



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

JULIANA PEREIRA

**TÉCNICAS ADAPTATIVAS DE PASSO DE TEMPO PARA  
SOLUÇÃO NUMÉRICA DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS:  
UMA APLICAÇÃO EM MODELO BIOLÓGICO DE  
CRESCIMENTO TUMORAL**

---

Londrina  
2022

JULIANA PEREIRA

**TÉCNICAS ADAPTATIVAS DE PASSO DE TEMPO PARA  
SOLUÇÃO NUMÉRICA DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS:  
UMA APLICAÇÃO EM MODELO BIOLÓGICO DE  
CRESCIMENTO TUMORAL**

Dissertação apresentada ao Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Matemática Aplicada e Computacional.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Neyva Maria Lopes Romeiro  
Coorientador: Prof. Dr Gylles Ricardo Ströher

Londrina  
2022

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina**

**Dados Internacionais de Catalogação -na-Publicação (CIP)**

P436t	<p>Pereira, Juliana. Técnicas adaptativas de passo de tempo para solução numérica de equações diferenciais: Uma aplicação em modelo biológico de crescimento tumoral Juliana Pereira. – Londrina, 2022. 71 f. : il.</p> <p>Orientadora: Neyva Maria Lopes Romeiro. Coorientador: Gylles Ricardo Ströher. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional, 2012.</p> <p>Inclui Bibliografia.</p> <p>1. Soluções Numéricas - Tese. 2. Equações Diferenciais Ordinárias - Tese. 3. Equações Diferenciais Parciais - Tese. 4. Modelagem Matemática - Teses. I. Romeiro, Neyva. Teses. II. Ströher, Gylles. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU51</p>
-------	--

JULIANA PEREIRA

**TÉCNICAS ADAPTATIVAS DE PASSO DE TEMPO PARA  
SOLUÇÃO NUMÉRICA DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS:  
UMA APLICAÇÃO EM MODELO BIOLÓGICO DE  
CRESCIMENTO TUMORAL**

Dissertação apresentada ao Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Matemática Aplicada e Computacional.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Neyva Maria Lopes Romeiro  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Eliandro Rodrigues Cirilo  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ellen Kenia Fraga Coelho  
Instituto Federal do Espírito Santo – IFES

Londrina, 12 de agosto de 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, eu agradeço a Deus pela vida e, também, por permitir que tudo isso fosse em prol dos meus pais, Joelson e Leonita, uma vez que eles foram os responsáveis por me fornecer todo suporte e incentivo.

Aos meus irmãos, Fernando e Josiane, por sempre me motivarem a melhorar.

Aos meus amigos de graduação, em especial Maluane, que, desde o início, se fez importante ao dedicar a mim o seu apoio e os momentos de descontração.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Neyva Maria Lopes Romeiro, minha eterna gratidão por toda paciência, dedicação e orientação. E, a meu coorientador, Prof. Dr. Gylles Ricardo Ströher, pelas orientações e ensinamentos ao longo do mestrado.

Aos professores integrantes da banca, pela disponibilidade e sugestões para a melhoria desta dissertação.

Aos professores do PGMAC, pelas aulas ministradas, bem como aos meus colegas do PGMAC, responsáveis por compartilharem comigo um pouco desta nossa jornada.

A todos aqueles que, de alguma forma direta ou indiretamente, contribuíram para esta dissertação de mestrado.

Enfatizo-lhes o meu muito obrigada.

*"É justo que muito custe o que muito vale."*  
Santa Teresa D'Ávila

PEREIRA, Juliana. **Técnicas adaptativas de passo de tempo para solução numérica de equações diferenciais**: Uma aplicação em modelo biológico de crescimento tumoral. 71 f. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

A presente dissertação preocupa-se com o desempenho de métodos numéricos implementados com adaptação temporal aplicado em um modelo de crescimento tumoral avascular invasivo, descrito por duas equações diferenciais parciais. O modelo apresenta um crescimento rápido das células cancerígenas, em regiões que possuem grande quantidade de nutrientes e com a escassez de nutrientes o tumor deixa de crescer, configurando um sistema de equações diferenciais parciais rígidos. Isso posto, faz-se interessante, ao invés de utilizar um passo de tempo constante, utilizar diferentes passos de tempo ao longo do processo da solução numérica atuando automaticamente o passo de tempo em função do histórico do problema (ZAFANELLI et al., 2018). Para resolução numérica do problema, utilizou-se o método de diferenças finitas e dois métodos adaptativos no tempo, método do Erro Local e Algoritmo de Controle de Passo de Tempo Adaptável (ATSC). Inicialmente, foram comparadas as mesmas versões dos métodos numéricos de forma a aplicar o método de Euler e Crank Nicolson, juntamente às suas respectivas versões com e sem adaptação do passo de tempo para três casos classificados, matematicamente, como problemas rígidos, a saber: (i) problema de Gear; (ii) resfriamento de sólidos; (iii) difusão do calor unidimensional em regime não permanente. Os resultados obtidos mostram que os métodos adaptativos proveram soluções numéricas com erros menores que a solução com passo constante e utilizando número menor de iterações, além de, consequentemente, exigir menor tempo de processamento computacional. Aplicou-se a adaptação temporal no modelo de crescimento tumoral, em que é constatado que, apesar dos métodos serem capazes de atualizar automaticamente o passo de tempo, verificou-se uma potencial limitação, ao passo que estes não capturaram pontos de máximo e mínimo locais da solução. Assim sendo, para contornar a referida deficiência, uma modificação, baseada na taxa de variação, é sugerida para o algoritmo Erro Local.

**Palavras-chave:** métodos adaptativos; métodos numéricos; problema rígido; diferenças finitas.

PEREIRA, Juliana. **Time-Step adaptive techniques for numerical solution of differential equations**: An application in a biological model of tumor growth. 2022. 71 p. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

The present dissertation is concerned with the performance of numerical methods implemented with temporal adaptation applied in a model of invasive avascular tumor growth, described by two partial differential equations. The model shows a rapid growth of cancer cells, in regions that have a large amount of nutrients and with the scarcity of nutrients the tumor stops growing, configuring a system of rigid differential partial equations. That said, it is interesting, instead of using a constant time step, to use different time steps throughout the numerical solution process, to automatically updating the time step as a function of the problem's history (ZAFANELLI et al., 2018). To numerically solve the problem, the finite difference method and two time- adaptive methods were used, the Local Error's Method and the Adaptive Time Step Control Algorithm (ATSC). Initially, the same versions of the numerical methods were compared in order to apply the Euler and Crank Nicolson method, together with their respective versions with and without time step adaptation for three cases classified, mathematically, as rigid problems, namely: (i) Gear problem; (ii) solids cooling; (iii) one-dimensional heat diffusion in a non- permanent regime. The results obtained show that the adaptive methods provided numerical solutions with smaller errors than the solution with constant step and using a smaller number, in addition to requiring less computational processing of the time. The results obtained show that the time step adaptation methods provided numerical solutions with smaller errors than the constant step solution and lower number of iterations, in addition to requiring less computational processing time. Temporal adaptation was applied in the tumor growth model, in which it is found that, despite the methods being able to automatically update the time step, there was a potential limitation, while they did not capture local maximum and minimum points. of the solution. Therefore, to overcome this deficiency, a modification, based on the rate of change, is suggested for the Local Error algorithm.

**Key words:** adaptive methods; numerical methods; finite difference; stiff problem.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 4.1</b> - Comparação entre os erros das soluções com adaptação e passo constante .....	30
<b>Figura 4.2</b> - Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante para problema de Gear .....	30
<b>Figura 4.3</b> - Histórico de passos no tempo para as técnicas adaptativas de tempo.....	31
<b>Figura 4.4</b> - Comparação entre os erros das soluções, com adaptação e passo constante, com o mesmo número de iterações para o problema de Gear ..	32
<b>Figura 4.5</b> - Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante: mesmo número de iterações para o problema de Gear .....	33
<b>Figura 4.6</b> - Comparação entre os erros das soluções com adaptação e passo constante .....	34
<b>Figura 4.7</b> - Comparação entre a solução exata e numérica, para os métodos com adaptação e passo constante para a lei de resfriamento de Newton.....	35
<b>Figura 4.8</b> - Histórico de passos no tempo para as técnicas adaptativas de tempo.....	36
<b>Figura 4.9</b> - Comparação entre os erros das soluções, com adaptação e passo constante, com o mesmo número de iterações para lei de resfriamento de Newton .....	37
<b>Figura 4.10</b> - Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante: mesmo número de iterações para lei de resfriamento de Newton.....	38
<b>Figura 4.11</b> - Comparação entre os erros das soluções com adaptação e passo constante .....	40
<b>Figura 4.12</b> - Comparação entre a solução exata e numérica, para os métodos com adaptação e passo constante para a equação da difusão do calor unidimensional em regime não permanente .....	41
<b>Figura 4.13</b> - Comparação da malha entre a solução exata e numérica, para os métodos numéricos com adaptação e passo constante.....	42
<b>Figura 4.14</b> - Histórico de passos no tempo para as técnicas adaptativas de tempo.....	43
<b>Figura 4.15</b> - Comparação entre os erros das soluções, com adaptação e passo constante, com o mesmo número de iterações.....	44
<b>Figura 4.16</b> - Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante: mesmo número de iterações.....	45

<b>Figura 6.1</b> - Comparação entre as soluções com adaptação e passo constante.....	58
<b>Figura 6.2</b> - Comparação das soluções com adaptação e passo constante, corte em $x=0$ .....	59
<b>Figura 6.3</b> - Comparação entre as malhas das soluções com adaptação e passo constante .....	60
<b>Figura 6.4</b> - Histórico de passos no tempo .....	60
<b>Figura 6.5</b> - Gráfico do coeficiente angular da taxa de variação de $a(x, t)$ .....	62
<b>Figura 6.6</b> - Comparação entre a solução super refinada com passo constante e com adaptação e coeficiente angular .....	63
<b>Figura 6.7</b> - Malha gerada usando o método de Crank Nicolson com adaptação .....	63
<b>Figura 6.8</b> - Histórico de passos no tempo .....	64

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 4.1</b> - Tabela de comparação dos métodos com e sem adaptação .....	29
<b>Tabela 4.2</b> - Resultados para as soluções com e sem adaptação para o mesmo número de iterações .....	32
<b>Tabela 4.3</b> - Tabela de comparação dos métodos com e sem adaptação .....	34
<b>Tabela 4.4</b> - Resultados para as soluções com e sem adaptação para o mesmo número de iterações .....	37
<b>Tabela 4.5</b> - Comparação dos métodos com e sem adaptação .....	40
<b>Tabela 4.6</b> - Resultados para as soluções sem adaptação para o mesmo número de iterações usados pelos métodos adaptativos .....	44
<b>Tabela 6.1</b> - Erro entre as soluções com adaptação e passo constante super refinada...	62

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIÇÕES

$\alpha$	Constante de difusidade térmica.
$\beta$	Taxa de divisão das células cancerígenas.
$\delta_A$	Erro absoluto entre $y_{\Delta t}$ e $y_{\eta\Delta t}$ .
$\delta_g$	Erro Global pré-definido.
$\delta_R$	Erro local relativo entre $y_g$ e $y_f$
$\eta$	Número de passos para a solução $y_{\eta\Delta t}$ .
$\vartheta$	Coefficiente Angular.
$\rho$	Taxa do decaimento da concentração de nutrientes.
$\Delta t$	Tamanho do espaçamento no domínio temporal.
$\Delta x$	Tamanho do espaçamento no domínio espacial.
$A$	Área de transferência de calor.
$a(x, t)$	Células cancerígenas vivas.
<b>ATSC</b>	Algoritmo de controle de passo de tempo adaptável.
$c_p$	Calor específico.
$D_a$	Taxa de difusão do câncer.
$D_n$	Taxa de difusão do nutriente.
$\ e\ _\infty$	Norma do máximo do erro absoluto.
<b>EDOs</b>	Equações diferenciais ordinárias.
<b>EDPs</b>	Equações diferenciais parciais.
$h$	coeficiente de transferência de calor por convecção. $x$
$i$	Pontos na malha que representam os valores da variável espacial.
$j$	Pontos na malha que representam os valores da variável temporal.
$L$	Intervalo do domínio da variável espacial.
$m$	Massa do corpo.
$m(x, t)$	Células cancerígenas mortas.
$N_t$	Quantidade de espaçamento no domínio temporal.
$N_x$	Quantidade de espaçamento no domínio espacial.
$n(x, t)$	Concentração de nutrientes.
<b>PVI</b>	Problema de valor inicial.
$P_m$	Constante de mortalidade
$P(n)$	Taxa de mortalidade das células cancerígenas em função de $n(x, t)$ .
$q$	Taxa de absorção de nutriente pelas células cancerígenas.
$s$	Segundos.
$t$	Variável temporal.
$T$	Intervalo do domínio da variável temporal.
$t_{CPU}$	Tempo médio de processamento.

$T_{\infty}$	Temperatura ambiente
<b>TOL</b>	Tolerância pré-definida.
$x$	Variável espacial.
$y_{\Delta t}$	Solução com passo de tempo $\Delta t$ para o método ATSC.
$y_{\eta \Delta t}$	Solução com $\eta$ passos de tempo $\Delta t$ para o método ATSC.
$y_g$	Solução grossa do método Erro local.
$y_f$	Solução fina do método Erro local.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2</b>	<b>TÉCNICAS NUMÉRICAS PARA RESOLUÇÃO DE EDOS E EDPS</b> .....	19
2.1	MÉTODO DE EULER .....	19
2.2	MÉTODO DE CRANK NICOLSON .....	20
<b>3</b>	<b>ADAPTABILIDADE TEMPORAL</b> .....	21
3.1	TÉCNICA ADAPTATIVA DE RUNGE-KUTTA-FEHLBERG OU MÉTODO DO ERRO LOCAL .....	21
3.2	ALGORITMO DE CONTROLE DE PASSO DE TEMPO ADAPTÁVEL (ATSC) .....	22
<b>4</b>	<b>CASOS APLICADOS</b> .....	24
4.1	PROBLEMAS .....	24
4.1.1	Caso I: Problema de Gear .....	24
4.1.2	Caso II: Resfriamento de Sólidos .....	26
4.1.3	Caso III: Equação da Difusão de Calor Unidimensional em Regime Não Permanente .....	26
4.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	29
4.2.1	Caso I: Problema de Gear .....	29
4.2.2	Caso II: Lei de Resfriamento de Newton .....	34
4.2.3	Caso III: Equação da Difusão do Calor Unidimensional em Regime Não Permanente .....	39
<b>5</b>	<b>MODELO BIOLÓGICO DE CRESCIMENTO TUMORAL</b> .....	47
5.1	MODELO ESTUDADO .....	50
5.2	DISCRETIZAÇÃO DO MODELO .....	53
<b>6</b>	<b>ANÁLISE DOS RESULTADOS</b> .....	57
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	66
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	68

## 1 INTRODUÇÃO

Muitos problemas encontrados nas engenharias ou em outras ciências podem ser formulados em linguagens matemáticas por meio de equações. Porém, a grande maioria dessas equações, na prática, não podem ser solucionadas analiticamente, assim, uma alternativa para contornar esse problema seria a obtenção de soluções aproximadas através de métodos numéricos (LOPES; RUGGIERO, 1996).

A utilização de métodos numéricos para encontrar uma solução de equações diferenciais, geralmente, divididas em duas categorias, equações diferenciais ordinárias (EDOs) e equações diferenciais parciais (EDPs), mostra-se de fundamental importância. Estas formulações encontram-se na literatura por meio de métodos como elementos finitos, elementos de contorno e diferenças finitas (BURDEN; FAIRES, 2011; CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013; FORTUNA, 2000).

Isso posto, na presente dissertação, busca-se resolver as equações diferenciais de modo a utilizar o método de diferenças finitas. Esse método tem como base a expansão da série de Taylor para aproximar as derivadas presentes nas equações diferenciais, resultando em métodos numéricos conhecidos como o método de Euler explícito e implícito, ou, ainda, o método de Crank Nicolson, entre outros (FRANCO, 2006; BOYCE; DIPRIMA, 2010; BURDEN; FAIRES, 2011; ROMA; BEVILACQUA; NÓS, 2012; CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013).

A ideia geral do método é a discretização do domínio e a substituição das derivadas, presentes na equação diferencial, por aproximações envolvendo o valor numérico da função (CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013).

O método de Euler obtido por diferenças finitas progressiva caracteriza-se como um método explícito de primeira ordem, enquanto obtido por diferenças finitas regressiva resulta em um método implícito, também de primeira ordem. Já o método de Crank Nicolson usa uma combinação das diferenças progressiva e regressiva, resultando em um método implícito de segunda ordem.

Dessa forma, tem-se que os métodos numéricos produzem uma solução aproximada da equação diferencial, sendo necessário um certo número de cálculos, nos quais dependem do tamanho do passo de tempo e da ordem de convergência do método. Quanto menor for o passo de tempo, maior será o número de iterações para encontrar a solução numérica da equação diferencial, e, quanto mais alta a ordem, mais rápido o método converge para a solução.

Porém, sabe-se que a cada passo de tempo, independentemente da ordem de convergência do método, acarreta em acúmulos de erros e, à medida que o número dos passos aumenta, o acúmulo de erros pode tornar-se descontrolado.

Um critério para garantir que o erro não aumente com o avanço do passo de tempo é a estabilidade do método utilizado (HIRT, 1968; BURDEN; FAIRES, 2011; ROMA; BEVILACQUA; NÓS, 2012; CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013).

Neste contexto, esta dissertação utiliza os métodos implícitos Euler e Crank Nicolson (BOYCE; DIPRIMA, 2010; BURDEN; FAIRES, 2011; CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013; ROMA; BEVILACQUA; NÓS, 2012).

Ainda em relação às equações diferenciais, existem vários tipos de problemas que os métodos numéricos não podem resolver de forma eficaz, por serem considerados rígidos. Equações diferenciais rígidas são categorizadas como equações cujas soluções possuem uma variedade de escalas de tempo (KIM; SASTRY; SHONTZ, 2010), com inúmeras aplicações práticas, descrevendo muitos fenômenos que ocorrem na natureza como resfriamento de sólidos, sendo equação que representa a taxa de formação de radicais livres em uma reação química complexa, modelos envolvendo a biologia do crescimento tumoral, entre outras.

Assim, a demanda por técnicas especiais que permitam o uso de um tamanho do passo de tempo governado pela taxa de mudança da solução é grande. Com isso, surgem os métodos adaptativos no tempo como alternativa para avaliar equações diferenciais rígidas.

De uma forma geral, a EDO de primeira ordem, dada por

$$\frac{d}{dt}y(t) = f(t, y), \quad (1.1)$$

com  $f(t, y) = \lambda y(t)$ , é dita rígida se  $|\lambda|$  for um valor muito maior que 1 de modo que a estabilidade e o limitante do erro possam ser garantidos somente com passo de tempo,  $\Delta t$ , excessivamente pequeno, o que requer muitas iterações do método numérico. Nesse contexto, os métodos implícitos são eficazes na resolução de problemas rígidos de dimensões baixas, enquanto os métodos explícitos estabilizados são eficientes em problemas de rigidez não muito grande (CURTISS; HIRSCHFILDER, 1952; MANSHOOR *et al.*, 2006).

Comumente, utiliza-se passo de tempo constante para cada iteração, na resolução de equações diferenciais, utilizando-se métodos implícitos. A desvantagem em utilizar um passo de tempo fixo é que um passo de tempo pequeno irá aumentar de forma expressiva o tempo de processamento da solução numérica, enquanto um passo de tempo grande, provavelmente não fornecerá uma solução detalhada ou coerente com a física do problema, principalmente se o modelo for descrito por equações cujas soluções possuem uma variedade de escalas de tempo associadas, isto é, em determinados pontos a solução varia muito mais rapidamente que em outros (SINKIN *et al.*, 2003).

Considere, por exemplo, um caso em que um componente da solução oscila rapidamente em uma escala de tempo muito mais curta do que à associada com os demais componentes da solução. Para métodos numéricos que aproximam as derivadas presentes nas equações diferenciais, o componente rápido continua influenciando a solução. Como consequência,

a seleção do tamanho do passo de tempo na solução numérica é problemática, onde o tamanho do passo também é governado, não apenas pelo comportamento da solução, mas, também, pelo termo transiente que varia rapidamente (MANSHOOR *et al.*, 2006).

Portanto, faz-se interessante, ao invés de utilizar um passo de tempo constante, utilizar diferentes passos de tempo ao longo do processo da solução numérica, ou seja, atualizar automaticamente o passo de tempo em função do histórico do problema (ZAFANELLI *et al.*, 2018).

