



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA
GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA

Aplicabilidade do modelo Matemático de Gatenby no combate ao Câncer

Clarohana Grigorio Barbosa Soares

Teresina - 2023

Clarohana Grigorio Barbosa Soares

Aplicabilidade do modelo Matemático de Gatenby no combate ao Câncer

Trabalho de conclusão de curso à Coordenação do Programa de Graduação em Matemática, da Universidade Estadual do Piauí, como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciado em Matemática.

Orientador: Pitágoras Pinheiro de Carvalho

Teresina - 2023

Dedico este trabalho à todas as famílias que perderam seus entes para o câncer e à todas as pessoas que lutaram bravamente contra esta doença. Em especial, ofereço em memória à minha prima Nairanne, minha tia-vó Edna e meio tio Adelino que hoje se encontram nos braços do Pai. Também homenageio ao meu pai, Pedro e minha tia Marielda, que ensinam que com esperança e fé em Deus, qualquer cura é possível.

*“Você não pode escolher o que vai ouvir
das pessoas, mas pode escolher o quanto
vai se importar.”*

Autor desconhecido

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças e discernimento para a realização desse curso e desenvolvimento desse trabalho. Às minhas bases, Marilene Barbosa Soares e Pedro Grigorio Filho por todo suporte na educação durante toda a minha vida. À minha irmã, que acabou me influenciando na escolha da UESPI. À minha avó materna, Maria Marlene Barbosa Soares, minha segunda mãe, por toda calma, compreensão, apoio e ajuda na minha educação. À minha avó paterna Dalcina, que mesmo longe se faz presente em minhas orações. Ao meu namorado Iury que sempre me apoiou e não me deixou desistir. Aos meus animais que são meu porto seguro, principalmente a Lindinha que passou longas madrugadas me acompanhando nos estudos. Às minhas madrinhas, Clara Skeff e Doralice por todo amor e zelo. Aos meus amigos do Diocesano e da Risonha que apoiaram todas as minhas escolhas e foram meu refúgio nos momentos de fraqueza. Ao meu querido orientador Prof. Dr. Pitágoras Pinheiro de Carvalho que abraçou o meu projeto e minhas ideias, sempre exigindo o melhor. Aos colegas de curso, em especial à Daniele, Isaac e Roseli, que por muitas vezes dedicaram seus tempos para me ajudar nas matérias e me fazer não abdicar da formação. A Profa. Dra. Cristina Sacilotto da Universidade Estadual de Campinas, que me auxiliou no melhor caminho para a realização desse trabalho, me enviando materiais e tirando dúvidas. À banca examinadora que contribuiu para a finalização da pesquisa. E por fim, a mim mesma, por ter forças para lutar e superar todas as barreiras impostas por um curso dominado por homens.

Resumo

O câncer é hoje considerado um dos maiores problemas de saúde pública e ainda cheio de incógnitas. O uso de modelos matemáticos e computacionais utilizando EDO para o crescimento tumoral contribui para auxiliar tanto no funcionamento do crescimento de tumores, quanto para o desenvolvimento de novas terapias a fim de contribuir para a visualização de um tratamento mais eficaz e precoce, aumentando as chances de sobrevida. O objetivo deste trabalho é mostrar a importância da interdisciplinaridade biomatemática voltada a modelos de equações diferenciais ordinárias no tratamento do câncer. Apesar de dois campos aparentemente distintos, é notado uma ampla interseção para estudos de problemas biológicos. Esse trabalho possui uma breve descrição das propriedades que advêm o câncer como o crescimento celular, os tipos e as classificações, já que para tratar de modelos precisamos primeiramente identificar os mecanismos que controlam o crescimento do câncer e como eles interagem. Este trabalho apresenta um estudo detalhado de modelos matemático já existentes, baseado em equações diferenciais ordinárias.

Palavras-chaves: Biomatemática. Câncer. Equações diferenciais ordinárias. Modelos matemáticos. Tumores.

Abstract

The use of mathematical and computational models using ODE for tumor growth contributes to both the functioning of tumor growth and the development of new therapies in order to contribute to the visualization of a more effective and early treatment, increasing the chances of survival. The objective of this work is to show the importance of biomathematical interdisciplinarity focused on ordinary differential equation models in the treatment of cancer. Despite two apparently distinct fields, a wide intersection for studies of biological problems is noticed. mechanisms that control cancer growth and how they interact. This work presents a detailed study of existing mathematical models, based on ordinary differential equations.

Keywords: Biomathematics. Cancer. Ordinary differential equations. Mathematical models. Tumors.

Lista de Figuras

1.1	Os três estágios de formação do tumor. Fonte: (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).	7
1.2	A evolução dos tumores. Fonte: (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020)(Adaptado).	7
1.3	Diferença entre tumor maligno e tumor benigno. Fonte: (CRUZ, 2021).	8
1.4	Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. Em mulheres, Brasil, 2022. Fonte: (INCA, 2022)(Adaptado).	8
1.5	Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. Em homens, Brasil, 2022. Fonte: (INCA, 2022)(Adaptado).	9
1.6	Estimativas de 2020 a 2022 para o Brasil. Fonte: (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020) (Adaptado).	9
3.1	Gráficos dos perfis iniciais para os experimentos numéricos. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).	33
3.2	Diferentes configurações da solução numérica: comparação entre evolução heterogênea (A) e existência do espaço lacuna intersticial dentro da evolução homogênea (D). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).	34
3.3	Análise qualitativa da inclinação e espacial das frentes tumorais invasão em função da taxa de crescimento adimensional (para $d = 3$). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).	35
3.4	Simulação numérica da formação do GAP intersticial espacial desde a evolução heterogênea (b) até a invasão homogênea (d). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).	36
3.5	Configuração inicial. Fonte:(MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)	38
3.6	Segundo tempo intermediário. Fonte:(MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)	38
3.7	Configuração final. Fonte:(MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)	38

3.8	Evolução da densidade de células tumorais do perfil inicial (a) para um estágio intermediário $T = 4$ (B). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019) .	39
3.9	Avaliação das densidades de células saudáveis e tumorais no tempo final $T = 7$. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)	39
3.10	Meias esferas decorrentes do seccionamento de domínio e providas de dados numéricos em toda a superfície esférica externa. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).	40
3.11	Na figura (a) temos o perfil de densidade de células tumorais tridimensionais localizado dentro da meia bola fornecido com dados de densidade de células saudáveis reproduzidos em toda a superfície esférica e na (b) Detecção da lacuna intersticial espacial tridimensional por meio da técnica da transparência. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).	41

Lista de Tabelas

3.1	Valores numéricos para os parâmetros de simulação em (MCGILLEN et al., 2014).	32
3.2	Valores numéricos para os parâmetros de simulação em (FASANO; HER-RERO; RODRIGO, 2009).	36
3.3	Comparação entre formulações analíticas de velocidade de onda (MCGILLEN et al., 2014) e as estimativas numéricas emitidas.	37

Sumário

Resumo	iv
Abstract	v
1 Considerações iniciais sobre o câncer	5
2 Equações Diferenciais Ordinárias	14
2.0.1 Classificação de uma equação diferencial	14
2.0.2 Soluções de Equações Diferenciais Ordinárias	15
2.0.3 EDOs de Variáveis Separáveis	16
2.0.4 Equações Exatas	17
2.0.5 Teorema de Existência e Unicidade de solução de um PVI	17
2.0.6 Fatores Integrantes	18
2.0.7 Equações não lineares de primeira ordem redutíveis a lineares	19
2.0.8 Equações Lineares de Segunda Ordem	20
2.0.9 Teorema de Existência e Unicidade de solução	20
2.0.10 Equações Lineares de 2 ^a ordem com coeficientes constantes	20
2.0.11 Solução da equação homogênea associada	21
2.0.12 Método dos Coeficientes a Determinar	22
2.0.13 Método da Variação dos Parâmetros (Lagrange)	23
3 Conceitos de Modelagem Matemática para o Câncer	27
3.0.1 Modelo de competição de Gatenby	27

Introdução

Esse trabalho possui com tema a aplicabilidade de Equações Diferenciais Ordinárias (EDO) para o tratamento do Câncer. Apesar do avanço da Medicina ao longo dos anos, as neoplasias ainda são um desafio quando se referem à precocidade no diagnóstico e à adesão aos tratamentos. É aí que entra a Matemática, capaz de encontrar resultados e soluções por meio de fórmulas que levam a tratamentos mais certos. Os modelos atuais para o crescimento de tumor são oriundos, principalmente, de ajustes de curvas, simulações em computadores ou de equações diferenciais baseadas em conceitos biológicos.

Quando há discordância entre teoria e experimento(s), então as hipóteses podem ser alteradas e o modelo reformulado. Assim, a modelagem matemática constitui-se por ser um processo cíclico, no qual um bom modelo é aquele que, através da descrição matemática do fenômeno, possibilita a tomada de decisão adequada. De fato, muitos problemas de ordem prática podem ser melhor entendidos via modelos matemáticos. Curiosamente, tal problematização vem impulsionando avanços na própria matemática (RODRIGUES, 2011).

Na contemporaneidade, diversos pesquisadores utilizam a modelagem matemática para investigar a Oncologia, a exemplo de: Rick Fisher, da Murray State University, que estuda os modelos de controle ótimo nas dosagens dos fármacos; Carl Panetta, do Saint Jude Children's Research Hospital, que usa equações diferenciais ordinárias para prever como se comporta o indivíduo submetido a certo cronograma de dosagens; e Mark Chaplain, da University of Dundee, que estuda todo o processo de tumores sólidos, sendo 19, da angiogênese até a metástase.(SOUZA, 2015)

Outras pesquisas envolvendo a matemática e o câncer foram desenvolvidas visando projetar estratégias de controle e erradicar células cancerígenas sem prejudicar as saudáveis. É o caso do modelo matemático (STEPANOVA, 1979), que sugere uma solução

matemática para expressar as interações entre o tumor e o sistema imunológico. Este modelo, apesar de sua simplicidade, desempenhou um papel importante ao assemelhar interações entre o tumor e o sistema imunológico.

Também temos a pesquisa desenvolvida por (AHMADI et al., 2020), que, utilizando duas EDOs, projetaram um controlador fuzzy Takagi-Sugeno positivo para reduzir o volume das células do sistema imunológico. Desse modo, a massa tumoral e as doses e os efeitos colaterais das terapias seriam reduzidos, mantendo o volume das células do sistema imunológico a um nível ideal. As simulações numéricas indicaram falha no tratamento exclusivo com imunoterapia, porém com a infusão apenas da quimioterapia, o tumor foi controlado.

No entanto, embora muitos tipos de modelos matemáticos de sistema imunológico tenham sido construídos, poucos consideraram combinar o modelo de perigo proposto por Polly Matzinger. Esse modelo sugere que o sistema imunológico está mais interessado no dano do que na estranheza, acionado por sinais de alarme de tecidos lesados, e não pelo reconhecimento. (LI; XU, 2015) descreveram um sistema com seis EDOs, que revelou que o sucesso do tratamento depende da condição inicial do tumor, do estado do sistema imunológico e da intensidade das terapias utilizadas.

No que lhe concerne, o modelo matemático formulado por (WEI, 2018) modelou a imunoterapia por um parâmetro em um sistema com cinco EDOs. Ele considerou o tempo que as células T levam para procurar ou reconhecer as células tumorais, através da resposta do funcional Beddington-DeAngelis. Além disso, avaliou o tumor em fase inicial para estudar se um paciente poderia conviver com um tumor nestas condições sem ser afetado. Considerando as simulações numéricas, a imunoterapia se mostrou ineficaz. Em contrapartida, a quimioterapia concerniu o sistema imunológico, fazendo com que o tumor evoluísse. Como resultado, as células tumorais foram erradicadas utilizando uma dosagem menor do medicamento.

Quando se fala em regressões clínicas, o estudo de (ROBERTSON-TESSI et al., 2015) se destaca. Ele sustentou a ideia de que os efeitos imunológicos desempenham um importante papel na maioria dos pacientes. Para compreender tal interação entre tumor e sistema imunológico, o autor usou um sistema com 13 EDOs, divididos entre células tumorais, células do sistema imune e três tipos de moléculas que partia de parâmetros. Para as simulações numéricas, foi usada uma técnica de estimação de parâmetros, e os

resultados revelaram que a terapia adotiva com células T é a mais promissora neste modelo quando combinada com a quimioterapia.

Ao seu turno, (WANG et al., 2020) realizaram seu estudo por meio de 15 EDOs. O modelo considerou os tratamentos em diferentes níveis teciduais, descrevendo o efeito da quimioterapia e imunoterapia no tratamento de um câncer colorretal metastático hepático. Foram analisados dados experimentais a partir de um algoritmo genético e da teoria de estabilidade local. A análise concluiu que 10 dos 48 parâmetros influenciaram significativamente no tamanho do tumor.

