



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

RAFAELA DIOGO HRESCAK CRESPIM

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DINÂMICA DE  
CÉLULAS TUMORAIS NO CÂNCER DE MAMA:  
MODELO DE DIFUSÃO E USO DE AGENTES  
QUIMIOTERÁPICOS**

---

Londrina  
2023

**RAFAELA DIOGO HRESCAK CRESPIM**

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DINÂMICA DE  
CÉLULAS TUMORAIS NO CÂNCER DE MAMA:  
MODELO DE DIFUSÃO E USO DE AGENTES  
QUIMIOTERÁPICOS**

Dissertação de mestrado 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.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Neyva Maria Lopes Romeiro

Londrina

2023

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática  
do Sistema de Bibliotecas da UEL**

Hrescak, Rafaela Diogo Crespim.

Modelagem computacional da dinâmica de células tumorais no câncer de mama:  
Modelo de difusão e uso de agentes quimioterápicos

Rafaela Diogo Hrescak Crespim. - Londrina, 2023.

n° 69 pag f. : il.

Orientadora: Neyva Maria Lopes Romeiro.

Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) Universidade  
Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em  
Matemática Aplicada e Computacional, 2023.

Inclui Bibliografia.

1.Soluções Numéricas - Tese. 2. Equações Diferenciais Ordinárias - Tese. 3.  
Equações Diferenciais Parciais - Tese. 4. Modelagem Matemática -Tese. I. Romeiro,  
Neyva Maria Lopes. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exa-  
tas. Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional. III.  
Título.

CDU 51

RAFAELA DIOGO HRESCAK CRESPIM

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DINÂMICA DE  
CÉLULAS TUMORAIS NO CÂNCER DE MAMA:  
MODELO DE DIFUSÃO E USO DE AGENTES  
QUIMIOTERÁPICOS**

Dissertação de mestrado 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**

---

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

---

Prof. Dr. Gylles Ricardo Ströher  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Prof. Dr. Gustavo Taiji Naozuka  
Laboratório Nacional de Computação Científica

Londrina, 27 de abril de 2023.

*Santa Eucaristia.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por estar sempre comigo e pelas oportunidades de apreciar cada momento vivenciado ao seu lado.

Agradeço minha família, em especial a meu esposo e a minhas filhas, por estarem ao meu lado nos momentos mais complicados.

Agradeço minha orientadora, Professora Dra. Neyva, por me ensinar e me orientar durante todo o processo.

Agradeço aos meus amigos do PGMAC, que estiveram ao meu lado, com palavras de apoio, nos momentos difíceis.

Agradeço minha amiga Juliana, parceira de área, por toda a ajuda no processo de realização do trabalho.

Agradeço a Universidade Estadual de Londrina, pela oportunidade de fazer o curso de pós-graduação.

*O Senhor te abençoe e te guarde. O senhor faça  
resplandecer o seu rosto sobre ti e te conceda  
graça. O senhor volte para ti o seu rosto e dê paz.  
Números 6:24-26*

HRESCAK, Rafaela Diogo Crespim. **Modelagem computacional da dinâmica da proliferação e destruição de células tumorais no câncer de mama: Modelo de difusão e uso de agentes quimioterápicos**. 2023. p. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

## RESUMO

O presente trabalho apresenta um estudo do modelo matemático proposto por De Pillis e Radunskaya (2003), com o objetivo de entender o desenvolvimento tumoral por meio da aplicação uniforme de termos difusivos no sistema de equações e da administração de protocolos de quimioterapia em ciclos. Considera-se o modelo envolvendo um sistema de quatro equações diferenciais que descreve a dinâmica de interações de células tumorais, normais e imunológicas e a variação da concentração da droga no organismo, em relação ao tempo. Inicialmente é feita uma introdução sobre a biologia do câncer, tratamento, objetivos e fundamentação teórica. Utiliza-se o método de diferenças finitas, em particular o método de Crank-Nicolson, para as discretizações dos termos temporais e as diferenças centrais nos termos espaciais, para fins de simulações numéricas. As simulações numéricas do modelo tumoral com difusão mostram que as densidades das células podem ser vistas como uma alternância entre dois pontos de equilíbrio estáveis, a qual se o modelo não envolve tratamento, independente dos valores dos coeficientes de difusões, resulta em situações que descrevem um sistema imunológico doente. Ao incluir um protocolo convencional com medicação de ciclofosfamida de 600 mg, em intervalos de 21 dias e diferentes valores para os coeficientes de difusão, observou-se sua influência na resposta do sistema imunológico, tornando-o mais saudável ou não. Desta forma, para as simulações, foram considerados coeficientes de difusões no sistema de equações nos quais o tratamento resulta em sistema imunológico saudável, no tratamento convencional. Consideram-se protocolos equivalentes a 370 mg, 500 mg, 600 mg, e buscando por um melhor protocolo, utilizam-se duas dosagens em uma das simulações, na qual, no primeiro ciclo, a aplicação é de 900 mg e, nos demais, consideram-se doses equivalentes a 600 mg. Destas simulações, observou-se que o tratamento, dependendo da dose utilizada, resulta em risco de recidiva ou tempo menor de recuperação com uma possível resposta positiva dentro das limitações na dosagem da droga.

**Palavras-chave:** Câncer, Modelagem Matemática, Diferenças Finitas, Quimioterapia.

HRESCAK, RAfaela Diogo Crespim. **Evaluation of the dynamics of tumor cell proliferation and the use of chemotherapeutic agents in a diffusion model.** 2023. p. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

## ABSTRACT

The present work presents a study of the mathematical model proposed by De Pillis e Radunskaya (2003), with the objective of understanding tumor development through the uniform application of diffusive terms in the system of equations and the administration of chemotherapy protocols in cycles. The model is considered involving a system of four differential equations that describe the dynamics of interactions between tumor, normal and immune cells and the variation of drug concentration in the body, in relation to at time. Initially, an introduction is made on the biology of cancer, treatment, objectives and theoretical foundation. The finite difference method, in particular the Crank-Nicolson method, is used for the discretization of temporal terms and central differences in spatial terms, for the purpose of numerical simulations. Numerical simulations of the tumor model with diffusion show that the cell densities can be seen as an alternation between two stable equilibrium points, which, if the model does not involve treatment, regardless of the values of the diffusion coefficients, results in situations that describe a Sick immune system. By including a conventional protocol with 600 mg cyclophosphamide, at intervals of 21 days and different values for the diffusion coefficients, its influence on the immune system response was observed, making it healthier or not. Thus, for the simulations, diffusion coefficients were considered in the system of equations in which the treatment results in a healthy immune system, in the conventional treatment. Protocols equivalent to 370 mg, 500 mg, 600 mg are considered, and looking for a better protocol, two dosages are used in one of the simulations, in which, in the first cycle, the application is 900 mg and, in the others, doses equivalent to 600 mg are considered. From these simulations, it was observed that the treatment, depending on the dose used, results in risk of relapse or shorter recovery time with a possible positive response within the limitations in drug dosage.

**Keywords:** Cancer, Mathematical Modeling, Finite Differences, Chemotherapy.

## LISTA DE FIGURAS

2.1	Processo de formação do câncer . . . . .	17
3.1	Elipse do Modelo Predador-Presa . . . . .	25
5.1	Malha de uma região retangular no plano $xy$ . . . . .	33
7.1	Influência dos termos difusivos no modelo tumoral, sem tratamento. . . . .	47
7.2	Influência dos termos difusivos no modelo tumoral, com tratamento $q(t) = 600$ mg . . . . .	49
7.3	Sem tratamento: $q(t) = 0$ . . . . .	52
7.4	Sem tratamento, com difusão, $M_t = 3200$ . . . . .	53
7.5	Com tratamento: $q(t) = 370$ . . . . .	54
7.6	Com tratamento, com difusão, $M_t = 3200$ e $q(t) = 370$ mg nos ciclos. . . . .	54
7.7	Com tratamento: $q(t) = 500$ . . . . .	55
7.8	Com tratamento, com difusão, $M_t = 3200$ e $q(t) = 500$ mg nos ciclos. . . . .	56
7.9	Com tratamento: $q(t) = 600$ . . . . .	57
7.10	Com tratamento, com difusão, $M_t = 3200$ e $q(t) = 600$ mg nos ciclos. . . . .	57
7.11	Com Tratamento e com doses de medicamento diferentes, sendo a primeira dose $q = 900$ e as demais $q = 600$ . . . . .	58
7.12	Com tratamento e com difusão: $M_t = 3200$ , primeiro ciclo com dose inicial de $q(t) = 900$ mg e demais ciclos com dose 600 mg. . . . .	59
9.1	Exemplo de extração de contorno: a) imagem original, b) máscara gerada pelo software, c) plotagem de contorno, em vermelho. . . . .	64

## LISTA DE TABELAS

2.1	Taxa de crescimento em dia para diferentes subtipos moleculares de tumor na mama. . . . .	20
7.1	Parâmetros utilizados no modelo tumoral. . . . .	42
7.2	Simulações do modelo tumoral, para diferentes $M_t$ , $t_f = 150$ , sem agente quimioterápico e sem difusão, $q = 0$ , $\lambda = 0$ e $K_i = 0$ , $i = 1, 2, 3$ . . . . .	46
7.3	Densidade das células $T$ , $N$ e $I$ para diferentes valores de $K_1$ , $K_2 = K_3$ , $t_f = 150$ , sendo $M_t = 3200$ e $q(t) = 0$ . . . . .	46
7.4	Densidade das células $T$ , $N$ e $I$ para diferentes valores de $K_1$ , $K_2 = K_3$ , $t_f = 150$ , sendo $M_t = 3200$ e $q(t) = 600$ . . . . .	48
7.5	Densidade das células $T(x, y, t)$ , $N(x, y, t)$ e $I(x, y, t)$ para diferentes $M_t$ e $q(t)$ . . . . .	51

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

$T$	Células Tumorais
$N$	Células Normais
$I$	Células Imunológicas
$S$	Sobrevivência das células após a aplicação da radioterapia
$Q$	Quantidade de agente quimioterápico
$q(t)$	Função da dose quimioterápica administrada
$P$	População em geral
$X$	População de presa
$Y$	População de predador
$T_0$	Condição inicial das células tumorais
$N_0$	Condição inicial das células normais
$I_0$	Condição inicial das células imunológicas
$Q_0$	Condição inicial do medicamento quimioterápico
$p_0$	Condição inicial da população em geral
$X_0$	Condição inicial da população de presa
$Y_0$	Condição inicial da população de predador
$T$	Intervalo de tempo do ciclo
$k$	Capacidade de suporte do sistema
$\alpha_i$	Taxa de crescimento
$\beta_i$	Taxa de morte
$c_i$	Taxa de competição
$n$	Número de frações
$d$	Dose radioterápica
$a_i$	Taxa de morte da célula afetada pela radioterapia
$\delta$	Parâmetro binário, 0 se não há tratamento, 1 se há tratamento
$\lambda$	Taxa de decaimento do agente quimioterápico
$e_i$	Taxa de saturação do efeito resposta da droga da célula
$\mu$	Taxa de morte de células tumorais após aplicação da quimioterapia
$\nu$	Taxa de morte de células normais e imunológicas após aplicação da quimioterapia
$\tau$	Tempo de infusão do agente quimioterápico
$S_c$	Superfície corporal
$h_c$	Altura do paciente
$w_c$	Peso do paciente
$h$	Passo da discretização
$\tilde{p}$	Ordem de convergência do método de Euler explícito

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>O CÂNCER</b>	<b>16</b>
2.1	TRATAMENTO . . . . .	18
2.1.1	QUIMIOTERAPIA . . . . .	18
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>FORMULAÇÃO MATEMÁTICA DO MODELO</b>	<b>27</b>
4.1	Problema da dinâmica de crescimento tumoral . . . . .	28
<b>5</b>	<b>DIFERENÇAS FINITAS</b>	<b>31</b>
5.1	MÉTODO DE CRANK-NICOLSON . . . . .	34
<b>6</b>	<b>DISCRETIZAÇÃO DO MODELO</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>SIMULAÇÕES</b>	<b>42</b>
7.1	Modelo da dinâmica de crescimento tumoral . . . . .	42
7.2	Resultados numéricos do modelo de crescimento tumoral . . . . .	44
7.3	Modelo com difusão e tratamento . . . . .	48
7.3.1	Análise de dados envolvendo diversos protocolos . . . . .	50
<b>8</b>	<b>ESTUDO DE CASO ÚNICO</b>	<b>60</b>
8.1	Objetivo . . . . .	60
8.2	Instrumentos . . . . .	60
8.3	Coleta e processamento de dados . . . . .	60
8.4	Dados da participante da pesquisa . . . . .	60
8.5	Tratamento quimioterápico . . . . .	61
8.6	Conclusão da pesquisa . . . . .	62
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A modelagem matemática de problemas reais em ciências aplicadas vem a cada dia se tornando uma ferramenta útil na compreensão dos fenômenos naturais, por meio da qual pode-se modelar fenômenos que convertem situações específicas em formulações matemáticas tratáveis, viabilizando a simulação de possíveis cenários e o entendimento de seus comportamentos. Desta forma, a modelagem resulta em análises teóricas e numéricas que fornecem pensamentos e conduzem abordagens eficazes para solucionar um problema ou otimizar uma situação (BASSANEZI, 2015).

Assim, com o auxílio da modelagem, torna-se possível entender o comportamento de determinados fenômenos envolvendo a dinâmica populacional, podendo, desta forma, resultar em estudos que visam avaliar populações de células que habitam em um corpo humano (BARBOLOSI *et al.*, 2016). Para tanto, o estudo no presente trabalho refere-se a análise de uma modelagem envolvendo a doença oncológica classificada como carcinoma na região mamária.

Brady e Enderling (2019) indicam que os estudos que tratam da modelagem matemática aplicada à oncologia têm se expandido, e que essa tendência continuará enquanto as simulações puderem ser realizadas em vários níveis, incluindo a molecular, celular, tecidual e populacional.

De acordo com a literatura, verifica-se uma variedade de técnicas utilizadas para entender tanto o crescimento tumoral, quanto o impacto de tratamentos, combinados ou não. Dentre as técnicas, pode-se citar: modelos de equações acopladas ou equações não acopladas, nos casos de equações diferenciais ordinárias (EDOs) e de equações diferenciais parciais (EDPs), ou ainda modelos que envolvem tanto EDPs quanto EDOs (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2003; RODRIGUES; PINHO; MANCERA, 2012; ABREU, 2019; PINHO *et al.*, 2013).

No contexto da modelagem, a presente dissertação apresenta um sistema de equações diferenciais estudado por De Pillis e Radunskaya (2003) com adição de termos de difusão no sistema de equações, ou seja, avalia o efeito pelo qual os termos difusivos dispersam as densidades das variáveis nas direções espaciais ao longo do tempo. Na literatura, pesquisadores vêm estudando esse modelo matemático descrito por EDOs, como é caso de Rodrigues, Pinho e Mancera (2012), Abreu (2019), e também considerando EDPs, (ABREU, 2019; VEERESHA; PRAKASHA; BASKONUS, 2019).

Para a discretização e implementação do modelo computacional, envolvendo um sistema acoplado bidimensional de três equações diferenciais parciais e uma equação diferencial ordinária em uma região retangular, utilizou-se o método de diferenças finitas, em particular o método implícito de Crank-Nicolson aplicado no termo temporal e diferenças centrais nos termos espaciais. Para os exemplos simulados, considera-se uma malha fixa no espaço, com quarenta pontos de partição nas direções  $x$  e  $y$  e três análises no tempo envolvendo 800, 1600 e 3200 partições. Para resolver o sistema linear resultando das discretizações do modelo

implícito, utiliza-se o método iterativo de Gauss Seidel, sendo as condições de fronteira do tipo Neumann.

Considerando termos difusivos nas direções espaciais  $x$  e  $y$ , tem-se como um objetivo utilizar equações diferenciais parciais para ampliar o modelo proposto por De Pillis e Radunskaya (2003), em que o termo difusivo é aplicado para analisar o comportamento do modelo e, ao incluir termos que administram o agente quimioterápico no modelo, os termos de difusão são avaliados quanto ao seu espalhamento.

Outro objetivo almejado no estudo são protocolos de oncologia aplicados a pacientes com carcinoma e a análise de seus resultados. Por conseguinte, para fins ilustrativos, realiza-se uma comparação qualitativa, de um caso de estudo real, com a quantidade do agente quimioterápico aqui avaliado.

Para atingir o objetivo proposto, o presente trabalho foi organizado da seguinte forma: No Capítulo 2, apresenta-se a biologia do câncer e quimioterapia; no Capítulo 3, fundamentação teórica para os modelos de crescimentos tumorais; no Capítulo 4, efetua-se a matemática do modelo apresentado, o modelo tumoral com difusão; nos Capítulos 5 e 6, são apresentados a descrição do método numérico usado e a discretização do modelo; no Capítulo 7, são apresentados os resultados das simulações; no Capítulo 8, é apresentado um estudo sobre um caso real; no Capítulo 9, realizam-se as considerações finais.

## 2 O CÂNCER

Compreender o que é o câncer e como se dá o seu desenvolvimento ajuda a entender como essa doença pode surgir na vida de um paciente e se manifestar em diferentes partes do corpo, afetando pessoas de qualquer faixa etária e classe social. O câncer não tem uma causa única; existem diversas causas externas (presentes no meio ambiente) e internas (como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas). Os fatores podem interagir de diversas formas, dando início ao surgimento do câncer (INCA, 2020).

Entre os casos de câncer associados a causas externas estão aqueles provocados por mudanças no meio ambiente, por hábitos e por comportamento social e emocional. Esses fatores alteram a estrutura genética (DNA) das células (INCA, 2020).

As causas internas estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Apesar de o fator genético exercer um importante papel na formação dos tumores (oncogênese), são raros os casos de câncer que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos. Existem ainda alguns fatores genéticos que tornam determinadas pessoas mais suscetíveis à ação dos agentes cancerígenos ambientais (INCA, 2020).

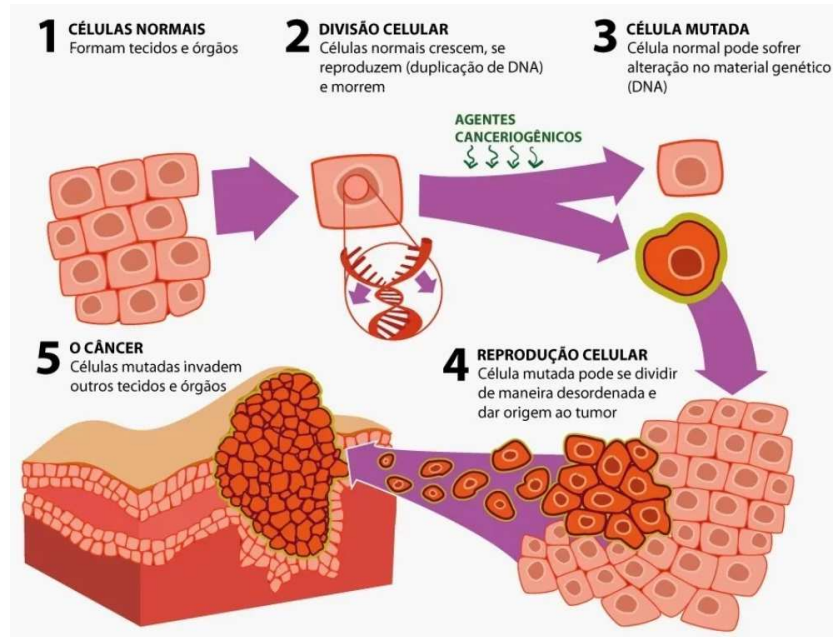
O envelhecimento natural do ser humano traz mudanças nas células, que as tornam mais vulneráveis ao processo cancerígeno. A isso soma-se o fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer (INCA, 2020).

Por ser uma doença que não apresenta um local específico de manifestação, são conhecidos mais de 100 tipos de câncer (INCA, 2020), caracterizados por tumores malignos, que, se não tratados no início são capazes de invadir órgãos e tecidos vizinhos. O surgimento do câncer pode acontecer por alguma modificação da estrutura genética da célula que começa a se multiplicar, originando rapidamente várias partículas alteradas de maneira indefinida. Em razão dessa divisão exagerada, esses elementos acumulam-se, formando então os tumores, como pode ser observado na Figura 2.1.

As alterações nas células ocorrem por mutações nos genes específicos que geram um aumento constante da desordem celular, acarretando no desenvolvimento da doença, como ilustrado nos passos 1-5 da Figura 2.1. Os genes produzidos na célula que acumulou sucessivas mutações podem ser agrupados em três categorias: genes promotores de crescimento (proto-oncogenes), genes inibidores do crescimento (supressores de tumor) e genes de reparo de DNA (BRASIL, 2015).

Para ocorrer o desordenamento das células, o comando feito pelos genes proto-oncogenes sofre uma alteração, tornando-se um oncogene, que, nesse caso, ele acelera a produção das células mutantes e de todas as células que se originam a partir dela (BRASIL, 2015).

Figura 2.1: Processo de formação do câncer



Fonte: TUASAÚDE (2020).