Belfort, Carrayrou e Lehmann (2007) utilizaram um método adaptativo baseado na estimativa do erro de truncamento local via extrapolação de Richardson, este aplicado em dois problemas ligados ao transporte reativo e fluxo insaturado. Observa-se que o método adaptativo apresentou vantagens ao melhorar a precisão e diminuir o tempo computacional.

Em Quinga (2019), utilizou-se os métodos adaptativos para resolver dois modelos de cavitação acústica, que trata o crescimento da formação e o colapso de bolhas de gás em um fluido, no qual a solução numérica apresenta oscilação e, com isso, os métodos adaptativos mostraram-se, em termos de custo computacional, mais adequados.

Para tanto, a presente dissertação tem como objetivo avaliar o desempenho de métodos numéricos implementados com adaptação temporal. Este aplicado em um modelo biológico de crescimento tumoral, que tem um crescimento rápido das células cancerígenas em regiões que possuem grande quantidade de nutrientes e deixa de crescer onde existe a escassez de nutrientes, configurando, dessa forma, a rigidez no sistema de equações.

A eficácia dos métodos – Euler implícito e Crank Nicolson – é avaliada ao utilizar métodos adaptativos no tempo, Erro Local (SINKIN *et al.*, 2003) e controle de passo de tempo automático, denominado ATSC (TUREK, 1999), comparados com os resultados dos métodos considerando passos de tempo constante em equações que descrevem problemas rígidos. Para isso, utiliza-se duas EDOs e uma EDP unidimensional, nos quais a solução exata é conhecida e, na sequência, avalia o desempenho dos métodos utilizando o modelo de crescimento tumoral.

Para atingir o objetivo proposto, o presente trabalho, este divide-se da seguinte forma: no Capítulo 2, apresenta-se as técnicas numéricas utilizadas para resoluções das EDOs e EDPs. No Capítulo 3, descreve-se as técnicas adaptativas no tempo. No Capítulo 4, tem-se os casos estudados nos quais avalia-se a eficácia das técnicas adaptativas apresentando erros, número de passos usados, as iterações e o tempo médio de processamento. No Capítulo 5, é apresentado o modelo de crescimento tumoral e sua discretização. No Capítulo 6, analisa-se os resultados. Finalmente no Capítulo 7, apresentam-se as considerações finais da dissertação.

## 2 TÉCNICAS NUMÉRICAS PARA RESOLUÇÃO DE EDOS E EDPS

Para resolver numericamente um problema descrito por equações diferenciais, aborda-se, por simplicidade e melhor compreensão, o problema envolvendo apenas uma variável. Generalizações das equações diferenciais obtidas por funções de uma variável são utilizadas para a obtenção das aproximações para funções de várias variáveis (CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013).

Assim, um princípio comum em todos os métodos numéricos consiste em subdividir o intervalo de integração  $[t_0, t_f]$ , com  $t_f < \infty$ , em  $N$  intervalos de comprimento  $\Delta t = \frac{t_f - t_0}{N}$ , definido como passo de integração, ou passo de tempo. Então, em cada nó  $t_n$ ,  $n = 1, 2, \dots, N$ , procura-se um valor desconhecido  $y_n$ , que aproxima  $y_n = y(t_n)$ . O conjunto de valores  $y_0, y_1, \dots, y_n, \dots$ , refere-se à solução numérica do problema nos nós.

Desta forma, nesta dissertação, utiliza-se métodos clássicos para obtenção da solução aproximada  $y_n$ , sendo Euler implícito e Crank Nicolson, avaliados considerando os métodos adaptativos no tempo, Erro Local e o algoritmo de controle de passo de tempo adaptável (ATSC), para determinar  $\Delta t$ .

### 2.1 MÉTODO DE EULER

Um dos métodos mais clássicos, o método de Euler explícito, usa a diferença progressiva para a aproximar o termo da derivada da equação (1.1), resultando na solução numérica dada por:

$$\frac{y_{n+1} - y_n}{\Delta t} = f(t_n, y_n). \quad (2.1)$$

De modo análogo, método de Euler implícito é obtido aproximando o termo da derivada da equação (1.1) por diferença regressiva, resultando em:

$$\frac{y_n - y_{n-1}}{\Delta t} = f(t_n, y_n), \quad (2.2)$$

ou equivalentemente, conforme segue:

$$\frac{y_{n+1} - y_n}{\Delta t} = f(t_{n+1}, y_{n+1}). \quad (2.3)$$

A equação (2.3), ou método de Euler implícito, pode ser escrita por:

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t f(t_{n+1}, y_{n+1}). \quad (2.4)$$

Os métodos de Euler tratam-se de métodos de passo único de primeira ordem, pois, para poder dar início às iterações e encontrar uma solução numérica aproximada,

de um problema de valor inicial para uma equação diferencial ordinária, os métodos necessitam apenas de uma condição inicial  $y(t_0)$  e, assim, o erro de truncamento global tende para  $\Delta t$  (QUARTERONI; SALERI, 2007).

O método de Euler progressivo depende exclusivamente do nó anterior, por isso caracteriza-se como um método explícito. O método de Euler regressivo além de depender do nó anterior depende de si mesmo,  $y_{n+1}$ , caracterizando como método implícito. Por possuírem essa característica, os métodos implícitos têm melhores condições de estabilidade (ROMA; BEVILACQUA; NÓS, 2012).

O método de Euler regressivo ou Euler implícito, equação (2.4), que será usado no decorrer deste trabalho, classifica-se como incondicionalmente estável, isto é, não precisa satisfazer qualquer condição para ser estável (BOYCE; DIPRIMA, 2010; BURDEN; FAIRES, 2011; CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013; QUARTERONI; SALERI, 2007; ROMA; BEVILACQUA; NÓS, 2012).

## 2.2 MÉTODO DE CRANK NICOLSON

O método de Crank Nicolson é obtido fazendo-se a média das diferenças progressiva e regressiva, equações equações (2.1) e (2.3), resultando em:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{\Delta t}{2}(f(t_{n+1}, y_{n+1}) + f(t_n, y_n)). \quad (2.5)$$

O método de Crank Nicolson caracteriza-se como um método de segunda ordem, isto é, o erro de truncamento global tende para  $\Delta t^2$  e, assim como Euler implícito, também depende de  $y_{n+1}$  para obter a solução numérica, conseqüentemente, trata-se de um método implícito e incondicionalmente estável (BOYCE; DIPRIMA, 2010; BURDEN; FAIRES, 2011; CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013; ROMA; BEVILACQUA; NÓS, 2012).

### 3 ADAPTABILIDADE TEMPORAL

Os métodos adaptativos no tempo têm o propósito de reduzir o custo computacional com o ajuste no passo de tempo,  $\Delta t$ , para o problema. O erro cometido no método de discretização, para a solução de uma equação diferencial com valor inicial depende principalmente de  $\Delta t$ , que com um algoritmo adaptativo é modificado ao longo da solução, aumentando, reduzindo ou mantendo-se constante, quando necessário, para minimizar o esforço computacional.

#### 3.1 TÉCNICA ADAPTATIVA DE RUNGE-KUTTA-FEHLBERG OU MÉTODO DO ERRO LOCAL

Baseando-se nos métodos de Runge Kutta, o método do Erro Local ou técnica adaptativa Runge-Kutta-Fehlberg foi desenvolvido por Fehlberg (1969), com o objetivo de resolver de forma adaptativa uma EDO (KINCAID; CHENEY, 2002).

O método consiste essencialmente em estimar, simultaneamente, uma solução por um passo de tempo,  $\Delta t$ , e outra solução com dois passos de tempo,  $\frac{\Delta t}{2}$ , de modo a estabelecer uma relação entre as soluções.

Dessa forma, denominando a solução calculada por um passo de tempo,  $\Delta t$ , de solução grossa ( $y_g$ ), e, a solução calculada com dois passos de tempo,  $\frac{\Delta t}{2}$ , de solução fina ( $y_f$ ), pode-se definir o erro local relativo por  $\delta_R$ , onde:

$$\delta_R = \frac{|y_g - y_f|}{|y_f|}. \quad (3.1)$$

Da equação (3.1), tem-se uma estimativa para o erro relativo, no qual determina-se o ajuste no passo de tempo mantendo  $\delta_R$  dentro de um intervalo estabelecido por um erro global,  $\delta_g$ , pré-definido. O Algoritmo 1 apresenta a versão do método dada em Sinkin *et al.* (2003) para a implementação do método do Erro Local.

---

**Algoritmo 1: Método do Erro Local**


---

**Entrada:**  $\Delta t, \delta_R, \delta_g$   
**Saída:** novo  $\Delta t$ .

```

1 início
2   se  $\delta_R < \frac{1}{2}\delta_g$  então
3     | Aceite a solução e aumente o passo de tempo por um fator de  $2^{\frac{1}{3}}$ ;
4   fim
5   se  $\delta_R \in (\frac{1}{2}\delta_g, \delta_g)$  então
6     | Aceite a solução e mantenha o passo de tempo fixo;
7   fim
8   se  $\delta_R \in (\delta_g, 2\delta_g)$  então
9     | Aceite a solução e diminua o passo de tempo por um fator de  $2^{\frac{1}{3}}$ ;
10  fim
11  se  $\delta_R > 2\delta_g$  então
12    | Descarte a solução, reduza o passo de tempo ao meio e inicie o processo
13    | novamente.
14  fim

```

---

Conforme comenta Minkoff e Kridler (2006), os parâmetros do Algoritmo 1 podem ser ajustados para um problema específico, por exemplo, o método pode escolher uma regra para diminuir ou aumentar os passos de tempo subsequentes. Ainda, Minkoff e Kridler (2006) sugerem que, em vez de reduzir o passo de tempo pela metade se o erro local for maior que duas vezes o erro global, se pode reduzir o passo de tempo em  $\frac{1}{4}$  ou  $\frac{2}{3}$ , entre outras opções.

### 3.2 ALGORITMO DE CONTROLE DE PASSO DE TEMPO ADAPTÁVEL (ATSC)

O algoritmo de controle de passo de tempo adaptável, denominado ATSC em função da sua denominação na literatura como *Adaptive time step control*, consiste em calcular duas soluções, sendo  $y_{\Delta t}$  e  $y_{\eta\Delta t}$ , onde  $\eta$  é um número inteiro maior que um. A solução  $y_{\Delta t}$  é obtida com  $\eta$  passos  $\Delta t$  e a solução  $y_{\eta\Delta t}$  com um único passo  $\eta\Delta t$ . O erro entre as duas soluções,  $\delta_A$ , é avaliado por:

$$\delta_A = |y_{\Delta t} - y_{\eta\Delta t}|. \quad (3.2)$$

O erro  $\delta_A$ , equação (3.2), relacionado com uma tolerância (TOL) pré-definida resulta em um novo passo de tempo, dado por:

$$\Delta t_*^2 = \frac{(\eta^2 - 1)\Delta t^2}{\delta_A} TOL, \quad (3.3)$$

no qual TOL é um controlador para o passo de tempo. Os passos para a implementação do ATSC podem ser visualizados no Algoritmo 2 e em Turek (1999).

---

**Algoritmo 2:** Algoritmo ATSC

---

**Entrada:**  $\Delta t, \eta, \text{TOL}$ **Saída:**  $\Delta t_*$ 

```
1 início
2   Calcule  $y_{\Delta t}$ .
3   Calcule  $y_{\eta\Delta t}$ .
4   Calcule  $\delta_A$ .
5   Calcule o próximo passo de tempo:  $\Delta t_*$ .
6   se  $\Delta t_* < 0.5 \Delta t$  então
7     | rejeite a solução e retorne ao passo 2 usando  $\Delta t_*$ 
8   fim
9 fim
```

---

## 4 CASOS APLICADOS

Neste capítulo, apresenta-se os casos aplicados e às suas respectivas discretizações, assim como as soluções exatas. Apresenta-se as discretizações envolvendo os métodos de Euler implícito e Crank Nicolson para dois problemas rígidos de EDOs, sendo o problema, aqui, denominado por problema de Gear e o problema de resfriamento de sólido. Por último, generalizam-se os conceitos e aplica-se na equação diferencial parcial de segunda ordem, ou, ainda, equação da difusão do calor unidimensional em regime não permanente.

Todos os casos foram implementados de modo a usar o Matlab *version 9.10* (MATLAB, 2021). As simulações foram obtidas usando a CPU Intel(R) Core(TM) i5-7200U com 2.7 GHZ e 8 GB de RAM.

Analisa-se o desempenho dos métodos de Euler implícito e Crank Nicolson, considerando as implementações com e sem adaptação no tempo, para isto, utiliza-se a norma máxima do erro avaliado e definido por:

$$\|e\|_{\infty} = \max|y^* - y|, \quad (4.1)$$

a considerar  $y^*$  a solução numérica e  $y$  a solução exata.

Também é avaliado número de passos usados, assim como as iterações, o tempo médio de processamento ( $t_{CPU}$ ) obtido pela média dos tempos de 5 simulações. Utilizou-se, em todas as simulações, os mesmos parâmetros  $\Delta t$  inicial, a mesma tolerância (TOL) e um Erro global pré-definido, denotado por  $\delta_g$ .

O número de iterações representa o número de vezes que cada algoritmo de adaptação no tempo é executado, Algoritmo 1 e 2, para que a solução permaneça nas especificações definidas inicialmente, pois, as técnicas adaptativas podem descartar soluções ao longo da integração no tempo.

### 4.1 PROBLEMAS

#### 4.1.1 Caso I: Problema de Gear

Com o propósito de avaliar o desempenho de métodos numéricos envolvendo EDOs em problemas rígidos, Gear (1971) propôs o problema de valor inicial (PVI):

$$\begin{cases} \frac{dy(t)}{dt} = -\lambda(y(t) - F(t)) + F'(t), \\ y(t_0) = y_0. \end{cases} \quad (4.2)$$

cuja solução exata é:

$$y(t) = (y_0 - F(0))e^{-\lambda t} + F(t). \quad (4.3)$$

Observa-se que a solução exata, equação (4.3), apresenta duas escalas de tempo, caracterizando a equação diferencial como sendo rígida. Para pequenos valores de  $t$ , a solução  $y(t)$  é dominada pela parte exponencial e para valores grandes de  $t$ , é dominada por  $F(t)$ .

Ao aproximar a derivada da equação (4.2), utiliza-se os métodos numéricos Euler implícito e Crank Nicolson, equações (2.4)-(2.5), respectivamente, obtendo-se o seguinte:

### Euler Implícito

$$\frac{y_{n+1} - y_n}{\Delta t} = -\lambda(y_{n+1} - F_{n+1}) + \frac{F(t_{n+1}) - F(t_n)}{\Delta t},$$

$$(1 + \lambda\Delta t)y_{n+1} = y_n + \Delta t\lambda F(t_{n+1}) + F(t_{n+1}) - F(t_n),$$

$$(1 + \lambda\Delta t)y_{n+1} = y_n + (\Delta t\lambda + 1)F(t_{n+1}) - F(t_n),$$

$$y_{n+1} = \frac{1}{1 + \lambda\Delta t} (y_n - F(t_n)) + F(t_{n+1}). \quad (4.4)$$

### Crank Nicolson

$$y_{n+1} = y_n + \frac{\Delta t}{2} \left( -\lambda(y_{n+1} - F_{n+1}) + \frac{F(t_{n+1}) - F(t_n)}{\Delta t/2} - \lambda(y_n - F(t_n)) \right),$$

$$2y_{n+1} = 2y_n + \Delta t (-\lambda(y_{n+1} - F(t_{n+1})) - \lambda(y_n - F(t_n))) + 2F(t_{n+1}) - 2F(t_n),$$

$$(2 + \lambda\Delta t)y_{n+1} = (2 - \lambda\Delta t)y_n + (2 + \lambda\Delta t)F(t_{n+1}) - (2 - \lambda\Delta t)F(t_n),$$

$$y_{n+1} = \frac{(2 - \lambda\Delta t)}{(2 + \lambda\Delta t)} (y_n - F(t_n)) + F(t_{n+1}). \quad (4.5)$$

Assim, as equações (4.4) e (4.5) referem-se às equações do problema de Gear, discretizado pelos métodos implícitos de Euler e Crank Nicolson, respectivamente.

### 4.1.2 Caso II: Resfriamento de sólidos

Para casos em que os gradientes de temperatura no interior de um sólido podem ser desprezados e a resposta transitória da temperatura for determinada por meio de um balanço de energia global no sólido, resultando em o número de Biot menor que uma unidade (INCROPERA; DEWITT, 2014), tem-se que o balanço de energia que relaciona a taxa de perda de calor na superfície por convecção com a taxa de variação da energia interna, é dada por:

$$mc_p \frac{dT}{dt} = -Ah(T - T_\infty), \quad (4.6)$$

no qual  $m$  representa a massa do corpo,  $c_p$  o calor específico a pressão constante,  $A$  é a área de transferência de calor,  $h$  o coeficiente de transferência de calor por convecção,  $T$  é a temperatura na superfície do material e  $T_\infty$  a temperatura ambiente.

A equação (4.6), ainda, pode ser reescrita na forma:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{-Ah}{mc_p}(T - T_\infty). \quad (4.7)$$

Considerando a condição inicial dada por  $T(0) = T_0$  e observando que a EDO, equação (4.7), trata-se de uma EDO separável, obtém-se a solução analítica integrando ambos lados (BOYCE; DIPRIMA, 2010), resultando em:

$$T(t) = T_\infty + (T_0 - T_\infty)e^{\frac{-Ah}{mc_p}t}. \quad (4.8)$$

Observa-se que ao considerar  $T = y$ ,  $\lambda = \frac{-Ah}{mc_p}$  e  $F(t) = T_\infty$ , a equação (4.7) torna-se equivalente a EDO da equação (4.2), onde  $F'(t) = 0$ , cujas discretizações se encontram descritas nas equações (4.4) e (4.5).

### 4.1.3 Caso III: Equação da difusão de calor unidimensional em regime não permanente

A equação da difusão do calor unidimensional em regime não permanente é descrita por:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}, \quad (4.9)$$

em que  $\alpha$  é a difusividade térmica.

A discretização do termo temporal da equação (4.9) é obtida, nesta dissertação, ao utilizar os métodos implícitos no tempo, Euler implícito, equação (2.4), e Crank Nicolson, equação (2.5). Quanto à parte espacial, utiliza-se diferenças finitas centrais.

### Método Implícito

Aproximando a derivada temporal com diferenças finitas para trás e a derivada espacial de segunda ordem com diferenças finitas centrada, definidas, respectivamente por:

$$\frac{\partial T}{\partial t} \approx \frac{T_{i,n} - T_{i,n-1}}{\Delta t} \quad (4.10)$$

e

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \approx \frac{T_{i-1,n} - 2T_{i,n} + T_{i+1,n}}{\Delta x^2}, \quad (4.11)$$

a equação (4.9) resulta em:

$$\frac{T_{i,n} - T_{i,n-1}}{\Delta t} = \alpha \left( \frac{T_{i-1,n} - 2T_{i,n} + T_{i+1,n}}{\Delta x^2} \right) \quad (4.12)$$

ou

$$(1 + 2K)T_{i,n} = T_{i,n-1} + K(T_{i-1,n} + T_{i+1,n}) \quad (4.13)$$

onde  $K = \frac{\alpha \Delta t}{\Delta x^2}$ .

### Crank Nicolson

Ao empregar diferença progressiva, na derivada temporal de primeira ordem e diferença centrada para a derivada espacial de segunda ordem, na equação (4.9), tem-se:

$$\frac{T_{i,n+1} - T_{i,n}}{\Delta t} = \alpha \left( \frac{T_{i-1,n} - 2T_{i,n} + T_{i+1,n}}{\Delta x^2} \right). \quad (4.14)$$

Agora, empregando diferença regressiva na derivada temporal de primeira ordem e diferença centrada para a derivada espacial de segunda ordem, na equação (4.9), tem-se:

$$\frac{T_{i,n} - T_{i,n-1}}{\Delta t} = \alpha \left( \frac{T_{i-1,n} - 2T_{i,n} + T_{i+1,n}}{\Delta x^2} \right), \quad (4.15)$$

ou equivalentemente:

$$\frac{T_{i,n+1} - T_{i,n}}{\Delta t} = \alpha \left( \frac{T_{i-1,n+1} - 2T_{i,n+1} + T_{i+1,n+1}}{\Delta x^2} \right). \quad (4.16)$$

Ao fazer a média das equações (4.14) e (4.16), obtém-se a aproximação para a equação (4.9), por meio do método Crank Nicolson, dada por:

$$\frac{T_{i,n+1} - T_{i,n}}{\Delta t} = \frac{\alpha}{2} \left( \frac{T_{i-1,n} - 2T_{i,n} + T_{i+1,n}}{\Delta x^2} + \frac{T_{i-1,n+1} - 2T_{i,n+1} + T_{i+1,n+1}}{\Delta x^2} \right), \quad (4.17)$$

ou ainda,

$$-kT_{i-1,n+1} + (2 + 2k)T_{i,n+1} - KT_{i+1,n+1} = kT_{i-1,n} + (2 + 2k)T_{i,n} + KT_{i+1,n}, \quad (4.18)$$

onde  $K = \frac{\alpha \Delta t}{\Delta x^2}$ .