Diferente dos trabalhos anteriores, (ROCHA; COSTA; FERNANDES, 2018) utilizaram um modelo com cinco EDOs, e além da quimioterapia e imunoterapia, acrescentaram também radioterapia. Antes de realizar as simulações com os tratamentos analisaram os pontos de equilíbrio sem os tratamentos. Os autores também propuseram um problema de controle ótimo, visando minimizar o número de células tumorais e a dose de ambos os tratamentos. As simulações indicaram que o melhor resultado para erradicar o tumor se deu com a combinação entre os três tratamentos.

Pontuadas essas questões, o propósito desse estudo é investigar a importância da Matemática para o tratamento do câncer na atualidade. Como hipótese, acredita-se que ela possa fornecer modelos que calculem estatisticamente os melhores tratamentos dentre todos os possíveis, aumentando as chances de sobrevivência do paciente. Para comprovar tal hipótese, serão examinados três objetivos específicos: i) discorrer sobre os tipos de câncer existentes, como funciona a divisão celular e de que modo a alimentação pode interferir no desenvolvimento da doença, a fim de compreender seu surgimento e evolução; ii) conceituar e classificar as Equações Diferenciais Ordinárias de 1ª e 2ª Ordem; e iii) demonstrar o modelo matemático de Gatenby, com o propósito de apreender seus mecanismos de controle de divisão de células e de que forma os mecanismos utilizados ajudam na detecção precoce da doença.

Portanto, a Matemática surge como avanço científico, uma vez que determinados modelos podem fornecer à Medicina a viabilidade de tomada de decisões mais precisas para o tratamento da doença. Inclusive, tal viabilidade foi o que motivou esse estudo, haja vista que a autora presenciou as respostas de certos membros familiares a intervenções cirúrgicas e quimioterápicas pouco eficazes referentes aos cânceres de intestino, útero e próstata. Talvez, se os centros médicos onde ocorreram os tratamentos tivessem considerado o uso

dos modelos matemáticos analisados aqui, haveria uma maior chance de cura para os familiares. Assim, julga-se que o campo de conhecimento da Matemática possa fornecer não apenas produções científicas de relevância como uma maior qualidade de vida para o ser humano.

Para o desenvolvimento desse trabalho, realizaremos pesquisa bibliográfica e revisão de literatura. Ambos os métodos nos proporcionarão "[...] os meios técnicos para garantir a objetividade e a precisão no estudo dos fatos [...]" (GIL, 1999, p.33)¹. No caso da pesquisa bibliográfica, analisaremos as publicações existentes sobre o tema selecionado, a exemplo de artigos científicos, livros, monografias, dissertações, teses, entre outros. Em consonância com Abelardo Manzo (1971, p.32) e Alfonso Trujillo Ferrari (1974, p. 230), a bibliografia pertinente "oferece meios para definir, resolver, não somente problemas já conhecidos, como também explorar novas áreas onde os problemas não se cristalizaram suficientemente" e tem por objetivo permitir ao cientista a "manipulação de suas informações".

Depois, desenvolveremos a revisão de literatura, pois é através dela que contextualizaremos nosso tema, situando-o na área da Matemática. Nesse sentido, selecionaremos os autores pertinentes a fim de fundamentarmos a pesquisa, apresentando os conhecimentos já produzidos, isto é, os procedimentos, os resultados, as discussões e as conclusões relevantes para nosso estudo.

Por último, é necessário abordar a organização do texto desse Trabalho de Conclusão de Curso, o qual se distribui em quatro capítulos, além desta introdução. No primeiro capítulo, denominado Considerações iniciais sobre o câncer, serão discutidas algumas questões para se entender a doença, por exemplo, sendo, quais os tipos existentes, quais as formas de tratamento e a influência da alimentação sobre ela. No segundo, intitulado Equações Diferenciais Ordinárias de 1ª Ordem, serão abordadas tais equações, suas classificações e as soluções. No terceiro, Equações Diferenciais Ordinárias de 2ª Ordem, serão debatidas essas últimas junto às suas classificações e as soluções. No quarto capítulo, Conceitos de Modelagem Matemática para o câncer, trataremos sobre as linhas do Modelo de competição de Gatenby. Por fim, nas Considerações finais, os argumentos apresentados na pesquisa serão sintetizados à luz das hipóteses e dos objetivos propostos.

Capítulo 1

Considerações iniciais sobre o câncer

A partir da segunda metade do século XX, intensificaram-se as preocupações com o câncer na sociedade brasileira. Tal processo o transformou em uma presença marcante na vida cotidiana e em uma vigorosa preocupação social. Recentemente, seu progressivo impacto epidemiológico e a necessidade de maior cobertura das ações, visando ao seu controle, principalmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), colocam a doença no centro das discussões sobre medicina e saúde pública no Brasil. Nesse contexto, é importante analisar a historicidade dessas preocupações sociais e seus aspectos menos evidentes. (ARAÚJO; TEIXEIRA, 2017).

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) publicou recentemente um relatório com a estimativa de incidência e mortalidade por Câncer a nível global, e as projeções para 2040. Os dados publicados de expectativa para 2020 registraram uma incidência de aproximadamente 19 milhões de casos de câncer em todo mundo, com 10 milhões de mortes. Mais de 60% dos casos se concentram nos 10 tipos mais frequentes, responsáveis também por 70% das mortes. Logo, pondera-se ser de extrema importância examinar uma doença que, cada vez mais, tem acometido pessoas, pois é preciso propor formas de tratamento mais eficientes que curem a doença ou prolonguem a vida do paciente de forma considerável. (ARRAES, 2021)

Existem evidências de que o câncer é uma doença que existe há milhares de anos. Fósseis de dinossauros que viveram há 60 milhões de anos exibem lesões compatíveis com o diagnóstico da doença. Em todas as partes do mundo, foram encontrados desenhos e escritos primitivos que fornecem descrições de vários tipos de cânceres. A presença de câncer ósseo e de bexiga urinária foi detectada em múmias egípcias. As obras de Hipócrates

tes apresentavam descrições e recomendações de procedimentos terapêuticos de maneira a demonstrar que os médicos da antiguidade estavam cientes sobre as suas características progressivas. (BRYAN, 1999).

Atualmente, ele é tido como o crescimento desordenado de células que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos causando suas mortes. O desenvolvimento de um tumor começa com a mutação na estrutura genética (DNA) das células, a transformando em certos genes-chave. As células carregam em si instruções de como devem crescer e se dividir, mas no momento em que se dividem podem escapar dos mecanismos do corpo, levando a uma proliferação inadequada e criando um grupo tumoral. Assim, para ocorrer um maior desenvolvimento, o tumor inicia a angiogênese, isto é, o recrutamento de vasos sanguíneos para uma rede vascular. Em seguida, as células entram no sistema circulatório, com início a metástase, fase na qual os tecidos invadidos vão perdendo suas funções. Essa formação de tumores malignos ocorre em várias etapas, podendo levar anos, por se tratar de um processo lento. A partir daí surge o maior problema: a descoberta tardia da doença. (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

O início, a promoção e a progressão do tumor dependem dos efeitos cumulativos de diferentes agentes cancerígenos. No entanto, devem ser consideradas também as características individuais da pessoa, que podem facilitar ou dificultar a instalação do dano celular.

Em geral, o processo de formação do tumor é composto por três estágios. O primeiro é a iniciação, no qual os genes sofrem a ação dos agentes cancerígenos e provocam mutações em genes específicos, alterando-os geneticamente. O segundo é a promoção, momento em que os agentes oncopromotores atuam sobre as células já iniciadas no processo da oncogênese, estimulando novas alterações em seu material genético. E o último é a progressão, fase que corresponde à multiplicação descontrolada e irreversível. É aí que aparecem as primeiras manifestações clínicas. (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

CARCINOGENESE

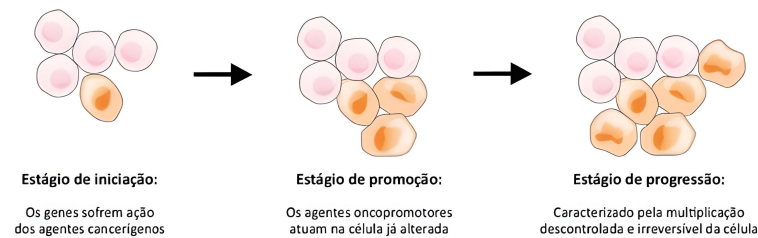


Figura 1.1: Os três estágios de formação do tumor. Fonte: (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

Contudo, é importante pontuar que a presença dos agentes cancerígenos não pode ser responsabilizada totalmente pelo desenvolvimento dos tumores. Para a evolução do tumor maligno deve-se analisar a velocidade do crescimento tumoral, o órgão em que o tumor está localizado, fatores ambientais e genéticos. (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020). A partir dessas características, há a identificação das três fases subsequentes:



Figura 1.2: A evolução dos tumores. Fonte: (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020)(Adaptado).

A principal diferença entre um tumor maligno e um benigno é que no primeiro há um crescimento acelerado das células, e elas infiltram tecidos vizinhos e sofrem metástase. Em contrapartida, no segundo ocorre o crescimento lento e organizado, com limites bem definidos, não existindo a possibilidade das células se expandirem para tecidos vizinhos. (CRUZ, 2021).

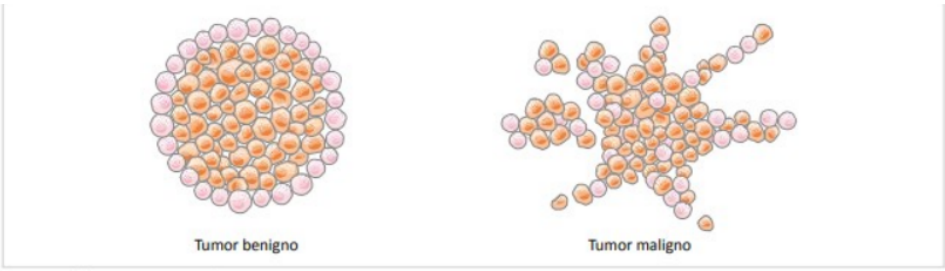


Figura 1.3: Diferença entre tumor maligno e tumor benigno. Fonte: (CRUZ, 2021).

Atualmente, em uma escala global, os tipos de câncer mais frequentes nos homens são os de pulmão, próstata, estômago, cólon, reto e fígado. No que lhe concerne, nas mulheres, são o de mama, pulmão, colo do útero, cólon e reto (BRAY et al., 2018).

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	73.610	30,1
Colón e Reto	23.660	9,7
Colo do útero	17.010	7,0
Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0
Glândula Tireoide	14.160	5,4
Estômago	8.140	3,3
Corpo do útero	7.840	3,2
Ovário	7.310	3,0
Pâncreas	5.690	2,3
Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	244.160	100,0

Figura 1.4: Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. Em mulheres, Brasil, 2022. Fonte: (INCA, 2022)(Adaptado).

Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	71.730	30,0
Colon e Reto	21.970	9,2
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5
Estômago	13.340	5,6
Cavidade Oral	10.900	4,6
Esôfago	8.200	3,4
Bexiga	7.870	3,3
Laringe	6.570	2,7
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7
Fígado	6.390	2,7
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	100,0
Todas as Neoplasias	341.350	

Figura 1.5: Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. Em homens, Brasil, 2022. Fonte: (INCA, 2022)(Adaptado).

Para o Brasil, as estimativas para os anos 2020 a 2022 aumentaram consideravelmente, apontando que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). Esse será o mais incidente (177 mil), seguido pelos de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

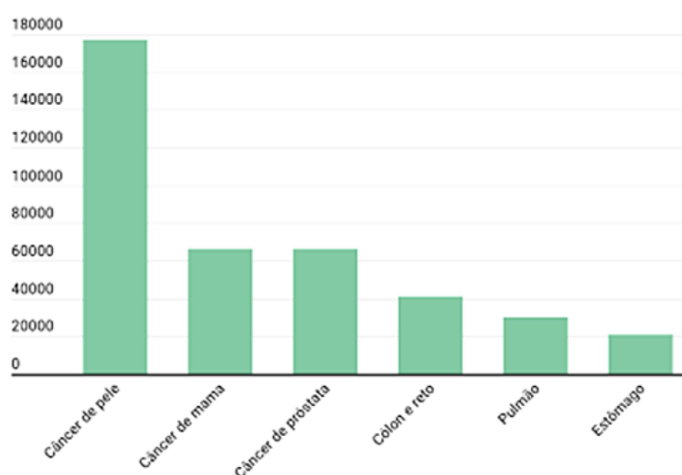


Figura 1.6: Estimativas de 2020 a 2022 para o Brasil. Fonte: (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020) (Adaptado).