Os genes supressores de tumor regulam a multiplicação celular e reparam erros do DNA ou indicam quando as células devem morrer (processo conhecido como apoptose ou morte celular programada). Quando os genes supressores do tumor não funcionam corretamente, podem fazer com que as células não entendam mais a instrução para parar de se reproduzir e, por esse motivo, passem a se dividir de forma descontrolada, dando início a uma mutação genética e desenvolvendo um tumor maligno - o câncer. Um gene supressor de tumor, normalmente, impede que a célula se divida rapidamente, contudo, quando algo dá errado com o gene, como uma mutação, a divisão celular pode sair de controle.

Já os genes de reparo de DNA são responsáveis por corrigir imediatamente qualquer dano gerado ao DNA, sem efeitos nocivos. Se uma mutação ocorre em um gene de reparo, a célula tem menos capacidade de se corrigir. Assim, os erros se acumulam em outros genes ao longo do tempo e contribuirão para o desenvolvimento de um câncer.

No caso particular do câncer de mama, o tipo da doença é determinado pelas células específicas que são afetadas. Decorrente disso, dentre as classificações de câncer para as células afetadas, no qual existem dois casos raros em que o câncer mamário se desenvolve, sendo um o que se desenvolve em células de vasos, músculos e gordura, chamado de Sarcoma, e outro, o Linfoma, que se desenvolve na célula do sistema imunológico, chamado de linfócitos. Há, nos casos mais comuns, o Carcinoma, câncer originário das células epiteliais, que são células que recobrem a pele e a maioria das superfícies dos órgãos. Dentro da classificação Carcinoma existem mais alguns tipos de câncer, sendo carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo (MATSUMOTO *et al.*, 2018; INCA, 2020). As

células mais afetadas são as que revestem os ductos mamários e, em segundo lugar, as que se encontram nos lóbulos das glândulas mamárias. Os carcinomas não infiltrativos são tumores primários que não atingem outras regiões do corpo; já o tumor infiltrativo é capaz de produzir metástases, ou seja, invadir as células sadias que estão a sua volta, e se espalha pelo corpo.

A maior prevalência do câncer mamário no Brasil, segundo INCA (2020), é o carcinoma ductal invasivo. Para prevenção dessa doença, de modo geral, as orientações dadas pela saúde pública do Brasil (INCA, 2020) referem-se à rotina de autoexame nas mamas, consulta médica no mínimo uma vez ao ano e exames de rotina, que, no caso, são exames de imagens, como o ultrassom e a mamografia. A mamografia é considerada um exame de alta eficiência, já que possibilita a identificação de alterações não perceptíveis no exame clínico, como microcalcificações. Por este motivo, a mamografia é adotada no rastreamento do câncer mamário, devendo ser realizada em mulheres assintomáticas, em períodos regulares. No entanto, existem casos em que a doença já está em níveis elevados de comprometimento, compreendendo alterações cutâneas como dor, abaulamentos ou retrações de mamilo e pele, secreção anormal no mamilo e nódulos mamários ou axilares palpáveis. Ainda assim, quanto mais rápido se descobre seu surgimento, maior a possibilidade de tratamentos e de cura.

## **2.1 TRATAMENTO**

Atualmente existem vários tratamentos para o câncer de mama, porém a terapia a ser usada é definida pelo médico responsável, a partir da coleta de exames, como o exame que avalia o estágio do câncer ou estadiamento, perfil celular e imunoistoquímico e avaliação oncogenética de mutações específicas (LEONARDI, 2019). Desta forma, após os exames, o protocolo de terapia é elaborado para o tratamento da doença. Existem muitos modos de elaborar as estratégias para combater o tumor, sendo: cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, terapia alvo, quimioterapia clássica (LEONARDI, 2019), e que muitas vezes é necessário combinar mais de uma modalidade. Neste trabalho, por meio da modelagem matemática, estuda-se isoladamente a aplicação do tratamento da quimioterapia.

### **2.1.1 QUIMIOTERAPIA**

A quimioterapia é um dos procedimentos mais conhecidos quando se fala em tratamento oncológico; nela utiliza-se um conjunto de substâncias para interferir na capacidade das células cancerígenas de se dividirem e crescerem (INCA, 2020). Existem vários objetivos para o tratamento com a quimioterapia, como buscar a cura, diminuir o crescimento do tumor, impedir que o câncer se espalhe, matar células malignas que atingiram outras partes do corpo ou ajudar as pessoas com câncer a viverem mais tempo com uma melhor qualidade de vida, aliviando os sintomas que a doença causa (INCA, 2020). O tratamento pode ser feito via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial e tópico, sendo que a opção pela forma do tratamento depende da situação de cada paciente (INCA, 2020).

Após todo o processo de exames previstos, o médico responsável elabora um protocolo de como será o tratamento para combater a doença, considerando o tipo de câncer, o grau de agressividade do tumor, o tamanho do tumor no diagnóstico e se existem linfonodos comprometidos nas axilas. O protocolo, ajustado conforme a especificidade corporal do paciente, irá definir a quantidade de medicamento que será administrada e quantas aplicações serão realizadas, assim como o intervalo entre as aplicações, avaliando sempre como o organismo do paciente responderá (BRASIL, 2014).

O intervalo entre as aplicações, ou ciclos, é importante para que o corpo se recupere dos efeitos colaterais do medicamento. A repetição do tratamento é necessária para que se mantenha a doença sob controle, ou para intensificá-lo e aumentar a chance de cura, quando é realizado após a cirurgia - importante ressaltar que o ciclo de tratamento depende do medicamento utilizado, da combinação dos medicamentos e da estrutura da doença que se está tratando (CAVALHEIRO *et al.*, 2001; NETO *et al.*, 2013).

Para o câncer de mama, o protocolo é elaborado utilizando vários medicamentos, e a análise inicial é dada a partir do estadiamento da doença. Para cada caso é feita uma combinação de drogas, neoadjuvante (antes da retirada da mama) ou adjuvante (após a retirada da mama). Algumas das combinações de agentes quimioterápicos são: adriamicina e ciclofosfamida (AC); ciclofosfamida, adriamicina e fluorouracil (CAF); ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil (CMF); fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC); epirubicina e ciclofosfamida (EC); e outras combinações (BRASIL, 2015; NETO *et al.*, 2013; CAVALHEIRO *et al.*, 2001). No entanto, no presente trabalho, assim como em Rodrigues, Pinho e Mancera (2012), será considerada apenas a ciclofosfamida, cuja quantidade será administrada tendo como base a superfície corporal da paciente, definida pela equação (2.1)

$$S_c = 0.007184h_c^{0.725}w_c^{0.425}, \quad (2.1)$$

em que  $S_c$  descreve a superfície corporal em metros quadrados,  $h_c$ , a sua altura em metros e  $w_c$ , a massa em quilos (DU BOIS; DU BOIS, 1916). Por exemplo, para um paciente de massa  $70kg$  e de estatura de  $1.70m$ , resulta-se em uma superfície de  $1.8m^2$ . Desta forma, o medicamento será aplicado conforme o protocolo estabelecido pelo médico e farmacologista.

Para analisar o crescimento do tumor, encontra-se em Lee *et al.* (2016) um estudo que avaliou a taxa de crescimento tumoral do câncer de mama durante o tempo de espera para cirurgia utilizando a ultrassonografia realizada em 323 mulheres. Por meio deste estudo, os autores apresentaram a taxa de crescimento tumoral, ao dia, para diferentes subtipos moleculares. Em Maganin (2020), os dados obtidos por Lee *et al.* (2016) foram apresentados para os tipos Triplo negativo, HER2-positivo, Luminal B e Luminal A, nos quais descrevem o crescimento final até 5 cm, como destacado na Tabela 2.1.

Com base nas informações descritas em Lee *et al.* (2016) e resumidas, para alguns dos subtipos moleculares, Tabela 2.1, os profissionais da saúde podem avaliar, em primeiro

Tabela 2.1: Taxa de crescimento em dia para diferentes subtipos moleculares de tumor na mama.

<b>Tipo</b>	<b>taxa/dia (%)</b>	<b>dias</b>	<b>tamanho final</b>
Triplo negativo	1.003	161	5 cm
HER2-positivo	0.859	188	5 cm
Luminal B	0.208	775	5 cm
Luminal A	0.175	920	5 cm

**Fonte:** Adaptado de Lee *et al.* (2016).

momento, se há a necessidade de uma cirurgia de remoção da mama, ou pode-se iniciar por um procedimento de tratamento como a quimioterapia neoadjuvante, que consiste na aplicação do agente quimioterápico sem a retirada do tumor cirurgicamente.

Matematicamente, descreve-se a variação da droga no organismo, em relação ao tempo, utilizando a equação cinética de primeira ordem, dada por

$$\frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \quad (2.2)$$

em que  $Q$  representa a quantidade do agente quimioterápico,  $\lambda$  descreve a taxa de decaimento do agente quimioterápico e  $q(t)$  é a função da dose quimioterápica administrada (RODRIGUES; PINHO; MANCERA, 2012).

Quanto a administração do agente quimioterápico no tratamento, em um modelo tumoral, considera-se a resposta funcional do tipo Michaelis-Menten, descrita por

$$\frac{\mu PQ}{(e + Q)}, \quad (2.3)$$

na qual  $e$  descreve a saturação do efeito resposta a droga,  $\mu$  representa a taxa de morte das células tumorais após a aplicação da quimioterapia e  $P$  representa a população de células na qual foi aplicado o tratamento. Aquelas podem ser as células normais (ou saudáveis), as tumorais (ou cancerígenas), ou as imunológicas. Admite-se que as células são mortas pela droga em proporção constante. A droga tem um efeito maior em células tumorais do que em outros tipos de células, logo, a taxa de morte tumoral, após a aplicação da droga, é muito maior, o que é de se esperar durante o tratamento.

Encontra-se em Rodrigues, Pinho e Mancera (2012) e Gil *et al.* (2019) um estudo da droga interagindo com o tumor, no qual a administração de  $q(t)$  assume as seguintes formas:

- Constante, isto é,  $q(t) = q > 0$ , e com isso há o decaimento exponencial de cada tipo de agente quimioterápico no organismo;
- Em ciclos, isto é, a função  $q(t)$  é uma função periódica, na qual o tratamento é adminis-

trado a cada três ou quatro semanas, como descrito por

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n \leq t < n + \tau \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T, \end{cases} \quad (2.4)$$

com  $T$  sendo o intervalo de tempo do ciclo,  $n = 0, T, 2T, \dots$  e  $\tau$  o tempo de infusão, com  $T \gg \tau$ .

Dependendo do caso, tem-se 4 ciclos, ou, se necessário, o médico pode definir outro número de aplicações.

Neste trabalho será abordado apenas o caso em que a função é periódica, ou seja, o tratamento ocorre em ciclos, equação (2.4).

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A modelagem matemática é uma ferramenta utilizada em diferentes áreas do conhecimento, para o trabalho em questão, utilizou-se sua aplicação na área da saúde, no tratamento do câncer de mama. Considerando sistemas de equações diferenciais, pode-se obter modelos que descrevem o comportamento do crescimento tumoral e com a inclusão de termos que descrevem a variação no tempo de medicamentos no organismo, o modelo passa a descrever como a doença pode ser minimizada em função da quantidade de medicamento administrada. A utilização do termo de difusão no presente estudo, se fundamenta na interação dinâmica entre partículas que estão envoltas em um meio. As frequentes colisões entre as partículas fazem com que se desloquem da posição inicial, considerando-se que os objetos interagentes não sofrem transformação ou se ligam quimicamente, este processo é comumente utilizado para modelar diversos fenômenos de deslocamento passivo, ou seja, os inúmeros choques entre partículas e sua vizinhança. Um exemplo simples, que usualmente é utilizado para exemplificar este efeito, ocorre quando adiciona-se uma gota de tinta em um copo com água pura. Inicialmente a tinta está concentrada na região onde foi colocada e com o passar do tempo a tinta se difunde, ou seja, suas partículas deslocam-se gradualmente para todo o meio circundante e, após um tempo longo, está gota de tinta estará distribuída por toda a água do recipiente. Esse processo é chamado de difusão isotrópica clássica. Quando ocorre o equilíbrio a difusão cessa, ou seja, há o equilíbrio das concentrações de partículas. O processo de difusão isotrópico clássico é útil para abordar diversos problemas.

A dinâmica do crescimento, na maioria das vezes, é fundamentada em modelos clássicos.

O modelo exponencial, apresentado por Malthus (1798), presume que as células tumorais crescem sempre com a mesma proporção. Consequentemente, é um modelo aplicável a um tumor em estágio inicial, constituído de uma única população celular. O modelo exponencial é dado pela equação

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t, \quad (3.1)$$

em que  $C_t(t)$ , é o número de células tumorais no tempo  $t$  e  $\gamma > 0$  é a taxa de crescimento intrínseca. Assim, dada a condição inicial  $C_t(0) = C_0$ , tem-se a seguinte solução para equação (3.1):

$$C_t(t) = C_0 e^{\gamma t} \quad (3.2)$$

Observando que a equação (3.2) cresce exponencialmente, Verhulst (1845) incluiu um termo na equação que limita esse crescimento, sendo também um modelo que considera a competição das células tumorais entre si. A equação do modelo é dada por:

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \left(1 - \frac{C_t}{K}\right), \quad (3.3)$$

na qual  $K$  é a capacidade de suporte da população tumoral e  $\left(1 - \frac{C_t}{K}\right)$  representa a competição intra-específica. Considerando  $C_t(0) = C_0$ , a solução do modelo, a equação (3.3), é:

$$C_t(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{C_0} - 1\right) e^{-\gamma t}}, \quad (3.4)$$

com  $\lim_{t \rightarrow \infty} C_t(t) = K$ .

Os modelos de Lotka (1925) e Volterra (1926) originaram modelos matemáticos de competição e predação formulados em termos de equações diferenciais ordinárias. Também conhecido como modelo predador-presa, para duas espécies X e Y, populações da presa e predador, respectivamente. Nesta abordagem, considera-se que:

I) A população de presa aumenta exponencialmente a uma taxa proporcional a população atual, na ausência de predador.

II) Como o predador se alimenta exclusivamente da presa, então, na escassez da presa, o predador extingue-se, pois não há alimento para sua sobrevivência.

III) Modela-se o encontro das duas espécies como sendo proporcional ao produto das populações, utilizando o termo bilinear XY.

Com as hipóteses I) - III), descreve-se o modelo Lotka-Volterra:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = X(\theta_1 - c_1 Y) \\ \frac{dY}{dt} = Y(-\theta_2 + c_2 X) \end{cases} \quad (3.5)$$

em que  $\theta_1$  e  $\theta_2$  são as taxas de crescimento/decaimento das populações da presa e do predador e  $c_1$  e  $c_2$  representam as taxas de interação entre as espécies.

Este sistema de equações não pode ser resolvido analiticamente, mas é possível obter algumas informações sobre o comportamento de suas soluções. Em Brauer e Castillo-Chavez (2012) ao invés de tentar resolver para x e y como funções de t, elimina-se t e procura-se a relação entre x e y. Em termos geométricos, o plano de fase (x, y) é estudado. Procura-se órbitas ou trajetórias de soluções (ou seja, curvas no plano de fase representando a relação funcional entre x e y com o tempo t como parâmetro). Pode-se eliminar t das equações de Lotka-Volterra

por divisão:

$$\frac{dY/dt}{dX/dt} = \frac{dY}{dX} = \frac{Y(-\theta_2 - c_2X)}{X(\theta_1 + c_1Y)} \quad (3.6)$$

Pode-se resolver esta equação diferencial por separação de variáveis:

$$\int \frac{-\theta_2 + c_2X}{X} dX = \int \frac{\theta_1 - c_1Y}{Y} dY$$

$$-\theta_2 \log X + c_2X = \theta_1 \log Y - c_1Y + h,$$

onde  $h$  é uma constante de integração, ou reescrevendo:

$$-\theta_2 \log X - \theta_1 \log Y + c_2X + c_1Y = h.$$

O valor mínimo da função

$$V(X, Y) = -\theta_2 \log X - \theta_1 \log Y + c_2X + c_1Y,$$

é obtido definindo a partir das derivadas parciais,  $\partial V/\partial X = 0$  e  $\partial V/\partial Y = 0$ . Então,  $c_2 - \theta_2/X = 0$ ,  $c_1 - \theta_1/Y = 0$  ou  $X = \theta_1/c_1$ ,  $y = \theta_2/c_2$ . Este é um equilíbrio do sistema Lotka-Volterra, ou seja, um solução constante  $X = \theta_1/c_1 = X^\infty$ ,  $Y = \theta_2/c_2 = Y^\infty$ ), que também pode ser descrita

$$V(X^\infty, Y^\infty) = h_0 = -\theta_1 \log X^\infty - \theta_2 \log Y^\infty + c_2X^\infty + c_1Y^\infty$$

$$= -\theta_1 \log \frac{\theta_1}{c_2} - \theta_2 \log \frac{\theta_2}{c_1} + \theta_1 + \theta_2.$$

Cada órbita do sistema é dada implicitamente por uma equação  $V(x, y) = h$  para alguma constante  $h_0 \leq h$ , que é determinada pelas condições iniciais. Fazendo a mudança de variável  $X = X^\infty + u = \theta_1/c_2 + u$ ,  $Y = Y^\infty + v = \theta_2/c_1 + v$ , obtendo

$$V(X, Y) = -\theta_1 \log\left(\frac{\theta_1}{c_2} + u\right) - \theta_2 \log\left(\frac{\theta_2}{c_1} + v\right) + c_2\left(\frac{\theta_1}{c_2} + u\right) + c_1\left(\frac{\theta_2}{c_1} + v\right) = h.$$

Observa-se que:

$$\log\left(\frac{\theta_1}{c_2} + u\right) = \log \frac{\theta_1}{c_2} + \log\left(1 + \frac{c_2u}{\theta_1}\right),$$

e se  $h - h_0$  for pequeno, usando a aproximação  $\log(1 + X) \approx X - X^2/2$  para aproximar esta expressão por

$$\log \frac{\theta_1}{c_2} + \frac{c_2 u}{\theta_1} - \frac{c_2^2 u^2}{\theta_1^2}.$$

Da mesma forma, pode-se aproximar  $\log(\theta_2/c_1 + v)$  por:

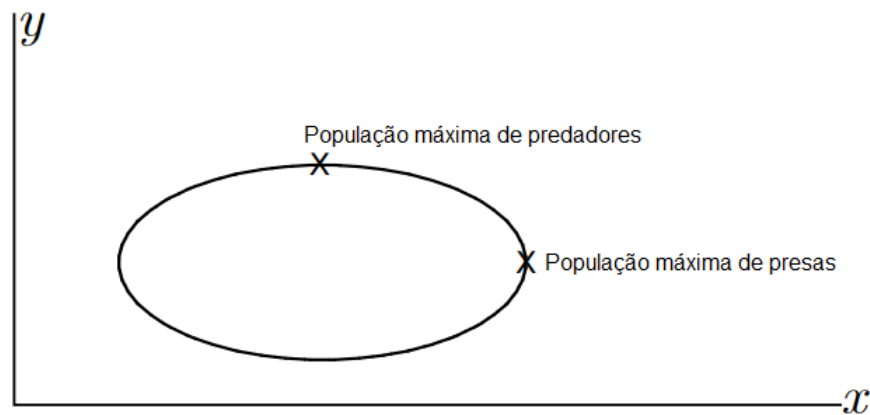
$$\log \frac{\theta_2}{c_1} + \frac{c_1 v}{\theta_2} - \frac{c_1^2 v^2}{\theta_2^2}.$$

Então as órbitas  $V(x, y) = h$  são aproximadas por:

$$\frac{c_2^2}{\theta_1} u^2 + \frac{c_1^2}{\theta_2} v^2 = h + \theta_1 \log \frac{\theta_1}{c_2} + \theta_2 \log \frac{\theta_2}{c_1} - \theta_1 - \theta_2 = h - h_0. \quad (3.7)$$

A equação (3.7) representa uma elipse (se  $h > h_0$ ) com o equilíbrio  $(X^\infty, Y^\infty)$  como seu centro. Isso mostra que para  $h - h_0$  pequeno e positivo, as órbitas são curvas fechadas em torno de o equilíbrio; como as soluções giram em torno de órbitas fechadas, elas devem ser periódicas. Assim, o modelo Lotka-Volterra prevê as flutuações que foram observadas experimentalmente. É possível mostrar que o período de oscilação é aproximadamente  $2\pi/\theta_1\theta_2$ , e é fácil ver pela Figura 3.1 que a população máxima de presas ocorre um quarto de ciclo antes da população máxima de predadores.

Figura 3.1: Elipse do Modelo Predador-Presa



Fonte: Adaptado de Brauer e Castillo-Chavez (2012).

Uma avaliação que pode ser obtida através de modelos presa-predador, ou modelo Lotka-Volterra, refere-se à avaliação de tempo necessário para as populações atingirem capacidades máximas. Neste contexto, um modelo presa-predador envolvendo densidades de células tumorais e normais, por exemplo, pode auxiliar no entendimento, sob diversos tamanhos iniciais do tumor, de como as células tumorais tornam-se mais densas do que as células normais, atingindo a sua capacidade de suporte e levando a extinção da presa, representada pela população de células normais. Uma outra análise que pode ser obtida utilizando modelos

presa-predador refere-se à inclusão de equações que descrevem variações de medicamento no organismo e termos que consideram as respostas do medicamento. Por exemplo, a inclusão da equação (2.2) em modelos presa-predador e os respectivos termos, apresentados na equação (2.3), pode resultar em modelos que possibilitam avaliações do medicamento utilizado nos tratamentos do câncer.

