

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - FÍSICA

REGIANE APARECIDA NUNES DE SIQUEIRA

COMPORTAMENTO DINÂMICO DO CRESCIMENTO DE TUMORES
COM A APLICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA

PONTA GROSSA
2015

REGIANE APARECIDA NUNES DE SIQUEIRA

COMPORTAMENTO DINÂMICO DO CRESCIMENTO DE TUMORES
COM A APLICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA

Tese apresentada para obtenção do título
de doutora na Universidade Estadual de
Ponta Grossa, Pós-Graduação em Ciên-
cias, área de concentração Física.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos
Batista

PONTA GROSSA
2015

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

S618 Siqueira, Regiane Aparecida Nunes de
 Comportamento dinâmico do crescimento
 de tumores com a aplicação de
 quimioterapia/ Regiane Aparecida Nunes de
 Siqueira. Ponta Grossa, 2015.
 96f.

 Tese (Doutorado em Ciências - Área de
 Concentração: Física), Universidade
 Estadual de Ponta Grossa.

 Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos
 Batista.

 1.Comportamento dinâmico. 2.Crescimento
 de tumores. 3.Quimioterapia. I.Batista,
 Antonio Marcos. II. Universidade Estadual
 de Ponta Grossa. Doutorado em Ciências.
 III. T.

CDD: 539

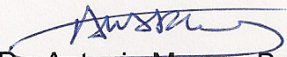
TERMO DE APROVAÇÃO

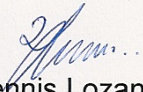
REGIANE APARECIDA NUNES DE SIQUEIRA

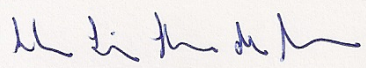
“Comportamento Dinâmico do Crescimento de Tumores com a Aplicação de Quimioterapia”

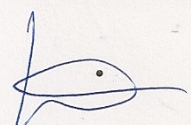
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências - Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

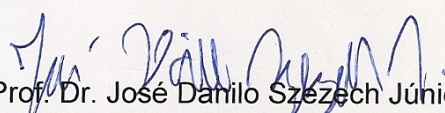
Orientador:


Prof. Dr. Antonio Marcos Batista
Departamento de Matemática e Estatística - UEPG/PR


Prof. Dr. Dennis Lozano Toufen
Instituto Federal de São Paulo – IFSP/SP


Prof. Dr. Silvio Luiz Thomaz de Souza
Departamento de Física e Matemática – UFSJ/MG


Prof. Dr. Adriano Doff Sotta Gomes
Departamento Acadêmico de Física – UTFPR/PR


Prof. Dr. José Danilo Szezech Júnior
Departamento de Matemática e Estatística - UEPG/PR

Ponta Grossa, 16 de abril de 2015

Dedico este trabalho aos meus
amores Alex e Alexa.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela saúde e oportunidade que tive para realizar e concluir este curso.

Ao meu orientador Antonio Marcos Batista pela dedicação, paciência, amizade e exemplo de competência e profissionalismo ao direcionar meu trabalho.

Aos meus pais Odete Chimel Nunes de Siqueira e Lauro Nunes de Siqueira que além da vida me deram coragem para lutar pelo meu ideal.

Aos professores da UEPG em especial ao professor Antonio Sérgio Magalhães de Castro pelo incentivo e colaboração dedicada.

Aos professores membros da banca de qualificação, Fábio Augusto Meira Cássaro, Francisco Carlos Serbena e José Danilo Szezech Júnior pelas contribuições para este trabalho.

Aos amigos e colegas de curso de modo muito especial a Kelly Iarosz pela grande colaboração para a realização deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização do curso e conclusão deste trabalho.

*Ainda que tivesse o dom da profecia,
e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência
e ainda que tivesse toda a fé,
de maneira tal que transportasse os montes,
e não tivesse amor, nada seria.
(Coríntios 13:2)*

Resumo

Neste trabalho, propõe-se analisar modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de populações, ou seja, conjuntos de organismos que podem ou não pertencer a mesma espécie, porém possuem comportamento semelhante no que refere-se à sua dinâmica. São tratados de forma especial os modelos de populações de células onde considera-se o tempo de retardo, isto é, aqueles descritos por equações diferenciais com atraso. Primeiramente é realizada a análise em dois modelos matemáticos, o primeiro descreve a interação das células tumorais com o sistema imunológico. Considera-se que o sistema imunológico é constituído por células de repouso e células de caça, sendo que as de repouso se convertem em células de caça, mas a conversão não é imediata, havendo necessidade de modelar por equações diferenciais com atraso. O segundo descreve um modelo para tratamento do câncer por quimioterapia, onde há metástase de um foco primário para um foco secundário pelas células tumorais. Observa-se as interações entre as células normais e tumorais como sendo competitivas para os recursos disponíveis, e é pensado no agente de quimioterapia como um predador em ambas as células, normais e cancerígenas. A metástase pode ocorrer com um tempo de retardo, o que dá origem a equações diferenciais com atraso. Em seguida é descrito um modelo para o tratamento de um tumor cerebral por quimioterapia. É proposto um sistema de equações diferenciais ordinárias para modelar o tumor no cérebro em tratamento por quimioterapia, que considera as interações entre as células da glia, o glioma, os neurônios e os agentes quimioterápicos. Analisa-se as condições para o crescimento do glioma a ser eliminado, e identifica-se os valores de parâmetros para os quais a inibição do crescimento do glioma é obtida com um mínimo de perda de células saudáveis.

Palavras chave: comportamento dinâmico, crescimento de tumores, quimioterapia.

Abstract

This study proposes to analyze mathematical models that describe the dynamics of populations, namely, sets of organisms that may or may not belong to the same species but have similar behavior as relates to their dynamics. It is specially treated with models of cell populations that consider the delay time, which are described by differential equations with delay. The analysis is realized in two mathematical models, the first describes the interaction of tumor cells with the immune system. It is considered that the immune system is constituted by resting cells and hunting cells, as well as, the resting cells become cells hunting but the conversion is not straightforward, requiring shaping by delayed differential equations. The second describes a model for treatment of cancer by chemotherapy where there is metastasis of a primary to a secondary focus by tumor cells. We observe the interactions between normal and tumor cells as being competitive for the available resources, and it is thought the chemotherapy agent as a predator in normal and cancer cells. Metastasis can occur with a delay time, which leads to delayed differential equations. Next study is a model for treating of brain tumor by chemotherapy. We propose a system of coupled differential equations that model brain tumour with treatment by chemotherapy, which considers interactions among the glial cells, the glioma, the neurons, and the chemotherapeutic agents. We study the conditions for the glioma growth to be eliminated, and identify values of the parameters for which the inhibition of the glioma growth is obtained with a minimal loss of healthy cells.

Keywords: dynamic behavior, tumor growth, chemotherapy.

Lista de Figuras

2.1	Representação esquemática da interação entre células cancerígenas e sistema imunológico.	p. 19
2.2	Evolução temporal de células tumorais e sistema imunológico conforme um termo de morte programada é inserido no modelo. Em (a) considera-se $d_1 = 0$, em (b) $d_1 = 0,02$ e (c) $d_1 = 0,04$, para os demais parâmetros utilizados nas simulações estão presentes na Tabela 2.1 com as condições iniciais $M(0) = 2700000$; $N(0) = 204000$; $Z(0) = 7180000$	p. 28
2.3	Representação do tempo para que ocorra a supressão do número de células tumorais considerando-se o termo de apoptose no modelo.	p. 29
2.4	Supressão do número de células tumorais considerando-se a presença de apoptose celular.	p. 30
3.1	Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células normais no primeiro foco, (b) células tumorais no primeiro foco, (c) células normais no segundo foco e (d) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $x_1 = 1460$, $x_2 = 0,01$, $u_1 = 1750$, $u_2 = 0,0$ e $\tau = 0$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.	p. 39
3.2	Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células normais no primeiro foco, (b) células tumorais no primeiro foco, (c) células normais no segundo foco e (d) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $x_1 = 1460$, $x_2 = 0,01$, $u_1 = 1750$, $u_2 = 0,0$ e $\tau = 20$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.	p. 40
3.3	Tempo de domínio das células tumorais t_c no foco secundário pelo atraso τ	p. 41

3.4	Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $y = 90$, $x_1 = 500$, $x_2 = 0,5$, $z = 90$, $u_1 = 100$, $u_2 = 0$ e $\tau = 1$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.	p. 43
3.5	Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $y = 90$, $x_1 = 500$, $x_2 = 0,1$, $z = 90$, $u_1 = 100$, $u_2 = 0$ e $\tau = 1$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.	p. 45
3.6	Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $y = 90$, $x_1 = 500$, $x_2 = 0,5$, $z = 90$, $u_1 = 100$, $u_2 = 0$ e $\tau = 10$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.	p. 46
3.7	Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco com $\xi = 0,2$, $\eta = 0,2$ e $\tau = 1$	p. 47
4.1	Células do Sistema Nervoso Central.	p. 52
4.2	Ilustração com as funções dos astrócitos.	p. 53
4.3	Representação esquemática dos agentes (em caixas de cor cinza), e suas interações (ligações) consideradas no modelo.	p. 58
4.4	Número de neurônios.	p. 62

- 4.5 Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células glias, (b) células cancerígenas, (c) neurônios e (d) sem quimioterapia com $\Phi = 0$. Considerado $g(0) = 0,99$, $c(0) = 0,01$, $n(0) = 0,99$ e $q(0) = 0,0$, e parâmetros de acordo com a Tabela 4.3. p. 67
- 4.6 Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células glias, (b) células cancerígenas, (c) neurônios e (d) infusão de agente quimioterápico constante $\Phi = 100$. Considerando $g(0) = 0,99$, $c(0) = 0,01$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$ e demais parâmetros de acordo com a Tabela (4.3). p. 68
- 4.7 Espaço de parâmetros ζ por Φ : na região I, as células cancerosas matam as células glias e neurônios, a região II mostra que o equilíbrio $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é localmente estável, e na região III, o equilíbrio $E_0(0, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é localmente estável. p. 72
- 4.8 Concentração de neurônios em função de α por Φ , onde $g(0) = 0,99$, $c(0) = 0,01$, $n(0) = 0,99$, e $Q(0) = 0,0$. A barra de cor representa o valor da concentração de neurônios, n , após uma quimioterapia com sucesso. . . p. 73
- 4.9 τ por Φ , e os mesmos valores que a Figura 4.8. A inclinação para $\Phi \leq 60$ é de cerca de $-12,36$, e para $\Phi > 60$ a inclinação é de cerca de $-1,41$. . . p. 74
- 4.10 A evolução temporal: (a) infusão de quimioterapia, concentração de (b) células da glia, (c) células do glioma e (d) neurônios. p. 76

Lista de Tabelas

2.1	Valores dos Parâmetros Utilizados para a Análise Numérica.	p. 24
3.1	Valores dos Parâmetros Utilizados para a Análise Numérica [72].	p. 34
4.1	Funções dos diferentes tipos de células glia.	p. 54
4.2	Parâmetros do Modelo.	p. 63
4.3	Parâmetros do modelo normalizado.	p. 66

Sumário

1	Introdução	p. 14
2	Modelo para interação de um tumor com o sistema imunológico	p. 18
2.1	Formulação do modelo	p. 22
2.2	Equilíbrio e Estabilidade	p. 24
2.3	Resultados Numéricos	p. 26
2.4	Discussões	p. 29
3	Modelo para o tratamento de tumor por quimioterapia	p. 31
3.1	Formulação do modelo	p. 32
3.2	Caso sem tratamento	p. 35
3.2.1	Equilíbrio e Estabilidade	p. 35
3.2.2	Resultados Numéricos	p. 38
3.3	Caso com tratamento	p. 40
3.3.1	Equilíbrios e Estabilidade	p. 41
3.3.2	Resultados Numéricos	p. 42
3.4	Discussões	p. 47
4	Modelo para o tratamento do glioma por quimioterapia	p. 49
4.1	Introdução	p. 49

4.1.1	Sistema Nervoso	p. 50
4.1.2	Glias	p. 51
4.1.3	Tumores de cérebro	p. 55
4.2	O modelo	p. 57
4.3	Estimativa dos parâmetros do sistema	p. 62
4.4	Normalização	p. 65
4.5	Resultados Numéricos	p. 66
4.6	Estabilidade local	p. 68
4.7	Eliminação do Glioma	p. 72
4.8	Discussões	p. 75
5	Conclusões	p. 79
	Referências Bibliográficas	p. 81
	Apêndice A – Jacobiano	p. 93
A.1	Sistema capítulo 2	p. 93
A.2	Sistema capítulo 3	p. 94

1 *Introdução*

Em organismos multicelulares complexos de seres vivos tais como anfíbios, peixes, répteis, aves e mamíferos, existem grupos de células¹ especializadas e organizadas, formando tecidos que compõem órgãos vitais para estes seres [1]. No organismo ocorre o crescimento celular, que responde às necessidades específicas dele e, em geral, é um processo cuidadosamente regulado. Contudo, pode ocorrer um rompimento dos mecanismos reguladores da multiplicação celular. Sendo assim, existem no organismo padrões de crescimento celular controlados e não controlados [2].

A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos de crescimento controlado, enquanto que as neoplasias correspondem aos padrões de crescimento não controlados e são denominados, na prática, de “tumores”. Um tumor pode surgir a partir de uma acumulação gradual de mudanças genéticas que liberam, a partir de células neoplásicas, os mecanismos homeostáticos², que regulam a proliferação celular normal [3]. A primeira dificuldade que se enfrenta no estudo das neoplasias é a sua definição, pois ela se baseia na morfologia e na biologia do processo tumoral [4]. A mais aceita atualmente é: “Neoplasia é uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro” [2].

De acordo com o comportamento biológico os tumores podem ser agrupados em três tipos distintos denominados benignos, limítrofes e malignos (cancerosos). Um dos aspectos mais importantes no estudo das neoplasias consiste em estabelecer os critérios diferenciadores de cada um destes tumores. Ocorre situações nas quais a diferenciação entre tumor

¹Célula é a unidade básica estrutural e funcional dos seres vivos.

²Homeostasia ou homeostase é a propriedade dos seres vivos de regular o seu ambiente interno, de modo a manter uma condição estável mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico, controlados por mecanismos de regulação inter-relacionados.

benigno e maligno não pode ser estabelecida com precisão e, nestes casos denota-se por tumores limítrofes [2]. Os tumores benignos tendem a apresentar crescimento lento e expansivo, determinando a compressão dos tecidos vizinhos, o que leva a formação de uma pseudocápsula fibrosa. Já nos casos dos tumores malignos, o crescimento rápido, desordenado, infiltrativo e destrutivo não permite a formação desta pseudocápsula. As duas propriedades principais das neoplasias malignas são: a capacidade invasivo-destrutiva local e a produção de metástases [1]. Por definição, a metástase constitui o crescimento neoplásico à distância, sem continuidade e sem dependência do foco primário [2]. A palavra *metástase* deriva do prefixo grego *metá*, que significa “para além de”; e do verbo grego *istémi*, que se traduz por: “estar, colocar”. Este processo permite a liberação de células de um primeiro foco, expansão subsequente e ligação a estruturas em focos distantes [1].

Os tumores malignos, apesar da sua grande variedade (classificados em mais de 100 tipos diferentes) apresentam um comportamento biológico semelhante. Caracterizam-se por possuírem crescimento, invasão local, destruição dos órgãos vizinhos, disseminação regional e sistêmica [1]. O tempo gasto nestas fases depende tanto do ritmo de crescimento tumoral como de fatores do hospedeiro. Cirurgia, radioterapia e quimioterapia são três formas para o tratamento dos tumores malignos, podendo ser utilizadas em conjunto no tratamento das neoplasias malignas, levando-se em consideração a importância de cada uma e a ordem de sua indicação [2].

A construção matemática da dinâmica populacional de células pode ser feita por meio de equações diferenciais. As equações diferenciais ordinárias e parciais vêm desempenhando um papel importante na descrição da dinâmica populacional [5]. Uma equação de grande interesse é a equação de Hutchinson, a qual se trata de uma equação logística³ com atraso [6]. Em geral, modelos matemáticos mais realistas em biologia de populações devem incluir alguns dos estados passados, isto é, um sistema real pode ser modelado por equações diferenciais com atrasos de tempo. Os atrasos ocorrem com tanta frequência, em quase todas as situações, que ignorá-los é ignorar a realidade [5].

Entretanto, frequentemente têm sido utilizados sistemas de equações diferenciais sem atraso para modelar populações de células e tumores [7–11]. Equações diferenciais ordiná-

³Equação logística é uma equação diferencial utilizada como modelo na dinâmica de populações.

rias (EDOs) são utilizadas para o crescimento do tumor em determinado nível de população celular com combinação de tratamentos, sistema imune e quimioterapia. Na literatura encontram-se análises da dinâmica da população das células, das interações do sistema imune e tumor, bem como, do efeito da quimioterapia no tratamento de tumores [12–20]. Trabalhos recentes analisam modelos matemáticos de quimioterapia com relação ao controle ideal de programas de tratamento com fármaco [21–24]. Os modelos são baseados em diferentes conjuntos de equações diferenciais ordinárias sem atraso para representar a quimioterapia, imunoterapia, terapia antiangiogênica⁴ ou uma combinação destes.