As equações (4.13) e (4.18), referem-se às equações de difusão do calor, unidimensional discretizadas pelos métodos implícitos de Euler e Crank Nicolson no tempo, com ordem de convergência  $O(\Delta t + \Delta x^2)$  e  $O(\Delta t^2 + \Delta x^2)$ , respectivamente (CUMINATO; MENE-GUETE JUNIOR, 2013).

## 4.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.2.1 Caso I: Problema de Gear

Para as simulações, considerou-se o PVI dado no sistema de equações (4.2), com  $\lambda = 100$ ,  $F(t) = t + 2$ ,  $y(0) = 1$  e tempo final  $t_f = 4s$ , cuja solução exata para estes parâmetros é dada por  $y(t) = 2 + t - e^{-100t}$ . Os demais parâmetros utilizados foram  $\delta_g = 3$  para o método do Erro Local,  $TOL = 10^{-2}$ ,  $\eta = 4$  para o ATSC e  $\Delta t = 10^{-2}s$  inicial, para ambos métodos adaptativos e para o passo de tempo constante.

### Desempenho dos métodos numéricos com e sem adaptação

A Tabela 4.1 apresenta os resultados das simulações, o erro  $\|e\|_\infty$ , os passos de tempo utilizados, as iterações e o tempo médio de processamento ( $t_{CPU}$ ) como segue:

Tabela 4.1: Tabela de comparação dos métodos com e sem adaptação

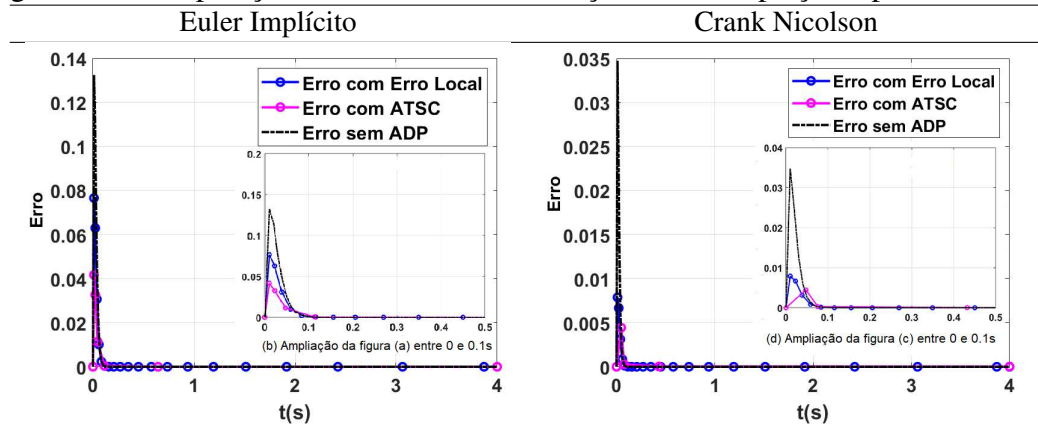
Método	Técnica	$\ e\ _\infty$	Passos ( $\Delta t$ ) usados	Iterações	$t_{CPU}(s)$
Euler	Erro Local	7.65e-02	22	22	1.29e-05
	ATSC	4.17e-02	7	7	1.26e-05
	Passo constante	1.32e-01	400	400	5.77e-03
Crank Nicolson	Erro Local	7.87e-03	22	22	9.22e-06
	ATSC	4.44e-03	5	5	1.09e-05
	Passo constante	3.45e-02	400	400	8.30e-04

Dos resultados apresentados na Tabela 4.1, observa-se que os métodos numéricos implementados utilizando passos de tempo adaptativos atingem erros com ordem de grandeza menores que os métodos implementados com passo de tempo constante, que, ainda, exigiu um número menor de cálculos quando comparado ao número de iterações da solução com passo de tempo constante.

O método do Erro Local, tanto para Euler quanto para Crank Nicolson, exigiu 5.5% do esforço da solução obtida com passo de tempo constante e o método ATSC apenas 1.75% e 1.5%, respectivamente. Essa redução no número de iterações reflete no tempo computacional, que, por conseguinte, é menor para os métodos implementados com as técnicas adaptativas.

Assim, a Figura 4.1 destaca diferenças entre os métodos, por meio do comportamento do erro das soluções numéricas, detalhes podem ser observados por meio da imagem ampliada em cada gráfico.

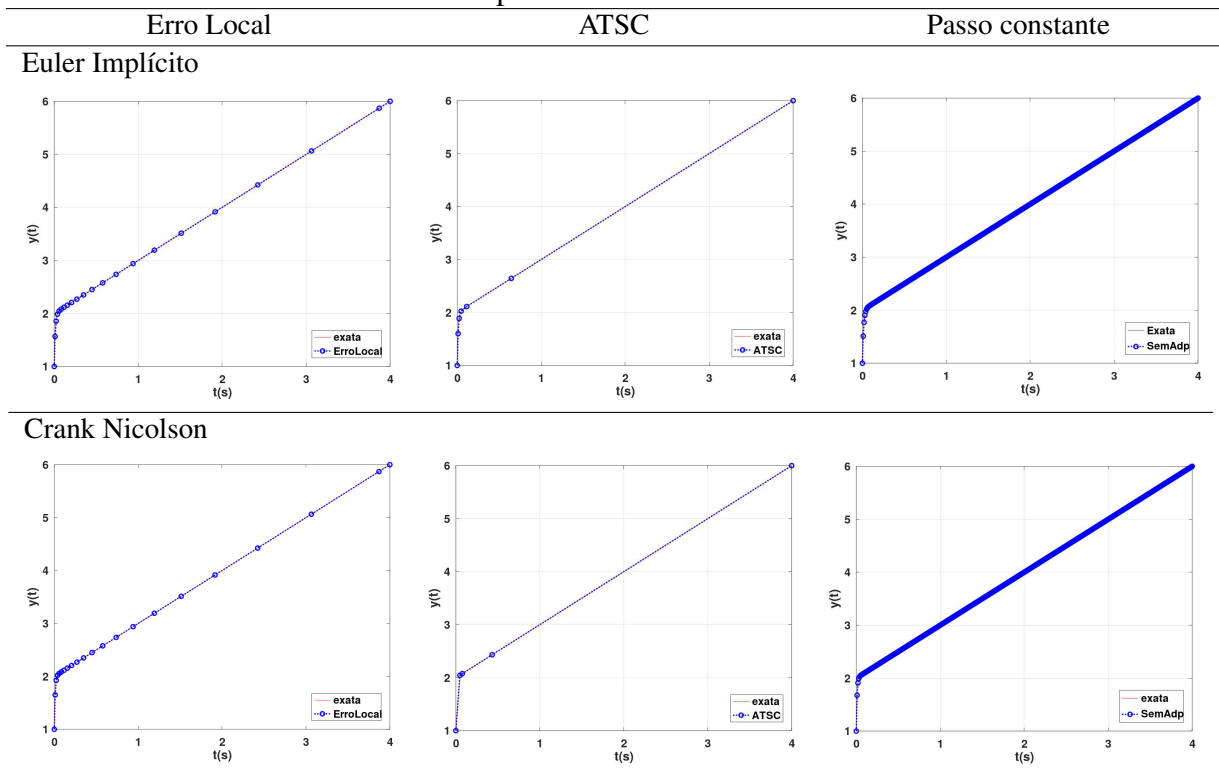
Figura 4.1: Comparação entre os erros das soluções com adaptação e passo constante



Fonte: Autora.

Observa-se que  $\|e\|_\infty$  é atingido em  $0 \leq t \leq 0.1s$ , no qual a solução da EDO apresenta um crescimento rápido, como ilustrados nos gráficos das soluções, Figura 4.2.

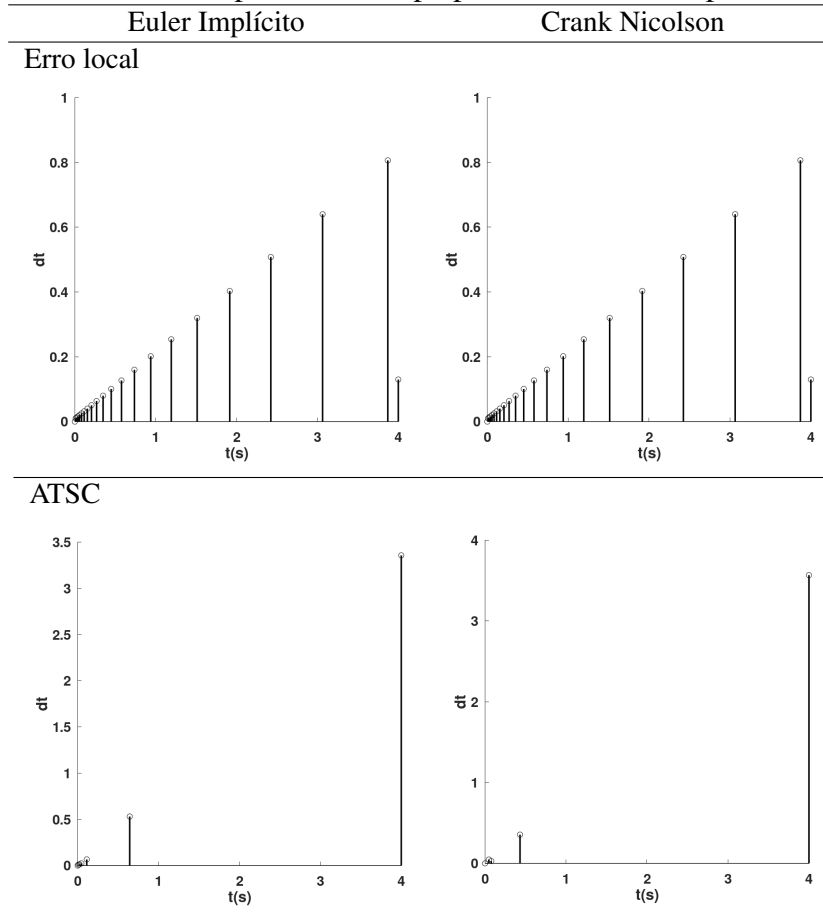
Figura 4.2: Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante para problema de Gear



Fonte: Autora.

Na Figura 4.3, têm-se o histórico de passos de tempo utilizado para obter as soluções por meio das técnicas adaptativas, Erro Local e ATSC.

Figura 4.3: Histórico de passos no tempo para as técnicas adaptativas de tempo



Fonte: Autora.

Os gráficos apresentados na Figura 4.2 são as soluções geradas pelos métodos de Euler e Crank Nicolson e demonstram como os métodos adaptativos do Erro Local e ATSC foram capazes de adaptar os passos de tempo. De início, valores pequenos para  $\Delta t$ , em que a equação apresenta um crescimento exponencial, e – no decorrer do tempo quando a solução passa a ser dominada pela função linear – o crescimento do passo de tempo é adaptado e, conseqüentemente, aumentado.

O método ATSC apresentou um número menor de iterações em relação ao método de Erro Local, Tabela 4.1, no qual a concentração de passos de tempo ficou no início do intervalo da solução do PVI, como pode ser observado na Figura 4.3, por meio do histórico de passos de tempo. Ainda, devido ao comportamento da solução, o método ATSC utilizou apenas 5 passos de tempo, o que implicou em economia de recursos computacionais.

## Desempenho dos métodos numéricos com e sem adaptação, com o mesmo número total de iterações

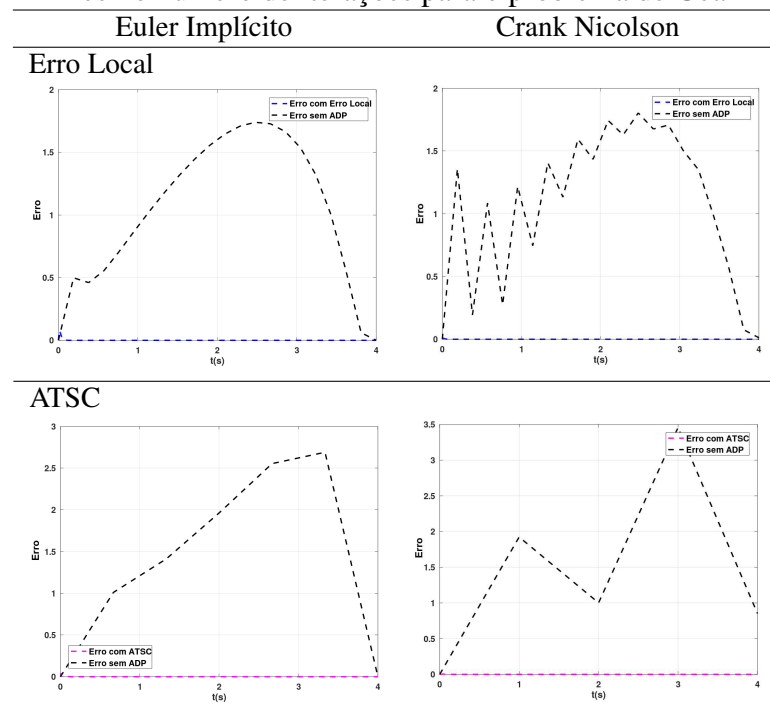
Verifica-se, na Tabela 4.1, que os métodos adaptativos utilizaram um número inferior de iterações, assim, apresenta-se na Tabela 4.2, os resultados das simulações, em que é imposto o mesmo número de passos no tempo para o esquema de passo constante.

Tabela 4.2: Resultados para as soluções com e sem adaptação para o mesmo número de iterações

Método	$\ e\ _\infty$		Iterações	$t_{CPU}(s)$	
	Passo adaptativo	Passo constante		Passo adaptativo	Passo constante
<b>Erro local</b>					
Euler	7.65e-02	1.73e+00	22	1.29e-05	9.22e-04
Crank Nicolson	7.83e-03	1.80e+00	22	9.22e-06	5.87e-04
<b>ATSC</b>					
Euler	4.17e-02	2.68e+00	7	1.26e-05	7.45e-04
Crank Nicolson	4.44e-03	3.45e+00	6	1.09e-05	1.84e-04

Observa-se na Tabela 4.2 ao impor o mesmo número de iterações utilizado nas técnicas adaptativas, a solução numérica com passo constante não converge, pois com poucas iterações  $\Delta t$  passa a ter um valor alto o que desestabiliza os métodos. A Figura 4.4 apresenta os gráficos que demonstram o comportamento dos erros.

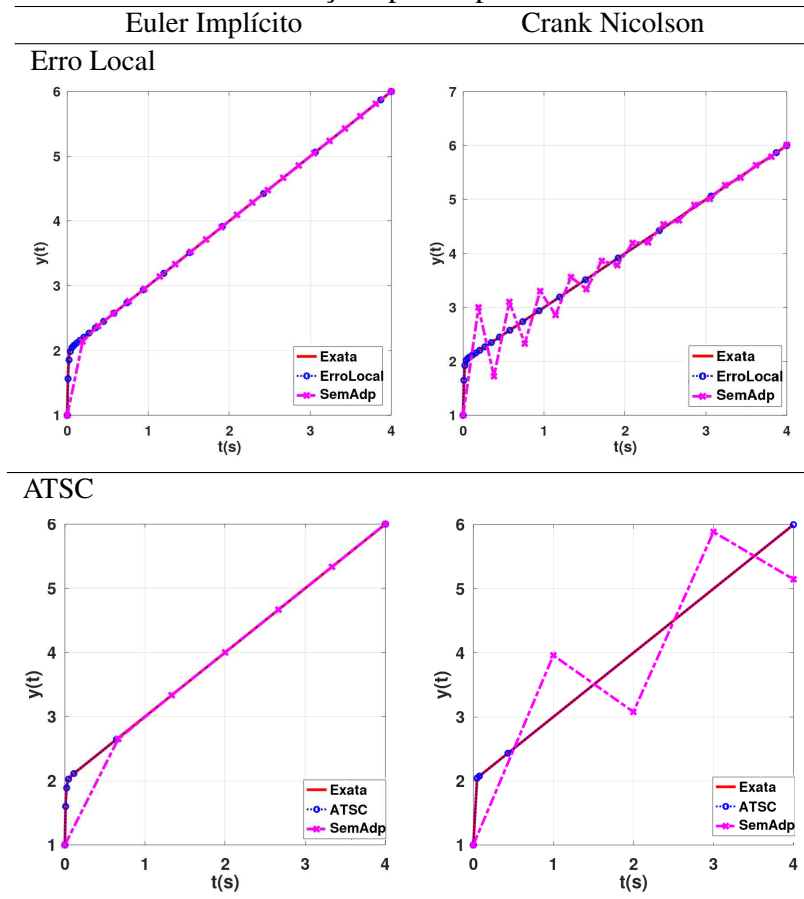
Figura 4.4: Comparação entre os erros das soluções, com adaptação e passo constante, com o mesmo número de iterações para o problema de Gear



Fonte: Autora.

A Figura 4.5 apresenta os gráficos nos quais observa-se que o método de Crank Nicolson sem adaptação produziu oscilações significativas.

Figura 4.5: Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante: mesmo número de iterações para o problema de Gear



Fonte: Autora.

Por fim, os resultados apresentados, na Figura 4.5, fornecem as soluções da EDO, equação (4.2), utilizando métodos de passo constante e adaptativos, em que se evidenciou o fato de os métodos adaptativos mostrarem-se capazes de adequar o tamanho de passo, diferenciando onde predomina a parte exponencial do PVI rígido.

#### 4.2.2 Caso II: Lei de Resfriamento de Newton

Para as simulações foi considerada a equação (4.6), com um tempo físico  $t = 1s$ ,  $T_\infty = 0^\circ C$ , temperatura inicial de  $T_0 = 10^\circ C$  e  $\frac{Ah}{mc_p} = 30s^{-1}$ .

#### Desempenho dos métodos numéricos com e sem adaptação

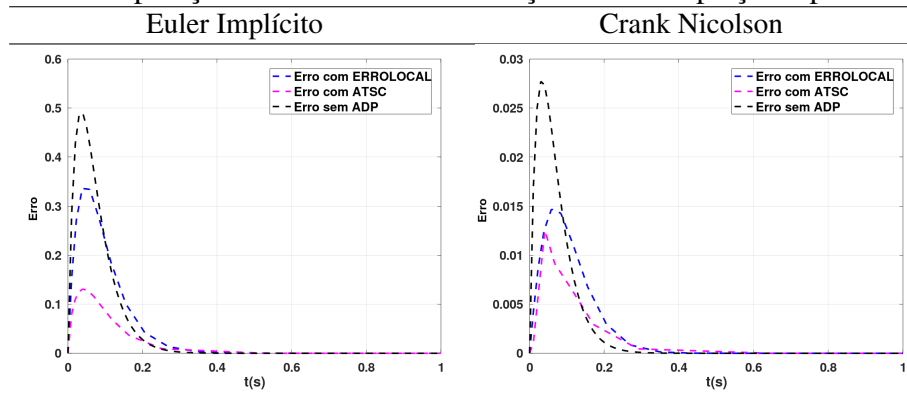
A Tabela 4.3 apresenta o desempenho de cada método adaptativo e, também, a solução com o tamanho do passo constante, esses resultados foram obtidos com um  $\Delta t = 10^{-2}s$  inicial para soluções adaptativas e fixo para a solução do passo de tempo constante. Erro global semelhante à  $\delta_g = 3$ , para o método do Erro local,  $TOL = 10^{-2}$  e  $\eta = 4$  para o ATSC.

Tabela 4.3: Tabela de comparação dos métodos com e sem adaptação

Método	Técnica	$\ e\ _\infty$	Passos ( $\Delta t$ ) usados	Iterações	$t_{CPU}(s)$
Euler	Erro Local	3.33e-01	16	16	1.35e-05
	ATSC	1.30e-01	13	13	7.36e-05
	Passo constante	4.89e-01	100	100	8.74e-04
Crank Nicolson	Erro Local	1.46e-02	20	20	1.27e-05
	ATSC	1.25e-02	9	9	2.22e-05
	Passo constante	2.77e-02	100	100	9.83e-04

A Tabela 4.3 apresenta a norma do erro máximo,  $\|e\|_\infty$ , entre as soluções numéricas com e sem adaptação, além da solução exata. Observa-se que ambos métodos adaptativos (Erro Local e ATSC) produziram erros na mesma ordem de grandeza e menores que a solução de passo constante. Assim, para ilustrar o comportamento do erro para as soluções numéricas, tem-se:

Figura 4.6: Comparação entre os erros das soluções com adaptação e passo constante



Fonte: Autora.