Em Pinho *et al.* (2013), a ação do quimioterápico sobre as populações de células, dadas por funções do tipo Michaelis-Menten, equação (2.3), é modelada como produto. Entretanto, em Rodrigues, Pinho e Mancera (2012), o quimioterápico é escrito como uma função Michaelis-Menten, e as populações, apenas como função linear.

Segundo Rodrigues, Pinho e Mancera (2012), devido à complexidade do câncer, a construção de modelos matemáticos ainda permanece um grande desafio. Por outro lado, é por meio do desenvolvimento e da evolução dos modelos matemáticos que descrevem diferentes aspectos do crescimento tumoral e da aplicação de técnicas computacionais para simulação que algumas características e detalhes da evolução do tumor e do tratamento podem ser descritas.

Desta forma, modelos utilizando equações diferenciais permitem análises de diferentes formas de como a doença pode variar com ou sem o uso de medicamento. Com o auxílio de modelos matemáticos e seus resultados, envolvendo uso de agentes quimioterápicos, pode-se visualizar mudanças em diferentes aspectos, como a dose por fração e a identificação de protocolos que não resultam em melhores resultados (RODRIGUES; PINHO; MANCERA, 2012; DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2003; LEONARDI, 2019). Modelos usando diferentes abordagens vem sendo explorados por muitos pesquisadores, como Abreu (2019), Agahi e Yazdanpanah (2019), Chaplain e Lolas (2005), De Pillis e Radunskaya (2003), De Pillis, Radunskaya e Wiseman (2005), De Pillis e Radunskaya (2006), Ledzewicz e Schättler (2007), Ledzewicz; Amini e Schattler (2015), Feizabadi e Witten (2011), Khalili e Vatankhah (2019), Leonardi (2019), Gatenby e Gawlinski (1996), Peng e Xijun (2017), Enderling e Chaplain (2014), Maganin (2020), Mufudza, Sorofa e Chiyaka (2012), usando diferentes abordagens de modelagens, envolvendo equações diferenciais ordinárias e parciais e modelos discretos. Muitos dos modelos, descritos por equações diferenciais ordinárias, podem ser resolvidos utilizando o solver ode45 do software MatLab, ou ainda empregando métodos numéricos como os métodos de Runge-Kutta. Para uma análise tanto da variação temporal quanto da espacial, ou seja, modelos descritos por equações diferenciais parciais, utilizam-se métodos como diferenças finitas (MDF), elementos finitos (MEF) e volumes finitos (MVF) para obter as soluções.

#### 4 FORMULAÇÃO MATEMÁTICA DO MODELO

O modelo descrito no presente trabalho apresenta uma expansão do modelo matemático proposto por De Pillis e Radunskaya (2003), com o objetivo de analisar a evolução do câncer de mama e sua redução, utilizando diferentes protocolos de quimioterapia em uma região retangular. Considerando que o modelo (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2003) é a base para várias pesquisas sobre câncer, uma avaliação espaço temporal, para diferentes protocolos envolvendo agentes quimioterápicos, vem ao encontro com a perspectiva de avaliar resultados, ponderando uma geometria mais realista como a mama feminina. Assim, a evolução temporal e espacial do tumor pode ser avaliada, concebendo o sistema de equações diferenciais parciais, envolvendo quatro equações, que descrevem a dinâmica e as interações de células tumorais  $T(x, y, t)$ , normais  $N(x, y, t)$ , imunológicas  $I(x, y, t)$  e o efeito do agente quimioterápico  $Q(x, y, t)$ , dados por:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \underbrace{K_1 \nabla^2 T}_{\text{Difusão}} + \underbrace{r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 T N - c_3 I T}_{\text{Reação}} - \underbrace{\frac{\mu T Q}{a + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (4.1)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \underbrace{K_2 \nabla^2 N}_{\text{Difusão}} + \underbrace{r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 T N}_{\text{Reação}} - \underbrace{\frac{\nu N Q}{b + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (4.2)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \underbrace{K_3 \nabla^2 I}_{\text{Difusão}} + s + \underbrace{\frac{\rho I T}{\chi + T} - c_1 I T}_{\text{Reação}} - d_1 I - \underbrace{\frac{\nu I Q}{b + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \underbrace{q(t) - \lambda Q}_{\text{Tratamento}}, \quad (4.4)$$

em que  $K_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ , representam as coeficientes de difusão para as células tumorais, normais e imunológicas, respectivamente,  $r_j$  indica a taxa de crescimento e  $b_j$ , a capacidade de carga de transporte de células das variáveis que descrevem as células tumorais,  $j = 1$ , e normais,  $j = 2$ . As constantes  $c_w$ ,  $w = 1, \dots, 4$ , representam coeficientes de competição,  $s$  é a taxa de influxo de células imunes,  $d_1$  é a taxa *per capita* de mortalidade de células imunológicas na presença de tumor e, o termo não linear  $\frac{\rho I T}{\chi + T}$  modela a resposta imunológica na presença de células tumorais, sendo  $\rho$  e  $\chi$  constantes positivas. Em relação a presença do agente quimioterápico  $Q$ , tem-se que as variáveis  $a$  e  $b$  determinam a saturação do efeito em relação a resposta da droga,  $\lambda$  é a taxa de decaimento do agente quimioterápico,  $\mu$  é a taxa de tratamento das células tumorais e  $\nu$  é a taxa de mortalidade das células saudáveis devido ao tratamento.

O modelo, equações (4.1)-(4.4), será resolvido sobre o domínio  $\omega = [0, L] \times [0, L]$ , sendo  $L$  a escala de comprimento, na qual a densidade inicial do tumor em duas dimensões encontra-se centrada no ponto  $(L/2, L/2)$ , e as condições iniciais dadas por (KOLEV; ZUBIK-KOWAL, 2011)

$$T(x, y, 0) = \xi e^{-\frac{\varpi^2}{\epsilon}}, \quad (4.5)$$

$$N(x, y, 0) = 1 - 0.5T(x, y, 0), \quad (4.6)$$

$$I(x, y, 0) = 0.5T(x, y, 0), \quad (4.7)$$

$$Q(x, y, 0) = q_a, \quad (4.8)$$

com  $x, y \in [0, L] \times [0, L]$ ,  $\varpi = \sqrt{(x - L/2)^2 + (y - L/2)^2}$ ,  $\xi$  e  $\epsilon$  constantes positivas. As condições de fronteira para variáveis foram do tipo Neumann.

#### 4.1 PROBLEMA DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO TUMORAL

Para entender o comportamento que modela o problema da dinâmica de crescimento tumoral em relação à variável temporal, análises são apresentadas em Rodrigues, Pinho e Mancera (2012) e em Abreu (2019), considerando pontos de equilíbrio encontrados nas interseções das superfícies nulas (BOYCE; DIPRIMA, 2010). Assim, nas equações (4.1)-(4.4), considera-se o sistema livre de drogas fazendo  $Q = 0$  e constantes de difusão  $K_i = 0$ , resultando no modelo de crescimento tumoral envolvendo EDOs, dado por

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 T N - c_3 I T, \quad (4.9)$$

$$\frac{dN}{dt} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 T N, \quad (4.10)$$

$$\frac{dI}{dt} = s + \frac{\rho I T}{\chi + T} - c_1 I T - d_1 I. \quad (4.11)$$

Das análises apresentadas em Rodrigues, Pinho e Mancera (2012) e em Abreu (2019), tem-se que o ponto de equilíbrio,  $p_{\text{eq}}(T, N, I)$ , quando as variáveis  $T$ ,  $N$  e  $I$  estão presentes nas equações (4.9)-(4.11), é dado por

$$p_{\text{eq}}(T, N, I) = \left( \frac{r_1 - c_2 N - c_3 I}{r_1 b_1}, \frac{r_2 - c_4 T}{r_2 b_2}, \frac{s(\chi + T)}{(\chi + T)(c_1 T + d_1) - \rho T} \right). \quad (4.12)$$

Por meio de uma proposição, De Pillis e Radunskaya (2003) provaram que qualquer solução do sistema livre de drogas, equações (4.9)-(4.11), é limitada e converge para o ponto de equilíbrio,  $p_{\text{eq}}(T, N, I)$ , dependendo do estado inicial do sistema e dos valores dos parâmetros utilizados.

Desta forma, se a carga tumoral for zero, por exemplo, enquanto a população

de células normais é igual à sua capacidade de suporte e o tecido encontra-se livre de qualquer tumor, então o ponto de equilíbrio, equação (4.12), torna-se

$$p_{\text{eq}}(0, N, I) = \left(0, \frac{1}{b_2}, \frac{s}{d_1}\right). \quad (4.13)$$

Similarmente, pode-se avaliar o ponto de equilíbrio quando a população de células normais for zero, resultando em:

$$p_{\text{eq}}(T, 0, I) = \left(\frac{1}{b_1}, 0, \frac{s}{d_1}\right), \quad (4.14)$$

se apenas a população das células normais for zero, e em

$$p_{\text{eq}}(0, 0, I) = \left(0, 0, \frac{s}{d_1}\right), \quad (4.15)$$

se tanto a população das células normais quanto das tumorais forem zero.

Assim, pode-se observar que a modelagem do comportamento do sistema na presença de tumor, equação (4.12), indica que existe uma capacidade de suporte tanto para células tumorais quanto para as normais. Então, caso haja estabilidade na existência de células tumorais, é interessante que existam poucas células tumorais em relação as células normais (ABREU, 2019); caso haja um número elevado de células tumorais, não há como ter um tecido saudável, desta forma o ponto de coexistência, equação (4.12), e a estabilidade do sistema dependerá dos parâmetros utilizados.

Obtidos os pontos de equilíbrio e considerando os possíveis estados iniciais do sistema, avalia-se em quais condições estes pontos são estáveis ou instáveis analisando a matriz Jacobiana do sistema, equações (4.9)-(4.11), dada por

$$J = \begin{pmatrix} r_1 - 2r_1b_1T - c_2N - c_3I & -c_2T & -c_3T \\ -c_4N & r_2 - 2r_2b_2N - c_4T & 0 \\ 0 & \frac{\rho I}{\chi + T} - \frac{\rho IT}{(\chi + T)^2} - c_1I & \frac{\rho I}{\chi + T} - c_1T - d_1 \end{pmatrix}. \quad (4.16)$$

Aplica-se na matriz Jacobiana  $J$  cada ponto de equilíbrio  $p_{\text{eq}}$  para obter os autovalores, e analisa-se o comportamento considerando (BOYCE; DIPRIMA, 2010):

- um ponto de equilíbrio é estável se os autovalores são reais, distintos e possuem sinais negativos;
- um ponto de equilíbrio é instável se os autovalores são reais, distintos e possuem sinais positivos;
- para autovalores com sinais trocados, tem-se o ponto de equilíbrio chamado sela;

- para autovalores iguais e negativo o ponto de equilíbrio é estável e positivo é instável;
- para autovalores com parte real nula (imaginários puros), tem-se o ponto estável dito centro;
- para autovalores com parte real não nula, tem-se dois tipos, ponto espiral estável se a parte real for negativa e ponto espiral instável se a parte real for positiva.

## 5 DIFERENÇAS FINITAS

São inúmeros os métodos utilizados para aproximar as derivadas presentes em equações diferenciais, como diferenças finitas, volumes finitos, elementos de contorno, elementos finitos, métodos espectrais e outros (CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013; FORTUNA, 2000). A ideia central dos métodos numéricos é a discretização do contínuo que torna finito o problema. O estudo aqui estabelecido, dado pelo método de diferenças finitas (MDF), envolve a “discretização do domínio e a substituição das derivadas presentes na equação diferencial, por aproximações envolvendo somente valores numéricos da função” (CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013). Isto significa que o método transforma uma função contínua em uma representação discreta, assumindo um espaçamento entre os pontos.

A discretização é realizada, inicialmente, pela discretização do domínio e, em seguida, pelas aproximações das derivadas, utilizando a expansão de Taylor para aproximar as derivadas que aparecem na equação diferencial e as condições adicionais, resultando no modelo discretizado.

O Teorema 1, além de formalizar a fórmula de Taylor, apresenta a ordem de erro que se comete ao aproximar derivadas.

**Teorema 1:** Seja  $f : I \rightarrow \mathbb{R}$  uma função derivável  $n + 1$  vezes no intervalo  $I \subset \mathbb{R}$  contendo  $x$ . Então, para cada  $x + h$  em  $I$ , existe um número real  $\chi \in (x, x + h)$  tal que

$$f(x + h) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(x)}{k!} h^k + \mathcal{O}(h^{n+1}), \quad (5.1)$$

com o termo  $\mathcal{O}(h^{n+1}) = \frac{f^{(n+1)}(\chi)}{(n+1)!} h^{n+1}$  representando o erro da aproximação de  $f(x + h)$  pelo polinômio  $P^n(x)$  de grau  $n$

$$P^n(x) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(x)}{k!} h^k. \quad (5.2)$$

Uma função  $f(x)$  pode ser avaliada em um ponto  $x$  a partir do valor da função em outro ponto  $x_0$  e das derivadas neste ponto. Supondo que  $f$  seja contínua no intervalo  $[a, b]$  e que possua derivadas até a ordem  $N$  contínuas nesse intervalo, escreve-se para todo ponto  $x \in [a, b]$ ,

$$f(x) = f(x_0) + \Delta x \left. \frac{df}{dx} \right|_{x=x_0} + \frac{\Delta x^2}{2!} \left. \frac{d^2 f}{dx^2} \right|_{x=x_0} + \frac{\Delta x^3}{3!} \left. \frac{d^3 f}{dx^3} \right|_{x=x_0} + \dots + R_N, \quad (5.3)$$

em que  $\Delta x = x - x_0$  e  $R_N$  é o resto, definido como:

$$R_N = \frac{(\Delta x)^N}{N!} \left. \frac{d^N f}{dx^N} \right|_{\zeta}, \quad \zeta \in [a, b].$$

Expandindo a função  $f(x_i + \Delta x)$  em série de Taylor em torno do ponto  $x_i$ , tem-se:

$$f(x_i + \Delta x) = f(x_i) + \left. \frac{df}{dx} \right|_i \Delta x + \left. \frac{d^2 f}{dx^2} \right|_i \frac{\Delta x^2}{2!} + \left. \frac{d^3 f}{dx^3} \right|_i \frac{\Delta x^3}{3!} + \dots + R_n. \quad (5.4)$$

Considerando  $f(x_i \pm \Delta x)$ ,  $n = 1$  e truncando a expansão de Taylor, equação (5.4), na primeira derivada, têm-se equações que representam as aproximações de primeira ordem para  $f$ , com erro de truncamento local  $R_1$  de primeira ordem, denotado por  $O(\Delta x)$ . As aproximações de primeira ordem, definidas como diferenças progressivas e diferenças regressivas, respectivamente, são dadas por

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i \approx \frac{f_{i+1} - f_i}{\Delta x} + O(\Delta x), \quad (5.5)$$

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i \approx \frac{f_i - f_{i-1}}{\Delta x} + O(\Delta x). \quad (5.6)$$

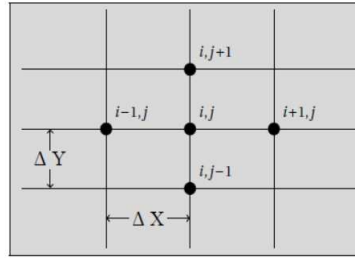
Em busca de convergências mais rápidas, pode-se obter uma aproximação de  $O(\Delta x)^2$  para a primeira derivada de  $f$ , somando as equações resultantes de  $f(x_i \pm \Delta x)$ , com  $n = 1$  e truncando a expansão de Taylor, equação (5.4), na segunda derivada. Assim após algumas manipulações algébricas, têm-se as diferenças centradas de segunda ordem, para a primeira derivada, descritas por

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i \approx \frac{f_{i+1} - f_{i-1}}{2\Delta x} + O(\Delta x)^2. \quad (5.7)$$

Considerando  $f(x_i \pm \Delta x)$ ,  $n = 2$  na equação (5.4), manipula-se para que a primeira derivada seja eliminada e, desta maneira, encontra-se a aproximação para derivadas de segunda ordem, dada por

$$\left. \frac{d^2 f}{dx^2} \right|_i \approx \frac{f_{i+1} - 2f_i + f_{i-1}}{\Delta x^2} + O(\Delta x)^2. \quad (5.8)$$

Utilizando raciocínio análogo, pode-se generalizar as fórmulas de diferenças, equações (5.5) - (5.8), para região bidimensional, ou seja, para as variáveis espaciais  $x$  e  $y$ . Assim, as retas  $x = x_i$  e  $y = y_j$  são retas da malha, e suas interseções são pontos da malha denotados por  $(i, j)$ , como apresentado na Figura 5.1.

Figura 5.1: Malha de uma região retangular no plano  $xy$ .

**Fonte:** Adaptado de Fortuna (2000).

Para obter uma expressão que relacione a variação de  $f$  com incrementos em  $x$  e  $y$ , deve-se utilizar a expansão em série de Taylor de funções de duas variáveis. Suponha que a função  $f$ , que por simplicidade aqui será denotada por  $u$ , seja contínua e que apresente derivadas parciais contínuas até ordem  $N$ , com  $N$  maior que a derivada de maior ordem utilizada. O Teorema de Taylor, então, é dado por

$$u(x_i + \Delta x, y_j + \Delta y) = u(x_i, y_j) + \Delta x \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{i,j} + \Delta y \left. \frac{\partial u}{\partial y} \right|_{i,j} + \frac{\Delta x^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right|_{i,j} + \frac{\Delta y^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right|_{i,j} + \dots + R_N, \quad (5.9)$$

em que  $R_N$  é o resto.

Após algumas manipulações algébricas, na equação (5.9), têm-se as fórmulas de diferenças finitas, utilizadas para aproximar derivadas de primeira e segunda ordem de funções de duas variáveis (FORTUNA, 2000), como sendo

$$u_x|_{i,j} = \frac{u_{i+1,j} - u_{i-1,j}}{2\Delta x}, \quad (5.10)$$

$$u_y|_{i,j} = \frac{u_{i,j+1} - u_{i,j-1}}{2\Delta y}, \quad (5.11)$$

$$u_{xx}|_{i,j} = \frac{u_{i-1,j} - 2u_{i,j} + u_{i+1,j}}{(\Delta x)^2}, \quad (5.12)$$

$$u_{yy}|_{i,j} = \frac{u_{i,j-1} - 2u_{i,j} + u_{i,j+1}}{(\Delta y)^2}. \quad (5.13)$$

Uma vez obtidas as aproximações das derivadas envolvendo variáveis espaciais  $x$  e  $y$ , equações (5.10)-(5.13), definiu-se como seria calculada a variável temporal do modelo, usando o método de Crank-Nicolson.

## 5.1 MÉTODO DE CRANK-NICOLSON

O método de aproximação a ser utilizado no presente trabalho refere-se à aproximação do método implícito de Crank-Nicolson, que em análise numérica é usado para resolver equações diferenciais parciais parabólicas. Usando diferenças centradas para o espaço, e Crank-Nicolson no tempo, tem-se um método de segunda ordem no espaço e implícito no tempo, sendo assim um método numericamente estável.

Assim, considerando o problema 2D dado nas equações (4.1)-(4.4), escrito na forma compacta por

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{K} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} + g(\mathbf{u}), \quad (5.14)$$

sendo  $\mathbf{u} = [T \ N \ I \ Q]^T$ ,  $\mathbf{x} = [x \ y]^T$  e  $g(\mathbf{u})$  os termos de cada variável que não depende das derivadas. A discretização da equação (5.14), em um nó  $(i, j)$ , no nível de tempo  $k + 1$ , é dada por

$$\frac{\mathbf{u}_{i,j}^{k+1} - \mathbf{u}_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} = \mathbf{K} \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}^2} \Big|_{i,j}^{k+1} + \mathbf{K} \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}^2} \Big|_{i,j}^k + g(\mathbf{u})_{i,j}^{k+1} + g(\mathbf{u})_{i,j}^k. \quad (5.15)$$

### Pontos de fronteira

Condições do tipo Neumann são utilizadas para aproximar os pontos das fronteiras, dadas por

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} = 0, \quad (5.16)$$

em que utilizaram-se diferenças finitas de primeira ordem, progressiva se  $\mathbf{x} = 0$  e regressiva se  $\mathbf{x} = L$ , sendo  $\mathbf{u} = [T \ N \ I \ Q]^T$ ,  $\mathbf{x} = [x \ y]^T$ .

O método de aproximação a ser utilizado no presente trabalho, na variável temporal, refere-se à aproximação do método implícito de Crank-Nicolson. Assim, as discretizações das equações diferenciais de segunda ordem se caracterizam como um método implícito, no qual tem-se segunda ordem de convergência no espaço e no tempo e, numericamente, é um método estável.

## 6 DISCRETIZAÇÃO DO MODELO

Neste capítulo apresentam-se as discretizações das equações (4.1)-(4.4), nas quais utiliza-se o método de Crank-Nicolson para a aproximação dos termos temporais e diferenças centrais nos termos espaciais para análise e simulações do modelo bidimensional, em coordenadas cartesianas na região retangular.

