleatórios considerando uma dosagem máxima, período de tratamento e fracionamento das doses. Todos estes parâmetros são informados pelo usuário para a criação dos protocolos.

Os parâmetros do modelo escolhidos para a simulação são os mesmos valores utilizados no trabalho de Pillis & Radunskaya (2003) descritos da seguinte forma:

$$\begin{aligned} a_1 = 0,2 & \quad a_2 = 0,3 & \quad a_3 = 0,1 & \quad b_1 = 1,0 & \quad b_2 = 1,0 \\ c_1 = 1,0 & \quad c_2 = 0,5 & \quad c_3 = 1,0 & \quad c_4 = 1,0 & \quad \eta = 0,3 \\ d_1 = 0,2 & \quad d_2 = 1,0 & \quad r_1 = 1,5 & \quad r_2 = 1,0 & \quad \rho = 0,01 & \quad s = 0,33 \end{aligned}$$

Segundo Foletto *et al.* (2007), o parâmetro α respeita a seguinte proporção $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3]$ = $[\frac{\alpha_2}{2}, \alpha_2, \frac{\alpha_2}{2}]$, o parâmetro β se comporta de maneira análoga, assim, os parâmetros $\alpha_2 = 0, 1Gy^{-1}$

e $\beta_2 = 0,011 \text{ Gy}^{-2}$. Este comportamento entre os parâmetros α_i e β_i é justificado devido as células tumorais serem mais sensíveis a radiação do que as células normais e imunológicas, visto que as células tumorais exibem uma maior taxa proliferativa, com uma fração significativamente elevada de células em fase mitótica, período em que o DNA está mais suscetível a danos radioinduzidos (Hall 2000). Além disso, muitos tumores apresentam deficiências em mecanismos de reparo do DNA, reduzindo a sua capacidade de corrigir lesões causadas por radiação (Steel 2002).

Durante a resolução do sistema de equações diferenciais, na medida que é calculada a nova iteração por meio de um loop, é verificado se o valor do tempo da iteração é compatível com o dia da aplicação da dose, em caso afirmativo o valor da fração de morte é calculada e integrada ao valor da concentração celular no momento, utilizando esse novo valor para calcular o próximo pelo método de Newton. A Figura 1 ilustra um fluxograma que detalha a metodologia empregada nas simulações.

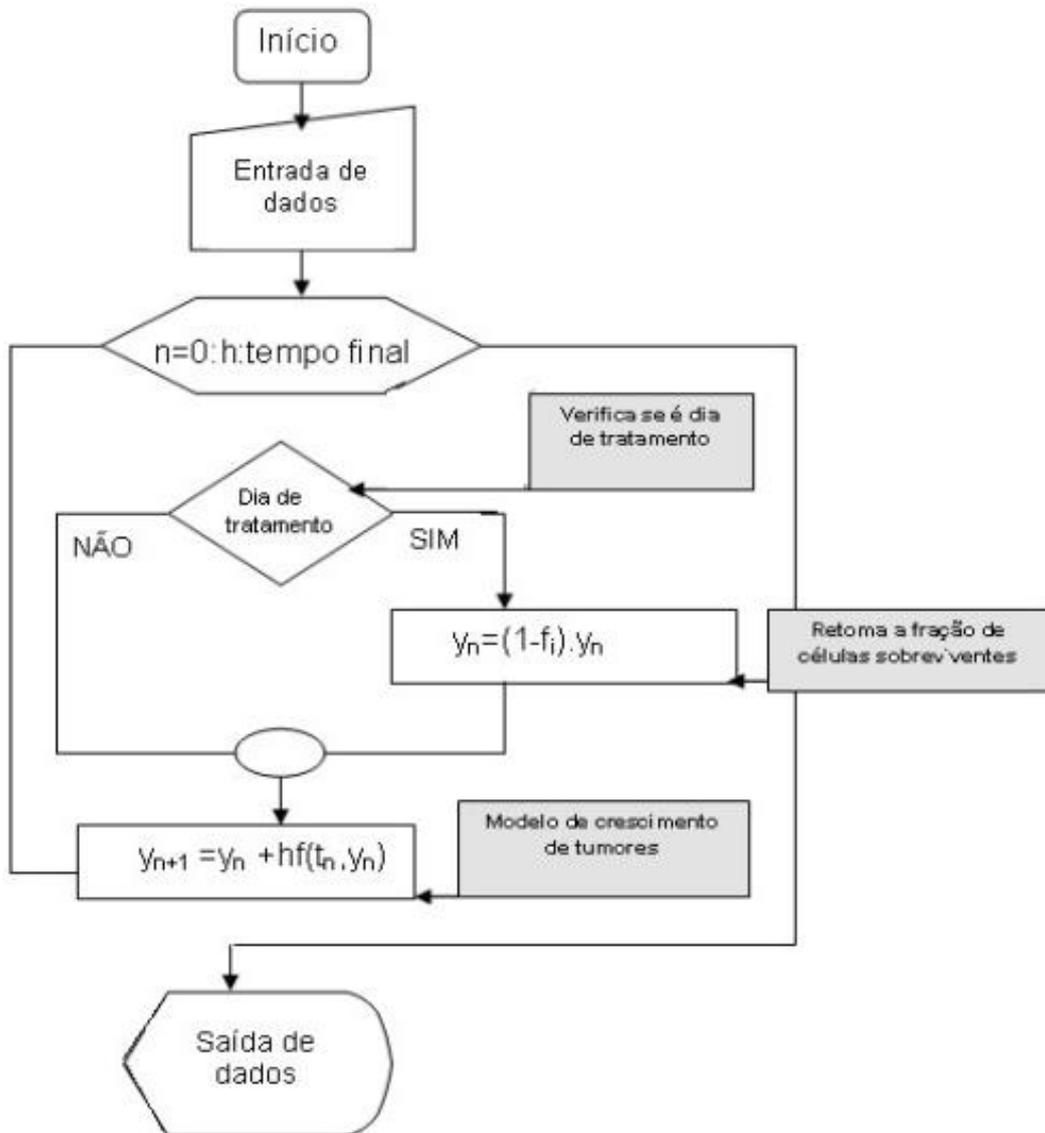


Figura 1. Fluxograma da implementação do código (Foletto *et al.* 2007).

Ao término das simulações, são armazenadas as informações correspondentes a dosagem máxima utilizada em cada simulação, o tempo registrado para a eliminação do tumor, a concentração das células normais e tumorais obtidas na última iteração.