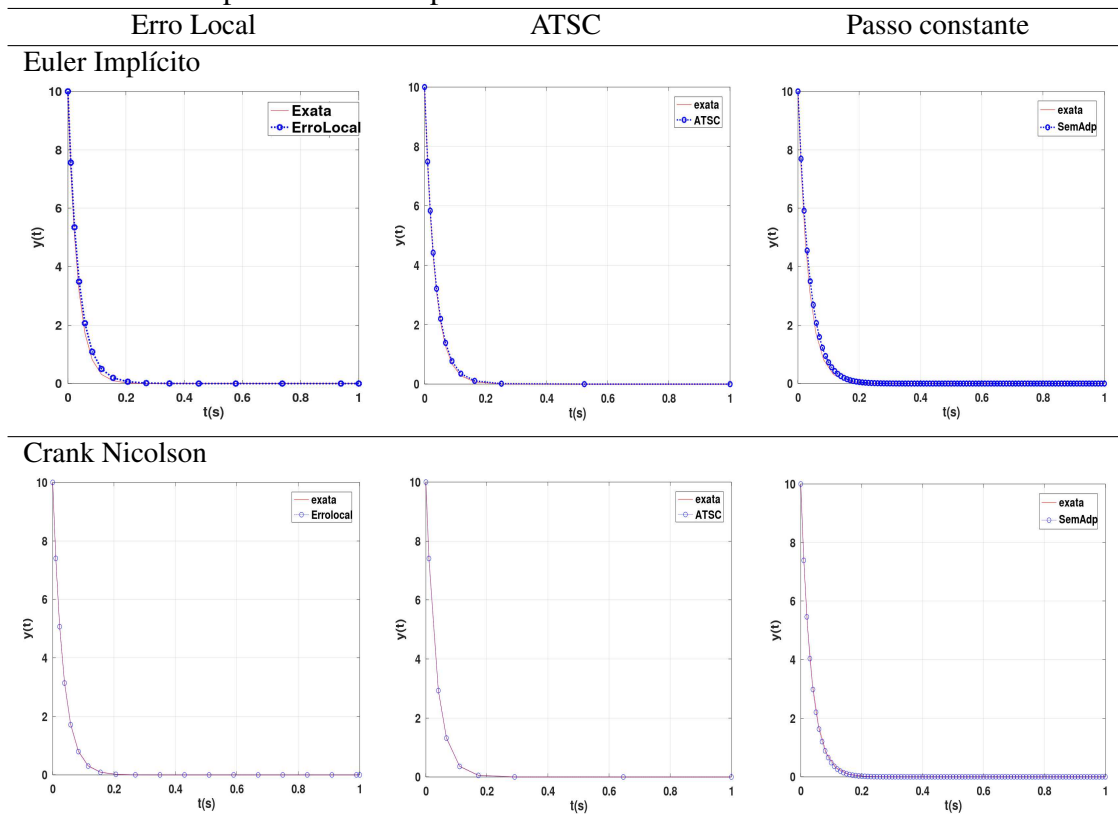
Na Figura 4.6, observa-se que, em princípio até o tempo  $0.2s$  (onde a temperatura tem um decaimento exponencial), o erro com as técnicas adaptativas são menores, contudo, quando a solução caminha para o regime permanente, o erro da solução com passo constante passa a ser menor, o que é natural, uma vez que com a adaptação temporal e a estabilização da temperatura os passos de tempo são aumentados.

Verifica-se, na Tabela 4.3, que além dos erros produzidos pelas soluções adaptativas serem menores, Figura 4.6, que o número de iterações também foi inferior. Para o método de Euler, as técnicas adaptativas (Erro Local e ATSC) exigiram, 16% e 13% respectivamente, em relação ao número de iterações obtidas com a solução de passo constante.

Em relação às iterações da solução sem adaptação, o método de Crank Nicolson com a técnica Erro local utiliza 20% das iterações, enquanto a técnica ATSC 9%, resultando em menores erros o ATSC.

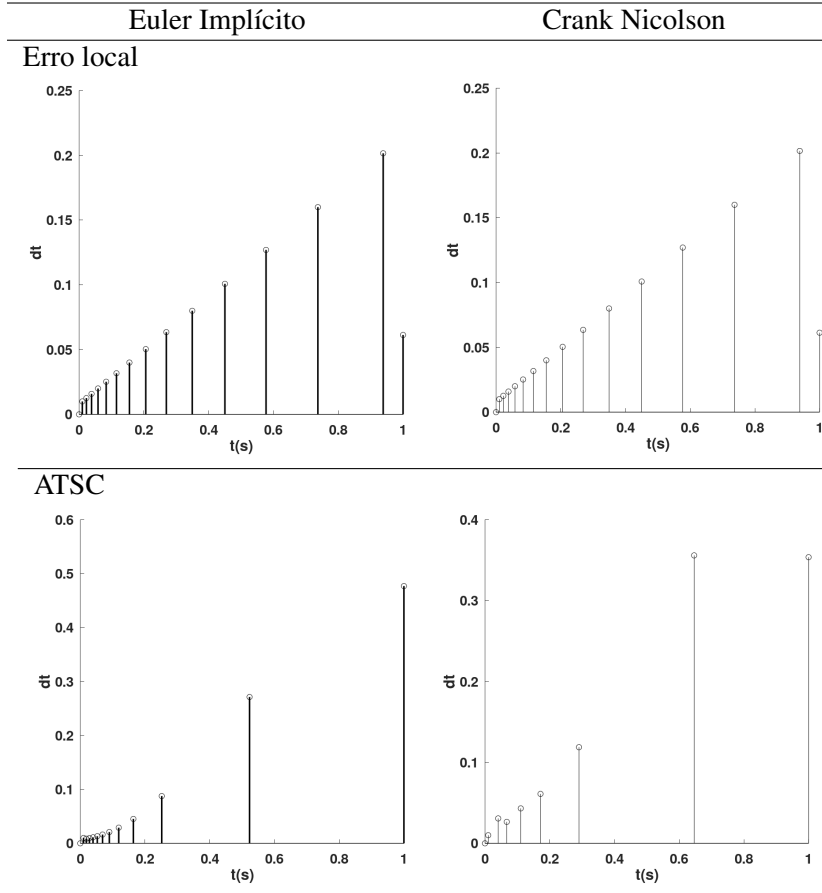
Na Figura 4.7, tem-se os gráficos das soluções, e, a Figura 4.8 apresenta o histórico de passos no tempo usados para cada técnica adaptativa.

Figura 4.7: Comparação entre a solução exata e numérica, para os métodos com adaptação e passo constante para a lei de resfriamento de Newton.



Fonte: Autora.

Figura 4.8: Histórico de passos no tempo para as técnicas adaptativas de tempo.



Fonte: Autora.

Com os gráficos apresentados, Figura 4.7, é possível ter uma melhor interpretação dos resultados da Tabela 4.3. As soluções implementadas com as técnicas adaptativas ajustam-se de acordo com a dinâmica do problema. O histórico de passos no tempo também demonstra isso, na Figura 4.8, visto que o histórico de passos para método de Euler implícito com adaptação do Erro local,  $\Delta t$ , é aumentado e, depois, reduzido.

### Desempenho dos métodos numéricos com e sem adaptação, com o mesmo número total de iterações

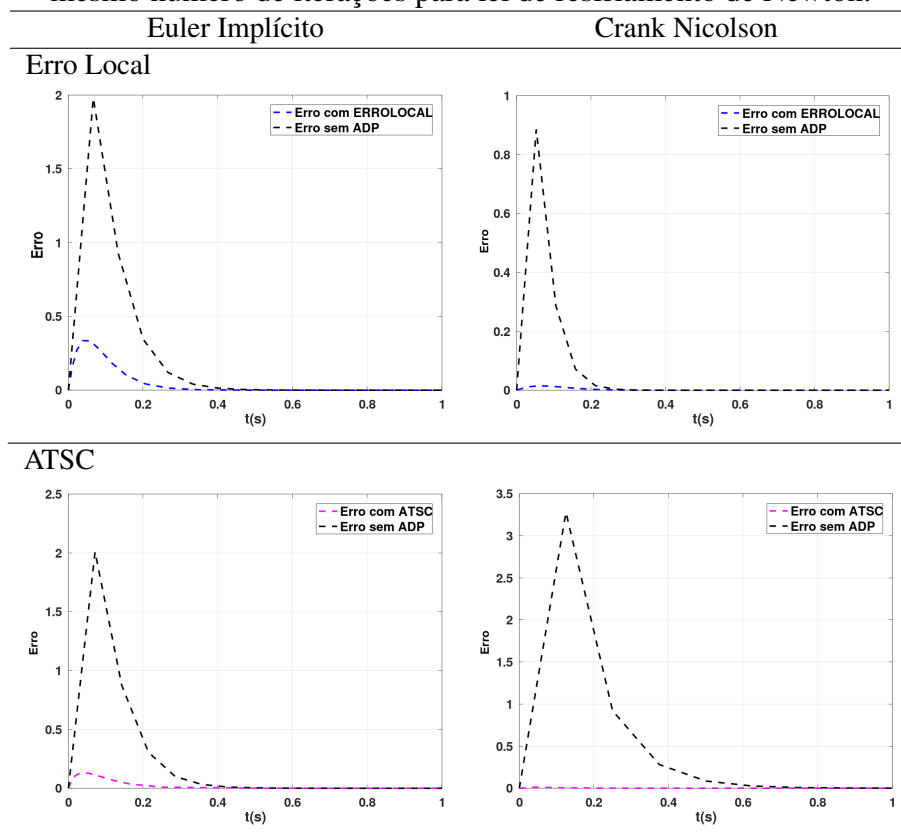
Dos resultados apresentados, na Tabela 4.3, verificou-se que os métodos adaptativos produziram bons resultados, erros menores que a solução de passo de tempo constante. Esses resultados foram obtidos com um número inferior de iterações, portanto, na Tabela 4.4, são apresentados os resultados das simulações com passo constante, na qual se considera o número de iterações obtidas para os métodos com adaptação Tabela 4.3.

Tabela 4.4: Resultados para as soluções com e sem adaptação para o mesmo número de iterações

Método	$\ e\ _\infty$		Iterações	$t_{CPU}(s)$	
	Passo adaptativo	Passo constante		Passo adaptativo	Passo constante
<b>Erro local</b>					
Euler	3.33e-01	1.98e+00	16	1.27e-05	3.70e-04
Crank Nicolson	1.46e-02	8.85e-01	20	1.27e-05	5.02e-04
<b>ATSC</b>					
Euler	1.30e-01	2.03e+00	13	7.36e-05	3.45e-04
Crank Nicolson	1.25e-02	3.27e+00	9	2.22e-05	3.16e-04

Com os resultados apresentados, na Tabela 4.4, verifica-se que com o mesmo número de iterações as soluções de passo constante produziram erros maiores do que os métodos com adaptação no tempo. Para exemplificar, na Figura 4.9, tem-se os gráficos dos erros que demonstram esse comportamento.

Figura 4.9: Comparação entre os erros das soluções, com adaptação e passo constante, com o mesmo número de iterações para lei de resfriamento de Newton.

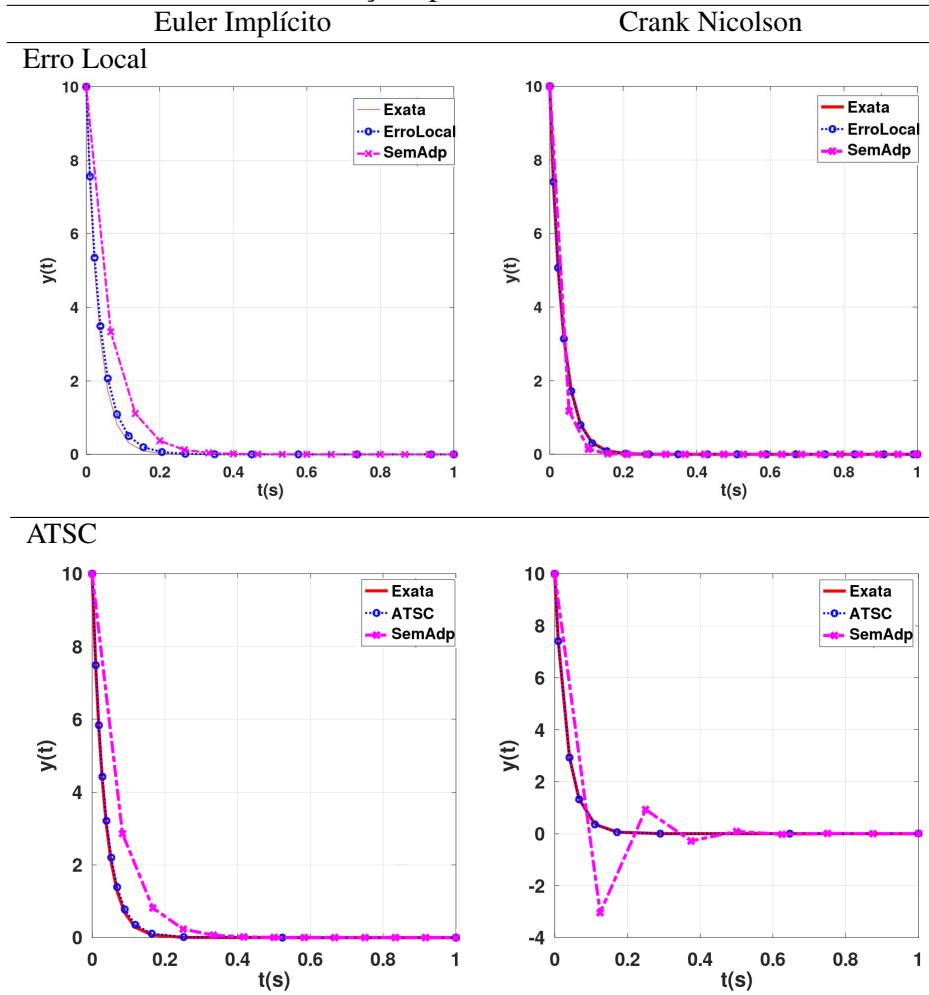


Fonte: Autora.

A Figura 4.10 apresenta os gráficos das soluções com adaptação e passo constante com o mesmo número de iterações, que mostram a eficácia dos métodos adaptativos. Além

dos erros produzidos pelas soluções de passo constantes serem de ordem de grandeza superior, também, pode se visualizar como estas ficam distantes da solução exata das soluções com adaptação.

Figura 4.10: Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante: mesmo número de iterações para lei de resfriamento de Newton.



Fonte: Autora.

Desta forma, conclui-se que os erros, as iterações e o tempo de simulação para as soluções obtidas utilizando os métodos adaptativos resultam em quantidades menores de iterações com erros da mesma ordem de grandeza que solução com passo constante, Tabela 4.3, conseqüentemente, ao diminuir o número de iterações, o passo temporal adaptativo proporciona um ganho computacional. Ainda, na Tabela 4.4, são apresentados os erros para a soluções com o mesmo número de iterações onde se pode constatar que os erros produzidos pelo método sem adaptação foram maiores. Na Figura 4.8, apresenta-se o histórico de resfriamento, no qual se verifica, no início, um decaimento acelerado da temperatura e subsequentemente a temperatura estabilizada. Com isso, a expectativa de que os métodos adaptativos fossem capazes de alterar os passos de tempo de acordo com a dinâmica física de resfriamento de fato aconteceu para ambos os métodos.

### 4.2.3 Caso III: Equação da difusão do calor unidimensional em regime não permanente

Para as simulações da equação de difusão, equação (4.9), aplica-se os métodos de Euler implícito e de Crank Nicolson para as discretizações dos termos temporais, resultando nas equações discretizadas, equações (4.13) e (4.18). Considerou-se  $0 \leq x \leq 1$  e  $0 \leq t \leq 2s$ , com condição inicial  $T(x, 0) = 100\text{sen}(\pi x)$  e condições de contorno nulas, cuja solução exata é  $T(x, t) = 100e^{\pi^2 t}\text{sen}(\pi x)$ .

Observa-se que, para resolver as equações (4.13) e (4.18), faz-se necessário, a cada passo de tempo resolver um sistema linear. Para isso usa-se o método de Gauss-Seidel, que obtém a solução do sistema linear  $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$  com  $N$  equações por uma sequência de operações aplicadas a uma aproximação inicial  $x^{(0)}$  do vetor solução  $\mathbf{x}$ .

A partir da aproximação inicial  $x^{(0)}$ , o método gera uma sequência de vetores  $x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(n)}$ , que converge para a solução do sistema linear a medida que  $n \rightarrow \infty$  (BURDEN; FAIRES, 2011).

Para avaliar o desempenho dos métodos, foram analisados dois erros, o primeiro onde é calculado o erro absoluto máximo entre as soluções numérica e exata, dado por:

$$Erro_1 = \max |T_{i,t} - T_{ex,i,t}|. \quad (4.19)$$

O segundo erro coleta o máximo erro relativo produzido em cada passo de tempo até o final da simulação, representado por:

$$Erro_2 = \sum_{t=1}^{\text{Passos de Tempo}} \max \left| \frac{T_{i,t} - T_{ex,i,t}}{T_{ex,i,t}} \right| \quad (4.20)$$

onde  $T_{i,t}$  representa a solução numérica no nó  $i$ , em relação ao espaço, no tempo  $t$  e  $T_{ex,i,t}$  a solução exata no mesmo ponto.

### Desempenho dos métodos numéricos com e sem adaptação

Para obter os resultados numéricos, utilizou-se os valores  $\alpha = 1m^2/s$  e  $\delta_g = 3$  para o método do Erro Local,  $TOL = 10^{-2}$  e  $\eta = 2$  para o ATSC. O valor inicial do passo de tempo foi  $\Delta t = 10^{-2}s$  para os métodos adaptativos, e para o método de passo constante este valor foi fixo.

A Tabela 4.5 apresenta os resultados obtidos nas simulações, o problema em questão trata-se de uma equação diferencial parcial que, com as condições de contorno usadas, a temperatura decresce rapidamente e, depois, tende a zero, tratando-se, assim, de um problema rígido.

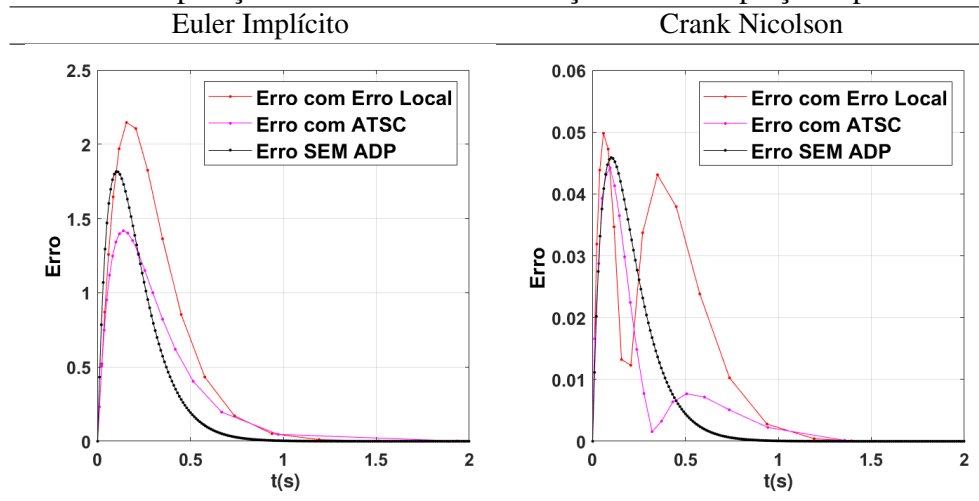
Tabela 4.5: Comparação dos métodos com e sem adaptação

Método	Técnica	Erro1	Erro2	Passos ( $\Delta t$ ) usados	Iterações	$t_{CPU}(s)$
Euler	Erro Local	2.14e+00	4.68e+02	19	19	2.74e-01
	ATSC	1.41e+00	3.23+03	22	22	2.08e-01
	Passo constante	1.81e+00	1.34e+02	200	200	1.01e-01
Crank Nicolson	Erro Local	4.98e-02	4.22e+00	20	20	3.45e-02
	ATSC	4.42e-02	1.65e+00	21	21	3.37e-02
	Passo constante	4.58e-02	4.49e+00	200	200	5.20e-02

Constata-se que o método de Crank Nicolson obteve melhor desempenho em relação ao método de Euler, como esperado. Para os resultados obtidos com adaptação no tempo e passo constante, observa-se que ambas técnicas adaptativas, Erro Local e ATSC, geraram erros,  $Erro_1$ , com a mesma ordem de grandeza que a solução de passo constante.

O mesmo acontece para o  $Erro_2$ , com exceção para Euler implementado com ATSC, que apesar de atingir o menor  $Erro_1$  ao longo do tempo, os erros acabam sendo maiores, como também pode ser verificado na Figura 4.11.

