

Universidade Federal Fluminense

JULIANA CUNHA DE JESUS

Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries  
Temporais em Resposta à Radioterapia

Volta Redonda

2014

JULIANA CUNHA DE JESUS

## Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Orientador:

Eliane da Silva Christo

Coorientador:

Gustavo Benitez Alvarez  
Vanessa da Silva Garcia

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Volta Redonda

2014

# Modelagem do Crescimento de Glioma por Séries Temporais em Resposta à Radioterapia

Juliana Cunha de Jesus

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada por:



Prof. Eliane da Silva Christo, D.Sc. / MCCT-UFF  
(Presidente)



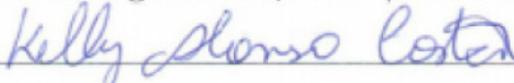
Prof. Vanessa da Silva Garcia, D.Sc. / MCCT-UFF



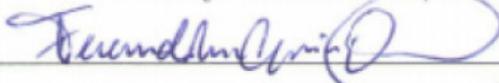
Prof. Diomar César Lobão, Ph.D. / MCCT-UFF



Prof. Lidia Angulo Meza, D.Sc. / MCCT-UFF



Prof. Kelly Alonso Costa, D.Sc. / VEP-UFF



Prof. Fernando Luiz Cyrino Oliveira, D.Sc. / PUC-Rio

Volta Redonda, 02 de Setembro de 2014.

*“Deus concederá que meu caminho seja perfeito.”*

*Salmos 18:32.*

*“Lutar contra o câncer é lutar pela vida.”*

*Lourdes Karoline.*

*Dedico este trabalho ao(s) meus pais, meu marido, meu Gigante  
e meus orientadores.*

# Agradecimentos

Agradeço a Deus por todas as obras realizadas em minha vida, por toda graça concedida e por toda força que tem me dado para continuar essa árdua caminhada.

Agradeço também: À minha família, em especial ao meu marido Rafael, pelo companheirismo, dedicação, amizade. Aos meus pais Pedro e Terezinha que, sem sombra de dúvida, são os melhores pais do mundo, obrigada por todo o amor, apoio, compreensão, orgulho, amizade, torcida e confiança na minha vitória. Sem vocês, nada disso estaria acontecendo.

À minha irmã Juliete, aos meus sobrinhos e à minha madrinha Eva por todo amor e dedicação, perseverança e confiança.

Ao meu amado Gigante por todas as horas de estudo que ficou ao meu lado e por sempre dedicar a mim um amor incondicional.

À minha segunda mãe Helena por tudo que fez por mim. Ainda posso ouvir seus passos na escada.

A meu sogro Lázaro e minha sogra Nilceia, por todo apoio.

Ao meu primo José Maria por todo apoio para que eu pudesse realizar este sonho.

Aos meus orientadores (as) Eliane, Gustavo e Vanessa por todo o apoio dado nos momentos mais difíceis e pela orientação espetacular, tornando este trabalho possível. Nenhuma palavra escrita aqui pode expressar minha gratidão.

Ao Professor Lobão, meu Primeiro Professor no MCCT, por todos os ensinamentos, orientações e por tudo que fez por mim durante o tempo que estive no curso.

Ao Professor Tiago pela gentileza de doar o Template e por toda paciência, atenção, dedicação e apoio em todos momentos que foi solicitado um pedido de ajuda.

Aos Professores, Wellington e Nirzi por toda paciência e dedicação nas aulas de Mecânica Clássica e Equações Diferenciais Parciais.

Aos meus colegas, que conheci no MCCT por todo apoio, incentivo e carinho.

Ao meu amigo José Junior, pela nossa verdadeira amizade, pelos dados de entrada e por tudo. Sem ele não poderia realizar este trabalho.

A meu amigo Hélio (in memoriam), pelo apoio e exemplo de vida.

Ao meu amigo Leonardo pelo incentivo, apoio, e por acreditar no meu potencial desde o início.

Aos meus amigos Cledinei e Olga, pelos momentos felizes e de angústia vividos em Mecânica Clássica, por todo apoio no dia do Seminário de Qualificação e por tudo que fizeram por mim.

A minha amiga Natalie, pela sinceridade, honestidade, parceria e por me corrigir em todos os momentos necessários e por tudo.

Aos meus amigos Marco Antônio, Marcus Vinícius, Sueli, Ana Cláudia e Fabiana por todo apoio, incentivo, carinho e amizade.

Aos meus professores e colegas da Escola Municipal Paulo VI, do Centro Universitário Oswaldo Aranha (UNIFOA) e da Escola Estadual Marechal Souza Dantas. Em especial, Geralda, Márcia, Ana Augusta, Amanda, Rubens, Paulo André, Luciano, Raphael e Glauco, pelo apoio e por me ajudarem a concretizar este sonho.

A Lidiane e Karine, pelo carinho, atenção, dedicação e pelo maravilhoso café.

Ao Programa de Pós-Graduação (MCCT/UFF/CAPES) e a todos os Professores que fazem parte do mesmo, por terem ajudado a tornar este sonho realidade.

A todos os demais que contribuíram para a realização deste trabalho. Em especial aos que estiveram mais presentes em minha vida pessoal e profissional nos últimos dois anos e meio e aos que contribuíram mais direta e efetivamente para a concretização desta etapa da minha vida, seja com uma aula, uma carta, uma conversa, uma ajuda, um abraço, uma palavra ou um momento único.

Eu amo muito todos vocês.

Obrigada,

*Juliana Cunha de Jesus*

# Resumo

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos que a medicina vem sofrendo nos últimos anos, o câncer ainda é um dos maiores problemas de saúde pública. Isto acontece tanto no Brasil como em vários outros países. Há vários tipos de câncer que são classificados conforme sua localização inicial. Em particular, os gliomas são tumores cerebrais que tem sua origem nas células gliais e não provocam metástase fora do cérebro. Modelos matemáticos que simulam os efeitos da terapia nas evoluções de gliomas têm sido alvo de estudos por se tratarem de técnicas não invasivas. A análise do conjunto de observações sobre o glioma permite a construção de modelos capazes de modelar a evolução do tumor sem expor a vida do paciente ao risco. Isto auxilia diretamente no tratamento do indivíduo e, com isso poder-se-á alcançar um resultado positivo na aplicação da radioterapia, o qual refletirá na sua qualidade de vida e na sua taxa de sobrevivência. Gliomas de alto grau possuem uma combinação de rápido crescimento e invasibilidade o que acarreta uma taxa de fatalidade em cerca de 100%. Contudo, no presente trabalho apresenta-se uma abordagem por Séries Temporais via método Suavização Exponencial para modelar a taxa de crescimento do glioma em resposta à radioterapia. O estudo utiliza como dados de entrada os resultados numéricos de um modelo contínuo baseado numa equação diferencial parcial do tipo reativa difusiva. Os resultados encontrados, através da análise das séries, foram bem próximos aos encontrados nas análises originais, com erro percentual médio absoluto de aproximadamente 2%. Onde conclui-se a eficácia do estudo na escolha de um tratamento adequado ao paciente.

Palavras-chaves: glioma, radioterapia, séries temporais, método suavização exponencial, método de holt.

# Abstract

In spite of the scientific and technological progresses that the medicine is suffering in the past years, the cancer is still one of the largest problems of public health. This happens so much in Brazil as well as in several other countries. There are several cancer types that are classified by the initial location accordingly. Mainly, the gliomas are cerebral tumors that has its origin in the cells gliais and they don't provoke metástase out of the brain. Mathematical models that simulate the effects of the therapy in the gliomas evolution have been objective of studies because they deals with techniques non invasives. The analysis of the group of observations on the glioma allows the construction of models capable to model the evolution of the tumor without exposing the life of the patient to the risk. This aids directly in the individual's treatment and, with that it can be reached a positive result in the application of the radiotherapy, which will contemplate in there life quality and in there svrvival rates. Gliomas of high degree possess a combination of fast growth and invasiveness that it carry a fatality rate 100 %. However, in the present work it comes an approach for Temporary Series through the method of Exponential Su-aviation to model the rate of growth of the glioma in response to the radiotherapy. The study uses as input data the numeric results of a continuous model based on an diffusion reactiv partial differential equation. The found results, through the analysis of the series are very close to the found in the original analyses, with medium percentage absolute error of approximately 2 %. Where the effectiveness of the present study is concluded in the choice of an appropriate treatment to the patient.

keywords: glioma, radiotherapy, time series, exponential smoothing method, holt method.

# Glossário

MCCT	: Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia
GBM	: Glioblastoma Multiforme
$d = d(x, t)$	: dose fracionada definida no espaço $x$ e tempo $t$
$c = c(x, t)$	: concentração de células tumorais no espaço $x$ e tempo $t$
$\Omega$	: cérebro
$t$	: tempo
$D$	: coeficiente de difusão em ( $cm^2/dia$ )
$\rho$	: taxa de proliferação em <i>unidades/dia</i>
$c(x, 0) = c_0$	: condição inicial
$\hat{n} \cdot \nabla c = 0$	: condição de contorno
NN	: Modelo de Suavização Exponencial Simples
AN	: Modelo de Suavização Exponencial de Holt
AA	: Modelo de Suavização Exponencial de Holt-Winters Aditivo
AM	: Modelo de Suavização Exponencial de Holt-Winters Multiplicativo
AAN	: Modelo de Suavização Exponencial de Holt com erro Aditivo
MAN	: Modelo de Suavização Exponencial de Holt com erro Multiplicativo
$c_t$	: concentração de células tumorais observado no período $t$
$\alpha'$	: parâmetro de suavização para o nível
$\beta'$	: parâmetro de suavização para a tendência
$\gamma$	: parâmetro de suavização para a sazonalidade

---

$\beta^{*}$	:	$\alpha\beta$
$\theta = (\alpha' + \beta^{*})$	:	parâmetros de suavização exponencial
$l_t$	:	nível da série no período $t$
$b_t$	:	tendência da série no período $t$
$s_t$	:	sazonalidade da série no período $t$
$m$	:	tamanho do ciclo sazonal
$e_t$	:	erro de previsão um passo a frente
$P_{t+k}$	:	previsão feita no período $t$ , $k$ períodos à frente
$AIC$	:	Akaike Information Criterion ou Critério de Informação de Akaike
$\mu$	:	média do método de suavização exponencial via espaço de estados
$\sigma$	:	variância residual
$\nu$	:	variância das previsões para o cálculo de intervalo de confiança
$ACF$	:	Função de Autocorrelação
$MAPE$	:	Mean Absolute Percentual Error
$R_t$	:	valores reais da série num período $t$
$P_t$	:	valores previstos para a série temporal num período $t$
$N$	:	número de observações da série temporal ou tamanho da amostra
$c_t$	:	valor real da série
$c_{t-1}$	:	valor previsto da série
$x_0 = (l_0, b_0)$	:	vetor de estado inicial ou previsão inicial
$p$	:	número de parâmetros estimados do modelo
$\epsilon_t$	:	componente aleatório
$\varepsilon_t$	:	sequência
$a_t$	:	ruído branco
$DOT$	:	dias de tratamento
$BED$	:	Dose Biológica Efetiva
$iid$	:	independentes e identicamente distribuídos
$BNCT$	:	Boron Neutron Capture Therapy ou Terapia de Captura de Nêutrons pelo B

# Sumário

<b>Lista de Figuras</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xiv</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>15</b>
1.1 Contextualização . . . . .	15
1.2 Justificativa do presente Trabalho . . . . .	17
1.3 Objetivos . . . . .	18
1.3.1 Objetivo geral . . . . .	18
1.3.2 Objetivo Específico . . . . .	18
1.3.3 Delimitações do presente Trabalho . . . . .	19
1.4 Metodologia e Organização do presente Trabalho . . . . .	19
<b>2 Fundamentação Teórica</b>	<b>22</b>
2.1 Radioterapia . . . . .	22
2.1.1 Protocolo segundo o Centro Médico de Washington . . . . .	23
2.2 Modelo contínuo para o crescimento do glioma em resposta à radioterapia .	24
2.3 Métodos de previsão . . . . .	26
2.3.1 Métodos Qualitativos . . . . .	27
2.3.2 Métodos Quantitativos . . . . .	27
2.4 Séries Temporais . . . . .	28
2.4.1 Métodos de Suavização Exponencial . . . . .	31
2.4.2 Componentes da Série Temporal . . . . .	33

---

2.4.3	Método de Suavização Simples (N, N) . . . . .	36
2.4.4	Método de Holt (A, N) . . . . .	36
2.4.5	Método de Holt-Winters (A, M) e (A, A) . . . . .	37
2.5	Avaliação dos métodos (A, A, N) e (M, A, N) . . . . .	38
2.5.1	Autocorrelação (ACF) dos resíduos . . . . .	39
2.5.2	Akaike Information Criterion (AIC) . . . . .	40
2.6	MAPE para os Métodos (A, A, N) e (M, A, N) . . . . .	40
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>41</b>
3.1	Obtenção dos dados simulados . . . . .	41
3.1.1	Cálculo do raio do glioma . . . . .	47
3.2	Análise do perfil dos dados simulados . . . . .	47
3.2.1	Análise gráfica dos dados simulados . . . . .	48
3.2.2	Análise numérica dos dados simulados . . . . .	51
3.2.2.1	Método de Holt com erros aditivos e multiplicativos . . . . .	51
3.2.2.2	Método (A, A, N) . . . . .	52
3.2.2.3	Método (M, A, N) . . . . .	53
3.2.2.4	Estimativa dos parâmetros de suavização exponencial . . . . .	53
3.2.2.5	Intervalo de confiança para as previsões . . . . .	54
<b>4</b>	<b>Resultados e Discussões</b>	<b>56</b>
4.1	Comparação dos resultados (A, A, N) e (M, A, N) . . . . .	56
4.1.1	Gráfico da Autocorrelação (ACF) dos resíduos . . . . .	57
4.1.2	Valores do Critério (AIC) . . . . .	62
4.2	Parâmetros de suavização do Método (A, A, N) . . . . .	63
4.3	Comparações . . . . .	68
<b>5</b>	<b>Conclusões e Trabalhos Futuros</b>	<b>76</b>

Sumário	xi
5.1 Conclusões . . . . .	76
5.2 Trabalhos Futuros . . . . .	77
<b>Referências</b>	<b>78</b>

# Lista de Figuras

2.1	Nível e Tendência da Série Temporal. . . . .	34
2.2	Sazonalidade e Cíclico da Série Temporal. . . . .	35
3.1	Concentração de células tumorais (Caso sem Terapia e Caso 1). . . . .	45
3.2	Concentração de células tumorais (Caso 2 e Caso 3). . . . .	46
3.3	Concentração de células do glioma (Caso em Terapia e Caso 1) . . . . .	49
3.4	Concentração de células do glioma (Caso 2 e Caso 3). . . . .	50
4.1	Autocorrelação dos resíduos (Caso sem Terapia). . . . .	58
4.2	Autocorrelação dos resíduos (Caso 1). . . . .	59
4.3	Autocorrelação dos resíduos (Caso 2). . . . .	60
4.4	Autocorrelação dos resíduos (Caso 3). . . . .	61
4.5	Dados simulados para as Séries Temporais (Fonte: Próprio Autor). . . . .	66
4.6	Raio com valores reais e ajustados para o Caso sem Terapia. . . . .	68
4.7	Raio com valores reais e ajustados para o Caso 1: DOT = 1 dia de tratamento. . . . .	69
4.8	Raio com valores reais e ajustados para o Caso 2: DOT = 5 dias de tratamento. . . . .	70
4.9	Raio com valores reais e ajustados para o Caso 3: DOT = 35 dias de tratamento. . . . .	71
4.10	Raio do Glioma com valores reais e ajustados para todos os casos estudados. . . . .	73

# Lista de Tabelas

2.1	Classificação dos Métodos de Suavização Exponencial . . . . .	32
3.1	Casos de Terapia (Fonte: Próprio Autor). . . . .	48
4.1	AIC dos Métodos (M, A, N) e (A, A, N) (Fonte: Próprio Autor). . . . .	62
4.2	Parâmetros $\alpha'$ e $\beta'$ para o Caso Sem Terapia (Fonte: Próprio Autor). . . . .	63
4.3	Parâmetros $\alpha'$ e $\beta'$ estimados para o Caso 1 (Fonte: Próprio Autor). . . . .	64
4.4	Parâmetros $\alpha'$ e $\beta'$ para o Caso 2 (Fonte: Próprio Autor). . . . .	65
4.5	Parâmetros $\alpha'$ e $\beta'$ para o Caso 3 (Fonte: Próprio Autor). . . . .	65
4.6	Comparação do Parâmetro $\beta'$ entre os Casos (Fonte: Próprio Autor). . . . .	67
4.7	MAPE (Fonte: Próprio Autor). . . . .	74

# Capítulo 1

## Introdução

No presente capítulo são apresentados o contexto no qual o presente trabalho se insere, as justificativas para o desenvolvimento do estudo, bem como suas delimitações e os objetivos que se pretende alcançar, a metodologia utilizada e a organização do trabalho.

### 1.1 Contextualização

Mesmo com o aumento da expectativa de vida humana e dos avanços científicos e tecnológicos, o câncer é um dos maiores problemas de saúde pública. No ano de 2012 ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes, em todo o mundo. Para o ano de 2030, estima-se que esses valores serão aproximadamente 21,4 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes. O Brasil terá aproximadamente 576 mil casos novos de câncer estimados para este ano e para 2015 [1].

O câncer é um nome universal que se dá a um grupo de mais de 100 doenças diferentes, que têm em comum o crescimento desordenado de células, às quais são classificadas em malignas ou benignas, e que atacam tecidos e órgãos vizinhos de qualquer parte do corpo humano [2].

As causas que acarretam o desenvolvimento da doença são variadas e desconhecidas, no entanto, acredita-se que fatores genéticos, agentes contaminantes ambientais relacionados a novos estilos de vida, prolongamento da expectativa de vida humana e envelhecimento populacional podem contribuir para o desenvolvimento da doença [1, 2].

Os diversos tipos de câncer são classificados de acordo com a localização primária do tumor [2]. Em particular, os gliomas são tumores cerebrais primários que recebem este nome devido a sua origem ser nas células gliais, mas são incapazes de promover metástase

fora do cérebro [3, 4].

Gliomas são altamente agressivos que extensivamente invadem os tecidos adjacentes antes que o paciente possa observar qualquer tipo de sintoma. Eles são classificados de baixo a grau alto (I–IV) malignidade que dependem das características histológicas específicas. Os tumores cerebrais de baixo grau, denominados grau I, possuem crescimento lento e são considerados benignos; os de graus II são classificados como benignos, mas pode existir recorrência do tumor cerebral para um grau mais elevado. Sendo assim, gliomas de grau III e IV são caracterizados tumores malignos [3, 4, 5].

Gliomas de alto grau (grau IV), mais conhecidos como Glioblastoma Multiforme (GBM), possuem uma combinação de rápido crescimento e invasibilidade que refletem na taxa de fatalidade em cerca de 100%. Com um tempo médio de sobrevivência de 10 a 12 meses depois do diagnóstico e do tratamento, com poucos pacientes com sobrevida além dos três anos, os gliomas ocorrem com mais frequência em adultos na faixa etária de 45 a 65 anos [3, 4].

As formas de tratamento para o GBM dependem de uma série de fatores, que incluem sua localização, tamanho, idade do paciente e seu estado geral. Através da cirurgia não é possível curar o GBM, devido à sua difusão prematura de células malignas. Porém, a cirurgia é importante para examinar o tumor, diminuir a intensidade dos sintomas causados pelo mesmo e remover o máximo possível da massa tumoral sem prejudicar as funções neurológicas do paciente. Em seguida, este paciente é tratado com quimioterapia e/ou radioterapia [6, 5].

A evolução do glioma é monitorado por imagens de ressonância magnética antes, durante e após o tratamento com o intuito de auxiliar no seu diagnóstico e na modalidade terapêutica escolhida de forma adequada ao paciente [6, 5].

A radioterapia é a terapia mais utilizada para o tratamento de gliomas por ser uma modalidade terapêutica não cirúrgica e pós-operatória, com maior eficácia neste tipo de tumor diante das modalidades terapêuticas convencionais. Isso ocorre devido à sua precisão na remoção parcial ou total de massa tumoral sem causar danos neurológicos [6, 5].