Implementação do Sistema Fuzzy

A implementação do sistema fuzzy foi desenvolvida neste trabalho na linguagem Python devido ao seu ecossistema favorável para a manipulação de dados e sua fácil escrita. O sistema fuzzy utilizado neste trabalho foi o sistema baseado em regras fuzzy (SBRF). Este sistema é composto por 4 etapas: Fuzzificação, escolha do módulo de inferência, construção da base de regras e defuzzificação. Essas etapas são ilustradas conforme a **Figura 2**.

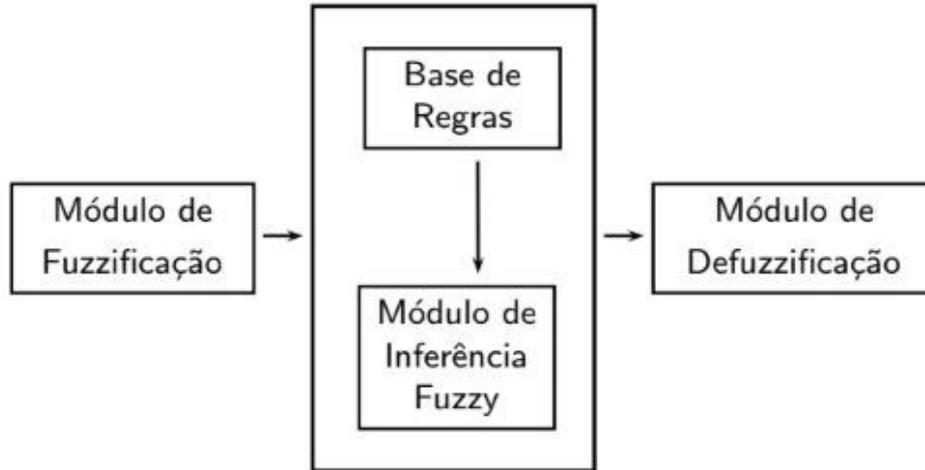


Figura 2. Etapas de um sistema baseado em regras fuzzy (Barros & Bassanezi 2010).

Para a etapa da fuzzificação, foi considerado quatro variáveis para compor as entradas do controlador fuzzy, duas delas sendo relacionadas a calibração do modelo e duas sendo relacionadas a construção do protocolo de tratamento. As quatro variáveis escolhidas foram:

- Dose total do tratamento (D_T);
- Tempo de eliminação do tumor (T_E);
- Concentração final de células normais (F_n);
- Concentração final de células tumorais (F_t).

A concentração final de células normais F_n e tumorais F_t são dadas através dos valores de N e T , presentes na Equação 1, no último instante de tempo da simulação, estes valores se encontram dentro do intervalo real $[0, 1]$ e possibilitam analisarmos os danos que o protocolo de tratamento provocou nas células normais e tumorais. A dosagem máxima do tratamento e o tempo de eliminação das células tumorais se encontram no intervalo $[0, 100]$, onde nas simulações são considerados um período total de tempo de 100 dias, e a dosagem máxima, embora seja letal em altas concentrações, são consideradas no mesmo intervalo visto que os demais efeitos de uma dosagem muito alta são refletidos nos parâmetros F_t e F_n .

A definição dos termos linguísticos empregados em cada uma das variáveis linguísticas baseia-se em parâmetros radiobiológicos consolidados e protocolos clínicos. Para a Dose Total (D_t), os termos "Baixo", "Médio" e "Alto" refletem práticas clínicas como o fracionamento convencional (1,8–2 Gy/dia) e hipofracionamento ($\geq 2,5$ Gy/dia), equilibrando eficácia e toxicidade (Hall & Giaccia 2018). O Tempo de Eliminação (T_E) (Baixo: < 40 dias; Alto: > 60 dias) alinha-se a estudos que associam períodos curtos a maior controle tumoral em cânceres agressivos (Pillis & Radunskaya 2003). As concentrações celulares finais (F_n e F_t) seguem o modelo linear-quadrático (Fowler 1989), onde valores de $F_t > 0,5$ indicam uma baixa eficácia do tratamento, enquanto que $F_n < 0,3$ indica uma alta toxicidade para o paciente. A **Figura 3** indica como foi construído as variáveis linguísticas utilizadas como entrada do sistema fuzzy.