Figura 4.11: Comparação entre os erros das soluções com adaptação e passo constante

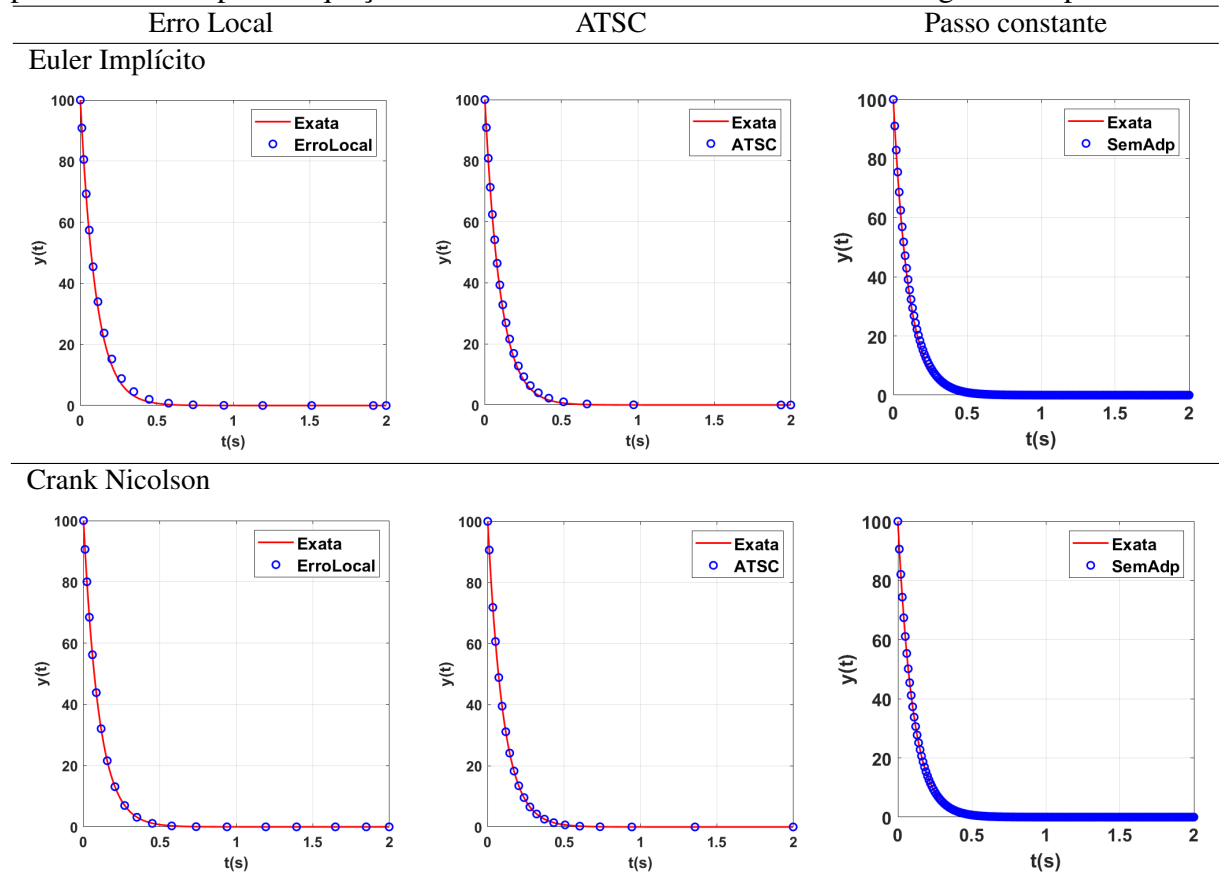


Fonte: Autora.

Verifica-se, na Tabela 4.5, que: além dos erros produzidos pelas soluções adaptativas serem da mesma ordem de grandeza, os números de iterações usadas pelos métodos com adaptação no tempo foram inferiores. Para o método de Euler, as técnicas adaptativas (Erro Local e ATSC) exigiram, respectivamente, 9.5% e 11%, em relação ao método com passo constante. Também, em relação às iterações da solução sem adaptação, o método de Crank Nicolson com a técnica Erro local utiliza 10% das iterações, enquanto que a técnica ATSC utiliza 10.5% .

Apresenta-se, na Figura 4.12, os gráficos das soluções numéricas para todos os tempos em  $x = 0.5$ , obtidos pelo método de Euler e Crank Nicolson, comparados com a solução exata, considerando as soluções pelos métodos adaptativos e a solução pelo método de passo constante.

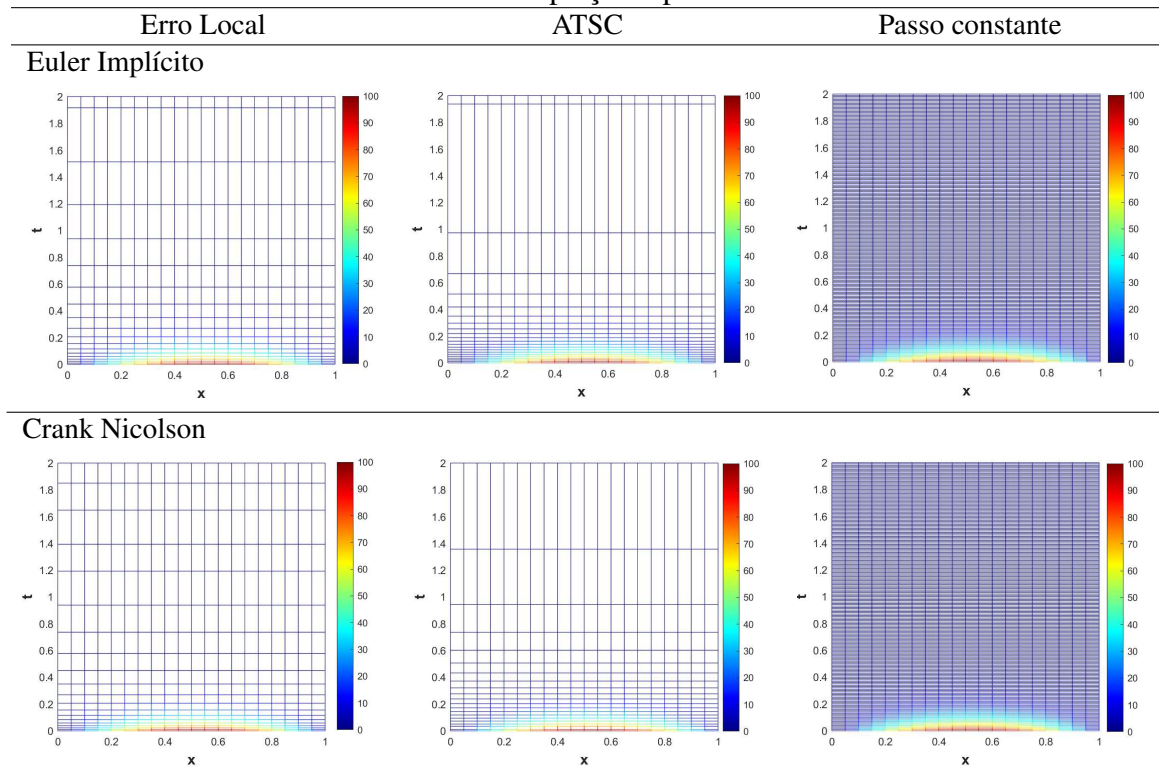
Figura 4.12: Comparação entre a solução exata e numérica, para os métodos com adaptação e passo constante para a equação da difusão do calor unidimensional em regime não permanente.



Fonte: Autora.

Na Figura 4.13, tem-se as malhas produzidas pelas soluções numéricas, obtidos pelo método de Euler e Crank Nicolson com adaptação no tempo e passo constante.

Figura 4.13: Comparação da malha entre a solução exata e numérica, para os métodos numéricos com adaptação e passo constante.

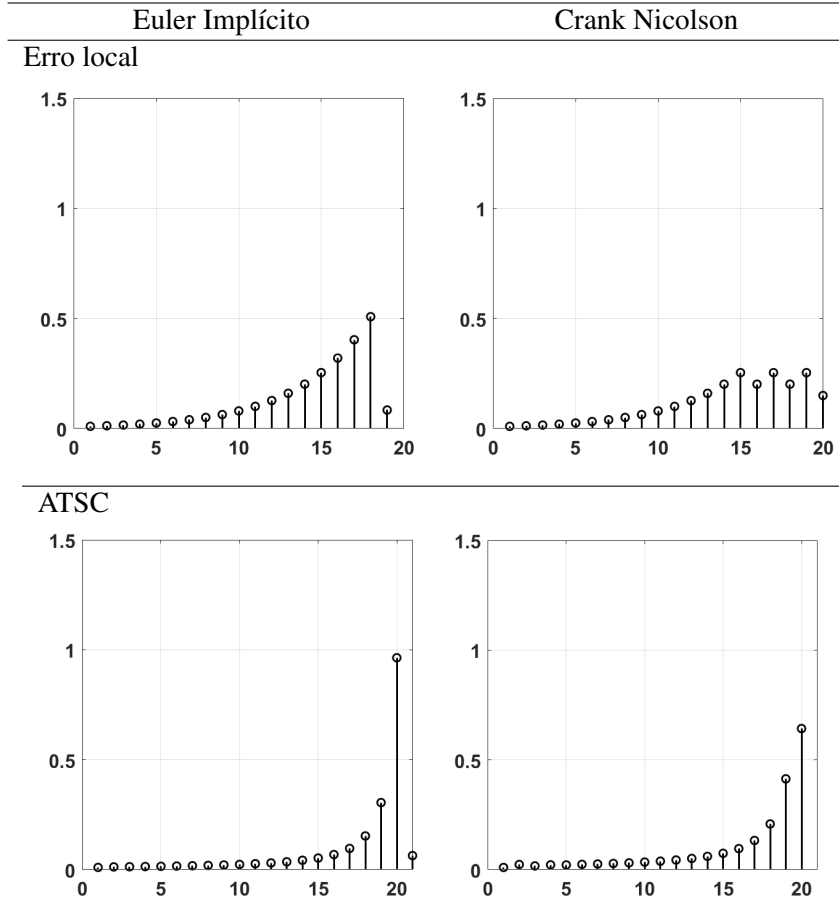


Fonte: Autora.

Observa-se que as malhas geradas com as técnicas adaptativas, Figura 4.13, apresentam um refinamento maior para tempos menores e, conforme a solução, esta torna-se estacionária. Logo, os métodos adaptativos aumentam consideravelmente o tamanho do passo de tempo, ficando maiores no método ATSC, enquanto, que a malha com passo constante é bem refinada de modo a indicar o número elevado de nós nos quais o método tem que realizar os cálculos.

Para um melhor entendimento da variação do passo de tempo, a Figura 4.14 apresenta o histórico usado em cada técnica adaptativa, no qual o método ATSC alcança um passo de tempo em  $\Delta t = 0.9s$  e, em seguida, é reduzido.

Figura 4.14: Histórico de passos no tempo para as técnicas adaptativas de tempo.



Fonte: Autora.

Com os gráficos apresentados na Figura 4.12, observa-se que as soluções implementadas com as técnicas adaptativas se ajustam de acordo com o problema. Esse resultado também é reforçado ao observar a Figura 4.13, que apresenta as malhas, onde é possível notar que até o nível de tempo  $t = 0.8s$ , no qual a solução tem um decaimento rápido, para os métodos com adaptação, existe um refinamento e, depois, o aumento do espaçamento.

### Desempenho dos métodos numéricos com e sem adaptação, com o mesmo número total de iterações

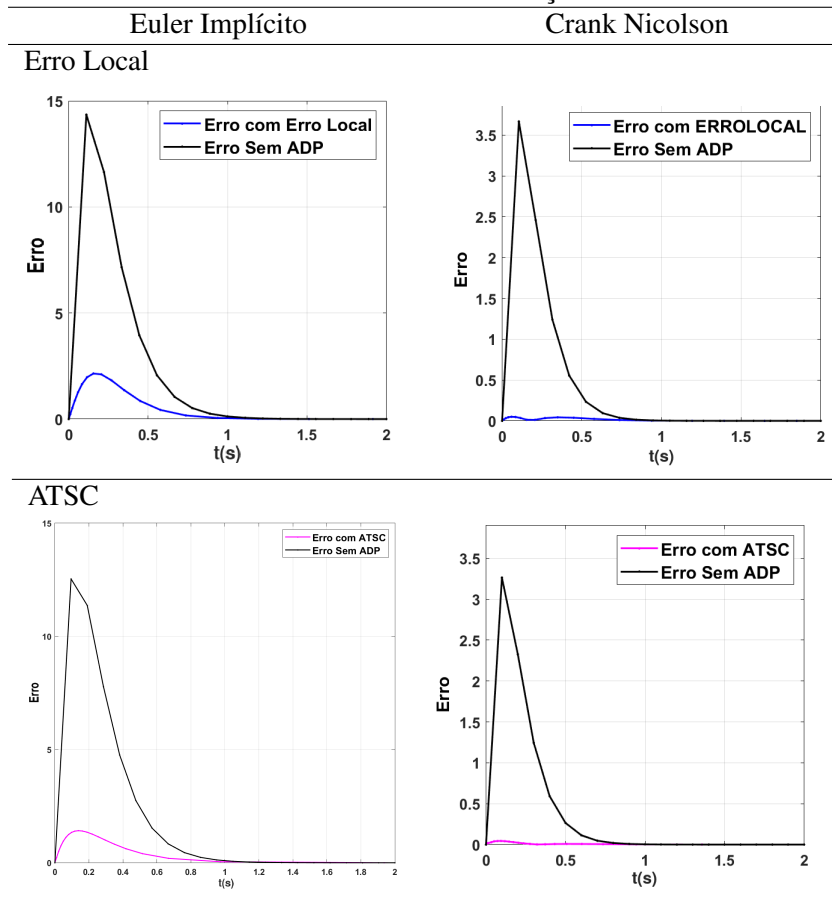
Como foi apresentado, na Tabela 4.5, os métodos numéricos combinados com as técnicas de adaptação de passo de tempo utilizaram um número menor de iterações. A seguir, será apresentado os resultados para a solução de passo constante a considerar o mesmo número de iterações usados para os métodos adaptativos. A Tabela 4.6 apresenta os resultados.

Tabela 4.6: Resultados para as soluções sem adaptação para o mesmo número de iterações usados pelos métodos adaptativos

Método	Erro		Iterações	$t_{CPU}(s)$
	$Erro_1$	$Erro_2$		
<b>Para as iterações usadas em Erro local</b>				
Euler	1.43e+01	4.12e+01	19	2.70e-02
Crank Nicolson	3.66e+00	1.14e+01	20	2.90e-02
<b>Para as iterações usadas em ATSC</b>				
Euler	1.25e+01	4.24e+01	22	3.77e-02
Crank Nicolson	3.26e+00	1.12e+01	21	3.61e-02

Na Tabela 4.6, verifica-se que com o mesmo número de iterações usadas para os métodos ATSC e Erro Local, as soluções de passo constante produziram erros maiores do que as soluções adaptativas, como visto na Tabela 4.5. A Figura 4.15 apresenta os gráficos do  $Erro_1$ , que demonstram esse comportamento.

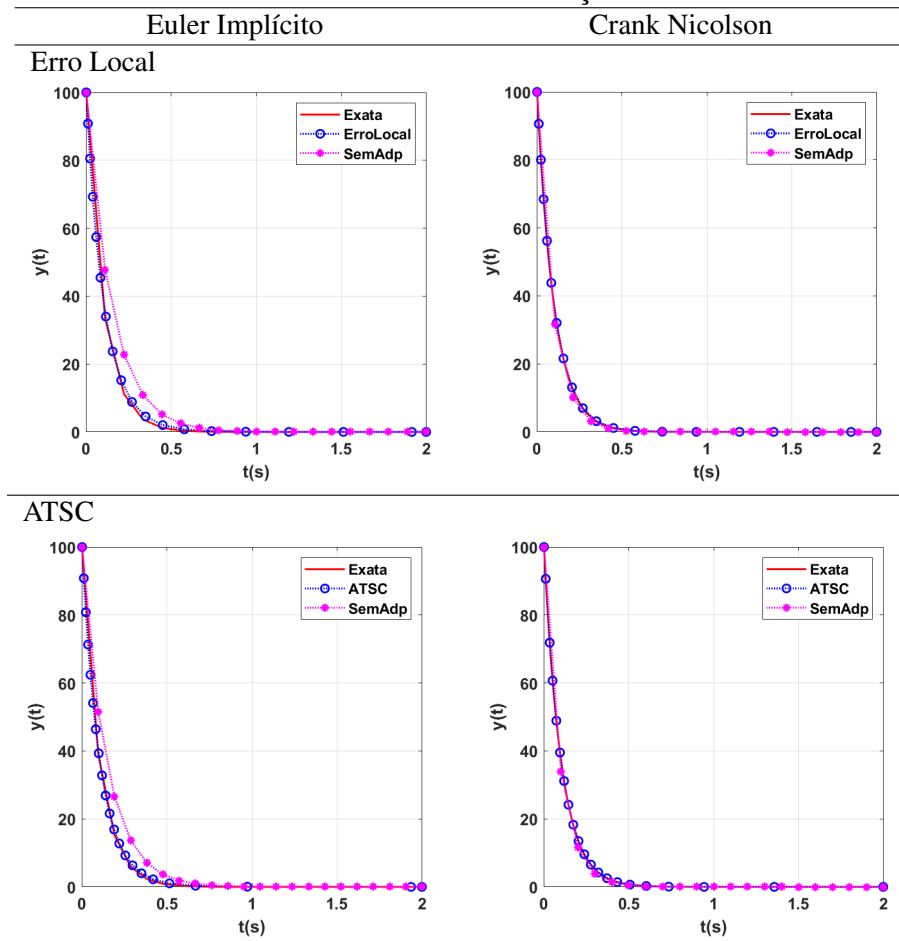
Figura 4.15: Comparação entre os erros das soluções, com adaptação e passo constante, com o mesmo número de iterações.



Fonte: Autora.

Na Figura 4.16, apresenta-se os gráficos das soluções obtidas com o mesmo número de iterações para os métodos adaptativos e passo constante, para todos os tempos em  $x = 0.5$ .

Figura 4.16: Soluções exata e numéricas dos métodos com adaptação e passo constante: mesmo número de iterações.



Fonte: Autora.

A Figura 4.16 apresenta os gráficos das soluções com e sem adaptação juntamente a igual número de iterações, que mostram a eficácia dos métodos adaptativos. Além dos erros produzidos pelas soluções de passo constantes serem de ordem de grandeza superior, também, pode se visualizar como estas ficam distantes da solução exata e da solução implementada com a técnica adaptativa, usando o método de Euler implícito, enquanto, que para Crank Nicolson, as soluções já estão mais próximas.

Os resultados obtidos, até o momento, evidenciaram que os métodos adaptativos implementados proveem vantagens, resultando em soluções com menores erros e com menor tempo computacional para os dois primeiros casos estudado. Para o terceiro caso, que se trata de uma EDP, o tempo computacional gasto dos métodos adaptativos resultaram na mesma ordem de grandeza que a solução de passo constante, não obtendo uma diferença relevante entre

os tempos, o que é justificável pelo fato de que para se conseguir a solução com adaptação é preciso buscar a solução na malha fina e na malha grossa e, dessa forma, alcançar uma relação entre elas e, assim, adaptar o tempo, como mostra os Algoritmos 1 e 2. Com isso, torna-se necessário mais cálculos e mesmo que, o número de passos no tempo seja inferior para os métodos com adaptação, o tempo computacional acabou sendo praticamente igual ao com passo constante. Porém, os métodos adaptativos, ainda, são vantajosos ao observar os erros obtidos são menores do que os erros encontrados com passo constante, ou seja, com menos iterações, menor é a soma dos erros acumulados.

A partir desses resultados, aplica-se a adaptação temporal em um modelo biológico, que descreve o crescimento tumoral. Contudo, antes, apresenta-se uma breve revisão de literatura sobre modelos envolvendo crescimento tumoral, definindo o câncer e como a utilização de modelos matemáticos podem auxiliar nos estudos de dinâmica tumoral. Na sequência, aplica-se a teoria abordada para avaliar o comportamento do modelo.

## 5 MODELO BIOLÓGICO DE CRESCIMENTO TUMORAL

O câncer é o problema de saúde pública mais grave do mundo e é uma das quatro principais causas de morte prematura (morte antes dos 70 anos) na grande maioria dos países. De acordo com a estimativa global mais recente, para o ano de 2018, houve 18 milhões de novos casos de câncer e 9.6 milhões de mortes. As estimativas para cada ano do triênio 2020-2022, no Brasil, sugerem que haverá 625 milhões de novos casos de câncer (INCA, 2020).