Contudo, na literatura também é possível encontrar trabalhos que consideram o efeito de atrasos de tempo sobre a dinâmica da população de células e crescimento do tumor que inclui a resposta do sistema imunológico e do tratamento com fármaco [25–36]. Em geral, a competição entre o crescimento de um tumor maligno que inclui a resposta do sistema imunológico é modelada por equações diferenciais ordinárias que levam em conta o atraso da resposta do sistema imune. Há trabalhos recentes que consideram o efeito do atraso e verificam a estabilidade analítica e numérica de uma classe de equações diferenciais não-lineares com atraso [37–44].

No estudo de neoplasias também podem ser utilizados outros modelos, como por exemplo autômatos celulares [45, 46]. Um autômato celular é um modelo discreto estudado na teoria computacional, matemática, biologia teórica e biofísica. Consiste de uma rede infinita e regular de células, cada uma podendo estar em um número finito de estados, que variam de acordo com regras determinísticas [47].

Neste trabalho o interesse está em modelos descritos por equações diferenciais a fim de analisar as propriedades de existência e estabilidade de um “estado cura”, ou seja, um estado de equilíbrio em que o câncer está ausente [48]. O atraso será considerado no efeito da metastástase do tumor, envolvendo o tempo de entrada das células do tumor em um canal de sangue ou linfa, a embolização, e surgimento em um local distante, com a sobrevivência e crescimento [49]. A metástase é a principal causa de morte para a maioria dos pacientes com câncer [50].

⁴Terapia antiangiogênica baseia-se na aplicação de fármaco que paralisa o crescimento dos vasos anormais.

O objetivo principal da tese é obter um modelo matemático que descreva o desenvolvimento de câncer no cérebro, mais especificamente, de um glioma. Para isto será utilizado equações diferenciais ordinárias, que levarão em consideração as interações que ocorrem entre as células cerebrais, bem como efeitos de agentes quimioterápicos. Para resolver sistemas de equações diferenciais é utilizado o método numérico de Runge-Kutta [51–55]. Trabalhar com métodos analíticos e numéricos em sistemas de equações diferenciais com atraso, que descrevem o tratamento por quimioterapia de tumores malignos é o que pretende-se neste trabalho.

Para atingir o objetivo organizou-se esta tese com o estudo de três modelos para o comportamento dinâmico do crescimento de tumores da seguinte forma: no capítulo 2 é realizada uma análise das soluções de um sistema de equações diferenciais com atraso descrevendo a interação entre células tumorais e células imunes; no capítulo 3 é analisado um sistema de equações diferenciais com atraso que descrevem o tratamento por quimioterapia do tumor com metástase; no capítulo 4 é descrito um modelo para o tratamento por quimioterapia de tumor no cérebro e, no capítulo 5 são apresentados os resultados do trabalho, bem como as perspectivas futuras criadas a partir deste estudo.

2 Modelo para interação de um tumor com o sistema imunológico

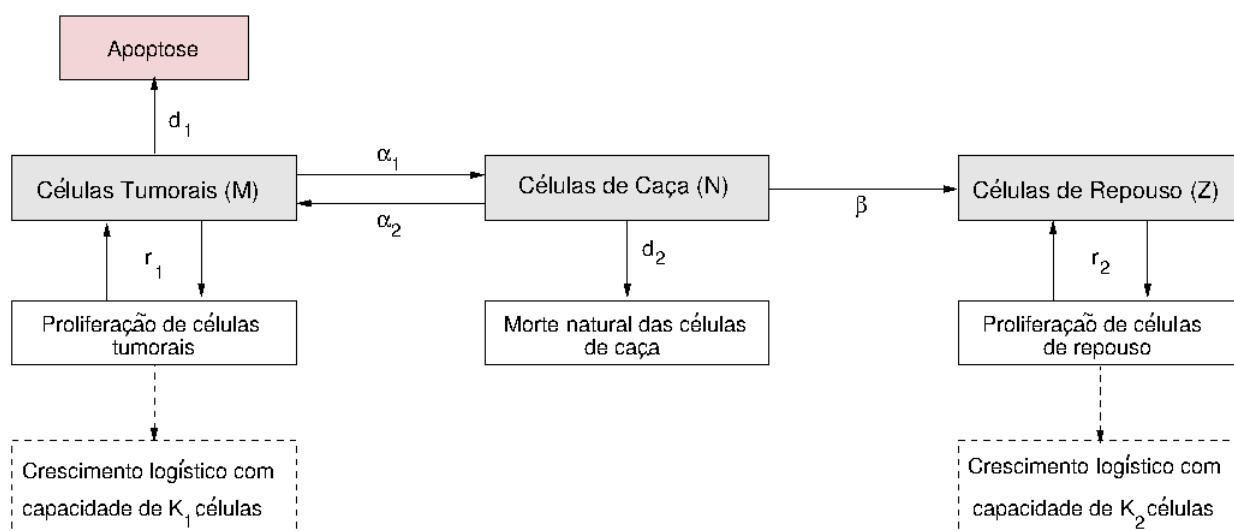
Interação é o termo utilizado para explicar a influência recíproca entre os mais diversos focos de estudo, neste capítulo será apresentado a interação entre uma população de células que aumenta sem respeitar os limites normais e o sistema de proteção do organismo, ou seja, interação tumor-sistema imunológico. Será utilizado um modelo composto por equações diferenciais que resultam na dinâmica populacional de indivíduos que apresentam comportamento semelhante. Em se tratando do sistema imunológico, tem-se células de repouso e de caça, sendo que as células de repouso passam por um processo de conversão, onde transformam-se em células de caça. Essa conversão não é imediata, então será acrescentado ao modelo um tempo de atraso.

Em 1838 Pierre François Verhulst abre caminho para diversas explicações sobre crescimento populacional, o trabalho apresentado por Verhulst mostrava um modelo logístico com associações entre densidade populacional e taxa de crescimento [56]. Com o decorrer dos anos o modelo logístico vem sendo utilizado por áreas como economia [57], engenharia [58], física [59], medicina [60], geografia [61], estatística [62], biologia [63], etc. Apesar das mais diferentes áreas e adaptações para casos específicos, a base dos modelos é a mesma.

No modelos proposto por Verhulst, uma população deixa de aumentar quando atinge uma densidade máxima. Para valores de densidade tendendo a zero, o crescimento é aproximadamente exponencial, enquanto que para valores de densidade, onde a população tendendo a densidade máxima, o crescimento tende a zero.

O modelo logístico pode ser escrito de diversas formas, porém, a partir de 1993 os modelos que consideram equações diferenciais ordinárias e parciais, sem ou com atraso vêm representando com uma maior perfeição a dinâmica populacional [5, 6]. Escolheu-se trabalhar com equações diferenciais porque permitem a interação de variáveis, termos cruciais como a morte programada das células “apoptose” e tempo de atraso na replicação celular. O que se faz necessário, já que pretende-se analisar as propriedades de existência e estabilidade de um “estado cura”, ou seja, um estado de equilíbrio em que o câncer está ausente [48].

Figura 2.1: Representação esquemática da interação entre células cancerígenas e sistema imunológico.



FONTE: [64].

Na Figura 2.1 pode-se observar uma ideia geral das interações básicas do organismo, onde a replicação das células tumorais é dependente da capacidade máxima que o meio suporta. Dentro dessa capacidade estão o espaço, a alimentação, a luta das células tumorais contra a proteção natural do organismo e a luta contra agentes externos inseridos no organismo (fármacos e técnicas de controle). Uma das principais formas dos organismos multicelulares responderem a estímulos intra e extracelulares é a indução da morte celular geneticamente programada, conhecida como apoptose. Ainda na Figura 2.1, observa-se células cancerígenas sendo levadas a morte programada, o que é importante, pois leva afirmativa de que a apoptose é um dos fatores que podem reduzir o crescimento de tumo-

res [65].

Enquanto uma taxa de células tumorais são direcionadas a apoptose, outra sofre interação com sistema imunológico, uma forma natural de defesa dos organismos, que por sua vez também interage consigo mesmo em um processo de ativação de células que inicialmente encontravam-se em repouso e na sequência passam a agir como caçadoras.

Neste capítulo são apresentadas as soluções de um sistema de equações diferenciais que descrevem o atraso de interação entre as células tumorais e o sistema imunológico. Existem dois grandes ramos de respostas do sistema imunológico: a imunidade humoral e imunidade mediada por células [66]. A imunidade humoral é uma subdivisão da imunidade adquirida onde a resposta imunológica é realizada por moléculas existentes no sangue, denominadas de anticorpos, produzidos pelos linfócitos¹ B, diferente da imunidade mediada por células, que são realizadas pelos linfócitos T. A imunidade mediada por células envolve a produção de linfócitos T citotóxicos (CTLs), macrófagos ativados, ativação de células NK² e liberação de várias citocinas em resposta a um antígeno mediado por linfócitos T, essa não envolve quaisquer anticorpos. Os CTLs reconhecem e destroem células infectadas/tumorais. Os linfócitos T citotóxicos ligam-se aos epítopos dos antígenos endógenos³ vinculados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC-I) das moléculas da superfície das células infectadas/tumorais e provocam o lise⁴ na célula com perforinas [66].

Para melhor compreensão segue o significado dos termos técnicos utilizados:

- Perforina é uma proteína que está presente em tipos de células T, a qual possibilita a entrada de enzimas tóxicas em células cancerígenas;
- Granzima é um grânulo do linfócito T citotóxico, o qual é liberado quando a célula reconhece um antígeno estranho, presente na superfície das células infectadas do hospedeiro;
- Epítipo é a menor porção de antígeno com potencial de gerar a resposta imune, é a área da molécula do antígeno que se liga aos receptores celulares e aos anticorpos. É

¹Linfócito é um tipo de leucócito (glóbulo branco) presente no sangue.

²Células NK (do inglês *Natural Killer Cell*) ou células exterminadoras naturais são um tipo de linfócitos responsáveis pela defesa específica do organismo.

³Endógeno significa que é produzido ou que se desenvolve no interior do organismo.

⁴Lise é o processo de ruptura ou dissolução da membrana plasmática.

o sítio de ligação específico que é reconhecido por um anticorpo ou por um receptor de superfície de um linfócito T;

- O complexo principal de histocompatibilidade ou MHC (do inglês *Major Histocompatibility Complex*) é uma grande região genômica ou família de genes que possui um papel importante no sistema imune e na auto-imunidade. As proteínas codificadas pelo MHC ficam na superfície das células e apresentam tanto antígenos próprios (fragmentos de peptídeos da própria célula) quanto antígenos externos (fragmentos de microorganismos invasores) para linfócitos T, os quais possuem a capacidade de matar ou coordenar a morte de patógenos, células infectadas ou com função prejudicada;
- Citocinas ativam e desativam os fagócitos⁵ e as células de defesa imunológica, aumentam ou diminuem as funções das diferentes células de defesa imunológica e promovem ou inibem uma série de defesas não-específicas do organismo.

Uma das principais defesas do organismo contra vírus, bactérias intracelulares e tumores é a destruição de células infectadas/tumorais por linfócitos T citotóxicos. Estes são capazes de matar as células, induzindo a morte celular programada, conhecida como apoptose. Os CTLs têm grânulos citoplasmáticos que contêm as proteínas perforina e granzimas. Quando se ligam ao seu alvo, o conteúdo dos grânulos são descarregados por exocitose⁶. A perforina insere-se em moléculas da membrana plasmática das células alvo e isso permite as granzimas entrar na célula. As granzimas são serino-proteases que uma vez dentro da célula seguem para decompor os precursores das caspases⁷, os ativando para produzir a autodestruição da célula por apoptose.

⁵Os fagócitos são leucócitos do sangue que protegem o corpo através da ingestão (fagocitose) de partículas estranhas, bactérias e células mortas ou células a morrer. São essenciais no combate a infecções e para posterior imunidade.

⁶Exocitose é o processo pelo qual uma célula eucariótica viva libera substâncias para o fluido extracelular, seja o fluido que envolve as células de um tecido, nos organismos multicelulares, seja para o ambiente aquático, por modificação da membrana celular, ou seja, sem ser por difusão. é o oposto de endocitose.

⁷Caspases são um grupo de proteases baseadas em enzimas com um resíduo de cisteína (um dos aminoácidos codificados pelo código genético) capazes de clivar outras proteínas depois de um resíduo de ácido aspártico, uma especificidade incomum entre proteases. O nome “caspase” é derivado dessa função molecular característica: *cysteine-aspartic-acid-proteases*. Caspases são essenciais na apoptose celular.

2.1 Formulação do modelo

O objetivo é obter um modelo que descreve o sistema onde células cancerígenas interagem com o sistema imunológico, considerando-se o processo de morte programada das células. Para base científica deste trabalho, escolheu-se o modelo matemático proposto por Banerjee e colaboradores [66], no qual considera-se células tumorais e o sistema imune interagindo entre si, porém, não considera a ação de morte celular programada. Trata-se de um modelo com três equações diferenciais, cada uma representando uma classe de células que evoluem de maneira logística.

No modelo que propomos, além das interações ocorridas entre o sistema imunológico e células cancerígenas, foi acrescentado o termo que representa a morte programada das células, permitindo assim uma análise mais completa da dinâmica de supressão cancerígenas.

É importante considerar duas importantes espécies celulares para modelar a interação tumor-imune: células T e as células com tumor maligno. As células T podem ser classificadas em células de caça (linfócitos T citotóxicos - CTLs), células T em repouso e células T auxiliares. Os CTLs atacam, destroem ou ingerem as células do tumor maligno. As células T auxiliares estimulam a liberação de citocinas, que ativam os CTLs para coordenar o ataque. As células T em repouso podem ser convertidas em CTLs para que assim possam caçar e destruir as células tumorais. O processo de ativação e conversão de células T em repouso em células T citotóxicas de caça (CTLs) não é instantâneo, possui um tempo de atraso (τ). Isso faz naturalmente com que o modelo leve em consideração o fator tempo de atraso (em unidades de tempo), no tempo de conversão (de repouso ao estado de caça) e no tempo de crescimento das células de caça. Também é considerado que, uma vez que uma célula tenha sido convertida, ela nunca retornará para a fase de repouso e de que células ativas morrem em uma probabilidade constante por unidade de tempo.

Sendo assim, o modelo proposto nesse trabalho é descrito por três equações:

$$\frac{dM(t)}{dt} = r_1 M(t) \left(1 - \frac{M(t)}{k_1}\right) - \alpha_1 M(t) N(t) - d_1 M(t), \quad (2.1)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \beta N(t) Z(t - \tau) - d_2 N(t) - \alpha_2 M(t) N(t), \quad (2.2)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = r_2 Z(t) \left(1 - \frac{Z(t)}{k_2}\right) - \beta N(t) Z(t - \tau). \quad (2.3)$$

A equação (2.1) descreve a dinâmica de proliferação das células cancerígenas, onde M representa o número de células cancerígenas, r_1 indica a taxa de proliferação das células cancerígenas ($r_1 > 0$), k_1 o número máximo de células cancerígenas que o sistema comporta ($k_1 > 0$). Nesta primeira equação, além da proliferação das células cancerígenas estar limitada por um fator de crescimento k_1 , considera-se também o termo $-\alpha_1 MN$ que representa a perda de células tumorais devido ao encontro com as células de caça N . As células de caça no modelo, representam os linfócitos T citotóxicos (CTLs), uma das principais formas de defesas do organismo contra vírus, bactérias intracelulares e tumores. Para finalizar os termos da equação (2.1), tem-se $-d_1 M$, responsável por um dos principais pontos deste modelo, que é a morte celular programada, ou seja, a apoptose das células cancerígenas.

Na equação (2.2) do modelo, observa-se a dinâmica das células de caça, onde N representa o número de células de caça, ou seja, o número de linfócitos T citotóxicos agindo sobre as células tumorais, o termo $-d_2 N$ representa a morte natural das células de caça (tanto d_1 como d_2 são constantes positivas), o termo $-\alpha_2 MN$ é responsável pela perda de células de caça devido ao encontro com as células do tumor. Por último, mas não menos importante, tem-se o termo $-\beta NZ(t - \tau)$ que está diretamente ligado com a conversão de células inicialmente em repouso para células ativas, que passarão a ser predadoras no sistema. A conversão é um processo de ativação e conversão de células T em repouso para células T citotóxicas de caça (CTLs). Esse processo não é instantâneo, possui um tempo de atraso.

Assim como na equação (2.2), o termo $-\beta NZ(t - \tau)$ também aparece na equação (2.3), que descreve a dinâmica das células T em repouso, onde Z representa o número de células T em repouso, r_2 é a taxa de proliferação células em repouso ($r_2 > 0$), k_2 é o número de células em repouso ($k_2 > 0$) e o termo $-\beta NZ(t - \tau)$ é o responsável pela conversão

da células T da fase de repouso para a fase de caça. O atraso ocorrido nessa conversão também induz um atraso no aumento do número das células de caça N , e isso faz com que o termo $-\beta NZ(t - \tau)$ esteja presente também na segunda equação. Outro ponto importante considerado no modelo, é o fato de que se uma célula foi convertida, ela nunca retornará para a fase de repouso e de que células ativas morrem em uma probabilidade constante por unidade de tempo.