Hoje, mais da metade dos pacientes utilizam a radioterapia como tratamento para combater o câncer, tanto separadamente como aliado à quimioterapia e/ou intervenções cirúrgicas [7]. Esta terapia consiste na aplicação de uma dose pré-calculada de radiação, durante um intervalo de tempo, a uma quantidade de tecido que envolve o glioma. Para que a radioterapia alcance o maior número de células tumorais e preserve o máximo

possível de células sadias, a dose total de radiação a ser administrada no paciente é normalmente fracionada em doses únicas, diárias e iguais [1].

Diversos cientistas e pesquisadores têm se empenhado e direcionado suas pesquisas para o desenvolvimento de modelos matemáticos que simulam o crescimento do câncer com objetivo de compreender melhor esse fenômeno e auxiliar na tomada de decisões para o melhor planejamento das terapias para cada paciente [8]. De acordo com [3], uns dos modelos pioneiros na modelagem de tumores sólidos foi o trabalho de [9].

Atualmente, muitos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos. Eles podem ser classificados em: modelos contínuos, que descrevem o tumor em sua forma macroscópica e são descritos por equações diferenciais ordinárias e parciais; modelos discretos, que descrevem o crescimento do tumor em nível celular, como por exemplo, o modelo de Eden, entre outros; e os modelos híbridos que buscam integrar os pontos fortes dos modelos contínuos e discretos [8, 10, 11]. Estes diferentes modelos são usados de forma complementar como um bom exemplo da aplicação da matemática a um fenômeno biológico [3].

Este novo campo de pesquisa une especialistas de diversas áreas num ambiente interdisciplinar para testar novos métodos, ou seja, novas modelagens que possam contribuir na compreensão e no planejamento do tratamento adequado para cada paciente.

## 1.2 Justificativa do presente Trabalho

Pouco se conhece sobre a etiologia dos tumores cerebrais, acredita-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais estejam envolvidos com os aumentos de registros de casos no Brasil, principalmente entre idosos. Por isso é necessário o planejamento individual para o tratamento adequado para o paciente devido a diferença no metabolismo humano [12, 13].

A análise de Séries Temporais tem sido atualmente parte de diversas pesquisas, revelando características de eventos que ocorrem no decorrer do tempo e tornando possível identificar os fatores, que de alguma maneira, regem o comportamento delas [14].

A aplicação de modelos de previsão via séries temporais, comprovadamente eficiente e aliado à informática, possui baixo custo computacional, boa precisão sem erros muito significativos e, também, podem ser melhor compreendidos e úteis por especialistas da área médica na identificação da decisão de planejamento adequado do tratamento para o paciente. De modo que a escolha deste novo modelo pode trazer benefícios na modelagem

do fenômeno do processo em estudo e complementar os modelos já existentes. Portanto, o intuito do presente trabalho não é a comparação entre os modelos existentes.

A princípio, a abordagem via séries temporais permite realizar previsões através do conjunto de observações das concentrações de células tumorais correlacionadas no tempo em resposta à radioterapia, de forma individualizada, promovendo o auxílio na tomada de decisões para o planejamento adequado do tratamento sem a necessidade de expor a vida do paciente ao risco, por se tratar de uma técnica não-invasiva. Mas também, através desta abordagem estocástica, pode ser feito o monitoramento e o controle da doença, proporcionando uma estimativa da eficácia do tratamento do glioma para o paciente, o qual contribuirá diretamente para uma melhoria em sua qualidade de vida e taxa de sobrevida.

Todas essas simulações feitas via séries temporais ou via modelos contínuos, entre outros, são importantes no momento da elaboração do planejamento adequado do tratamento para o paciente, pois os efeitos da radiação são severos e aplicados de forma inadequada podendo trazer resultados irreversíveis e até mesmo levar a óbito. Sendo assim, a união da simulação computacional (modelagem computacional) de um modelo matemático com as modalidades terapêuticas permitem prever a evolução do glioma em resposta aos diversos esquemas de fracionamento da dose de radioterapia, o qual oferece um modo individualizado de quantificar a evolução de crescimento do glioma.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho é modelar a taxa do crescimento de glioma por Séries Temporais via Método Suavização Exponencial em resposta à radioterapia, em um determinado nível de confiança. As análises são feitas para vários cenários de acordo com diferentes esquemas de fracionamento da dose de radioterapia que serão comparadas no final com os dados originais simulados para obter o planejamento mais adequado do tratamento para o paciente.

### 1.3.2 Objetivo Específico

Para o desenvolvimento do objetivo geral é necessário o estudo dos objetivos específicos citados a seguir:

- Analisar os perfis das séries temporais;
- Estudar e aplicar um método de suavização exponencial que seja mais adequado às séries temporais;
- Determinar ajustes com determinado nível de confiança dos dados originais simulados das concentrações de células do glioma;
- Verificar o comportamento do raio em resposta aos esquemas estudados de fracionamento da dose de radioterapia para o planejamento adequado do tratamento para o paciente;
- Validar a metodologia séries temporais proposta por meio de testes estatísticos,
- Comparar os ajustes do raio do glioma em resposta à radioterapia com os dados originais simulados de [15] usados como dados de entrada para análise via séries temporais.

### 1.3.3 Delimitações do presente Trabalho

Para realizar a modelagem por séries temporais são necessários dados históricos para estimar a taxa do crescimento de glioma em resposta à radioterapia. No presente trabalho não foi possível obter tais dados históricos dos pacientes diagnosticados com gliomas para determinar os ajustes do raio do glioma para um determinado horizonte de planejamento em resposta à radioterapia, devido ao fato destes dados não estarem disponíveis na literatura e não serem disponibilizados pelas clínicas e hospitais. Portanto, na falta de dados históricos serão utilizados os resultados numéricos das simulações de [15], os quais pode-se ter acesso. Estes dados simulados usam o modelo contínuo proposto por [16].

## 1.4 Metodologia e Organização do presente Trabalho

A análise de Séries Temporais pode ser um modelo alternativo que permite investigar o crescimento futuro de células tumorais em resposta à radioterapia. Neste sentido, poucos trabalhos podem ser encontrados na literatura. Foi feita uma pesquisa bibliográfica em periódicos, obtendo-se poucas unidades de artigos com o uso de séries temporais para modelar este fenômeno biológico. Entre os artigos encontrados destacam: "Simulating the time series of a selected gene expression profile in an agent-based tumor model"[17], "Estimation of Cancer Deaths in Korea for the Upcoming Years"[18], "The international

performance of healthcare systems in population health: Capabilities of pooled cross-sectional time series methods"[19], "Forecasting age-related changes in breast cancer mortality among white and black US women: A functional data approach"[20] e "Prediction of Recurrence in Patients with Cervical Cancer Using MARS and Classification"[21].

No presente trabalho, para obtenção dos dados simulados, são utilizados os resultados numéricos da simulação feita em [15] via diferenças finitas, mas especificamente o método de Crank Nicolson. O artigo [15] utiliza o modelo contínuo proposto por [16], o qual baseia-se em protocolos reais do Centro Médico da Universidade de Washington de um único paciente para casos unidimensionais.

Para fins de planejamento do tratamento de radioterapia é necessário realizar uma estimativa do resultado futuro da eficiência do tratamento no paciente. Sendo assim, as simulações das concentrações de células tumorais de cada paciente podem ser consideradas como uma série temporal, já que tratam-se de um conjunto de observações feitas sequencialmente ao longo do tempo.

Por tratar-se de dados numéricos, serão aplicados métodos de previsão quantitativos a fim de se obter conclusões sobre o tema. Portanto, com base nos dados simulados obtidos para realizar a análise via séries temporais, serão utilizados os modelos de suavização exponencial, devido ao fato da taxa de proliferação do glioma ser dada por uma lei exponencial, para fazer ajustes dos dados das concentrações de células tumorais em resposta à radioterapia. Além disso, estes modelos apoiam-se apenas nos dados da própria série para fazerem ajustes dos dados e previsões, não necessitando de nenhuma variável independente, o que atende mais uma vez os dados simulados em análise e, também, há presença de tendência crescente na concentração de células do glioma, ou seja, dependendo do esquema de tratamento de radioterapia ou com apenas a evolução do glioma sem tratamento que segue um crescimento exponencial, faz necessário o uso do modelo de suavização exponencial de Holt.

O presente trabalho está estruturado em 05 capítulos, assim descritos:

- Capítulo 1 - apresenta o tema abordado, a definição do problema, as justificativas e a importância do trabalho, os objetivos geral e específicos desejados e as delimitações do presente trabalho;
- Capítulo 2 – apresenta uma breve revisão sobre o surgimento da radioterapia, do modelo contínuo de crescimento do glioma em resposta à radioterapia e dos casos reais proposto por [16] que são analisados no presente trabalho. Logo, limita-se à

apresentação dos principais conceitos teóricos necessários de séries temporais, base teórica e desenvolvimento histórico das séries temporais, modelos de previsão e, em seguida, os modelos de suavização exponencial e todo seu desenvolvimento histórico, desde sua criação na década de 40 até as últimas atualizações do modelo na década atual e, em seguida, são apresentados os quatro principais Métodos de Suavização Exponencial: sua formulação matemática e referências clássicas.

- Capítulo 3 - apresenta de forma concisa como os dados simulados de entrada foram gerados por [15], os procedimentos metodológicos para a obtenção dos resultados do raio do glioma que utiliza os ajustes das concentrações de células tumorais em resposta à radioterapia baseados nos casos reais proposto por [16]. Posteriormente, análise do perfil dos dados simulados via séries temporais, proposta de criação do modelo de previsão associado ao gráfico.
- Capítulo 4 - apresenta uma análise comparativa dos resultados obtidos com o método de Holt com erro aditivo (A, A, N) e com erro multiplicativo (M, A, N) para avaliar sua eficiência e escolher o melhor método mais apropriado aos casos em estudo. A partir dos ajustes obtidos para as concentrações de células tumorais em resposta à radioterapia é feito um gráfico "raio versus tempo". Após isso, são apresentados os resultados da modelagem do raio do glioma em resposta à radioterapia para os casos de terapia baseados em dados reais do Centro Médico de Washington. Através disso, é apresentada uma discussão a cerca dos ajustes encontrados com os dados simulados, conseqüentemente, uma comparação entre os mesmos. Diante dos resultados encontrados e analisados é determinado a modalidade terapêutica mais eficiente para reduzir o tamanho do glioma.
- Capítulo 5 - Conclusões com respeito ao presente trabalho são apresentadas, assim como as sugestões para trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Fundamentação Teórica

No presente capítulo inicia-se com uma breve revisão sobre o surgimento da radioterapia e descrição dos casos de radioterapia, na Seção 2.1; descrição do modelo contínuo de crescimento do glioma em resposta à radioterapia, a partir da Seção 2.2; apresentam-se os principais conceitos teóricos e uma revisão da literatura de modelos de previsão via séries temporais. Dentre os métodos de previsão, os métodos de Suavização Exponencial são os mais aprofundados, por serem utilizados no presente trabalho.

### 2.1 Radioterapia

O raio X foi descoberto em 8 de novembro de 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen, que era professor de física na Universidade de Würzburg, da Alemanha. Essa descoberta mudou radicalmente inúmeras áreas da ciência, como química, microscopia, cristalografia e astronomia, e da medicina, como a radiologia e abriu um caminho para a destruição dos tumores pela radioterapia. Henri Becquerel no ano de 1896 contribuiu indiretamente para o desenvolvimento da radioterapia no tratamento de câncer, por ter sido a primeira pessoa a notar que rádio, substância que costumava carregar no bolso, podia causar queimaduras. Em julho de 1898 o jovem casal Curie (Marie e Pierre Curie) residente em Paris, ambos cientistas, obtiveram evidências suficientes para anunciar a descoberta do Polônio, batizado em homenagem à terra natal de Marie. Logo, em dezembro, eles anunciaram a descoberta do Rádio, descrevendo as propriedades da radioatividade [7].

No ano de 1903, os Curie e Becquerel foram agraciados conjuntamente com o prêmio Nobel de física. Suas revelações abriram caminho para a física atômica e nuclear, que por sua vez, levou à descoberta das partículas elementares, os blocos de construção da matéria, bem como à da radiatividade artificial, descrita pela primeira vez em 1934 por

sua filha, Irène Curie, e seu marido, Frédéric Joliot. Nos anos seguintes, a radiatividade forneceria um tratamento para o câncer (na forma de radioterapia) [7].

Entre 1920 e 1940, foram feitos estudos que comprovaram que ao dividirmos a dose limite em várias frações de dose era muito mais eficiente que utilizar dose altas num único tratamento, pois proporcionavam uma qualidade de vida melhor ao paciente, além de refletir em sua taxa de sobrevivência [22].

O objetivo da radioterapia é erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células normais próximas ao tumor. A preservação das células sadias que envolvem o tumor é justamente para que possa ser feita a regeneração da área irradiada. A dose total pré-calculada de radiação determinada para o tratamento é fracionada em pequenas doses diárias, que baseia-se em fatores, como por exemplo, reoxigenação, redistribuição, recrutamento, repopulação e regeneração, os quais influenciam na radiosensibilidade celular e na recuperação do tecido sadio [7, 22].

A prescrição da dose e do fracionamento dependem de diversos fatores, como por exemplo, pode-se citar o tamanho do tumor, região anatômica, histologia, entre outros. O planejamento do tratamento deve levar em conta ainda a histologia, as vias de disseminação, os efeitos colaterais, a idade e estado geral do paciente, o estágio da doença, entre outros [7, 22].

### 2.1.1 Protocolo segundo o Centro Médico de Washington

A irradiação da dose única e elevada produz maiores lesões quando aplicada de uma única vez do que a mesma dose aplicada de forma fracionada. Neste último caso, a dose é dividida em frações que são aplicadas diariamente (fracionamento) de segunda a sexta-feira, de uma só vez (dose única) ou duas vezes ao dia (hiperfracionamento) [5]. Portanto, serão utilizados os casos de radioterapia de acordo com [16], que se baseiam no protocolo Centro Médico Universitário de Washington, que determina uma dose limite de aproximadamente  $61,2 \text{ Gy} + 5\%$ , fracionada em 3 casos de fracionamentos da dose de radioterapia, de acordo com os dias de tratamento (DOT):

- DOT = 1 dia (Caso 1):  
Dose de  $60 \text{ Gy}$  administrada em um único dia e  $4,2 \text{ Gy}$  de reforço administrada no dia seguinte.
- DOT = 5 dias (Caso 2):

5 frações de 12.2 *Gy* administrada diariamente durante cinco dias e 3.2 *Gy* administrado no sexto dia como reforço.

- DOT = 35 dias (Caso 3):

7 semanas de tratamento administrando 1.8 *Gy* durante todos os cinco dias de cada semana.

Os casos de fracionamento de radioterapia considera simulações prescrevendo dose únicas e diárias que respeitam a dose limite de no máximo 61,2 *Gy* + 5%, administradas durante todos os dias da semana, preservando o finais de semana para descanso. No dia posterior após o fim da terapia é aplicado ao paciente a dose de reforço nos casos em que o dia de tratamento é menor do que 15 dias. Para o caso 3 a dose de reforço é administrada durante a última semana de terapia, nunca excedendo o limite máximo de dose [16]. Também, é feito o estudo para o caso sem fracionamento da dose de radioterapia, ou seja, apenas com o crescimento do glioma no tempo.

## 2.2 Modelo contínuo para o crescimento do glioma em resposta à radioterapia

De forma breve, é apresentado o modelo contínuo, o qual consiste numa equação diferencial parcial de segunda ordem do tipo reativa difusiva, equação 2.1, proposto por [16] que tem como finalidade descrever os efeitos da radioterapia no crescimento do glioma. Este modelo foi resolvido numericamente pelo método de diferenças finitas por [15], onde o domínio temporal foi discretizado pelo método de Crank-Nicolson.

Não é objetivo do presente trabalho estudar este modelo e realizar simulações com o mesmo. Porém, como não foi possível obter os dados clínicos de pacientes diagnosticados com glioma serão utilizados os resultados numéricos deste modelo contínuo como dados simulados para a realização da análise via séries temporais. Por este motivo, a parte de formulação teórica para os dados simulados e para os casos de radioterapia estudados no presente trabalho são baseados em [15, 16].

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c - R(\alpha, d(x, t))c & \text{em } \Omega \\ c(x, 0) = c_0; \quad \hat{n} \cdot \nabla c = 0 & \text{em } \partial\Omega \end{cases} \quad (2.1)$$

onde:

- $\frac{\partial c(x, t)}{\partial t}$  é a taxa de concentração de células tumorais no ponto  $x$  do domínio  $\Omega$  (cérebro) e tempo  $t$ ,
- $D$  é o coeficiente de difusão (migração) que representa a mobilidade (velocidade) da célula em  $mm^2/dia$  pela lei de difusão de fick [23], descreve a invasão do tumor no tecido cerebral adjacente, assumindo um comportamento difusivo, ou seja, o fluxo de concentração ocorre do sentido de maior para o de menor concentração,
- $\rho$  é a taxa de proliferação em *unidades/dia* que descreve o crescimento da massa do tumor por uma lei exponencial ou de Gompertz [24],
- $d = d(x, t)$  representa a dose fracionada definida no espaço  $x$  e tempo  $t$ ,
- $c_0 = c(x, 0)$  é a condição inicial,
- $\vec{n} \cdot \nabla c = 0$  em  $\Omega$  é a condição no contorno  $\Omega$  com fluxo zero ( $\vec{n} \cdot \nabla c = 0$ ) impede que as células saiam do domínio  $\Omega$ .

O modelo contínuo proposto por [16], descrito através da equação diferencial parcial do tipo reativa difusiva 2.1, teve seu início na década de 90 com o trabalho de Murray, após conclusões de que os gliomas praticamente nunca fazem metástase para fora do cérebro e de que a proliferação do tumor assume a lei de crescimento exponencial ou de Gompertz [24].

O glioma sem tratamento é quantificado pelo modelo, equação 2.1, através dos parâmetros dominantes ( $D$  e  $\rho$ ). Estes parâmetros são simulados para cada paciente a partir de duas imagens de ressonância magnética.

Podendo assim, através do parâmetro  $R(\alpha, d(x, t))c$ , visto na equação 2.1, descrever a dinâmica do crescimento do glioma em resposta à radioterapia e verificar os efeitos causados por essa modalidade terapêutica. Este parâmetro faz uso do modelo linear quadrático, representado pela equação 2.2, que calcula os efeitos causados pelo fracionamento da dose utilizando dois parâmetros ajustáveis ( $\alpha$  e  $\beta$ ), amplamente utilizados na radioterapia. Os parâmetros ajustáveis ( $\alpha$  e  $\beta$ ) verificam a eficácia da radiação relacionando a probabilidade de sobrevivência das células ( $S(\alpha, d(x, t))$ ), descrito na equação 2.2, com a dose biológica efetiva (BED) [3].

$$S(\alpha, d(x, t)) = e^{-\alpha BED}, BED = N \left( d + \frac{d^2}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.2)$$

onde:

- $N$  é o número de frações da dose,
- $\alpha$  e  $\beta$  estão relacionados ao dano celular :um linear ( $\alpha$ ), relacionado ao dano causado pela quebra de fita simples do DNA e outro quadrático ( $\beta$ ), relacionado à quebra de fitas duplas do DNA,
- $\alpha/\beta$  representa a sensibilidade do tecido ao fracionamento da dose.

A dose biológica efetiva é um modelo eficiente para quantificação do efeito biológico no tratamento por radioterapia. Portanto, sua análise é uma importante ferramenta para a compreensão da sensibilidade do tecido normal e/ou sadio em resposta à modalidade terapêutica, o esquema de fracionamento da dose e auxílio no planejamento da terapia. Sendo assim, o termo que representa os efeitos da radioterapia é dado pela equação 2.3.

$$R(\alpha, d(x, t)) = \begin{cases} 0, & \text{para } t \notin \text{terapia} \\ 1 - S(\alpha, d(x, t)), & \text{para } t \in \text{terapia} \end{cases} \quad (2.3)$$

Portanto, com base na equação 2.3 verifica-se que o termo  $R(\alpha, d(x, t))$  será igual a zero quando não existir aplicação da terapia no paciente, pois não há probabilidade das células tumorais serem mortas, e  $1 - S(\alpha, d(x, t))$  quando existir aplicação da terapia no paciente, representando, então, o complementar da probabilidade de sobrevivência da célula não sobreviver.

## 2.3 Métodos de previsão

O principal objetivo da previsão nada mais é que realizar estimativas sobre eventos futuros com base em dados históricos de períodos passados e recentes. Sendo assim, com base na literatura acadêmica de economia existem diversos métodos de previsão. Estes métodos de previsão podem ser subdivididos em dois métodos: qualitativas e quantitativas. Podendo haver, também, a união dos dois métodos [25].