O câncer é definido como um crescimento desordenado de células que afetam os órgãos e tecidos do corpo humano. Ademais, o termo tumor é usado para descrever um aglomerado de células cancerígenas. Existem dois tipos de classificações de tumores: benignos e malignos.

Para tanto, o tumor benigno é formado por células incapazes de espalharem-se para outras partes do corpo e, na grande maioria dos casos, o tumor pode ser removido cirurgicamente. Os tumores malignos, por outro lado, são mais agressivos, com crescimento rápido e células que podem se infiltrar em outras partes do corpo pela corrente sanguínea (INCA, 2020).

Para entender o crescimento desordenado das células, muitos pesquisadores estão recorrendo à modelagem matemática, que, por meio do uso de equações diferenciais, por exemplo, permite descrever e analisar as alterações que um tumor pode causar no corpo humano (COELHO, 2019). Os atuais modelos de crescimento tumoral, segundo a literatura, são baseados, principalmente, em ajustes de curvas, simulações numéricas ou equações diferenciais baseadas em conceitos biológicos simplificados (RODRIGUES, 2011).

O trabalho de Laird (1964) retrata o crescimento tumoral usando o modelo de Gompertz, modelo de dinâmica populacional, com algumas modificações, onde é sugerido que:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{\alpha} \ln \left[ \frac{A}{\alpha \left( \frac{A}{\alpha} - \ln \frac{W}{W_0} \right)} \right], \quad (5.1)$$

onde  $W$  é a taxa de crescimento do tumor e  $t$  é a variação temporal, outrossim,  $W_0$  é a condição inicial,  $\alpha$  é a taxa de crescimento intrínseca e  $A$  é a taxa de saturação constante, todas positivas. Observou-se que o modelo de Gompertz fornece uma boa descrição matemática da proliferação celular, na qual a taxa de crescimento do câncer não é constante, mesmo em um curto período de tempo, mas diminui de forma constante.

Assim, a fim de avaliar a progressão do tumor, em um tempo relativamente menor, sem um enorme custo de experimentos de laboratório, modelos matemáticos os quais descrevem a invasão de tecido celular por células cancerígenas, usando sistemas de equações diferenciais têm sido propostos na literatura (PILLIS; RADUNSKAIA, 2003; PILLIS; RADUNSKAIA; WISEMAN, 2005; GUIRALDELLO, 2015), entre outros.

Além de descreverem modelos de invasão, alguns autores incluíram na modelagem matemática termos que descrevem tratamento como a quimioterapia (PILLIS; RADUNSKAIA, 2003; MUFUDZA *et al.*, 2012; CHAPLAIN; LOLAS, 2005; RODRIGUES; PINHO; MANCEIRA, 2012), e, avaliam o impacto do nível de estrogênio na dinâmica do câncer de mama sob influência do sistema imune e tratamento quimioterápico, utilizando um modelo matemático de competição entre células normais e cancerosas (MUFUDZA *et al.*, 2012; PILLIS; RADUNSKAIA, 2003).

Assim, é comum a utilização das equações diferenciais do tipo presa e predador, ou mesmo, de competição para relacionar a interação das células normais do organismo ( $H$ ) com as células tumorais ( $T$ ), com descrito nas equações (5.2)-(5.3):

$$\frac{dH}{dt} = H (\alpha_1 - \beta_1 H - \delta_1 T), \quad (5.2)$$

$$\frac{dT}{dt} = T (\alpha_3 - \beta_2 T). \quad (5.3)$$

em que  $\alpha_1$  refere-se à constante do crescimento das células normais,  $\alpha_3$  à constante do crescimento do tumor e as constantes  $\beta_1$ ,  $\delta_1$  e  $\beta_2$  são os coeficientes de interação das células.

Uma análise da estabilidade do sistema dado pelas equações (5.2)-(5.3) pode ser obtida de forma simples, resultando em um ponto de equilíbrio estável se os autovalores forem reais, distintos e de sinais negativo (BOYCE; DIPRIMA, 2010). Conseqüentemente, as soluções numéricas devem convergir para o ponto de equilíbrio, independentemente das condições iniciais utilizadas. Por exemplo, resolver numericamente o modelo dado pelas equações (5.2)-(5.3), usando métodos de passo único, como os métodos de Euler, Runge-Kutta de quarta ordem, ou ainda, por métodos de passos múltiplos, como Adams Moulton, ou, usando diferenças finitas, obtém-se os resultados nos quais é possível avaliar a densidade populacional de  $H$  e  $T$ , em função do tempo  $t$ , considerando várias condições iniciais (ABREU, 2019).

Pillis e Radunskaja (2003) desenvolveram e validaram um modelo de resposta imune e sua relação com o crescimento tumoral, incluindo a equação:

$$\frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho IT}{\omega + T} + \gamma_3 IT - \mu I \quad (5.4)$$

no sistema dado pelas equações (5.2)-(5.3). Com base em considerações fisiológicas, os autores calcularam valores estimados para os parâmetros em seu modelo.

Mufudza *et al.* (2012) desenvolveram um modelo matemático de quatro equações diferenciais ordinárias, usando como base as equações (5.2)-(5.3), porém, incluíram termos que descrevem o nível de estrogênio ( $E$ ) no organismo, resultando em:

$$\frac{dH}{dt} = H (\alpha_1 - \beta_1 H - \delta_1 T) - \sigma_1 H E, \quad (5.5)$$

$$\frac{dT}{dt} = T (\alpha_3 - \beta_2 T) - \gamma_2 IT - \sigma_2 H E, \quad (5.6)$$

$$\frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho IT}{\omega + T} + \gamma_3 IT - \mu I - \frac{\sigma_3 IE}{\nu + E}, \quad (5.7)$$

$$\frac{dE}{dt} = \pi - \theta E. \quad (5.8)$$

Através de análises de estabilidade e simulações numéricas, os autores Mufudza *et al.* (2012) – usando o solver ODE45 do Matlab – concluíram que a presença de estrogênio extra deixa o sistema instável, portanto, o estrogênio aumenta o risco de desenvolver câncer de mama. Por sua vez, Antunes (2022) considerou os resultados obtidos em Mufudza *et al.* (2012) e desenvolveu um novo modelo, acrescentando termos e mais uma equação no sistema (5.5)-(5.8), no qual descreve um agente quimioterápico.

Similarmente, com análises de estabilidade e simulações numéricas usando solver ODE45 do Matlab concluiu que a inclusão do tratamento quimioterápico permitiu a obtenção de condições para que a estabilidade do sistema ocorresse. Observa-se que os modelos descritos pelas equações (5.2)-(5.8) envolvem sistemas de EDOs, os quais descrevem análises das variáveis sob o tempo.

Nesse contexto, encontra-se, na literatura, modelos, também, descritos por EDPs que avaliam as variáveis tanto no tempo como no espaço. Particularmente, o modelo descrito por duas equações diferenciais parciais (KOLOBOV *et al.*, 2009; SABIR *et al.*, 2017), onde o oxigênio é a única fonte de nutriente disponível através de vasos sanguíneos distantes e que tumores no tecido não são impedidos de se moverem e multiplicarem, vem ao encontro com o desenvolvimento desta dissertação, em que a variação temporal apresentada em Sabir *et al.* (2017) configura equações rígidas.

Sabir *et al.* (2017) resolvem o modelo ao adaptar o método de elementos finitos na discretização espacial ao usarem um esquema de passo de tempo fracionário para a discretização temporal. Coelho (2019), apresentou resultados numéricos do modelo de Kolobov *et al.* (2009) ao fazer uso das diferenças finitas centrais na parte espacial e do método passo múltiplo para o termo espacial, no qual considerou passo de tempo constante.

Assim, pretende-se apresentar soluções do modelo utilizando os métodos com adaptação Erro Local e ATSC, para a discretização temporal e diferenças finitas centrais para os termos espaciais. Os detalhes do modelo são apresentados na seção 5.1

## 5.1 MODELO ESTUDADO

O modelo matemático que será avaliado com a adaptação temporal descreve o crescimento do tumor invasivo avascular, desenvolvido por Kolobov *et al.* (2009):

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}}, \quad (5.9)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}}, \quad (5.10)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}} \quad (5.11)$$

em que  $P(n) = \frac{P_m}{2} \left( 1 - \tanh \left( \frac{n - n_{crit}}{\epsilon} \right) \right)$ .

A equação (5.9) descreve a densidade do câncer determinada pelas células vivas,  $a(x, t)$ , que possuem capacidade de multiplicação e locomoção. O crescimento do tumor se relaciona com o coeficiente de difusão,  $D_a$ , e com a taxa de multiplicação das células cancerosas,  $\beta$ . Também, existe uma taxa de mortalidade dada por  $P(n)$  que se associa com a concentração de nutrientes,  $n(x, t)$ , constituída por uma constante de mortalidade,  $P_m$  e a concentração de oxigênio,  $n_{crit}$  e, ainda,  $\epsilon$  que define o desvio característico da concentração de nutrientes. A equação (5.10) descreve a densidade das células mortas relacionada com  $P(n)$ . A equação (5.11) descreve a concentração de nutrientes no tecido através de um coeficiente de difusão dado por  $D_n$  e uma taxa de consumo de nutriente das células cancerígenas dada por  $q$ .

As células vivas dadas por  $a(x, t)$ , que possuem a capacidade de auto locomoção e multiplicação, serão consideradas para análise do crescimento tumoral. Como as células que morrem, determinado por  $m(x, t)$ , não têm efeito sobre a propagação ou multiplicação de novas células cancerosas, permanecendo estáveis, formando uma região necrótica, seu consumo de nutrientes torna-se insignificante quando comparado ao das células vivas (KOLOBOV *et al.*, 2009; SABIR *et al.*, 2017). Assim, o modelo de crescimento do tumor, dado pelas equações (5.9)-(5.11), é reescrito por:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}}, \quad (5.12)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}}. \quad (5.13)$$

A alta concentração de nutrientes fornecida por  $n(x, t)$  é fundamental para sobrevivência das células cancerosas. Como resultado, na equação (5.13), descreve a taxa que determina o consumo de nutrientes pelas células cancerígenas, uma vez que, quando ocorre deficiência nutricional, as células cancerosas e as células proliferativas param de se multiplicar, fazendo com que o crescimento do câncer diminua (KOLOBOV *et al.*, 2009; WEINBERG, 2008). Como a quantidade de oxigênio disponível no tecido está ligada aos vasos capilares, também conhecidos como vasos sanguíneos distantes de células tumorais, a falta de oxigênio pode levar à morte das células tumorais (RODRIGUES, 2011; WEINBERG, 2008).

Outra consequência do baixo nível de oxigênio no tecido normal é a formação de uma região hipóxica (células vivas que vivem com baixos níveis de oxigênio) no tumor. Estas células hipóxicas são o resultado de uma série de mutações que lhes permitem sobreviver em um tecido com baixa concentração de oxigênio (RESENDE, 2014). Ao comparar o consumo de nutrientes por células hipóxicas e células proliferativas, fica evidente que o consumo de células hipóxicas é desprezível (KOLOBOV *et al.*, 2009; SABIR *et al.*, 2017).

Diferentemente das células tumorais mortas, as células hipóxicas são capazes de promover progressão e produzir metástases, ou ainda, espalhem-se para outros órgãos por meio de uma variedade de mecanismos diretos e indiretos. Como resultado das mutações que essas células sofreram para se adaptar ao seu novo ambiente (que possui baixo oxigênio), quando recebem uma droga que poderia matá-las, essas células desenvolvem novas mutações como forma de adaptarem-se a essas drogas, o que representa um obstáculo ao tratamento do câncer. Assim, o estudo de células hipóxicas tem um impacto relevante no tratamento do câncer (ABRANTES, 2013; SABIR *et al.*, 2017).

Sendo que a região de hipóxia é formada por células que são capazes de sobreviver com pouco oxigênio, mostra-se possível introduzir uma taxa na equação que descreve a concentração de oxigênio, a fim de analisar o crescimento tumoral quando os níveis de oxigênio no sangue caem, conforme descrito em Souza (2013).

Assim, o modelo de crescimento tumoral avascular deve satisfazer as seguintes hipóteses (AVILA; LOZADA-CRUZ, 2013; KOLOBOV *et al.*, 2009; SABIR *et al.*, 2017):

**H1**- O ambiente do tumor, no tecido normal, não impede o movimento de células tumorais vivas e proliferativas;

**H2** - O crescimento do tumor, no tecido normal, é sem o desenvolvimento de vasos sanguíneos;

**H3** - O oxigênio é o único nutriente e sua falta causa a morte das células tumorais vivas;

**H4**- A difusão do oxigênio inicia-se em vasos sanguíneos distantes do tumor.

Sendo o objetivo desta dissertação descrever o crescimento do tumor invasivo avascular, considerando as hipóteses **H1**, **H2**, **H3** e **H4** com a taxa de decaimento de oxigênio.

Dessa forma, o modelo a ser avaliado é descrito pelas equações (5.12)-(5.13), sujeito às condições iniciais dadas por:

$$a(x, 0) = \alpha e^{\tau x^2}, \quad \forall [-L, L], \quad (5.14)$$

$$n(x, 0) = c_0, \quad \forall [-L, L], \quad (5.15)$$

e condições de contorno dadas por:

$$a(-L, t) = c_1, a(L, t) = c_3, \quad \forall [0, T], \quad (5.16)$$

$$n(-L, t) = c_2, n(L, t) = c_4, \quad \forall [0, T], \quad (5.17)$$

$\alpha, \tau, c_i, i = 1, \dots, 4$  são constantes.

O intervalo  $[0, T]$  será considerado para a variável temporal,  $t$ , e o intervalo  $[0, L]$  para a variável espacial,  $x$ . A equação (5.12) descreve a densidade do câncer em relação a  $a(x, t)$  no tecido, que é composta por uma taxa de crescimento dada por  $\beta$  e uma taxa de mortalidade dada por  $P(n)$ .

A equação (5.13) descreve a concentração de nutrientes relacionados a  $n(x, t)$ , com a taxa de consumo das células tumorais, dados por  $q$  e a taxa de queda de oxigênio dados por  $\rho$ , ou, de acordo com a hipótese **H3**, a equação de concentração de oxigênio.

Assim sendo, o modelo apresenta um crescimento rápido das células cancerígenas em regiões que possuem grande quantidade de nutrientes e, com a escassez de nutrientes, o tumor deixa de crescer, configurando, desta forma, a rigidez no sistema de equações.

## 5.2 DISCRETIZAÇÃO DO MODELO

Neste capítulo, mostra-se as discretizações das equações diferenciais parciais do modelo. Para simplificar, usa-se o modelo já com as equações adimensionalizadas, como mostrado em Coelho (2019).

Para análises e simulações das equações (5.12) e (5.13), será utilizado o método de Crank Nicolson descrito no Capítulo 3. Para tanto, a considerar a equação que descreve a densidade do câncer, em (5.12), e, empregando diferença progressiva na coordenada temporal  $t$  e a fórmula centrada de segunda ordem na coordenada espacial  $x$ , tem-se:

$$\frac{a_{i,j+1} - a_{i,j}}{\Delta t} = D_a \left( \frac{a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}}{\Delta x^2} \right) - P(n_{i,j})a_{i,j} + \beta a_{i,j}. \quad (5.18)$$

Agora, ao empregar a diferença regressiva na coordenada temporal  $t$  e a centrada de segunda ordem na coordenada espacial  $x$ , obtém-se:

$$\frac{a_{i,j+1} - a_{i,j}}{\Delta t} = D_a \left( \frac{a_{i-1,j+1} - 2a_{i,j+1} + a_{i+1,j+1}}{\Delta x^2} \right) - P(n_{i,j+1})a_{i,j+1} + \beta a_{i,j+1}. \quad (5.19)$$

Fazendo a média das equações (5.18) e (5.19) e considerando  $\sigma_a = \frac{D_a \Delta t}{2\Delta x^2}$ , tem-se:

$$a_{i,j+1} = a_{i,j} + [\sigma_a (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j} + a_{i-1,j+1} - 2a_{i,j+1} + a_{i+1,j+1}) + \frac{\Delta t}{2} (-P(n_{i,j})a_{i,j} + \beta a_{i,j} - P(n_{i,j+1})a_{i,j+1} + \beta a_{i,j+1})]. \quad (5.20)$$

Com algumas operações algébricas na equação (5.20) e considerando

$$\Theta_a = 1 + \frac{D_a \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{\Delta t}{2} (P(n_{i,j+1}) - \beta),$$

e

$$\Theta_{aa} = 1 - \frac{D_a \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{\Delta t}{2} (-P(n_{i,j+1}) + \beta),$$

obtém-se a aproximação por Crank Nicolson para a densidade das células, da equação (5.12):

$$a_{i,j+1} = \frac{1}{\Theta_a} (\Theta_{aa} a_{i,j} + \sigma_a (a_{i-1,j} + a_{i+1,j} + a_{i-1,j+1} + a_{i+1,j+1})). \quad (5.21)$$

De maneira análoga, a considerar a equação da concentração de oxigênio, equação (5.13), tem-se

$$\frac{n_{i,j+1} - n_{i,j}}{\Delta t} = D_n \left( \frac{n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}}{\Delta x^2} \right) - qa_{i,j} - \rho n_{i,j}, \quad (5.22)$$

$$\frac{n_{i,j+1} - n_{i,j}}{\Delta t} = D_n \left( \frac{n_{i-1,j+1} - 2n_{i,j+1} + n_{i+1,j+1}}{\Delta x^2} \right) - qa_{i,j+1} - \rho n_{i,j+1}. \quad (5.23)$$

Fazendo a média das equações (5.22) e (5.23) e considerando  $\sigma_n = \frac{D_n \Delta t}{2\Delta x^2}$ , tem-se:

$$n_{i,j+1} = n_{i,j} + [\sigma_n (n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j} + n_{i-1,j+1} - 2n_{i,j+1} + n_{i+1,j+1}) + \frac{\Delta t}{2} (-qa_{i,j} - \rho n_{i,j} - qa_{i,j+1} - \rho n_{i,j+1})]. \quad (5.24)$$

Com algumas operações algébricas em (5.24) e considerando

$$\Theta_n = 1 + \frac{D_n \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{\Delta t \rho}{2}$$

e

$$\Theta_{nn} = 1 - \frac{D_n \Delta t}{\Delta x^2} - \frac{\Delta t \rho}{2},$$

obtém-se a aproximação para (5.13) por Crank Nicolson, resultando em:

$$n_{i,j+1} = \frac{1}{\Theta_n} (\Theta_{nn} n_{i,j} + \sigma_n (n_{i-1,j} + n_{i+1,j} + n_{i-1,j+1} + n_{i+1,j+1}) - \frac{\Delta t q}{2} (a_{i,j} + a_{i,j+1})). \quad (5.25)$$

Com as equações discretizadas, equações (5.21) e (5.25), apresentam-se, nos Algoritmos 3 e 4, os passos para obtenção da solução numérica pelo método de Crank Nicolson, utilizando adaptação temporal (Erro Local e ATSC), respectivamente.