Para as simulações realizadas com o modelo, foram selecionados valores para os parâmetros a partir de resultados de trabalhos experimentais para dinâmica de crescimento do linfoma B altamente maligno. Na Tabela (2.1), apresenta-se os valores dos parâmetros para o crescimento logístico do tumor na ausência de uma resposta do sistema imunológico.

Tabela 2.1: Valores dos Parâmetros Utilizados para a Análise Numérica.

Parâmetros	Referências
$r_1 = 0,18$ dia ⁻¹	[67]
$k_1 = 5 \times 10^6$ células	[67]
$\alpha_1 = 1,101 \times 10^{-7}$ células ⁻¹ dia ⁻¹	[68]
$\alpha_2 = 3,422 \times 10^{-10}$ células ⁻¹ dia ⁻¹	[68]
$d_1 = 0,0412$ dia ⁻¹	[68]
$r_2 = 0,0245$ dia ⁻¹	[66]
$k_2 = 1 \times 10^7$ células	[66]
$\beta = 6,2 \times 10^{-9}$ células ⁻¹ dia ⁻¹	[68]
$\tau = 45$ dia	[63]

FONTE: [64].

2.2 Equilíbrio e Estabilidade

Quando um trabalho sobre dinâmica de populações é proposto, é importante observar a estabilidade do sistema, bem como algumas consequências que restrinjam o crescimento. Neste sentido, o estudo de positividade e contorno limitado das soluções do sistema em torno de diferentes estados estacionários faz-se necessário.

Na teoria de equações diferenciais o ponto $\tilde{x} \in \mathbf{R}^n$ é um ponto de equilíbrio para equação diferencial $\frac{dx}{dt} = f(x, t)$ se $f(\tilde{x}, t) = 0$ para todo t . A análise do equilíbrio (denotado por E)

é em torno das variáveis que representam as células tumorais (M), células de caça (N) e células em repouso (Z). As variações em M , N e Z devem tornar as equações (2.1), (2.2) e (2.3) nulas.

Algumas das análises de equilíbrios não são fisiologicamente viáveis, ou seja, acabam por levar o indivíduo a morte. Mas apesar de não serem viáveis em situações reais, listou-se neste trabalho devido ao interesse matemático e possível interpretação. A seguir apresenta-se uma análise dos equilíbrios para os estados: $E_0(0,0,0)$ onde tem-se ausência de células tumorais, células de caça e de repouso; $E_1(k_1,0,0)$ onde as células tumorais chegam ao número máximo k_1 , porém, há ausência de células de caça e de repouso; $E_2(0,0,k_2)$ onde tem-se ausência de células tumorais e de células de caça, porém, com células em repouso podendo chegar a um número máximo k_2 ; $E_3(k_1,0,k_2)$ onde o número de células tumorais e células em repouso atingiram o valor máximo, porém, as células em repouso não se convertem em células de caça.

É possível, conforme apêndice A, determinar a matriz Jacobiana para um estado de equilíbrio genérico $E_*(M^*, N^*, Z^*)$ que assume a forma

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & -\alpha_1 M_1^* & 0 \\ -\alpha_2 N^* & J_{22} & \beta N^* e^{-\lambda \tau} \\ 0 & -\beta Z^* e^{-\lambda \tau} & J_{33} \end{bmatrix},$$

com os valores da diagonal escritos como

$$\begin{aligned} J_{11} &= r_1 - 2r_1 \frac{M^*}{k_1} - \alpha_1 N^* - d_1, \\ J_{22} &= \beta Z^* e^{-\lambda \tau} - d_2 - \alpha_2 M^*, \\ J_{33} &= r_2 - 2r_2 \frac{Z^*}{k_2} - \beta N^* e^{-\lambda \tau}. \end{aligned} \tag{2.4}$$

Os valores da diagonal, permite-nos uma avaliação sobre o equilíbrio estável ou instável do sistema quando nas condições analisadas. Para ser estável é necessário que todos os autovalores da matriz sejam negativos, caso um dos valores não o seja, então equilíbrio será instável.

Para o estado de equilíbrio $E_0(0,0,0)$, $E_1(k_1,0,0)$, as matrizes Jacobianas podem ser

escritas como

$$J = \begin{bmatrix} r_1 - d_1 & 0 & 0 \\ 0 & -d_2 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 \end{bmatrix},$$

e

$$J = \begin{bmatrix} -r_1 - d_1 & -\alpha_1 k_1 & 0 \\ 0 & -d_2 - \alpha_2 k_1 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 \end{bmatrix},$$

respectivamente. Para ambos os estados, admite-se autovalor positivo r_2 , sendo assim, resultam em um equilíbrio instável.

Já para o estado $E_2(0, 0, k_2)$, observa-se a matriz Jacobiana:

$$J = \begin{bmatrix} r_1 - d_1 & 0 & 0 \\ 0 & \beta k_2 e^{-\lambda \tau} - d_2 & 0 \\ 0 & -\beta k_2 e^{-\lambda \tau} & -r_2 \end{bmatrix},$$

com autovalores $r_1 - d_1$, $\beta k_2 e^{-\lambda \tau} - d_2$, $-r_2$. Neste caso a estabilidade se torna dependente do tempo de atraso. O mesmo caso repete-se no caso do equilíbrio $E_3(k_1, 0, k_2)$, onde a matriz Jacobiana pode ser escrita na forma:

$$J = \begin{bmatrix} -r_1 - d_1 & -\alpha_1 k_1 & 0 \\ 0 & \beta k_2 e^{-\lambda \tau} - d_2 - \alpha_2 k_2 & 0 \\ 0 & -\beta k_2 e^{-\lambda \tau} & -r_2 \end{bmatrix},$$

com autovalores $\{-r_1 - d_1, \beta k_2 e^{-\lambda \tau} - (d_2 + \alpha_2 k_2), -r_2\}$.

Sendo assim, os estados $E_0(0, 0, 0)$ e $E_1(k_1, 0, 0)$ atingem equilíbrio instável, já os estados $E_2(0, 0, k_2)$ e $E_3(k_1, 0, k_2)$ a estabilidade se torna dependente do tempo de atraso.

2.3 Resultados Numéricos

Conforme apresentado, o modelo proposto é composto por três equações diferenciais, e conta ainda com um tempo de atraso. É importante salientar a possibilidade de se encontrar bifurcações de Hopf quando se utiliza equações diferenciais com atraso. Em

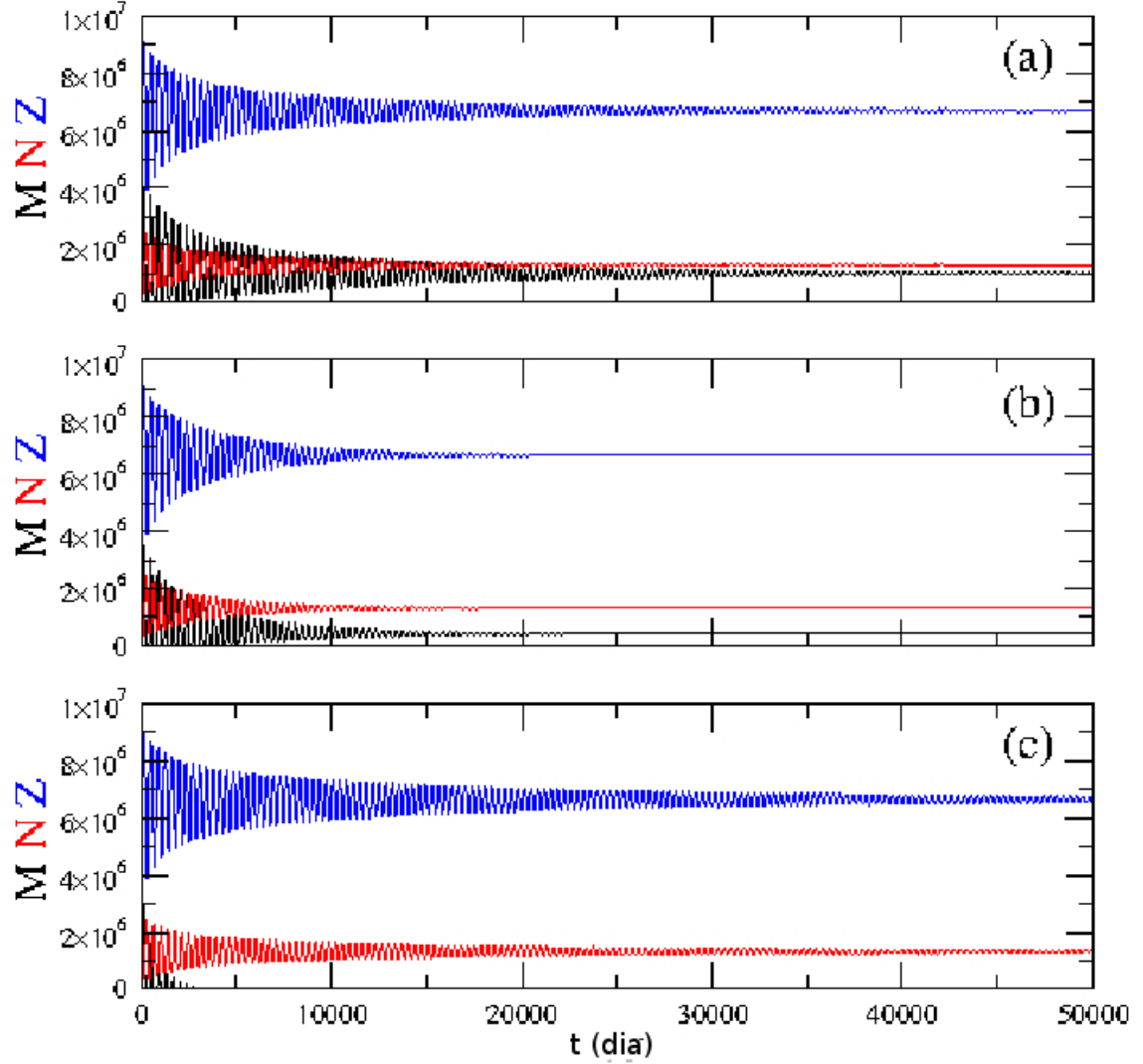
trabalhos anteriores Iarosz e colaboradores [69], Borges e colaboradores [63] descrevem um crescimento de órbitas periódicas a partir de um ponto fixo de equilíbrio de um determinado sistema [70]. Representam o comportamento mutável da proliferação das células tumorais quando um tempo de atraso é inserido. O valor de τ utilizado neste trabalho ($\tau = 45$), corresponde ao comportamento onde a recorrência das células tumorais é regular [69] e os demais valores são descritos na Tabela 2.1.

Evidências experimentais mostram que tumores malignos apresentam resistência à apoptose, porém, com fármacos específicos é possível reverter esse quadro e induzir a apoptose em células tumorais [71]. Na Figura 2.2, apresenta-se o comportamento da interação entre células tumorais e sistema imunológico conforme o termo de morte programada é inserido no modelo. Observa-se na Figura 2.2 (a) a evolução do sistema com a presença de células tumorais se proliferando, enquanto as células de repouso convertem-se em células de caça, que por sua vez tentam aniquilar as células tumorais. Neste caso não há presença de morte programada das células tumorais, ou seja, o termo $-d_1M$ presente na equação (2.1) é nulo, pois para essa simulação considera-se $d_1 = 0$.

Afim de observar a influência da apoptose na interação tumor-sistema imunológico, mostra-se nas Figuras 2.2 (b) e (c) a redução das células tumorais quando considera-se $d_1 = 0,02$ e $d_1 = 0,04$, respectivamente. É possível notar que com o acréscimo no termo que representa a apoptose na equação (2.1), o número de células tumorais decresce em um tempo cada vez menor em comparação com o ocorrido na Figura 2.2 (a). Logo, pode-se concluir que a apoptose celular tem uma influência significativa na dinâmica do tumor.

Conforme observado na Figura 2.2, quando considera-se a apoptose no modelo, o número de células tumorais diminui consideravelmente, na Figura 2.3 apresenta-se a relação do tempo (t) para o qual as células tumorais (M) decrescem em função de d_1 . Observa-se que quanto maior o valor da variável que controla o termo $-d_1M$, menor será o tempo para que a aniquilação das células tumorais aconteça. Tem-se na Figura 2.3 um comportamento tipo lei de potência e demonstra-se que a supressão do número de células tumorais tem dependência com a apoptose celular. Para complementar esse resultado, observa-se na Figura 2.4 a região onde ocorre a supressão do número de células tumorais (M). Essa análise mostra que os valores que delimitam as regiões obedecem um comportamento linear. Em preto tem-se a região onde os valores do número de células tumorais oscilam e atinge um

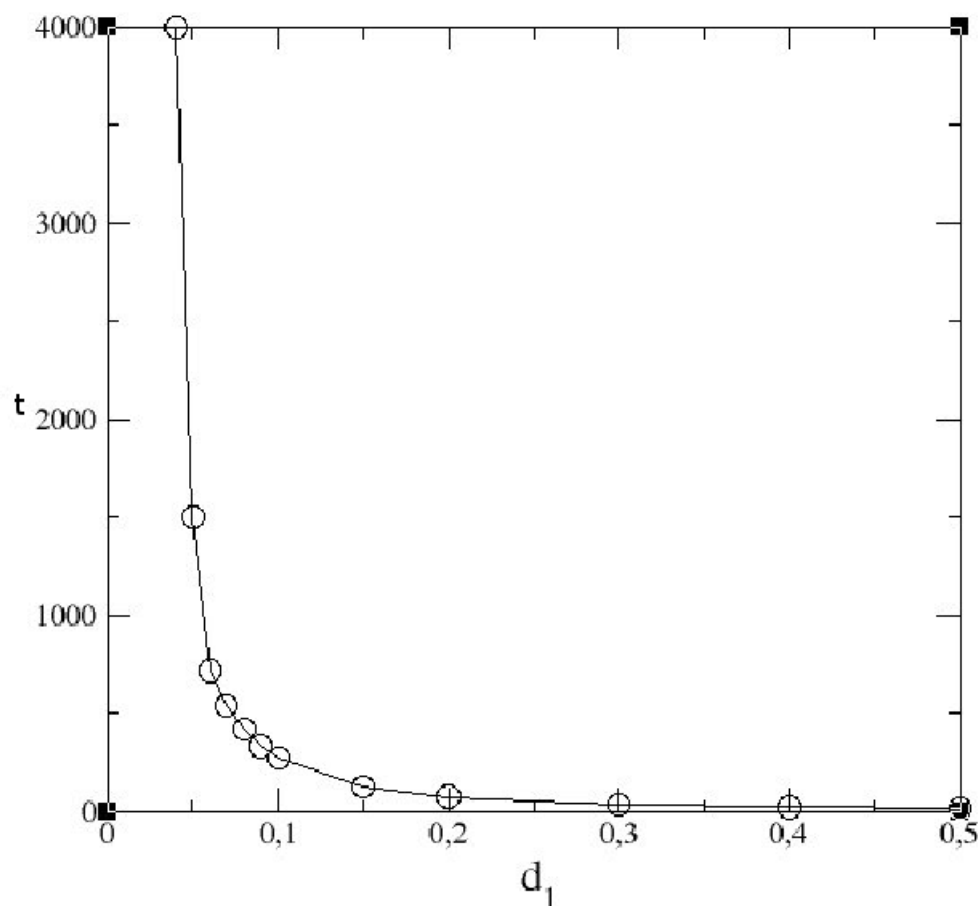
Figura 2.2: Evolução temporal de células tumorais e sistema imunológico conforme um termo de morte programada é inserido no modelo. Em (a) considera-se $d_1 = 0$, em (b) $d_1 = 0,02$ e (c) $d_1 = 0,04$, para os demais parâmetros utilizados nas simulações estão presentes na Tabela 2.1 com as condições iniciais $M(0) = 2700000$; $N(0) = 204000$; $Z(0) = 7180000$



FONTE: [64].

equilíbrio diferente de zero, e em branco apresenta-se a região onde ocorre a supressão do número de células tumorais. Nota-se que para valores de $d_1 > 0,2$ ocorre a supressão para quaisquer valores de α_1 , que é a variável associada a interação tumor-sistema imunológico.

Figura 2.3: Representação do tempo para que ocorra a supressão do número de células tumorais considerando-se o termo de apoptose no modelo.

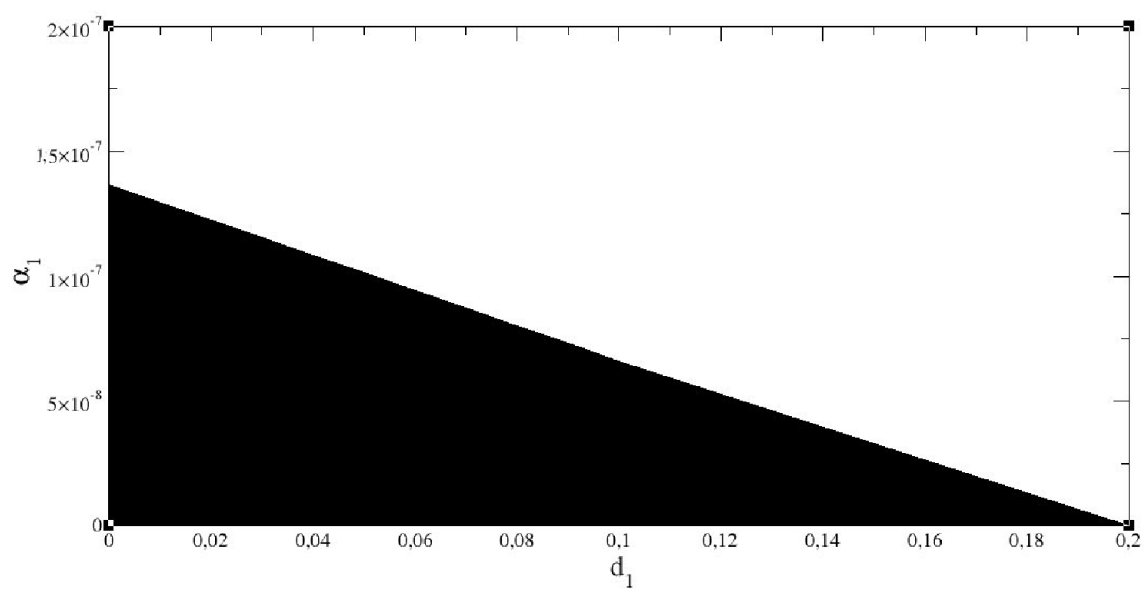


FONTE: [64].