Radioterapia via Apoio Multicritério e Equações Diferenciais

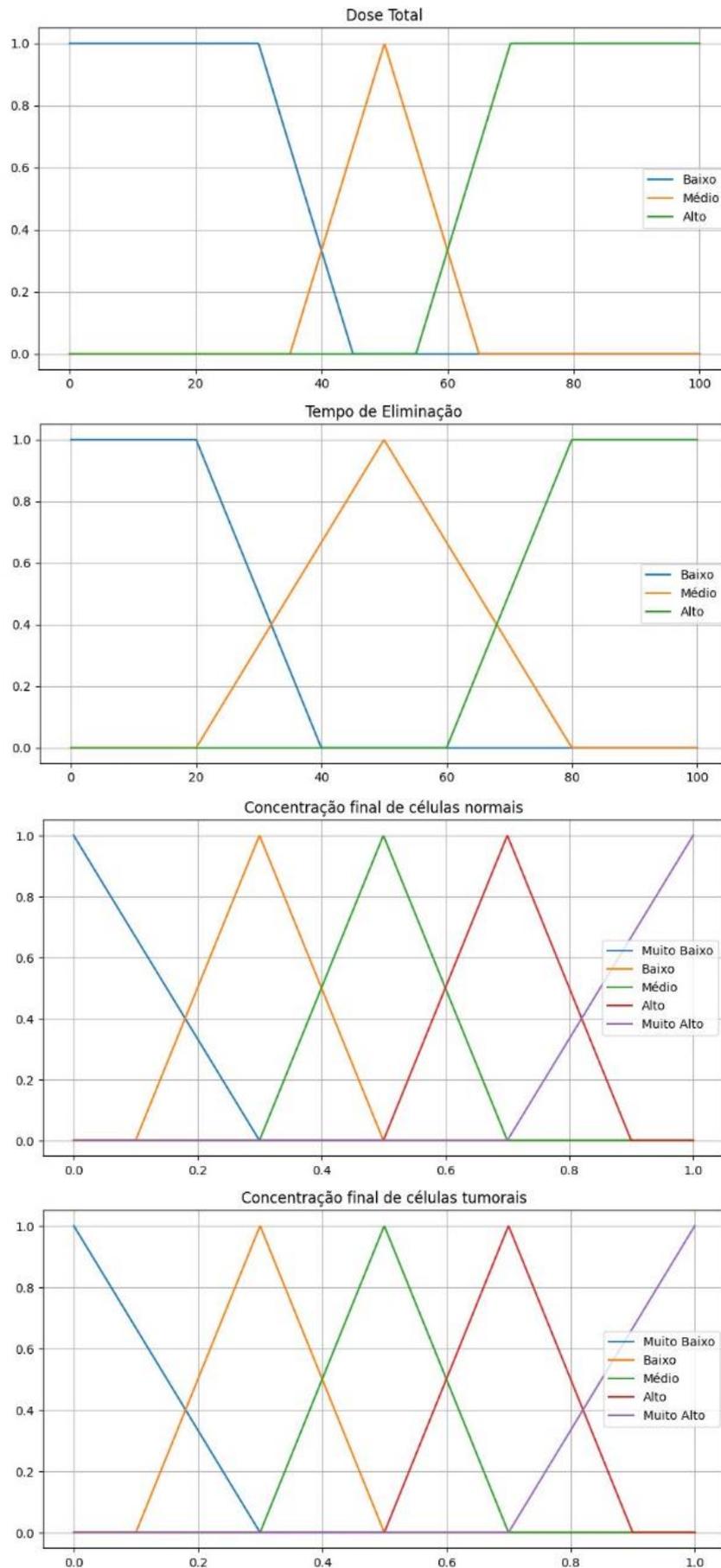


Figura 3. Variáveis linguísticas utilizadas como entrada do SBRF.

Para a saída do SBRF, a definição dos termos linguísticos Protocolo baseia-se em critérios clínicos e radiobiológicos que equilibram eficácia antitumoral e segurança do paciente. Intervalos mais baixos ("Muito Fraco" a "Fraco") correspondem a protocolos com doses reduzidas (< 40 Gy) ou alta toxicidade ($F_n > 0,3$), indicando tratamentos conservadores para casos de baixo risco ou pacientes com comorbidades. O termo "Adequado" reflete combinações ideais, como doses moderadas (de 40 a 50 Gy) com alta eficácia tumoral ($F_t > 0,5$) e baixo dano a tecidos saudáveis ($F_n < 0,2$), alinhando-se a protocolos convencionais de radioterapia (Smith *et al.* 2009). Já os extremos ("Forte" e "Muito Forte") representam doses elevadas (> 60 Gy) e/ou tempos de eliminação curtos (< 40 dias), aplicáveis a tumores agressivos, mas exigindo monitoramento rigoroso devido ao risco de toxicidade. A **Figura 4** indica como foi construído a variável linguística utilizada como saída do sistema fuzzy.

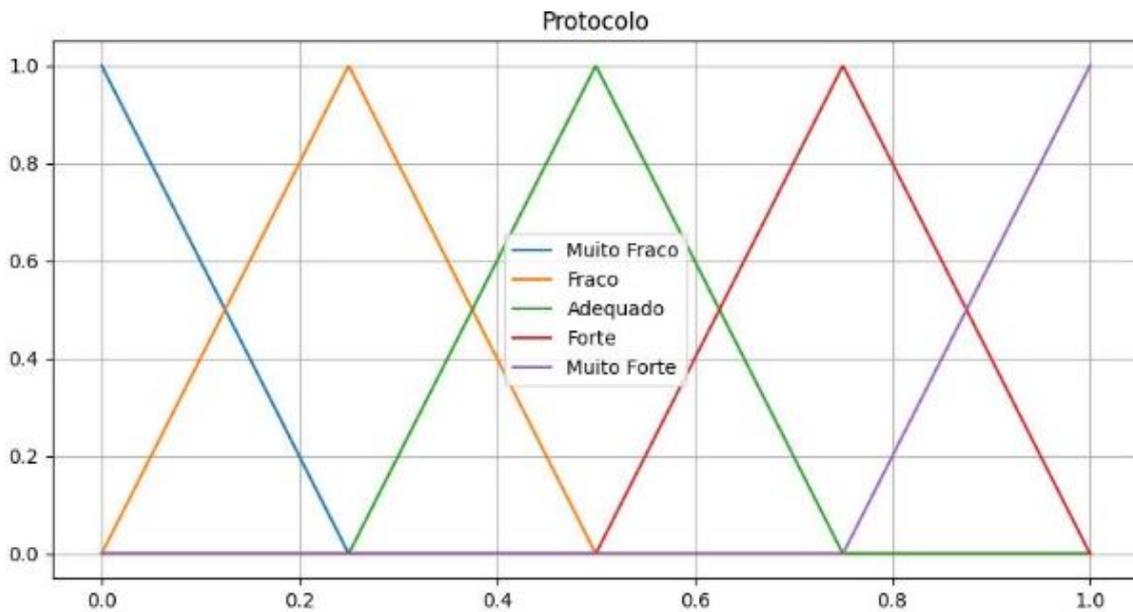


Figura 4. Variável linguística de saída do SBRF.

A base de regras proposta foi elaborada com a finalidade de refletir as relações clinicamente relevantes entre os parâmetros utilizados na avaliação e a intensidade do protocolo aplicado no tratamento. Para a formulação da base de regras buscou-se verificar quais relações deveriam ser levadas em consideração para tornar o tratamento adequado, agressivo ou insuficiente.

Para um tratamento ser considerado adequado devemos levar em consideração que o dano às células normais deve ser mínimo enquanto que o dano às células tumorais deva ser máximo. A dosagem máxima administrada deve ser a menor possível, mas que possibilite as condições celulares descritas, zerar as células tumorais e maximizar as células normais, com um tempo de eliminação aceitável. Para os protocolos serem classificados como "fraco" ou "muito fraco", levou-se em consideração a ineficácia do tratamento em destruir as células tumorais, um tempo de tratamento alto e a dosagem máxima sendo "média" ou "baixa". O limiar entre um tratamento "fraco" e "muito fraco" se dá pelo nível de ineficiência que o tratamento desempenha. Além disso, para classificar o protocolo como "forte" ou "muito forte", levou-se em consideração o dano que o tratamento causa ao paciente, podendo ocorrer com uma dosagem máxima mediana ou alta, onde, por mais que a concentração de células tumorais drasticamente reduzida, a concentração de células normais também sofre um decaimento significativo. O limiar entre o protocolo forte e muito forte depende do quão danoso o tratamento foi para o paciente.

Com base nos aspectos abordados acima, a base de regras utilizada no sistema fuzzy foi construída da seguinte forma conforme ilustrado na **Tabela 1**.

Tabela 1. Base de regras estendida do Sistema Baseado em Regras Fuzzy (SBRF).