### 2.3.1 Métodos Qualitativos

Estes métodos são baseados em informações intuitivas, que podem ser opiniões, intenções e sentimentos de pessoas chaves e ponto de vista de especialistas, gerados por vários tipos de entrevistas. São utilizados quando não há dados numéricos que possam ser quantificados, isto é, quando não existem séries temporais. Os métodos mais comuns são [14, 26]:

- Técnica Delphi [14, 26],
- Análise de Cenários [14, 26],
- Júri Executivo [14, 26],
- Composição de Forças de Vendas e Pesquisa de Mercado [14, 26].

### 2.3.2 Métodos Quantitativos

Estes métodos são baseados na disponibilidade de dados históricos sobre o presente. De modo que essas informações possam ser quantificadas e assim, ser feita uma análise numérica de dados históricos através de séries temporais. Partindo do princípio que os comportamentos passados estarão presentes no futuro. Portanto, para realizar a aplicação de métodos de previsão quantitativos existem três condições fundamentais [14, 26]:

- Disponibilidade de informações históricas [14, 26];
- Possibilidade de explicação numéricas destas informações [14, 26];
- Hipótese de continuidade de padrões históricos [14, 26].

Para a utilização de métodos quantitativos de previsão, é fundamental a existência de dados históricos que possam ser analisados matematicamente [14, 26]. Os métodos quantitativos podem ser divididos em [14]:

- **Métodos Univariados:** a previsão é feita apenas com base em seus valores históricos (séries temporais), ou seja, os dados históricos são utilizados como base para a determinação de padrões que podem se repetir no futuro. Estes métodos subdividem em [26, 27]:

- i. Métodos Média Móvel [26, 27],
  - ii. Métodos Suavização Exponencial [28]:
    - Simple [28],
    - Holt [28],
    - Holt-Winters [28].
  - iii. Métodos Autoregressivos Integrados a Média Móvel ou simplesmente Métodos Arima (Metodologia Box-Jenkins) [26, 27].
- **Métodos Causais:** a previsão é feita através das séries temporais (dados históricos) relacionando a variável dependente com uma ou mais variáveis independentes. Estes métodos subdividem em [14, 29]:
- i. Regressão Linear Simples,
  - ii. Regressão Linear Múltipla,
  - iii. Regressão Dinâmica.

De modo que, verifica-se que os modelos univariados via séries temporais baseiam-se apenas nos dados históricos disponíveis e sustentam que os padrões passados irão se repetir no futuro para realizar previsões, enquanto os modelos causais via séries temporais relacionam os dados históricos com outras variáveis independentes [14]. Sendo assim, no presente trabalho serão aplicados modelos de previsão quantitativos com base nos dados simulados numericamente e quantificados, mas especificamente os métodos de suavização exponencial.

## 2.4 Séries Temporais

A metodologia de séries temporais surgiu da necessidade de aplicações de diversas áreas que realizavam coletas de dados e acompanhamento destes dados em sucessivos intervalos de tempo. Sendo assim, são encontrados na literatura diversas aplicações e contribuições para análise de séries temporais [30].

No ano de 1906, Harold Edwin Hurst, engenheiro civil, durante o período que trabalhava para o governo do Egito e realizava pesquisas sobre como prever a vazão do Rio

Niló desenvolveu um teste para séries temporais de longa duração baseado em correlações entre as flutuações do rio descrevendo-as em termos de uma lei de potência [31].

No ano de 1962, através das publicações de Graunt foi desenvolvido outro trabalho com séries temporais sobre a distribuição das idades de morte no século XVII em Londres [32]. No ano de 1983 Tufté trás outra abordagem com séries temporais que descreve informações dos movimentos dos planetas e do sol do século X. Entre 1749 a 1924, Wolfer demonstra a série do número médio anual de manchas solares e, também, a partir disso foram desenvolvidos diversos estudos da análise de séries temporais [33, 34].

Ao longo do tempo, tiveram outros desenvolvimentos técnicos na metodologia de séries temporais. No ano de 1980, Thiele contribuiu relacionando a formulação e análise de um método para uma série temporal constituído de uma soma de componentes da regressão, movimento Browniano, o qual recebeu o nome, filtro de Kalman, no ano de 1961 [34, 35].

Entretanto, o uso do filtro de Kalman ocorreu na década de 80. A partir disso, foram desenvolvidos inúmeras técnicas de aplicação, como por exemplo, tratamento de valores faltantes; no desenvolvimento de novos métodos para extração de sinal; para os métodos de suavização exponencial e ajuste sazonal; entre outros [30, 34].

No século XX foram desenvolvidos muitos avanços importantes na análise de séries temporais, os quais podem ser verificados na literatura, principalmente na área da previsão. Sendo assim, a partir do ano de 1920 a previsão deixou de ser calculada apenas ao redor da média, mas também, desenvolvendo cálculos de previsão sobre os valores passados da série temporal. O desenvolvimento neste campo iniciou-se no ano de 1927 com Yule ao aplicar um método linear aos dados de manchas solares, denominando-o de autoregressivo (AR) [30, 32, 34].

Uma série de temporal é um conjunto de observações correlacionadas obtidas em sucessivos intervalos de tempo. Entretanto, o parâmetro tempo pode ser substituído por qualquer outro parâmetro físico, como espaço, profundidade, por exemplo. Sendo assim, uma série temporal pode ser escrita como  $(C_k(t), e t \in T e k \in \mathbb{N})$ , em que  $C_k$  descreve as  $k$  variáveis de estudo,  $T$  o conjunto de instantes de tempo e  $\mathbb{N}$  o conjunto dos números naturais [14].

Uma série temporal  $C(t_1), \dots, C(t_N)$  observada nos instantes  $t_1, \dots, t_N$ , onde  $N$  é o número de observações da série, pode ser utilizada para [14]:

- Estudar o mecanismo gerador da série temporal [14];

- Dizer qual o comportamento está presente na série [14];
- Identificar as características que podem ser relevantes para o estudo da série temporal em questão [14];
- Obter os comportamentos presentes na série temporal (tendências, sazonalidade e ciclos) [14];
- Procurar comportamentos que se repetem nos dados [14];
- Utilizar um método matemático para fazer previsões dos valores futuros da série, sendo que as previsões podem ser a curto e longo prazo [14].

São vários os métodos de previsão que são passíveis de serem utilizados para prever a eficiência da terapia para o glioma, porém nesta dissertação será aplicado a metodologia Séries Temporais via método Suavização Exponencial, coletando dados armazenados ou observados em sucessivos incrementos de tempo [27]. Assim, no estudo de técnicas de previsão para concentrações de células cancerígenas, pode se definir temporal o histórico das concentrações de células cancerígenas do glioma ao longo do tempo.

A análise de Séries Temporais pode ser um modelo alternativo para simular o tratamento mais adequado ao paciente diante dos casos estudados de fracionamento da dose de radioterapia. Sendo assim, podem ser citados alguns artigos que utilizaram a abordagem via Séries Temporais para modelar fenômenos biológicos:

- "Simulating the time series of a selected gene expression profile in an agent-based tumor model"[17]  $\Rightarrow$  busca esclarecer o papel das condições ambientais na dinâmica a nível molecular e estudar seu impacto sobre os padrões de crescimento de tumores cerebrais macroscópicos, a série temporal da expressão gênica das células tumorais exibe uma mudança repentina no comportamento durante a invasão do tumor em uma região de abundante nutriente, mostrando uma correlação entre a expressão gênica e o diâmetro do tumor, são discutidas as implicações potenciais dos resultados deste modelo para a pesquisa experimental e clínica do câncer;
- "Estimation of cancer deaths in Korea for the upcoming years"[18]  $\Rightarrow$  utiliza as séries temporais para estimar o número e as tendências das mortes por câncer na Coreia;
- "The international performance of healthcare systems in population health: Capabilities of pooled cross-sectional time series methods"[19]  $\Rightarrow$  descreve a capacidade

da metodologia de séries temporais em dados agrupados para a comparação internacional do desempenho do sistema de saúde da população;

- "Forecasting age-related changes in breast cancer mortality among white and black US women: A functional data approach"[20]  $\Rightarrow$  aplica modelos de séries temporais funcionais em taxas de mortalidade por câncer de mama e por idade para cada grupo de mulheres, este artigo realiza previsões para a mortalidade usando os modelos de suavização exponencial via estado de espaço com amortecimento;
- "Prediction of recurrence in patients with cervical cancer using MARS"[21]  $\Rightarrow$  as séries temporais são empregadas para prever a recorrência em pacientes com câncer do colo de útero em uma análise de sobrevivência.

### 2.4.1 Métodos de Suavização Exponencial

No ano de 1944, durante a Segunda Guerra Mundial foi criada por Robert G. Brown uma método simples, eficiente e razoavelmente preciso para tratar as causas de flutuações e realizar previsões a partir do padrão básico identificado na série temporal. Este método foi denominado suavização exponencial simples e utilizado em dados contínuos. A princípio, a idéia era desenvolver um método para o controle de disparos de mísseis de submarino, e posteriormente no início da década de 50, foi aplicada a previsão de inventário da marinha americana. Até hoje, o método de suavização exponencial simples é utilizado em equipamentos de controle de disparos [34].

Com a evolução dos estudos na área de séries temporais e com a chegada do computador no ano de 1950, houve uma popularidade nos métodos de previsão [34]. Brown trabalhou em prol do desenvolvimento da metodologia de suavização exponencial e publicou dois importantes livros da época, o "Statistical Forecasting for Inventory Control" no ano de 1959 e o "Smoothing, Forecasting and Prediction of Discrete Time Series" no ano de 1963 [14, 32].

Charles C. Holt apoiado pelo "Office of Naval Research" desenvolvia métodos de suavização exponencial para tratar séries com tendências e sazonalidades em paralelo aos trabalhos de Brown [34]. O método desenvolvido por Holt apenas atingiu ampla divulgação a partir do trabalho de Winters no ano de 1960, que testou os métodos de Holt com dados empíricos [34], considerando a sazonalidade nos dados, além da tendência. Desde então, o método ficou conhecido como método de Holt-Winters [32]. Sendo, até hoje, utilizado largamente tanto no meio acadêmico, como no mundo empresarial, tornando-se

uma importante ferramenta de previsão. Os três métodos citados acima são considerados a base da suavização exponencial, que teve e têm avanços até os dias atuais [14].

No ano de 1969, Pegels [36] atribuiu aos modelos de suavização exponencial a tendência multiplicativa e classificou em nove estes modelos, de acordo com a tendência (aditiva ou multiplicativa) e com a sazonalidade (aditiva ou multiplicativa). Os modelos com tendência aditiva amortecida ( $A_d$ ) foram introduzidos por Gardner e McKenzie, no ano de 1985 [37]. Assim, [37] classificou os modelos de suavização exponencial quanto à tendência e a sazonalidade [38].

No ano de 2003, Taylor modificou o trabalho de modo a considerar os modelos com tendência multiplicativa amortecida ( $M_d$ ), determinando a mais recente classificação dos quinze modelos de suavização existentes. Todos esses métodos foram classificados de acordo com a taxonomia dos métodos de suavização exponencial, apresentado na tabela 2.1, o qual cada modelo apresenta uma componente tendência e uma componente sazonalidade [37, 38, 39, 40].

Tabela 2.1: Classificação dos Métodos de Suavização Exponencial

Tendência	Sazonalidade		
—	Nenhuma (N)	Aditiva (A)	Multiplicativa (M)
Nenhuma (N)	N, N	N, A	N, M
Aditiva (A)	A, N	A, A	A, M
Aditiva Amortecida ( $A_d$ )	$A_d, N$	$A_d, A$	$A_d, M$
Multiplicativa (M)	M, N	M, A	M, M
Multiplicativa Amortecida ( $M_d$ )	$M_d, N$	$M_d, A$	$M_d, M$

A interpretação dos métodos de previsão, com base na Tabela 2.1 (Fonte: Adaptado de [40]), deve ser realizada da seguinte forma: a primeira letra equivale ao erro, não apresentado na tabela, mas refere-se ao erro aditivo quando encontra-se A e M ao erro multiplicativo. A segunda letra representa a tendência enquanto que a terceira representa a sazonalidade. Através dos quinze métodos que apresentam uma componente de tendência e uma de sazonalidade pode-se determinar trinta métodos de suavização exponencial atribuindo a estes métodos a componente de erro (aditiva ou multiplicativa). Por exemplo, a célula (N, N) descreve o método de suavização exponencial simples, a célula (A, N) descreve o método linear de Holt. O método aditivo de Holt-Winters Aditivo representado pela célula (A, A), enquanto o método multiplicativo é representado por (A, M) e assim segue a construção dos métodos. As demais células correspondem aos métodos de utilização menos frequentes, porém análogos [40, 37, 39].

A aplicação dos métodos de solução para previsão das séries temporais são adequados

para prever quantitativamente uma variável e medir a qualidade dessa previsão, os quais tem sido um diferencial cada vez mais empregados para antecipar cenários futuros [38].

Os casos de terapia em estudo incide fundamentalmente num problema de planejamento do tratamento adequado para o paciente, de forma individualizada, que envolve decisões de curto prazo, baseados em dados simulados numericamente e quantificados, por isso foi dado um maior ênfase aos métodos quantitativos de previsão, mas especificamente os métodos de suavização exponencial, que melhor se adequam ao caso em estudo.

Os dados simulados para geração da análise via séries temporais em estudo compreendem dados com horizontes temporais diários e apresentam apenas observações das concentrações de células tumorais ( $c_t$ ) em resposta à radioterapia para cada posição ( $x$ ) do glioma na região do cérebro, que permite desenvolver um modelo apoiado nos métodos de suavização exponencial com facilidade de manusear e com uma precisão elevada de dados ajustados.

Os modelos de suavização exponencial em estudo no presente trabalho, são modelos que nos fornecem previsões sem erros significativos, para horizontes de previsões curtos, cumprindo os objetivos quanto ao modelo a ser desenvolvido [14, 26]. Estes métodos modelam os dados simulados de acordo com as componentes existentes nas séries temporais estudadas. Portanto, é feito um estudo dos tipos de componentes de uma série temporal (nível, tendência, sazonalidade e ciclo) e dos quatro principais métodos de suavização exponencial que modelam todas essas componentes.

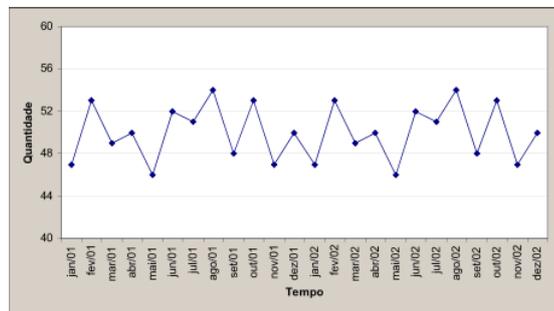
Os métodos de suavização exponencial partem de uma equação de médias móveis, ponderadas exponencialmente, com o objetivo de produzir ajustes nas variações aleatórias dos dados das séries temporais em estudo e são selecionados de acordo com as componentes presentes nas séries temporais a serem analisadas. No qual aplicam um grupo de pesos desiguais aos valores passados da série temporal [41], onde tais pesos decaem de forma exponencial da mais recente a mais distante observação [14, 26]. Estes métodos para realizar previsões utilizam apenas as observações da própria série temporal sem depender de nenhuma variável independente e são reconhecidos como uma das ferramentas mais empregadas na previsão à curto prazo de séries temporais [14, 26, 38].

### 2.4.2 Componentes da Série Temporal

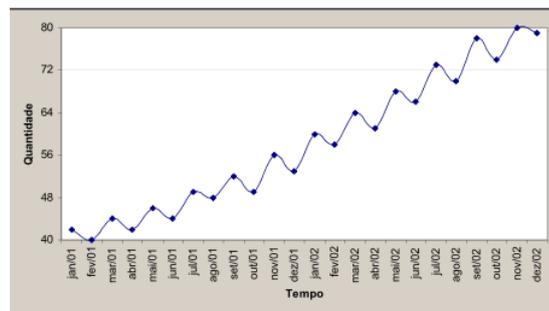
Através da análise gráfica das séries temporais é possível identificar quais componentes estão presentes nas mesmas. Após isso, aplica-se o método de suavização exponencial que

seja mais adequado às séries temporais [14, 42]. Estas componentes podem ser [26, 43]:

- **Nível:** é a média da série temporal observado no período de tempo  $t$  [14, 42].
- **Tendência:** é uma evolução dominante, regular e contínua de longo prazo que pode ser crescente, decrescente ou constante. Este comportamento representa o rumo que a série vai seguir no decorrer do tempo, isto é, a direção da série temporal. Nos casos mais comuns trabalha-se com a tendência constante, linear e quadrática [14, 42]. Como por exemplo, podem ser vistas na figura 2.1: (a) e (b), o nível e a tendência presente numa série temporal.



(a) Fonte: [42]

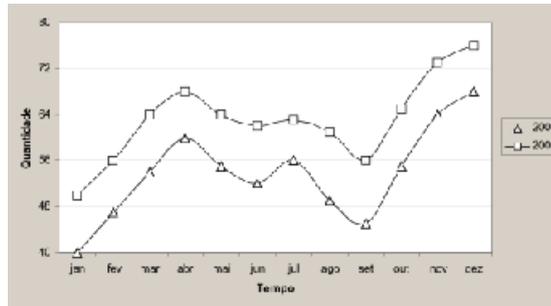


(b) Fonte: [42]

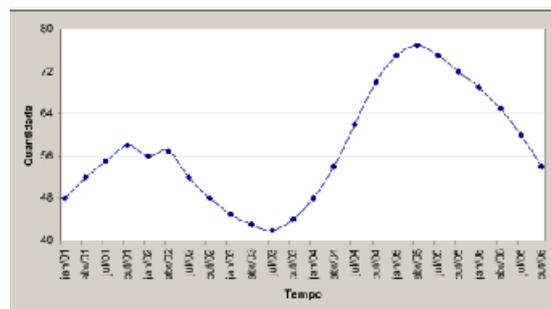
Figura 2.1: Nível e Tendência da Série Temporal.

- **Sazonalidade:** são oscilações nas séries temporais que se repetem sempre no mesmo período de tempo (dias, semanas, meses ou estações) [42, 43], ou seja, são movimentos repetitivos de um determinado padrão que ocorre nas séries temporais em anos sucessivos. Como por exemplo, pode-se afirmar que, no Brasil, em média as temperaturas no verão são mais altas do que no inverno em qualquer ano. Logo, as vendas de sorvetes são menores no inverno do que no verão para todos os anos [34].

- **Cíclicos:** são oscilações periódicas nas séries temporais que ocorrem em diferentes períodos de tempo (superiores a um ano) e que não podem ser previstas [26, 42]. Como por exemplo, podem ser vistas na figura 2.2: (a) e (b), a sazonalidade e o cíclico presente numa série temporal.



(a) Fonte: [42]



(b) Fonte: [42]

Figura 2.2: Sazonalidade e Cíclico da Série Temporal.

Existem diversas combinações para as quatro componentes descritas que terão como resultado um padrão de série temporal que possa ser identificado e previsto através da análise de séries temporais. Após remover as componentes de tendência, sazonalidade e cíclicos da série temporal o que resta é denominado componente residual, o qual representa fatores aleatórios que possuem como característica um processo estocástico, mas especificamente ruído branco ( $a_t$ ). O ruído branco ( $a_t$ ) é caracterizado por uma sequência  $\varepsilon_t$  que apresente média zero, variância constante e não correlação serial para cada valor da série temporal [42, 44, 45].

### 2.4.3 Método de Suavização Simples (N, N)

O método de suavização exponencial simples, também conhecido como método de célula (N, N), é usado para quando a série temporal não tem sazonalidade ou tendência [46]. Sua equação é dada pelas equações 2.4 e 2.5 [40, 37, 47].

$$l_t = \alpha' c_t + (1 - \alpha') l_{t-1} \quad (2.4)$$

$$P_{t+k} = l_t \quad (2.5)$$

onde  $l_t$  representa a estimativa da série no momento  $t$ ,  $\alpha'$  constante de suavização do nível,  $c_t$  representa o valor da variável  $c$ , ou seja, o valor da concentração da célula tumoral no momento  $t$  e  $P_{t+k}$  representa a previsão da variável  $c$  feita no período  $t$  para  $k$  períodos à frente [14].