2.4 Discussões

Neste capítulo foi apresentado a análise dos efeitos das interações entre células tumorais e células do sistema imunológico por meio de um sistema de equações diferenciais não-lineares com atraso. A principal diferença entre o sistema apresentado e os outros nesse sentido é o uso da equação diferencial com atraso e a consideração de um termo para apoptose celular, que aparece naturalmente quando se consideram as interações celulares. O termo de apoptose que inserimos no modelo, vem reforçar a influência significativa em tratamentos para tumores.

Figura 2.4: Supressão do número de células tumorais considerando-se a presença de apoptose celular.



FONTE: [64].

3 Modelo para o tratamento de tumor por quimioterapia

Uma das formas de tratamento para o câncer, tumor maligno, é a quimioterapia, que envolve a injeção no corpo de um agente projetado para atacar as células infectadas. Porém, este agente ataca também as células normais provocando efeitos colaterais comuns, tais como a perda de cabelo. Pesquisas que envolvem o projeto do agente quimioterápico visam maximizar o efeito sobre o câncer e minimizar esses efeitos colaterais [2].

Em muitos casos de câncer, ele se espalha a partir de um foco¹ primário num dado órgão para um foco secundário em outro órgão fisiológico por meio da corrente sanguínea ou do sistema linfático. Este processo é conhecido como metástase. Em alguns casos o tumor secundário, ou seja, o câncer no foco secundário, que é o fatal. Por esse motivo, é importante considerar um modelo de tratamento por quimioterapia quando ocorre a metástase. A metástase ocorre em órgãos seletivos. Os locais mais comuns de metástase são o pulmão e o fígado [72].

A metástase aumenta conforme cresce o tamanho do tumor no foco primário. Devido aos processos envolvidos, muitas vezes há um atraso de tempo (por vezes significativo) para a metástase ocorrer. Dessa forma, é razoável modelar a interação entre as células tumorais e as células normais em dois focos específicos com metástase entre os focos primário e o secundário com um atraso de tempo.

Aqui é considerado um sistema com seis equações diferenciais, três representando as interações entre as células normais, as células tumorais, e os agentes de quimioterapia no foco primário e as mesmas três interações no foco secundário. Também é levado em conta

¹órgão fisiológico infectado pelo tumor [72].

a migração das células tumorais a partir do foco primário para o foco secundário com um tempo de atraso [72]. Considerado apenas o não-tratamento e os casos de tratamento contínuo. Devido a dimensão do modelo, não é possível obter uma análise matemática completa. No entanto, é possível obter resultados variados utilizando análise computacional. Na sequência é apresentado o modelo e realizado uma análise computacional verificando a existência de soluções de equilíbrios e estabilidade local.

3.1 Formulação do modelo

O modelo é descrito por meio de cinco equações diferenciais ordinárias e uma equação diferencial funcional, ou seja, uma equação em que a variável dinâmica, e possivelmente suas derivadas, possuem argumentos calculados em instantes distintos. O modelo visa simular as interações entre as células normais, as células tumorais e os agentes de quimioterapia em cada foco, com metástase² do câncer do foco primário para o foco secundário.

Sejam, respectivamente, $x_1(t)$ e $x_2(t)$ as concentrações de células normais e tumorais no foco primário e $y(t)$ a concentração do agente de quimioterapia no foco primário. Da mesma forma, define-se $u_1(t)$ equivalente a $x_1(t)$, $u_2(t)$ equivalente a $x_2(t)$ e $z(t)$ equivalente a $y(t)$ no foco secundário. Isso leva ao modelo [72]:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= \alpha_1 x_1(t) \left(1 - \frac{x_1(t)}{K_1}\right) - q_1 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_1 x_1(t) y(t)}{a_1 + x_1(t)}, \\
 \dot{x}_2(t) &= \alpha_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{K_2}\right) - q_2 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_2 x_2(t) y(t)}{a_2 + x_2(t)} - \delta x_2(t), \\
 \dot{y}(t) &= \Delta - \left[\xi + \frac{c_1 x_1(t)}{a_1 + x_1(t)} + \frac{c_2 x_2(t)}{a_2 + x_2(t)} \right] y(t), \\
 \dot{u}_1(t) &= \beta_1 u_1(t) \left(1 - \frac{u_1(t)}{L_1}\right) - r_1 u_1(t) u_2(t) - \frac{s_1 u_1(t) z(t)}{b_1 + u_1(t)}, \\
 \dot{u}_2(t) &= \beta_2 u_2(t) \left(1 - \frac{u_2(t)}{L_2}\right) - r_2 u_1(t) u_2(t) - \frac{s_2 u_2(t) z(t)}{b_2 + u_2(t)} + \varepsilon \delta x_2(t - \tau), \\
 \dot{z}(t) &= \Phi - \left[\eta + \frac{d_1 u_1(t)}{b_1 + u_1(t)} + \frac{d_2 u_2(t)}{b_2 + u_2(t)} \right] z(t),
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

²Processo pelo qual o câncer se espalha a partir de um foco primário num dado órgão para um foco secundário em outro órgão fisiológico por meio da corrente sanguínea ou do sistema linfático.

onde

- $\alpha_i, i = 1, 2$ são as taxas de proliferação específicas das células normais e cancerígenas para pequenas concentrações no foco primário;
- $K_i, i = 1, 2$, são os respectivos números máximos possíveis de células;
- $q_i, i = 1, 2$, são os coeficientes de competição entre x_1 e x_2 ;
- $p_i, i = 1, 2$, são os coeficientes de predação de y sobre x_i ;
- $a_i, i = 1, 2$, determinam a velocidade em que x_i , na ausência de competição e predação, atinge sua capacidade;
- Δ , é a taxa de infusão contínua de quimioterapia para o foco primário;
- ξ , é a taxa de eliminação do agente de quimioterapia neste foco;
- $c_i, i = 1, 2$, são as taxas de combinação do agente de quimioterapia com as células, por isso, eles são proporcionais ao $p_i, i = 1, 2$.

Interpretações semelhantes para o foco secundário podem ser dadas para $\beta_i, L_i, r_i, s_i, b_i, \Phi, \eta, d_i, i = 1, 2$, respectivamente.

Além disso,

- δ é a velocidade com que as células tumorais deixam o foco primário;
- τ é o tempo de atraso no efeito da metástase;
- $\varepsilon, 0 < \varepsilon \leq 1$, é a proporção de células tumorais que chegam e interagem no foco secundário, depois de ter deixado o foco primário.

Aqui é utilizado o crescimento logístico para as células normais e tumorais em ambos os focos com a concorrência em cada foco entre as células normais e as cancerígenas. O agente de quimioterapia age como um predador em ambas as células normais e cancerígenas em cada foco. Além disso, há um possível tempo de atraso de tamanho τ que as células tumorais levam ao saírem do foco primário e a chegarem a interagir no foco secundário.

Para tornar este modelo mais realista, é imposto certas desigualdades entre os parâmetros. Como as células tumorais crescem num ritmo muito mais rápido que as células normais e se o tratamento não é oferecido, na maioria das vezes, as células tumorais competem com as células normais independente das condições iniciais. Além disso, os agentes de quimioterapia devem ser consideravelmente mais eficazes em destruir células tumorais que em destruir as células normais para que o tratamento seja eficaz. Estes argumentos levam ao seguinte conjunto de desigualdades:

$$\alpha_2 > \alpha_1, \beta_2 > \beta_1; \quad (3.2)$$

e

$$p_2 \gg p_1, s_2 \gg s_1. \quad (3.3)$$

Para realizar a análise numérica é importante selecionar os valores dos parâmetros adequados, uma vez que determinam a dinâmica do sistema. Para os parâmetros apresentados é imposto algumas condições baseadas tanto em resultados analíticos como em alguns argumentos fisiológicos. Os parâmetros estimados são apresentados na Tabela (3.1):

Tabela 3.1: Valores dos Parâmetros Utilizados para a Análise Numérica [72].

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
α_1	1,5	β_1	2
α_2	10	β_2	12
K_1	1460	L_1	1750
K_2	2100	L_2	2300
q_1	0,0075	r_1	0,002
q_2	0,005	r_2	0,001
p_1	0,0008	s_1	0,0006
p_2	0,08	s_2	0,1
a_1	1,0	b_1	1,0
a_2	1,0	b_2	1,0
δ	0,1	ε	0,0001
Δ	2000	Φ	2000
ξ	20	η	20
c_1	0,0024	d_1	0,0018
c_2	0,24	d_2	0,3

FONTE: Adaptado de Pinho 2002 [72].

3.2 Caso sem tratamento

Nesta seção, discute-se o caso particular em que não existe um tratamento no sistema (3.1), ou seja, não é considerado o efeito da quimioterapia. Dessa forma, o sistema fica reduzido a 4 equações, sendo que as 2 equações para modelar a quimioterapia em ambos os focos, $\dot{y}(t)$ e $\dot{z}(t)$ não são consideradas. é introduzido um conceito chamado de “hipótese de câncer” o qual afirma que, na ausência de tratamento, o câncer acabará por ganhar em qualquer foco com ou sem metástase [72], e apresentados alguns resultados numéricos.

Aqui, o modelo é reduzido para a forma

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= \alpha_1 x_1(t) \left(1 - \frac{x_1(t)}{K_1}\right) - q_1 x_1(t) x_2(t), \\ \dot{x}_2(t) &= \alpha_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{K_2}\right) - q_2 x_1(t) x_2(t) - \delta x_2(t), \\ \dot{u}_1(t) &= \beta_1 u_1(t) \left(1 - \frac{u_1(t)}{L_1}\right) - r_1 u_1(t) u_2(t), \\ \dot{u}_2(t) &= \beta_2 u_2(t) \left(1 - \frac{u_2(t)}{L_2}\right) - r_2 u_1(t) u_2(t) + \varepsilon \delta x_2(t - \tau),\end{aligned}\tag{3.4}$$

onde

$$x_1(0), x_2(0), u_1(0), u_2(0) \geq 0.\tag{3.5}$$

3.2.1 Equilíbrio e Estabilidade

Os pontos de equilíbrio são denotados por E . Alguns destes equilíbrios representam a morte do indivíduo, no entanto, eles são listados em razão do possível interesse matemático e interpretativo.

Observando o sistema (3.4), os seguintes equilíbrios sempre existem: $E_0(0,0,0,0)$, $E_1(K_1,0,0,0)$, $E_2(0,0,L_1,0)$ e $E_3(K_1,0,L_1,0)$. Em particular, E_3 representa o estado de equilíbrio com ambos os focos saudáveis. O equilíbrio $E_4(K_1,0,0,L_2)$, também existe, mas representa o caso em que o tumor tomou completamente o foco secundário. Também considera-se um equilíbrio da forma $E_5(0,K_2,0,L_2)$, que representa o estado que o tumor tomou completamente ambos os focos.

É possível, conforme apêndice A, determinar a matriz Jacobiana para um equilíbrio

genérico $E(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \tilde{u}_1, \tilde{u}_2)$ que assume a forma

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & -q_1\tilde{x}_1 & 0 & 0 \\ -q_2\tilde{x}_2 & J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & -r_1\tilde{u}_1 \\ 0 & \varepsilon\delta e^{-\tau\lambda} & -r_2\tilde{u}_2 & J_{44} \end{bmatrix},$$

com os valores da diagonal escritos como

$$\begin{aligned} J_{11} &= \alpha_1 \left(1 - \frac{2\tilde{x}_1}{K_1}\right) - q_1\tilde{x}_2, \\ J_{22} &= \alpha_2 \left(1 - \frac{2\tilde{x}_2}{K_2}\right) - q_2\tilde{x}_1 - \delta, \\ J_{33} &= \beta_1 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_1}{K_1}\right) - r_1\tilde{u}_2, \\ J_{44} &= \beta_2 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_2}{K_2}\right) - r_2\tilde{u}_1. \end{aligned} \tag{3.6}$$

Observa-se que a análise de estabilidade local em torno de qualquer equilíbrio não depende do tempo de atraso τ . Sendo $\alpha_2 > \delta$, E_0 é instável pois seus equilíbrios são

$$E_0(0,0,0,0) \begin{cases} \lambda_1^{(0)} = \alpha_1 > 0, \\ \lambda_2^{(0)} = \alpha_2 - \delta > 0, \\ \lambda_3^{(0)} = \beta_1 > 0, \\ \lambda_4^{(0)} = \beta_2 > 0. \end{cases}$$

Os autovalores de E_1 , E_2 , E_3 e E_4 são respectivamente,

$$E_1(K_1, 0, 0, 0) \begin{cases} \lambda_1^{(1)} = -\alpha_1 < 0, \\ \lambda_2^{(1)} = \alpha_2 - q_2K_1 - \delta, \\ \lambda_3^{(1)} = \beta_1 > 0, \\ \lambda_4^{(1)} = \beta_2 > 0. \end{cases} \quad E_2(0, 0, L_1, 0) \begin{cases} \lambda_1^{(2)} = \alpha_1 > 0, \\ \lambda_2^{(2)} = \alpha_2 - \delta > 0, \\ \lambda_3^{(2)} = -\beta_1 < 0, \\ \lambda_4^{(2)} = -\beta_2 - r_2L_1. \end{cases}$$

$$E_3(K_1, 0, L_1, 0) \begin{cases} \lambda_1^{(3)} = -\alpha_1 < 0, \\ \lambda_2^{(3)} = \alpha_2 - q_2 K_1 - \delta, \\ \lambda_3^{(3)} = -\beta_1 < 0, \\ \lambda_4^{(3)} = \beta_2 - r_2 L_1. \end{cases} \quad E_4(K_1, 0, 0, L_2) \begin{cases} \lambda_1^{(4)} = -\alpha_1 < 0, \\ \lambda_2^{(4)} = \alpha_2 - q_2 K_1 \delta, \\ \lambda_3^{(4)} = -\beta_1 - r_1 L_2, \\ \lambda_4^{(4)} = -\beta_2 < 0. \end{cases}$$

Os autovalores para $E_5(0, K_2, 0, L_2)$ são

$$\begin{aligned} \lambda_1^{(5)} &= \alpha_1 - q_1 \tilde{x}_2 = \alpha_1 - \frac{q_1 K_2 (\alpha_2 - \delta)}{\alpha_2}, \\ \lambda_2^{(5)} &= \alpha_2 - \delta - \frac{2\alpha_2 \tilde{x}_2}{K_2} = -(\alpha_2 - \delta) < 0, \\ \lambda_3^{(5)} &= \beta_1 - r_1 \tilde{u}_2 = \beta_1 - \frac{r_1 L_2}{2} - r_1 \left[\frac{L_2^2}{4} + \frac{\delta \varepsilon L_2 K_2 (\alpha_2 - \delta)}{\alpha_2 \beta_2} \right]^{1/2}, \\ \lambda_4^{(5)} &= \beta_2 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_2}{L_2} \right) = -\frac{2\beta_2}{L_2} \left[\frac{L_2^2}{4} + \frac{\delta \varepsilon L_2 K_2 (\alpha_2 - \delta)}{\alpha_2 \beta_2} \right]^{1/2} < 0. \end{aligned}$$

Impondo as seguintes condições como suficientes para a “hipótese de câncer”:

$$\alpha_2 - \delta > q_2 K_1, \quad (3.7)$$

$$\beta_2 > r_2 L_1, \quad (3.8)$$

$$\alpha_1 \alpha_2 < q_1 K_2 (\alpha_2 - \delta), \quad (3.9)$$

$$\beta_1 < r_1 L_2 \left[1 + \frac{r_1 \delta \varepsilon L_2 K_2 (\alpha_2 - \delta)}{\beta_1 \beta_2 \alpha_2} \right]. \quad (3.10)$$

Sendo $\alpha_2 > \delta$, as condições de (3.7) e (3.8), juntamente com $\beta_1 \neq r_1 L_2$ garantem o caráter hiperbólico³ dos equilíbrios E_1, E_2, E_3 e E_4 , e se as condições de (3.9) e (3.10) são satisfeitas, então E_5 é um equilíbrio local assintoticamente estável.

³O parabolóide hiperbólico possui um formato semelhante a uma sela e pode possuir um ponto crítico chamado de ponto de sela.