Dose Total (D_t)	Tempo de Eliminação (T_E)	Células Normais (F_n)	Células Tumorais (F_t)	Protocolo
Médio	Baixo	Muito alto	Muito baixo	Adequado
Baixo	Baixo	Alto	Muito baixo	Adequado
Baixo	Alto	–	Muito alto	Muito fraco
Baixo	Médio	–	Muito alto	Muito fraco
Médio	Alto	–	Muito alto	Muito fraco
Médio	Médio	–	Muito alto	Muito fraco
Baixo	–	–	Alto	Fraco
Alto	Baixo	Muito baixo	–	Muito forte
Alto	Médio	Muito baixo	–	Muito forte
Médio	Baixo	Muito baixo	–	Muito forte
Médio	Médio	Muito baixo	–	Muito forte
Alto	–	Baixo	–	Forte

Os termos – são utilizados para simplificar a ilustração da base de regras, onde para cada uma das variáveis que apresentam esse sinal na regra considera-se todas as combinações de termos linguísticos pertencentes a ela.

Por fim, o método escolhido para a fuzzificação dos valores de entrada foi o método de Mamdani e o método de defuzzificação da saída foi o centro de gravidade.

Resultados

Simulações numéricas

Os resultados numéricos das simulações foram de acordo com os resultados numéricos apresentados por Foletto *et al.* (2007), onde vemos que nos primeiros 120 dias ocorre uma inversão, onde inicialmente as células normais e imunológicas possuem maior concentração frente as células tumorais e depois desse período o inverso passa a ocorrer. A **Figura 5** demonstra a iteração das células normais, imunológicas e tumorais em um período de 200 dias com nenhum tratamento sendo realizado.

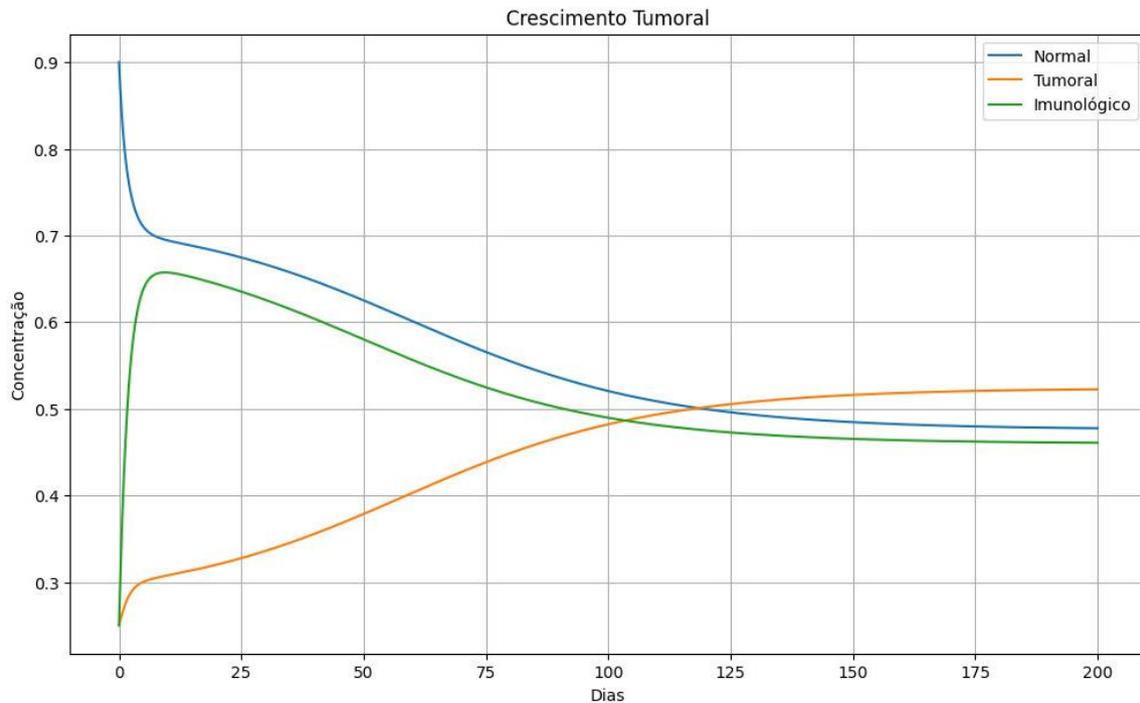


Figura 5. Dinâmica do modelo de Pillis são os efeitos da radioterapia.

O tempo médio da simulação numérica foi de 2,1 segundos e, embora o tempo não seja um fator determinístico para o objetivo deste trabalho, vale ressaltar que a substituição da linguagem pode melhorar significativamente este fator, contribuindo assim para uma construção de base de dados mais acelerada.

Para a aplicação das doses de radioterapia, os protocolos utilizados foram elaborados levando em consideração as seguintes composições:

1. Fracionamento de 1 dose com uma dose de apoio no dia seguinte;
2. Fracionamento de 5 doses (1 semana), com uma de apoio no sexto dia seguinte;
3. Fracionamento de 10 doses (2 semanas), com intervalo nos fins de semana;
4. Fracionamento de 15 doses (3 semanas), com intervalo nos fins de semana;
5. Fracionamento de 20 doses (4 semanas), com intervalo nos fins de semana;
6. Fracionamento de 25 doses (5 semanas), com intervalo nos fins de semana.

A dosagem máxima aplicada varia entre 39 Gy e 64 Gy, valores estes utilizados em trabalhos como Foletto *et al.* (2007) e Rockne *et al.* (2009). O fracionamento das doses é organizado de forma aleatória de modo que a dosagem máxima não ultrapasse os valores pré-estabelecidos e que sejam organizados de forma que respeite o cronograma de aplicação indicado. Portanto, seguindo os protocolos gerados e aplicando as doses conforme indica o fluxograma presente na **Figura 1**, os resultados dos protocolos seguem ilustrados na **Figuras 6–8**.

Análise do sistema fuzzy

Para uma verificação inicial do funcionamento da base de regras organizada, foi aplicado uma base de dados com 1.000 combinações de valores aleatórios nos domínios estabelecidos nas variáveis fuzzy apresentadas anteriormente. Assim, para cada tipo de saída gerada pelo sistema, analisa-se os parâmetros de entrada fornecidos para verificar a coerência entre eles. A **Tabela 2** ilustra 10 combinações de entrada e saída do sistema.