### 2.4.4 Método de Holt (A, N)

O método de Holt, conhecido como método de célula (A, N), é usado em séries temporais que apresentam tendência aditiva (linear) e sem sazonalidade [26]. Este método realiza previsões para suavização exponencial do nível da série e para suavização exponencial da tendência [25, 14]. O método é descrito por três equações, 2.6 a 2.8, e dois parâmetros de suavização ( $\alpha'$  e  $\beta'$ ) [40, 37, 47]. Considera-se ( $\alpha' \beta' = \beta^{*}$ ), pois de acordo com os trabalhos [40, 47, 39] essa mudança não altera os métodos e permite encontrar limites para os parâmetros de suavização, garantindo a estabilidade dos métodos.

$$l_t = \alpha' c_t + (1 - \alpha')(l_{t-1} + b_{t-1}) \quad (2.6)$$

$$b_t = \beta^{*}(l_t - l_{t-1}) + (1 - \beta^{*})b_{t-1} \quad (2.7)$$

$$P_{t+k} = l_t + kb_t \quad (2.8)$$

A equação 2.6 realiza a estimativa do nível da série  $l_t$  diretamente pela tendência verificada no período anterior  $b_{t-1}$ , através de sua soma ao último valor suavizado  $l_{t-1}$ . A equação 2.7 atualiza a tendência da série, que é expressa pela diferença entre os dois últimos valores suavizados. A equação 2.8 fornecerá as previsões dos dois termos  $l_t$  e  $b_t$  feita no período  $t$ , para  $k$  períodos à frente, calculados pelas equações 2.6 e 2.7 [14, 44, 46].

### 2.4.5 Método de Holt-Winters (A, M) e (A, A)

Estes métodos decompõem e modelam a série temporal nas componentes nível, tendência e sazonalidade e possuem aplicabilidade para a previsão de dados simulados em séries temporais que possuem um padrão de comportamento mais complexo. Os métodos de Holt-Winters dividem-se em dois grupos: aditivo e multiplicativo [30, 43].

No método aditivo, a amplitude da variação sazonal é constante ao longo do tempo, ou seja, a diferença entre o maior e menor valor de demanda dentro das estações permanece relativamente constante no tempo. No método multiplicativo, a amplitude da variação sazonal aumenta ou diminui como função do tempo [46]. O método multiplicativo de Winters é utilizado na modelagem de dados sazonais onde a amplitude do ciclo sazonal varia com o passar do tempo [26, 46]. As equações do método de célula (A, M) são descritas pelas equações 2.9 a 2.12 [40, 47].

$$l_t = \alpha' \frac{c_t}{s_{t-m}} + (1 - \alpha')(l_{t-1} + b_{t-1}) \quad (2.9)$$

$$b_t = \beta^*(l_t - l_{t-1}) + (1 - \beta^*)b_{t-1} \quad (2.10)$$

$$s_t = \gamma \frac{c_t}{l_t} + (1 - \gamma)s_{t-m} \quad (2.11)$$

$$P_{t+k} = (l_t + kb_t)s_{t-m+k} \quad (2.12)$$

Nas equações 2.9 a 2.12  $s_t$  representa a estimativa da sazonalidade da série no momento  $t$ ,  $m$  é o número de subperíodos do ano (por exemplo,  $m$  é igual a 12 quando se tem dados

mensais e sazonalidade anual). Os demais termos são aqueles definidos nas equações 2.6, 2.7 e 2.8 para o método de Holt [14, 44, 46].

Neste método, além de calcular o nível, a tendência nas equações 2.9 e 2.10 da série temporal, calcula-se valor da sazonalidade da série  $s_t$  através da equação 2.11, representando sua influência na previsão 2.12. A equação 2.9 difere da equação que trata do nível da série no método de Holt, já que o primeiro termo é dividido por um componente sazonal, eliminando assim a flutuação sazonal de  $c_t$ . A equação 2.10 é exatamente igual à equação da tendência no método de Holt. Já a equação 2.11, faz um ajuste sazonal nas observações  $c_t$  [26, 46].

O método aditivo de Winters é utilizado na modelagem de dados sazonais onde a amplitude do ciclo sazonal permanece constante com o passar do tempo. As equações do método de célula (A, A) são descritas pelas equações 2.13 a 2.16 [40, 47].

$$l_t = \alpha'(c_t - s_{t-m}) + (1 - \alpha')(l_{t-1} + b_{t-1}) \quad (2.13)$$

$$b_t = \beta'(l_t - l_{t-1}) + (1 - \beta')b_{t-1} \quad (2.14)$$

$$s_t = \gamma(c_t - l_t) + (1 - \gamma)s_{t-m} \quad (2.15)$$

$$P_{t+k} = l_t + b_t k + s_{t-m+k} \quad (2.16)$$

Nas equações 2.13 a 2.16 todos os termos utilizados já foram anteriormente definidos. Pode-se observar que a equação 2.14 é idêntica a equação 2.10. Nas demais equações, a única diferença é que o componente sazonal está efetuando operações de soma e subtração, ao invés de multiplicar e dividir [14, 44, 46].

## 2.5 Avaliação dos métodos (A, A, N) e (M, A, N)

Um método de previsão via Séries Temporais precisa ser testado para avaliar sua eficiência [41, 46]. Podem serem utilizadas inúmeras maneiras de se fazer medição da

acurácia do método. Entretanto, no presente trabalho será feito uma análise da autocorrelação (ACF) dos resíduos e uma verificação através do Akaike Information Criterion (AIC) para escolher o melhor método, dentre os métodos (A, A, N) e (M, A, N) e, assim determinar se esses métodos pré-escolhidos, de acordo com as componentes presentes nas séries temporais analisadas, se ajustam de forma satisfatória.

### 2.5.1 Autocorrelação (ACF) dos resíduos

A autocorrelação é usada para descrever a correlação entre dois valores da mesma série temporal, em diferentes períodos de tempo. Assim, um coeficiente de autocorrelação  $\rho_1$  mede a correlação entre dois valores adjacentes na série, neste caso, é dita autocorrelação de *lag* (ou defasagem) 1. De maneira genérica, o coeficiente de autocorrelação  $\rho'_k$  mede a correlação entre observações  $k$  períodos de tempo, ou seja, uma autocorrelação de lag  $k$ . A autocorrelação  $\rho'_k$  dos resíduos pode ser descrito através da equação 2.17 [14, 44, 46].

$$\rho'_k = \frac{Cov[e_t, e_{t+k}]}{\sqrt{var(e_t) \cdot var(e_{t-k})}} = \frac{E[(e_t - \bar{e})(e_{t-k} - \bar{e})]}{\sqrt{E[(e_t - \bar{e})^2]E[e_{t-k} - \bar{e}]^2}} \quad (2.17)$$

Na equação 2.17,  $\rho'_k$  é o coeficiente de autocorrelação,  $k$  são os períodos de tempo,  $\bar{e}$  é a média da série temporal dos resíduos em  $N$  observações. De modo que, o resíduo, dado pela equação 2.18, é a diferença entre o valor real da série temporal e seu valor previsto e quanto menor for este erro de previsão mais próximos as previsões estarão dos dados originais [44, 46].

$$e_t = (c_t - \tilde{c}_{t-1}) \quad (2.18)$$

Na equação 2.18,  $e_t$  significa o erro,  $c_t$  é o valor real e o  $\tilde{c}_{t-1}$  é o valor previsto.

Contudo, é necessário que a série temporal apresente pelo menos 50 observações da variável  $e$  para termos uma boa estimativa do coeficiente de autocorrelação dos resíduos. Nesta análise o número de autocorrelações de lags diferentes deve ser de  $N/4$ , onde  $N$  é o número total de observações na série temporal [44, 46]. A solução da equação 2.17 é obtida com o auxílio do Software Minitab 16<sup>TM</sup> [48].

### 2.5.2 Akaike Information Criterion (AIC)

De acordo com [40, 37, 47, 39] este método de avaliação e escolha permite apontar, dentre os modelos descritos, aquele que melhor se ajusta à série de dados simulados analisadas. O critério AIC é baseado na função de verossimilhança e será a segunda avaliação feita nos métodos propostos no presente trabalho buscando determinar a probabilidade de se obter os dados de interesse com o método em análise. O cálculo geral do AIC é descrito pela equação 2.19.

$$AIC = L^*(\theta, x_0) + 2p \quad (2.19)$$

Na equação 2.19,  $p$  é o número de parâmetros estimados do método,  $L^*$  é a verossimilhança,  $\theta = (\alpha' + \beta^{*'})$  são os parâmetros de suavização exponencial estimados, onde  $\beta^{*'} = \alpha' \cdot \beta'$  e o vetor de estado inicial  $x_0 = (l_0, b_0)$  representa a previsão inicial para os métodos de suavização exponencial. O AIC, descrito pela equação 2.19, é um critério de seleção para os métodos com erro aditivo e com erro multiplicativo, no qual será escolhido aquele que minimize-o. A solução da equação 2.19 é obtida com o auxílio da planilha eletrônica do Software NNQ-Estatística© [49].

## 2.6 MAPE para os Métodos (A, A, N) e (M, A, N)

No presente trabalho é utilizado o Mean Absolute Percentual Error (MAPE) para calcular o erro dos ajustes das concentrações de células tumorais em resposta à radioterapia, com a finalidade de acompanhar o método e verificar se os ajustes estão o mais próximo possível dos dados simulados [40, 37, 44]. Obtém-se o MAPE através da equação 2.20.

$$MAPE = \frac{\sum_{t=1}^n \frac{|R_t - P_t|}{R_t}}{N} \quad (2.20)$$

Na equação 2.20,  $R_t$  representa os valores reais da série temporal num período  $t$ ,  $P_t$  representa os valores previstos para a série temporal num período  $t$  e  $N$  representa o número de dados da série temporal. Através da equação 2.20 percebe-se que quanto menores os valores do MAPE, maior a capacidade de precisão do método utilizado [44].

# Capítulo 3

## Metodologia

No presente capítulo apresenta-se a análise dos dados simulados das concentração de células tumorais em resposta à radioterapia. Mas antes, na Seção 3.1, é descrito como estes dados foram simulados através da equação 2.1, de forma concisa. Entretanto, isso não será feito no presente trabalho, e sim, a modelagem da solução de concentração de células tumorais versus o tempo para o caso unidimensional em funções de séries temporais, apresentado a partir da Seção 3.2.

### 3.1 Obtenção dos dados simulados

Para a utilização dos métodos de previsão por séries temporais que determinam a taxa do crescimento de glioma em resposta à radioterapia é essencial a existência de dados históricos dos pacientes que possam ser analisados matematicamente. Infelizmente, não foi possível obter estes dados, pois essas informações não estão disponíveis na literatura. A falta destes dados torna difícil haver trabalhos por séries temporais para modelagem da taxa de crescimento do glioma em resposta à terapia.

Portanto, como não foi possível obter estes dados, foram utilizados os resultados das simulações feitas através da equação parcial reativa do tipo difusiva, equação 2.1, que calcula a taxa do crescimento de células tumorais em resposta à radioterapia. Sendo assim, os dados simulados necessários para a realização do método proposto via séries temporais são baseados no artigo [15], que foi desenvolvido no Laboratório do Curso Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia (MCCT-UFF/RJ). Este artigo desenvolveu códigos computacionais no ambiente Matlab® (Rversão2012a) [50] para realizar as simulações computacionais e os experimentos numéricos para equação 2.1 não adimensionalizada com base nos casos do crescimento de glioma em resposta à radioterapia de [16]. Por

este motivo, considerou os seguintes valores para os parâmetros:  $D = 0.0039 \text{ mm}/\text{dia}$ ,  $\rho = 0.0264/\text{dia}$ ,  $\alpha = 0.0036$ ,  $\alpha/\beta = 10$  e  $L = 200 \text{ mm}$  extraídos de [16] nas equações 2.1 e 2.4.

A partir disso, é obtido uma solução de concentração de células tumorais em função do tempo para quatro casos de terapia que serão modelados via séries temporais com a finalidade de realizar ajustes da taxa do crescimento de células tumorais por meio de um modelo de previsão. Serão analisados as simulações feitas para 3 casos de fracionamentos da dose limite de radioterapia para o tratamento do glioma baseados em protocolos reais do Centro Médico da Universidade de Washington descritos em [16]. Por este motivo, a dose limite considerada para o presente trabalho será  $61.2 \text{ Gy} + 5\%$  no máximo. Mas também, será feita a análise do caso sem terapia. Estes casos de terapia foram descritos no Capítulo 2.

A equação 2.1 foi escrita em sua forma adimensional, com a finalidade de torná-la mais simples e diminuir o número de parâmetros. Para isso, foi feita a introdução das variáveis adimensionais  $\bar{x} = x/L$ ,  $\bar{t} = t\rho$  e  $\bar{c} = (cL^3)/c_0$  na equação 2.1. De modo que,  $\bar{x} \in [0, 1]$ , o domínio temporal  $t \in [0, t_f]$  foi transformado em  $\bar{t} \in [0, \rho t_f]$  e cada termo da equação 2.1 é transformada, de acordo com as equações 3.1 e 3.2.

$$\text{Termo temporal} \quad \frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial c}{\partial \bar{t}} \frac{\partial \bar{t}}{\partial t} = \rho \frac{\partial c}{\partial \bar{t}} = \frac{\rho c_0}{L^3} \frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}}, \quad (3.1)$$

$$\text{Termo difusivo} \quad \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \frac{\partial \bar{x}}{\partial x} = \frac{1}{L} \frac{\partial c}{\partial \bar{x}} \quad \text{e} \quad \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 c}{\partial \bar{x}^2} = \frac{c_0}{L^5} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} \quad (3.2)$$

Assim, a equação 2.1, pode ser escrita como visto na equação 3.3.

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{D}{\rho L^2} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} + (1 - R(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})))\bar{c}. \quad (3.3)$$

Portanto, o modelo adimensional de [16] pode ser escrito na forma da equação 3.4.

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = D^* \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} - R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))\bar{c}, \quad (3.4)$$

onde 3.5 representa a expressão para o termo  $R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))$  que descreve a dinâmica do crescimento do glioma em resposta à radioterapia e verifica os efeitos causados por essa modalidade terapêutica.

$$R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) = \begin{cases} -1, & \text{para } \bar{t} \notin \text{terapia} , \\ -1 + \frac{1 - S(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t}))}{\rho}, & \text{para } \bar{t} \in \text{terapia} , \end{cases} \quad (3.5)$$

com  $D^* = \frac{D}{\rho L^2}$ .

A condição inicial do modelo de [16] foi assumida de forma a existir uma concentração inicial de células tumorais, dada da pela equação 3.6:

$$\bar{c}(\bar{x}, 0) = L^3 e^{-100\bar{x}^2} \quad (3.6)$$

e a condição de contorno de forma a não haver fluxo de células para fora do cérebro (metástase) dada pela equação 3.7:

$$\vec{n} \cdot \nabla \bar{c} = 0 \quad (3.7)$$

O problema adimensional foi resolvido utilizando o método implícito de Crank-Nicolson com o propósito dos dados simulados tenham maior grau de precisão. O domínio espacial é discretizado em  $M$  seções ( $\Delta\bar{x} = \frac{\bar{x}_{final} - \bar{x}_{inicial}}{M}$ ) e o temporal em  $K$  intervalos ( $\Delta\bar{t} = \frac{\bar{t}_{final} - \bar{t}_{inicial}}{K}$ ). Essa discretização gera uma malha com um número finito de pontos discretos (nós). As derivadas espaciais e temporais são aproximadas com as fórmulas de diferenças finitas, descrito nas equações 3.8 a 3.11.

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \frac{\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k}{\Delta \bar{t}} \quad (\text{avançada no tempo}), \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{x}^2} = \frac{\bar{C}_{i+1} - 2\bar{C}_i + \bar{C}_{i-1}}{\Delta \bar{x}^2} \quad (\text{centrada de 2ª ordem}), \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} = \frac{-3\bar{C}_1 + 4\bar{C}_2 - \bar{C}_3}{2\Delta \bar{x}} \quad \text{em } \bar{x} = 0 \quad (\text{avançada de } 2^{\text{a}} \text{ ordem}), \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{x}} = \frac{3\bar{C}_{M+1} - 4\bar{C}_M + \bar{C}_{M-1}}{2\Delta \bar{x}} \quad \text{em } \bar{x} = 1 \quad (\text{retrasada de } 2^{\text{a}} \text{ ordem}). \quad (3.11)$$

No método de Crank-Nicolson as aproximações das derivadas espaciais são dadas pela média das fórmulas (3.8) a (3.11) de diferenças finitas no passo de tempo “ $k + 1$ ” e “ $k$ ”, resultando em soluções de segunda ordem de precisão no espaço e tempo. O problema adimensional discretizado para o método Crank-Nicolson pode ser escrito numa forma compacta, de acordo com as equações 3.12 e 3.13.

- EDP adimensional

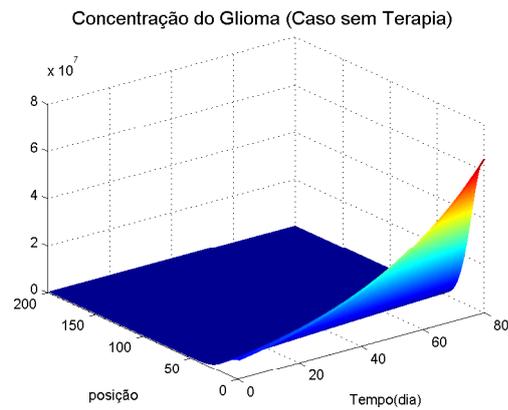
$$\begin{aligned} \frac{\bar{C}_i^{k+1} - \bar{C}_i^k}{\Delta \bar{t}} &= \frac{D^*}{\Delta \bar{x}^2} \left[ \xi \delta^2 \bar{C}_i^{k+1} + (1 - \xi) \delta^2 \bar{C}_i^k \right] - \xi R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) \bar{C}_i^{k+1} \\ &\quad - (1 - \xi) R^*(\alpha, d(\bar{x}, \bar{t})) \bar{C}_i^k, \end{aligned} \quad (3.12)$$

- Condição de contorno

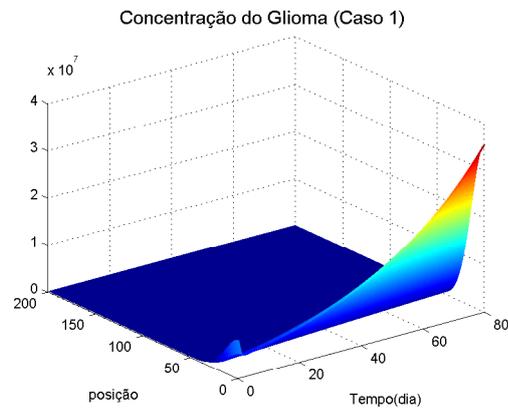
$$\frac{1}{2\Delta \bar{x}} \left[ \xi \delta \bar{C}_i^{k+1} + (1 - \xi) \delta \bar{C}_i^k \right] = 0, \quad (3.13)$$

onde  $\delta^2 \bar{C}_i = \bar{C}_{i+1} - 2\bar{C}_i + \bar{C}_{i-1}$ ;  $\delta \bar{C}_i = -3\bar{C}_i + 4\bar{C}_{i+1} - \bar{C}_{i+2}$  para aproximação adiantada ( $\bar{x} = 0$ ) e  $\delta \bar{C}_i = 3\bar{C}_i - 4\bar{C}_{i-1} + \bar{C}_{i-2}$  para aproximação atrasada ( $\bar{x} = 1$ ). O parâmetro  $\xi = 1/2$  corresponde ao método de Crank-Nicolson.

As equações 3.12 e 3.13 representam um sistema linear  $AX^{k+1} = b^k$ , onde a matriz  $A$  é tridiagonal,  $X$  o vetor solução no passo de tempo  $k + 1$  e  $b$  um vetor dependente da solução no passo de tempo  $k$  e da condição de contorno. Este sistema é resolvido para obter a solução numérica do problema gerando uma matriz que contém as concentrações tumorais dentro de um intervalo de 80 dias, o qual estão restringidos a um domínio espacial unidimensional  $x \in [0, L]$ , onde  $L$  é o comprimento do cérebro. Portanto, essa solução numérica será analisada no presente trabalho em função de séries temporais.