---

**Algoritmo 3:** Solução numérica pelo método de Crank Nicolson  
utilizando adaptação temporal Erro Local

---

**Entrada:**  $N_x, \Delta t, \Delta x$ , iterações,  $D_a, D_n, \beta, P_m, n_{crit}, \epsilon, q$  e  $\rho, T, L, Passos_{max}$

**Saída:** Soluções para o modelo de crescimento tumoral

```

1 início
2   Condição inicial
3   para  $i = 1: (N_x+1)$  faça
4     Calcule as condições iniciais para duas malhas temporais, para malha grossa
5     com  $\Delta t$  e malha fina com  $\frac{\Delta t}{2}$ 
6   fim
7   para  $k = 1: Passos_{max}$  faça
8     para  $kk = 1: iterações$  faça
9       para  $j = 1: 2$  faça
10         $TF(2k + j - 1) = TF(2k + j - 2) + \frac{dtG(k)}{2}$ ;
11         $TG(k + 1) = TF(end)$ ;
12        Calcule as condições de fronteira a cada passo no tempo para malha
13        fina e malha grossa
14        para  $i = 2: N_x$  faça
15          Encontre as soluções malha fina ( $\frac{\Delta t}{2}$ ) e malha grossa ( $\Delta t$ )
16          utilizando as equações discretizadas (5.21) -(5.25)
17        fim
18      fim
19    fim
20    Calcule o  $\delta_R$  entre as soluções e aplique o Algoritmo 1 para encontrar o novo
21     $\Delta t$ 
22    se  $TG(end) > T$  então
23       $TG(end) = T$ ;
24       $dtG(end) = TG(end) - TG(end-1)$ 
25    Parar
26  fim
27 fim

```

---

---

**Algoritmo 4:** Solução numérica pelo método de Crank Nicolson  
utilizando adaptação temporal ATSC para  $\eta = 2$

---

**Entrada:**  $N_x, \Delta t, \Delta x$ , iterações,  $D_a, D_n, \beta, P_m, n_{crit}, \epsilon, q$  e  $\rho, T, L, Passos_{max}$

**Saída:** Soluções para o modelo de crescimento tumoral

```

1 início
2   Condição inicial
3   para  $i = 1: (N_x+1)$  faça
4     Calcule as condições iniciais para duas malhas, malha grossa com  $\Delta t$  e malha
       fina com  $\frac{\Delta t}{2}$ 
5   fim
6   para  $k = 1: Passos_{max}$  faça
7     para  $kk = 1: iterações$  faça
8       para  $j = 1: 2$  faça
9          $TF(2k + j - 1) = TF(2k + j - 2) + \frac{dtG(k)}{2}$ ;
10         $TG(k + 1) = TF(end)$ ;
11        Calcule as condições de fronteira a cada passo no tempo para malha
           fina e malha grossa
12        para  $i = 2: N_x$  faça
13          Encontre as soluções malha fina ( $\frac{\Delta t}{2}$ ) e malha grossa ( $\Delta t$ )
            utilizando as equações discretizadas (5.21) -(5.25)
14        fim
15      fim
16    fim
17    Calcule o  $\delta_A$  entre as soluções e aplique o Algoritmo 2 para encontrar o
       próximo passo no tempo  $\Delta t^*$ 
18    se  $TG(end) > T$  então
19       $TG(end) = T$ ;
20       $dtG(end) = TG(end) - TG(end-1)$ 
21    Parar
22  fim
23 fim
24 fim

```

---

## 6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

No presente capítulo, apresentam-se os resultados obtidos a considerar os Algoritmos 3 e 4 com as seguintes condições:

condições iniciais:

$$a(x, 0) = 0.1e^{-0.0025x^2}, \quad \forall [-L, L], \quad (6.1)$$

$$n(x, 0) = 1, \quad \forall [-L, L]. \quad (6.2)$$

condições de contorno:

$$a(-L, t) = 0, a(L, t) = 0 \quad \forall [0, T], \quad (6.3)$$

$$n(-L, t) = 0, n(L, t) = 1 \quad \forall [0, T]. \quad (6.4)$$

Para as simulações, considera-se as equações diferenciais parciais adimensionalizadas, conforme descrito em Avila e Lozada-Cruz (2013), Coelho (2019) e Kolobov *et al.* (2009). Os Parâmetros nas equações do sistema do modelo são usados considerando as escalas de:

$$\text{Comprimento } (L_0) = 5 \times 10^{-2} \text{cm.}$$

$$\text{Tempo } (T_0) = 10^6 \text{s.}$$

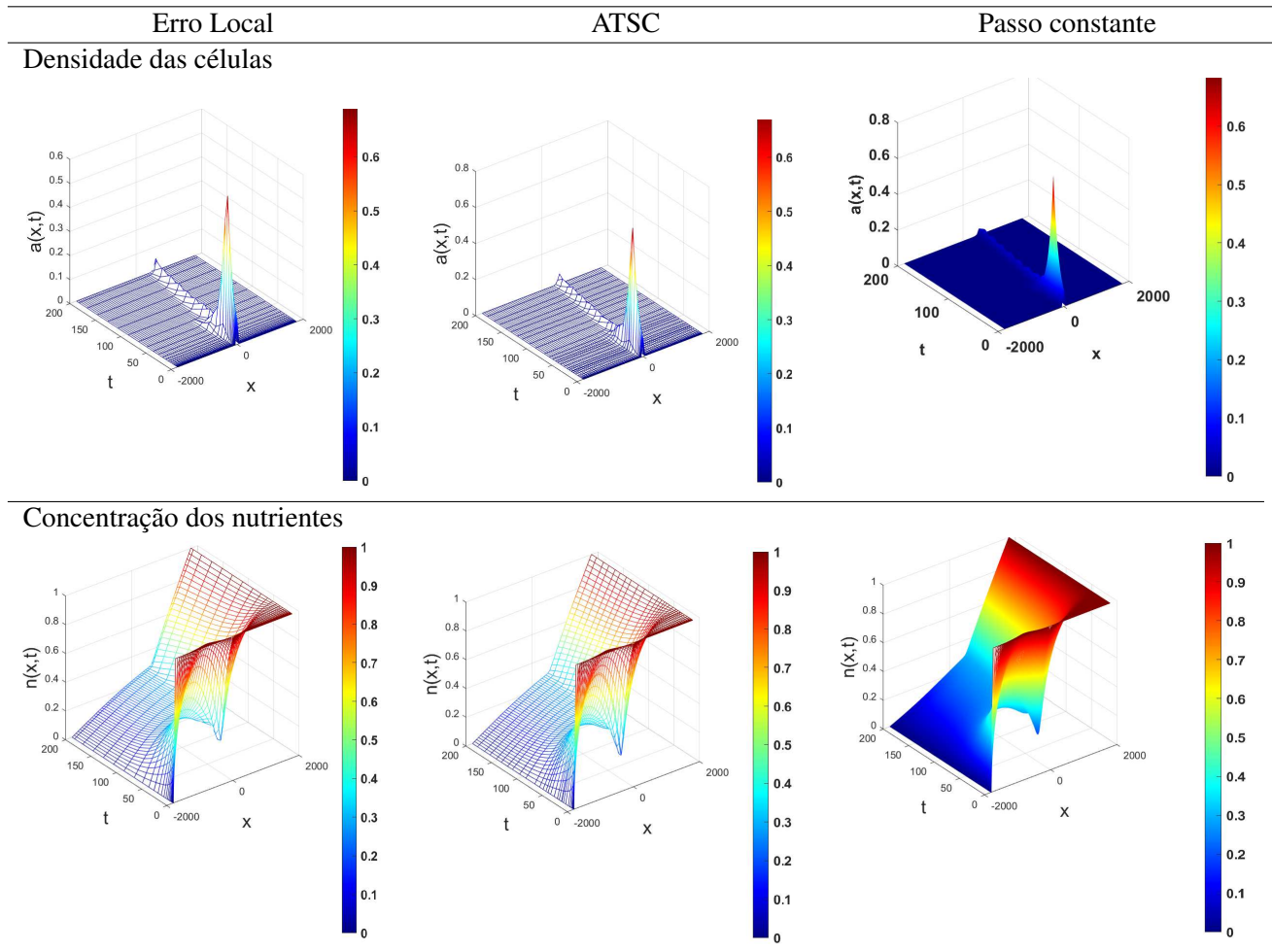
$$\text{Densidade } (a_{max}) = 10^7 \text{cél/cm}^3.$$

$$\text{Concentração } (n_{max}) = 10^{-7} \text{mol/cm}^3.$$

Obtendo os valores usados para as simulações encontrados em Avila e Lozada-Cruz (2013), Coelho (2019) e Kolobov *et al.* (2009):  $D_a = 10 \text{cm}^2/\text{s}$ ,  $D_n = 10^4 \text{cm}^2/\text{s}$ ,  $\beta = 0.1[1/\text{s}]$ ,  $P_m = 0.21/\text{s}$ ,  $n_{crit} = 0.3 \text{mol/cm}^3$ ,  $\epsilon = 10^{-2} \text{cm}^3/\text{mol}$ ,  $q = 1 \text{mol/n.cél}$  e  $\rho = 0$ . Para a variável temporal considera-se  $T = 200$  e para a variável espacial  $L = 1800$ .

A Figura 6.1 apresenta os gráficos das soluções obtidas com o método de Crank Nicolson, juntamente aos métodos adaptativos no tempo e passo constante, em que se utilizou  $\Delta x = 60$ ,  $\Delta t = 0.2$  como passo de tempo inicial para os métodos adaptativos e para as soluções de passo de tempo constante, o que leva a 1000 partições no tempo para o passo de tempo constante.

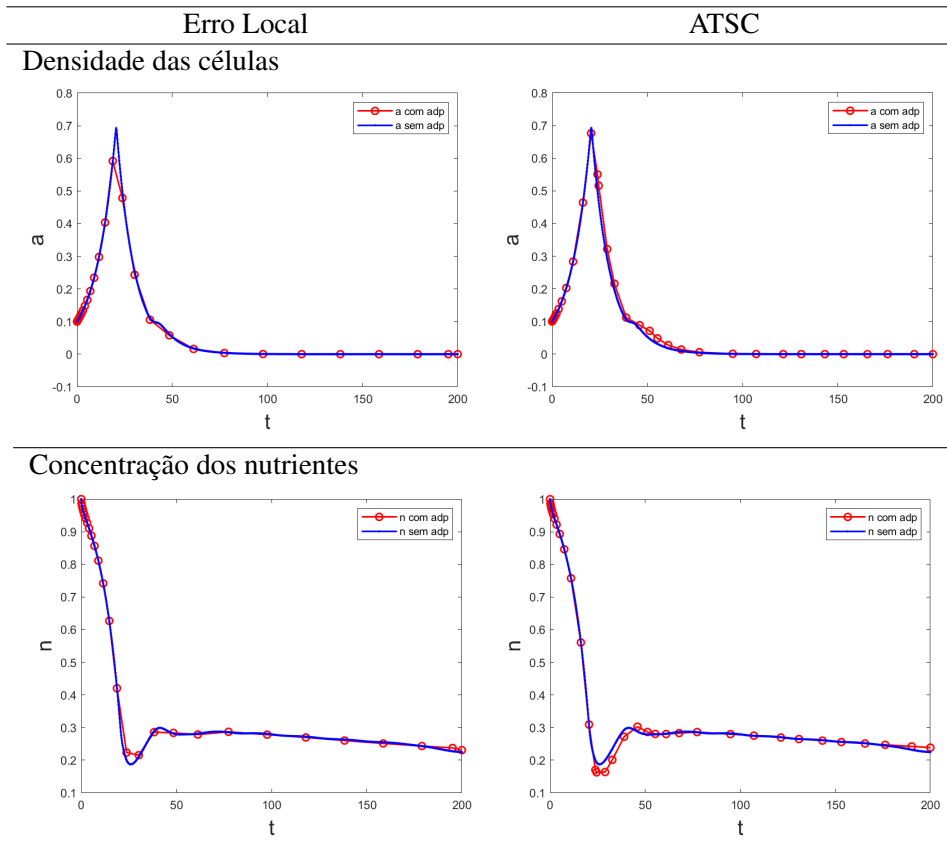
Figura 6.1: Comparação entre as soluções com adaptação e passo constante



Fonte: Autora.

A Figura 6.2 apresenta um corte nos gráficos das Figuras 6.1 no ponto médio da variável espacial,  $x = 0$ , e, dessa forma, considera todos os valores para variável temporal.

Figura 6.2: Comparação das soluções com adaptação e passo constante, corte em  $x=0$

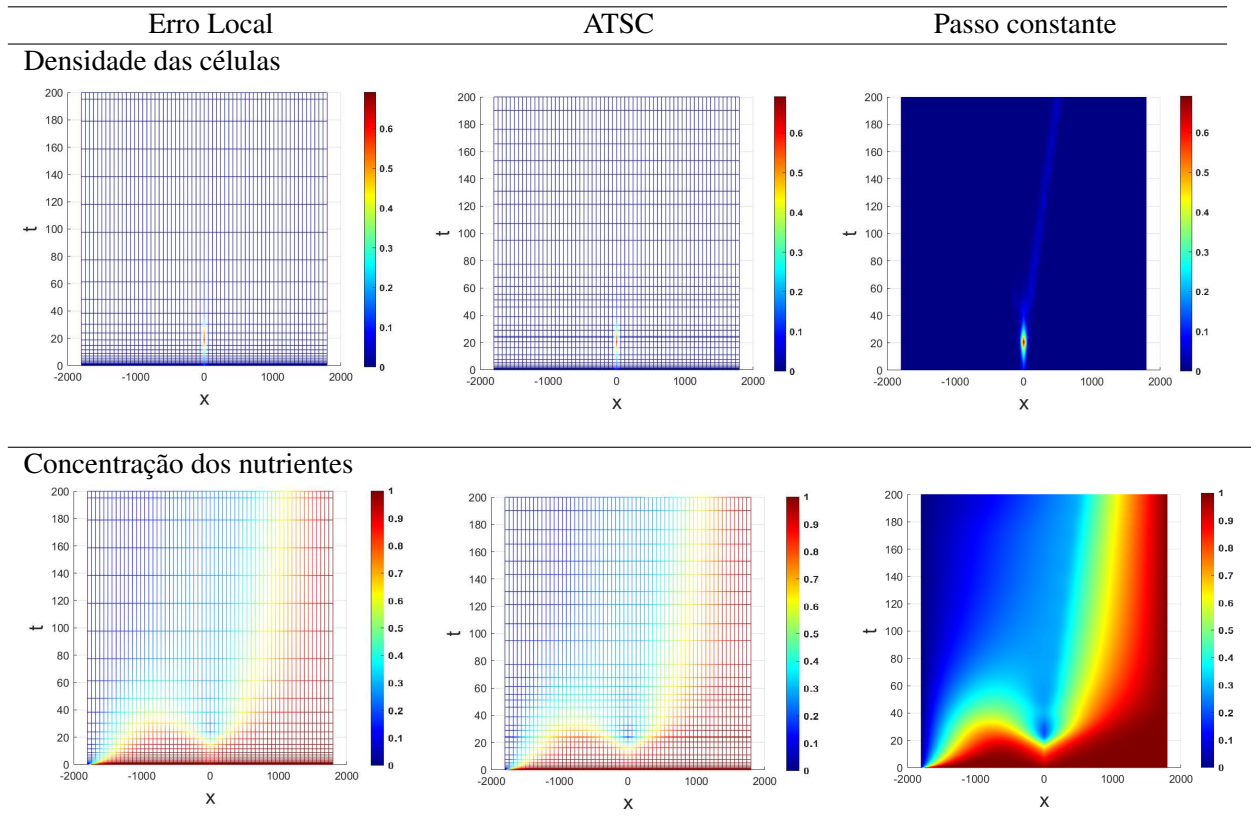


Fonte: Autora.

Dos resultados apresentados, na Figura 6.2, observa-se que para a densidade das células, tem-se, inicialmente, um crescimento exponencial até o nível do tempo  $t = 20$  e, depois, uma queda até que a densidade se estabilize ao longo do tempo. Enquanto, simultaneamente, a concentração de nutrientes em modo inicial é decrescente até o nível do tempo  $t = 20$ , consequência da alta densidade das células, após isso ocorre uma variação até a estabilidade, também, da concentração de nutrientes. Faz-se importante destacar que os métodos adaptativos não capturaram de forma adequada o comportamento das variáveis, principalmente onde existe mudanças crescentes e decrescentes na solução, para  $t$  em torno de 20.

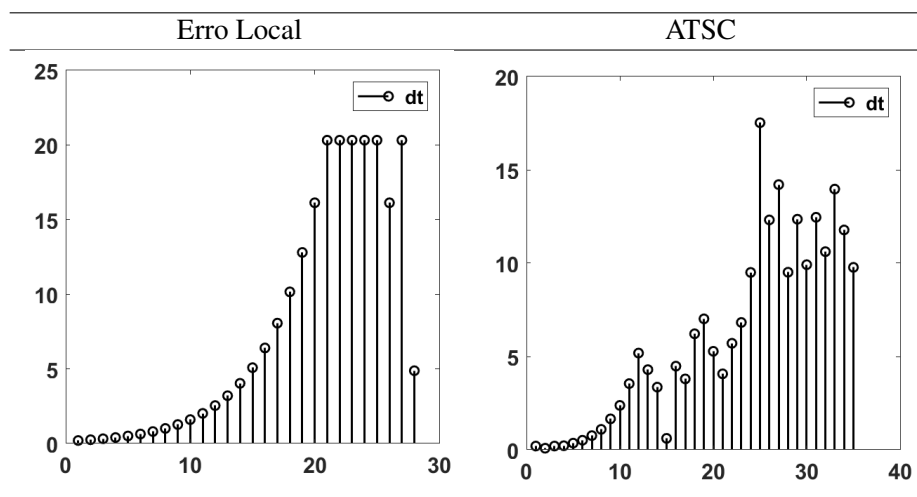
A Figura 6.3 apresenta as malhas geradas das soluções obtidas com o método de Crank Nicolson com os métodos adaptativos no tempo e passo constante. Já os históricos de passos no tempo para os métodos adaptativos podem ser observados na Figura 6.4.

Figura 6.3: Comparação entre as malhas das soluções com adaptação e passo constante



Fonte: Autora.

Figura 6.4: Histórico de passos no tempo



Fonte: Autora.

Na Figura 6.4, tem-se os históricos de passos no tempo, em que se verifica o método do Erro Local o qual utilizou 28 passos, enquanto o método ATSC utilizou 35 passos no tempo. Um número bem inferior quando comparados a solução de passo constante que utiliza 1000 passos no tempo.

Mesmo os métodos adaptativos com aumento ou diminuição de acordo ao passo de tempo  $\Delta t$ , como era esperado, constata-se que este não foi suficiente para alcançar os pontos de máximo e mínimo, quando comparado à solução de passo constante. Dessa maneira, os métodos de adaptação temporal apresentaram, nas condições exploradas, dificuldades para capturar a dinâmica nos pontos de máximo e mínimo local para contornar o problema.

Mediante essa referida dificuldade, uma alternativa encontrada foi acrescentar uma condição ao método adaptativo, que relaciona o coeficiente angular em cada ponto da solução. Por simplicidade, optou-se a incluir essa condição, apenas, no Algoritmo 1, referente ao método do Erro Local.

Sabe-se que se o coeficiente angular, que representa a taxa de variação da equação, for positivo implica em um comportamento crescente da curva e, em contrapartida, se o valor for negativo um comportamento decrescente (GUIDORIZZI, 2001). Assim sendo, foi avaliado os valores dos coeficientes angulares ao longo do tempo, denotado por *Coefficiente<sub>a</sub>*, e com isso tornou-se possível determinar onde os valores dos coeficientes trocam de sinal, denominado  $\vartheta$ , e, a partir dessa análise, criou-se a condição adicionada ao método do Erro local, acrescentada ao Algoritmo 1 e apresentada no Algoritmo 5.

---

**Algoritmo 5:** Condição do coeficiente angular adicionada ao método do Erro local

---

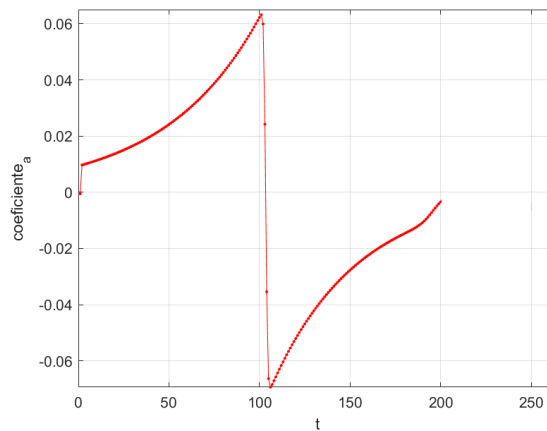
```

1 início
2   se  $\Delta t < \delta_g$  e Coefficientea >  $\vartheta$  então
3     passo de tempo deverá ser reduzido por um fator de  $\frac{1}{3}$ 
4     senão
5       diminua o passo de tempo por um fator de  $2^{\frac{1}{3}}$ 
6   fim
7 fim
```

---

Para determinar o valor de  $\vartheta$ , foi analisado o gráfico da Figura 6.5, que apresenta os coeficientes da curva da densidade das células, equação (5.12), simulada sem adaptação.

Figura 6.5: Gráfico do coeficiente angular da taxa de variação de  $a(x, t)$



Fonte: Autora.

Com a análise do gráfico, Figura 6.5, é atribuído o valor de  $\vartheta = 0.0445$ . Com essa nova condição adicionada, realiza-se mais simulações para comparar aos novos resultados. Como não se têm a solução exata do problema, simulou-se uma solução com passo constante para um super refinamento no tempo, ou seja, considerou-se  $N_t = 51200$ , o que corresponde a 51200 passos de tempo, no qual o tempo de CPU foi aproximadamente de 15 minutos ou  $t_{CPU}(s) = 875.49s$

Considerando a solução super refinada, apresenta-se na Tabela 6.1, as iterações, o  $Erro_1$  obtido entre a solução super refinada e as soluções obtidas com a adaptação temporal.