Assim, considerando a equação (4.1) e empregando diferença progressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível de tempo  $k$ , e a fórmula centrada de segunda ordem nas coordenadas espaciais  $x$  e  $y$ , em um ponto de posição  $(i, j)$ , como apresentado na Figura 5.1, tem-se:

$$\left. \frac{\partial T}{\partial t} \right|_{i,j}^k \approx \frac{T_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - T_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (6.1)$$

$$\left. \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right|_{i,j}^k \approx \frac{T_{i+1,j}^k - 2T_{i,j}^k + T_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (6.2)$$

$$\left. \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right|_{i,j}^k \approx \frac{T_{i,j+1}^k - 2T_{i,j}^k + T_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}. \quad (6.3)$$

Substituindo na equação (4.1) as derivadas obtidas pelas aproximações, equações (6.1)-(6.3), tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{T_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - T_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} = K_1 \left( \frac{T_{i+1,j}^k - 2T_{i,j}^k + T_{i-1,j}^k}{\Delta x^2} + \frac{T_{i,j+1}^k - 2T_{i,j}^k + T_{i,j-1}^k}{\Delta y^2} \right) + \\ r_1 T_{i,j}^k - r_1 b_1 (T_{i,j}^k)^2 - c_2 T_{i,j}^k N_{i,j}^k - c_3 I_{i,j}^k T_{i,j}^k - \frac{\mu T_{i,j}^k Q_{i,j}^k}{a + Q_{i,j}^k}. \end{aligned} \quad (6.4)$$

Agora, empregando diferença regressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível de tempo  $k + 1$ , e a fórmula centrada de segunda ordem nas coordenadas espaciais  $x$  e  $y$ , em um ponto  $(i, j)$ , tem-se:

$$\left. \frac{\partial T}{\partial t} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{T_{i,j}^{k+1} - T_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (6.5)$$

$$\left. \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{T_{i+1,j}^{k+1} - 2T_{i,j}^{k+1} + T_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (6.6)$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \Big|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{T_{i,j+1}^{k+1} - 2T_{i,j}^{k+1} + T_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}. \quad (6.7)$$

Substituindo na equação (4.1) as derivadas obtidas pelas aproximações, equações (6.5)-(6.7), tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{T_{i,j}^{k+1} - T_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} = K_1 \left( \frac{T_{i+1,j}^{k+1} - 2T_{i,j}^{k+1} + T_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{T_{i,j+1}^{k+1} - 2T_{i,j}^{k+1} + T_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) + \\ r_1 T_{i,j}^{k+1} - r_1 b_1 (T_{i,j}^{k+1})^2 - c_2 T_{i,j}^{k+1} N_{i,j}^{k+1} - c_3 I_{i,j}^{k+1} T_{i,j}^{k+1} - \frac{\mu T_{i,j}^{k+1} Q_{i,j}^{k+1}}{a + Q_{i,j}^{k+1}}. \end{aligned} \quad (6.8)$$

A equação (6.8) apresenta um termo quadrático no nível de tempo  $k + 1$ , o que implica em cada passo de tempo a resolução de um sistema não linear. Para que isso não ocorra lineariza-se o termo  $(T_{i,j}^{k+1})^2$  aplicando a expansão em série de Taylor:

$$\begin{aligned} (T_{i,j}^{k+1})^2 &= (T_{i,j}^k)^2 + \Delta t \frac{\partial}{\partial t} (T_{i,j}^k)^2 + \dots \\ &= (T_{i,j}^k)^2 + 2T_{i,j}^k \Delta t \frac{\partial}{\partial t} (T_{i,j}^k)^2 + \dots \end{aligned} \quad (6.9)$$

Utilizando diferença progressiva para aproximar a derivada em (6.9), tem-se:

$$\frac{\partial}{\partial t} (T)_{i,j}^k \approx T_{i,j}^{k+1} - T_{i,j}^k. \quad (6.10)$$

Substituindo a equação (6.10) em (6.9), tem-se:

$$\begin{aligned} (T_{i,j}^{k+1})^2 &= (T_{i,j}^k)^2 + 2T_{i,j}^k \Delta t ((T_{i,j}^k)^2 - T_{i,j}^k) \\ &= (T_{i,j}^k)^2 + 2T_{i,j}^k T_{i,j}^{k+1} - 2(T_{i,j}^k)^2. \end{aligned} \quad (6.11)$$

Assim, o termo  $(T_{i,j}^{k+1})^2$  linearizado é dado por

$$(T_{i,j}^{k+1})^2 = -(T_{i,j}^k)^2 + 2T_{i,j}^k T_{i,j}^{k+1}. \quad (6.12)$$

Substituindo o termo quadrático, equação (6.12), na equação (6.8) e isolando o termo  $T_{i,j}^{k+1}$ , obtém-se, após algumas operações algébricas, a equação linearizada no tempo referente a variável tumoral  $T$  do modelo de equação (4.1) como sendo

$$T_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{\Theta_t} \left( T_{i,j}^k \Theta_{tt} + \delta_t (T_{i+1,j}^k + T_{i-1,j}^k + T_{i+1,j}^{k+1} + T_{i-1,j}^{k+1}) + \right.$$

$$\delta_{tt} \left( T_{i,j+1}^k + T_{i,j-1}^k + T_{i,j+1}^{k+1} + T_{i,j-1}^{k+1} \right), \quad (6.13)$$

em que

$$\Theta_t = 1 + \left( \frac{K_1 \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{K_1 \Delta t}{\Delta y^2} \right) - \frac{\Delta t}{2} \left( 2r_1 b_1 T_{i,j}^k + c_2 N_{i,j}^{k+1} + c_3 I_{i,j}^{k+1} + \frac{\mu Q_{i,j}^{k+1}}{a + Q_{i,j}^{k+1}} \right),$$

$$\Theta_{tt} = 1 - \left( \frac{K_1 \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{K_1 \Delta t}{\Delta y^2} \right) + \frac{\Delta t}{2} \left( r_1 - c_2 N_{i,j}^k - c_3 I_{i,j}^k - \frac{\mu Q_{i,j}^k}{a + Q_{i,j}^k} \right),$$

$$\delta_t = \frac{K_1 \Delta t}{2\Delta x^2},$$

e

$$\delta_{tt} = \frac{K_1 \Delta t}{2\Delta y^2}.$$

De maneira análoga, usando as aproximações descritas nas equações (6.1)-(6.3) para discretizar a equação (4.2), no nível de tempo  $k$  em um ponto  $(i, j)$ , tem-se:

$$\left. \frac{\partial N}{\partial t} \right|_{i,j}^k \approx \frac{N_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - N_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (6.14)$$

$$\left. \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \right|_{i,j}^k \approx \frac{N_{i+1,j}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (6.15)$$

$$\left. \frac{\partial^2 N}{\partial y^2} \right|_{i,j}^k \approx \frac{N_{i,j+1}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}. \quad (6.16)$$

Substituindo na equação (4.2) as derivadas obtidas pelas aproximações, equações (6.14)-(6.16), tem-se

$$\begin{aligned} \frac{N_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - N_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} = K_2 \left( \frac{N_{i+1,j}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i-1,j}^k}{\Delta x^2} + \frac{N_{i,j+1}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i,j-1}^k}{\Delta y^2} \right) + \\ r_2 N_{i,j}^k - r_2 b_2 (N_{i,j}^k)^2 - c_4 N_{i,j}^k T_{i,j}^k - \frac{\nu T_{i,j}^k Q_{i,j}^k}{a + Q_{i,j}^k}. \end{aligned} \quad (6.17)$$

Empregando diferença progressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível de tempo  $k + 1$ , e a fórmula centrada de segunda ordem na coordenadas espaciais  $x$  e  $y$ , considerando um ponto  $(i, j)$ , tem-se:

$$\left. \frac{\partial N}{\partial t} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{N_{i,j}^{k+1} - N_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (6.18)$$

$$\left. \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{N_{i+1,j}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (6.19)$$

$$\left. \frac{\partial^2 N}{\partial y^2} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{N_{i,j+1}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}. \quad (6.20)$$

Substituindo na equação (4.2) as derivadas obtidas pelas aproximações, equações (6.18)-(6.20), tem-se

$$\begin{aligned} \frac{N_{i,j}^{k+1} - N_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} = K_2 \left( \frac{N_{i+1,j}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{N_{i,j+1}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) + \\ r_2 N_{i,j}^{k+1} - r_2 b_2 (N^2)_{i,j}^{k+1} - c_4 T_{i,j}^{k+1} N_{i,j}^{k+1} - \frac{\nu N_{i,j}^{k+1} N_{i,j}^{k+1}}{a + Q_{i,j}^{k+1}}. \end{aligned} \quad (6.21)$$

A equação (6.21) também apresenta um termo quadrático no nível de tempo  $k + 1$ , que, procedendo de forma similar a linearização do termo da equação (6.8), resulta em:

$$(N^2)_{i,j}^{k+1} = -(N^2)_{i,j}^k + 2N_{i,j}^k N_{i,j}^{k+1}. \quad (6.22)$$

Substituindo o termo quadrático, equação (6.22), na equação (6.21), isolando o termo  $N_{i,j}^{k+1}$  e fazendo algumas operações algébricas, tem-se a aproximação para a equação (4.2) na forma linearizada:

$$\begin{aligned} N_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{\Theta_n} \left( N_{i,j}^k \Theta_{nn} + \delta_n (N_{i+1,j}^k + N_{i-1,j}^k + N_{i+1,j}^{k+1} + N_{i-1,j}^{k+1}) + \right. \\ \left. \delta_{nn} (N_{i,j+1}^k + N_{i,j-1}^k + N_{i,j+1}^{k+1} + N_{i,j-1}^{k+1}) \right) \end{aligned} \quad (6.23)$$

em que

$$\Theta_n = 1 + \left( \frac{K_2 \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{K_2 \Delta t}{\Delta y^2} \right) - \frac{\Delta t}{2} \left( r_2 - 2r_2 b_2 N_{i,j}^k + c_4 N_{i,j}^{k+1} - \frac{\nu Q_{i,j}^{k+1}}{a + Q_{i,j}^{k+1}} \right),$$

$$\Theta_{nn} = 1 - \left( \frac{K_1 \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{K_1 \Delta t}{\Delta y^2} \right) + \frac{\Delta t}{2} \left( r_1 - c_2 N_{i,j}^k - c_3 I_{i,j}^k - \frac{\mu Q_{i,j}^k}{a + Q_{i,j}^k} \right),$$

$$\delta_n = \frac{K_2 \Delta t}{2 \Delta x^2},$$

e

$$\delta_{nn} = \frac{K_2 \Delta t}{2 \Delta y^2}.$$

Como nas variáveis  $T$  e  $N$ , emprega-se diferença progressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível de tempo  $k$ , e a fórmula centrada de segunda ordem nas coordenadas espaciais  $x$  e  $y$ , considerando um ponto  $(i, j)$ , têm-se as aproximações para  $I$ , sendo

$$\left. \frac{\partial I}{\partial t} \right|_{i,j}^k \approx \frac{I_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - I_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (6.24)$$

$$\left. \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \right|_{i,j}^k \approx \frac{I_{i+1,j}^k - 2I_{i,j}^k + I_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (6.25)$$

$$\left. \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \right|_{i,j}^k \approx \frac{I_{i,j+1}^k - 2I_{i,j}^k + I_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}. \quad (6.26)$$

Substituindo na equação (4.3) as derivadas obtidas pelas aproximações, equações (6.24)-(6.26), tem-se

$$\begin{aligned} \frac{I_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - I_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} = K_3 \left( \frac{I_{i+1,j}^k - 2I_{i,j}^k + I_{i-1,j}^k}{\Delta x^2} + \frac{I_{i,j+1}^k - 2I_{i,j}^k + I_{i,j-1}^k}{\Delta y^2} \right) + \\ s + \frac{\rho I_{i,j}^k T_{i,j}^k}{\chi + T_{i,j}^k} - c_1 I_{i,j}^k T_{i,j}^k - d_1 I_{i,j}^k - \frac{\nu I_{i,j}^k Q_{i,j}^k}{b + Q_{i,j}^k}. \end{aligned} \quad (6.27)$$

Empregando diferença progressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível de tempo  $k+1$  e a fórmula centrada de segunda ordem na coordenadas espaciais  $x$  e  $y$ , em um ponto  $(i, j)$ , tem-se:

$$\left. \frac{\partial I}{\partial t} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{I_{i,j}^{k+1} - I_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (6.28)$$

$$\left. \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{I_{i+1,j}^{k+1} - 2I_{i,j}^{k+1} + I_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (6.29)$$

$$\left. \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{I_{i,j+1}^{k+1} - 2I_{i,j}^{k+1} + I_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}. \quad (6.30)$$

Substituindo na equação (4.3) as derivadas obtidas pelas aproximações, equações (6.28)-(6.30):

$$\begin{aligned} \frac{I_{i,j}^{k+1} - I_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} = K_3 \left( \frac{I_{i+1,j}^{k+1} - 2I_{i,j}^{k+1} + I_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{I_{i,j+1}^{k+1} - 2I_{i,j}^{k+1} + I_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) + \\ s + \frac{\rho I_{i,j}^{k+1} T_{i,j}^{k+1}}{\chi + T_{i,j}^{k+1}} - c_1 I_{i,j}^{k+1} T_{i,j}^{k+1} - d_1 I_{i,j}^{k+1} - \frac{\nu I_{i,j}^{k+1} Q_{i,j}^{k+1}}{b + Q_{i,j}^{k+1}}. \end{aligned} \quad (6.31)$$

Somando as equações (6.27) e (6.31), isolando o termo  $I_{i,j}^{k+1}$  e fazendo as operações algébricas necessárias, tem-se a aproximação para a equação (4.3):

$$\begin{aligned} I_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{\Theta_i} \left( I_{i,j}^k \Theta_{ii} + \delta_i (I_{i+1,j}^k + I_{i-1,j}^k + I_{i+1,j}^{k+1} + I_{i-1,j}^{k+1}) + \right. \\ \left. \delta_{ii} (I_{i,j+1}^k + I_{i,j-1}^k + I_{i,j+1}^{k+1} + I_{i,j-1}^{k+1}) + \frac{dts}{2} \right), \end{aligned} \quad (6.32)$$

em que

$$\Theta_i = 1 + \left( \frac{K_3 \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{K_3 \Delta t}{\Delta y^2} \right) - \frac{\Delta t}{2} \left( \frac{\rho T_{i,j}^{k+1}}{\alpha + T_{i,j}^{k+1}} - c_1 T_{i,j}^{k+1} - d_1 - \frac{\nu Q_{i,j}^{k+1}}{b + Q_{i,j}^{k+1}} \right),$$

$$\Theta_{ii} = 1 + \left( \frac{K_3 \Delta t}{\Delta x^2} + \frac{K_3 \Delta t}{\Delta y^2} \right) + \frac{\Delta t}{2} \left( \frac{\rho T_{i,j}^k}{\alpha + T_{i,j}^k} - c_1 T_{i,j}^k - d_1 + \frac{\nu Q_{i,j}^k}{b + Q_{i,j}^k} \right),$$

$$\delta_i = \frac{K_3 \Delta t}{2 \Delta x^2},$$

e

$$\delta_{ii} = \frac{K_3 \Delta t}{2 \Delta y^2}.$$

Da mesma forma, para a equação (4.4), empregando diferença progressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível  $k$  em um ponto  $(i, j)$ , tem-se

$$\left. \frac{\partial Q}{\partial t} \right|_{i,j}^k \approx \frac{Q_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (6.33)$$

Substituindo na equação (4.4) a derivada obtida pela aproximação equação (6.33), tem-se

$$\frac{Q_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - Q_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} = q(t) - \lambda Q_{i,j}^k. \quad (6.34)$$

Empregando diferença progressiva na coordenada temporal  $t$ , no nível  $k + 1$  em um ponto  $(i, j)$ , tem-se

$$\left. \frac{\partial Q}{\partial t} \right|_{i,j}^{k+1} \approx \frac{Q_{i,j}^{k+1} - Q_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (6.35)$$

Substituindo na equação (4.4), a derivada obtida pela aproximação, equação (6.35):

$$\frac{Q_{i,j}^{k+1} - Q_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} = q(t) - \lambda Q_{i,j}^{k+1}. \quad (6.36)$$

Somando as equações (6.34) e (6.36) isolando o termo  $Q_{i,j}^{k+1}$  e fazendo as operações algébricas necessárias, tem-se a aproximação para a equação (4.4):

$$Q_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{1 + \frac{\lambda \Delta t}{2}} \left( Q_{i,j}^k \left( 1 - \frac{\lambda \Delta t}{2} \right) + \Delta t q(t) \right). \quad (6.37)$$

## 7 SIMULAÇÕES

### 7.1 MODELO DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO TUMORAL

Sabe-se que a grande maioria de sistemas não lineares envolvendo equações diferenciais não possui solução analítica, ou pode apresentar complexidade em sua resolução (CUMINATO; MENEGUETE JUNIOR, 2013; BOYCE; DIPRIMA, 2010; FORTUNA, 2000). Desta forma, com o objetivo de compreender, inicialmente, o comportamento do sistema não linear de equações diferenciais ordinárias, equações (4.9)-(4.11), apresenta-se a descrição sobre os pontos de equilíbrio e a análise de estabilidade, conforme descrito na seção 4.1.

Para simplificar a análise, os valores constantes dos parâmetros foram normalizado, conforme De Pillis e Radunskaya (2003), em que, por exemplo, ‘uma unidade’ que representa a capacidade de suporte de uma população de células tumorais é equivalente a  $10^{11}$ . Para realizar as simulações numéricas, os valores dos parâmetros utilizados, também obtidos de De Pillis e Radunskaya (2003), encontram-se descritos na Tabela 7.1.

Tabela 7.1: Parâmetros utilizados no modelo tumoral.

Parâmetro	Valor	Descrição	Unidade
$r_1$	1.5	Taxa de crescimento por unidade de células tumorais	$d^{-1}$
$r_2$	1.0	Taxa de crescimento por unidade de células normais	$d^{-1}$
$b_1$	1.0	Capacidade recíproca de transporte de células tumorais	$cel^{-1}$
$b_2$	1.0	Capacidade de carga recíproca de células normais	$cel^{-1}$
$c_1$	1.0	Termo de competição entre células imunes e tumorais	$cel^{-1} d^{-1}$
$c_2$	1.0	Termo de competição entre células normais e tumorais	$cel^{-1} d^{-1}$
$c_3$	0.5	Termo de competição entre células imunes e tumorais	$cel^{-1} d^{-1}$
$c_4$	1.0	Termo de competição entre células normais e tumorais	$cel^{-1} d^{-1}$
$s$	0.33	Taxa de influxo de células imunes	$cel^{-1} d^{-1}$
$d_1$	0.2	Taxa de morte celular imune	$d^{-1}$
$\rho$	0.01	Taxa de resposta imune	$d^{-1}$
$\chi$	0.3	Taxa de limite imunológico	$cel$

**Fonte:** Alasaadi *et al.* (2019), De Pillis e Radunskaya (2003).

A partir dos parâmetros, Tabela 7.1, ainda pode-se avaliar os valores dos pontos de equilíbrio para diferentes comportamentos das densidades das células tumorais, normais e imunológicas em função do tempo,  $T(t)$ ,  $N(t)$  e  $I(t)$ , respectivamente. Substituindo os valores dos parâmetros na equação (4.12), tem-se

$$p_{eq}(T, N, I) = \left( \frac{1.5 - 0.5N - I}{1.5}, 1 - T, \frac{0.33(0.3 + T)}{(0.3 + T)(T + 1) - 0.01T} \right), \quad (7.1)$$

gerando o sistema de equações

$$T = \frac{1.5 - 0.5N - I}{1.5}, \quad (7.2)$$

$$N = 1 - T, \quad (7.3)$$

$$I = \frac{0.33(0.3 + T)}{(0.3 + T)(T + 1) - 0.01T}. \quad (7.4)$$

Resolvendo o sistema de equações (7.2)-(7.4), obtêm-se dois pontos de equilíbrio, porém, pelo cálculo da matriz Jacobiana, equação (4.16), tem-se que um ponto é instável, com pequena carga tumoral e grande população de células normais, e o outro é estável, com grande carga tumoral, mas uma pequena população de células normais (ABREU, 2019; AGAHI; YAZDANPANAHI, 2019; ALSAADI *et al.*, 2019).

O ponto de equilíbrio estável associa-se a um tecido doente que sofre de um tumor com densidades de células equivalentes a:

$$p_{\text{eq}}(T, N, I) = (0.56479, 0.43580, 0.43556). \quad (7.5)$$

Do resultado apresentado na equação (7.5), verifica-se que, para os parâmetros obtidos de De Pillis e Radunskaya (2003), Tabela 7.1, a densidade das células tumorais torna-se maior do que a densidade das células normais e imunológicas, atingindo sua capacidade de suporte.

Desta forma, reforça-se que, em todos os experimentos numéricos descritos por De Pillis e Radunskaya (2003), o nível imunológico inicial considerado descreve um sistema comprometido. O nível imunológico de estado estacionário saudável refere-se ao valor de  $I = s/d_1 = 1.65$  para os parâmetros descritos na Tabela 7.1, como descrito na equação (4.13).