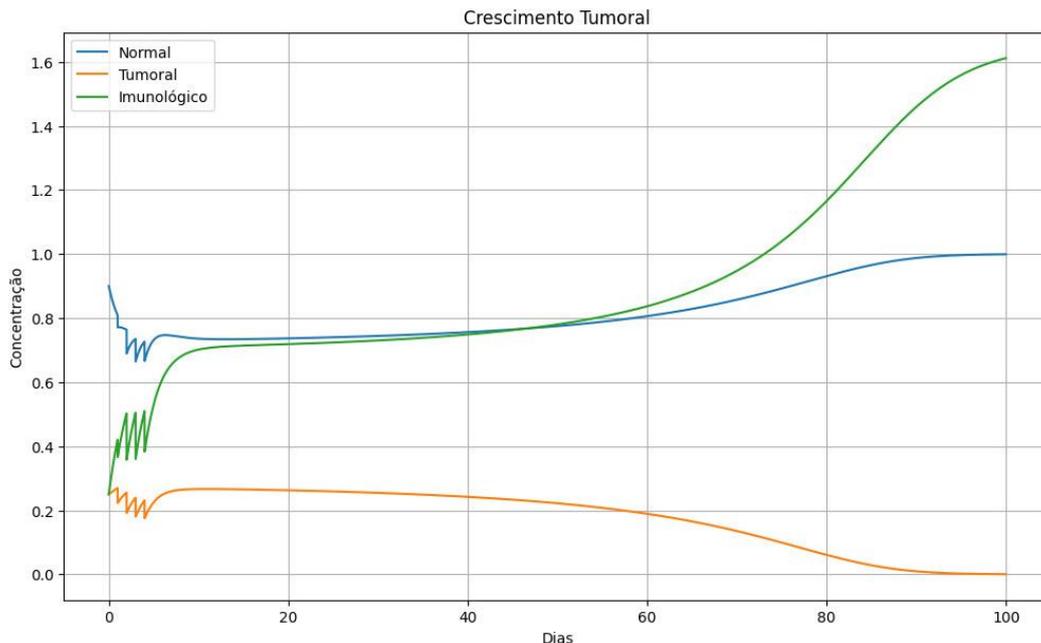


Figura 6. Simulações com protocolos de radioterapia de 1 semana.

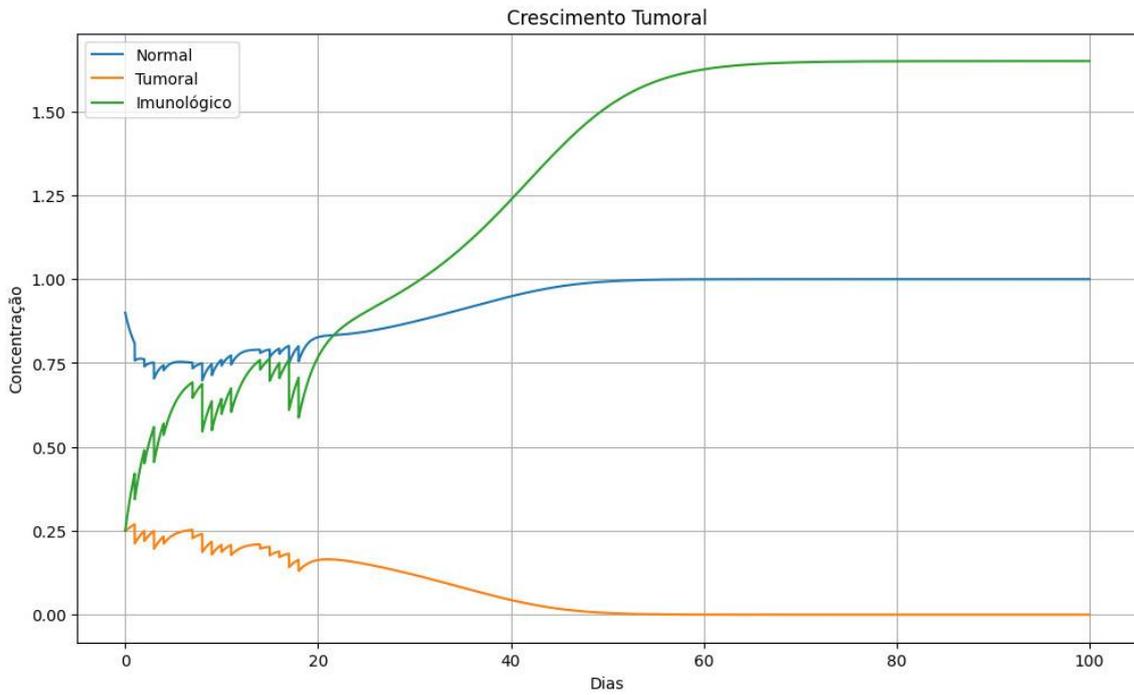


Figura 7. Simulações com protocolos de radioterapia de 3 semana.

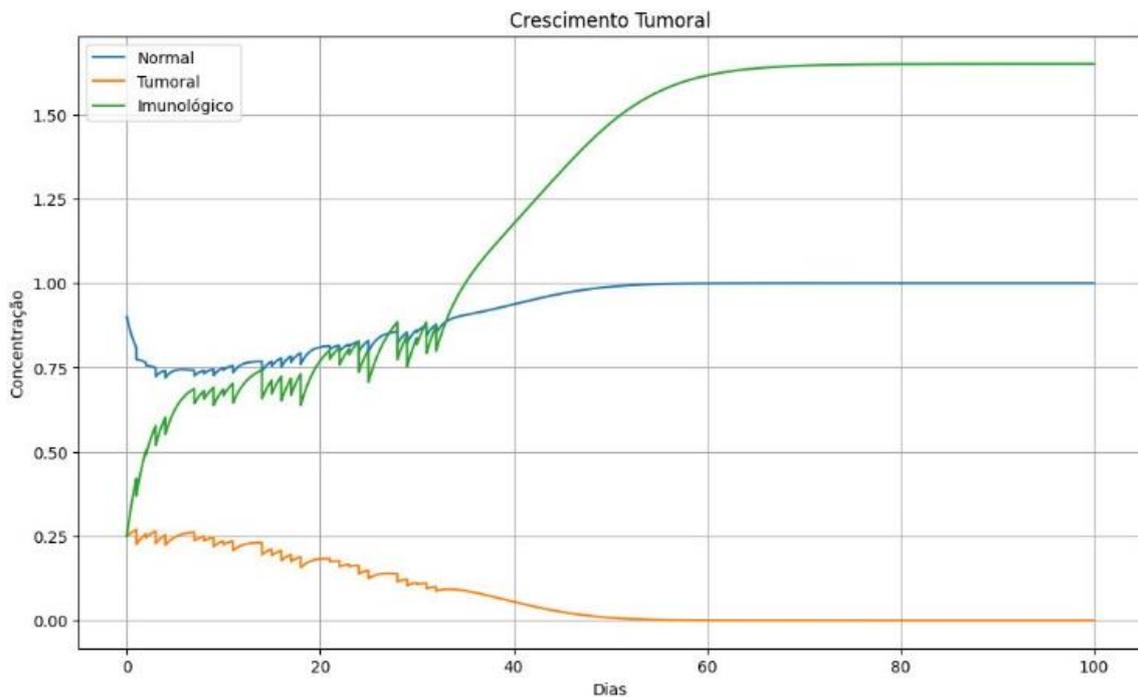


Figura 8. Simulações com protocolos de radioterapia de 5 semana.