Segundo (PRADO, 2014), a alimentação, variada e sem ingestão excessiva de alimentos, pode contribuir para uma saúde equilibrada. O único tumor que apresenta relação positiva e direta com a ingestão de gordura é o câncer de próstata. A ingestão frequente de carne vermelha, incluindo carne bovina, carne de porco, vitela e cordeiro, está comprovadamente associada com risco aumentado de câncer de cólon e reto em homens e mulheres. Carnes processadas, como linguiças, salsichas, bacon, etc., também aumentam o risco de câncer. Pessoas que consomem abundantemente carne vermelha e baixa quantidade de carnes brancas, apresentam até 50% mais chance de desenvolver câncer.

Além disso, a autora afirma que o uso indiscriminado pelos agricultores de produtos químicos provoca alteração nos alimentos e por efeito cumulativo causam diversos tipos de cânceres, principalmente os relacionados com o sistema digestivo.

Quanto às opções de tratamento, apenas o tipo, o estágio e a localização do câncer é que definirão o mais adequado, nos quais, existem quatro principais formas de tratamento: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Segundo (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020), elas podem ser usadas em conjunto, variando apenas quanto à suscetibilidade dos tumores a cada uma das modalidades terapêuticas e à melhor sequência de sua administração. A cirurgia é o principal tratamento utilizado para vários tipos de câncer e pode ser curativo quando a doença é diagnosticada em estágio inicial.

Por sua vez, a quimioterapia, administrada por via venosa, utiliza medicamentos anticancerígenos para destruir as células tumorais. O problema é que, para tanto, ela atinge também as células saudáveis do organismo. É indicada para os seguintes casos:

- Quimioterapia prévia: indicada para a redução de tumores locais e regionalmente avançados que, no momento, são irremediáveis ou não. [...] (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).
- Quimioterapia profilática: indicada após o tratamento cirúrgico curativo, quando o paciente não apresenta nenhuma evidência de neoplasia maligna detectável por exame físico e exames complementares. (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).
- Quimioterapia curativa: tem a finalidade de curar pacientes com neoplasias malignas. [...] (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).
- Quimioterapia para controle temporário: indicada para o tratamento de tumores sólidos, avançados ou recidivados, ou neoplasias hematopoéticas de evolução crô-

nica. Permite longa sobrevida (meses ou anos), mas sem possibilidade de cura. [...](THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

- Quimioterapia paliativa: indicada para a palição de sinais e sintomas que comprometem a capacidade funcional do paciente, mas não repercute, obrigatoriamente, na sua sobrevida. [...] (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

Ao seu turno, a radioterapia emprega radiações ionizantes para destruir o crescimento das células anormais. Embora as células não atingidas sejam danificadas pelo tratamento, geralmente elas podem se reparar, o que não acontece com as células cancerígenas. Tal tratamento pode ser utilizado como:

- Radioterapia curativa: [...] visa à cura do paciente.(THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).
- Radioterapia pré-operatória: procedimento [...] para reduzir o tumor e facilitar o procedimento operatório.(THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).
- Radioterapia pós-operatória: [...] finalidade de esterilizar possíveis focos microscópicos do tumor.(THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).
- Radioterapia paliativa: objetiva o tratamento local do tumor primário ou de metástase(s), sem influenciar a taxa da sobrevida global do paciente. [...] (THULER; SANT'ANA; REZENDE, 2020).

Além disso, (ZIGLER; SHIR; LEVITZKI, 2013) cita a imunoterapia como a descoberta de antígenos tumorais e a melhor compreensão da interação entre o sistema imunológico, o tumor e o seu microambiente levaram ao desenvolvimento de terapias imunológicas, sendo a imunoterapia uma estratégia terapêutica no tratamento tumores.

O interesse na imunoterapia para a terapêutica do câncer parte da sua alta especificidade por células tumorais e limitada toxicidade para as células normais, ao contrário das terapias convencionais contra o câncer, as quais provocam efeitos graves nas células normais em divisão e muitas vezes não são eficientes devido à resistência das células cancerosas aos agentes farmacológicos utilizados (CHEN; JAFFEE; EMENS, 2013).

Desta maneira, entende-se que a imunoterapia para o câncer visa estimular a imunidade antitumoral, na qual esse estímulo pode ocorrer de forma ativa em que ocorre a

potencialização da fraca resposta imunológica aos tumores, ou passiva quando acontece o fornecimento passivo de efetores imunológicos. Apesar disso, é cabível ressaltar que a imunoterapia ativa subdivide-se em duas classes: específica e inespecífica. A primeira abrange as vacinas terapêuticas e profiláticas, enquanto a segunda inclui componentes inespecíficos do sistema imunológico, como as citocinas e coestimuladores (ABBAS, 2015).

Por outro lado, a imunoterapia passiva refere-se a métodos em que efetores imunológicos tais como anticorpos ou linfócitos quando administrados em pacientes com câncer mostram uma rápida resposta. No entanto, não manifestam uma significativa importância na ativação do sistema imune do paciente e não é duradoura (ABBAS, 2012).

Embora hoje existam novas tecnologias e os tratamentos tenham avançado, muitas questões sobre o câncer ainda permanecem sem resposta, fazendo a doença acometer mais e mais pessoas com o passar dos anos. Porém, a Biomatemática, talvez, possa elaborar modelos matemáticos que resolvam essas limitações. Apesar de a Matemática ser uma ciência exata e a Biologia uma ciência que estuda componentes complexos, ambas, juntas, possibilitam a formulação de novos conceitos e teorias, o que, consequentemente, aumenta as chances de sobrevivência do paciente. Um exemplo são os algoritmos genéticos. Eles se inspiram nos processos biológicos de seleção, mutação, recombinação, máximos e mínimos de funções de muitas variáveis, como as redes neurais, que permitem imitar o funcionamento das redes de neurônios. (RIOS, 2021).

Em 2014, no evento *Mathematical Models and Methods for Living Systems* na Itália, foi abordada a diversidade de modelos matemático-computacional de câncer para se compreender os mecanismos usados em células, a auto-organização e o desenvolvimento de tecidos. (CIARLETTA et al., 2016).

Portanto, acredita-se que a aplicação de modelos matemáticos no estudo da dinâmica tumoral pode auxiliar na elaboração e no aperfeiçoamento de novos métodos de tratamento do câncer, incluindo controle de crescimento, ou melhor, distribuição de fármacos como provado matematicamente em (FERNÁNDEZ-CARA; LÍMACO; PROUVÉE, 2018). É por isso que, durante décadas, os estudiosos têm concentrado esforços no intuito de encontrar um modelo de fácil interpretação e que simule, através da matemática computacional e métodos numéricos e teóricos, a realidade que se apresenta com relação ao câncer.

Em teoria, a Matemática não parte somente de pesquisas médicas, ela propõe

novos experimentos sem passar por seres vivos, ou seja, via métodos não invasivos. Tal condução já é feita em várias áreas com equipamentos tecnológicos, a exemplo do uso de imagens 3D no tratamento de tumores.

Capítulo 2

Equações Diferenciais Ordinárias

Este capítulo destina-se a indicar alguns conceitos básicos de equações diferenciais ordinárias. Nosso objetivo é determinar se a solução existe, e indicar métodos para encontrá-la. Além disso, descreveremos aplicações simples, mas não menos importante de equação diferencial ordinária.

Definição 1. *Uma equação diferencial ordinária de ordem n é uma equação da forma*

$$F(x, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0,$$

que exprime uma relação entre x , uma função não especificada $y(x)$, e suas derivadas y', y'', \dots até ordem n (KAPLAN, 1972) .

É importante salientar que esse trabalho irá tratar somente de equações diferenciais ordinárias.

Exemplo 1.

$$y' = \cos x \rightarrow \text{Primeira ordem}$$

$$y'' + 4 = 0 \rightarrow \text{Segunda Ordem}$$

$$x^2 + y''' + 2e^x y'' = (x^2 + 2)y^6; \rightarrow \text{Terceira ordem}$$

2.0.1 Classificação de uma equação diferencial

As equações diferenciais são classificadas de acordo com tipo, linearidade(linear ou não linear) e ordem(dada o número de derivadas).

Definição 2. *Quanto ao tipo, uma equação diferencial pode ser parcial(parabólica, hiperbólica e elíptica) ou ordinária. Uma equação diferencial é chamada equação diferencial ordinária ou (EDO) de primeira ordem, quando envolve apenas a primeira derivada de uma função f. Se derivadas parciais de uma função de duas ou mais variáveis aparecem na equação, ela é uma equação diferencial parcial.*

Se a função $q(x) \equiv 0$, dizemos ser uma edo de primeira ordem linear homogênea, caso contrário, linear não-homogênea.

2.0.2 Soluções de Equações Diferenciais Ordinárias

A solução de uma equação diferencial de ordem n é, essencialmente, a determinação de uma relação entre as variáveis, envolvendo n constantes arbitrárias independentes, que, com as derivadas dela obtida, satisfaz à equação diferencial.

Definição 3. *Uma solução para uma equação diferencial é uma função que satisfaz a identidade*

$$A(x)dx + B(y)dy = 0$$

onde,

$$\int A(x)dx + \int B(y)dy = c$$

sendo c uma constante arbitrária.

Exemplo 2. *Considere a equação diferencial de primeira ordem a seguir e encontre a solução geral.*

$$\frac{dy}{dx} = \frac{e^{-2y}}{x^2 + 4}$$

Solução:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{e^{-2y}} &= \frac{dx}{x^2 + 4} \\ \Rightarrow \int \frac{dy}{e^{-2y}} &= \int \frac{dx}{x^2 + 4} \\ \Rightarrow \int e^{2y} dy &= \int \frac{dx}{x^2 + 4} \\ \Rightarrow \frac{e^{2y}}{2} &= \frac{1}{2} \arctan \frac{x}{2} + c \end{aligned}$$

Logo, é a nossa solução geral.

Definição 4. Uma solução (específica) de uma equação diferencial ordinária de ordem n em um intervalo A e uma função $x(t)$ definida no intervalo A tal que suas derivadas de ordem até n são determinadas no intervalo A e satisfazem essa equação. A solução de uma equação diferencial também é conhecida como a curva integral da equação.

Exemplo 3. Considere a equação $ax'' + bx' + cx = 0$, com $a, b, c \in \mathbb{R}, a \neq 0$ tais que $b^2 - 4ac = 0$. Mostre que $x(y) = e^{\frac{-b}{2a}y}$.

Solução:

$$\text{Seja } x'(y) = -\frac{b}{2a}e^{\frac{-b}{2a}t}, \quad x''(y) = \frac{b^2}{4a^2}e^{\frac{-b}{2a}y}$$

Temos que substituindo $x(y), x(y)', x(y)''$ no primeiro membro obteremos:

$$\begin{aligned} ax'' + bx' + cx &= a \frac{b^2}{4a^2} e^{\frac{-b}{2a}t} + b \left(-\frac{b}{2a} e^{\frac{-b}{2a}t} \right) + c e^{\frac{-b}{2a}t} \\ &\Rightarrow \left(\frac{b^2}{2a} - \frac{b^2}{2a} + c e^{\frac{-b}{2a}t} \right) \\ &\Rightarrow \frac{-b^2 + 4ac}{4a} e^{\frac{-b}{2a}t} = 0 \end{aligned}$$

como, por hipótese, temos que

$$x(y) = e^{\frac{-b}{2a}t},$$

assim, teremos a solução particular da nossa equação.

2.0.3 EDOs de Variáveis Separáveis

Consideraremos agora equações diferenciais do tipo:

$$a(x)p(y)dx + b(x)q(y)dy = 0$$

onde $a(x)$; $b(x)$; $p(y)$ e $q(y)$ são funções contínuas. As variáveis x e y que aparecem nos coeficientes da EDO podem ser separadas e isso motivou o nome de EDO separável para essa classe de equações diferenciais. Multiplicando a EDO pelo fator integrante $I(x; y) = \frac{1}{b(x)p(y)}$; ela se reduz à forma:

$$\frac{a(x)}{b(x)}dx + \frac{q(y)}{p(y)}dy = 0.$$

Na forma normal, uma EDO separável apresenta-se sob a forma:

$$y' = \frac{F(x)}{G(y)}; G(y) \neq 0.$$

Definição 5. Um fator integrante para uma edo é uma função $\mu(x; y)$ tal que a multiplicação da equação por $\mu(x; y)$ fornece uma equação em que cada lado pode ser identificado como uma derivada com respeito a x .

Exemplo 4. Seguindo as definições acima, encontre um intervalo no qual o problema de valor inicial $\frac{dy}{dx} - 3y = 0$ tem uma solução.