Verifica-se ainda que De Pillis e Radunskaya (2003) consideraram dois níveis imunológicos, sendo  $I_0 = 0.15$  e  $I_0 = 0.10$ , ambos abaixo de 10% do nível saudável, e utilizaram nos experimentos uma carga tumoral relativamente grande, equivalente a  $T_0 = 0.25$ , o que corresponde a um tumor com aproximadamente  $0.25 \times 10^{11}$  células, ou uma esfera de raio entre 1.8 e 3.9 centímetros (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2003). Clinicamente, tem-se que a detecção de um tumor pode ser obtida, geralmente, a partir de  $10^7$  células (SHOCHAT; HART; AGUR, 1999), sendo então o volume tumoral inicial de 0.25 unidades normalizadas detectado clinicamente.

## 7.2 RESULTADOS NUMÉRICOS DO MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL

Em Abreu (2019), foram apresentados resultados numéricos que convergem para os valores de densidade de células próximos ao ponto de equilíbrio, equação (7.5), independente das condições iniciais, confirmando que todos os experimentos simulados por De Pillis e Radunskaya (2003) descrevem um paciente com um sistema imunológico comprometido.

Abreu (2019) utilizou o método explícito de primeira ordem para aproximar as derivadas temporais, e diferenças centrais de segunda ordem para as aproximações das derivadas espaciais na direção  $x$ , descrevendo um sistema unidimensional de EDPs, envolvendo apenas a direção espacial  $x$ . Os parâmetros utilizados foram os mesmos apresentados em De Pillis e Radunskaya (2003), em que ainda considerou  $x = [0, L]$ ,  $L = 1$ ,  $K_1 = 10^{-7}$ ,  $K_2 = K_3 = 10^{-6}$ ,  $\Delta t = 0.01$ , o que equivale a um número de partições de  $M_t = 15000$ , resultando em um método computacionalmente caro.

Neste contexto, o presente trabalho apresenta soluções numéricas do modelo bidimensional, equações (4.1)-(4.3), avaliado em uma região retangular  $R = [0, L] \times [0, L]$ ,  $L = 1$ , com perspectiva de avaliar resultados considerando uma geometria mais realista como a da mama feminina, tendo em vista que o sistema, equações (4.9)-(4.11), representa um modelo de referência para descrever o crescimento tumoral em várias pesquisas de câncer e protocolos envolvendo agentes quimioterápicos (DE PILLIS; RADUNSKAIA, 2006; AGAHI; YAZDAN-PANAH, 2019; FEIZABADI; WITTEN, 2011; RODRIGUES; PINHO; MANCERA, 2012; ABREU, 2019).

As aproximações das equações do modelo foram obtidas utilizando o método implícito de Crank-Nicolson aplicado no termo temporal e diferenças centrais nos termos espaciais, como apresentado nas equações (6.13), (6.23) e (6.32). O Algoritmo 1 descreve um pseudocódigo da implementação do modelo tumoral, equações (4.1)-(4.4), implementado utilizando o *software* Matlab versão 9.10 (MATLAB, 2021) em uma máquina Intel(R) Core(TM) i7-7500U com 2.9 GHz e 8 GB de RAM.

Observa-se no Algoritmo 1 que o código foi implementado de tal forma a fornecer soluções do modelo tumoral com tratamento envolvendo a EDP bidimensional (2D), unidimensional (1D) e a EDO, ou seja, fornece  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{t})$ ,  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{t})$  e  $\mathbf{u}(\mathbf{t})$ , sendo  $\mathbf{u} = [T \ N \ I \ Q]^t$ . Todos os resultados a serem apresentados foram obtidos a partir da implementação do modelo bidimensional. Resultados em uma dimensão foram obtidos considerando valores para  $y = L/2$  fixo, e, para obter os resultados que dependem apenas de  $t$ , consideraram-se valores, tanto para  $x$  quanto para  $y$ , fixos em  $L/2$ . O ponto  $p_{\text{central}} = (L/2, L/2)$  corresponde ao centro do tumor.

Para a visualização gráfica dos resultados, utiliza-se o comando **cell2mat** do Matlab, que converte vetores colunas em uma matriz.

Os resultados das simulações do modelo, considerando a região retangular  $R$ , com  $L = 1$ , quando calculado sem o agente quimioterápico e sem a difusão,  $q = 0$ ,  $\lambda = 0$  e  $K_i = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ , avaliados no ponto  $p_{\text{central}} = (0.5, 0.5)$  da geometria retangular

---

**Algoritmo 1:** Solução numérica do modelo tumoral, equações (4.1)-  
(4.4)

---

**Entrada:**  $N_x, N_y, M_t, t_f, K_i, i = 1, \dots, 3, L, q, \lambda, \text{tol}, n_{\text{ciclo}}$  e  $n_{\text{it}}$  são os números de ciclos e de iterações

**Saída:** Soluções do modelo tumoral com tratamento  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{t})$ ,  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{t})$  e  $\mathbf{u}(\mathbf{t})$ , sendo  $\mathbf{u} = [T \ N \ I \ Q]^t$ .

```

1 início
2   Condições iniciais
3   para  $j = 1:N_y + 1$  faça
4     para  $i = 1:N_x + 1$  faça
5       Calcule as condições iniciais
6     fim
7   fim
8   Calcule as equações discretizadas usando diferenças finitas: Crank
   Nicolson no tempo e central no espaço
9   para  $k = 1: M_t$  faça
10    Resolva o sistema linear usando Gauss Seidel
11    para  $itr = 1:n_{it}$  faça
12      para  $j = 2:N_y$  faça
13        para  $i = 2:N_x$  faça
14          se  $t(k) = \text{ciclo}(w), w = 1, \dots, n_{\text{ciclo}}$  então
15             $q = \text{dose}$  e  $Q_{i,j}^{k+1} = q$ ;
16          senão
17             $q = 0$  e  $Q_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{1 + \alpha} \left( Q_{i,j}^k (1 - \alpha) \right)$ , em que
18               $\alpha = \frac{\lambda \Delta_t}{2}$ ;
19            fim
20          Calcule as equações (6.13), (6.23), (6.32), em que termos
          não lineares são linearizados no tempo usando a expansão
          de Taylor
21        fim
22      fim
23      Critério de parada
24      se  $itr > 1$  e  $\max |u_{i,j}^{n+1} - u_{i,j}^n| < \text{tol}$  então
25        break
26      fim
27    fim
28    Calcule as condições de fronteiras para cada nível de tempo  $k > 1$ ,
    fazendo
29     $\mathbf{u}(1, :) = \mathbf{u}(2, :)$ ,  $\mathbf{u}(:, 1) = \mathbf{u}(:, 2)$ ,  $\mathbf{u}(N_x + 1, :) = \mathbf{u}(N_x, :)$ ,
     $\mathbf{u}(:, N_y + 1) = \mathbf{u}(:, N_y)$ 
30 fim

```

---

$R = [0, 1] \times [0, 1]$ , no tempo final  $t_f = 1500$ , para diferentes valores de  $M_t$  e os números de partições nas direções  $x$  e  $y$ , respectivamente, considerados fixos e iguais a 40, ou seja,  $N_x = N_y = 40$ , ou equivalente  $\Delta_x = \Delta_y$ , ou equivalentemente  $\Delta_x = \Delta_y = 0.025$  e uma tolerância  $tol$  para o critério de parada de  $10^{(-6)}$ . As condições iniciais são descritas nas equações (4.5)–(4.7), em que  $\xi = 0.25$ ,  $\epsilon = 0.05$ ,  $q_a = 0$ , e as condições de contornos são do tipo Neumann.

Tabela 7.2: Simulações do modelo tumoral, para diferentes  $M_t$ ,  $t_f = 150$ , sem agente quimioterápico e sem difusão,  $q = 0$ ,  $\lambda = 0$  e  $K_i = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ .

$M_t$	$T$	$N$	$I$	$\mathbf{T}_{cpu}$ (s)
800	0.56419919	0.43586982	0.435567139	57.8667
1600	0.56419916	0.43586986	0.435567162	120.1667
3200	0.56419915	0.43586987	0.435567167	207.1679

**Fonte:** A autora.

Verifica-se, Tabela 7.2, que as soluções convergem para os valores do ponto de equilíbrio, equação (7.5), em que a densidade das células tumorais torna-se maior do que a densidade das células normais e imunológicas, atingindo sua capacidade de suporte. Ainda, quando comparados os resultados para as diferentes partições do tempo,  $M_t$ , Tabela 7.2, com o ponto  $p_{eq}(T, N, I)$ , equação (4.12), têm-se erros absolutos de ordem  $10^{-4}$ . Por fim, tem-se que o método implementado levou um tempo inferior a 4 minutos para gerar os resultados, considerando uma malha com  $\Delta t = 0.046875$  ou  $M_t = 3200$ .

Sendo os resultados apresentados, na Tabela 7.2, considerando o modelo tumoral sem difusão,  $K_i = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ , avaliam-se então resultados numéricos considerando diferentes valores para a difusão, com o objetivo de avaliar a influência dos termos difusivos no modelo.

Considerando, assim, os mesmos parâmetros utilizados para gerar os resultados da Tabela 7.2, obtêm-se resultados do modelo para diferentes valores de difusão, conforme descrito nas duas primeiras colunas da Tabela 7.3.

Tabela 7.3: Densidade das células  $T$ ,  $N$  e  $I$  para diferentes valores de  $K_1$ ,  $K_2 = K_3$ ,  $t_f = 150$ , sendo  $M_t = 3200$  e  $q(t) = 0$ .

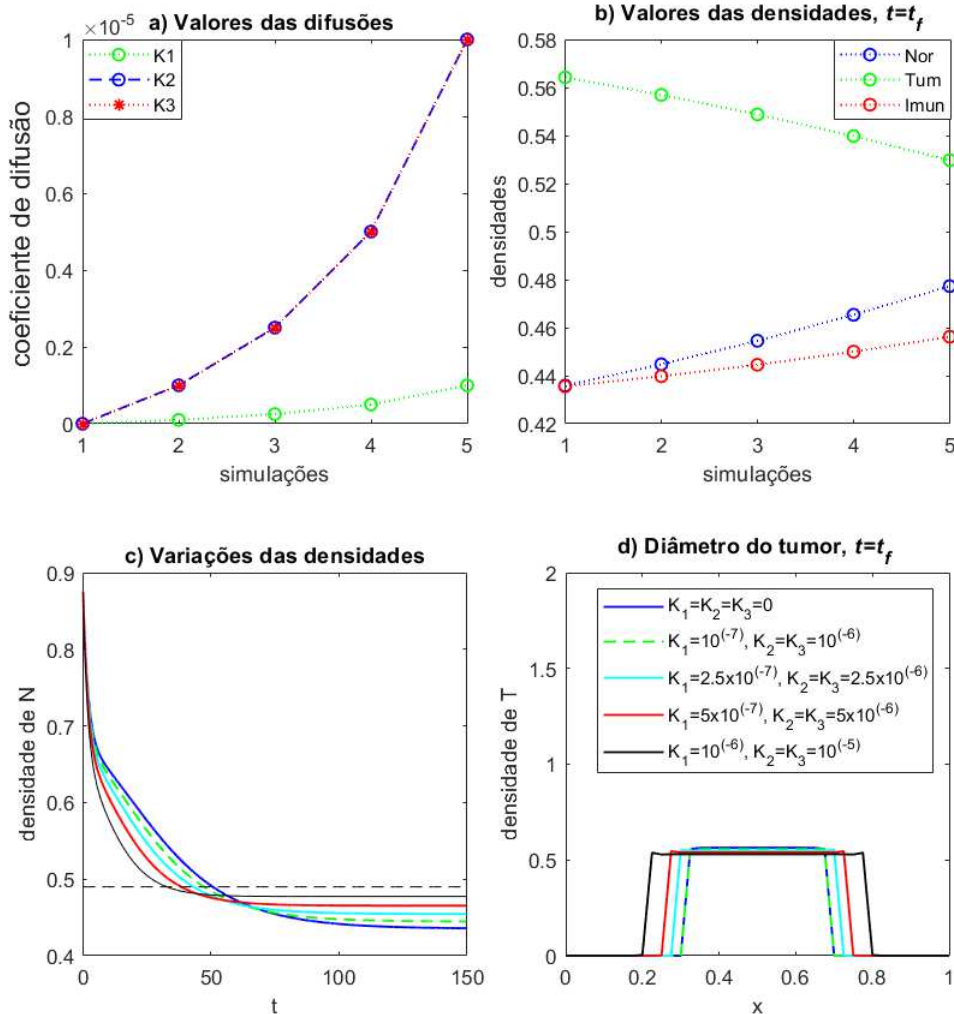
$K_1$	$K_2 = K_3$	$T$	$N$	$I$
0	0	0.56419919	0.43586982	0.435567169
$10^{-7}$	$10^{-6}$	0.55690417	0.44473756	0.439771882
$2.5 \times 10^{-7}$	$2.5 \times 10^{-6}$	0.54878322	0.45454134	0.444556339
$5 \times 10^{-7}$	$5 \times 10^{-6}$	0.53976531	0.46535249	0.449997646
$10^{-6}$	$10^{-5}$	0.52972553	0.47730355	0.456216248

**Fonte:** A autora.

Observa-se que os resultados do modelo tumoral, considerando os termos difusivos, equações (4.1)-(4.3), para  $t = t_f = 150$ , apresentados nas 4 últimas linhas da Tabela 7.3, descrevem que as densidades das células tumorais, normais e imunológicas se dispersam dos valores obtidos para  $K_i = 0, i = 1, 2, 3$ , configurando que, quanto maiores os termos difusivos, mais as densidades se espalham na região da geometria  $R$ .

Para uma melhor compreensão de como os termos difusivos influenciam no comportamento do modelo tumoral, apresenta-se, na Figura 7.1, resultados das simulações do modelo sem tratamento referentes a cada um dos valores dos coeficientes de difusões, como apresentado na Tabela 7.3.

Figura 7.1: Influência dos termos difusivos no modelo tumoral, sem tratamento.



Fonte: A autora.

Na Figura 7.1(a), apresenta-se o gráfico dos valores dos coeficientes de difusão utilizados em cada uma das simulações, verificando que os valores aumentam a cada simulação, sendo que em todas as simulações considera-se que a difusão das células imunológicas  $K_3$  é igual à difusão das células normais  $K_2$ , e a difusão das células tumorais  $K_1$  é menor do que as duas. Na Figura 7.1(b), têm-se os valores das densidades, para o tempo final  $t_f = 150$  em dias, de cada simulação, enquanto que, na Figura 7.1(c), têm-se os valores das densidades

da célula normal para todos os tempos, no qual verifica-se que a população das células normais diminui rapidamente, resultando em valores abaixo dos níveis de sobrevivência permitidos clinicamente, equivalente, a 44% do estado inicial (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2003; ABREU, 2019), representado pela linha pontilhada preta em  $N_{\min} = 0.49$ . Como consequência destes resultados, têm-se as variações dos diâmetros do tamanho do tumor, como podem ser visualizados na Figura 7.1(d), na qual, quanto mais próximos os valores das densidades das células normais estão de  $N_{\min}$ , maior é o diâmetro do tumor em  $t = t_f = 150$ .

De um modo geral, em todas as simulações apresentadas, os valores para os quais o método está convergindo, Tabelas 7.2 e 7.3, sem agente quimioterápico, ou seja, sem medicamento, resultam em situações nas quais pode-se dizer que se tem um paciente com sistema imunológico comprometido. Assim, percebe-se a necessidade de incluir algum tratamento no modelo, de forma que as células tumorais sejam controladas, permitindo uma análise sobre a possível redução ou eliminação do câncer, utilizando diferentes protocolos de quimioterapia.

### 7.3 MODELO COM DIFUSÃO E TRATAMENTO

Para as simulações da dinâmica tumoral, foram consideradas informações sobre o tratamento neoadjuvante, tratamento realizado antes de um procedimento cirúrgico, com o medicamento ciclofosfamida. Definido o agente quimioterápico, utilizam-se protocolos (BRASIL, 2015; INCA, 2020; LEONARDI, 2019; NETO *et al.*, 2013), sendo  $q(t)$  definido na equação (2.4).

Antes de avaliar diferentes protocolos de tratamentos, faz-se necessário avaliar a influência dos termos de difusão no modelo tumoral com tratamento; para isto, utiliza-se o protocolo mais convencional 600 mg, com os coeficientes de difusão da Tabela 7.3. Os coeficientes de difusão foram baseados em Abreu (2019), e seguindo o raciocínio de dobrar os valores. Os resultados são apresentados na Tabela 7.4.

Tabela 7.4: Densidade das células  $T$ ,  $N$  e  $I$  para diferentes valores de  $K_1$ ,  $K_2 = K_3$ ,  $t_f = 150$ , sendo  $M_t = 3200$  e  $q(t) = 600$ .

$K_1$	$K_2 = K_3$	$T$	$N$	$I$
0	0	1.40864E-15	0.99999999	1.64999999
$10^{-7}$	$10^{-6}$	7.03881E-14	0.99359999	1.64999997
$2.5 \times 10^{-7}$	$2.5 \times 10^{-6}$	5.66786E-07	0.98399917	1.64967117
$5 \times 10^{-7}$	$5 \times 10^{-6}$	0.53924871	0.46587739	0.45035077
$10^{-6}$	$10^{-5}$	0.52970208	0.47732544	0.45623349

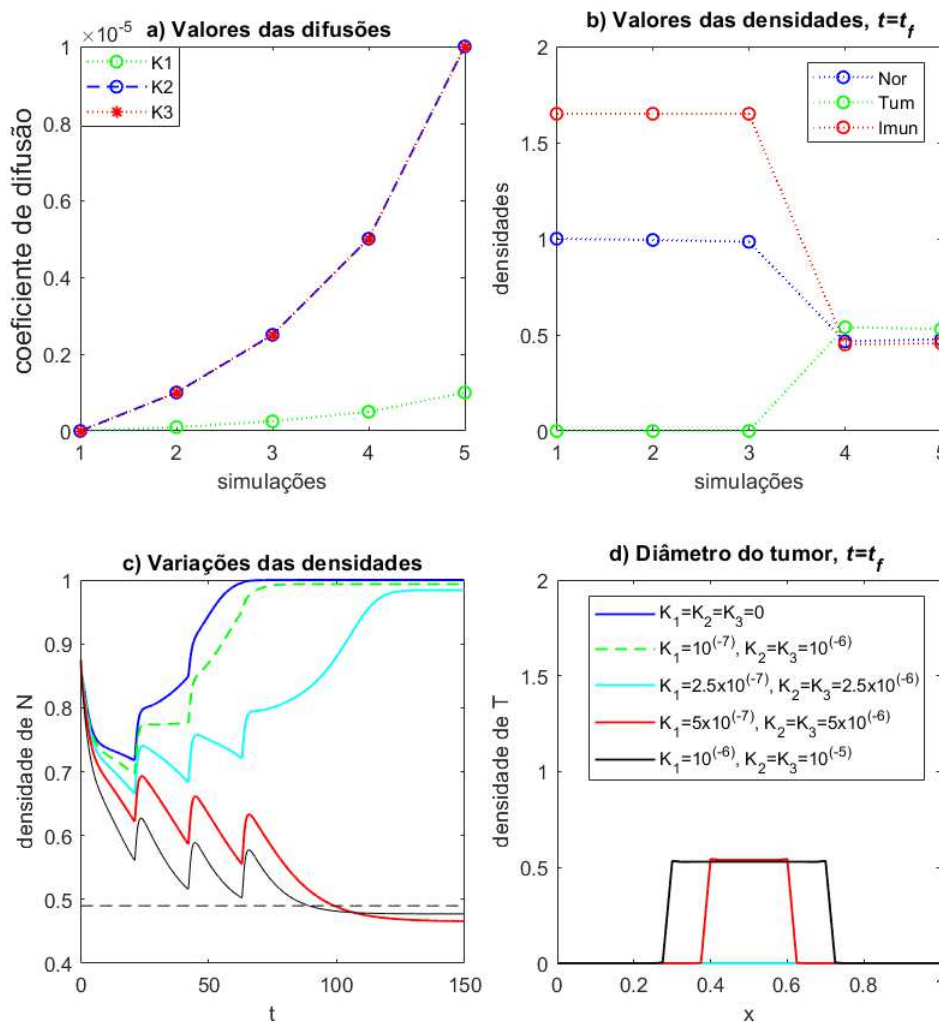
**Fonte:** A autora.

Observa-se que os resultados do modelo tumoral, considerando os termos difusivos, equações (4.1)-(4.4), e um tratamento, para  $t = t_f = 150$ , apresentados na Tabela 7.4,

descrevem uma alternância entre os dois pontos de equilíbrio estáveis do modelo. Ou seja, para os menores valores iniciais do coeficiente de difusão (linhas 2 e 3 da tabela), o modelo com tratamento resulta em um ponto de equilíbrio no qual o sistema imunológico é considerado saudável, enquanto que, para os coeficientes de difusões (linhas 4 e 5 da tabela), o modelo resulta em sistema imunológico com tecido doente, no qual o tumor cresceu durante o processo de tratamento.

Uma melhor compreensão e avaliação dos resultados da Tabela 7.4 podem ser observadas na Figura 7.2, na qual fica evidente que o tratamento pode ser bem aceito para algum organismo e não para outro, ou seja, levando a recidiva para algum sistema imunológico.

Figura 7.2: Influência dos termos difusivos no modelo tumoral, com tratamento  $q(t) = 600$  mg



Fonte: A autora.