Através da **Tabela 2**, nota-se que existe uma determinada coerência visto que pode-se dividir os valores em três grupos: aqueles com protocolo menores que 0,4, aqueles próximos de 0,5 e aqueles maiores que 0,6. É percebido que aqueles que possuem valores menores que 0,4 possuem o valor de F_t alto (entre 0,7 e 1,0) o que demonstra que o protocolo de tratamento não surtiu efeito significativo para a eliminação do tumor. Para valores maiores que 0,7, verifica-se que o valor da concentração de células normais é reduzido (entre 0,1 e 0,2), o que indica que o tratamento foi danoso para o paciente. Por fim, os valores considerados como ótimos permanecem entre 0,4 e 0,6, onde ocorre uma redução considerável das células tumorais sem

danificar demais as células normais ao passo que a dosagem administrada não é alta, estando entre 36 Gy e 64 Gy, onde caso contrário poderia agravar a recuperação dos pacientes.

Tabela 2. Entradas e saídas do controlador fuzzy.

D_t	T_E	F_n	F_t	Protocolo
1,359358	72	0,786028	0,959601	0,093851
7,234710	64	0,878921	0,894578	0,174691
38,317868	29	0,090917	0,534097	0,727112
63,988482	33	0,737522	0,145559	0,514213
84,040455	43	0,109302	0,099248	0,881968
55,767857	60	0,067554	0,647881	0,912456
36,115041	83	0,648635	0,137385	0,596355
62,801820	18	0,789328	0,282794	0,487667
68,495714	53	0,798256	0,099284	0,502126
84,040455	43	0,109302	0,099248	0,981968

Analisando toda a base de dados utilizada, pode-se verificar que o sistema fuzzy implementado respeita o comportamento esperado para a maior parte dos dados utilizados, no entanto, ainda é apresentado alguns casos incoerentes como um tratamento fraco, ou muito fraco, quando é constatado muitas células tumorais e poucas normais, ao final do período de avaliação, ou tratamentos fortes em casos com uma dosagem baixa com muitas células normais. Estes comportamentos podem ser observados conforme ilustra as **Figuras 9–10**.

Resultado do Sistema Fuzzy Aplicado aos Protocolos de Radioterapia

Aplicando uma base de dados com 4.200 protocolos de tratamento, dentre eles, foram considerados protocolos baseados nas descrições apresentadas no início desta seção e uma variação na dosagem máxima de 30 Gy até 64 Gy. O tempo utilizado para a construção da base de dados foi de 37 minutos e 12 segundos, no qual o código implementado para implementar o sistema fuzzy demorou 18 segundos para analisar toda a base de dados.

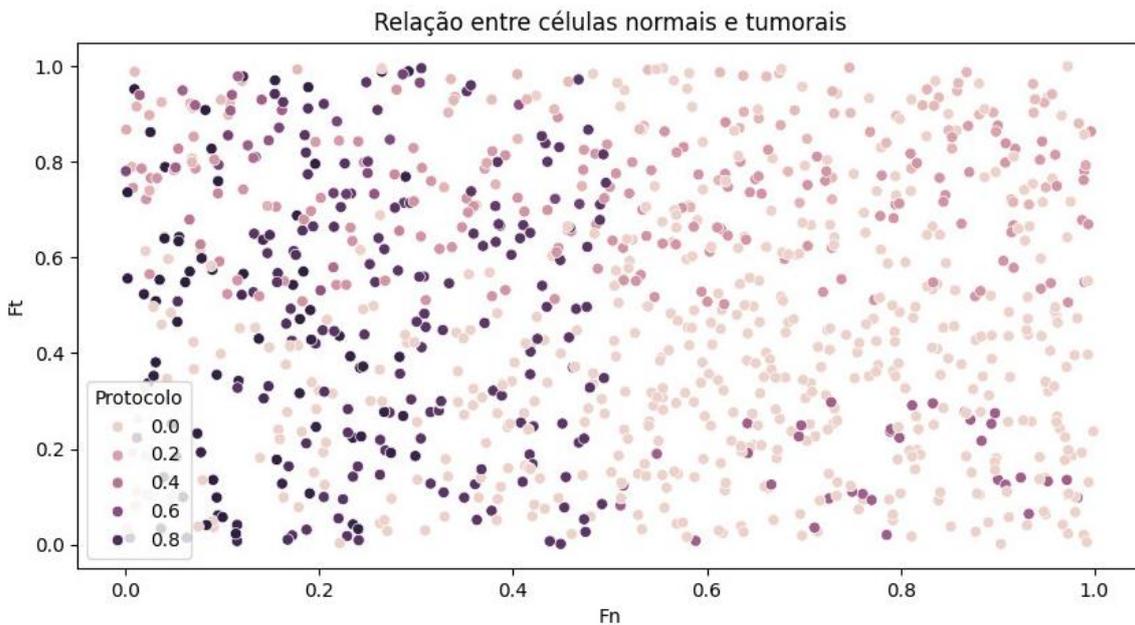


Figura 9. Gráfico de dispersão entre as concentrações final das células normais e tumorais.

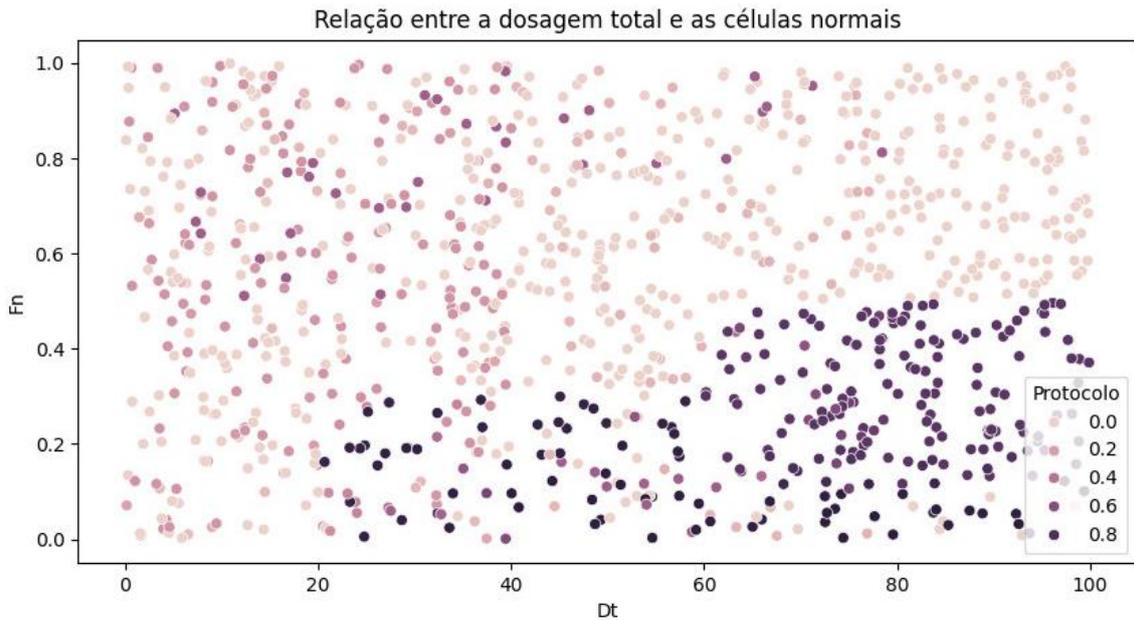


Figura 10. Gráfico de dispersão entre a dosagem máxima e a concentração final de células normais.