3.2.2 Resultados Numéricos

Para realizar as simulações numéricas do sistema (3.4) foi desenvolvido uma rotina em linguagem C, também foi admitido condições iniciais baseadas tanto em resultados analíticos como em alguns argumentos fisiológicos conforme Tabela (3.1).

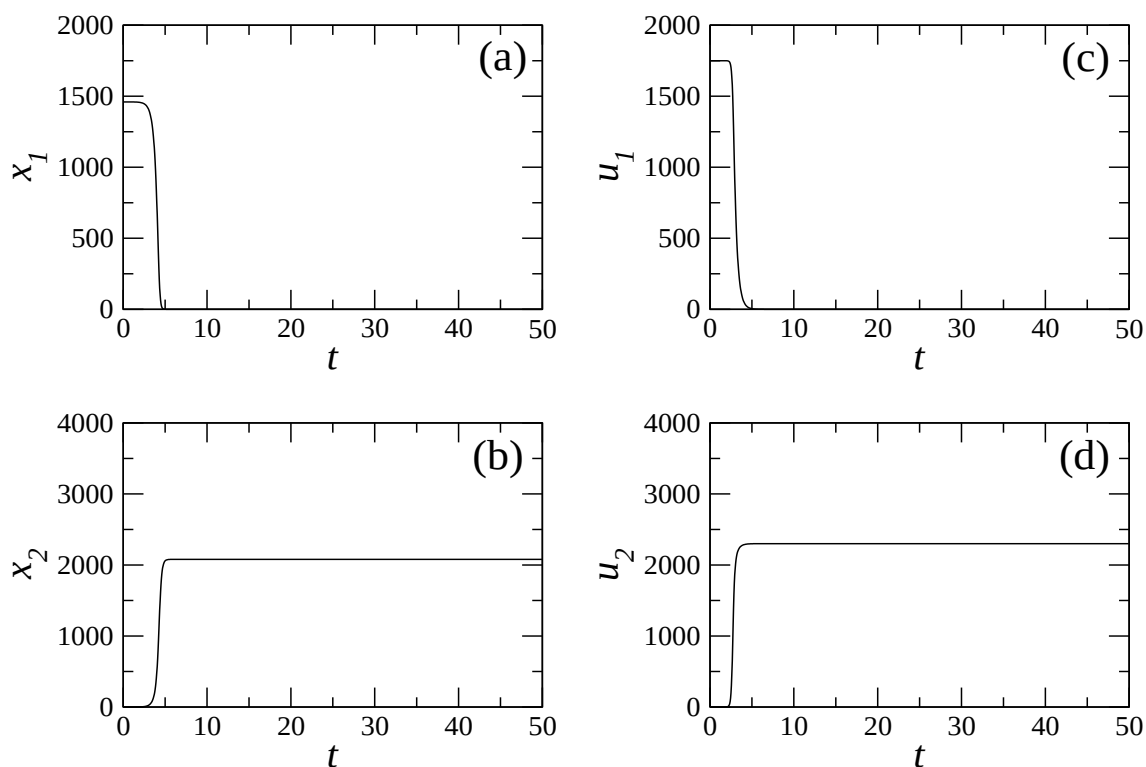
Apresenta-se na Figura 3.1 a evolução temporal do número de células quando não há atraso para a metástase ocorrer, isto é, $\tau = 0$. Observa-se na Figura 3.1 (a) a evolução das células normais no primeiro foco do tumor, verificando que sem tratamento mesmo com a condição inicial $x_1 = K_1 = 1460$, isto é, com o número máximo de células normais que o sistema suporta, rapidamente chega a zero, representando um estado em que as células tumorais vencem as normais. Pode ser observado na Figura 3.1 (b) que mesmo iniciando com um número pequeno de células tumorais, $x_2 = 0,01$, rapidamente atinge-se o limite $x_2 = K_2 = 2100$, que representa número máximo de células tumorais que o primeiro foco suporta.

Nas Figuras 3.1 (c) e 3.1 (d) observa-se o comportamento das células normais e tumorais, respectivamente, no segundo foco do tumor é possível verificar um comportamento semelhante ao do primeiro foco, ou seja, mesmo com a condição inicial $u_1 = L_1 = 1750$, o número de células normais vai rapidamente a zero, assim como, o número de células tumorais atinge rapidamente o limite $u_2 = L_2 = 2300$. Dessa forma, a Figura 3.1 representa o equilíbrio $E_5(0, K_2, 0, L_2)$, que representa o estado que o tumor tomou completamente ambos os focos.

Na Figura 3.2 também é apresentado a evolução do número de células normais e tumorais em ambos os focos, mas agora para $\tau \neq 0$, ou seja, $\tau = 20$, onde observa-se o mesmo comportamento do caso anterior no foco primário, conforme Figuras 3.2 (a) e 3.2 (b), onde o sistema evolui para o equilíbrio E_5 mesmo partindo-se de condições iniciais distantes. Contudo, conforme observa-se nas Figuras 3.2 (c) e 3.2 (d), as células tumorais no segundo foco dominam as células normais, mas há um atraso.

Portanto, o efeito de τ atrasa o momento em que as células tumorais do foco secundário dominam as células normais, conforme pode ser observado na Figura 3.3, onde t_c indica o tempo necessário para que as células tumorais do foco secundário dominem as células

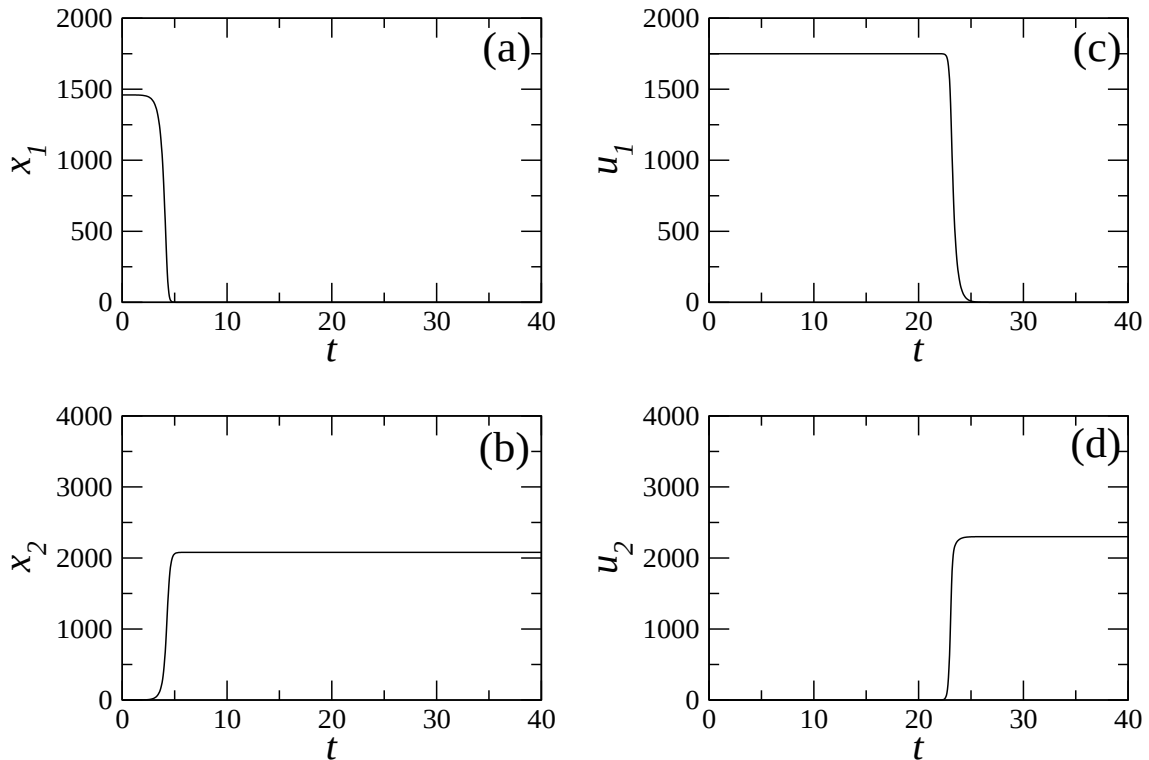
Figura 3.1: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células normais no primeiro foco, (b) células tumorais no primeiro foco, (c) células normais no segundo foco e (d) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $x_1 = 1460$, $x_2 = 0,01$, $u_1 = 1750$, $u_2 = 0,0$ e $\tau = 0$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.



FONTE: A autora.

normais deste mesmo foco. Isso significa que, sem tratamento, as células tumorais de ambos os focos vencem a competição com as células normais, como era suposto pela “hipótese de câncer”.

Figura 3.2: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células normais no primeiro foco, (b) células tumorais no primeiro foco, (c) células normais no segundo foco e (d) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $x_1 = 1460$, $x_2 = 0,01$, $u_1 = 1750$, $u_2 = 0,0$ e $\tau = 20$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.

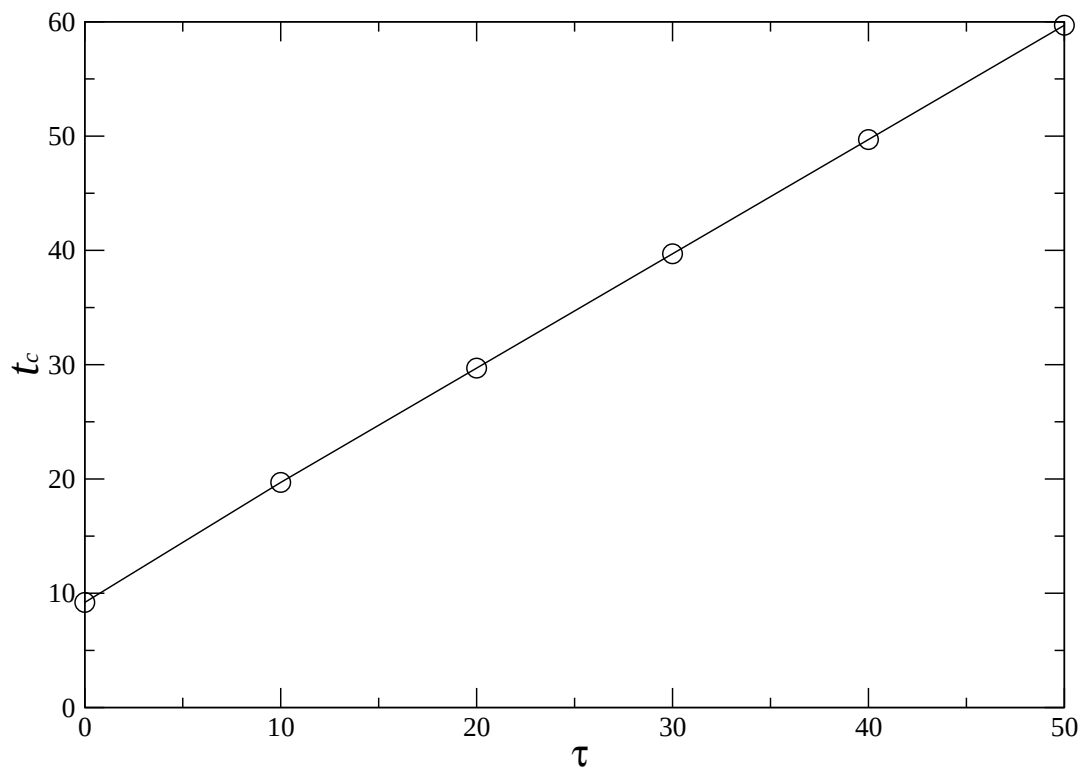


FONTE: A autora.

3.3 Caso com tratamento

Aqui, é considerado o modelo completo do sistema com as 6 equações apresentado em (3.1). Estuda-se a estabilidade local de alguns equilíbrios relevantes por meio de métodos numéricos.

Figura 3.3: Tempo de domínio das células tumorais t_c no foco secundário pelo atraso τ .



FONTE: A autora.

3.3.1 Equilíbrios e Estabilidade

Neste caso, denotamos os equilíbrios por E como variações em x_1 , x_2 , y , u_1 , u_2 e z e, novamente, alguns deles representam a morte do indivíduo.

Analisamos a estabilidade local dos equilíbrios $E_1(\hat{x}_1, 0, \hat{y}, \hat{u}_1, 0, \hat{z})$, $E_2(0, \hat{x}_2, \hat{y}, 0, \hat{u}_2, \hat{z})$ e $E_3(\hat{x}_1, 0, \hat{y}, 0, \hat{u}_2, \hat{z})$ que são chamados, respectivamente, o equilíbrio de células não tumorais (não há células tumorais em ambos os focos), o equilíbrio de células não normais (não há células normais em ambos os focos) e o equilíbrio de células metastáticas (não há células tumorais no foco primário e não há células normais no foco secundário).

A matriz Jacobiana para um equilíbrio genérico pode ser escrita na forma

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & -q_1\tilde{x}_1 & -\frac{p_1\tilde{x}_1}{a_1+\tilde{x}_1} & 0 & 0 & 0 \\ -q_2\tilde{x}_2 & J_{22} & -\frac{p_2\tilde{x}_2}{a_1+\tilde{x}_2} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{a_1c_1\tilde{y}}{(a_1+\tilde{x}_1)^2} & -\frac{a_2c_2\tilde{y}}{(a_2+\tilde{x}_2)^2} & J_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_{44} & -r_1\tilde{u}_1 & -\frac{s_1\tilde{u}_1}{b_1+\tilde{u}_1} \\ 0 & \varepsilon\delta\exp(-\mu\tau) & 0 & -r_2\tilde{u}_2 & J_{55} & -\frac{s_1\tilde{u}_1}{b_1+\tilde{u}_1} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{b_1d_1\tilde{z}}{(b_1+\tilde{u}_1)^2} & -\frac{b_2d_2\tilde{z}}{(b_2+\tilde{u}_2)^2} & J_{66} \end{bmatrix},$$

com os valores da diagonal escritos como

$$\begin{aligned} J_{11} &= \alpha_1\left(1 - \frac{2\tilde{x}_1}{K_1}\right) - q_1\tilde{x}_2 - \frac{p_1a_1\tilde{y}}{(a_1+\tilde{x}_1)^2}, \\ J_{22} &= \alpha_2\left(1 - \frac{2\tilde{x}_2}{K_2}\right) - q_2\tilde{x}_1 - \frac{p_2a_2\tilde{y}}{(a_2+\tilde{x}_2)^2} - \delta, \\ J_{33} &= -\left(\xi + \frac{c_1\tilde{x}_1}{a_1+\tilde{x}_1} + \frac{c_2\tilde{x}_2}{a_2+\tilde{x}_2}\right), \\ J_{44} &= \beta_1\left(1 - \frac{2\tilde{u}_1}{L_1}\right) - r_1\tilde{u}_2 - \frac{s_1b_1\tilde{z}}{(b_1+\tilde{u}_1)^2}, \\ J_{55} &= \beta_2\left(1 - \frac{2\tilde{u}_2}{L_2}\right) - r_2\tilde{u}_1 - \frac{s_2b_2\tilde{z}}{(b_2+\tilde{u}_2)^2}, \\ J_{66} &= -\left(\eta + \frac{d_1\tilde{u}_1}{b_1+\tilde{u}_1} + \frac{d_2\tilde{u}_2}{b_2+\tilde{u}_2}\right). \end{aligned} \quad (3.11)$$

Tal como no caso sem tratamento, a análise da estabilidade local em torno de qualquer equilíbrio não depende do tempo de atraso τ . Realizamos a análise numérica da estabilidade local dos equilíbrios $E_1(\hat{x}_1, 0, \hat{y}, \hat{u}_1, 0, \hat{z})$, $E_2(0, \hat{x}_2, \hat{y}, 0, \hat{u}_2, \hat{z})$ e $E_3(\hat{x}_1, 0, \hat{y}, 0, \hat{u}_2, \hat{z})$.