Solução:

Como a equação diferencial já está na forma padrão identificamos $P(x) - 3$, e assim o fator de integração $e^{\int (-3) dx} = e^{-3x}$ dada equação por este fator e reconhecer que

$$e^{-3x} \frac{dy}{dx} - 3e^{-3x} y = e^{-3x} 0 \text{ é o mesmo que } \frac{d}{dx}[e^{-3x} y] = 0.$$

Integrando da última equação temos que

$$\int \frac{d}{dx}[e^{-3x} y] dx = \int 0 dx.$$

Logo, $e^{-3x} y = c$ ou $y = ce^{3x}$, $-\infty, x < \infty$.

2.0.4 Equações Exatas

Definição 6. Uma equação na forma diferencial $M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0$ será exata, se existir uma função $F = F(x, y)$ cuja diferencial exata $dF = F_x dx + F_y dy$ coincide com $Mdx + Ndy = 0$, isto é:

$$dF = M(x, y)dx + N(x, y)dy.$$

Exigindo algumas propriedades de diferenciabilidade das funções M e N , temos outro critério para a garantia que esta equação é exata. Diremos que a equação $Mdx + Ndy = 0$ é exata se $M_y = N_x$. Exemplos e aplicações diversas, ver em (KAPLAN, 1972).

2.0.5 Teorema de Existência e Unicidade de solução de um PVI

O teorema de existência e unicidade de solução garante que a equação diferencial linear de primeira ordem com uma condição adicional:

$$a_0(x)y' + a_1(x)y = d(x), y(x_0) = y_0,$$

possui uma única solução se, as funções $\mathbf{a}_0 = \mathbf{a}_0(x)$, $\mathbf{a}_1 = \mathbf{a}_1(x)$ e $\mathbf{d} = \mathbf{d}(x)$ são contínuas e $\mathbf{a}_0 = \mathbf{a}_0(x)$ não é identicamente nula, em um intervalo aberto real contendo o ponto x_0 .

Exemplo 5. *Consideremos o PVI:*

$$\begin{cases} y' = 4y, \\ y(0) = 1. \end{cases}$$

A solução geral da EDO $y' = 4y$ é $y = Ce^{4x}$; sendo C uma constante. Logo, a solução que passa pelo ponto $(0; 1)$ é $y = e^{4x}$ e esta é a única solução do PVI.

2.0.6 Fatores Integrantes

O processo de integração formal deve ser aplicado a uma EDO na forma diferencial. Utilizaremos para resolver as EDOs Lineares e as Separáveis onde o fator integrante foi determinado

$$P(x; y)dx + Q(x; y)dy = 0.$$

em duas situações: ou quando ela for uma derivada total do tipo $\mathbf{d} = 0$ ou quando as variáveis x e y estiverem separadas tipo $f(x)dx + g(y)dy = 0$. Nos outros casos procuramos um fator integrante para a EDO, isto é, uma função $I(x; y)$ que torna a equação

$$I(x; y) P(x; y)dx + Q(x; y)dy = 0.$$

Vale ressaltar que em alguns casos um fator integrante para a EDO pode ser determinado por tentativas.

Exemplo 6. *Para a equação $y' + 2xy = x$, $p(x) = 2x$ e $q(x) = x$, assim, a solução depende de $P(x) = x^2$ e*

$$y(x) = e^{-x^2} [\int e^{-x^2} x dx + C].$$

logo,

$$y(x) = e^{-x^2} \left[\frac{1}{2} e^{x^2} + C \right] = \frac{1}{2} + Ce^{-x^2}.$$

2.0.7 Equações não lineares de primeira ordem redutíveis a lineares

Existem algumas equações que mesmo sendo não lineares, podem ser transformadas em equações lineares. Como o caso de Bernoulli e Riccati.

1. As equações de Bernoulli são equações da forma:

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = q(x)y^n, \quad (2.1)$$

onde $p(x)$ e $q(x)$ são funções contínuas em um intervalo I e n é um número real qualquer. Para $n = 0$ e $n = 1$ esta equação é linear. Para $n \neq 0$ e $n \neq 1$, fazemos a mudança de variáveis $v = y^{1-n}$. Multiplicando-se (2.1) por y^{-n} obtemos

$$y^{-n} \frac{dy}{dx} + p(x)y^{1-n} = q(x). \quad (2.2)$$

Derivando $v = y^{1-n}$ em relação a x obtemos pela regra da cadeia,

$$\frac{dv}{dx} = (1-n)y^{-n} \frac{dy}{dx},$$

logo, obtemos $y^{-n} \frac{dy}{dx} = \frac{1}{1-n} \frac{dv}{dx}$. Fazendo as substituições $y^{-n} \frac{dy}{dx} = \frac{1}{1-n} \frac{dv}{dx}$ e $y^{1-n} = v$ obtêm-se

$$\frac{1}{1-n} \frac{dv}{dx} + p(x)v = q(x),$$

que é uma equação linear. Após encontrar a solução geral desta equação, devemos substituir

$$v = y^{1-n},$$

para encontrar a solução geral.

Exemplo 7. Resolva $y' + \frac{1}{x}y = xy^2$

Solução:

Tendo que $p(x) = \frac{1}{x}$, $q(x) = x$ e $n = 2$, então a mudança de variáveis será $w = y^{-1}$ gerando a equação

$$w' - \frac{1}{x}w = -x.$$

Utilizando a técnica dos fatores integrantes, temos que

$$y = \frac{1}{-x^2 + cx}.$$

2. As equações de Riccati são da forma:

$$y' = p(x) + q(x)y + r(x)y^2.$$

Se y_1 é uma solução particular desta EDO, então fazendo as substituições temos que $w = y^{1-n}$ e utilizando a regra da cadeia $w' = (1-n)y^{-n}y'$. Assim, $w' + (1-n)p(x)w = (1-n)f(x)$.

2.0.8 Equações Lineares de Segunda Ordem

Nesta subseção apresentaremos resultados e definições para problemas de equações diferenciais de segunda ordem.

2.0.9 Teorema de Existência e Unicidade de solução

O teorema de existência e unicidade de solução garante que a equação diferencial linear de segunda ordem com condições. São elas:

$$1. \quad a(x)y'' + b(x)y' + c(x)y = d(x)$$

$$2. \quad y(x_0) = y_0$$

$$3. \quad y'(x_0) = y_1$$

pois, possui uma única solução, desde que as funções $a = a(y)$, $b = b(y)$, $c = c(y)$ e $d = d(y)$ sejam contínuas e $a = a(x)$ seja não nula, em um intervalo que contenha o ponto x_0 .

2.0.10 Equações Lineares de 2ª ordem com coeficientes constantes

Como toda função constante é contínua, então, dentre as equações diferenciais lineares, existe um grupo de equações cujas funções coeficientes de x , x' e x'' são constantes e vem na forma:

$$P(x) \equiv ax'' + bx' + cx = d(y).$$

Para resolver esse tipo de equação não homogênea precisamos seguir algumas regras que são :

1. Obter a solução geral $x_h = x_h(y)$ da equação linear homogênea associada

$$P(x) \equiv ax'' + bx' + cx = 0.$$

Logo, têm-se que $P(x_h) = 0$

2. Por algum processo matemático, obter uma solução particular $x_p = x_p(y)$ para a equação original, resultando em $P(x_p) = d(y)$.
3. A solução geral $x = x(y)$ para a EDO dada será, a soma da solução geral da equação homogênea associada, obtida em (1) com a solução particular obtida em (2), isto é:

$$x(y) = x_h(y) + x_p(y).$$

Assim, temos que

$$P(x) = P(x_h + x_p) = P(x_h) + P(x_p) = d(x).$$

2.0.11 Solução da equação homogênea associada

Para resolver a equação homogênea com coeficientes constantes, devemos obter a equação característica associada à mesma, dada por:

$$xr^2 + yr + c = 0.$$

Obter as raízes da equação característica equivale a obter os autovalores do operador diferencial linear:

$$P = xD^2 + yD + cI.$$

Como a equação característica é uma equação do segundo grau, ela possui exatamente duas raízes no conjunto dos números complexos, fazendo existir três possibilidades para a obtenção das raízes:

1. Duas raízes reais e distintas: Se a e b são raízes reais e distintas, as duas associadas a estes autovalores em relação ao operador P , formam o conjunto:

$$e^a x, e^b x.$$

2. Duas raízes reais e iguais: Se a é um autovalor real, as duas autofunções associadas a estes autovalores em relação ao operador P , formam o conjunto:

$$e^a x, x e^a x.$$

3. Duas raízes complexas conjugadas: Se a e b são raízes complexas conjugadas, digamos $a = r + is$ e $b = r - is$, as duas autofunções associadas a estes autovalores em relação ao operador P , formam o conjunto:

$$e^r x \cos(sx), e^r x \sin(sx) .$$

Além disso, é possível demonstrar que, o conjunto formado por qualquer um dos pares de funções apresentados nos três casos é linearmente independente(LI) no espaço vetorial de todas as funções reais sobre o corpo dos números reais. Mais importante ainda é que, toda combinação linear destas funções também será solução da equação diferencial linear:

$$ax'' + bx' + cx = 0.$$

Se x_1, x_2 é qualquer um dos conjuntos acima citados, a solução geral da equação diferencial linear homogênea de segunda ordem será dada por:

$$x = c_1 x_1 + c_2 x_2.$$

2.0.12 Método dos Coeficientes a Determinar

O método dos coeficientes a determinar fornecerá uma solução particular na forma:

$$ax'' + bx' + cx = d(y).$$

Se conhecemos a função $d = d(y)$, deveremos obter uma solução particular $x_p = x_p(y)$ que deva ser escrita como combinação linear de um conjunto linearmente independente de funções e deverá apresentar algumas formas sendo essas:

1. Polinômio de grau n na variável independente

2. Múltiplo de uma função exponencial

$$x_p(y) = ke^{ry}.$$

3. Combinação linear das funções

$$x_p(y) = A\cos(ky) + B\sin(ky).$$

4. Soma das formas anteriores

$$x_p(x) = x_1(y) + x_2(y).$$

onde $x_1 = x_1(y)$ é a solução obtida na primeira forma $x_2 = x_2(y)$ a solução obtida na segunda forma.

5. Produto das formas anteriores

$$x_p(y) = x_1(y)x_2(y).$$

onde $x_1 = x_1(y)$ é a solução obtida na primeira forma e $x_2 = x_2(y)$ a solução obtida na segunda forma.

2.0.13 Método da Variação dos Parâmetros (Lagrange)

O método da Variação dos Parâmetros é muito mais poderoso que o método dos coeficientes a determinar, para a obtenção de uma solução particular de uma equação diferencial ordinária linear da forma

$$ay'' + by' + cy = d(x),$$

uma vez que resolve equações com coeficientes variáveis. O processo considera a solução obtida a partir da equação linear homogênea associada e trata a constante obtida como uma possível função do parâmetro x . (SODRÉ, 2003).

1. Funcionamento do método para uma EDO de primeira ordem: Consideraremos a equação $y' - 5y = 10$. A equação homogênea associada é

$$y' - 5y = 0,$$

cuja solução geral é

$$y(x) = Ae^{5x}.$$

Com a suposição que A seja uma função de x , isto é que $A = A(x)$ e visaremos descobrir (pelo menos) uma tal função para que

$$y(x) = A(x)e^{5x},$$

seja uma solução particular da equação original dada. Para que isto ocorra, devemos realizar a derivada para escrever:

$$y'(x) = A'(x)e^{5x} + 5A(x)e^{5x}.$$

Substituindo esta última expressão na equação dada, teremos:

$$A'(x)e^{5x} + 5A(x)e^{5x} - 5A(x)e^{5x} = 10.$$

Simplificando esta última equação, chegaremos a:

$$A'(x) = 10e^{-5x}.$$

que por integração nos garante que:

$$A(x) = -2e^{5x}.$$

Logo, a solução particular será:

$$y(x) = A(x)e^{5x} = -2e^{-5x}e^{5x} = -2.$$

Dessa forma, a solução geral da equação $y' - 5y = 10$ é:

$$y(x) = -2 + Ce^{-5x}.$$

2. Funcionamento do método para uma EDO de segunda ordem: Seja a equação diferencial de segunda ordem $L(y) = d(x)$, sendo que a solução de $L(y) = 0$ será dada por:

$$y(x) = Ay_1(x) + By_2(x).$$

onde A e B são constantes reais. O método consiste em supor que A e B possam variar com a variável independente x , isto é, que $A = A(x)$ e $B = B(x)$ de tal forma que

$$y(x) = A(x)y_1(x) + B(x)y_2(x),$$

seja uma solução da equação original e a partir daí, deverá ser imposta uma condição de nulidade para a expressão:

$$A'(x)y_1(x) + B'(x)y_2(x) = 0,$$

que juntamente com a equação diferencial dada, força que:

$$A'(x)y_1(x) + B'(x)y_2'(x) = d(x).$$

A partir daí, monta-se um sistema de equações, que será escrito sem as variáveis (para ficar mais fácil), mas deve ficar claro que todas as funções envolvidas dependerão de x :

$$\begin{aligned} A'(x)y_1 + B'(x)y_2 &= 0, \\ A'(x)y_1' + B'(x)y_2' &= d(x). \end{aligned}$$

Pela regra de Cramer podemos obter $A' = A'(x)$ e $B' = B'(x)$ e o passo seguinte é integrar estas funções para obter $A = A(x)$ e $B = B(x)$ e finalmente obter uma solução particular para a equação original dada.