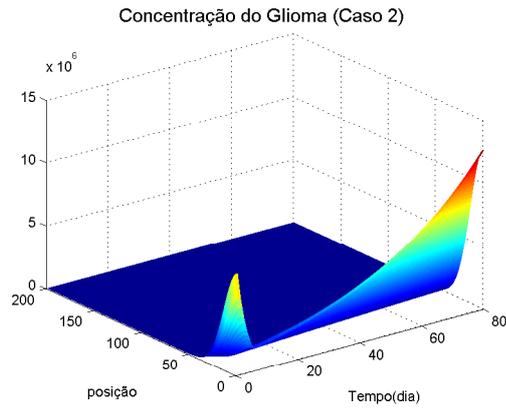
(a) Caso sem Terapia (Fonte: Próprio Autor).



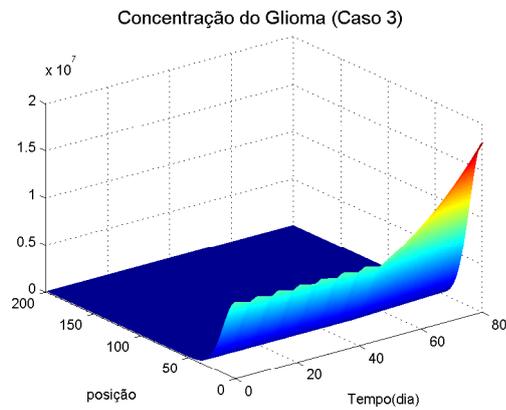
(b) Caso 1: DOT = 1 dia de tratamento (Fonte: Próprio Autor).

Figura 3.1: Concentração de células tumorais (Caso sem Terapia e Caso 1).

A figura 3.1 apresenta as concentrações de células tumorais de todas posições  $x$  do glioma dentro de um domínio espacial unidimensional  $x \in [0, L]$  observados ao longo de 80 dias para o Caso sem Terapia e para o Caso 1.



(a) Caso 2: DOT = 5 dias de tratamento  
(Fonte: Próprio Autor).



(b) Caso 3: DOT = 35 dias de tratamento  
(Fonte: Próprio Autor).

Figura 3.2: Concentração de células tumorais (Caso 2 e Caso 3).

A figura 3.2 apresenta as concentrações de células tumorais de todas posições  $x$  do glioma dentro de um domínio espacial unidimensional  $x \in [0, L]$  ao longo de 80 dias para o Caso 2 e para o Caso 3.

Os resultados numéricos da simulação obtida através do modelo contínuo, observadas nas figuras 3.1 e 3.2, são baseadas em dados reais do Centro Médico da Universidade de Washington descritos em [16] e serão utilizadas como dados simulados de entrada para a realização da análise por séries temporais.

### 3.1.1 Cálculo do raio do glioma

Os gliomas possuem um formato bem semelhante ao formato de uma esfera, sendo que o estudo do crescimento de células tumorais é baseado em imagens de ressonâncias magnéticas. No qual essas imagens são verificadas pelo raio do tumor. Logo, é feito um gráfico (raio versus tempo) para facilitar a observação da evolução do glioma e comparar os casos de fracionamentos da dose de radioterapia a partir dos ajustes obtidos para as concentrações de células tumorais em resposta à radioterapia. Através do raio do tumor, poderá ser obtido qual caso de terapia (esquema de fracionamento da dose de radioterapia) é mais eficiente para reduzir o tamanho do tumor.

O gráfico do raio do glioma é feito no intervalo de 80 dias, com a contabilização dos ajustes para as concentrações de células do glioma considerando uma margem detectável do tumor de  $c(x, t) \geq 0.6126 c_0$  (61.26 % da concentração inicial) restringido a um domínio espacial unidimensional  $x \in [0, L]$ , onde  $x$  é a posição do glioma na região do cérebro. Portanto, para o cálculo do raio do glioma segue-se as restrições da equação 3.14:

$$raio(r) = \begin{cases} 0 & \text{se } \frac{c(x, t)}{c_0} < 61,26\% \\ x & \text{se } \frac{c(x, t)}{c_0} \geq 61,26\% \end{cases} \quad (3.14)$$

onde  $c(x, t)$  corresponde ao ajuste para a concentração de células do glioma e  $c_0$  refere-se ao ajuste da concentração inicial do mesmo. As restrições da equação 3.14 são feitas com o auxílio do Software Matlab® (Rversão2012a) [50].

## 3.2 Análise do perfil dos dados simulados

É fundamental a identificação das componentes presentes nos dados simulados para que se possa determinar qual dos métodos de suavização exponencial descritos no presente trabalho é mais apropriado para realizar a modelagem por séries temporais. Por este motivo, os dados simulados são analisados graficamente e numericamente para obtenção de suas componentes.

### 3.2.1 Análise gráfica dos dados simulados

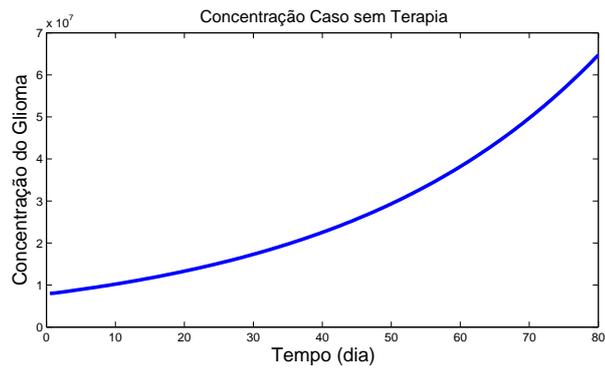
A análise gráfica permite visualizar mais facilmente as componentes ou variações existentes nos dados simulados que não sejam imediatamente observadas e perceptíveis numericamente. Por este motivo, são analisados graficamente cada caso de terapia, que contém dados simulados de concentrações de células tumorais ( $c_t$ ) em resposta ao efeito de cada esquema de fracionamento da dose de radioterapia para cada posição ( $x$ ) do glioma na região do cérebro observados durante 80 dias, descritos na tabela 3.1, de um único paciente.

Tabela 3.1: Casos de Terapia (Fonte: Próprio Autor).

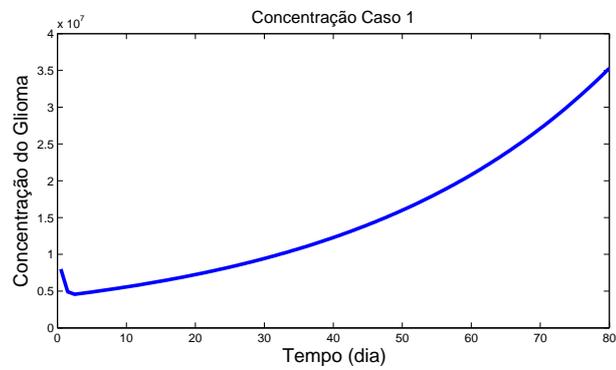
Casos de Terapia	Dias	Nº de Frações	Valor da fração (Gy)	Reforço (Gy)
Caso 1	1	1	60	4,2
Caso 2	5	5	12,2	3,2
Caso 3	35	35	1,8	–
Sem Terapia	–	–	–	–

A tabela 3.1 apresenta na primeira coluna os tipos de casos de radioterapia que serão analisados para o tratamento do paciente, na segunda coluna o número de dias do tratamento, na terceira coluna a quantidade de frações (únicas e diárias) da dose administrada a cada dia da semana durante o tratamento do paciente de acordo com os dias do tratamento, na quarta coluna o valor de cada fração da dose, na quinta coluna o valor da fração da dose de reforço. Porém, vale a pena lembrar que os fins de semana são destinados para o descanso do paciente e, por isso não há aplicação da terapia nesse intervalo. De modo que o caso 3 não possui dose de reforço e todos os três casos de fracionamentos de dose descritas no presente trabalho não ultrapassam a dose limite definida pelo protocolo do Centro Médico de Washington.

Para cada caso é feita a construção de um gráfico de linha com o auxílio do Software Matlab <sup>®</sup> (versão R2012a) e o objetivo é obter os indícios de quais componentes estão presentes nas séries temporais para determinar qual método de suavização exponencial será usado nos casos em estudo. Nas figuras 3.3 e 3.4 apresenta-se as concentrações de células do glioma durante um intervalo de 80 dias para o caso sem dose e para os casos 1, 2 e 3 de fracionamento da dose de radioterapia.



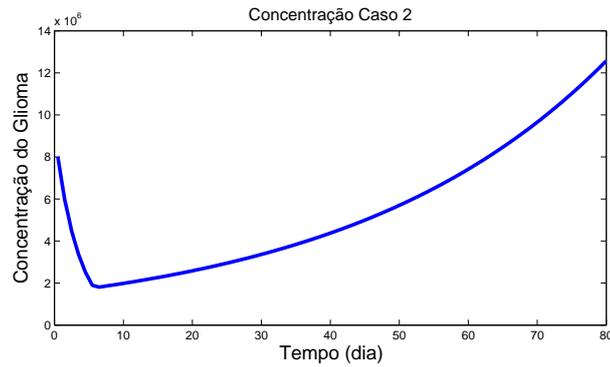
(a) Caso sem Terapia (Fonte: Próprio Autor).



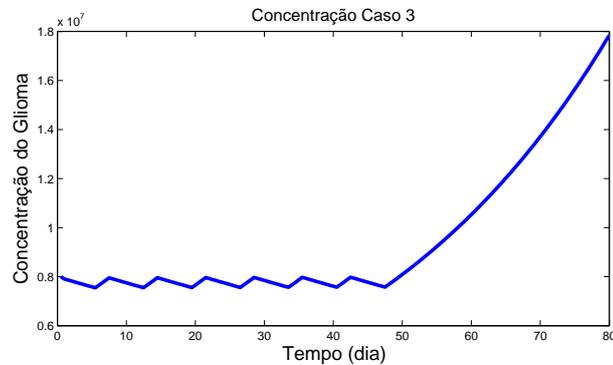
(b) Caso 1: DOT = 1 dia de tratamento (Fonte: Próprio Autor).

Figura 3.3: Concentração de células do glioma (Caso em Terapia e Caso 1)

A figura 3.3: (a) e (b) apresenta as séries temporais referente às concentrações de células do glioma para o Caso sem Terapia e para o Caso 1 na posição  $x = 0,01 \text{ mm}$  ao longo do período de 80 dias.



(a) Caso 2: DOT = 5 dias de tratamento (Fonte: Próprio Autor).



(b) Caso 3: DOT = 35 dias de tratamento (Fonte: Próprio Autor).

Figura 3.4: Concentração de células do glioma (Caso 2 e Caso 3).

A figura 3.4: (a) e (b) apresenta as séries temporais referente às concentrações de células do glioma para o Caso 2 e para o Caso 3 na posição  $x = 0,01 \text{ mm}$  ao longo do período de 80 dias.

Nas figuras 3.3 e 3.4 observa-se uma tendência exponencial sem sazonalidade em nenhum período específico para as concentrações de células tumorais ao longo do período de 80 dias. Outra análise importante, que pode ser observada facilmente é que não existem dados com valores zero em nenhum período. Isso ocorre devido a condição inicial da concentração de células do glioma assumida pelo método contínuo, equação 2.1, que deu origem as séries temporais para todos os casos analisados no presente trabalho. Pois, se houver dados iguais a zero não é possível detectar o tumor na região do cérebro através de imagens de ressonâncias magnéticas. Foi verificado que este comportamento presente nas figuras 3.3 e 3.4 é o mesmo para todas as séries temporais referente às posições observadas dentro do intervalo analisado ( $x \in [0, L]$ , onde  $L = 200 \text{ mm}$  é a região do cérebro). Isso

ocorre devido ao glioma ter uma proliferação ( $\rho$ ) dada por uma lei exponencial, visto na equação 2.1, descrita no Capítulo 2.

### 3.2.2 Análise numérica dos dados simulados

Para analisar numericamente os dados simulados de entrada via séries temporais é fundamental ter definido quais componentes estão presentes nos dados para realização dos métodos de previsão mais adequado aos dados. Portanto, com base na análise gráfica foi observado que os dados apresentam apenas uma tendência exponencial sem a presença da componente sazonalidade, e como o método de suavização simples (N, N) trata apenas o nível da série, o método de Holt (A, N) trata o nível e a tendência e o método de Holt-Winters (A, M e A, A) trata o nível, a tendência e a sazonalidade. Pode-se concluir que o método de Holt é o mais indicado para modelar e realizar previsões dos dados em estudo [14, 44].

De acordo com os trabalhos [40, 37, 47, 39, 51] foi verificado que o método Holt, também conhecido como método de célula (A, N), pode ser analisado com erro aditivo, representado pelo método de célula (A, A, N), e com erro multiplicativo, representado pelo método de célula (M, A, N). Sendo que o alvo dos ajustes para os dois métodos é o mesmo, mas os intervalos de confiança serão diferentes.

Portanto, é feito um estudo das duas equações suavizadoras, equação 3.18 para o nível e 3.19 para a tendência com erro aditivo; equação 3.20 para o nível e 3.21 para a tendência com erro multiplicativo e dos dois parâmetros de suavização ( $\alpha'$  e  $\beta'$ ) para realizar a modelagem dos dados simulados. A solução das equações do método (A, A, N) e (M, A, N) são obtidas com o auxílio da planilha eletrônica do Software NNQ-Estatística© [49].

#### 3.2.2.1 Método de Holt com erros aditivos e multiplicativos

Através dos trabalhos [40, 37, 47, 39, 51] os métodos de suavização exponencial podem ser representados na correção de erro, onde todas as componentes (nível, tendência e sazonalidade) são expressas em função do erro de previsão. Esta abordagem permite fazer uma comparação eficiente entre os modelos através da função verossimilhança e assim, realizar a escolha do melhor modelo para cada situação e, também, facilita o cálculo dos intervalos de confiança das previsões. O método geral envolve um vetor estado  $x_t = (l_t, b_t, s_{t-1}, \dots, s_{t-m-1})'$  e equações em espaço de estado descritas pelas equações 3.15

e 3.16.

$$c_t = w(x - 1) + r(x - 1)e_t \quad (3.15)$$

$$x_t = f(x_{t-1}) + g(x_{t-1})e_t \quad (3.16)$$

A equação 3.15 é conhecida como equação observável, onde descreve a relação entre o vetor de estado (não observado)  $x_t$  e o valor observado  $c_t$ . A equação 3.16 chamada de estado representa como o vetor de estado  $x_t = (l_t, b_t, s_{t-1}, \dots, s_{t-m-1})'$  se modifica ao longo do tempo, sendo que  $l_t$  é o nível,  $b_t$  a tendência e  $s_t$  a sazonalidade da série no período  $t$ . Sendo assim, o método com erros aditivos é construído através da equação  $c_t = e_t + \mu_t$ , e neste caso considera-se  $r(x_{t-1}) = 1$ . Para o método com erros multiplicativos a equação é dada por  $c_t = \mu(1 + e_t)$ , com  $r(x_{t-1}) = \mu$  e  $e_t = (c_t - \mu_t)/\mu_t$  [37, 40, 47]. Portanto, a partir disso define-se o método (A, A, N) com erros aditivos, tendência aditiva e nenhuma sazonalidade e o método (M, A, N) refere-se a um método com erro multiplicativo, tendência aditiva e não apresenta sazonalidade.

### 3.2.2.2 Método (A, A, N)

Seja  $\mu_t = l_{t-1} + b_{t-1}$  a média do método de suavização exponencial via espaço de estados, ou seja, representa a média condicional de uma observação futura (média da previsão) dado que se conhece o passado; onde  $e_t = c_t - \mu_t$  para o erro aditivo a um passo de previsão no tempo  $t$ . Desta forma o método (A, A, N) é escrito pela equação 3.17.

$$c_t = l_{t-1} + b_{t-1} + e_t \quad (3.17)$$

Utilizando as equações de espaço de estados 3.15 e 3.16 para os métodos de suavização exponencial, no qual toda sua metodologia é descrita no trabalho [40, 37, 47, 39, 51], pode-se escrever o método de Holt com erro aditivo (A, A, N):

$$l_t = l_{t-1} + b_{t-1} + \alpha' e_t \quad (3.18)$$

$$b_t = b_{t-1} + \beta^{*'} e_t \quad (3.19)$$

### 3.2.2.3 Método (M, A, N)

O método com erros multiplicativos pode ser feitos do mesmo modo, considera-se  $e_t = (c_t - \mu_t)/\mu_t$  para erro multiplicativo. Resolvendo da mesma forma do método com erros aditivos tem-se o método (M, A, N) [40, 37, 47]:

$$l_t = (l_{t-1} + b_{t-1})(1 + \alpha' e_t) \quad (3.20)$$

$$b_t = b_{t-1} + \beta^{*'} (l_{t-1} + b_{t-1}) e_t \quad (3.21)$$

### 3.2.2.4 Estimativa dos parâmetros de suavização exponencial

No presente trabalho será feita a estimativa dos parâmetros de suavização exponencial  $\theta = (\alpha' + \beta^{*'})$  para os métodos (A, A, N) e (M, A, N) e do vetor de estado inicial  $(x_0 = (l_0, b_0))$  pela maximização da verossimilhança via decomposição do erro de previsão, dada pela equação 3.22 [40, 37, 47].

$$L^*(\theta, x_0) = N \log \left( \sum_{t=1}^N e_t^2 \right) + 2 \sum_{t=1}^N \log |r(x_{t-1})| \quad (3.22)$$

Considera-se  $e_t = c_t - \mu_t$  e  $r(x - 1) = 1$  para erro aditivo e  $e_t = (c_t - \mu_t)/\mu_t$  e  $r(x - 1) = \mu_t$  para erro multiplicativo, onde  $\mu = l_{t-1} + b_{t-1}$  é a média dos métodos de suavização exponencial e  $N$  é o tamanho da amostra. Verifica-se que o vetor de estado inicial  $(x_0 = (l_0, b_0))$ , que representa a previsão inicial, é necessário para iniciar o método de suavização exponencial, já que é indispensável para a previsão do primeiro período. Os valores iniciais que serão otimizados na equação 3.22 podem ser calculados segundo proposto pelos trabalhos [40, 26, 37, 47]:

- Normalizar os índices encontrados. Para dados não sazonais fazer uma tendência linear das dez primeiras observações contra a variável tempo  $t = 1, \dots, 10$  [40, 26, 37, 47];
- $l_0$  é o coeficiente linear da tendência, isto é, estima-se a tendência linear utilizando o método de mínimos quadrados para as primeiras dez observações contra  $t = 1, \dots, 10$ . Então, inicia-se  $l_0$  de forma a receber o valor do intercepto do ajuste da regressão [40, 26, 37, 47];
- $b_0$  é a inclinação da tendência, isto é, inicia-se  $b_0$  de forma a receber o valor da estimativa da inclinação da regressão ajustada [40, 26, 37, 47].

Outra maneira simples, que pode ser utilizada é adotar o último valor observado na série temporal como  $l_0$  e calcular uma média de declividade das últimas observações para  $b_0$ , pode-se utilizar uma regressão linear simples para o cálculo de tais parâmetros [25]. Enfim, o parâmetro ( $\theta$ ) e a previsão inicial ( $x_0$ ) podem ter suas estimativas obtidas através da minimização do erro quadrático médio, a um passo da previsão, minimizando-se a variância residual  $\sigma^2$  ou através de algum critério que mensure o erro de previsão [14, 38]. A solução da equação 3.22 é obtida com o auxílio da planilha eletrônica do Software Excel NNQ-Estatística© [49].

Existem diversas sugestões para restringir o espaço dos parâmetros  $\alpha'$  (nível) e  $\beta'$  (tendência), a tradicional abordagem é a de assegurar que as várias equações possam ser interpretadas como uma média ponderada, exigindo, portanto que os valores arbitrários dos parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  estejam dentro de uma faixa de valores que devem estar dentro do limite entre 0 e 1, como descrito em 3.23 [40, 37, 47]:

$$0 \leq \alpha' \leq 1, \quad 0 \leq \beta' \leq \alpha' \quad (3.23)$$

### 3.2.2.5 Intervalo de confiança para as previsões

O intervalo de confiança para a previsão é calculado através da seguinte equação 3.24 [51].

$$\mu_k \pm z_{\alpha/2} \sqrt{V_k} \quad (3.24)$$

---

Na equação 3.24  $z_q$  indica o q-ésimo quantil de uma distribuição normal padronizada. Para o método (M,A,N) as distribuições de previsão não normais, devido a não linearidade das equações espaço de estado. No entanto, pode-se utilizar o intervalo de previsão baseado na equação 3.24 para obter um valor aproximado [51]. A solução da equação 3.24 é obtida com o auxílio da planilha eletrônica do Software Excel NNQ-Estatística© [49].