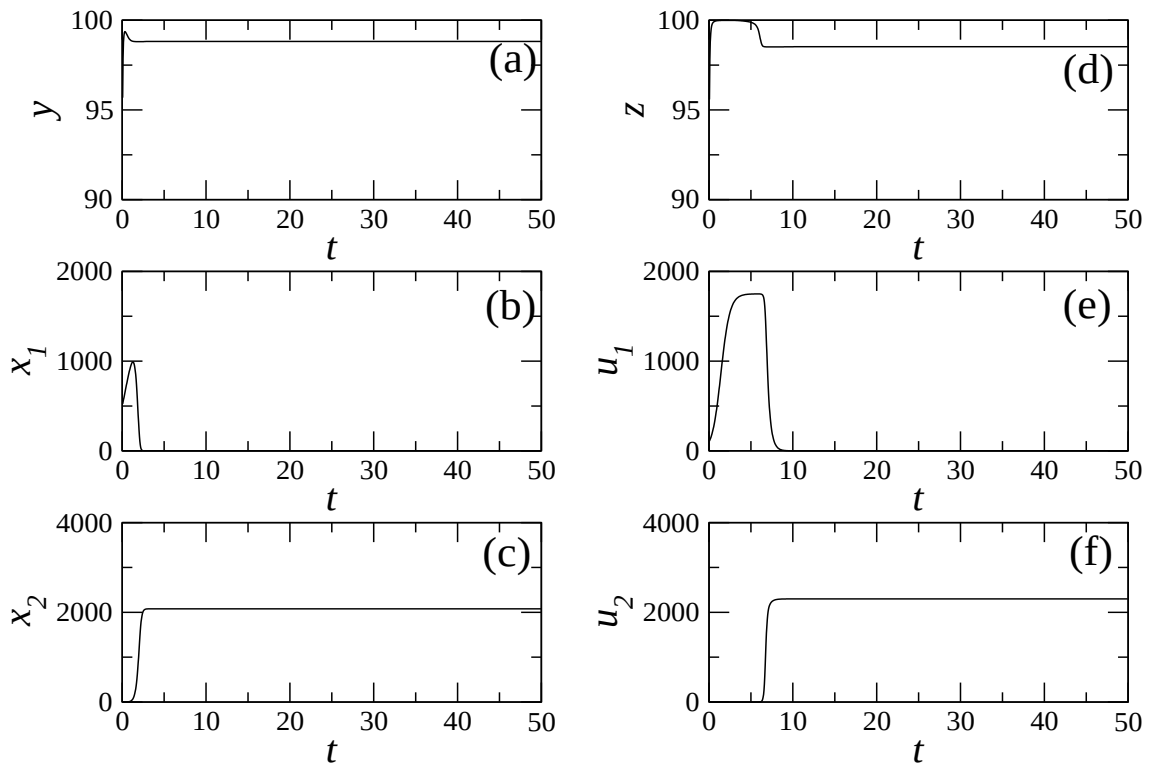
3.3.2 Resultados Numéricos

Primeiramente considera-se o conjunto de parâmetros informados na Tabela (3.1), tais que o sistema (3.1) possui um tipo de cada equilíbrio E_1 , E_2 e E_3 . Supondo que o equilíbrio de células não normais e o equilíbrio de células metastáticas, E_2 e E_3 , são localmente estáveis, mas o equilíbrio de células não tumorais E_1 , é localmente instável, verifica-se que o estado estacionário ao qual as soluções se aproximam dependem de x_2 .

Apresenta-se na Figura 3.4 a evolução temporal do número de células com $x_2 = 0,5$.

Nas Figuras 3.4 (a) e 3.4 (d) apresenta-se o comportamento do agente de quimioterapia no foco primário e secundário, respectivamente. Observa-se na Figura 3.4 (b) a evolução das células normais no primeiro foco do tumor, verificando que com a condição inicial $x_1 = 500$, e quimioterapia $y = 90$, rapidamente o sistema dobra o número de células normais, contudo, na sequência vai a zero, representando um estado em que as células tumorais vencem as normais. Pode ser observado na Figura 3.4 (c) que iniciando com o número de células tumorais, $x_2 = 0,5$, rapidamente atinge-se o limite $x_2 = K_2 = 2100$, que representa número máximo de células tumorais que o primeiro foco suporta.

Figura 3.4: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $y = 90$, $x_1 = 500$, $x_2 = 0,5$, $z = 90$, $u_1 = 100$, $u_2 = 0$ e $\tau = 1$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.



FONTE: [73].

Nas Figuras 3.4 (e) e 3.4 (f) observa-se o comportamento das células normais e tumorais, respectivamente, no segundo foco do tumor. É possível verificar um comportamento semelhante ao do primeiro foco, ou seja, com a condição inicial $u_1 = 100$, rapidamente atinge-se o limite $u_1 = L_1 = 1750$ e na sequência vai a zero, assim como, o número de células tumorais atinge rapidamente o limite $u_2 = L_2 = 2300$. Dessa forma, na Figura 3.4, com $x_2 = 0,5$, as soluções aproximam-se do equilíbrio $E_2(0, \hat{x}_2, \hat{y}, 0, \hat{u}_2, \hat{z})$, isto é, aproximam-se do equilíbrio de células não normais, ou seja, não há células normais em ambos os focos, representando o estado em que as células tumorais venceram em ambos os focos.

Na Figura 3.5 é apresentada a evolução do número de células normais e tumorais em ambos os focos, bem como os agentes quimioterápicos, com as mesmas condições iniciais da Figura 3.4 exceto para $x_2 = 0,1$. Nas Figuras 3.5 (a) e 3.5 (d) apresenta-se o comportamento do agente quimioterápico no foco primário e secundário, respectivamente. Observa-se na Figura 3.5 (b) a evolução das células normais no primeiro foco do tumor, verificando que rapidamente o sistema atinge o limite $x_1 = K_1 = 1460$, que representa número máximo de células normais que o primeiro foco suporta.

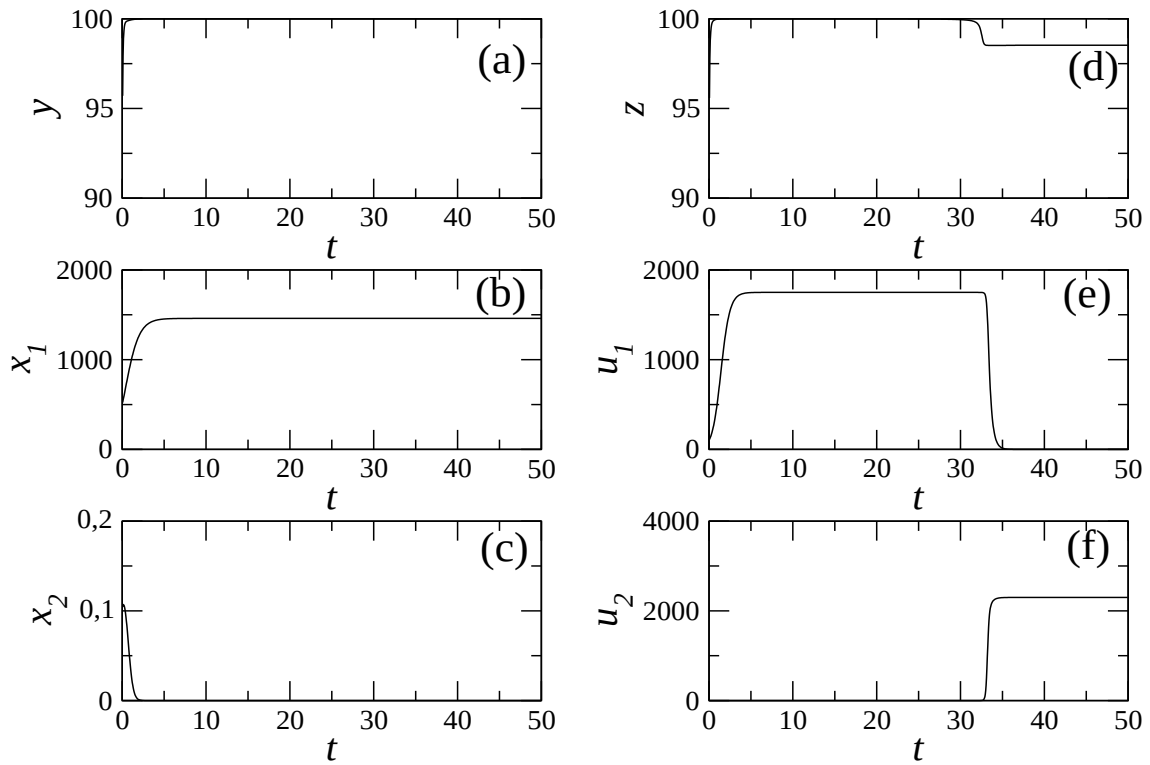
Pode ser observado na Figura 3.5 (c) que iniciando com o número de células tumorais, $x_2 = 0,1$, rapidamente vai a zero, que representa um estado de cura. Nas Figuras 3.5 (e) e 3.5 (f) observa-se o comportamento das células normais e tumorais, respectivamente, no segundo foco do tumor, sendo um comportamento diferente do primeiro foco. Em 3.5 (e) com a condição inicial $u_1 = 100$, rapidamente atinge-se o limite $u_1 = L_1 = 1750$, contudo, com a condição inicial de quimioterapia $z = 90$, na sequência vai a zero. Em 3.5 (f), observa-se o número de células tumorais.

Dessa forma, na Figura 3.5 observa-se que as soluções aproximam-se do equilíbrio $E_3(\hat{x}_1, 0, \hat{y}, 0, \hat{u}_2, \hat{z})$, isto é, aproximam-se do equilíbrio de células metastática, ou seja, não há células tumorais no foco primário e não há células normais no foco secundário.

Na Figura 3.6, utilizando-se as mesmas condições iniciais da Figura 3.4, contudo o tempo de atraso aumentado para $\tau = 10$, observa-se que o efeito de τ atrasa o momento em que as células tumorais do foco secundário dominam as células normais.

Na Figura 3.7 é possível observar o equilíbrio de células não tumorais $E_1(\hat{x}_1, 0, \hat{y}, \hat{u}_1, 0, \hat{z})$, ou seja, não há células tumorais em ambos os focos, representando um estado de cura. Para

Figura 3.5: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $y = 90$, $x_1 = 500$, $x_2 = 0,1$, $z = 90$, $u_1 = 100$, $u_2 = 0$ e $\tau = 1$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.

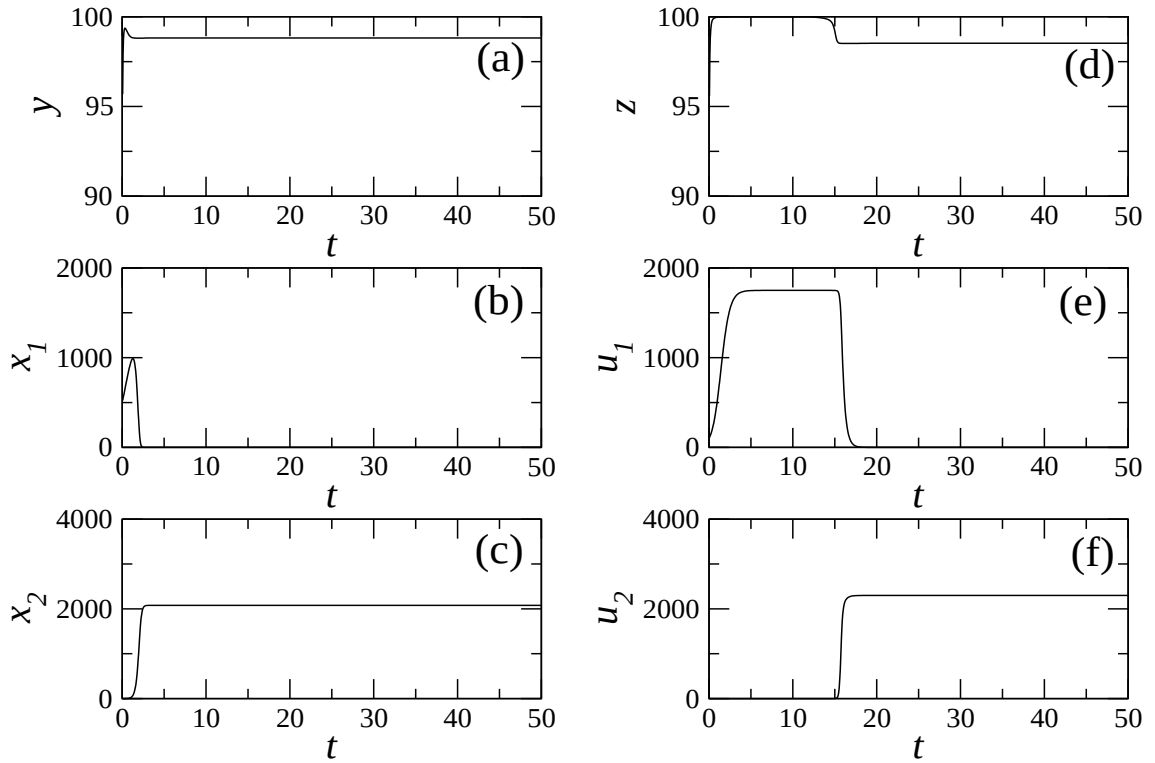


FONTE: A autora.

se obter tal resultado foi necessário diminuir a taxa de eliminação do agente quimioterápico em ambos os focos de $\xi = 20$ e $\eta = 20$ para $\xi = 0,2$ e $\eta = 0,2$ no primeiro e segundo foco, respectivamente.

Sendo assim, na Figura 3.4, com $x_2 = 0,5$ e $\tau = 1$, observa-se as soluções aproximando-se do equilíbrio E_2 . Se o valor de $x_2 = 0,5$ for alterado para $x_2 = 0,1$, mantendo as demais condições, as soluções aproximam-se do equilíbrio E_3 , conforme pode ser observado na Figura 3.5. Contudo, se for mantido o valor de $x_2 = 0,5$ e alterado o valor de $\tau = 1$ para $\tau = 10$, as soluções continuam aproximando-se do equilíbrio E_2 , entretanto as células tumorais

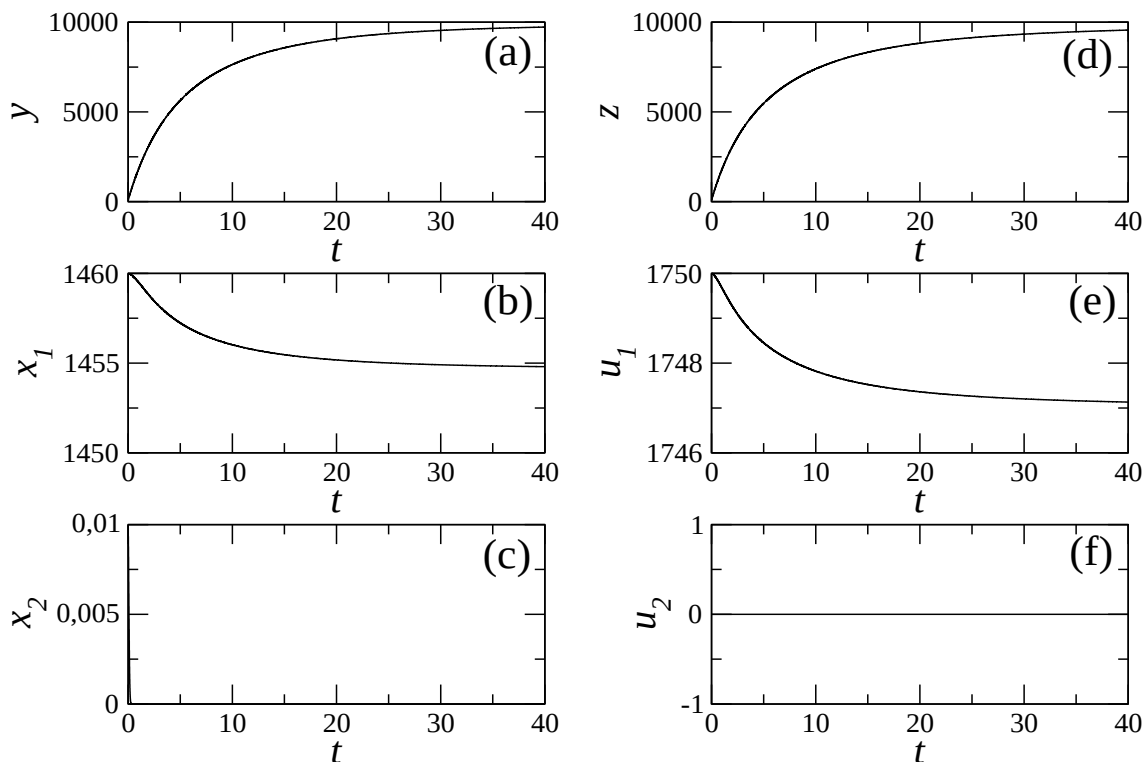
Figura 3.6: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco, com condição inicial $y = 90$, $x_1 = 500$, $x_2 = 0,5$, $z = 90$, $u_1 = 100$, $u_2 = 0$ e $\tau = 10$ e parâmetros de acordo com a Tabela 3.1.



FONTE: [73].

do segundo foco levam um tempo maior para dominar as células normais, conforme observa-se na Figura 3.6. Para obter o equilíbrio E_1 é necessário diminuir a taxa de eliminação do agente quimioterápico em ambos os focos de $\xi = 20$ e $\eta = 20$ para $\xi = 0,2$ e $\eta = 0,2$, conforme apresentado na Figura 3.7.

Figura 3.7: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) quimioterapia no primeiro foco, (b) células normais no primeiro foco, (c) células tumorais no primeiro foco, (d) quimioterapia no segundo foco, (e) células normais no segundo foco e (f) células tumorais no segundo foco com $\xi = 0,2$, $\eta = 0,2$ e $\tau = 1$.



FONTE: A autora.

3.4 Discussões

Estudamos um modelo de tratamento de câncer por quimioterapia em que ocorre a metástase das células tumorais. Foi utilizado um sistema de seis equações diferenciais para o modelo. Nas análises, foi incorporado a “hipótese de câncer”, que afirma que não havendo o tratamento, o câncer sempre ganha a competição com as células normais em qualquer foco da doença. Sendo assim, exceto em poucos casos em que as respostas imunológicas naturais são capazes de conter o câncer, as células tumorais acabam por superar as células normais a ponto de causar a morte, independentemente de quando ocorre a metástase, ou

seja, independente do valor do tempo de atraso τ .

Foi possível observar que, mantendo as mesmas condições iniciais e variando-se apenas o tempo de atraso o modelo atinge o mesmo equilíbrio. Contudo, o efeito de τ atrasa o momento em que as células tumorais do foco secundário dominam as células normais desse foco.