A fim de filtrar os melhores resultados, foi considerado aqueles em que o valor absoluto da diferença entre o valor da classificação e 0,5 era menor do que 0,01, com isso, o número de protocolos foi reduzido de 4.200 para 988 resultados. Analisando o tipo de fracionamento de dose mais utilizado, foi obtido que o fracionamento de duas semanas (10 dias) e três semanas (15 dias) foram os que mais tiveram sucesso, seguido dos protocolos de quatro semanas (20 dias). O gráfico que ilustra a frequência dos fracionamentos utilizados nos melhores tratamentos é ilustrado, conforme a **Figura 11**.

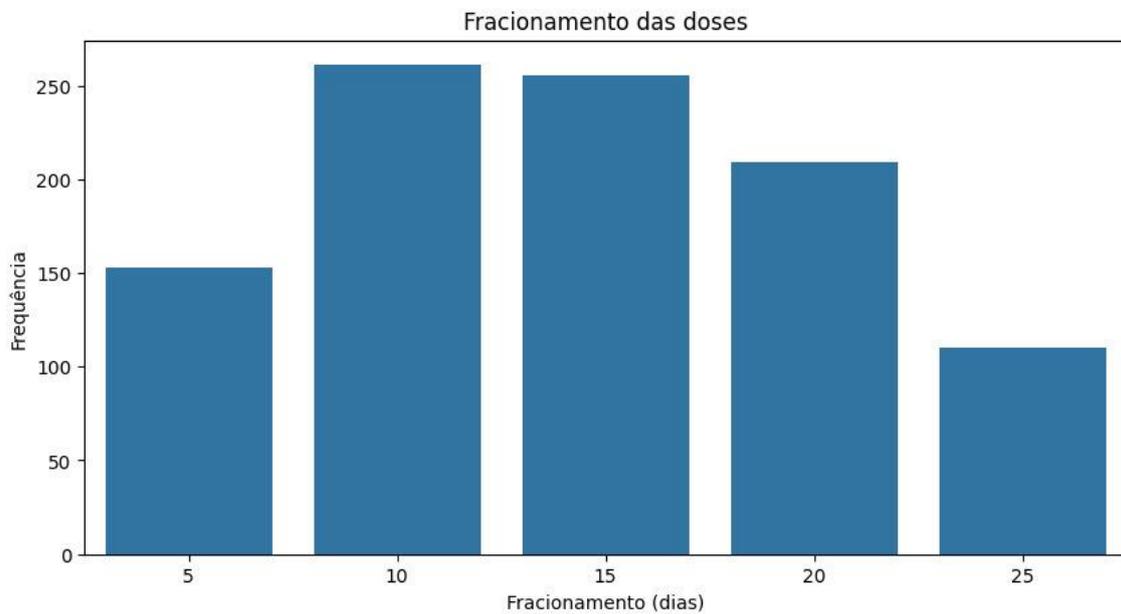


Figura 11. Frequência dos protocolos utilizados nos melhores tratamentos.

Além disso, percebe-se que em sua grande maioria, os protocolos que utilizaram uma dosagem máxima entre 50 Gy e 64 Gy obtiveram sucesso em seu tratamento, no entanto, dosagens máximas mais altas podem comprometer a saúde do paciente no decorrer do tratamento, por isso, busca-se elaborar protocolos que consigam maximizar os resultados de

forma a promover o menor dano possível a saúde do paciente. A **Figura 12** ilustra as dosagens máximas utilizadas nos tratamentos mais eficazes.

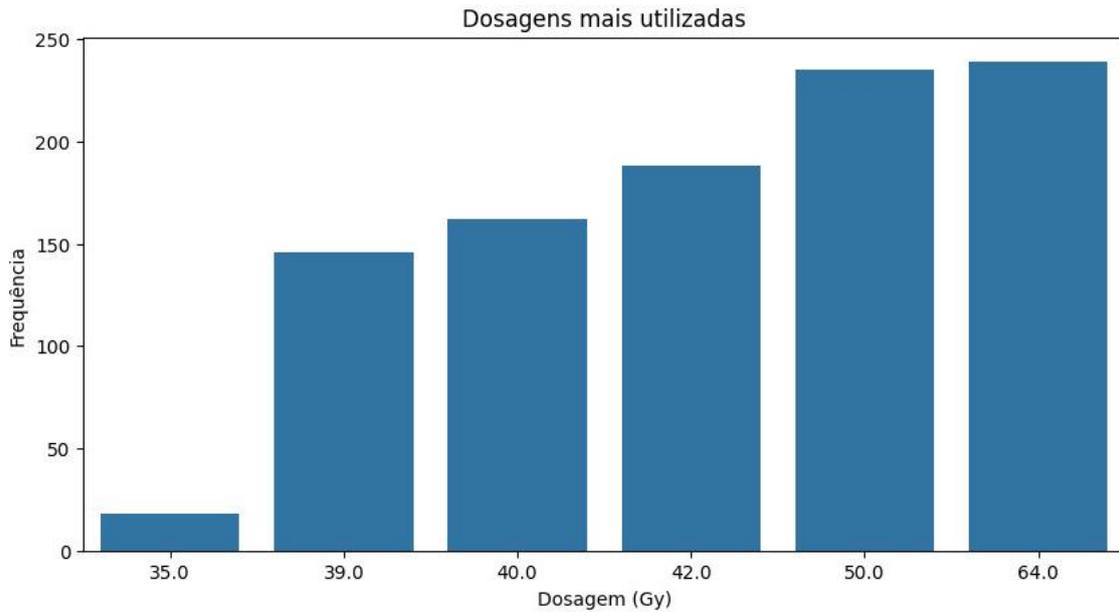


Figura 12. Frequência das dosagens máximas utilizadas nos melhores tratamentos.