# Capítulo 4

## Resultados e Discussões

No presente capítulo, é realizada a comparação dos resultados do método de Holt com erro aditivo (A, A, N) e com erro multiplicativo (M, A, N), onde é feita uma avaliação dos métodos para determinar qual método representa o mais próximo possível as séries temporais em questão, na Seção 4.1. A partir disso, são apresentados os resultados obtidos para os parâmetros de suavização ( $\alpha'$  e  $\beta'$ ) com o método proposto, na Seção 4.2; assim como os resultados dos ajustes das concentrações de células tumorais para obter o gráfico do raio do glioma ao longo de 80 dias e analisar do tamanho do tumor em resposta à radioterapia e, assim, obter o planejamento mais adequado ao paciente, na Seção 4.3.

### 4.1 Comparação dos resultados (A, A, N) e (M, A, N)

Os métodos (A, A, N) e (M, A, N) devem oferecer um método de previsão que represente o mais próximo possível as situações em estudo. Os critérios de avaliação, também, conhecidos como critérios estatísticos, indicam qual o método de previsão apresenta maior aderência para as séries temporais abordadas, atendendo ao objetivo de escolher o método que gere o menor erro de ajuste.

Atualmente, existem diversos critérios estatísticos para avaliação dos métodos de previsão; dentre estes, são utilizados o gráfico da autocorrelação (ACF) dos resíduos e o Akaike Information Criterion (AIC), para avaliar os resultados dos métodos apresentados para todos os casos em estudo. Todos esses critérios estatísticos de avaliação dos métodos de suavização exponencial foram descritos no Capítulo 2.

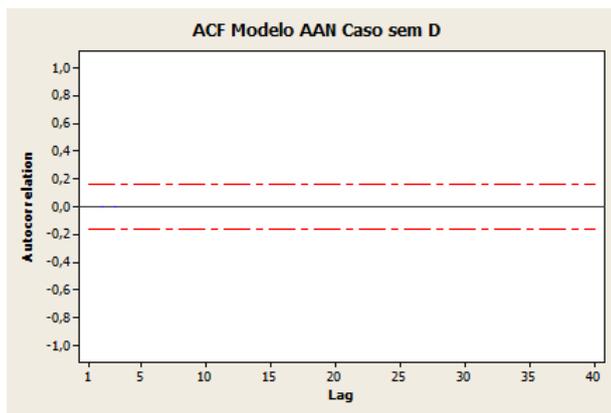
### 4.1.1 Gráfico da Autocorrelação (ACF) dos resíduos

Serão testados as existências de autocorrelações de defasagem  $k$  utilizando os gráficos da autocorrelações dos resíduos, por isso são estabelecidos os limites críticos da função descrita no Capítulo 2. Se o valor de  $\rho'_k$  ultrapassar esse limite, há forte indicação de existência de autocorrelações de defasagem  $k$ . No presente trabalho, é estabelecido um limite de confiança de 95%, ou seja,  $\bar{e} - 1,96\sigma/\sqrt{N}$  a  $\bar{e} + 1,96\sigma/\sqrt{N}$ , onde  $N$  é o número de observações da série. O número 1,96 vem da tabela de probabilidade da Distribuição Normal Padronizada [26, 52].

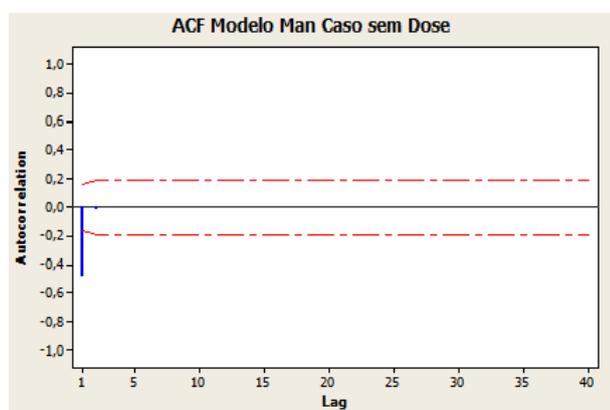
Para análise dos resíduos faz-se necessário que os resíduos dos ajustes dos dados simulados estejam normalmente distribuídos e não apresentem autocorrelações em nenhum lag. Para verificar o ajuste dos métodos de previsão, mostra-se o gráfico de autocorrelação (ACF) do erro dos métodos padronizados (A, A, N) e (M, A, N), os quais podem ser vistos nas figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4.

No presente trabalho o intervalo de confiança está associado a um nível de confiança de 95%, que significa uma probabilidade de 95%. Este intervalo desenvolve uma região delimitada pelas linhas pontilhadas em vermelho em torno do valor estimado para quantificar quanto o método acerta, considerando a média e a variabilidade da estimativa. Busca-se encontrar o método que apresenta as autocorrelações dos resíduos estatisticamente zero. De maneira que, as variáveis com correlação próxima de zero são menos correlacionadas. Sendo assim, na amplitude do intervalo de confiança há 95% de chance de que o intervalo de  $\bar{e} - 1,96\sigma/\sqrt{N}$  a  $\bar{e} + 1,96\sigma/\sqrt{N}$  contenha o verdadeiro valor de  $\mu$  (estimativa da média populacional dos resíduos).

Portanto, os gráficos de autocorrelação, para mostrar que o método está bem ajustado, deve ter todos os seus valores dentro do intervalo de confiança de 95%, delimitado pela faixa pontilhada de vermelho.



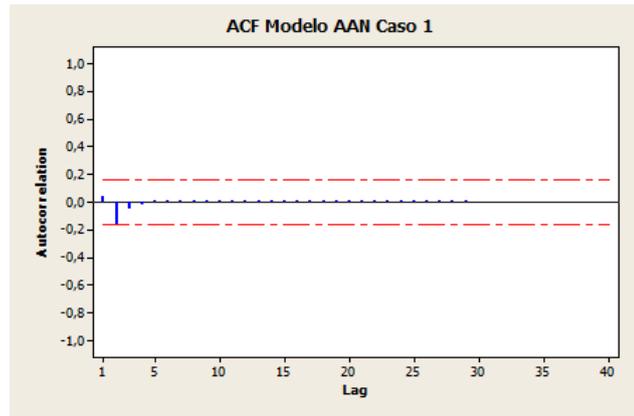
(a) ACF Modelo AAN (Fonte: Próprio Autor).



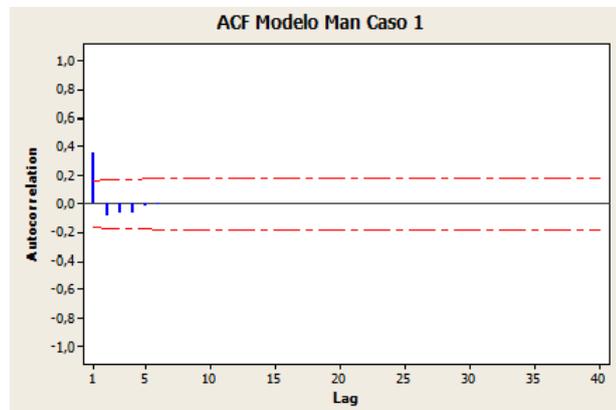
(b) ACF Modelo MAN (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.1: Autocorrelação dos resíduos (Caso sem Terapia).

A figura 4.1 apresenta a autocorrelação (ACF) dos resíduos referente ao Caso sem Terapia para o método (A, A, N) e (M, A, N). No qual a região delimitada pela linha em vermelho representa um intervalo de confiança de 95%. A autocorrelação para o Caso sem Terapia foi utilizada para descrever a correlação entre dois valores residuais da mesma série temporal, em diferentes períodos de tempo. O coeficiente de autocorrelação  $\rho'_k$  mede a correlação entre observações  $k$  períodos de tempo, ou seja, uma autocorrelação de lag  $k$ . As séries temporais apresentadas possuem 160 observações da variável  $e$ , que representa os resíduos, podendo assim ser obtidos 40 autocorrelações de lags diferentes e fornecer uma boa estimativa do coeficiente de autocorrelação dos resíduos para todos os casos analisados no presente trabalho.



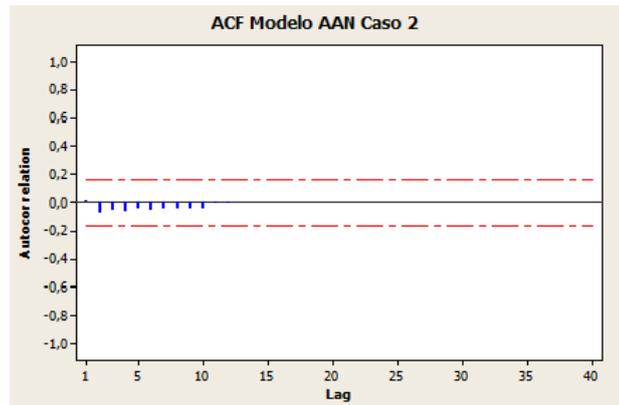
(a) ACF Modelo AAN (Fonte: Próprio Autor).



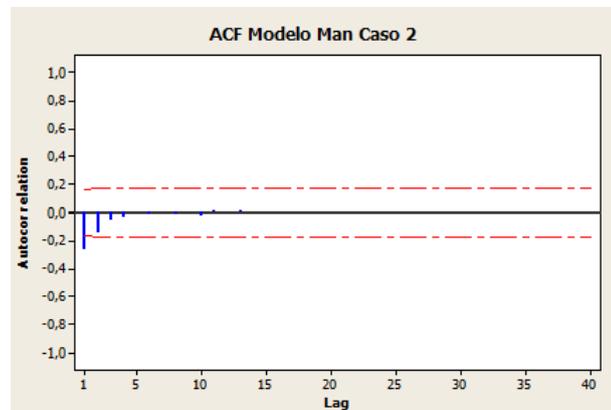
(b) ACF Modelo MAN (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.2: Autocorrelação dos resíduos (Caso 1).

A figura 4.2 apresenta a autocorrelação (ACF) dos resíduos referente ao Caso 1 para o método (A, A, N) e (M, A, N). No qual a região delimitada pela linha em vermelho representa um intervalo de confiança de 95%. A autocorrelação para o Caso 1 foi utilizada para descrever a correlação entre dois valores residuais da mesma série temporal, em diferentes períodos de tempo. O coeficiente de autocorrelação  $\rho'_k$  mede a correlação entre observações  $k$  períodos de tempo, ou seja, uma autocorrelação de lag  $k$ . As séries temporais apresentadas possuem 160 observações da variável  $e$ , que representa os resíduos, podendo assim ser obtidos 40 autocorrelações de lags diferentes e fornecer uma boa estimativa do coeficiente de autocorrelação dos resíduos para todos os casos analisados no presente trabalho.



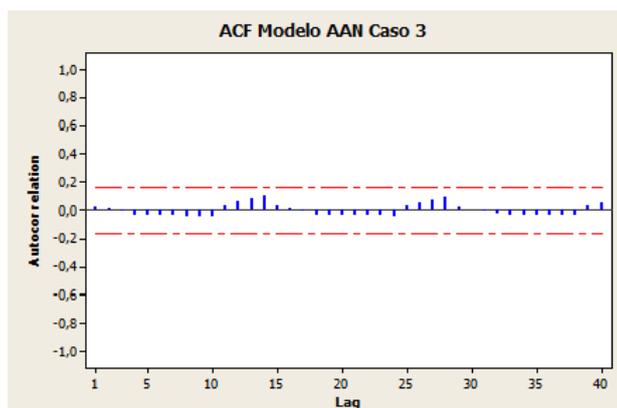
(a) ACF Modelo AAN (Fonte: Próprio Autor).



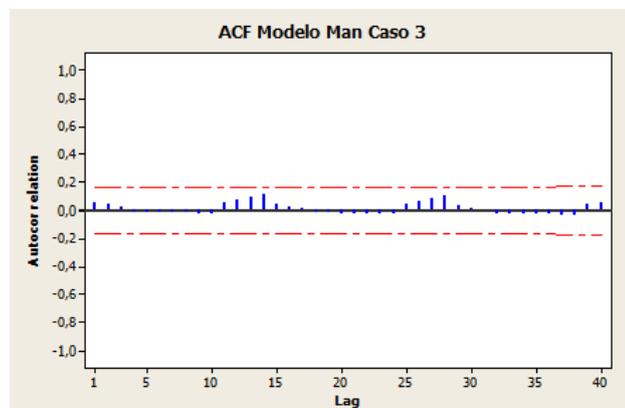
(b) ACF Modelo MAN (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.3: Autocorrelação dos resíduos (Caso 2).

A figura 4.3 apresenta a autocorrelação (ACF) dos resíduos referente ao Caso 2 para o método (A, A, N) e (M, A, N). No qual a região delimitada pela linha em vermelho representa um intervalo de confiança de 95%. A autocorrelação para o Caso 2 foi utilizada para descrever a correlação entre dois valores residuais da mesma série temporal, em diferentes períodos de tempo. O coeficiente de autocorrelação  $\rho'_k$  mede a correlação entre observações  $k$  períodos de tempo, ou seja, uma autocorrelação de lag  $k$ . As séries temporais apresentadas possuem 160 observações da variável  $e$ , que representa os resíduos, podendo assim ser obtidos 40 autocorrelações de lags diferentes e fornecer uma boa estimativa do coeficiente de autocorrelação dos resíduos para todos os casos analisados no presente trabalho.



(a) ACF Modelo AAN (Fonte: Próprio Autor).



(b) ACF Modelo MAN (Fonte: Próprio Autor.)

Figura 4.4: Autocorrelação dos resíduos (Caso 3).

A figura 4.4 apresenta a autocorrelação (ACF) dos resíduos referente ao Caso 3 para o método (A, A, N) e (M, A, N). No qual a região delimitada pela linha em vermelho representa um intervalo de confiança de 95%. A autocorrelação para o Caso 3 foi utilizada para descrever a correlação entre dois valores residuais da mesma série temporal, em diferentes períodos de tempo. O coeficiente de autocorrelação  $\rho'_k$  mede a correlação entre observações  $k$  períodos de tempo, ou seja, uma autocorrelação de lag  $k$ . As séries temporais apresentadas possuem 160 observações da variável  $e$ , que representa os resíduos, podendo assim ser obtidos 40 autocorrelações de lags diferentes e fornecer uma boa estimativa do coeficiente de autocorrelação dos resíduos para todos os casos analisados no presente trabalho.

Nas figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4 observam-se que nenhum ponto ultrapassa o limite para o método (A, A, N), mostrando que este método consegue ajustar perfeitamente os dados da série temporal de crescimento do glioma em resposta à radioterapia para todos os casos

analisados. Este método apresentam os resíduos que são considerados independentes e identicamente distribuídos (iid).

O gráfico de autocorrelação para o método (M, A, N) segue o mesmo intervalo de confiança considerado no gráfico (ACF) do método (A, A, N). Para o método (M, A, N) existem autocorrelações que ultrapassam o limite das linhas pontilhadas no lag 1, como mostrado nas figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4. Na figura 4.4 um ajuste satisfatório é observado, porém, o método (M, A, N) não pode ser um considerado um bom método para todos os casos de terapia do presente trabalho, pois não consegue uma conformação em todas as situações.

### 4.1.2 Valores do Critério (AIC)

O método que apresentar o menor AIC é escolhido como o melhor método para obter previsões mais próximas dos dados simulados. Verifica-se na tabela 4.1 para todos os casos que o método (A, A, N) apresenta menor AIC em relação ao método (M, A, N).

Tabela 4.1: AIC dos Métodos (M, A, N) e (A, A, N) (Fonte: Próprio Autor).

Caso	AIC (mm)	
	Método (A, A, N)	Método (M, A, N)
- sem terapia	5044,561	6119,082
1	5025,578	5058,357
2	5043,305	5562,079
3	4700,272	4840,821

Portanto, pode-se verificar que nos dois critérios de seleção considerados para os métodos (A, A, N) e (M, A, N), critérios ACF e AIC, o método (A, A, N) mostrou-se mais adequado para realizar ajustes dos dados subsequentes, porque os resíduos de autocorrelação se apresentam dentro do intervalo de confiança de 95% para o critério (ACF) dos resíduos e apresentou o menor resultado para o critério (AIC). Por este motivo, será considerado no presente trabalho.

A partir dos testes estatísticos, pode-se concluir que ajuste que o modelo (A, A, N) gerou é considerado bom, sendo assim, possível o uso dele para realizar os ajustes dos próximos valores das concentrações de células tumorais.

Após a realização da seleção entre os métodos (A, A, N) e (M, A, N) é feita a modelagem da taxa de crescimento do glioma em resposta à radioterapia com o método (A, A, N), através do parâmetro  $\beta'$  que acompanha o crescimento ou decréscimo do glioma e dos ajustes obtidos para as concentrações de células tumorais utilizados para a construção

do gráfico do raio do tumor ao longo de 80 dias visando determinar a eficiência da terapia no paciente.

## 4.2 Parâmetros de suavização do Método (A, A, N)

Nas tabelas 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5 apresentam-se os resultados para os valores dos parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  dos métodos de Holt com erro aditivo (A, A, N). Os dados simulados são restringidos a um domínio espacial unidimensional  $x \in [0, L]$ .

Tabela 4.2: Parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  para o Caso Sem Terapia (Fonte: Próprio Autor).

-	-	Método (A, A, N)	
Nº da Serie Temporal	Posição $x \in [0, L]$	$\alpha'$ (mm)	$\beta'$ (mm)
1	0,01	0,98	0,05
200	0,1	0,98	0,05
400	0,2	0,98	0,05
600	0,3	0,98	0,05
800	0,4	0,98	0,05
1000	0,5	0,20	0,20
1200	0,6	0,20	0,20
1400	0,7	0,20	0,20
1600	0,8	0,20	0,20
1800	0,9	0,20	0,20
2000	1	0,20	0,20

A tabela 4.2 apresenta os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  estimados para o Caso Sem Terapia, onde na primeira coluna a numeração das séries temporais, na segunda coluna a posição ( $x$ ) da série temporal proporcional ao comprimento ( $L = 200 \text{ mm}$ ), na terceira o parâmetro ( $\alpha'$ ) e, por fim, na quarta coluna o parâmetro ( $\beta'$ ) para o caso sem terapia. Esta tabela representa o caso sem terapia, ou seja, existe apenas o crescimento do glioma no tempo sem nenhuma aplicação de fracionamento da dose de radioterapia. O parâmetro  $\alpha'$  acompanha o nível da série temporal do glioma e o parâmetro  $\beta'$  acompanha o crescimento e/ou decréscimo da mesma. Tais parâmetros na tabela 4.2 a partir da série temporal 1 até a série 800 apresentam variações a partir da terceira casa decimal, podendo ser considerados estatisticamente aproximados.

Tabela 4.3: Parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  estimados para o Caso 1 (Fonte: Próprio Autor).

-	-	Método (A, A, N)	
Nº da Serie Temporal	Posição $x \in [0, L]$	$\alpha'$ (mm)	$\beta'$ (mm)
1	0,01	0,80	0,02
200	0,1	0,80	0,02
400	0,2	0,80	0,02
600	0,3	0,80	0,02
800	0,4	0,20	0,20
1000	0,5	0,20	0,20
1200	0,6	0,20	0,20
1400	0,7	0,20	0,20
1600	0,8	0,20	0,20
1800	0,9	0,20	0,20
2000	1	0,20	0,20

A tabela 4.3 apresenta os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  estimados para o Caso 1, no qual na primeira coluna a numeração das séries temporais, na segunda coluna a posição ( $x$ ) da série temporal proporcional ao comprimento ( $L = 200mm$ ), na terceira coluna o parâmetro ( $\alpha'$ ) e, por fim, na quarta coluna o parâmetro ( $\beta'$ ) para o caso 1. Este caso representa o fracionamento da dose de 60 Gy administrada em um único dia e 4.2 Gy de reforço administrada no dia seguinte. Nunca ultrapassando a dose limite de no máximo 61.2 Gy + 5%, que são baseados em protocolos reais do Centro Médico da Universidade de Washington para os Casos 1, 2 e 3.

Observa-se na tabela 4.3 que aplicando toda a dose limite em um único dia no paciente os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  em relação a tabela 4.2 mostram uma pequena redução em seus valores para séries temporais 1 à 600, principalmente no parâmetro de suavização do crescimento do glioma,  $\beta'$ , não apresentando uma diferença significativa entre os casos sem terapia e com uma dose única (Caso 1). Também, pode-se verificar uma alteração nos valores do parâmetro  $\alpha'$  que representa o nível dos valores das concentrações de células tumorais do paciente.