4 *Modelo para o tratamento do glioma por quimioterapia*

4.1 Introdução

É necessário compreender as interações entre os principais elementos envolvidos na rede de câncer para o tratamento e a supressão do seu crescimento. Neste capítulo é proposto um sistema de equações diferenciais acopladas para modelar um tumor cerebral em tratamento por quimioterapia, que considera as interações entre as células gliais, as células cancerosas, os neurônios e os agentes quimioterápicos. Analisamos as condições para o crescimento do tumor a ser eliminado, e identificamos os valores dos parâmetros para os quais a inibição do crescimento do tumor é obtida com o mínimo de perda de células saudáveis.

O crescimento celular é um fenômeno que tem sido estudado nas áreas de matemática, biologia e física [74–76]. O crescimento celular não regulado pode ser associado a um vasto grupo de doenças, em que as células se tornam uma doença ou causa de protuberância. Como resultado, vários modelos de crescimento associados aos tumores apareceram na literatura [77, 78], tais como os modelos para a metástase [72], a falta de nutrientes [79], a competição pelos recursos e a atividade citotóxica produzida pela resposta imune [80, 81].

Os tumores malignos intrínsecos primários de cérebro humano adulto mais comuns são os gliomas [82]. Os gliomas são tumores das células gliais neoplásticas. Eles são classificados pela Organização Mundial de Saúde como oligodendroglioma, astrocitoma, oligoastrocitoma misto, e ependimoma [83, 84]. O glioma provoca efeitos por invasão, compressão

e destruição do parênquima cerebral¹, arterial e venosa hipóxia² [85]. Há liberfluição e recrutamento de mediadores celulares que perturbam a função do parênquima normal [86]. As células do glioma migram ao longo dos vasos sanguíneos, deslocando-se entre as células da glia e os vasos sanguíneos. Desta forma, as células do glioma podem extrair nutrientes da corrente sanguínea.

Os deslocamentos produzem rupturas das funções gliais, comprometendo a distribuição adequada de glicose e oxigênio para os neurônios [85]. Além disso, as interrupções das células gliais afetam os neurônios, porque elas são responsáveis pela entrega de nutrientes, que fornecem suporte estrutural para eles [12], e ainda controlam as composições bioquímicas do fluido que envolve os neurônios. Os neurônios são os principais responsáveis pelo processamento de informações a partir de ambientes externos e internos [87–89]. As células gliais também são responsáveis pelo processamento de informações para mediar o sinal neural. Os neurônios e suas sinapses não conseguem funcionar sem as células gliais.

A modelagem matemática do glioma é uma área bastante explorada, com uma grande variedade de modelos matemáticos que exploram múltiplas complexidades. Uma abordagem para a modelagem do glioma é a utilização de equações diferenciais para o total de células. Neste caso, o modelo ignora os aspectos espaciais. Kronik e colaboradores [90] propuseram um modelo matemático utilizando equações diferenciais para o glioma e as interações do sistema imunológico. Incorporaram estudos sobre tempos de imunoterapia melhoradas e intervenções que podem conduzir a uma cura do glioma.

4.1.1 Sistema Nervoso

O Sistema Nervoso humano é subdividido em Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico. O Sistema Nervoso Central (SNC) humano aloja a maioria dos neurônios, e está contido no interior da caixa craniana (o encéfalo) e da coluna vertebral (a medula espinhal). Já o Sistema Nervoso Periférico (SNP) é constituído de uma proporção menor de neurônios, mas apresenta uma extensa rede de fibras nervosas espalhadas por quase todos os órgãos e tecidos do organismo [91].

¹Parênquima cerebral é o tecido com a função principal do cérebro.

²Hipóxia significa baixo teor (concentração) de oxigênio.

Para que as possibilidades de compreensão da organização estrutural do sistema nervoso não fiquem limitadas, é necessário estudar a estrutura microscópica do tecido nervoso. Aliás, este foi um passo histórico da maior importância para a Neurociência, ocorrido ao final do século 19, e que possibilitou identificar as unidades estruturais funcionais do sistema nervoso - o *neurônio* e o *gliócito* (ou célula glial) [91].

Em uma visão clássica, o neurônio é considerado como a unidade morfofuncional³ fundamental do sistema nervoso, e o gliócito como unidade de apoio. Isso porque verificou-se que a célula nervosa produz raros sinais elétricos que são verdadeiros *bits* de informação, capazes de codificar tudo o que é possível perceber a partir do mundo exterior e do interior do organismo, os comandos dados aos efetadores do corpo humano (como músculos e glândulas), e tudo que é possível sentir e pensar a partir da atividade mental. Por essa visão clássica, o gliócito seria encarregado apenas de alimentar e garantir a saúde do neurônio. Contudo, a importância dessas células de apoio cresceu muito em tempos recentes [88,92,93], depois que se constatou que elas também lidam com sinais, embora de tipos diferentes - sinais químicos de orientação do crescimento e da migração dos neurônios durante o desenvolvimento, de comunicação entre eles durante a vida adulta, de defesa e reconhecimento na vigência de situações patológicas e outras funções. Constatou-se que os gliócitos interferem na comunicação entre os neurônios, podendo assim modificar o conteúdo da informação transmitida [87]. Na Figura 4.1 está ilustrado algumas células do sistema nervoso central.

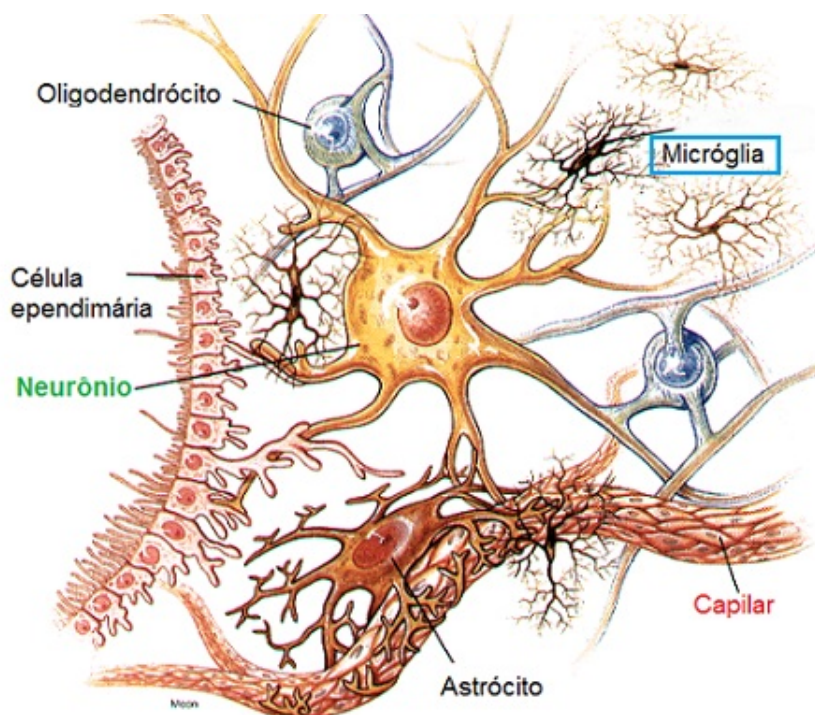
4.1.2 Glias

O termo glia provém do grego e significa cola. Neuroglia (ou neurógliia) seria “cola neural”. Isso porque os primeiros histologistas consideraram que as células da neuroglia - os gliócitos - desempenhariam papel de agregação e sustentação entre os neurônios. Este conceito não está de todo errado, contudo hoje sabe-se que as funções dos gliócitos são muito mais complexas e fundamentais [88,91–93].

Os gliócitos são tão numerosos quanto os neurônios, no encéfalo como um todo, e

³Morfofuncional: Morfo = formas; Funcionais = funcionamento. Adquirir novas formas de funcionamento.

Figura 4.1: Células do Sistema Nervoso Central.

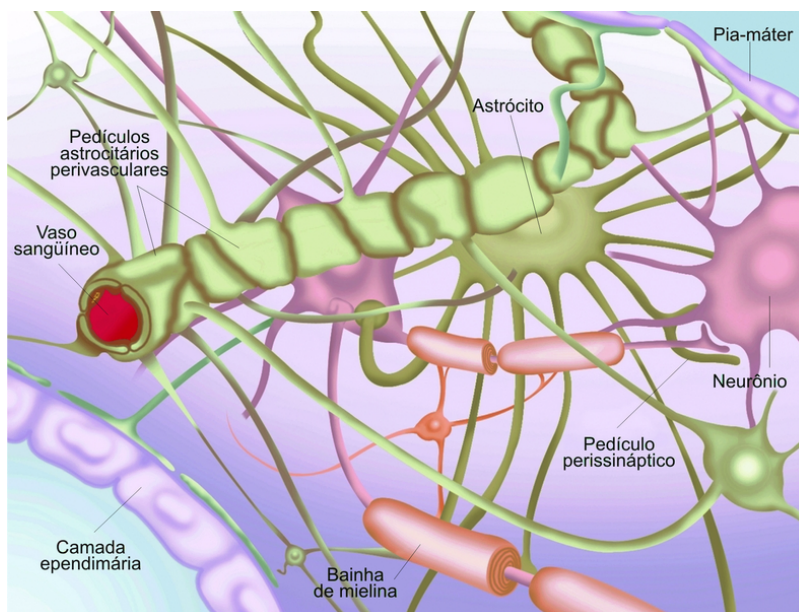


FONTE: Disponível em: <http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/microglia/> Acesso em: 01 dez. 2014.

apresentam diferentes tipos morfológicos. O corpo celular geralmente é menor que o dos neurônios, e o núcleo ocupa grande proporção dele. Os gliócitos não apresentam axônios. Seus prolongamentos podem contactar capilares sanguíneos, células nervosas e outros gliócitos, estabelecendo entre eles uma “ponte” metabólica. Podem também englobar sinapses⁴, formando cápsulas de isolamento em relação ao meio extracelular. Nesses casos considera-se que os gliócitos participam da regulação de íons, nutrientes e mensageiros químicos nas proximidades do neurônio. Frequentemente, prolongamentos de gliócitos enrolam-se em torno de fibras nervosas para formar a bainha de mielina, importante na condução dos impulsos nervosos. Certos gliócitos são representantes do sistema imunitário do sistema nervoso. Assim, desempenham funções de proteção contra agentes agressores, de absorção de parte dos neurônios que eventualmente se degeneram, e até de delineamento inicial para a regeneração de fibras nervosas em casos de lesão [91].

⁴Os neurônios estabelecem comunicações entre si por meio de estruturas denominadas sinapses nervosas.

Figura 4.2: Ilustração com as funções dos astrócitos.



FONTE: Roberto Lent [91].

No sistema nervoso central consideram-se duas grandes classes de células glia: a macroglia e a microglia, assim chamadas pelas dimensões de seus corpos celulares. A macroglia é formada por astrócitos, oligodendrócitos e células NG2⁵. Os três têm origem embrionária neuroectodérmica, como os neurônios. A microglia é formada por um conjunto homogêneo de células aparentadas às células do sistema imunitário em estrutura e função. Na Tabela (4.1) está apresentada as funções dos diferentes tipos de células glia [91].

Os astrócitos, um tipo de gliócito, são células responsáveis por múltiplas funções conforme ilustrado na Figura 4.2. Dentre elas, recobrem os vasos sanguíneos; envolvem as sinapses com pedículos que participam da reposição de íons e moléculas envolvidas na transmissão sináptica e ancoram-se na camada ependimária dos ventrículos e da pia mater, participando da troca de moléculas entre o líquido cefalorraquidiano e o tecido nervoso. Outra importante função dos astrócitos é a capacidade de reação a traumatismos [91].

⁵Células progenitoras que tem a capacidade de se desenvolver em oligodendrócitos [94].

Tabela 4.1: Funções dos diferentes tipos de células glia.

Tipo Celular		Funções
Macroglia	Astrócito	Hiperemia funcional (regulação neurodependente do fluxo sanguíneo local)
		Formação e manutenção da barreira hematoencefálica
		Célula-tronco durante e após o desenvolvimento
		Orientação do crescimento axônico durante o desenvolvimento
		Promoção de sinaptogênese durante e após o desenvolvimento
		Migração radial de neurônios durante o desenvolvimento
		Modulação da transmissão sináptica (comunicação glioneuronal bidirecional)
		Recaptação de glutamato, proteção antiexcitotóxica
		Proliferação (gliose) reativa
		Mobilização de outros gliócitos durante inflamação e/ou trauma
		Sincronização neuronal via junções comunicantes
		Modulação da secreção de hormônios pela neuro-hipófise (tanicitos e pituicitos)
	Oligodendrócito	Mielinização durante o desenvolvimento
		Propagação do impulso nervoso em alta velocidade
		Regeneração axônica
	Célula NG2	Células-tronco durante o desenvolvimento
		Controle do brotamento oxônico nos nodos de Ranvier
Microglia	Microgliócito	Resposta imunitária (fagocitose, apresentação de antígenos)
Glia periférica	Células de Schwann	Mielinização durante o desenvolvimento
		Regeneração axônica
	Célula ganglionar satélite	Isolamento elétrico de neurônios
Não classificadas	Ependimócito	Regulação da troca de substâncias entre o sangue, o tecido nervoso e o líquido cefalorraquidiano (líquor)
		Formação do plexo coroide (estrutura especializada na produção de líquido)
		Participação no fluxo direcional de líquido
		Manutenção da barreira hematoencefálica
	Glia embaanhante olfatória	Mielinização
		Célula-tronco olfatória

FONTE: Roberto Lent [91].

4.1.3 Tumores de cérebro

Tumores de cérebro são neoplasias raras, representam menos de 2% de todas as neoplasias malignas, mas apresentam importância epidemiológica devido à sua crescente incidência e elevada morbimortalidade⁶ [95]. O termo “tumor de cérebro” é bastante geral visto que inclui vários tipos de tumores benignos e malignos, classificados com base na histopatologia em: tumores do tecido neuroepitelial, também conhecidos por neuroglioma ou glioma, incluindo o astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma, oligodendroglioma e ependimoma; tumores das meninges, incluindo meningioma e hemangioblastoma; tumores de células germinativas e tumores da região selar, incluindo tumores da pituitária e craniofaringioma. Os tumores de cérebro mais comuns são os gliomas, que se desenvolvem nas células da glia [96].

Não há como definir grupos de risco para gliomas. Homens e mulheres são afetados igualmente, porém a idade adulta é mais afetada. A razão para tal fato é a cumulatividade das mutações. Ou seja, quanto mais mutações a células for acumulando, maior a chance de transformar-se em uma neoplasia. E esse processo de acumulação ocorre em anos de vida. Além disso, quanto maior o número de mutações, maior será a agressividade da neoplasia. Por isso os gliomas ocorrem, mais frequentemente, na faixa etária entre os 30 a 60 anos [97].

Gliomas é o termo utilizado para designar os tumores (neoplasias) originários das células da glia encefálica [97]. Há vários tipos do gliomas: os tumores astrocíticos (astrocitoma pilórico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, xantoastrocitoma pleomórfico e astrocitoma de células gigantes subependimário) que se desenvolvem nos astrócitos; os oligodendrogliomas que se originam dos oligodendrócitos, sendo localizados mais frequentemente na região frontal; e o ependimoma que se origina nas células ependimárias ou ependimócitos [96].

Os astrocitomas correspondem à grande maioria dos gliomas, perfazendo até 70% do total [97]. Os astrocitomas têm origem definida pelos astrócitos. Glioblastoma é um astrocitoma de grau avançado, ou seja, muito agressivo. O Glioblastoma Multiforme, ou GBM, trata-se de uma forma de tumor maligno comum no cérebro e na maioria dos casos, é letal. Não existe cura para este tipo de tumor, porém terapias alternativas em conjunto

⁶Morbimortalidade refere-se ao impacto das doenças e das mortes que incorrem em uma sociedade.

com o tratamento padrão (cirurgia + quimioterapia + radioterapia) podem aumentar a sobrevida do paciente.

O grande problema deste tipo de tumor é o seu rápido crescimento, e mesmo após a cirurgia, um novo aumento é esperado. Mesmo que a operação remova 99,99% do tecido neoplásico, o restante é capaz de se multiplicar e dependendo do caso, volta ao tamanho inicial em até 30 dias. É praticamente impossível efetuar a remoção completa do tumor pois isso acarretaria diretamente em lesão cerebral. A remoção é feita pelo cirurgião até uma “área de segurança”, e o restante é combatido posteriormente por meio de terapias [98].

Aqui será descrito o tratamento de um glioma por quimioterapia. A quimioterapia consiste na aplicação de substâncias que de certa forma inibem o crescimento tumoral e que possuem efeito citotóxico sobre o tumor. Utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral.

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas [99].

Os gliomas afetam as células gliais comprometendo a atividade neural e causando perda de neurônios. Neste trabalho propõe-se um modelo que incorpora a dinâmica do sistema de células gliais e neuronais acopladas. Considera-se a dinâmica do crescimento de tumor acoplada com as células gliais, além disso um agente quimioterápico influenciará a dinâmica de todo o sistema. Nas últimas décadas tem sido realizada uma grande quantidade de experimentos para o estudo de tumores cancerígenos. O trabalho teórico é difícil devido

a complexidade dos mecanismos biológicos e físicos envolvidos. Os modelos usualmente requerem simplificações, necessárias para derivar soluções analíticas para as equações matemáticas propostas.