3. Funcionamento do método para uma EDO de terceira ordem: Seja uma equação diferencial linear de terceira ordem $L(y) = d(x)$, com a solução de $L(y) = 0$ dada por:

$$y(x) = Ay_1(x) + By_2(x) + Cy_3(x).$$

sendo A , B e C constantes reais.

O método faz a suposição que A , B e C possam variar com a variável independente x , isto é que $A = A(x)$, $B = B(x)$ e $C = C(x)$ de modo que

$$y(x) = A(x)y_1(x) + B(x)y_2(x) + C(x)y_3(x).$$

seja uma solução da equação original e a partir daí, devem ser impostas duas condições de nulidade:

$$\begin{aligned} A'(x)y_1(x) + B'(x)y_2(x) + C'(x)y_3(x) &= 0, \\ A'(x)y_1'(x) + B'(x)y_2'(x) + C'(x)y_3'(x) &= 0. \end{aligned}$$

que juntamente com a equação diferencial, força que:

$$A'(x)y_1''(x) + B'(x)y_2''(x) + C'(x)y_3''(x) = d(x).$$

A partir daí, monta-se um sistema com 3 equações:

$$\begin{aligned}A'(x)y_1(x) + B'(x)y_2(x) + C'(x)y_3(x) &= 0, \\A'(x)y_1'(x) + B'(x)y_2'(x) + C'(x)y_3'(x) &= 0, \\A'(x)y_1''(x) + B'(x)y_2''(x) + C'(x)y_3''(x) &= 0.\end{aligned}$$

Pela regra de Cramer, obtemos $A' = A'(x)$, $B' = B'(x)$ e $C' = C'(x)$ e o passo seguinte deve ser integrar estas funções para obter $A = A(x)$, $B = B(x)$ e $C = C(x)$ para finalmente obter uma solução particular para a equação original dada.

Exemplo 8. Para a equação diferencial $y'' + 5y = \sin(x)$, a solução da equação homogênea associada é $y(x) = A\cos(\sqrt{5}x) + B\sin(\sqrt{5}x)$ Montamos então o sistema:

$$\begin{aligned}A'(x)\cos(\sqrt{5}x) + B'(x)(\sqrt{5}x) &= 0, \\-\sqrt{5}A'(x)\sin(2x) + \sqrt{5}B'(x)\cos(2x) &= \sin(x).\end{aligned}$$

Usando a regra de Cramer, obtemos A' e B'

$$\begin{aligned}A'(x) &= -\frac{1}{\sqrt{5}}\sin(2x)\sin(x), \\B'(x) &= \frac{1}{\sqrt{5}}\cos(2x)\sin(x).\end{aligned}$$

Integrando A' e B' sem a necessidade de acrescentar a constante de integração porque estamos procurando por apenas uma solução, obtemos as funções $A = A(x)$ e $B = B(x)$.

Capítulo 3

Conceitos de Modelagem Matemática para o Câncer

Nesse capítulo, trataremos sobre o modelo proposto por Gatenby através de algumas pesquisas já realizadas por (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019), visando mostrar a importância na atuação da biomatemática como instrumento de abordagem mais ampla para o estudo do metabolismo do câncer.

3.0.1 Modelo de competição de Gatenby

Segundo (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019), o modelo Gatenby-Gawlinski de invasão do câncer é inspirado no efeito Warburg e se baseia na hipótese de invasão mediada por ácido. Os autores citam como objetivo principal a melhora no entendimento dos aspectos estruturais por meio de uma abordagem numérica baseada em aproximações de volumes finitos, e fornecimento de uma estimativa da velocidade média de propagação no espaço, como ferramenta para investigar o fenômeno das frentes de deslocamento. Em particular, o ambiente multidimensional é explorado com ênfase em alguns aspectos qualitativos importantes, fortemente ligados a observações experimentais (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019),(tradução do autor).

De acordo com (HSU; SABATINI, 2008), o efeito Warburg diz respeito à presença de oxigênio nas células cancerosas, que metabolizam a glicose pela glicólise, sendo uma forma menos eficiente de produzir adenosina difosfato (ATP). Assim, células cancerosas alteradas fornecem uma vantagem seletiva para a sobrevivência e proliferação no micro-ambiente tumoral único. À medida que um tumor se desenvolve, ele supera as limitações

de difusão da circulação local, causando hipóxia e estabilização do fator de transcrição (proteínas que contêm pelo menos dois domínios funcionais: um de ligação com o DNA e outro de ligação com a RNA polimerase).

Os autores (HSU; SABATINI, 2008), afirmam que esse modelo demonstrou a eficácia da detecção de tumor usando tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDGPET). Embora a glicólise aeróbica seja amplamente reconhecida como um marcador metabólico do câncer, sua relação causal com a progressão do câncer permanece incerta.

Além disso, em (GATENBY, 1996) o autor cita a interação de populações, que também pode ser descrita usando as equações populacionais de Lotka Volterra. Embora essas equações exijam suposições simplificadoras, elas foram aplicadas com sucesso a inúmeras interações populacionais complexas na natureza, já que os tumores clinicamente mensuráveis exibem um padrão de crescimento desacelerado.

Segundo (GATENBY, 1996), esses princípios, partem da ideia de populações competidoras entre espaço e recursos, levando como instrumentos de análise: o volume do tecido em um órgão, a heterogeneidade de células tumorais e os tipos de células normais no tecido normal, que simplificados supõe uma dominância normal N_2 e uma população tumoral N_1 existentes em um espaço de tempo. Logo, propôs a fórmula abaixo para examinar o crescimento tumoral precoce.

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_1 N_1 \left(\frac{k_1 - N_1 - \alpha_{12} N_2}{K_1} \right), \\ \frac{dN}{dt} = r_2 N_2 \left(\frac{k_2 - N_2 - \alpha_{21} N_1}{K_2} \right). \end{cases}$$

Onde,

1. N_1 é a população de células tumorais.
2. N_2 a população de células normais da qual o tumor se origina
3. r_i a taxa intrínseca de crescimento para cada população.
4. K_i a capacidade suporte ou número máximo de células de cada população que poderia ocupar o espaço tecidual e ser adequadamente suportado pelo ambiente na ausência da população competidora.

5. α_{21} o coeficiente de competição medindo os efeitos em N_2 causados pela presença de células tumorais N_1 .
6. α_{12} o coeficiente de competição medindo os efeitos em N_1 causados pela presença de N_2 . Apresentando um alto nível de complexidade e variação, ela é dividida em estimuladores e inibidores de crescimento, ou seja, $\alpha_{12} = \alpha_{12i} - \alpha_{12s}$. Sendo α_{12i} a quantidade do efeito inibitório do hospedeiro na população tumoral, a inibição imunológica da resposta α_{12s} e a interação do hospedeiro, estimula o crescimento da célula tumoral.

A interação da população tumoral com as células hospedeiras pode resultar em três estados constantes e não triviais:

1. Extinção da população original;
2. Equilíbrio estável em que células transformadas coexistem com células normais;
3. Extinção da população invasora.

A primeira interação ocorre depois do início da transformação da primeira célula cancerígena, onde irá determinar a sobrevivência do clone tumoral, isto é, $N_2 = K_2$ e $N_1 = 0$. Se a divisão celular continuar a persistir, o sistema moverá para um dos dois estados constantes novos:

1. Tumor coexiste com o tecido normal, o que corresponde ao crescimento não agressivo do tumor que pode ser arbitrariamente classificado como benigno (se uma grande população normal persistir) ou câncer "potencialmente maligno" (se somente uma pequena população normal persistir).
2. O tumor destrói inteiramente a população normal, correspondendo ao câncer agressivo, altamente maligno. A análise destas fases de interação pode ser modelada por equações, dado que N_2 é aproximadamente K_2 e N_1 é muito pequeno, ou seja

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1} - \frac{\alpha_{12}}{K_1} N_2 \right), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2} - \frac{\alpha_{21}}{K_2} N_1 \right). \end{cases}$$

Para N_1 pequeno $N_1 \ll K_1$ e N_2 próximo a K_2 , então $\frac{N_1}{K_1} = 0$ e $\frac{N_2}{K_2} = 1$, ficando as equações reduzidas a

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{\alpha_{12}}{K_1} N_2 \right), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{\alpha_{21}}{K_2} N_1 \right). \end{cases}$$

A pequena população transformada evoluirá somente se $\frac{dN_1}{dt} > 0$ e $\frac{dN_1}{dt} \leq 0$ para N_1 pequeno e N_2 próximo de K_2 , o que significa que a população tumoral apresentará um crescimento e a população normal diminuirá ou se manterá constante.

Portanto, temos que

$$\frac{dN_1}{dt} > 0, \text{ se } 1 - \frac{\alpha_{12}}{K_1} N_2 > 0.$$

Ou seja, se $\alpha_{12} < \frac{K_1}{N_2}$, então, $\alpha_{12i} - \alpha_{12s} < \frac{K_1}{N_2}$. Como N_2 é aproximadamente K_2 , segue que $\alpha_{12} < \frac{K_1}{K_2}$.

Assim, temos que

$$\frac{dN_2}{dt} \leq 0, \text{ se } \frac{\alpha_{21}}{K_2} \geq 0.$$

Logo, $\alpha_{21} \geq 0$.

Através dos pontos de equilíbrio do sistema, temos que analisar a sua estabilidade e inferir o comportamento das células normais e tumorais em várias situações igualando as equações a zero. Então,

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} = 0 &\rightarrow r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1} - \frac{\alpha_{12}}{K_1} N_2 \right), \\ \frac{dN_2}{dt} = 0 &\rightarrow r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2} - \frac{\alpha_{21}}{K_2} N_1 \right). \end{aligned}$$

As possíveis soluções são:

1. $N_1 = 0, N_2 = 0$;
2. $N_1 = 0, N_2 = K_2$;
3. $N_1 = K_1, N_2 = 0$.

$$\begin{cases} N_2 = \frac{-k_2 + \alpha_{21} k_1}{-1 + \alpha_{21} \alpha_{12}}, \\ N_1 = \frac{-k_1 + \alpha_{12} k_2}{-1 + \alpha_{21} \alpha_{12}}. \end{cases}$$

Assim,

$$\begin{aligned} N_2 &= \frac{-K_2 + \alpha_{21}K_1}{-1 + \alpha_{21}\alpha_{12}} = 0 \rightarrow \alpha_{21}k_1 = K_2 \rightarrow K_1 = \frac{K_2}{\alpha_{21}}, \\ N_1 &= \frac{-K_1 + \alpha_{12}K_2}{-1 + \alpha_{21}\alpha_{12}} = 0 \rightarrow \alpha_{12}k_2 = K_2 \rightarrow K_1 = \frac{K_1}{\alpha_{12}}. \end{aligned}$$

Usando estes dois valores encontrados, podemos construir as isoclinais (lugar geométrico de representação das equações oriundas dos pontos de equilíbrios).

Uma condição necessária para a sobrevivência das células clonais é dada por

$$\alpha_{12s} > \alpha_{12i} - \frac{K_1}{N_2}.$$

Uma análise dessa equação sugere duas fases no crescimento do tumor:

1. Um período imediatamente depois dos eventos genéticos num clone transformado, este contém uma ou um pequeno número de células as quais não apresentam vascularidade;
2. A captação de substrato para os clones depende da difusão do tecido, resultando em uma menor capacidade vascular em relação a do tecido normal ($K_1 \ll K_2$). Sob esta condição, $\frac{K_1}{N_2}$ é um valor muito pequeno e desprezível e, então $\alpha_{12i} > \alpha_{12s}$.

Com isso, temos que as células tumorais dependem também de fatores externos para a sua multiplicação e o único meio de ser combater é a interferência de fatores positivos produzido por células normais, para inibir o crescimento tumoral, como, por exemplo, a mudança genética.