Tabela 4.4: Parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  para o Caso 2 (Fonte: Próprio Autor).

-	-	Método (A, A, N)	
Nº da Serie Temporal	Posição $x \in [0, L]$	$\alpha'$ (mm)	$\beta'$ (mm)
1	0,01	0,93	0,01
200	0,1	0,93	0,01
400	0,2	0,93	0,01
600	0,3	0,93	0,01
800	0,4	0,93	0,01
1000	0,5	0,20	0,20
1200	0,6	0,20	0,20
1400	0,7	0,20	0,20
1600	0,8	0,20	0,20
1800	0,9	0,20	0,20
2000	1	0,20	0,20

A tabela 4.4 apresenta os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  estimados para o Caso 2, onde na primeira coluna a numeração das séries temporais, na segunda coluna sua posição ( $x$ ) da série temporal proporcional ao comprimento ( $L = 200 \text{ mm}$ ), na terceira o parâmetro ( $\alpha'$ ) e, por fim, na quarta coluna o parâmetro ( $\beta'$ ) para o caso 2. Este caso representa o fracionamento da dose em 5 frações de  $12.2 \text{ Gy}$  administrada diariamente e  $3.2 \text{ Gy}$  administrado no sexto dia como reforço. Verifica-se na tabela 4.4 que essa modalidade terapêutica há uma redução significativa no parâmetro  $\beta'$ , mantendo seu valor constante até a série temporal 800.

Tabela 4.5: Parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  para o Caso 3 (Fonte: Próprio Autor).

-	-	Método (A, A, N)	
Nº da Serie Temporal	Posição $x \in [0, L]$	$\alpha'$ (mm)	$\beta'$ (mm)
1	0,01	0,99	0,03
200	0,1	0,99	0,03
400	0,2	0,99	0,03
600	0,3	0,99	0,03
800	0,4	0,20	0,20
1000	0,5	0,20	0,20
1200	0,6	0,20	0,20
1400	0,7	0,20	0,20
1600	0,8	0,20	0,20
1800	0,9	0,20	0,20
2000	1	0,20	0,20

A tabela 4.5 apresenta os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  estimados para o Caso 3, no qual na primeira coluna a numeração das séries temporais, na segunda coluna a posição ( $x$ ) proporcional ao comprimento ( $L = 200 \text{ mm}$ ), na terceira coluna o parâmetro ( $\alpha'$ ) e, por fim,

na quarta coluna o parâmetro ( $\beta'$ ) para o Caso 3. Este caso representa o fracionamento da dose em 7 semanas de tratamento administrando 1.8 Gy durante todos os cinco dias de cada semana. Verifica-se que este caso apresenta uma tendência ( $\beta'$ ) mais próxima ao da tabela 4.2 (Caso sem Terapia) e, também, apresenta valores maiores para o parâmetro  $\beta'$  em relação à tabela 4.3 (Caso 1).

Através das tabelas 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5 percebe-se que  $\alpha'$  se mantém estatisticamente aproximado, isto pode ocorrer devido ao fato de todos os casos abordados no presente trabalho representarem a evolução do glioma em resposta à radioterapia de um único paciente. Também, verifica-se que os valores para o parâmetro  $\alpha'$  sofrem uma redução aproximadamente para 0,2 a partir da série temporal 1000 nas tabelas 4.2 e 4.4 e a partir da série 800 nas tabelas 4.3 e 4.5, isso pode ser justificado através da figura 4.5 que representa a concentração de células tumorais versus posição ( $x$ ) do glioma na região do cérebro, restringido a um domínio espacial unidimensional ( $x \in [0, L]$ ).

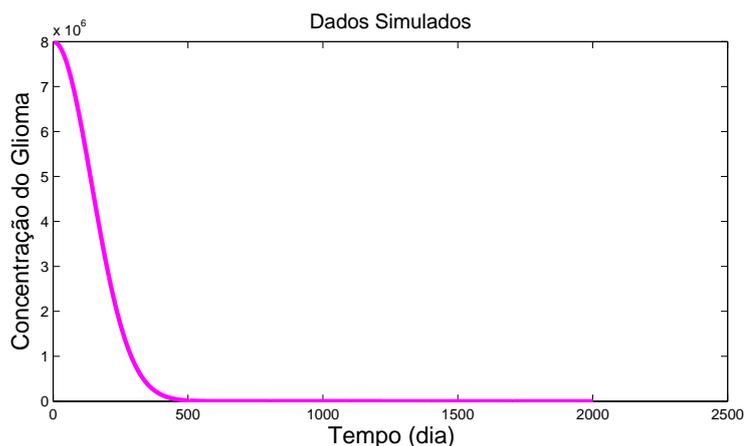


Figura 4.5: Dados simulados para as Séries Temporais (Fonte: Próprio Autor).

Observa-se na figura 4.5 que cada posição ( $x$ ) do glioma representa uma série temporal, no qual os valores das concentrações de células tumorais em resposta à radioterapia iniciam-se com 8000000 e ao longo das posições convergem para dados iniciais bem próximos de zero. Com isso, não é possível manter o mesmo nível (valor médio) para as séries temporais. Já o  $\beta'$  corresponde a tendência que acompanha o crescimento e/ou decréscimo das células do glioma, a partir das séries temporais citadas verifica-se que os valores para os parâmetros  $\beta'$  são aproximadamente 0,2 a partir da série temporal 1000 nas tabelas 4.2 e 4.4 e a partir da série 800 nas tabelas 4.3 e 4.5. Isso indica que o glioma cresce exponencialmente, pois apresentam valores relativamente altos para as concentrações de células do glioma a partir de um determinado período de tempo.

Na tabela 4.6 é feita uma comparação do parâmetro  $\beta'$  entre os casos estudados e um

cálculo do decréscimo do parâmetro  $\beta'$  para os casos 1, 2 e 3 em relação ao Caso sem Terapia.

Tabela 4.6: Comparação do Parâmetro  $\beta'$  entre os Casos (Fonte: Próprio Autor).

Caso	$\beta'$ (mm)	decrécimo do $\beta'$ (mm)
Sem Terapia	0,05	–
1	0,02	64,23 %
2	0,01	81,29 %
3	0,03	26,49 %

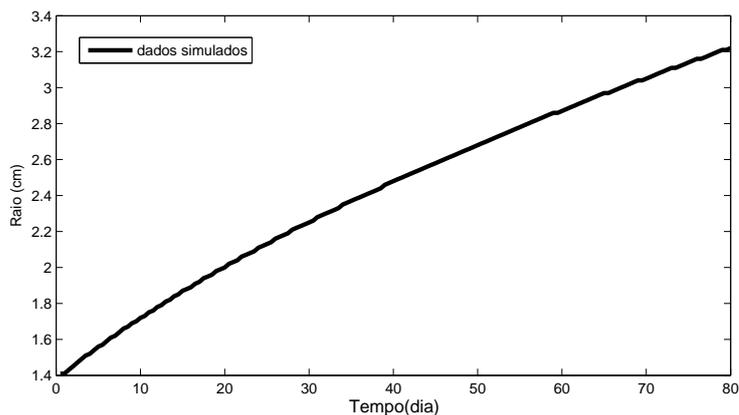
A tabela 4.6 apresenta na primeira coluna os casos de terapia estudados, na segunda coluna o valor do parâmetro ( $\beta'$ ) para cada caso e na terceira coluna o decréscimo deste parâmetro ( $\beta'$ ) em relação ao Caso sem Terapia, visto na tabela 4.2. Verifica-se que o parâmetro  $\beta'$  é altamente individualizado para cada fracionamento da dose e sensibilidade a radiação do paciente em resposta à radioterapia. Fazendo uma análise comparativa, com base na tabela 4.6, entre os decréscimos calculados para os Casos 1, 2 e 3 em relação ao Caso sem Terapia, observa-se que apesar do Caso 1 apresentar um decréscimo de 64,23 % para o crescimento do glioma, o Caso 2 apresenta o maior decréscimo (81,29 %) em relação ao Caso sem Terapia. Para o Caso 3 pode-se verificar um decréscimo muito pequeno de 26,49 %.

Com base na tabela 4.2 (Caso sem Terapia) pode-se analisar as tabelas 4.3 (Caso 1), 4.4 (Caso 2) e 4.5 (Caso 3) obtendo as seguintes conclusões sobre o crescimento do glioma em resposta à radioterapia:

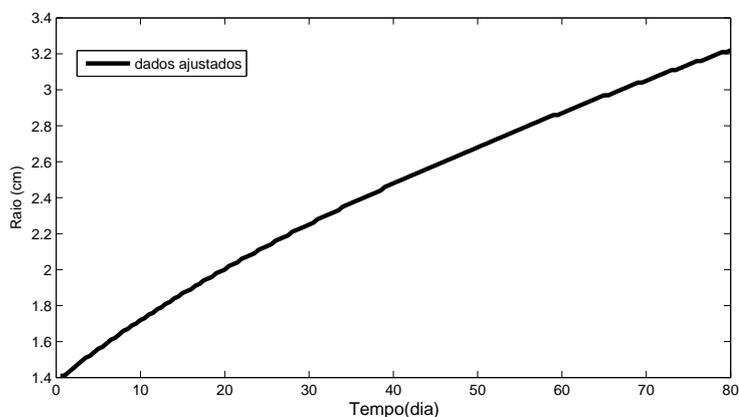
- A tabela 4.3 (Caso 1) não apresenta uma redução significativa no parâmetro  $\beta'$  em relação aos valores obtidos na tabela 4.2 e ao aplicar toda a dose limite em um único dia pode-se observar alterações nos valores do parâmetro  $\alpha'$  que representa o nível das concentrações de células do glioma.
- A tabela 4.4 (Caso 2) teve um resultado satisfatório em relação as tabelas 4.2, 4.3 e 4.5, pois teve uma amortização significativa no parâmetro  $\beta'$  mantendo-o constante durante várias séries temporais, ou seja, para diversas posições ( $x$ ) do glioma. Além disso, apresentou um maior decréscimo no tumor em relação ao Caso sem Terapia.
- A tabela 4.5 (Caso 3) apresenta o parâmetro  $\beta'$  com valores bem próximos aos da tabela 4.2 e com valores maiores que os da tabela 4.3, além de apresentar um decréscimo inferior a 30%, aproximadamente, em relação ao Caso sem Terapia para o crescimento do glioma.

### 4.3 Comparações

Faz-se a análise comparativa dos valores reais (simulados) utilizados como dados simulados para a análise de séries temporais com os valores previstos obtidos no presente trabalho com o método de Holt com erro aditivo (A, A, N).



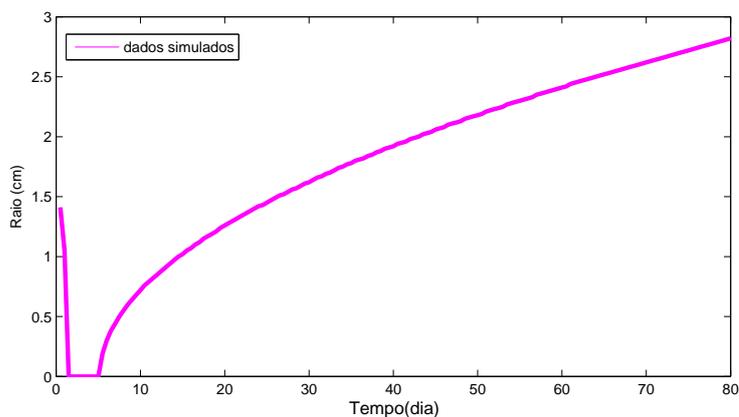
(a) Raio do Glioma (Fonte: Próprio Autor).



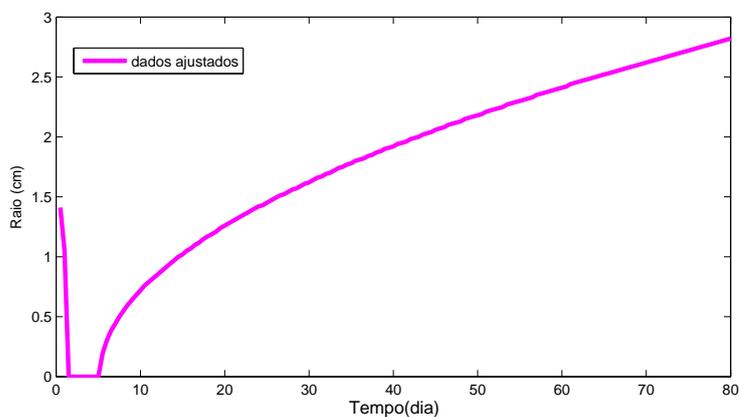
(b) Ajuste do Raio do Glioma (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.6: Raio com valores reais e ajustados para o Caso sem Terapia.

A figura 4.6 apresenta dois gráficos que descrevem a evolução do raio do glioma sem nenhum fracionamento de dose de radioterapia num período de observação de 80 dias, sendo que o primeiro gráfico utiliza os valores reais das concentrações de células tumorais e o segundo utiliza os ajustes feitos no presente trabalho. As figuras 4.7, 4.8 e 4.9 relacionam a evolução do raio do glioma em resposta à radioterapia em função do tempo.



(a) Raio do Glioma (Fonte: Adaptado de [15]).



(b) Ajuste do Raio do Glioma (Fonte: Próprio Autor).

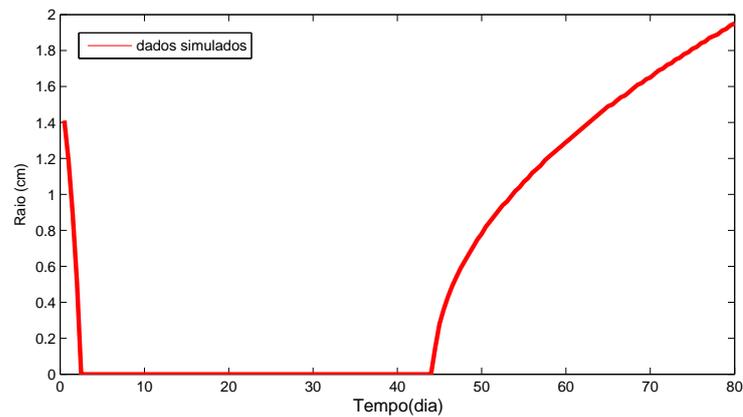
Figura 4.7: Raio com valores reais e ajustados para o Caso 1: DOT = 1 dia de tratamento.

A figura 4.7 apresenta dois gráficos que descrevem a evolução do raio do glioma, sendo que o primeiro gráfico utiliza os valores reais e o segundo utiliza os ajustes feitos no presente trabalho, durante um período de observação de 80 dias, para o Caso 1.

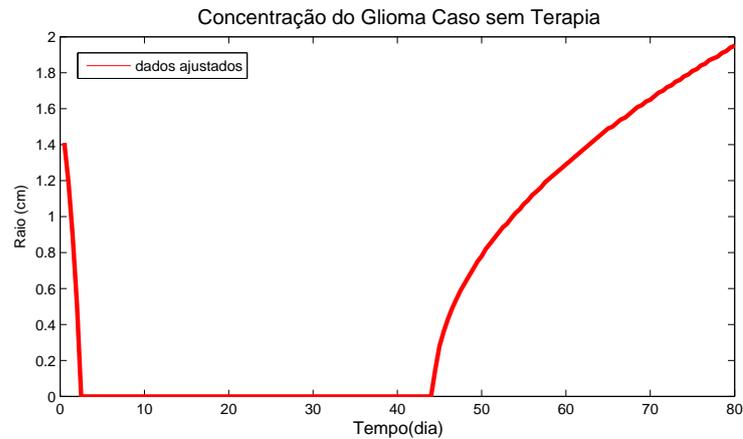
No Caso 1 o raio do glioma sofre uma pequena redução em seu crescimento permanecendo sem crescer por menos de 10 dias, visto na figura 4.7. Esse período de tempo é relativamente curto para que possa ser feito a recuperação do efeitos da radioterapia no paciente e aplicação de uma nova etapa do tratamento.

Após isso, o glioma volta a crescer exponencialmente. Isso pode ser observado, também, na tabela 4.3 com os valores de  $\beta'$  que são bem próximos do caso sem terapia, isto é, tais valores não apresentam diferença significativa para o crescimento do glioma. Pode-se concluir que essa modalidade terapêutica não gera resultados satisfatórios. Além de ser

danosa ao paciente, pois aplica-se uma alta dosagem de radioterapia em um único dia de tratamento, podendo gerar muitos danos ao paciente. No qual o objetivo do tratamento é erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível às células normais adjacentes, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada.



(a) Raio do Glioma (Fonte: Adaptado de [15]).



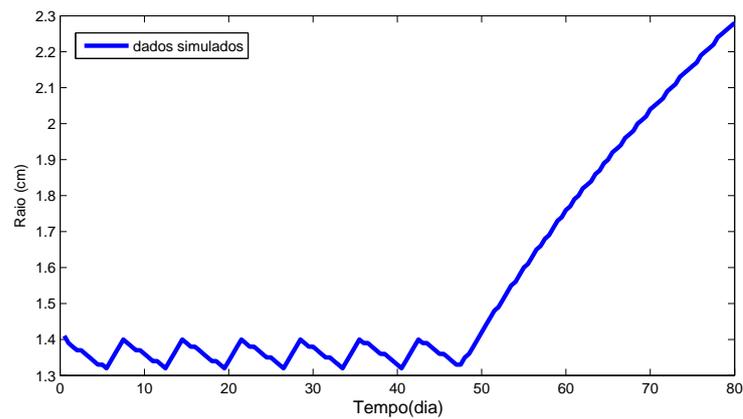
(b) Ajuste do Raio do Glioma (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.8: Raio com valores reais e ajustados para o Caso 2: DOT = 5 dias de tratamento.

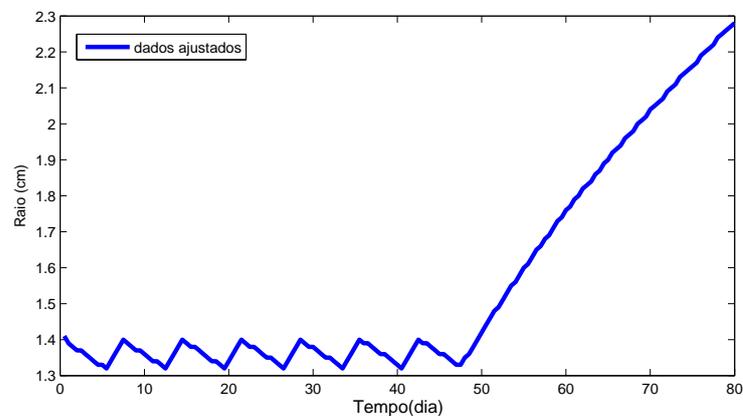
A figura 4.8 apresenta dois gráficos que descrevem a evolução do raio do glioma, sendo que o primeiro gráfico utiliza os valores reais e o segundo utiliza os ajustes feitos no presente trabalho, durante um período de observação de 80 dias, para o Caso 2.

No Caso 2 observa-se através da figura 4.8 que a dose administrada é suficiente para proporcionar um período maior de tempo sem crescimento do glioma e, que também, pode ser verificado na tabela 4.4 no qual o parâmetro  $\beta'$  permanece constante para várias séries temporais.

Nesse plano de tratamento o raio do glioma permanece próximo de zero, ou seja, sem crescimento por mais de 40 dias, tempo suficiente para a recuperação do paciente, dos efeitos da radioterapia e para uma nova etapa do tratamento que pode ser, por exemplo, uma cirurgia para a remoção total ou parcial da massa tumoral. Após a cirurgia pode ser aplicada uma quimioterapia ou até mesmo nova etapa de radioterapia, como um tratamento adjuvante para eliminar as células residuais e evitar a recorrência da doença.



(a) Raio do Glioma (Fonte: Adaptado de [15]).



(b) Ajuste do Raio do Glioma (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.9: Raio com valores reais e ajustados para o Caso 3: DOT = 35 dias de tratamento.