Tabela 6.1: Erro entre as soluções com adaptação e passo constante super refinada

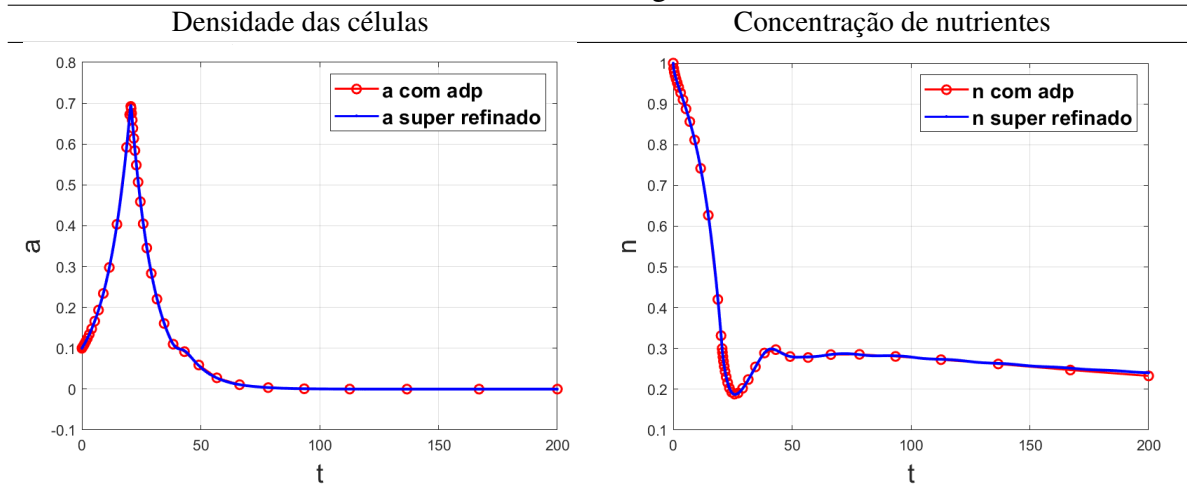
Crank Nicolson	Iterações	Erro		
		$a(x, t)$	$n(x, t)$	$t_{CPU}(s)$
Erro Local	28	1.76e-02	2.39e-02	1.89
ATSC	35	5.37e-02	3.65e-02	1.97
Erro Local (com coeficiente)	42	2.20e-03	7.70e-03	2.04

Na Tabela 6.1, constata-se que com adaptação temporal (Erro Local e ATSC) os erros atingem a ordem de  $10^{-2}$ , já com o terceiro método obtido, junto à nova condição adicionada, a ordem foi de  $10^{-3}$ , o que pode ser considerado um bom desempenho. A Tabela 6.1 também revela que o método adaptativo atingiu as soluções com um tempo computacional  $t_{CPU} = 2.04s$ , isto é, apenas 0.23 % do tempo usado para o processamento da solução super refinada.

Verifica-se que, com a nova condição adicionada ao método adaptativo, a solução em complemento à adaptação utilizou um número maior de iterações em relação aos métodos Erro Local e ATSC. Entretanto, como consequência positiva, capturou a dinâmica temporal mais adequadamente, ou seja,  $\Delta t$  foi devidamente reduzido quando necessário.

Assim, existe um acúmulo de pontos próximos aos pontos de máximo e mínimo locais da solução, conforme demonstra a Figura 6.6.

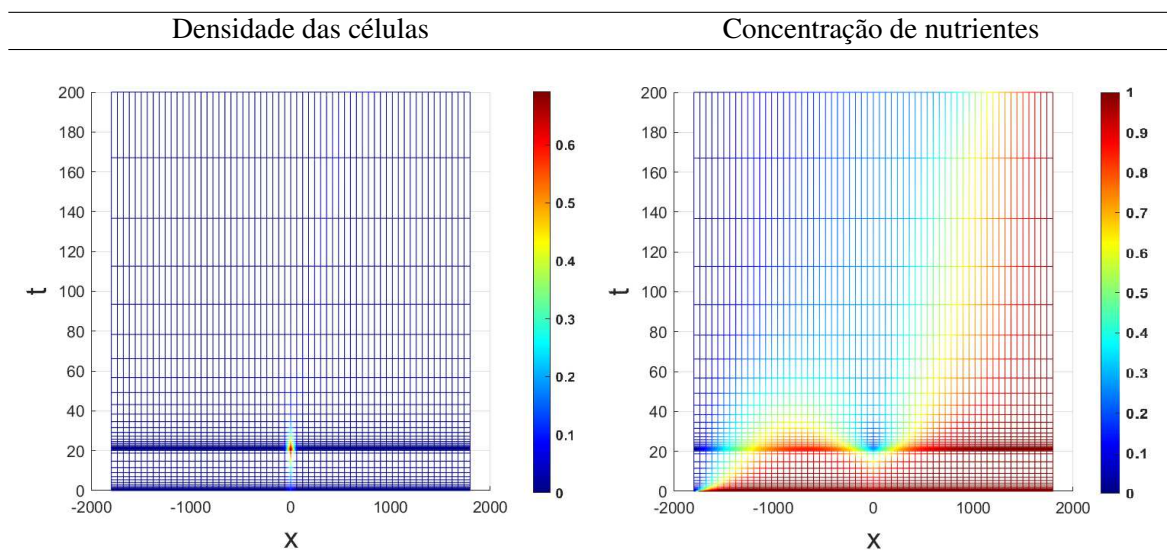
Figura 6.6: Comparação entre a solução super refinada com passo constante e com adaptação e coeficiente angular.



Fonte: Autora.

A Figura 6.7, que apresenta a malha gerada automaticamente pelos métodos, o que também reforça a capacidade do método de adequar o passo no tempo, quando as soluções se aproximam ao nível do tempo  $t = 20$ . Nota-se que as malhas são mais refinadas neste tempo e, depois, quando as soluções se estabilizam, resultando no passo no tempo aumentado.

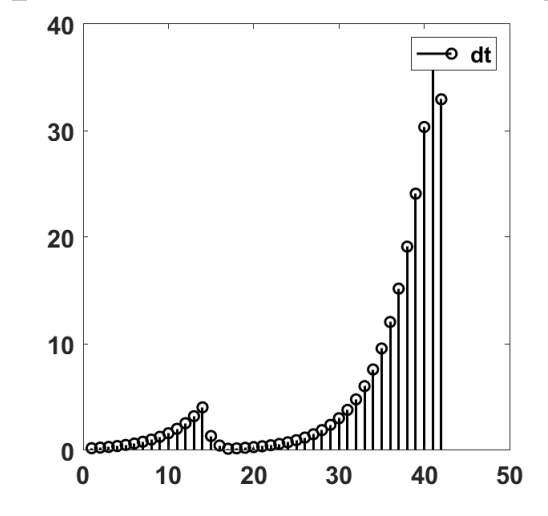
Figura 6.7: Malha gerada usando o método de Crank Nicolson com adaptação



Fonte: Autora.

A Figura 6.8 apresenta o histórico de passos no tempo, em que se observa, inicialmente,  $\Delta t$  aumentado e, em seguida, reduzido, passando a crescer novamente quando as soluções se estabilizaram, reforçando novamente que a adaptação temporal foi capaz de se adaptar à dinâmica do problema. Ademais, também, observa-se que para isso o método de Crank Nicolson, com adaptação, utilizou 42 passos no tempo, enquanto a solução de referência com passo constante (51.200 passos), mostrando que foram necessário apenas 0.082% das iterações do método com passo constante para o método adaptativo.

Figura 6.8: Histórico de passos no tempo



Fonte: Autora.

Dos resultados apresentados, conclui-se que os métodos adaptativos implementados satisfatórios, não sendo necessário uma malha tão refinada quanto o método implementado sem a adaptação. Ao analisar o crescimento do tumor, na Figura 6.6, observa-se – no gráfico que representa a densidade das células observa-se um crescimento muito rápido das densidades das células cancerígenas, até o nível do tempo  $t = 20$ . Após isso, o crescimento decai até o tempo  $t = 60$  e, após esse tempo, a curva estabiliza-se até o tempo  $t = 200$ . Também, na Figura 6.6, observa-se a concentração de nutrientes, verificando um grande consumo de nutrientes no tempo inicial indo até o nível de tempo  $t = 20$ . Após, ocorre uma pequena variação entre  $t = 20$  e  $t = 50$  e, estabiliza-se até  $t = 200$ .

Constata-se que no intervalo de tempo de  $t = 0$  a  $t = 20$ , onde as células tumorais se multiplicam ao mesmo intervalo de tempo, existe um declínio na curva de concentração de nutrientes, o que era esperado, visto que o consumo de oxigênio pelas células tumorais proliferativas durante a divisão mostrou-se maior do que o consumo de oxigênio relacionado a outras células vivas (SABIR *et al.*, 2017; WEINBERG, 2008).

Ainda na Figura 6.6, no intervalo de tempo  $t = 20$  e  $t = 40$ , a curva da densidade das células cancerígenas apresentou um declínio, o que implica em uma parada na divisão celular das células tumorais. Com ocorrência, pois, à quantidade de oxigênio presente

no tecido, que atingiu um nível crítico no qual a concentração de oxigênio não foi mais suficiente para sustentar o crescimento das células cancerígenas, como pode ser visto no gráfico da concentração de nutrientes. Diante disso, as células que eram proliferativas passaram a ficar em repouso enquanto esperavam por condições favoráveis ao fornecimento de nutrientes para permitir que o processo de multiplicação continuasse.

Em função à baixa concentração de nutrientes, após o tempo  $t = 50$ , as células sofrem mutações para sobreviver com pouco oxigênio (células hipóxicas). Desse modo, após à mutação, algumas células morrem e formando a região necrótica. Em torno de  $t = 50$ , a densidade do câncer estabiliza-se em decorrência de uma proliferação de células cancerígenas, isso quando a concentração de nutrientes é alta e uma adaptação dessas células as quais sobreviveram após algumas mutações ocorrem em razão ao baixo índice de nutrientes.

## 7 CONCLUSÕES

O objetivo desta dissertação consistiu em avaliar o desempenho de métodos numéricos com adaptação temporal aplicado em um modelo de crescimento tumoral composto por duas equações diferenciais parciais, sendo uma relacionada a densidade do câncer e a outra a concentração de nutrientes, proposto Kolobov *et al.* (2009). O modelo em questão apresenta rigidez ao apresentar um crescimento rápido das células cancerígenas, em regiões que possuem grande quantidade de nutrientes, e, com a escassez de nutrientes, o tumor deixa de crescer.

Para atingir este objetivo, inicialmente, apresentou-se comparações entre dois métodos numéricos, com dois métodos adaptativos no tempo, a saber: Erro Local e ATSC. Para isso, no capítulo 4, foram propostos três problemas em que se conhece a solução exata, dois descrevem problemas rígidos a envolver os EDOs, e o terceiro uma EDP unidimensional, também, rígida.

Com intuito de fazer comparações, foram feitas simulações com e sem adaptação no tempo, dessa forma, foi avaliado os erros, número de iterações e o tempo computacional. Diante do que foi apresentado, o gráfico das soluções, gráfico com históricos de passos no tempo, ambos métodos usados na adaptação temporal mostraram-se eficientes na resolução de problemas rígidos, sendo estes capazes de variar o passo de tempo de acordo com o problema proposto.

Como consequência positiva, os métodos numéricos implementados com adaptação temporal proveram soluções com menores erros, menos números de iterações e menor tempo de processamento, se comparado as versões numéricas com passo de tempo constante. Assim, ao ser imposto para a solução de passo constante o mesmo número de iterações usadas nas soluções com adaptação, verificou-se que esta não atingia o mesmo desempenho, isto é, produzia erros maiores, evidenciando a vantagem ao usar a adaptação temporal.

Constatada a eficiência dos métodos adaptativos, no Capítulo 5, foi apresentado o modelo de crescimento tumoral, sua discretização e algoritmo usado para as simulações. Os resultados obtidos, apresentados e discutidos no Capítulo 6 demonstraram que os métodos usados se adaptaram e, como consequência, o número de passos no tempo usados são inferiores, quando comparado à solução com passo a passo constante.

Porém, ressalta-se que a solução apresentou um comportamento que dificultou o desempenho dos métodos adaptativos não atingindo os pontos de máximo e mínimo locais da solução. Uma modificação do algoritmo de Erro Local precisou ser sugerida e adicionada, gerando, assim, um terceiro método adaptativo.

Com a nova condição adicionada ao método, realizou-se novas simulações para comparar com resultados obtidos, logo, tomou-se como solução de referência uma solução gerada com passo de tempo constante super refinada no tempo. Verificou-se a eficácia do método adaptativo – que foi capaz de se adaptar à dinâmica do problema – atingiu os pontos de

máximo e mínimo. Com apenas 0.082% dos passos usados na solução de referência, atingiu-se um erro da ordem de  $10^{-3}$  para a densidade das células e concentração de nutrientes. Como consequência, notou-se a redução do tempo de processamento, sendo que a solução com adaptação temporal utilizou apenas 0.23% do  $t_{CPU}$  usado pela solução de passo constante.

Diante dos resultados citados, conclui-se que os métodos adaptativos no tempo – usados nesta dissertação e aplicados em equações diferenciais rígidas – foram capazes de variar o passo de tempo, de tal forma a se adequar à física do problema. Isto é, foram capazes de reduzir ou aumentar o tamanho do passo de tempo quando necessário, dessa forma, a otimizar o número de interações e, por conseguinte, o tempo computacional.

Como trabalhos futuros, pretende-se implementar o método ATSC para EDPs, considerando  $\eta = 4$ , como foi implementado nas EDOs, com o intuito de melhorar as soluções numéricas. Outrossim, incluir a condição do coeficiente angular adicionada ao método ATSC.

## REFERÊNCIAS

- ABRANTES, A. M. C. *Hipoxia tumoral–metabonômica e imagem estudo experimental*: Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2013.
- ABREU, A. I. S. - Modelo Matemático de Crescimento Tumoral com Difusão e Tratamento. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.
- ANTUNES, M. E. *Modelagem matemática de células tumorais mamárias sob efeito de quimioterapia*. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2022.
- AVILA, J.; LOZADA-CRUZ G. On a model for the growth of an invasive avascular tumor, *Applied Mathematics & Information Sciences*, v.7(5), p.1857-1863, 2013.
- BELFORT, B.; CARRAYROU, J.; LEHMANN, F. Implementation of Richardson extrapolation in an efficient adaptive time stepping method: applications to reactive transport and unsaturated flow in porous media. *Transport in Porous Media*, v. 69(1), p. 123–138, 2007.  
DOI: 10.1007/s11242-006-9090-3.
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. 9.ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2010
- BURDEN, R. L.; FAIRES, J. D. *Numerical Analysis*, Brooks/Cole, Boston 2011.
- COELHO, J. C. - Modelo Matemático de Crescimento de Tumor Avascular Invasivo. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.
- CUMINATO, J. A.; MENEGUETE JR, M. *Discretização de Equações Diferenciais Parciais: Técnicas de Diferenças Finitas*, SBM, 2013.
- CURTISS, C. F.; HIRSCHFILDER, J. O. Integration of stiff equations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, p. 235–243, 1952. Avaliado on line em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1063538/pdf/pnas01576-0089.pdf>.> Acesso em Outubro de 2021.
- CHAPLAIN, M. A.; LOLAS, G. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, vol. 15, n. 11, p. 1685–1734, 2005.

FEHLBERG, E. Klassische Runge-Kutta-Formeln fünfter und siebenter Ordnung mit Schrittweiten-Kontrolle Classical fifth- and seventh-order Runge-Kutta formulas with stepsize control. *Computing*, v. 4, p.93–106, 1969.

FORTUNA, A. O. Técnicas Computacionais para Dinâmica dos Flúidos. Edusp , [S.l.], São Paulo, p. 552, 2000.

FRANCO, N. M. B. Cálculo Numérico. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006

GEAR, C.W. *Numerical Initial Value Problems in Ordinary Differential Equations*. Prentice Hall, 1971.

GUIDORIZZI, H. L. *Um curso de Cálculo*. LTC, 2001.

GUIRALDELLO, R. T. Modelo Matemático de Tratamento de Câncer via Quimioterapia em Ciclos. Dissertação – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

HIRT, C. W. Heuristic stability theory for finite-difference equations. *Journal of Computational Physics*, Vol. 2(4), p. 339–355, 1968. DOI: 10.1016/0021-9991(68)90041-7

INCA. <<https://www.inca.gov.br/>>

INCA. Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>

INCROPERA, F.; DEWITT, D. P. *Fundamentos de Transferência de Calor e de Massa*. LTC, 2014.

KIM, J.; SASTRY, S. P.; SHONTZ, S. M., Efficient solution of elliptic partial differential equations via effective combination of mesh quality metrics, Preconditioners, and Sparse Linear Solvers. In: *Proceedings of the 19th International Meshing Roundtable*, Sandia National Laboratories, pp. 103-120, 2010.

KINCAID, D.; CHENEY, W. *Numerical Analysis: Mathematics of Scientific Computing*. [S.l.]: Brooks & Cole, California, 2002.

KOLOBOV, A. ; GUBERNOV, V. ; POLEZHAEV, A. Autowaves in a model of invasive tumor growth. *Biophysics*, v.54(2), p.232-237, 2009.

LAIRD, A. K. Dynamics of tumour growth. *British Journal of Cancer*, p. 490-502, 1964.

LOPES, V. L. d. R.; RUGGIERO, M. A. G. *Cálculo numérico-aspectos teóricos e computacionais*. São Paulo: Pearson Makron Books, 1996.

MANSHOOR, U., SALLEH, H.; KHALID, A.; ABDELAAL, M. A. S. Method of Lines and Runge-Kutta Method in Solving Partial Differential Equation for Heat Equation. *Journal of Complex Flow*, v. 3, n. 1, p. 21–25, 2021. Avaliado online em:

<<https://fazpublishing.com/jcf/index.php/jcf/article/view/27>.> Acesso em: agosto de 2021;

MATLAB. version 9.10 (R2021a) Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc, 2021.

MINKOFF, S. E.; KRIDLER, N. M. A comparison of adaptive time stepping methods for coupled flow and deformation modeling. *Applied Mathematical Modelling*, vol. 30(9), p. 993-1009, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apm.2005.08.002>.

MUFUDZA, C.; SOROFA, W.; CHIYAKA, E. T. Assessing the effects of estrogen on the dynamics of breast cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2012(1), p. 1–15, 2012. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2012/473572/>>

DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAIA, A. The Dynamics of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study. *Mathematical and Computer Modelling* 37, p. 1221-1224, 2003.

DE PILLIS, L. G.; RADUNSKAIA, A.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Res.* 65, p. 7950-7958, 2005.

QUARTERONI, A.; SALERI, F. *Cálculo Científico com Matlab e Octave*, Springer-Verlag Mailand, 2007.

QUINGA, S. D. Modelación y Simulación de Cavitación no Inercial Acústica en Fluidos. [S.l.: s.n.], 2019. DOI: 10.13140/RG.2.2.28863.97445.

RESENDE, A. C. Modelagem e simulação de problemas de crescimento tumoral. TCC, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2014.

RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica. Dissertação de Mestrado, Repositório Institucional UNESP, 2011.

RODRIGUES, D.S.; PINHO, S.T.R.; MANCERA, P.F.A.. Um Modelo Matemático em Quimioterapia. *TEMA (São Carlos)*, São Carlos , v. 13, n. 1, p. 01-12, Apr. 2012 . <<https://doi.org/10.5540/tema.2012.013.01.0001>.>

ROMA, A. M.; BEVILACQUA, J. S.; NÓS, R. M. Métodos para a solução numérica de equações diferenciais ordinárias a valores iniciais: Notas de aula em construção, USP, São Paulo, 2012 Avaliado on line em :

<<https://paca.ime.usp.br/pluginfile.php/189266/course/section/21256/TNEDO-2019-CAP2.pdf>.> Acesso em: Agosto de 2021.

SABIR, M.; SHAH, A.; MUHAMMAD, W.; ALI, I.; BASTIAN, P. A A mathematical model of tumor hypoxia targeting in cancer treatment and its numerical simulation. *Computers & Mathematics with Applications*, v.74(12), p.3250-3259, 2017.

SINKIN, O.V.; HOLZLOHNER, R.; ZWECK, J.; MENYUK, C.R. Optimization of the split-step Fourier method in modeling optical-fiber communications systems. *Journal Of Lightwave Technology*, vol. 21, No. 1, p. 61-68, 2003. DOI: 10.1109/JLT.2003.808628.

SOUZA, R. Modelos de crescimento tumoral espacialmente heterogêneos com aplicação de quimioterapia. Dissertação de Mestrado, LNCC - Laboratório Nacional de Computação, 2013.

TUREK, S. Efficient Solvers for Incompressible Flow Problems -An Algorithmic and Computational Approach, [S.l.], Springer, 1999.

WEINBERG, R. A. *A Biologia do Câncer*, Porto Alegre, 2008.

ZAFANELLI L. F. A. S, STRÖHER G. L., STRÖHER G. R., Avaliação do método do Erro Local para adaptação de passo de tempo na resolução de Equações Diferenciais, XVIII Sequap, 2018.