Na Figura 7.2(a), apresenta-se o gráfico dos valores das difusões utilizados em cada uma das simulações, similarmente a Figura 7.1(a). Na Figura 7.2(b), têm-se os valores das densidades, para o tempo final  $t_f = 150$ , de cada simulação, enquanto que, na Figura 7.2(c), têm-se os valores das densidades das células normais para todos os tempos. Observa-se em ambos resultados que, quanto maiores os coeficientes de difusão (simulações dos valores das linhas 4 e 5 da Tabela 7.4), menor é a resposta do sistema imunológico da paciente ao

tratamento, onde a população das células normais diminui rapidamente, resultando em valores abaixo dos níveis de sobrevivência permitidos clinicamente, equivalentes a 44% do estado inicial (DE PILLIS; RADUNSKAYA, 2003; ABREU, 2019), representado pela linha pontilhada preta em  $N_{\min} = 0.49$ . Como consequência destes resultados, têm-se variações dos diâmetros do tamanho do tumor, como pode ser visualizado na Figura 7.2(d), pelas cores vermelha e preta, que correspondem aos maiores valores de difusão nas simulações.

### 7.3.1 Análise de dados envolvendo diversos protocolos

Utilizam-se nas simulações do modelo tumoral protocolos de tratamento com valores de dosagens equivalentes  $q(t) = 370, 500$  e  $600$  mg, observando que o protocolo, mais convencional refere-se ao uso de  $600$  mg. Porém, buscando por um melhor protocolos, utilizam-se duas dosagens em uma das simulações, na primeira aplicação utiliza-se uma dose alta equivalente a  $q(t) = 900$  mg e, nas demais doses, no intervalo de 21 dias, usam-se  $600$  mg. Para todas as simulações, utilizam-se os parâmetros descritos em De Pillis e Radunskaya (2003), difusão fixa dada por  $K_1 = 10^{-7}$ ,  $K_2 = K_3 = 10^{-6}$ ,  $N_t = 800$  e  $N_t = 3200$ ,  $N_x = N_y = 40$ , de tal forma que o protocolo convencional resulta em um sistema imunológico saudável.

A Tabela 7.5 apresenta soluções das densidades das células tumorais, normais e imunológicas, considerando  $\Delta t = 0.1875$  e  $0.046875$ , o que significa números de partições no tempo equivalentes a  $M_t = 800$  e  $3200$  para os valores do agente quimioterápico  $q(t) = 0, 370, 500$  e  $600$  mg. Além disso, foi realizada uma simulação considerando dosagens diferentes do medicamento no tratamento, sendo a primeira dose equivalente a  $900$  mg e as três subsequentes, a  $600$  mg.

Sabe-se que doses mais baixas de medicamento são as que mantém melhor a saúde do organismo do paciente, porém, resultados obtidos e apresentados na Tabela 7.5 mostram que a dosagem equivalente a  $370$  mg, em cada ciclo, não resultou na eliminação do tumor, convergindo para valores que resultam em um tecido doente que sofre de um tumor, sendo  $T = 0.55264$ ,  $N = 0.44939$  e  $I = 0.44246$ , valores próximos ao ponto de equilíbrio do modelo de EDOs, equação (4.12), e próximos do modelo bidimensional quando não se tem tratamento,  $q(t) = 0$  e  $\lambda = 0$ .

Observa-se ainda, na Tabela 7.5, que doses mais altas do agente quimioterápico minimizam o risco de recidiva e tempo de recuperação, levando ao ponto de equilíbrio obtido na equação (4.13) que independente dos valores iniciais e de fronteira do modelo, ou seja, depende apenas dos parâmetros  $b_1 = 1$ ,  $s = 0.33$  e  $d_1 = 0.2$ , que, para os valores utilizados, refere-se ao equilíbrio a  $T = 0$ ,  $N = 1$  e  $I = 1.65$ .

As dosagens equivalentes a  $500$  mg e  $600$  mg em todos os ciclos convergiram para a ponto de equilíbrio no qual o tecido encontra-se livre do tumor, sendo  $T = 0$ ,  $N = 1$  e  $I = 1.65$ . Mas, ao utilizar uma dose mais alta no primeiro ciclo, equivalente a  $900$  mg, o tempo de recuperação diminuiu consideravelmente, como verificado nos resultados apresentados nas últimas colunas da Tabela 7.5.

Tabela 7.5: Densidade das células  $T(x, y, t)$ ,  $N(x, y, t)$  e  $I(x, y, t)$  para diferentes  $M_t$  e  $q(t)$ .

$t$	$M_t = 800$ e $3200$		$M_t = 800$ e $3200$		$M_t = 800$ e $3200$		$M_t = 800$ e $3200$		$M_t = 800$ e $3200$	
	$q = 0$		$q = 370$		$q = 500$		$q = 600$		$q = 900$ e $600$	
células tumorais										
0	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01	2.50E-01
21	4.25E-01	4.25E-01	3.19E-01	3.45E-01	2.86E-01	3.16E-01	2.61E-01	2.93E-01	2.01E-01	2.28E-01
42	5.03E-01	5.03E-01	3.22E-01	3.71E-01	2.26E-01	2.89E-01	1.42E-01	2.09E-01	3.23E-02	6.05E-02
63	5.38E-01	5.38E-01	3.25E-01	4.02E-01	8.18E-02	2.28E-01	4.47E-03	3.60E-02	6.97E-05	2.67E-04
75	5.47E-01	5.47E-01	3.26E-01	4.03E-01	8.62E-03	1.35E-01	8.02E-05	1.42E-03	9.29E-07	3.72E-06
84	5.50E-01	5.50E-01	3.68E-01	4.45E-01	7.51E-04	8.14E-02	4.69E-06	9.38E-05	5.28E-08	2.12E-07
90	5.52E-01	5.52E-01	3.98E-01	4.70E-01	1.20E-04	4.27E-02	6.96E-07	1.42E-05	7.80E-09	3.14E-08
105	5.55E-01	5.55E-01	4.66E-01	5.13E-01	1.04E-06	1.56E-03	5.83E-09	1.20E-07	6.54E-11	2.63E-10
120	5.56E-01	5.56E-01	5.11E-01	5.36E-01	8.69E-09	1.54E-05	4.88E-11	1.00E-09	5.48E-13	2.21E-12
135	5.57E-01	5.57E-01	5.35E-01	5.47E-01	7.27E-11	1.30E-07	4.09E-13	8.41E-12	4.59E-15	1.85E-14
150	5.57E-01	5.57E-01	5.47E-01	5.53E-01	6.08E-13	1.08E-09	3.42E-15	7.04E-14	3.84E-17	1.55E-16
células normais										
0	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01	8.75E-01
21	5.82E-01	5.82E-01	6.51E-01	6.49E-01	6.78E-01	6.75E-01	6.99E-01	6.96E-01	7.64E-01	7.59E-01
42	5.03E-01	5.03E-01	6.48E-01	6.24E-01	7.42E-01	7.01E-01	8.27E-01	7.77E-01	9.50E-01	9.24E-01
63	4.66E-01	4.66E-01	6.45E-01	5.93E-01	8.94E-01	7.59E-01	9.87E-01	9.50E-01	9.93E-01	9.93E-01
75	4.56E-01	4.56E-01	6.76E-01	6.03E-01	9.83E-01	8.54E-01	9.93E-01	9.92E-01	9.94E-01	9.94E-01
84	4.52E-01	4.52E-01	6.37E-01	5.61E-01	9.93E-01	9.05E-01	9.94E-01	9.93E-01	9.94E-01	9.94E-01
90	4.50E-01	4.50E-01	6.08E-01	5.36E-01	9.93E-01	9.44E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01
105	4.47E-01	4.47E-01	5.40E-01	4.91E-01	9.94E-01	9.91E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01
120	4.46E-01	4.46E-01	4.94E-01	4.67E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01
135	4.45E-01	4.45E-01	4.68E-01	4.55E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01
150	4.45E-01	4.45E-01	4.56E-01	4.49E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01	9.94E-01
células imunológicas										
0	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01	1.25E-01
21	5.40E-01	5.40E-01	6.12E-01	6.10E-01	6.44E-01	6.41E-01	6.72E-01	6.68E-01	7.71E-01	7.65E-01
42	4.77E-01	4.77E-01	6.09E-01	5.82E-01	7.35E-01	6.76E-01	8.95E-01	7.96E-01	1.28E+00	1.17E+00
63	4.52E-01	4.52E-01	6.05E-01	5.51E-01	1.07E+00	7.66E-01	1.52E+00	1.28E+00	1.64E+00	1.63E+00
75	4.46E-01	4.46E-01	6.43E-01	5.61E-01	1.48E+00	9.61E-01	1.64E+00	1.58E+00	1.65E+00	1.65E+00
84	4.44E-01	4.44E-01	5.97E-01	5.22E-01	1.61E+00	1.11E+00	1.65E+00	1.64E+00	1.65E+00	1.65E+00
90	4.43E-01	4.43E-01	5.66E-01	5.02E-01	1.64E+00	1.26E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00
105	4.41E-01	4.41E-01	5.05E-01	4.69E-01	1.65E+00	1.59E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00
120	4.40E-01	4.40E-01	4.70E-01	4.53E-01	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00
135	4.40E-01	4.40E-01	4.54E-01	4.46E-01	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00
150	4.40E-01	4.40E-01	4.46E-01	4.42E-01	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00	1.65E+00

Fonte: A autora.

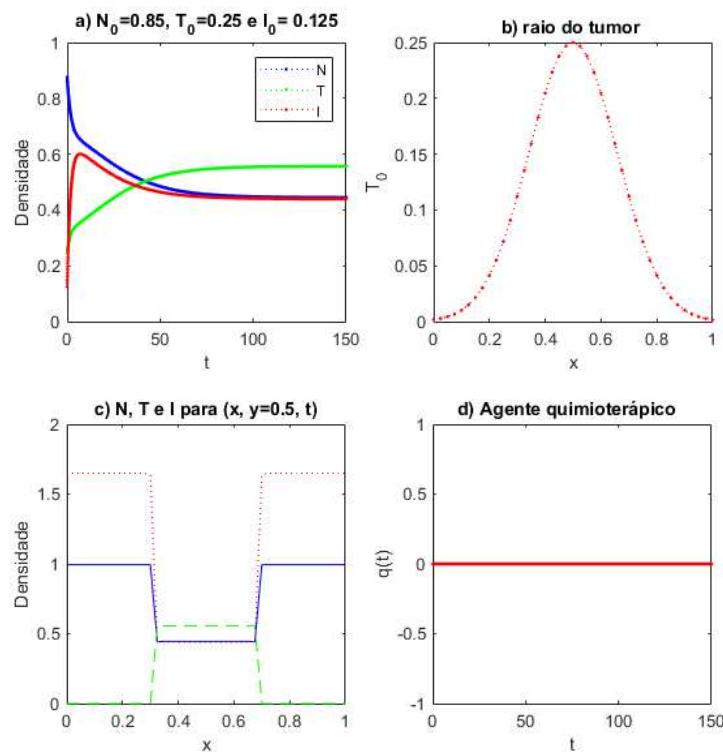
Para uma melhor compreensão dos resultados apresentados na Tabela 7.5, avalia-se o comportamento do modelo de difusão bidimensional, sem e com o uso de agentes quimioterápicos, e ilustra-se resultados de cada simulação. Observa-se que todos os resultados apresentados foram obtidos a partir da implementação do modelo bidimensional, como descrito no Algoritmo 1.

Os resultados em uma dimensão foram obtidos considerando valores para  $y = 0.5$  fixo, e, para os resultados que dependem apenas de  $t$ , foram considerados valores, tanto para  $x$  quanto para  $y$ , fixos em 0.5. Para os resultados, considera-se  $M_t = 3200$ .

i) Modelo sem tratamento, com difusão

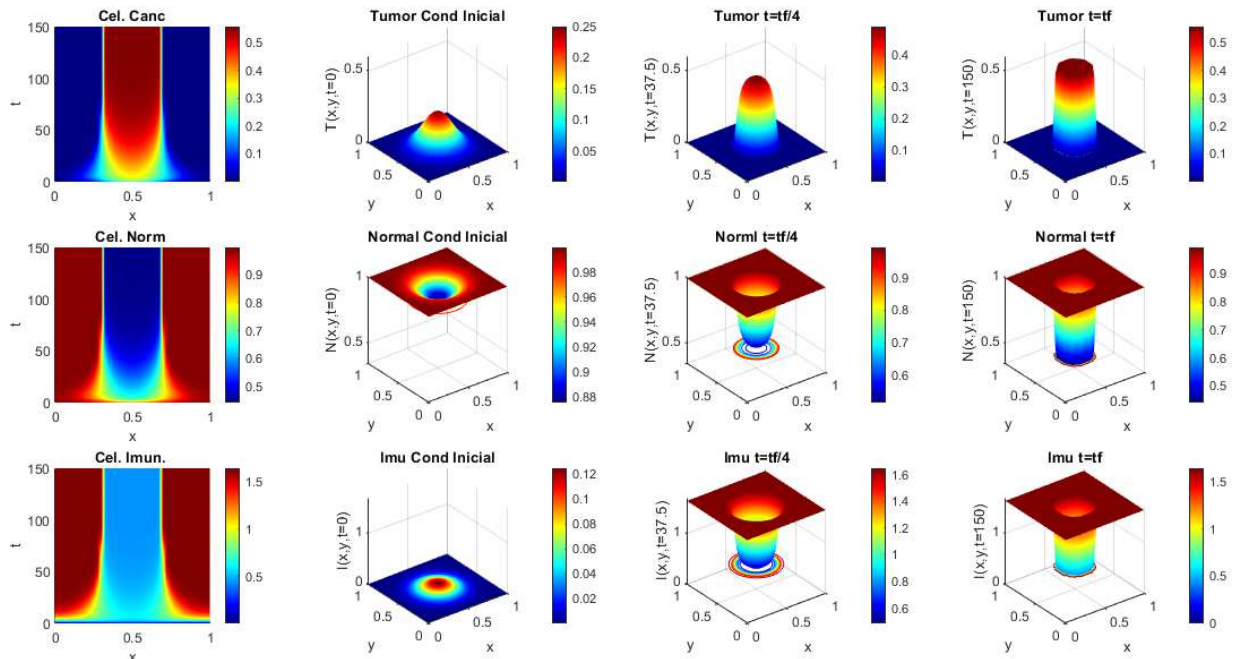
Resultados do modelo sem tratamento são apresentados nas Figuras 7.3 e 7.4.

Figura 7.3: Sem tratamento:  $q(t) = 0$ .



Fonte: Autora.

Na Figura 7.3 (a) os valores iniciais para as densidades, considerando o corte na geometria em  $p_{\text{central}}$ , resultam em  $N_0 = 0.875$ ,  $T_0 = 0.25$  e  $I_0 = 0.125$ . Para os valores utilizados, o tamanho inicial do tumor é de 1cm de diâmetro, como ilustrado na Figura 7.3 (b). Para o tempo final,  $t_f = 150$ , Figura 7.3 (c) as densidades das células alternam entre os pontos de equilíbrio estáveis do modelo, livre do tumor e coexistência, ou seja, parte da geometria onde o tumor se desenvolveu resulta em densidades próximas dos valores obtidos na equação (7.5) e, onde não houve a invasão das células tumorais, a região permanece com os valores onde o ponto de equilíbrio refere-se a valores livres do tumor. Ficando visível que a concentração das

Figura 7.4: Sem tratamento, com difusão,  $M_t = 3200$ 

Fonte: A autora.

densidades das células permanece na região central do eixo  $x$ , como ilustrado na Figura 7.3 (c). A última Figura, 7.3 (d), ilustra a dosagem do agente quimioterápico aplicado, que nesta simulação foi  $q(t) = 0$ .

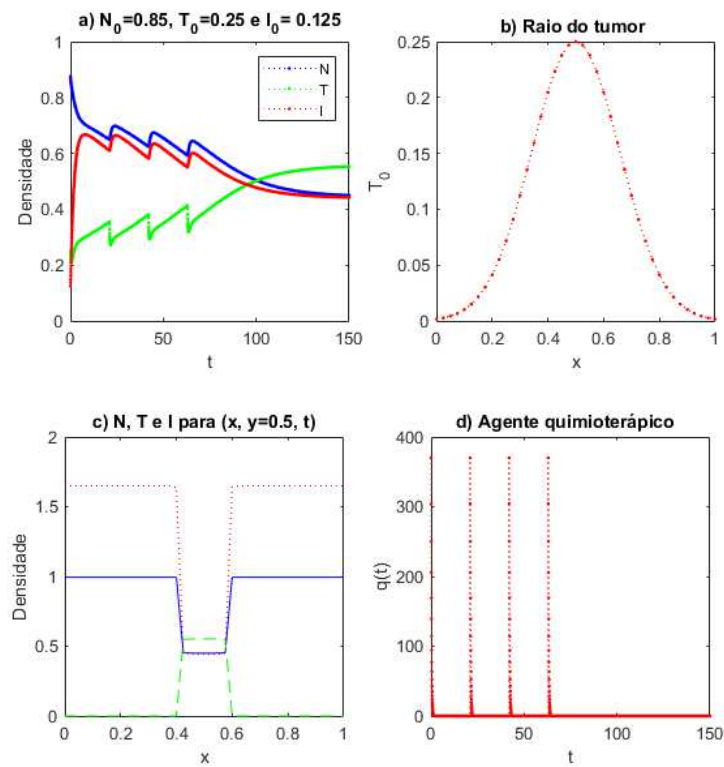
Resultados similares são obtidos quando avaliamos as colunas 2 a 4 da Figura 7.4, têm-se os resultados do modelo 2D, nos quais verifica-se que o tumor encontra-se no centro da região retangular, com uma concentração inicial de 0.25, aumentando para valores próximos de 0.5 em  $t = 37.5$ . Contudo, neste ponto o modelo não está no estado estacionário, como pode ser observado nas imagens da primeira linha, nas duas últimas colunas. Estes resultados são visualizados também na Figura 7.3 (a), na qual observa-se que a densidade das células tumorais atingiu a saturação para  $t > 50$ . Análise em decorrência dos resultados comentados, são avaliados quanto as densidades das células normais e imunológicas, facilmente visualizadas na Figura 7.4.

ii) Modelo com tratamento com difusão,  $q(t) = 370$

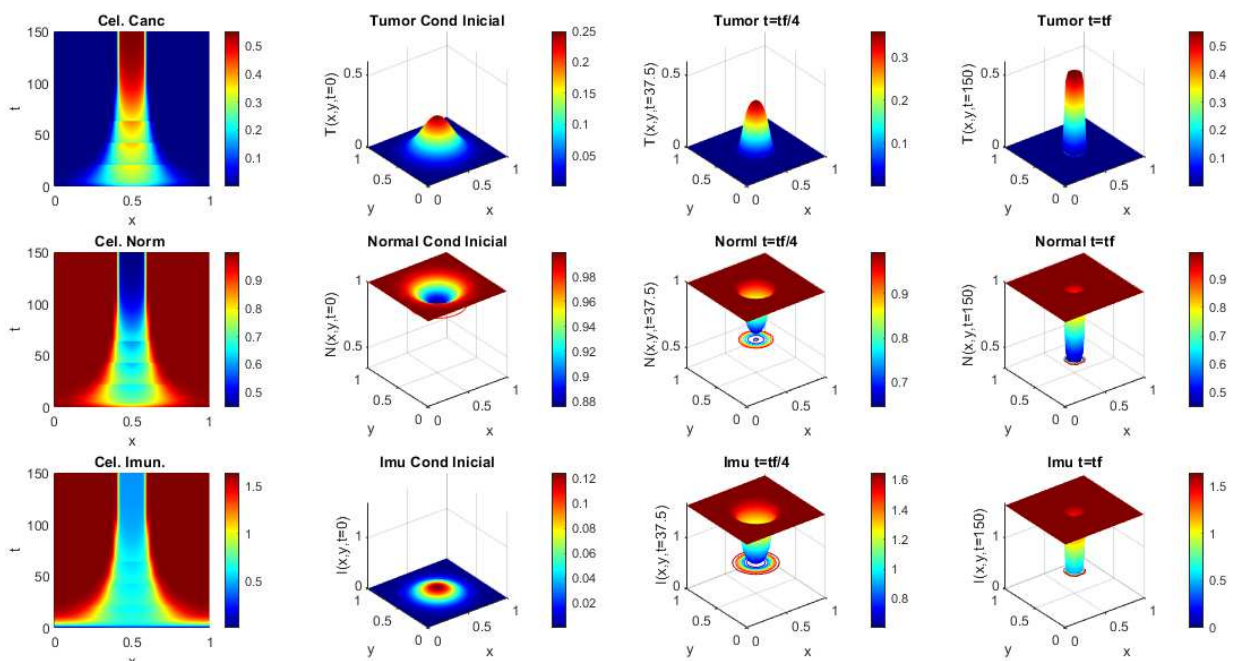
Resultados do modelo com tratamento são apresentados nas Figuras 7.5 e 7.6.

Na Figura 7.5 (a), como pode ser visto, as células tumorais dão início a uma invasão na região onde está iniciando a doença e, ao decorrer do tempo, essas células vão invadindo o espaço, concentrando-se na parte central devido a condição inicial de  $T$ ; essa dinâmica foi explorada na Tabela 7.5. Na Figura 7.5 (b) observa-se o crescimento do tumor, tendo como valor inicial a circunferência de raio 1.