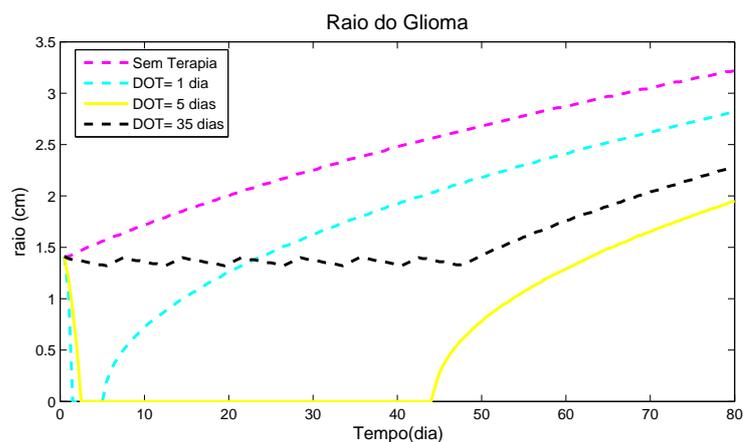
A figura 4.9 apresenta dois gráficos que descrevem a evolução do raio do glioma, sendo que o primeiro gráfico utiliza os valores reais e o segundo utiliza os ajustes feitos no presente trabalho, durante um período de observação de 80 dias, para o Caso 3.

No Caso 3 existe uma pequena oscilação da taxa de crescimento do raio do glioma durante o período de tratamento, que pode ser vista na figura 4.9. Após esse período

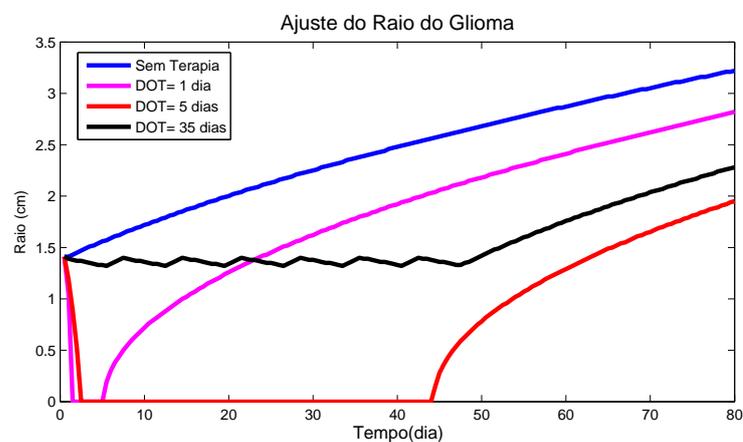
o crescimento volta a ser exponencial. Neste caso, existe um decrescimento do raio do glioma observado tanto na figura 4.9 quanto na tabela 4.5, ou seja, não existe uma redução significativa do volume do tumor nem durante nem após o tratamento. Além disso, observa-se que fracionar a dose limite de radioterapia num intervalo de tempo de 35 dias não proporcionará um período sem crescimento do glioma superior ao obtido no Caso 2.

Relacionando as figuras , 4.7, 4.8 e 4.9 com as tabelas 4.3, 4.4 e 4.5, que apresentam os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$  e, tendo como base o caso sem terapia apresentado na figura 4.6 e na tabela 4.2 observa-se que ao administrar toda a dose limite em um único dia de tratamento, como foi visto na figura 4.7, não apresenta resultados mais satisfatórios que os casos onde a dose limite é fracionada durante um determinado período de tempo, pois a figura 4.7 apresenta o raio do tumor superior a todos os outros casos analisados. Portanto, o Caso 2(4.8), que teve 5 frações de 12.2 *Gy* administrada diariamente e 3.2 *Gy* administrada no sexto dia como reforço, apresenta a maior redução no raio do glioma e consegue manter o mesmo sem crescimento por um período de tempo maior em relação aos casos 1 e 3, como pode ser visto nas figuras 4.7, 4.8 e 4.9, se mostra a terapia mais adequada ao paciente diante dos casos estudados.

Sendo assim, pode-se reunir todos os ajustes feitos no presente trabalho em uma única figura, denominada 4.10, que descreve a evolução do raio do glioma para o método (A, A, N) para o Caso sem Terapia, Caso 1 ( $DOT = 1 \text{ dia}$ ), Caso 2 ( $DOT = 5 \text{ dias}$ ) e o Caso 3 ( $DOT = 35 \text{ dias}$ ) com a finalidade de facilitar a continuidade da análise dos resultados.



(a) Raio do Glioma (Fonte: Adaptado de [15]).



(b) Ajuste do Raio do Glioma (Fonte: Próprio Autor).

Figura 4.10: Raio do Glioma com valores reais e ajustados para todos os casos estudados.

Ao analisar a figura 4.10 observa-se o método (A, A, N) bem ajustado aos dados ocorridos e sua previsão para todos os casos estudados se aproximam bastante dos valores dos dados simulados das concentrações de células tumorais, com erros estatisticamente pequenos para ambos os casos. Estes erros de ajuste existem pelo fato de que os ajustes representam quase perfeitamente os dados simulados, por isso eles contém erros em algum nível. Para determinar os valores dos erros para os ajustes será utilizado o Mean Absolute Percentual Error (MAPE). No qual pode-se verificar que os resultados do método (A, A, N) geram bons ajustes sem erros muito significativos, para horizontes de previsão curtos, cumprindo os objetivos quanto ao método a ser desenvolvido e são apresentados na tabela 4.7.

Tabela 4.7: MAPE (Fonte: Próprio Autor).

Caso	Mape (%)
-	Método (A, A, N)
sem terapia	1,177313233
1	1,971546301
2	2,339927656
3	1,025184058

A tabela 4.7 apresenta na primeira coluna os casos (sem terapia, 1, 2 e 3), na segunda coluna os valores percentuais dos erros dos ajustes para cada caso. Portanto, quanto menor for o erro do ajuste mais próximo será os valores ajustados das concentrações do glioma aos valores dos dados simulados. Estes erros são aceitáveis considerando a agressividade do glioma e o pequeno tempo de vida do paciente. Deve-se destacar que, a maioria dos trabalhos encontrados na literatura os quais modelam a taxa de crescimento do glioma em resposta à radioterapia, como por exemplo, o trabalho [53], entre outros, a margem de erros é abordada de uma forma qualitativa e não quantitativa.

Devido aos efeitos severos da radioterapia a simulação por séries temporais para os casos descritos no presente trabalho é importante para o planejamento adequado do tratamento, podendo ser utilizado como um diferencial para antecipar cenários futuros que contribuem diretamente na tomada de decisão para selecionar o planejamento adequado ao paciente. A partir do momento que possa ter acesso aos dados simulados, podem ser empregados métodos de previsão que irão prever ao longo do tempo a reação das células tumorais em resposta ao tipo de fracionamento da dose de radioterapia. Portanto, a análise dos resultados da figura 4.10 e das tabelas 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5 para o método (A, A, N) visa unir a teoria e a prática contribuindo diretamente para uma melhor tomada de decisão no direcionamento do tratamento da radioterapia e eficiência deste no paciente.

A metodologia de séries temporais proposta no presente trabalho atende ao objetivo inicial de estudar a dinâmica da resposta do glioma à radioterapia, com resultados bem-sucedidos para ambos os casos analisados. Pois simula ajustes confiáveis e bem próximos dos resultados simulados utilizados como dados de entrada via método (A, A, N), descritos na figura 4.10 e por meio das tabelas 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5, que mostram os parâmetros  $\alpha'$  e  $\beta'$ , sendo possível verificar os acontecimentos relevantes no período em estudo e assim, descrever o comportamento de crescimento do glioma em resposta à radioterapia.

A análise de séries temporais, mediante a utilização de recursos computacionais, significa uma excelente alternativa para incentivar a utilização desta ferramenta na modelagem da taxa de crescimento do glioma em resposta à radioterapia, uma vez que permite um

ambiente de contínua simulação de dados reais, que possibilita o teste de vários métodos e a escolha daquele que apresenta os parâmetros mais adequados para a simulação proposta. Além disso, é apropriada para qualquer tipo de dados, onde tais dados descritos no presente trabalho se ajustaram bem à abordagem dos métodos de suavização exponencial.

À medida que possa ter acesso a um maior número de dados, como por exemplo, dados históricos obtidos por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, levantamentos da história clínica dos pacientes, resultados de exames físicos minuciosos que forneçam dados históricos sobre a exposição a agentes cancerígenos, sintomas e sinais clínicos específicos e inespecíficos, entre outros; podem ser construídos cenários que necessitem métodos mais robustos e úteis na identificação da melhor alternativa de decisão para o planejamento mais eficiente ao paciente.

# Capítulo 5

## Conclusões e Trabalhos Futuros

No presente capítulo, são apresentadas as conclusões que puderam ser obtidas no presente trabalho e, em seguida, são feitas propostas para trabalhos futuros.

### 5.1 Conclusões

No presente trabalho, foram analisados dados simulados (dados originais) para geração das séries temporais buscando compreender o comportamento de crescimento do glioma em resposta à radioterapia num período de 80 dias de tratamento, de modo a avaliar a eficiência do planejamento da radioterapia no combate ao glioma. Para isso, foram criados cenários, adotando diferentes esquemas de fracionamentos da dose de radioterapia, que já possuem resultados conhecidos, para que fosse feita uma análise comparativa entre os ajustes obtidos com o modelo de previsão proposto e os dados simulados com o método de Crank Nicolson via diferenças finitas.

A modelagem das séries temporais que apresentou melhor desempenho, entre os métodos (M, A,N) e (A, A, N), foi o método de Suavização Exponencial de Holt com erro aditivo (A, A, N). Com este método, as concentrações de células do glioma apresentaram um erro percentual médio absoluto de aproximadamente 2%.

O parâmetro de tendência ( $\beta'$ ) do modelo de Suavização Exponencial de Holt, representou o crescimento e/ou decréscimo do glioma em resposta à radioterapia de forma individual. Tornando assim, possível o acompanhamento do desempenho da progressão da doença para cada fracionamento da dose de radioterapia.

Através dos ajustes das concentrações de células tumorais foram construídos gráficos do raio do glioma, durante um intervalo de 80 dias para os casos estudados de esquemas

de fracionamento da dose de radioterapia (planos de terapia). Com isso, foi descrito os acontecimentos relevantes no período em estudo e feita a determinação do planejamento mais adequado ao paciente entre os planos de terapia analisados.

A comparação entre os raios do tumor obtidos por suavização exponencial de Holt com os dados originais simulados mostra que há um comportamento semelhante entre eles com resultados compatíveis. Isto viabiliza a utilização de métodos de análises de séries temporais como um recurso alternativo e confiável para modelar a taxa de crescimento do glioma em resposta à radioterapia.

Esses resultados obtidos são importantes, principalmente para especialistas da área de saúde, direcionarem o planejamento adequado do tratamento para o paciente. Este estudo torna-se fundamental para tomada de decisões sobre o intervalo e a quantidade das dosagens de radioterapia necessárias ou ideais para determinado paciente.

## 5.2 Trabalhos Futuros

Sugere-se que este estudo seja vinculado a um Centro Médico de Pesquisa para coletar dados históricos ou novos dados simulados e realizar uma análise via séries temporais.

Testar outros métodos de previsão, como por exemplo, ARIMA, Regressão Dinâmica e Redes Neurais.

Utilizar o método de Suavização Exponencial para modelar a taxa do crescimento de glioma em resposta à terapia e expandí-lo para outras modalidades terapêuticas, como por exemplo, Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) ou Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro.

Verificar se análise desta série temporal em resposta à BNCT afeta os resultados entre a teoria e a prática para os modelos de previsão contribuindo para uma melhor tomada de decisão no direcionamento do planejamento da terapia.

Aplicar a metodologia proposta no presente trabalho via séries temporais em dados de pacientes segundo protocolos de Centros Médicos de Pesquisas do Brasil e, também, em casos bidimensionais e tridimensionais.

# Referências

- [1] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa/(2014), [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acessado em (05/2014).
- [2] Luís Cláudio Santos Thuler. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)*, 2, 2012.
- [3] N. Bellomo, M. Chaplain, and E. D. Angelis. *Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition and Therapy*. 2008.
- [4] T. P. R. Campos. Considerações sobre a Terapia de captura de Nêutrons pelo Boro. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 46(3):283–92, 2000.
- [5] J. Correia, J. C. Alexandre, C. Dias, L. C. Matos, I. Martins, P. Ribeiro, A. Vaz, M. Mós, J. Lemos, J. Capelo, O. Marques, C. Rebelo, and P. P. Henriques. Glioblastoma multiforme - a clinical case report. 2009.
- [6] G. H. Barnett. *High-Grade Gliomas: Diagnosis and Treatment*. 1 edition, 2006.
- [7] C. Alves. *A Aventura das Descobertas e Invenções/ A Era da Eletricidade - de 1800 a 1900*. 1 edition, 2012. 104–125 pp.
- [8] S. C. J. Ferreira. *Modelos de Reação Difusão para o Crescimento de Tumores*. PhD thesis, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2003.
- [9] H.P. Greenspan. On the growth and stability of cell cultures and solid tumours. *J. Theor. Biol.*, (65):229–242, 1976.
- [10] T. S. Deisbeck, Z. Wang, P. Macklin, and V. Cristini. *Multiscale cancer modeling Annual Review of Biomedical Engineering*. 1 edition, 2011. 127–155 pp.
- [11] R. D. M. Travasso, M. Castro, and J. C. E. Oliveira. Phase-field model in tumor growth. *Philosophical Magazine*, 91:183–206, 2011.
- [12] Inês Echenique Mattos Gina Torres Rego Monteiro Jacira Nunes, Rosalina Jorge Koifman. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de belém, pará, brasil. *Cad. Saúde Pública*, 20:1262–1268, 2004.
- [13] Camila Drumond Muzi. Ocupações e neoplasias intracranianas: estudo caso-controle na região metropolitana rio de janeiro, brasil. Master's thesis, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Auroca - ENSP, Brasil, 2009.
- [14] P. A. Morettin and C. M. C. Tolói. *Análise de Séries Temporais*. Edgar Blücher/ ABE - Projeto Fisher, 2006.

- [15] J. J. Silva, G. B. Alvarez, V. S. Garcia, and D. C. Lobão. Modelagem computacional do crescimento do glioma via diferenças finitas. *XXXV Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC2014) - Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional (SBMAC)*, 2014.
- [16] K. R. Swanson, R. Rockne, E. C. A. Jr., and J. K. Rockhill. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58: 561–578, 2008.
- [17] Y. Mansury and T. S. Deisboeck. Simulating the time series of a selected gene expression profile in an agent-based tumor model. *Physica D*, page 193–204, 2004.
- [18] J. M. Bae, K. W. Jung, and Y. J. Won. Estimation of cancer deaths in korea for the upcoming years. *J Korean Med Sci*, 2002.
- [19] N. Reibling. The international performance of healthcare systems in population health: Capabilities of pooledcross-sectional time series methods. *Elsevier Ireland Ltd. - Contents lists available at Science Direct Health Policy*, 2013.
- [20] F. Yasmeeen, R. J. Hyndman, and B. Erbas. Forecasting age-related changes in breast cancer mortality among white and black us women: A functional data approach. *Department of Econometrics and Business Statistics*, 2010.
- [21] C. C. Chang, S. L. Cheng, C. J. Lu, and K. L. Liao. Prediction of recurrence in patients with cervical cancer using mars and classification. *International Journal of Machine Learning and Computing*, 2013.
- [22] W. Shlegel and A. Mahr. 3d conformal radiation therapy. *Springer Verlag*, 2002.
- [23] D. R. H. Jones and M. F. Ashby. Engineering materials 1: An introduction to properties, applications and design. *Butterworth-Heinemann*, 2011.
- [24] M. W. Retsky, D. E. Swartzendruber, R. H. Wardwell, and P. D. Bame. Is gomper-tizian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth? *Medical Hypotheses*, pages 95–106, 2009.
- [25] R. S. Pyndyck and D. L. Rubinfeld. *Econometria: modelos e previsões*. 4 edition, 2004.
- [26] S. Makridakis, S. C. Wheelwright, and R. J. Hyndman. *Forecasting: Methods and Applications*. 3 edition, 1998.
- [27] P. J. Brockwell and Davis R. A. *Introduction to time Series and Forecasting*. 2 edition, (1997).
- [28] C. C. Holt. Forecasting seasonals and trends by exponentially weighted moving averages. *International Journal of Forecasting*, 20:5–10, 2004.
- [29] R. J. Thomas. Estimating demand for services: Issues combining sales forecasts. *Journal of Retailing and Consumer Services*, 3:241–250, 1996.
- [30] R. S. Tsay. *Time Series and Forecasting: Brief History and Future Research*. 2000. 638–643 pp.

- [31] W. Steeb. Non linear workbook. Master's thesis, World Scientific, 2001.
- [32] J. L. Klein. Statistical visions in time: A history time series analysis. *Cambridge: Cambridge University Press*, pages 1662–1938, 1997.
- [33] D. R. Brillinger. Time series: Data analysis and theory. *Classics in Applied Mathematics*, 2001.
- [34] R. M. Esquivel. Análise espectral singular: Modelagem de séries temporais através de estudos comparativos usando diferentes estratégias de previsão. Master's thesis, SENAI CIMATEC, Brasil, 2012.
- [35] S. L. Lauritzen. Time series analysis in 1880: a discussion of contributions made by t. n. thiele. *Internat. Statist. Review*, pages 319–331, 1981.
- [36] C. Pegels. Exponential forecasting: Some new variations. *Management Science*, 15: 311–315, 1969.
- [37] R. J. Hyndman, A. B. Koehler, R. D. Snyder, and S. Grose. A state space framework for automatic forecasting using exponential smoothing methods. *International Journal of Forecasting*, page 439–454, 2002.
- [38] Elisa Henning, Custodio da Cunha Alves, Andréa Cristina Konrath, and Olga Maria Formigoni Carvalho Walter. Métodos de suavização exponencial com modelagem em espaço de estado para previsão automática de séries temporais via ambiente r. *III Congresso Brasileiro de Engenharia de Produção*, 2013.
- [39] R. J. Hyndman, A. B. Koehler, J. K. Ord, and R. D. Snyder. Forecasting with exponential smoothing: the state space approach. *Berlin: Springer-Verlag*, 60:407–426, 2008a.
- [40] Rob J. Hyndman and Yeasmin Khandakar. Automatic time series forecasting: The forecast package for r. *Journal of Statistical Software*, 27, 2008.
- [41] G. H. Brasil, E. Costa, and H. S. Migon. Modelos bayesianos para as séries de produção industrial brasileira: uma análise univariada. *Pesq. Plan. Econ.*, 23:157–182, 1993.
- [42] M. J. Liebel. Previsão de receitas tributárias - o caso do icms no estado do paraná. Master's thesis, Escola de Engenharia Mestrado Profissionalizante em Engenharia (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Porto Alegre, 2004.
- [43] O. C. Matos. *Econometria Básica: Teoria e Aplicações*. 3 edition, 2000.
- [44] G. E. P. Box, G. M. Jenkins, and G. C. Reinsel. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. 2 edition, (1994).
- [45] B. A. Ribeiro. Previsão de contigência judicial em empresas do setor elétrico: Uma abordagem via regressão dinâmica e amortecimento exponencial. Master's thesis, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-Brasil, 2011.
- [46] F. R. Pellegrini and F. S. Fogliato. Passos para implantação de sistemas de previsão de demanda - técnicas e estudo de caso. *Programa de Pós - Graduação em Engenharia de Produção (PPGEP) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)*, 2001.

- 
- [47] R. J. Hyndman, M. Akram, and B. C. Archibald. The admissible parameter space for exponential smoothing models. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 60:407–426, 2008b.
- [48] D. Hanselman and B. Littlefield. Meet Minitab 16, 2010.
- [49] Robert Wayne Samohyl. Nucleo de Normalização e Qualimetria (NNQ) vinculado e localizado no Departamento de Engenharia de Produção e Sistemas (EPS) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). [www.qualimetria.ufsc.com.br](http://www.qualimetria.ufsc.com.br). Acessado em (10/2013).
- [50] D. Hanselman and B. Littlefield. Matlab versão do estudante guia do usuário, 1997.
- [51] R. J. Hyndman, A. B. Koehler, J. K. Ord, and R. D. Snyder. Prediction intervals for exponential smoothing using two new classes of state space models. *International Journal of Forecasting*, page 17 – 37, 2005.
- [52] D. Downing and J. Clark. *Estatística Aplicada*. 2006.
- [53] C. Suarez, F. Maglietti, K. Colonna, M. Breitburd, and G. Marshall. Mathematical modeling of human glioma growth based on brain topological structures: Study of two clinical cases. *Plos One*, 2012.