Deste modo, se as condições iniciais da população de células tumorais forem pequenas e a população de células normais da qual o tumor se origina é grande, não continuarão a valer. O valor de $\frac{N_1}{N_2}$ aumentará desde que a expansão do tumor requeira um declínio na população normal e dominar o termo $\alpha_{12i} - \frac{N_1}{N_2}$. Com isso, temos o decaimento de células de defesa, fazendo com que o tumor cresça, já que como o termo $\frac{N_1}{N_2}$ torna-se grande, a dependência do estímulo de defesa decresce porque $\alpha_{12i} - \frac{N_1}{N_2}$ ficará menor, fazendo com que o corpo deixe de combater as células infectadas, gerando assim a metástase. Quando as mudanças genéticas são insuficientes para a sobrevivência do tumor, dizemos que uma fase pré-maligna, pois possui um estado de constância.

Os modelos matemáticos podem então ser examinados para prever alterações fenotípicas necessárias para produzir neoplasias malignas invasivas comportamento. Esta é essencialmente uma busca por condições que levam assintoticamente à população tumoral

que se aproxima de seu portador capacidade (K_1) e população normal se aproximando de 0.

Os requisitos para o crescimento maligno pode ser determinado permitindo que as equações se aproximem de 0 (um estado de equilíbrio) com a condição de que N_1 se aproxima de 0 como o estado estacionário. À medida que N_2 diminui, $\alpha_{12} \frac{K_1}{K_2}$, se aproxima de 0, tornando-se na seguinte equação:

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1}\right).$$

Para $\frac{dN_1}{dt} \geq 0$, $N_1 < K_1$, a segunda equação pode ser reescrita como

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{\alpha_{21}}{K_2} N_1\right).$$

Para $\frac{dN_2}{dt} \leq 0$, com K_1 próximo a N_1 , temos que

$$\alpha_{21} \geq \frac{K_2}{K_1}.$$

Para verificar a validação do algoritmo numérico, revisamos o estudo do modelo por (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019), que realizaram simulações para reproduzir os resultados computacionais. Eles encontraram dois tipos diferentes de comportamentos, regulados pelo parâmetro d , medindo a influência destrutiva da acidez do ambiente sobre o tecido saudável, e assim tomando-o como um indicador da agressividade do tumor. Do ponto de vista qualitativo, todas as soluções evoluem como frentes de propagação movendo-se da esquerda para a direita com velocidade de onda positiva.

Tabela 3.1: Valores numéricos para os parâmetros de simulação em (MCGILLEN et al., 2014).

d	r	D	c	L	T
0.5,1.5,2.5,3,12.5	1	$4 \cdot 10^{-5}$	70	1	20

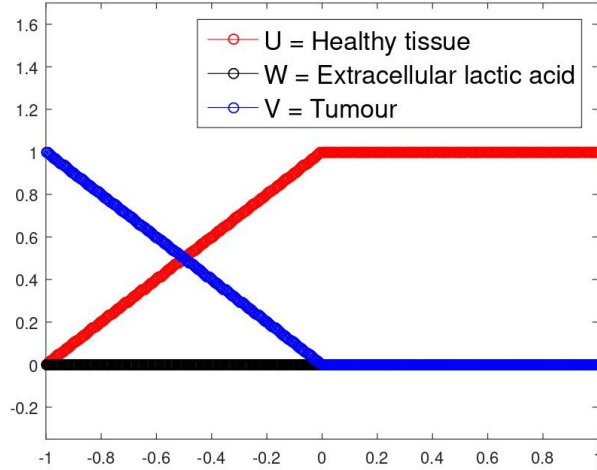
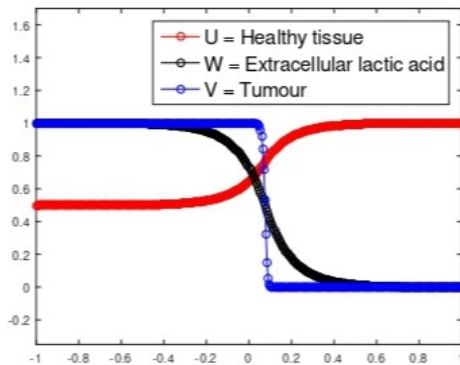


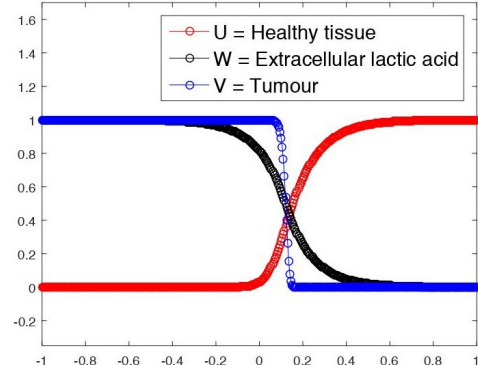
Figura 3.1: Gráficos dos perfis iniciais para os experimentos numéricos. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).

Já nas figuras abaixo, constataram um regime fenomenológico conhecido como invasão heterogênea, que acaba por acontecer quando a condição $d < 1$ é verificada. Caracteriza-se pela coexistência de tumor e tecido saudável por trás da frente de onda, porque uma fração das células normais sobrevive para a ação química do tumor graças à baixa sensibilidade ao meio ambiente acidez.

Observamos que os dados de limite considerados são ligeiramente diferentes daquelas adotadas para nossas simulações numéricas, mas a dinâmica do modelo implica que a concentração de ácido atinge imediatamente sua capacidade de carga no lado esquerdo limite e, finalmente, o nível da densidade de células saudáveis é exatamente $1 - d$ no caso puramente heterogêneo.



(a) Invasão heterogênea ($d = 0, 5$)



(b) Configuração híbrida ($d = 1, 5$)

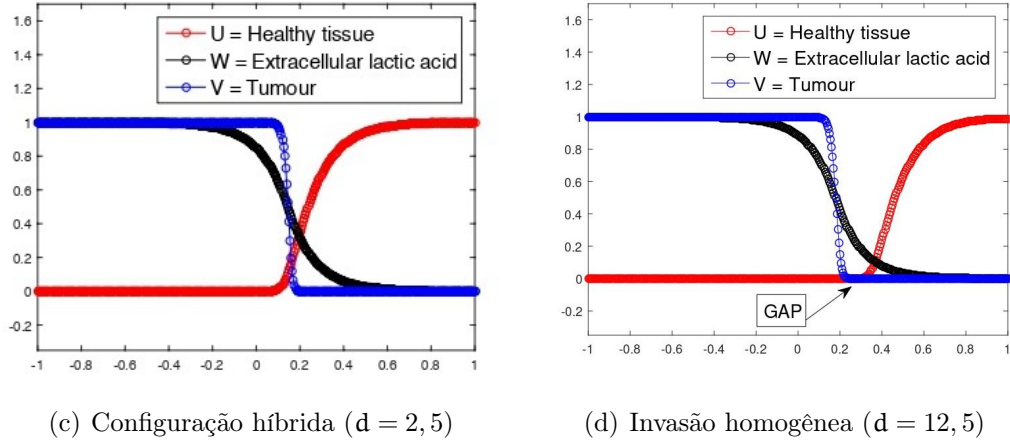


Figura 3.2: Diferentes configurações da solução numérica: comparação entre evolução heterogênea (A) e existência do espaço lacuna intersticial dentro da evolução homogênea (D). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).

Por outro lado, quando $d \gg 1$, ocorre uma forma de evolução diferente, a invasão homogênea é a mais agressiva diante as configurações da solução numérica. O tecido saudável acaba sendo destruído por trás do avanço da frente de onda das células tumorais devido ao alto nível de acidez induzida no ambiente.

Essa zona de sobreposição estreita, persiste para aumentar valores de $d > 1$, produzindo configurações híbridas, mas reduz progressivamente. Uma característica notável da última configuração é a presença de uma lacuna intersticial hipocelular "tumor-hospedeiro", ou seja, uma zona de separação entre as populações de células saudáveis e cancerígenas.

Tal previsão, inicialmente um mero resultado matemático fornecido pelo modelo, tem sido verificado experimentalmente: sua detecção, tanto em experimentos in vitro não fixados quanto em tecidos congelados rapidamente, forneceu evidências mais fortes para reivindicar esse fenômeno autenticação. Finalmente, no que diz respeito à concentração de ácido láctico, em todos os casos ele rastreia a frente do tumor com um perfil mais suave (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019) (tradução do autor).

Estes resultados visam recuperar a dinâmica analisada e do ponto de vista matemático, a forte dissimilaridade em termos de inclinação dos perfis de onda para as densidades saudáveis e tumorais observadas, se justifica pelo fato de que de alguma forma U herda a regularidade (parabólica) da concentração do ácido W através do termo de reação, enquanto a constante de difusão D do tecido neoplásico é tipicamente muito pequeno. Ao

passar do sistema para sua versão adimensional, esse parâmetro é deduzido como $D = \frac{D_2}{D_3}$.

Assim, será fisicamente relevante assumir que D_3 é muito maior do que D_2 . Portanto, a frente de propagação do tumor V é mais íngreme, apesar de sua difusividade (dificultada por U através de um fator degenerado) selecionado como o mecanismo de condução da invasão, uma vez que nenhuma difusão é considerada para as células saudáveis devido ao seu fenótipo epitelial.

De fato, a frente de onda U falha em manter sua regularidade uma vez que a equação para W é removida do sistema. Outro efeito na forma dos perfis de onda pode ser apreciado lidando com o parâmetro adimensional r , que se espera ser maior que 1 desde deduzido como $r = \frac{\rho_2}{\rho_1}$ de considerações físicas.

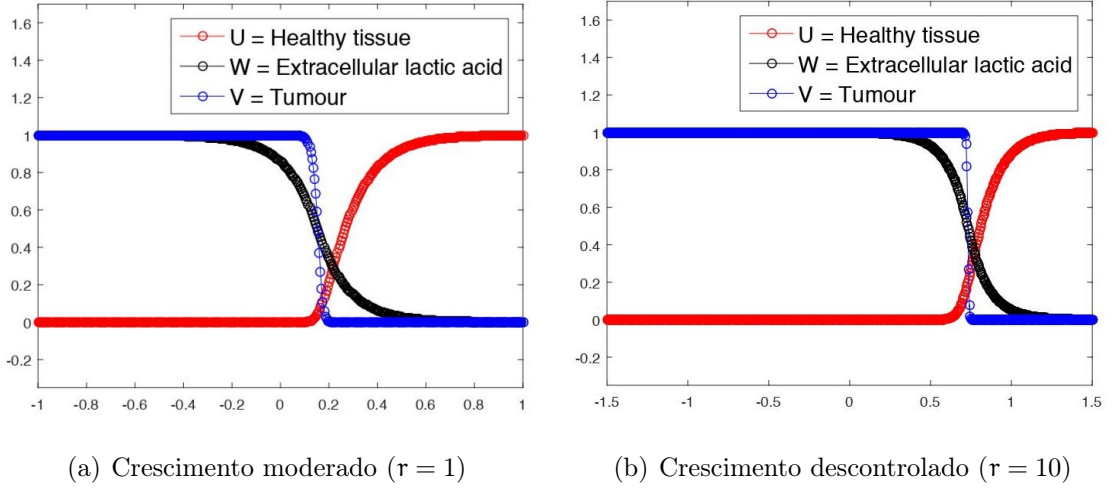


Figura 3.3: Análise qualitativa da inclinação e espacial das frentes tumorais invasão em função da taxa de crescimento adimensional (para $d = 3$). Fonte: (MOSCHETTA; SI-MEONI, 2019).

Com os resultados analíticos via comparação qualitativa, na tentativa de rastrear a formação do intervalo intersticial, cuja aparência é esperada para $d > 2$ (caso em que seu tamanho também pode ser estimado), as simulações numéricas relatadas realmente corroboram tal previsão, embora surjam algumas discrepâncias em relação à suavidade da onda perfil para a densidade de células saudáveis, determinando assim um tamanho menor e separando as populações de hospedeiro e tumoral. Além disso, os efeitos de uma maior constante de difusão D para as células tumorais, suaviza ligeiramente a inclinação d nas frentes de propagação, e com as expansões assintóticas.