Os resultados da Figura 7.5 levam a concluir que o procedimento não é satisfatório no tratamento da extinção da doença. Por esse motivo, o protocolo de 370 mg não é mais

Figura 7.5: Com tratamento:  $q(t) = 370$ 

Fonte: Autora.

Figura 7.6: Com tratamento, com difusão,  $M_t = 3200$  e  $q(t) = 370$  mg nos ciclos.

Fonte: A autora.

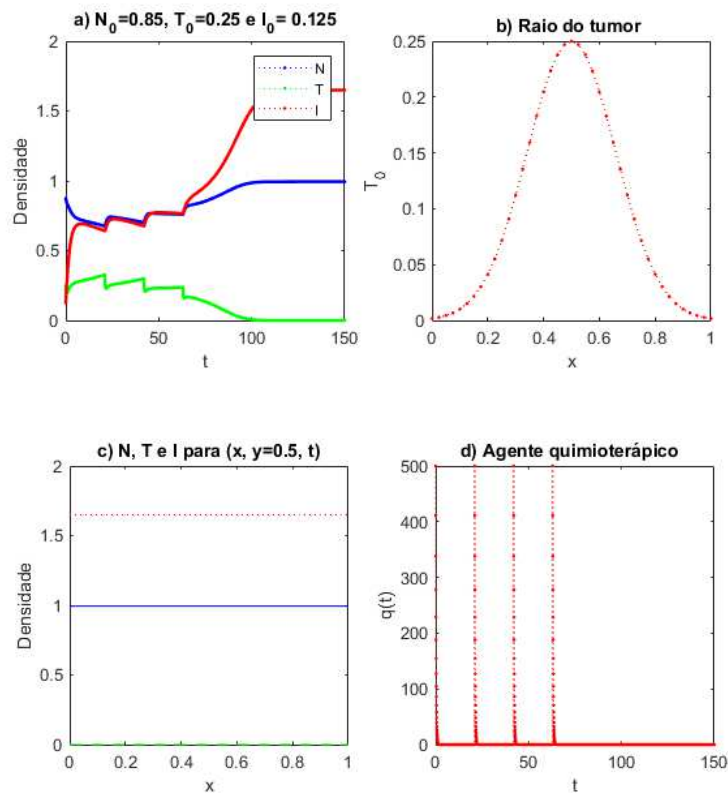
utilizado, uma vez que, com pouca resposta satisfatória para uma possível cura, tem-se que os valores após as aplicações continuam convergindo para o ponto de equilíbrio em que existem células doentes.

iii) Modelo com tratamento com difusão,  $q(t) = 500$

Resultados do modelo com tratamento são apresentados nas Figuras 7.7 e 7.8.

Na Figura 7.7, apresenta-se resultados referentes ao modelo 1D e ao protocolo de quatro ciclos com quimioterápico na quantidade de 500 mg em intervalos de 21 dias. Observa-se na Tabela 7.5 que, para esta quantidade de medicamento, já existe a convergência no ponto de equilíbrio de acordo com ação do remédio.

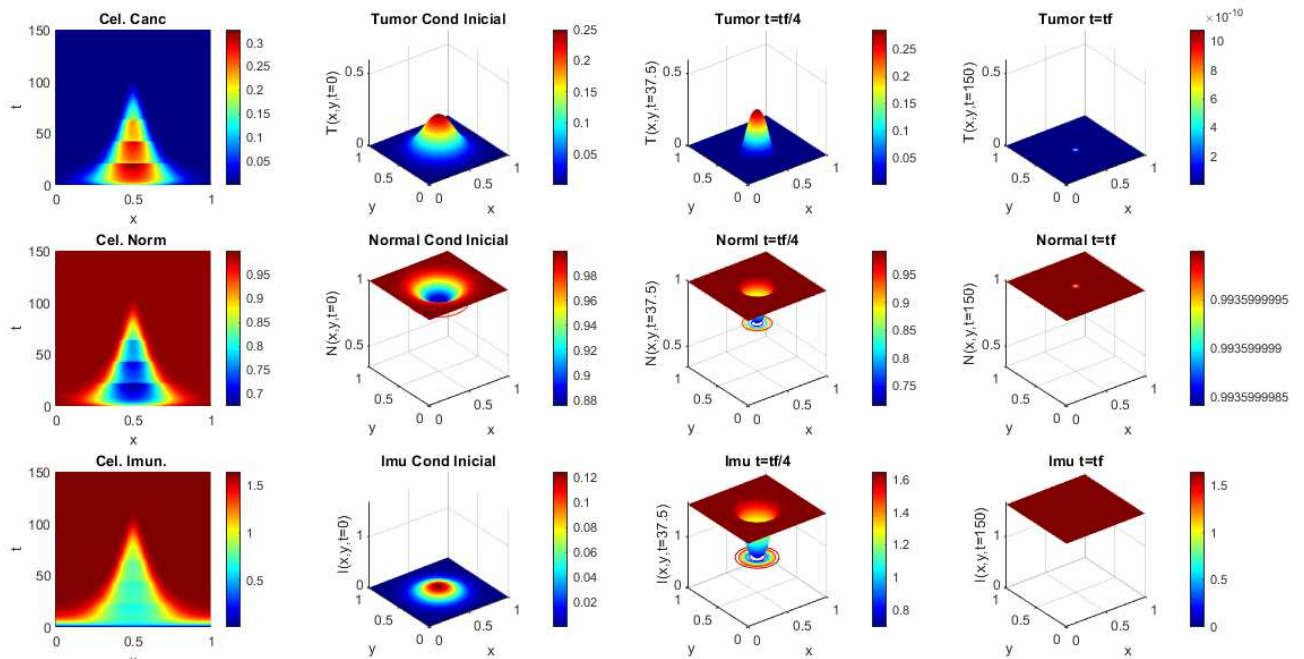
Figura 7.7: Com tratamento:  $q(t) = 500$



Fonte: Autora.

Observa-se na Figura 7.8 que a densidade das células encontra-se próxima do ponto zero. Percebe-se no corte que, para  $t = 37.5$ , a densidade de células de todas as variáveis mudaram o comportamento, aumentando e diminuindo em relação às variáveis  $T$  e  $N$ , respectivamente. Para esse protocolo, a quantidade de remédio foi suficiente para uma possível extinção das células tumorais. Verifica-se que, para este protocolo, a partir da Tabela 7.5, a ação quimioterápica começa a fazer efeito a partir de 105 dias. Como está sendo aplicado em intervalos de 21 dias, vemos que, ainda na última aplicação da droga, este faz-se conclusivo até 115 dias depois.

Figura 7.8: Com tratamento, com difusão,  $M_t = 3200$  e  $q(t) = 500$  mg nos ciclos.



Fonte: A autora.

iv) Modelo com tratamento com difusão,  $q(t) = 600$

Resultados do modelo com tratamento são apresentados nas Figuras 7.9 e 7.10.

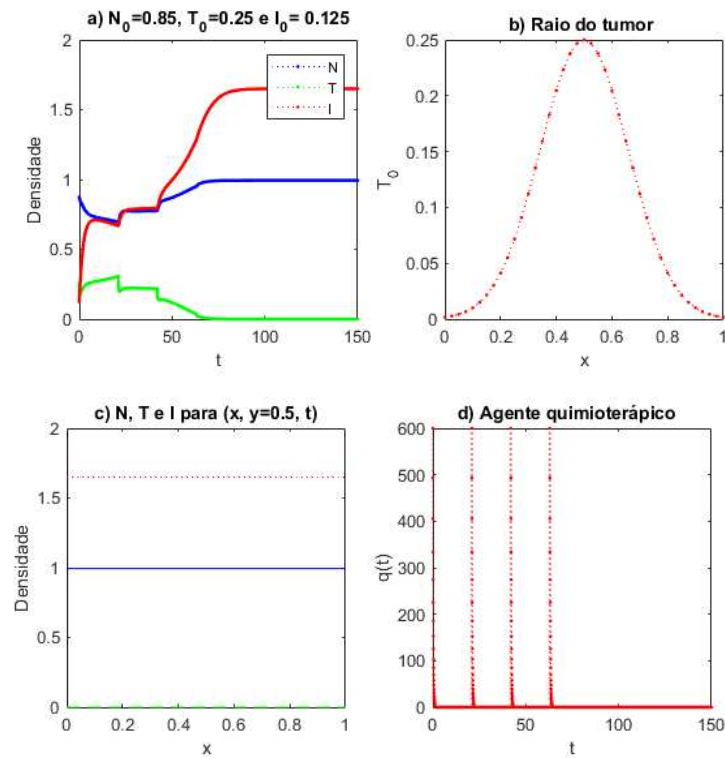
Nas Figuras 7.9 - 7.10, registra-se o tratamento com ciclofosfamida de 600 mg em quatro ciclos com intervalos de 21 dias. Observou-se que a quantidade de remédio foi suficiente para uma possível extinção das células tumorais. Observando a Tabela 7.5, outra observação a ser feita é a quantidade de dias em que o agente quimioterápico começa a reduzir as células tumorais: próximo de 100 e de 75 dias (em cada simulação, respectivamente), acontece uma redução significativa, tendendo a ponto de equilíbrio livre do tumor, ou seja,  $T = 0$ , e as células sadias convergindo a  $N = 1$  e  $I = 1.65$ .

v) Modelo com tratamento com difusão, primeira dose  $q(t) = 900$ , três doses subsequentes  $q(t) = 600$ .

Resultados do modelo com tratamento são apresentados nas Figuras 7.11 e 7.12.

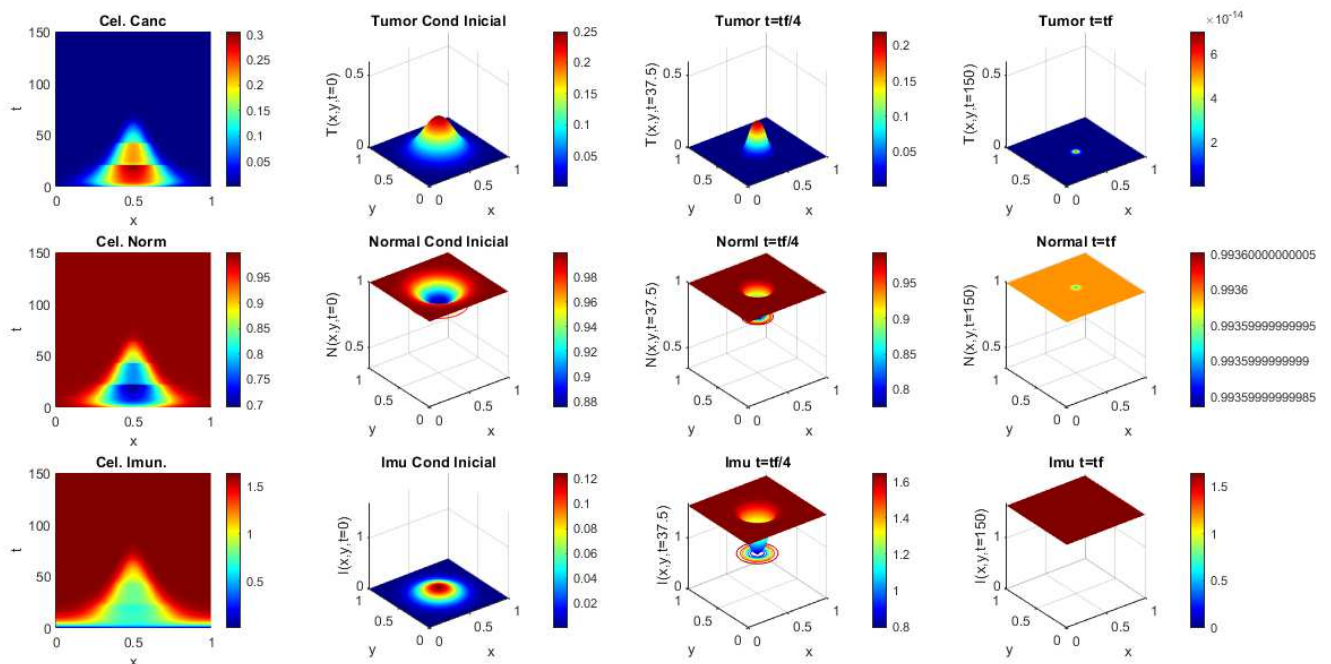
Neste modelo de protocolo, as doses aqui estabelecidas, como já esclarecido no corpo do texto, são chamadas de dose densa, em que a primeira aplicação é de uma dose única com o valor de 900 mg e as três posteriores aplicações são ciclos de 600 mg, subsequentes. Para tanto, se faz necessária, essa primeira dose para atingir bruscamente as células tumorais, enfraquecendo sua multiplicação, como pode ser observado na Tabela 7.5 e na Figura 7.12, pois inibe o crescimento das células tumorais. Esse protocolo reduz o intervalo de tempo em torno

Figura 7.9: Com tratamento:  $q(t) = 600$



Fonte: Autora.

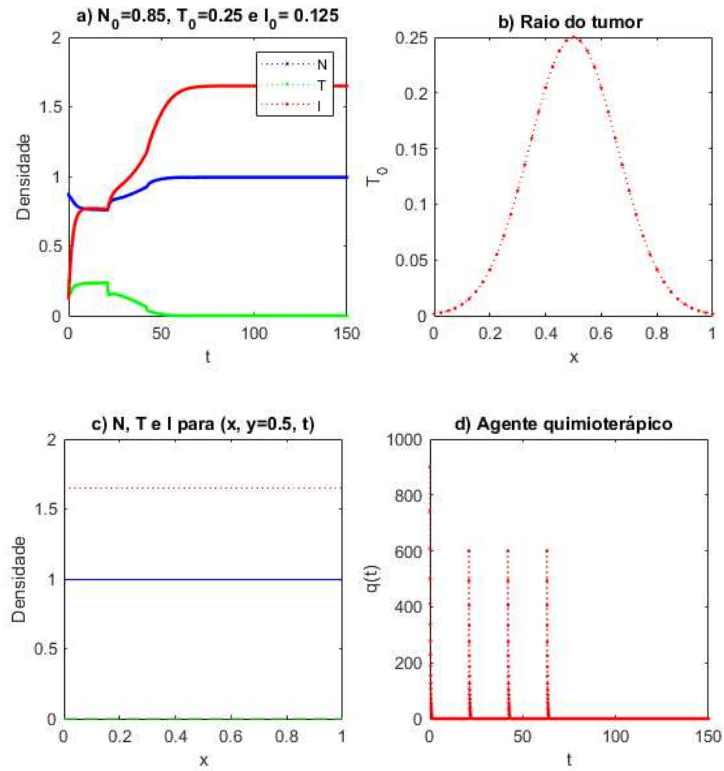
Figura 7.10: Com tratamento, com difusão,  $M_t = 3200$  e  $q(t) = 600$  mg nos ciclos.



Fonte: A autora.

de 42 dias, em que as células normais e imunológicas na Tabela 7.5 convergem para o ponto de equilíbrio 4.13 e as células tumorais estão convergindo para  $T = 0$ .

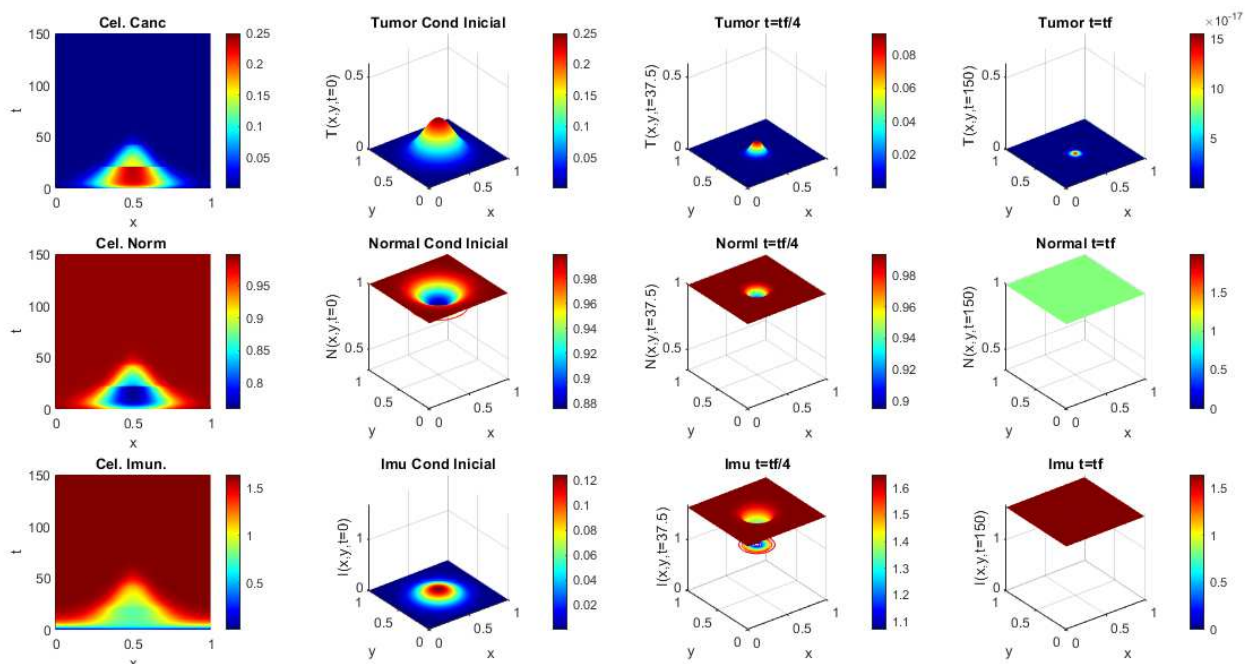
Figura 7.11: Com Tratamento e com doses de medicamento diferentes, sendo a primeira dose  $q = 900$  e as demais  $q = 600$ .



Fonte: Autora.

Ao observar os resultados apresentados na Figura 7.11, primeira linha, fica explícita a queda mais rápida da concentração da doença seguida do tratamento quimioterápico em relação aos protocolos de 500 e 600 mg, apresentados das Figuras (7.7) e (7.9), nos quais, para  $t = 37.5$  a densidade de células de todas as variáveis mudaram o comportamento. Ainda, ao analisar as densidades das células normais e imunológicas, verifica-se que o modelo resulta em um sistema imunológico saudável antes do terceiro ciclo, ou seja, próximo de 50 dias.

Figura 7.12: Com tratamento e com difusão:  $M_t = 3200$ , primeiro ciclo com dose inicial de  $q(t) = 900$  mg e demais ciclos com dose 600 mg.



Fonte: A autora.

## 8 ESTUDO DE CASO ÚNICO

Trata-se de um estudo explicativo de caráter qualitativo de coleta de informações. A amplitude deste estudo implica em mostrar que os resultados encontrados no trabalho elaborado vêm ao encontro dos resultados clínicos reais da paciente que nos forneceu os dados.

### 8.1 OBJETIVO

Serão avaliados a ação direta da quimioterapia sobre o tumor, a resposta clínica após medicamentos e o resultado final.

### 8.2 INSTRUMENTOS

- Dados fornecidos pela participante da pesquisa, que, no caso, foi a paciente.
- Entrevista com médico responsável do tratamento oncológico.

### 8.3 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Dados fornecidos pela participante da pesquisa:

- Mamografia, ultrassom, exames de sangue e exame da imuno-histoquímica.

Dados fornecidos pelo médico oncologista:

- Medicamentos quimioterápicos, medicamentos de aplicações no tratamento e a quantidade utilizada em cada ciclo.

### 8.4 DADOS DA PARTICIPANTE DA PESQUISA

A participante do caso, que forneceu seus exames para coleta das informações, se encontrava, na época da descoberta do tumor maligno, em 02/08/2021, com 67 anos, na menopausa, viúva e mãe de dois filhos adultos. Seu diagnóstico foi dado após dores no local da mama esquerda. O primeiro médico que a participante buscou foi o seu ginecologista, que solicitou exames de mamografia e de sangue pedindo marcadores tumorais.

Após as imagens da mamografia, seu encaminhamento foi para o mastologista. Este analisou seus exames de sangue e imagem e fez um novo encaminhamento para o especialista em oncologia. O médico oncologista solicitou um novo exame, a biópsia do nódulo da mama esquerda. Com resultado imuno-histoquímico de carcinoma lobular invasivo com subtipo molecular luminal A, medindo 5 cm de diâmetro, e outros exames solicitados, o médico oncologista elaborou o protocolo para a participante da pesquisa.

Devido ao tamanho inicial do tumor, iniciou-se o tratamento neoadjuvante, tratamento realizado antes do procedimento cirúrgico, no qual o protocolo foi definido em quatro ciclos, com intervalo de 21 dias, com os seguintes medicamentos: ciclofosfamida de 600 mg combinado com adriamicina (doxorubicina) 60 mg.

## 8.5 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

O procedimento quimioterápico foi realizado em nível ambulatorial, e a administração das drogas iniciou-se com a localização de uma veia periférica com cateter conectado a um equipo de soro e bureta graduada para a administração diluída em uma solução glicosada.

Antes da infusão da terapêutica antitumoral, foram injetados 4 mg de fosfato sódico de dexametasona, diluídos em 10 ml de solução glicosada a 5%, em infusão lenta, com finalidade de prevenir efeitos colaterais. A seguir, administraram-se 20 mg de cloridrato de metoclopramida diluídos em 10ml de solução glicosada a 5%, para evitar os possíveis efeitos colaterais da quimioterapia.