Conforme dito anteriormente, a intenção de se construir um protocolo de tratamento é promover um tratamento eficiente na eliminação do tumor e que não seja agressivo ao paciente, com isso, na **Figura 12**, é visto que ocorreram tratamentos que utilizaram 35 Gy, 39 Gy e 40 Gy e foram bem sucedidos em seus resultados. A **Tabela 3** a seguir ilustra 9 exemplos dos resultados obtidos para as dosagens baixas apresentadas levando em consideração o tipo de fracionamento utilizado.

Tabela 3. Resultados obtidos utilizando dosagem máxima baixa.

D_t	T_E	F_n	F_t	Fracionamento	Protocolo
35,0	22	1,0	2,293382e-21	10	0,5
35,0	31	1,0	7,889315e-16	05	0,5
35,0	29	1,0	6,677089e-17	15	0,5
39,0	18	1,0	1,109318e-23	10	0,5
39,0	22	1,0	6,990734e-21	15	0,5
39,0	26	1,0	1,187694e-18	20	0,5
40,0	30	1,0	2,505589e-16	05	0,5
40,0	20	1,0	1,813188e-22	10	0,5
40,0	36	1,0	3,696875e-13	20	0,5

Considerando a faixa terapêutica de 35 Gy a 40 Gy como dosagem total do tratamento, identificamos 326 protocolos de tratamento que combinam eficácia tumoral com menor morbidade ao paciente. O tempo de resposta tumoral completo variou entre 17 e 50 dias entre os diferentes protocolos, demonstrando que, embora exista variação na duração do tratamento, todos os protocolos nesta faixa de dosagem alcançaram a erradicação tumoral com sucesso.

Conclusões

A utilização da lógica fuzzy para auxiliar a tomada de decisão na escolha de protocolos de tratamento foi de acordo com o esperado mostrando a eficácia do método proposto neste artigo. A simplicidade desta metodologia possibilitará a incorporação de outros fatores de maneira fácil e prática, podendo contribuir para uma análise mais robusta para os protocolos e possibilitando a

incorporação deste sistema para modelos matemáticos cada vez mais complexos. O modelo de Pillis & Radunskaya (2003) é um modelo bastante simplificado quando comparado com outros que são formulados por meio de equações diferenciais parciais, no entanto, foi bastante relevante para introduzir o estudo sobre essa aplicação que engloba tanto o contexto de modelagem computacional de tratamento médicos e o apoio à tomada de decisão multicritério.

Em trabalhos futuros, recomenda-se anexar à base de regras mais critérios a fim de melhorar os resultados das classificações dos protocolos, evitando possíveis inconsistências geradas pelo sistema fuzzy. Além disso, a implementação desse sistema em modelos matemáticos mais complexos, baseados em equações diferenciais parciais, poderá incluir outros aspectos que possam ser mais relevantes na análise dos protocolos de tratamento.

Referências

- American Cancer Society (2025) Cancer treatment types. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-treatment/types-of-treatment.html> (acessado em: 10/01/2025).
- Barros L.C. & Bassanezi R.C. (2010) Tópicos de lógica fuzzy e biomatemática. Volume 5. Grupo de Bioma temática, Instituto de Matemática, Estatística e Computação. Campinas: UNICAMP/IMECC. 354 p.
- Carmeliet P. & Jain R.K. (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407: 249–257. <https://doi.org/10.1038/35025220>
- De Angelis L. M. (2001) Brain tumors. *New England Journal of Medicine*, 344(2): 114–123. <https://doi.org/10.1056/NEJM2001011134402>
- Foletto T.C., Feldmann G. & Wahl S.D. (2007) Modelagem matemática do tratamento do câncer de mama com radioterapia. *Revista de Ciências Exatas e Engenharias*, 17(1): 32–46.
- Folkman J. (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*, 285(21): 1182–1186. <https://doi.org/10.1056/NEJM197111182852108>
- Fowler J.F. (1989) The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 62(740): 679–694. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-62-740-679>
- Greco S., Ehr Gott M. & Figueira J. (2016) Multiple criteria decision analysis: state of the art surveys. Volume 37. New York: Springer. 1347 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3094-4>
- Hall E.J. (2000) Radiobiology for the Radiologist. 5^o edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 588 p.
- Hall E.J. & Giaccia A.J. (2018) Radiobiology for the Radiologist. 8^o edition. Baltimore: Wolters Kluwer Health. 1161 p.
- Hanahan D. & Folkman J. (1996) Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86(3): 353–364. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80108-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80108-7)
- Hanahan D. & Weinberg R.A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1): 57–70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan D. & Weinberg R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5): 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- INCA (2025) Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> (acessado em: 10/01/2025).
- Jaffray D.A. & Gospodarowicz M.K. (2015) Radiation therapy for cancer (p. 239–248). In: Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R. & Horton S. Cancer: disease control priorities. Volume 3. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. 341 p. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0349-9>
- Kumar V. (2010) Patologia: bases patológicas das doenças. 8^o edição. Amsterdam: Elsevier. 1480 p.
- Michaeli T.F., Hatoom F., Skripai A., Wajnryt E., Allweis T.M., Paluch-Shimon S., Shachar Y., Popovtzer A., Wygoda M. & Blumenfeld P. (2025) Complication rates after mastectomy and reconstruction in breast cancer patients treated with hypofractionated radiation therapy compared to conventional fractionation: a single institutional analysis. *Cancers*, 17(1): 106. <https://doi.org/10.3390/cancers17010106>

- Pillis L.G.D. & Radunskaya A. (2003) The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling*, 37(11): 1221–1244. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00133-X)
- Rockne R., Alvord Jr E.C., Rockhill J.K. & Swanson K.R. (2009) A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58: 561–578. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0219-6>
- Sethi A. (2008) Slides collection. radiation oncology physics: A handbook for teachers and students. *Medical Physics*, 35(4): 1622. <https://doi.org/10.1118/1.2890977>
- Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., McCormick B., McQueen J.R., Pierce L.J., Powell S.N., Recht A., Taghian A.G., Vicini F.A., White J.R. & Haffty B.G. (2009) Fractionation for whole breast irradiation: An american society for radiation oncology (astro) evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(1): 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>
- Steel G.G. (2002) Basic Clinical Radiobiology. 3^o edition. London: Hodder Arnold. 280 p.
- Swanson K.R., Bridge C., Murray J.D. & Alvord Jr E.C. (2003) Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.06.001>
- Willis R.A. (1952) The spread of tumors in the human body. 3^o edition. London: Butterworth.
- Zadeh L.A. (1965) Fuzzy sets. *Information and Control*, 8(3): 338–353. [https://doi.org/10.1016/S0019-9958\(65\)90241-X](https://doi.org/10.1016/S0019-9958(65)90241-X)