Tabela 3.2: Valores numéricos para os parâmetros de simulação em (FASANO; HER-
RERO; RODRIGO, 2009).

d	r	D	c	L	T
1.5,2.5,4	1	$4 \cdot 10^{-5}$	2	5	20

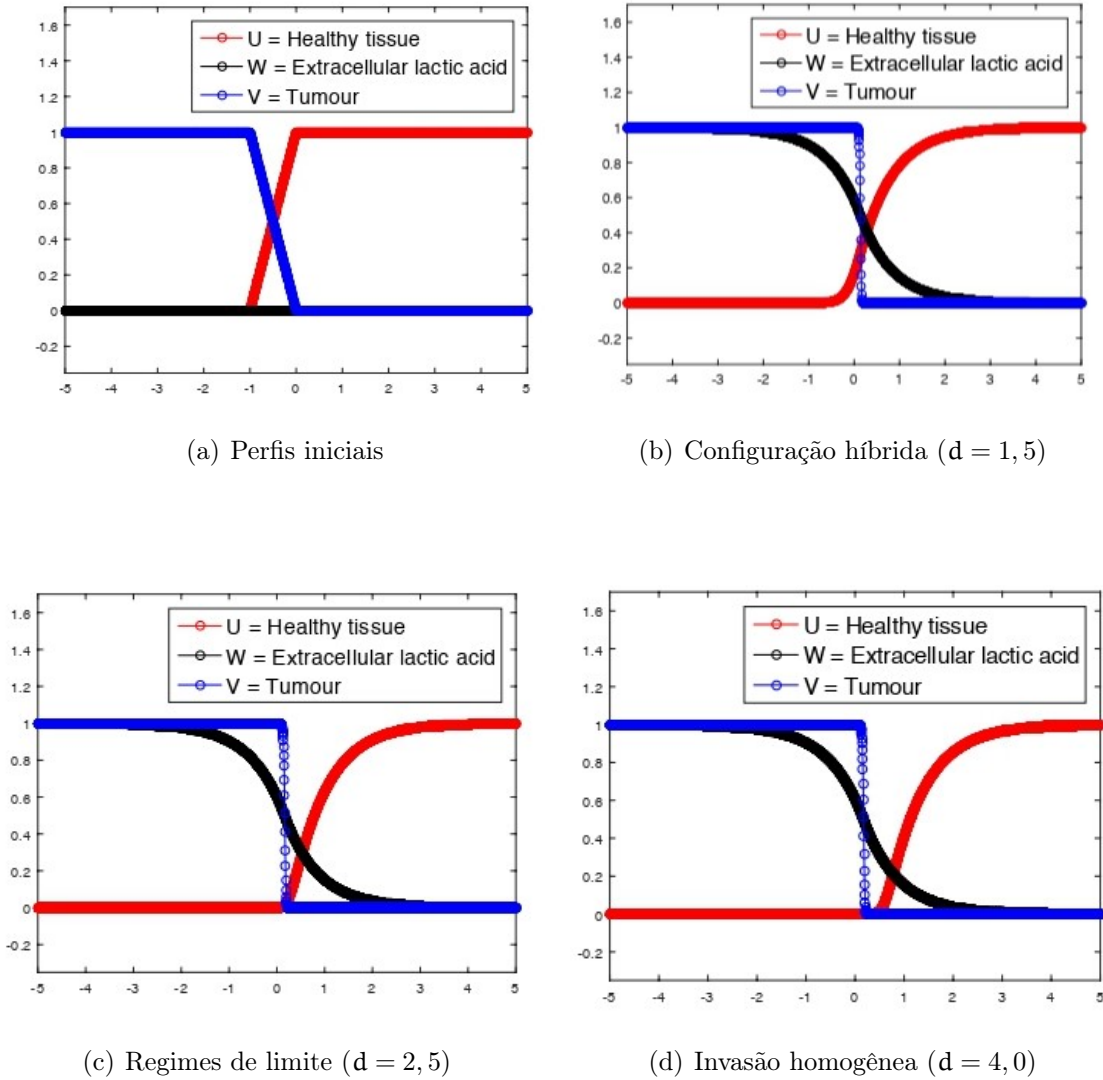


Figura 3.4: Simulação numérica da formação do GAP intersticial espacial desde a evolução heterogênea (b) até a invasão homogênea (d). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).

A partir desses dados, pôde-se entender melhor as frentes de onda comportamento do modelo Gatenby-Gawlinski. Como, por exemplo, os gráficos acima, que representa a evolução frontal a partir do perfil inicial e, por meio de cores diferentes, a função de densidade das células tumorais é plotada em momentos diferentes até atinge a forma de uma frente de propagação definida por uma velocidade de onda estável, ademais, mostra

a estimativa discreta da velocidade da onda, calculada como uma função do tempo. Ora, é fácil verificar que um pequeno tempo de espera é exigido antes de atingir um valor assintótico, sendo uma característica comum das teorias envolvendo frentes itinerantes.

Na Tabela a seguir, vemos as aproximações discretas de velocidade de onda assintótica, listadas para fazer uma comparação nos casos homogêneos e heterogêneos. O erro relativo que obtemos é suficientemente pequeno para inferir que os valores numéricos estão muito próximos das quantidades correspondentes computáveis usando as formulações analíticas disponíveis.

caso de investigação	numeral	velocidade de onda analítica	erro relativo
homogêneo	0.0124	$s \cong 2\sqrt{D}r = 0.0126$	0.0159
heterogêneo	0.0058	$s \cong \sqrt{2D}dr = 0.0063$	0.0796

Tabela 3.3: Comparação entre formulações analíticas de velocidade de onda (MCGILLEN et al., 2014) e as estimativas numéricas emitidas.

Uma vez que a estimativa foi testada, os autores definiram uma versão simplificada do modelo para esculpir uma estrutura mais acessível e realizar investigações analíticas, tentando estabelecer regras básicas tanto para uma melhor compreensão matemática como para fenômenos biomédicos originais. Os aplicativos COMSOL Multiphysics e ParaView foram utilizados como recursos para a realização das simulações e resultados gráficos.

Através da detecção de lacunas para configurações bidimensionais, três picos cancerígenos distintos iniciais rodeados pelo tecido saudável foram detectados:

1. Considerando para a invasão homogênea ($d = 12, 5$), é possível apreciar a formação do GAP ao redor os picos cancerígenos: anéis azuis menores, ou seja, densidades de zona nula, são detectável dentro das coroas circulares localizadas entre as frentes.

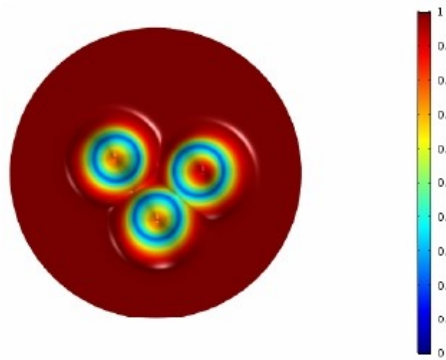


Figura 3.5: Configuração inicial. Fonte:(MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)

2. É mostrado como esses anéis aumentam de tamanho e estão se abrindo, à medida que os picos cancerígenos correspondentes estão colidindo e entrando em fusão, uma vez que o novo núcleo tumoral esteja bem definido.

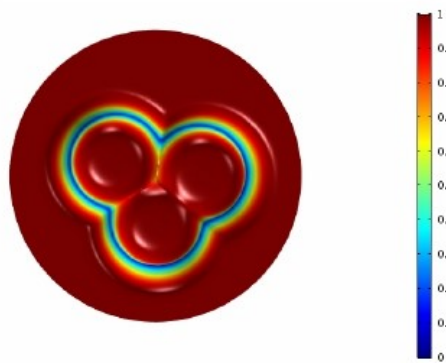


Figura 3.6: Segundo tempo intermediário. Fonte:(MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)

3. Consiste em uma lacuna com um único contorno, isolando a coroa cancerígena da área marginal circundante, onde o tecido saudável local está regredindo.

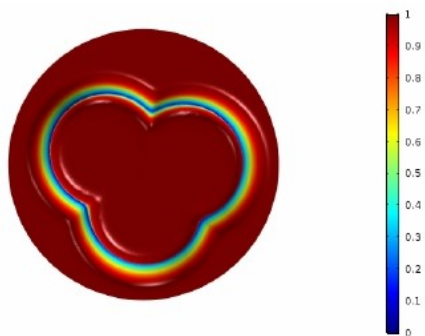


Figura 3.7: Configuração final. Fonte:(MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)

4. Na figura abaixo vemos que a figura (a) mostra o perfil inicial das células cancerígenas, enquanto a figura (b) relata a avaliação em um instante de tempo intermediário $T = 4$. Por meio de uma técnica de transparência que permite apreciara distribuição de dados numéricos ao longo do volume tridimensional, o crescimento do tumor é devidamente enfatizado.

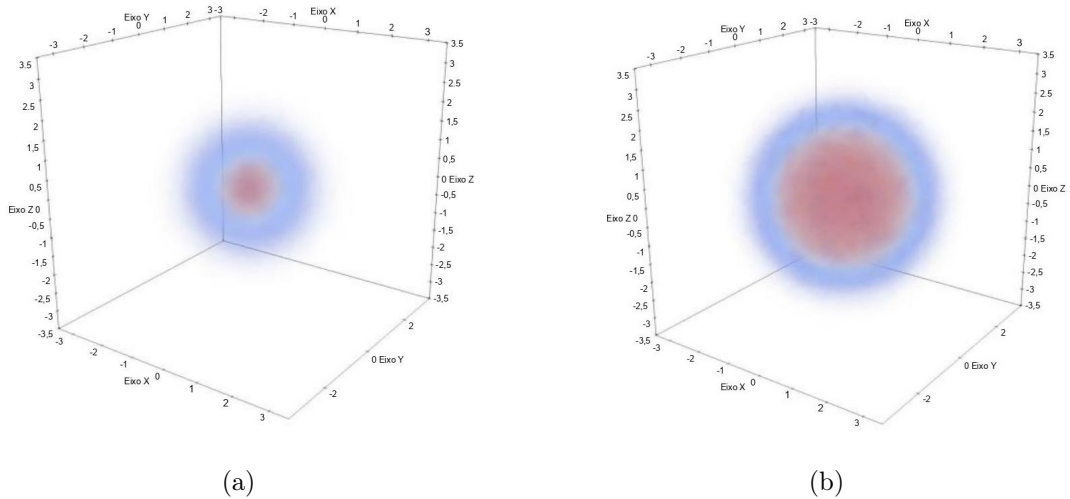


Figura 3.8: Evolução da densidade de células tumorais do perfil inicial (a) para um estágio intermediário $T = 4$ (B). Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)

5. Para coletar informações sobre a formação de lacunas e entender como as densidades são realmente distribuídas dentro do domínio experimental, vamos dar uma olhada nos volumes plotados na figura abaixo.

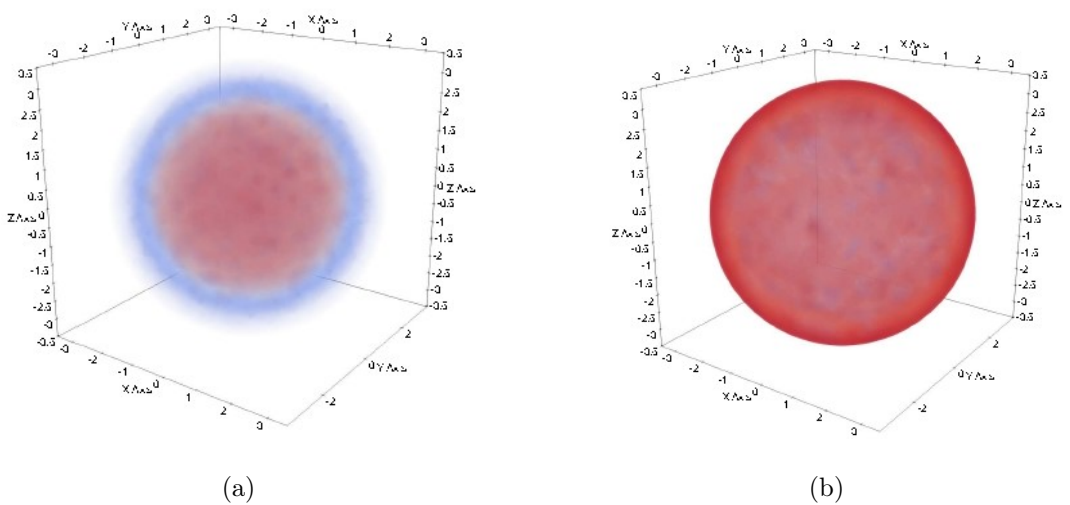


Figura 3.9: Avaliação das densidades de células saudáveis e tumorais no tempo final $T = 7$. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019)

A figura (a) demonstra uma configuração final para as densidades das células cancerígenas e normais. Na figura (b), vemos a densidade de uma célula tumoral. O perfil inicial é um único pico canceroso cercado por tecido saudável.

Para coletar informações sobre a formação de lacunas e entender como as densidades são realmente distribuídas dentro do domínio experimental, cortamos o domínio por meio de um plano de seção passando pela origem, explorando a simetria radial e afirmando que qualquer outro plano de seção produziria resultados semelhantes. A configuração final para as densidades de células saudáveis e cancerígenas é representada nas figuras abaixo.

6. Através da simetria é possível inferir que as distribuições de dados retêm um comportamento análogo dentro de qualquer camada interna.