Após a lavagem da veia periférica com solução glicosada a 5%, infundiuse a primeira droga quimioterápica, adriamicina (doxorubicina)  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ , diluída em soro fisiológico a 0,9% de 100 ml durante 20 minutos. Aplicou-se a segunda droga quimioterápica ciclofosfamida na dose de  $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ , diluída em 500 ml de soro fisiológico a 0,9% em um período de 1h 45min, terminando com a lavagem da veia periférica com solução glicosada a 5% e retirando o cateter.

Repetiu-se esse procedimento a cada ciclo de quimioterapia, no total de quatro ciclos.

Exames de sangue foram realizados durante o processo de quimioterapia para analisar as plaquetas e leucócitos. Para qualquer alteração que ocorresse, a quimioterapia deveria ser suspensa por sete dias. No estudo desse caso, não ocorreu nenhuma alteração. Decorridos os 21 dias após o quarto ciclo de quimioterapia, a participante da pesquisa foi novamente submetida a exames clínicos e de sangue.

O exame solicitado pelo médico oncologista foi o PET scan, que é um exame de imagem vinculado a um radiofármaco injetado na veia da paciente. O exame é capaz de coletar informações da cabeça até a raiz das coxas, pois o açúcar é captado pelo tumor e suas metástases, mostrando a imagem no exame (INCA, 2020).

No caso da participante da pesquisa, o exame foi solicitado após o tratamento quimioterápico. Esse procedimento foi estabelecido para analisar se ocorreu positivamente o tratamento quimioterápico ou se existe a necessidade de mais ciclos. Neste estudo de caso, não foram necessários mais ciclos quimioterápicos. Desta forma, com a conclusão da ausência de tumor e células cancerosas, o procedimento tomado pelo médico oncologista, indicado pelo Ministério da Saúde (2004), foi a retirada da mama, mastectomia.

## 8.6 CONCLUSÃO DA PESQUISA

No presente estudo, foi analisada a quantidade de ciclofosfamida utilizada pelo médico oncologista no protocolo montado para a participante da pesquisa. O médico oncologista utilizou o protocolo convencional, equivalente a 600 mg de ciclofosfamida. Observa-se que, na dissertação, este protocolo foi utilizado e simulado considerando os parâmetros utilizados por De Pillis e Radunskaya (2003), nos quais o modelo sem nenhum tratamento resulta em um sistema imunológico comprometido. Além disso, foram incluídos no modelo tumoral termos de difusão, que apresentaram resultados considerando diferentes valores de difusão no protocolo convencional. Nestes resultados, evidenciou-se que o tratamento pode ser bem aceito por um organismo, não necessariamente para outros, resultando em um tratamento positivo após a quimioterapia com a redução do tumor ou não.

Avaliadas, as informações do estudo de caso e os resultados obtidos na presente dissertação, pode-se observar que o modelo matemático descrito por De Pillis e Radunskaya (2003) apresentou resultados satisfatórios para o protocolo no qual a paciente foi submetida. Ainda, devido ao subtipo molecular da paciente Luminal A, mesmo sendo um tumor de tamanho grande, 5 cm ao ser diagnosticado, o tratamento foi bem-sucedido. A paciente da pesquisa mantém o acompanhamento com o oncologista, visto que considera-se a cura somente após 5 anos do início do tratamento.

O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética Institucional sob o número CAAE 65942122.9.0000.5231.

## 9 CONCLUSÃO

A proposta da dissertação foi apresentar um estudo sobre o modelo matemático apresentado por De Pillis e Radunskaya (2003), incluindo termos de difusão nas variáveis de densidades tumorais, normais e imunológicas, nas direções  $x$  e  $y$ . Assim, o estudo desenvolveu-se com base em um sistema de equações diferenciais parciais, porém, para entender o comportamento que modela o problema da dinâmica de crescimento tumoral em relação à variável temporal, apresentou uma análise considerando os pontos de equilíbrio encontrados nas interseções das superfícies nulas, em que observou-se que o modelo resulta em dois pontos de equilíbrio estáveis, sendo um livre do tumor, e outro, em um sistema imunológico comprometido. Para estes resultados, foram utilizados os parâmetros fornecidos por De Pillis e Radunskaya (2003).

O modelo tumoral com difusão e tratamento foi discretizado considerando uma região retangular sobre a malha com  $N_x = N_y = 40$  e  $M_t = 800, 1600$  e  $3200$ . O método de diferenças finitas foi utilizado para a aproximação dos termos temporais e espaciais do modelo, sendo o método implícito de Crank-Nicolson e de diferenças centrais, respectivamente. O sistema linear resultante da discretização foi resolvido por meio do método iterativo de Gauss Seidel. Foram definidas condições iniciais e de fronteiras para o modelo, sendo as condições de fronteiras do tipo Neumann.

Para um melhor entendimento da implementação do código e das saídas das simulações, apresentou-se um algoritmo descrevendo passos de como as soluções do modelo foram obtidas.

Observou-se que os resultados do modelo sem difusão, avaliados no ponto central da geometria, resultaram em valores próximos ao ponto de equilíbrio estável, equação (4.13), com erros absolutos da ordem de  $10^{-4}$ .

Com a saída dos resultados, observou-se o comportamento do modelo em relação a variável temporal, ou seja, observaram-se os resultados do modelo bidimensional simulado com diferentes termos de difusivos, sem tratamento, no ponto central da geometria. Nesta análise, evidenciou-se a influência dos termos difusivos, nos quais o modelo ilustra que, quanto maior o valor da difusão, maior torna-se o diâmetro do tumor no tempo final da simulação.

Com a inclusão do tratamento no modelo de difusão tumoral, novos testes foram apresentados, com o objetivo de entender o desenvolvimento do tumor e o efeito da administração quimioterápica na distribuição corporal. Avaliaram-se diferentes termos de difusão, considerando o protocolo convencional de 600 mg, o qual apresentou resultados que podem levar ou não a um sistema imunológico saudável.

Considerando os valores de difusão  $k_1 = 10^{-7}$ ,  $k_2 = k_3 = 10^{-6}$ , que levam o tratamento convencional de 600 mg a um sistema imunológico saudável, realizaram-se novos testes. Nestes testes, confirmou-se que o protocolo de 370 mg não é satisfatório no tratamento,

não resultando na extinção da doença, ou seja, resultando na recidiva do câncer de mama e a não eliminação de todas as células doentes do corpo humano. Em entrevista com médico oncologista, um de seus comentários foi que "não estamos mais utilizando esse protocolo de tratamento, pois não resulta em uma resposta positiva".

Protocolos de 500 mg, 600 mg e o protocolo com dose densa de 900 mg no primeiro ciclo e de 600 mg nos demais resultaram em sistemas imunológicos saudáveis. Os resultados diferenciam-se em relação ao tempo no qual as densidades das células cancerígenas tendem a eliminação, sendo próximo de 90 dias para  $q(t) = 500$  mg, de 70 dias para  $q(t) = 600$  mg e de 50 dias para a dose densa. Cabe ressaltar que a dose densa (envolvendo 900 e 600 mg), apesar de resultar em um tempo muito menor para a eliminação das células cancerígenas, é um protocolo pouco utilizado, pois doses elevadas do medicamento podem comprometer a saúde do organismo do sistema imune do paciente.

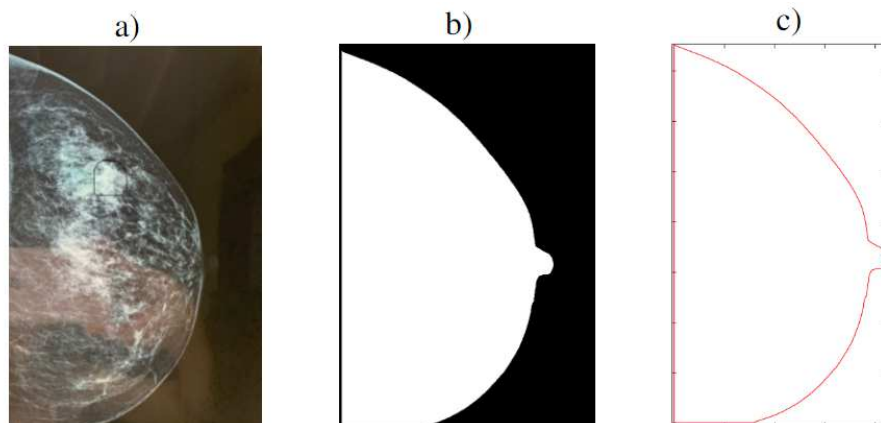
Por fim, apresentou-se um estudo qualitativo sobre os dados de uma paciente que veio a desenvolver câncer de mama, com os resultados obtidos via simulação numérica do modelo de difusão tumoral com tratamento, observando que o modelo numérico apresentou resultados satisfatórios para o protocolo ao qual a paciente foi submetida.

Pelo estudo desenvolvido e apresentado nesta dissertação, conclui-se que a comparação inicial do método com casos da literatura teve resultados satisfatórios, porém indica que o modelo precisa de mais estudos envolvendo um número maior de pacientes que tenham vindo a desenvolver câncer de mama.

Para trabalhos futuros, pretende-se aplicar a simulações do modelo descrito pelas equações (4.1)-(4.4) e condições iniciais como as definidas em equações (4.5)-(4.8) em uma região não uniforme, como a geometria da mama feminina, Figura 9.1.

Para tais fins, *software* gerador de malhas Contour-extraction, desenvolvido por Casamaximo, Silva e Romeiro (2022), para aproximar as coordenadas da geometria dada por coordenadas que descrevem a mesma região sob os nós de malhas, permitindo uma representação eficiente do contorno com pouco uso de memória.

Figura 9.1: Exemplo de extração de contorno: a) imagem original, b) máscara gerada pelo software, c) plotagem de contorno, em vermelho.



## REFERÊNCIAS

- ABREU, A. I. S. *Modelo Matemático de Crescimento Tumoral com Difusão e Tratamento*, 2019. Dissertação (Matemática Aplicada e Computacional) - PGMAC/Universidade Estadual de Londrina. Avaliado em: <<http://www.uel.br/pos/pgmac/Dissertacoes/2019\%20Anderson\%20Inacio\%20Salata\%20Abreu.pdf>>. Acesso em: out. 2022.
- AGAHI, H.; YAZDANPANAHI, M. J. Constrained control approach for monotone systems: application to tumour chemotherapy. *IET Control Theory & Applications*, Hindawi Publishing Corporation, 2019, vol. 13, n.7 pp. 996– 1005. DOI: 10.1049/iet-cta.2018.5265
- ALSAADI, F. E.; YASAMI, A.; VOLOS, C.; BEKIROU, S.; JAHANSHAHI, H. A New Fuzzy Reinforcement Learning Method for Effective Chemotherapy, *Mathematics*, Vol. 11 (477), pg 1-25. DOI: <https://doi.org/10.3390/math11020477>.
- BARBOLOSI, D.; CICCOLINI, J.; LACARELLE, B. *Computational oncology — mathematical modelling of drug regimens for precision medicine*. *Nat Rev Clin Oncol* 13, 242–254 (2016).
- BASSANEZI, R. C. *Modelagem matemática: teoria e prática*. São Paulo: Contexto, 2015.
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. 9.ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2010.
- BRADY, R.; Enderling, H. Mathematical Models of Cancer: When to Predict Novel Therapies, and When Not to. *Bull Math Biol* 81, 3722–3731 (2019)
- Brauer, F.; Chavez, C. C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, 2012
- BRASIL. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia*. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_oncologia.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf)>. Acesso em: 10 dez 2022.
- BRASIL. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia*. Ministério da Saúde, Brasília, 2015. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/ddt\\_carcinoma\\_cancerde\\_mama.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/ddt_carcinoma_cancerde_mama.pdf)>. Acesso em: 20 jul. 2022.
- CASAMAXIMO, R. F.; ROMEIRO, N. M. L.; SILVA, P. Z.; SOUZA, I. P.; SILVA, J. T. A.; CIRILO, E. R.; NATTI, P. L. Algorithm for extracting points from images: Irregular contours. In: *XLII Ibero-Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering*, 2021, Rio

de Janeiro. Proceedings of the Ibero-Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering - Panacan 2021. Rio de Janeiro, 2021. v.1. p.1 - 7.

CASAMAXIMO, R. F.; SILVA, P. Z.; ROMEIRO, N. M. L, Contour-extraction. 2022. Disponível em: <https://github.com/RafaelCasamaximo/contour-extraction>.

CAVALHEIRO, J. A.; MENKE, C. H.; BIAZÚS, J.V.; XAVIER, N.L.; RABIN, E.G.; CERICATTO, R.; BITTELBRUNN. A.C. *Tratamento sistêmico adjuvante em câncer de mama*. Vol. 21, pp. 207-216, 2001. <https://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/125892/85524>.

CENTRO DE COMBATE AO CÂNCER. *O Câncer: Mitos e verdades*. São Paulo - SP, 2012. Disponível em: <https://cccancer.net>. Acesso em: 27 fevereiro de 2023.

CHAPLAIN, M. A. J.; 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, pp. 1685-1734, 2005.

CUMINATO, J. A.; MENEGUETE JUNIOR, M. *Discretização de Equações Diferenciais Parciais: Técnicas de Diferenças Finitas*. SBM, 2013.

DE PILLIS, L. G., RADUNSKAYA, A. The dynamics of optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, pp 1221-1244, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00133-X).

DE PILLIS, L.; RADUNSKAIA, A.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Res*. Vol. 65, pp. 7950-7958, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0564>.

DE PILLIS L. G.; GU W.; RADUNSKAYA A.E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *J. Theor. Biol.*, 2006, 238, (4), pp. 841–862.

DU BOIS, D.; DU BOIS, E. F. A Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. *Arch Intern Med (Chic)*, New York, vol. 17, p. 863-871, 1916. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>.

ELADDADI, A.; KIM, P.; MALLET, D. (ed.). *Mathematical models of tumor-immune system dynamics*. New York: Springer, 2014. (Springer Proceedings in Mathematics e Statistics).

ENDERLING, H.; CHAPLAIN, M. A. J. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. *Current Pharmaceutical Design*, v. 20, pg. 4934–4940, 2014.

FEIZABADI M. S.; WITTEN T. M. Modeling the effects of a simple immune system and immunodeficiency on the dynamics of conjointly growing tumor and normal cells, *Int. J. Biol. Sci.*, 2011, 7, (6), p. 700.

FORTUNA, A. O. *Técnicas computacionais para dinâmica dos fluidos: conceitos básicos e aplicações*. São Paulo, SP: Editora da Universidade de São Paulo, 2000.

GATENBY, R. A.; GAWLINSKI, E. T. A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Research*, AACR, v. 56, n. 24, p. 5745–5753, 1996.

GHASEMI, M.; SIVALOGANATHAN, S. A computational study of combination HIFU–chemotherapy as a potential, *Mathematical Biosciences*, Vol 329 (108456), p.1-16, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108456>.

GIL, W. F. F. M.; CARVALHO, T.; MANCERA, P. F. A.; RODRIGUES, D. S. A Mathematical Model on the Immune System Role in Achieving Better Outcomes of Cancer Chemotherapy, *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, vol. 20, n. 2, pp. 343-357, 2019.

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>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

KHALILI, P.; VATANKHAH, R. Derivation of an optimal trajectory and nonlinear adaptive controller design for drug delivery in cancerous tumor chemotherapy, *Computers in Biology and Medicine*, Vol 109, June 2019, pages 195-206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.04.011>.

KOLEV, M.; ZUBIK-KOWAL, B. Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumour cells. *Computational and mathematical methods in medicine*, Hindawi Publishing Corporation. 16 pages, 2011. DOI: 10.1155/2011/452320.

LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER, H. Antiangiogenic therapy in cancer treatment as an optimal control problem. *SIAM Journal on Control and Optimization*, SIAM, v. 46, n. 3, p. 1052–1079, 2007.

LEDZEWICZ, U.; AMINI, B.; SCHÄTTLER, H. Dynamics and control of a mathematical model for metronomic chemotherapy. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 12, n. 6, p. 1257–1275, 2015.

LEE, S. H.; KIM, Y. S.; HAN, W.; RYU, H. S.; CHANG, J. M.; CHO, N.; MOON, W. K. - Tumor growth rate of invasive breast cancers during wait times for surgery assessed by ultrasonography. *Medicine*, v. 95, n. 37, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000004874.

LEONARDI, E. Protocolo do tratamento de câncer de mama- ICTQ - Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade. *ICTQ*, 2019. Disponível em: <https://ictq.com.br/farmacia-hospitalar/947-protocolo-do-tratamento-de-cancer-de-mama>. Acesso em: 10 jul. 2022.

LIU H.-Y; YANG H.-L ; YANG L.-G. Dynamics analysis in a tumor-immune system with chemotherapy\*. *Chinese Physics B*, Chinese Physical Society and IOP Publishing Ltd. 058201 pages, 2021. DOI: 10.1088/1674-1056/abcf49.

LOTKA, A. J. *Elements of Physical Biology*. Williams and Wilkins Company, 1925.

MAGANIN, J. *Simulação de um modelo matemático de crescimento tumoral na mama utilizando método de diferenças finitas*. 2020. Dissertação (Matemática Aplicada e Computacional) - PGMAC/Universidade Estadual de Londrina. Avaliado em: <<http://www.uel.br/pos/pgmac/Dissertacoes/2020\%20Jesika\%20Maganin.pdf>>. Acesso em: out. 2022.

MALTHUS, T. R. *An Essay on the Principle of Population*. J. Johnson, 1795.

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

MATSUMOTO, R. A. E. K.; HSIEH, S. J. K.; CHALA, L. F.; DE MELLO, G. G. N.; DE BARROS, N. Sarcomas of the breast: findings on mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Radiol Bras.*, 51(6):401–406, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016>.

INCA. *Documento de Consenso*. 2004. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer Disponível em:<https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Consensointegra.pdf>. Acesso em 24 fev 23.

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, n. 1, p. 1-15, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/473572>. Acesso em: 07 jul 22.

NETO, M. C.; HAMERSCHLAK, N.; RIBEIRO, A. A. F. GUENDELANN, R. A. K., SANTOS, V.A. dos S. *Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia* 2013. São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013. 516p Protocolos: 1- Doença. 2- Tratamento. 3- Medicamento. 4- Terapêutica Medicamentos. 1- Medicamento. 2- Indicações. 3-Posologia. 4- Terapêutica. Disponível em: <[https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medical/guias-e-protocolos/Documents/Guia\\_Oncologia\\_Einstein\\_2013.pdf](https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medical/guias-e-protocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf)>.

PENG, L.; XIJUN, L. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy. *Chaos, Solitons and Fractals*, v. 98, pg. 7–13, 2017.

PINHO, S. T. R.; RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. A mathematical model of chemotherapy response to tumour growth. *Canadian applied mathematics quarterly*, v. 19, n. 4, p. 118–133, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/140336>>. Acesso em: 08 set. 2022.

PINHO, S.; BACELAR, F; ANDRADE, R.; FREEDMAN, H. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, v. 14, pg. 815–828, 2013.

RODRIGUES D. S, PINHO S. T. R; MANCERA P.F.A. Um modelo matemático em quimioterapia, *TEMA: Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, São Carlos, vol. 13, n. 1, pp. 01–12, 2012.

ROMA, A. M.; NOS, R. M. *Tratamento Numérico de Equações Diferenciais*. USP, 2012.

ROMEIRO, N. M. L., PANIS, C., SANTOS, M.C.T., REACH, D., NATTI, PAULO L., CIRILO, E. R. Covariate clustering: Women with breast cancer in southwestern Paraná, Brazil. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, v.35, 2022. DOI: 10.1016/j.senol.2021.12.005.

Brauer, F. e Castillo-Chavez, C. (2012). *Modelos Matemáticos em Biologia Populacional e Epidemiologia*, v.2, 2012. Springer, Berlin. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1686-9>

SHOCHAT, E.; HART, D. ; AGUR, Z. Using computer simulations for evaluating the efficacy of breast câncer chemotherapy protocols, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, Vol. 9 (4), p. 599-615, 1999.

SMITH , G. D. (ed.) *Numerical Solution of Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*, 1985. (Oxford Applied Mathematics and Computing Science Series)

SUBHAN, F; AZIZ, M. A.; SHAH, J. A.; KADIR, K. A.; QURESHI, I. M. Tumor Treatment Protocol by Using Genetic Algorithm Based Bernstein Polynomials and Sliding Mode Controller, *IEEE Access*, Vol 9, p. 152503 - 152513 2021. DOI: 10.1109/ACCESS.2021.3126491.

TUASAÚDE. O que é câncer, como surge e diagnóstico, 2018. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/como-surge-o-cancer/>>. Acesso em: 26 jan. 2023.

VEERESHA, P.; PRAKASHA, D. G.; BASKONUS, H. M New numerical surfaces to the mathematical model of cancer chemotherapy effect in Caputo fractional derivatives. *Chaos*, Vol. 29, 013119, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.5074099>.

VERHULST, P. F. *Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population*. Mem. Acad. Royale Belg., v. 18, pg. 14–54, 1845.

VOLTERRA, V. *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*. *Accademia Nazionale dei Lincei*, v. 2, pg. 31-113, 1926.