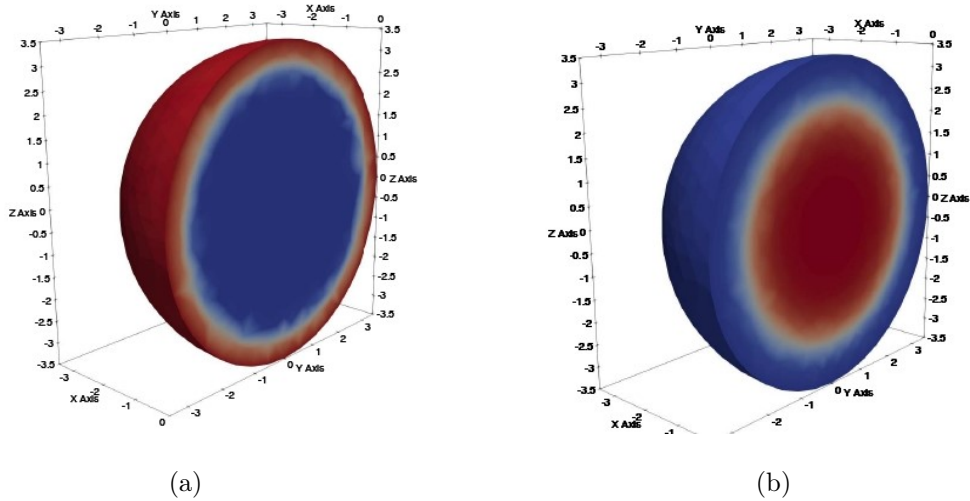


Figura 3.10: Meias esferas decorrentes do seccionamento de domínio e providas de dados numéricos em toda a superfície esférica externa. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).

Os autores (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019) afirmaram que os gráficos acima correspondem à meia bola para as densidades de células saudáveis e tumorais, onde os dados numéricos sob exame são representados apenas na superfície esférica externa. Essa escolha nos fornece um ponto de vista mais claro para detectar melhor as regiões internas caracterizadas por diferentes distribuições de densidade.

Além disso, a densidade de células saudáveis é identicamente nula ao longo de uma bola contida dentro do domínio, enquanto o núcleo canceroso mais interno se revela

em vermelho vivo. Assim, acaba por ser uma espécie de prova gráfica para avaliar a presença de uma zona de separação entre as densidades de células saudáveis e cancerígenas, impedindo-as de se tocarem à medida que a evolução avança, surgindo um espaço para incluir a densidade de células tumorais sem produzir interseção.

7. Prova gráfica para avaliar a presença de uma zona de separação entre as densidades das células tumorais e saudáveis.

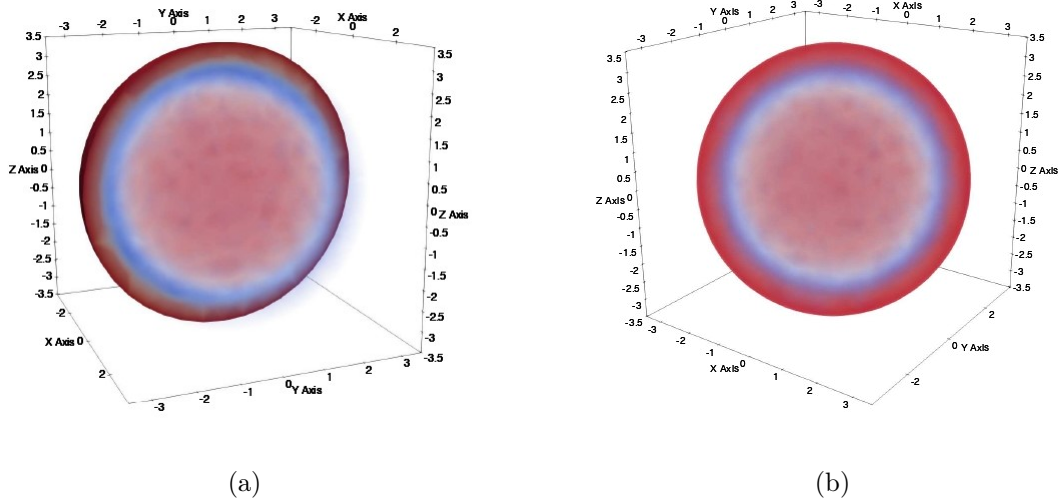


Figura 3.11: Na figura (a) temos o perfil de densidade de células tumorais tridimensionais localizado dentro da meia bola fornecido com dados de densidade de células saudáveis reproduzidos em toda a superfície esférica e na (b) Detecção da lacuna intersticial espacial tridimensional por meio da técnica da transparência. Fonte: (MOSCHETTA; SIMEONI, 2019).

Por fim, os autores mostram gráficos simultâneos, que consistem em dados numéricos mesclados das figuras anteriores, onde o núcleo canceroso é colocado em seu domínio espacial correspondente em relação à meia bola fornecida com a densidade de células saudáveis perfis em toda a superfície esférica externa. Nesta fase, torna-se possível identificar a versão tridimensional da lacuna intersticial espacial: estamos lidando com uma casca sólida de densidade nula localizada entre os perfis de células saudáveis e tumorais. Finalmente, a fim de fornecer a representação tridimensional mais eficaz da dinâmica qualitativa do modelo Gatenby-Gawlinski, realizaram um gráfico simultâneo significativo, explorando a transparência técnica, onde a geometria da lacuna espacial intersticial agora é claramente perceptível.

Com a investigação através da estratégia numérica, pôde-se aproximar volumes finitos em uma estrutura unidimensional, derivada e validada para resultados de simulação de recursos biomédicos. Essa capacidade de introduzir formulações completas do sistema modelo, garante a precisão das equações matemáticas. Usando a generalização feita para o esquema semi-discreto com tamanho de malha variável, a estratégia de volume limitado é adequada para uso em estudos posteriores de redes não estruturadas. Essas aproximações tornaram um experimento original na teoria de sistemas de reação de difusão, e mostrou-se eficaz na recuperação de estimativas de instâncias discretas previamente calculadas (por argumentos assintóticos e interpolação) o que a torna particularmente útil devido à independência do sistema dinâmico.

Conclusão

O trabalho é construído através de definições de equações diferenciais ordinárias de 1ª e 2ª ordem, destacando seus principais métodos de diferenciação e exemplos de aplicação. Com a implementação de sistemas para prognósticos médicos, pôde aferir que a modelagem matemática surge se adaptando a realidades clínicas. Na tentativa de proporcionar um plano de tratamento e administração de fármacos, o seguinte trabalho buscou elucidar a importância da utilização da biomatemática em estudos experimentais na área oncológica.

O câncer é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Bases precisas sobre o risco de progressão da doença e as chances de sobrevivência, permeiam decisões de tratamento. Essas informações dependem de previsões baseadas na avaliação de fatores prognósticos, clínicos e patológicos. Na tentativa de melhorar a compreensão, foi deliberado o modelo matemático de Gatenby, que nasce na tentativa de apresentar respostas através de variáveis, e obter padrões que irão prever o comportamento de crescimentos tumorais. Temos então uma modelagem matemática que surge como ferramenta para compreender e prever com rapidez os riscos de metástase.

Com um foco bem direcionado no trabalho, pode-se aprofundar a discussão sobre as aplicações e significados das equações, o que é muito valioso para o aprendizado do assunto. Portanto, espera-se que este material ajude de alguma forma outras pessoas a aprimorar seus conhecimentos sobre este tema. Através do modelo, estudos analíticos posteriores, abre a perspectiva de simulações bidimensionais e tridimensionais para contextualizar a geometria e evolução no campo da biomedicina. Essa possibilidade de melhorar a eficiência computacional é, sem dúvida, promissora para estudar problemas mais complexos, consequentemente, reproduzir melhor experimentos biomédicos de forma realista. Por fim, a análise numérica e a simulação computacional de modelos matemáticos em biologia são parte integrante da pesquisa de campo, e a visualização efetiva dos

resultados é necessária para criar uma plataforma ideal para biólogos e matemáticos.

Referências Bibliográficas

- ABBAS, A. *Imunologia celular e molecular 7^a edição*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2012.
- ABBAS, A. *Imunologia celular e molecular 8^a edição*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2015.
- AHMADI, E. et al. A dual approach for positive t–s fuzzy controller design and its application to cancer treatment under immunotherapy and chemotherapy. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 58, p. 101822, 2020.
- ARAÚJO, L. A.; TEIXEIRA, L. A. De doença da civilização a problema de saúde pública: câncer, sociedade e medicina brasileira no século xx. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas*, SciELO Brasil, v. 12, p. 173–188, 2017.
- ARRAES, C. Os dados sobre câncer no mundo e no brasil em 2020 e projeção para 2040: dados do globocan. *Real Instituto de Oncologia e hematologia*, 2021.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BRYAN, G. Histórias naturais dos cânceres. *LOVE, RR Manual de oncologia clínica*, v. 6, p. 18–35, 1999.
- CHEN, G.; JAFFEE, E. M.; EMENS, L. A. Immunotherapy and cancer therapeutics: A rich partnership. In: *Cancer Immunotherapy*. [S.l.]: Elsevier, 2013. p. 415–432.
- CIARLETTA, P. et al. *Mathematical models and methods for living systems*. [S.l.]: Springer, 2016.
- CRUZ, D. L. V. Estudos sobre os cânceres. *Omnis Scientia*, 2021.
- FASANO, A.; HERRERO, M. A.; RODRIGO, M. R. Slow and fast invasion waves in a model of acid-mediated tumour growth. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 220, n. 1, p. 45–56, 2009.
- FERNÁNDEZ-CARA, E.; LÍMACO, J.; PROUVÉE, L. Optimal control of a two-equation model of radiotherapy. *Mathematical Control and Related Fields*, Mathematical Control and Related Fields, v. 8, n. 1, p. 117–133, 2018.
- GATENBY, R. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. *European Journal of Cancer*, Elsevier, v. 32, n. 4, p. 722–726, 1996.
- HSU, P. P.; SABATINI, D. M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, Elsevier, v. 134, n. 5, p. 703–707, 2008.

- INCA. incidência de câncer no brasil. *Rio de Janeiro*, 2022.
- KAPLAN, W. *Cálculo Avançado: Vol. 2*. [S.l.]: Editora Blucher, 1972. v. 2.
- LI, X.; XU, J.-X. A mathematical model of immune response to tumor invasion incorporated with danger model. *Journal of Biological Systems*, World Scientific, v. 23, n. 03, p. 505–526, 2015.
- MCGILLEN, J. B. et al. A general reaction–diffusion model of acidity in cancer invasion. *Journal of mathematical biology*, Springer, v. 68, p. 1199–1224, 2014.
- MOSCHETTA, P.; SIMEONI, C. Numerical investigation of the gatenby-gawlinski model for acid-mediated tumour invasion. *Rendiconti di Matematica e delle sue Applicazioni*, v. 40, n. 3-4, p. 257–287, 2019.
- PRADO, B. B. F. d. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. *Ciência e Cultura*, Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, v. 66, n. 1, p. 21–24, 2014.
- RIOS, D. L. Achados de biomatática e a bioinformática na saúde humana. 2021.
- ROBERTSON-TESSI, M. et al. Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. *Cancer research*, AACR, v. 75, n. 8, p. 1567–1579, 2015.
- ROCHA, A. M. A.; COSTA, M. F. P.; FERNANDES, E. M. On a multiobjective optimal control of a tumor growth model with immune response and drug therapies. *International Transactions in Operational Research*, Wiley Online Library, v. 25, n. 1, p. 269–294, 2018.
- RODRIGUES, D. S. Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2011.
- SODRÉ, U. Equações diferenciais parciais. *Londrina: [sn]*, 2003.
- SOUZA, M. E. A. de. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução. Universidade Federal do Amazonas, 2015.
- STEPANOVA, N. Immune response dynamics during malignant tumor development. *Biofizika*, v. 24, n. 5, p. 897–902, 1979.
- THULER, L. C. S.; SANT’ANA, D. R.; REZENDE, M. C. R. Abc do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. n. 6, p. 127–127, 2020.
- WANG, Q. et al. An in silico exploration of combining interleukin-12 with oxaliplatin to treat liver-metastatic colorectal cancer. *BMC cancer*, BioMed Central, v. 20, n. 1, p. 1–17, 2020.
- WEI, H.-C. A mathematical model of tumour growth with beddington–deangelis functional response: a case of cancer without disease. *Journal of biological dynamics*, Taylor & Francis, v. 12, n. 1, p. 194–210, 2018.
- ZIGLER, M.; SHIR, A.; LEVITZKI, A. Targeted cancer immunotherapy. *Current opinion in pharmacology*, Elsevier, v. 13, n. 4, p. 504–510, 2013.