4.2 O modelo

Neste trabalho, é proposto um modelo matemático utilizando equações diferenciais para o crescimento do glioma, onde as células do glioma atacam as células da glia [100]. O aumento do glioma ocorre a partir das células gliais [101], as células do glioma nunca mais voltam a ser células gliais, resultando na invasão e destruição de tecido saudável circundante [3, 102]. Neste modelo, considera-se as interações entre as células gliais, os neurônios, as células do glioma, e o agente quimioterápico. A novidade deste modelo foi introduzir a interação entre as células gliais e neurônios. Essa interação é biologicamente relevante, pois as células gliais fazem contribuições cruciais para a formação, funcionamento e adaptação de células neurais. As células da glia são essenciais para a sobrevivência neuronal, uma vez que a sua remoção provoca a morte neuronal [103]. Com isto em mente, as principais características deste modelo são: (i) o tratamento provavelmente irá preservar as células gliais, (ii) glioma pode ser eliminado, mas não sem também destruir neurônios. Se o tratamento é cessado sem a eliminação completa das células do glioma, a concentração de células do glioma aumenta, (iii) existe uma duração ótima para o tratamento que reduz significativamente o número de células do glioma, preservando os níveis de células gliais e minimizando o impacto sobre as populações neuronais.

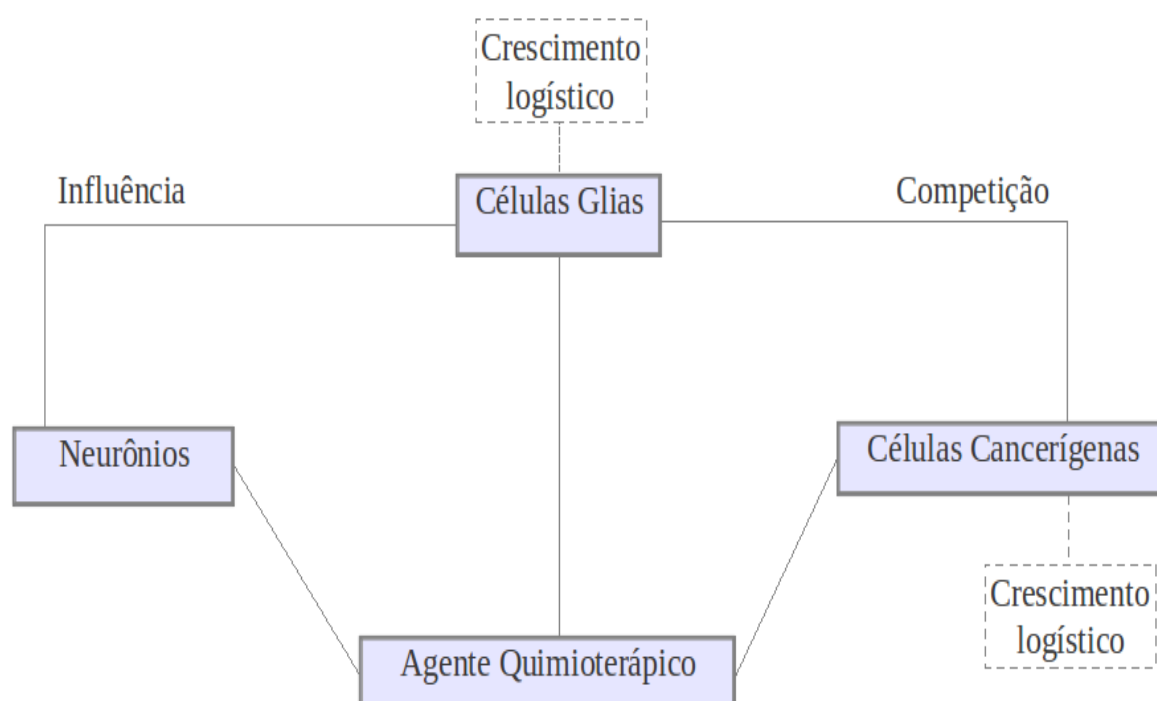
Um grande impedimento para a infusão de quimioterapia no glioma é a barreira hematoencefálica (*blood brain barrier* - BBB). A BBB é uma estrutura fisiológica única que regula o movimento de moléculas, células entre o tecido do cérebro e do sangue [104]. É necessário fornecer drogas antiglioma através da BBB intacta para se obter um tratamento eficiente para o glioma [105]. Há agentes quimioterápicos que são capazes de penetrar a BBB [106]. Yang e colaboradores [107] mostraram o rompimento da barreira hematoencefálica por meio de ultrassom para o fornecimento de drogas específicas. Além disso, a heterogeneidade fenotípica do glioma contribui para a falha da quimioterapia [108]. Gerlee e Nelander [109] estudaram o impacto da mudança fenotípica no crescimento e invasão do

glioma.

As células glia dão suporte estrutural e metabólico para os neurônios. Os neurônios não são afetados diretamente pelas células cancerígenas, contudo, o câncer afeta as células glia e não é possível afetar um conjunto de células glia sem afetar de alguma forma os neurônios [12].

A Figura 4.3 mostra um diagrama que ilustra os diversos agentes, e as suas interações que são consideradas neste modelo. As células cancerosas só atacam as células da glia. Os neurônios não são atacados por células cancerosas, e eles interagem com as células gliais. O agente quimioterápico se comporta como um predador atuando em todas as células [110].

Figura 4.3: Representação esquemática dos agentes (em caixas de cor cinza), e suas interações (ligações) consideradas no modelo.



FONTE: [111].

A modelagem matemática da dinâmica tumoral é uma área de pesquisa ativa, e vários modelos matemáticos têm sido propostos [10, 11, 13–20, 22, 66, 72, 112, 113]. Entre estas, particularmente pertinentes a este estudo são modelos que consideram o crescimento de

células tumorais e a sua interação com as células normais e agentes quimioterápicos. Assim, o modelo, inspirado nos modelos abordados nos capítulos anteriores e em [113], resulta em:

$$\begin{aligned}
\frac{dG(t)}{dt} &= \Omega_1 G(t) \left(1 - \frac{G(t)}{K_1}\right) - \Psi_1 G(t) C(t) - \frac{P_1 G(t) Q(t)}{A_1 + G(t)}, \\
\frac{dC(t)}{dt} &= \Omega_2 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_2}\right) - \Psi_2 G(t) C(t) - \frac{P_2 C(t) Q(t)}{A_2 + C(t)}, \\
\frac{dN(t)}{dt} &= \psi \dot{G}(t) H(-\dot{G}) N(t) - \frac{P_3 N(t) Q(t)}{A_3 + N(t)}, \\
\frac{dQ(t)}{dt} &= \Phi - \zeta Q(t),
\end{aligned} \tag{4.1}$$

em que G representa a concentração de células da glia (em kg/m^3), C a concentração de células do glioma (em kg/m^3), N a concentração de neurônios (em kg/m^3), Q a concentração do agente quimioterápico (em mg/m^2), e $H(x)$ é a função de Heaviside (função degrau), definida como

$$H(x) = \frac{1 + \text{sgn}(x)}{2} = \begin{cases} 0, & \text{se } x < 0, \\ 1/2, & \text{se } x = 0, \\ 1, & \text{se } x > 0, \end{cases}$$

onde a função sinal sgn é a função que retorna o sinal do número real, dada por

$$\text{sgn}(x) = \begin{cases} -1, & \text{se } x < 0, \\ 0, & \text{se } x = 0, \\ 1, & \text{se } x > 0, \end{cases}$$

com

- Ω_k , $k = 1, 2$ são as taxas de proliferação específicas das células glia e cancerígenas;
- Ψ_k , $k = 1, 2$, são os coeficientes de competição entre G e C ;
- ψ , é o coeficiente de predação de N devido a G ;
- K_k , $k = 1, 2$, são as capacidades de suporte das células glia e cancerígenas;
- P_k , $k = 1, 2, 3$, são os coeficientes de predação de Q sobre G , C e N ;

- A_k , $k = 1, 2, 3$, determinam a velocidade em que G , C e N , na ausência de competição e predação, atingem a capacidade máxima;
- Φ , é a taxa de infusão contínua de quimioterapia;
- ζ , é a taxa de eliminação do agente de quimioterapia;
- $H(\dot{G})$ descreve a perda de neurônios somente quando existe perda de glias, isto é, quando $\dot{G} < 0$.

Consideramos o crescimento logístico para a concentração de células glias e cancerígenas. Consideramos ainda que há um decréscimo no número de células glias devido ao encontro com células cancerígenas, bem como um decréscimo no número de células cancerígenas pelo encontro com células glias, explicando os termos $-\Psi_1 G(t)C(t)$ e $-\Psi_2 G(t)C(t)$ nas duas primeiras equações. Há também um decréscimo de células glias e cancerígenas devido ao efeito da quimioterapia, o que explica os termos $-P_1 G(t)Q(t)/(A_1 + G(t))$ e $-P_2 C(t)Q(t)/(A_2 + C(t))$. Para descrever tais termos que referem-se ao efeito da quimioterapia, é considerado a resposta funcional do tipo Michaelis-Menten⁷ [78], sendo a taxa de mortalidade *per capita* das células pelo efeito da quimioterapia.

Embora existam casos de renovação funcional do neurônio lesado ou a formação de um novo neurônio, este modelo desconsidera tais casos, visto que a formação de um neurônio, denominada neurogênese, é um processo lento e, na maioria das vezes, a nova célula nervosa nasce em determinada região cerebral para depois migrar em direção ao local onde outro neurônio foi destruído. Em muitos casos, as redes de neurônios são rearranjadas e as sinapses (conexões entre eles) são reforçadas por meio de estimulações.

Dessa forma, a equação que descreve a dinâmica da concentração de neurônios deve incluir o termo $\psi \dot{G}(t)H(-\dot{G})N(t)$ que descreve o dinâmica de neurônios em relação as glias. Este termo descreve o decréscimo de neurônios quando existe decréscimo de células glias, isto é, quando $\dot{G} < 0$. Se $\dot{G} > 0$, significa que não há decréscimo de células glias e neste caso não há decréscimo de neurônios, isto justifica o uso da função Heaviside H

⁷Em bioquímica, cinética de Michaelis-Menten é um dos modelos mais simples e mais conhecido da cinética enzimática. Foi nomeada pelo bioquímico alemão Leonor Michaelise pelo médico canadense Maud Menten.

que controla o sinal de $\dot{G}$ de forma que, no caso de sinal positivo, fica apenas o termo $-P_3N(t)Q(t)/(A_3+N(t))$ que descreve o efeito da quimioterapia sobre os neurônios.

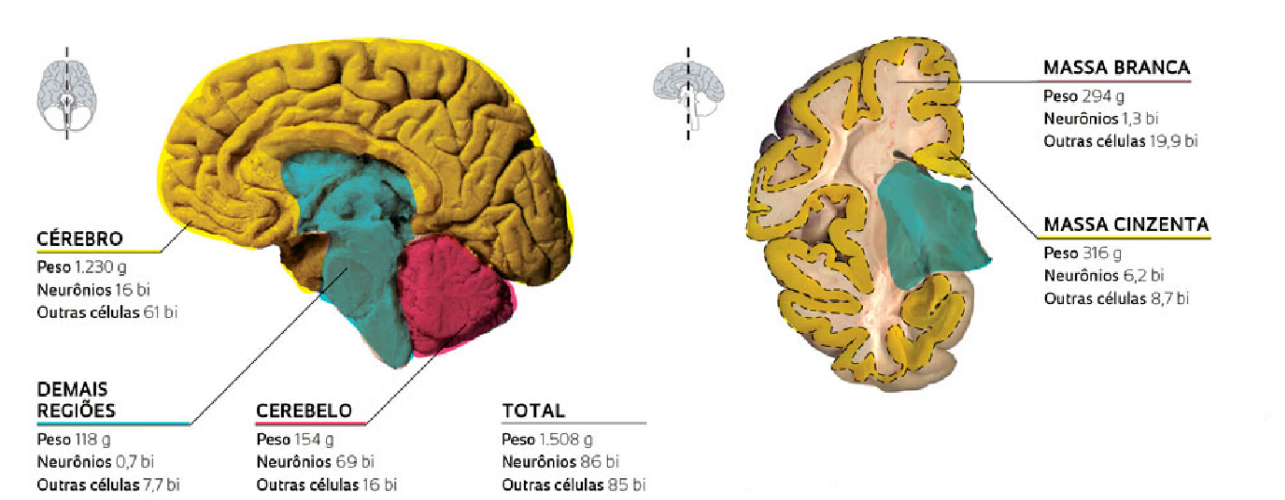
A resposta funcional do tipo Michaelis-Menten $P_KCQ/(A_K+C)$ é interpretada como a perda de viabilidade celular por ação de droga, onde Q é a concentração local de quimioterapia; P_k e A_k podem ser escolhidos de modo a refletir o impacto do ciclo específico da droga. A_k segue a partir das observações em que a saturação do efeito do fármaco ocorre para uma certa concentração de droga, e P_k , resulta da correspondente fração sobrevivente de droga. A dinâmica de concentração de agentes quimioterápicos é descrita pela diferença $\Phi - \zeta Q(t)$ onde Φ é a taxa de infusão contínua de quimioterapia e ζ é a taxa de eliminação do agente de quimioterapia.

Sendo assim, em 4.1, $\Omega_1G(t)\left(1 - \frac{G(t)}{K_1}\right)$ e $\Omega_2C(t)\left(1 - \frac{C(t)}{K_2}\right)$ representam a logística de crescimento, e $\Psi_1G(t)C(t)$ e $\Psi_2G(t)C(t)$ representam a interação entre as células da glia e glioma. Estes termos são devido a células da microglia, que são um tipo de células gliais, que agem criando uma defesa imunológica ativa. Elas têm a capacidade de gerar a resposta imune inata e adaptativa [114]. O glioma é atacado por microglias, e como resultado, as células do glioma descarregam um fator imunossupressor para defendê-lo que paralisa o mecanismo imune [115]. Os termos $-\frac{P_1G(t)Q(t)}{A_1+G(t)}$ e $-\frac{P_2C(t)Q(t)}{A_2+C(t)}$ representam o efeito do agente quimioterápico. Foi considerado que a quimioterapia atua destruindo as células com diferentes intensidades de acordo com a função de extermínio Holling tipo 2. Holling [116] sugeriu tipos de respostas funcionais para modelar fenômenos de predação. Holling descobriu que o predador tem uma resposta funcional Holling 2 tendo em conta o tempo que um predador tem para lidar com a presa capturada [117]. Ainda em 4.1 o termo $\psi\dot{G}(t)H(-\dot{G})N(t)$ está relacionado com a diminuição da população neural devido a morte de células da glia, e o termo $-\frac{P_3N(t)Q(t)}{A_3+N(t)}$ é a interação com o agente quimioterápico. A equação $\frac{dQ(t)}{dt} = \Phi - \zeta Q(t)$ descreve a dinâmica do agente quimioterápico, que apresenta um decaimento exponencial da concentração do agente quimioterápico. A taxa de agente ζ nesta equação está associada ao decréscimo da quimioterapia que é fornecida às células. Como um resultado da eliminação, e principalmente pela a barreira hematoencefálica (BBB), que impede a entrada de agentes quimioterápicos para o cérebro.

4.3 Estimativa dos parâmetros do sistema

O encéfalo humano possui, em média, 86 bilhões de neurônios distribuídos entre o cérebro, cerebelo e demais regiões, conforme apresentado na Figura 4.4. É possível estimar com precisão o número de neurônios e gliócitos do cérebro humano utilizando a técnica do fracionador isotrópico. A referida técnica consiste em um procedimento onde o cérebro é transformado em uma mistura homogênea. Uma amostra é então colhida e analisada ao microscópio para que o número de núcleos presentes seja contabilizado. Os núcleos de neurônios são marcados com corante para serem identificados. A partir da quantidade de neurônios existente na amostra, é possível estimar o número dessas células em todo o cérebro [91].

Figura 4.4: Número de neurônios.



FONTE: Roberto Lent [118].

Sendo assim, estima-se que o cérebro humano possui aproximadamente 61 bilhões de células glias e 16 bilhões de neurônios [91]. Sabe-se ainda, que para ser detectado clinicamente, o tumor deve ter um tamanho mínimo de aproximadamente 1 grama, ou seja, de 10 bilhões células (10^{10}) [1]. Com base nessas informações, será considerado as condições iniciais $G(0) = 4,9 \times 10^{10}$, $C(0) = 1,1 \times 10^{10}$, $N(0) = 1,2852 \times 10^{10}$ e $Q(0) = 13,238$ para o modelo descrito em (4.1).

Os demais parâmetros, do modelo estão apresentados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Parâmetros do Modelo.

Descrição	Parâmetro	Valor	Comentário/Referência
Taxa de proliferação	Ω_1 para G	$0,0068 \text{ dia}^{-1}$	$\Omega_1 < \Omega_2$ [113]
	Ω_2 para C	$0,012 \text{ dia}^{-1}$	Referência [119]
Coeficiente de eliminação	ψ para N devido a G	$0 - 0,02$	Referência [113]
Coeficiente de predação de glias	P_1 para G	$2,4 \times 10^{-5} \text{ m}^2(\text{mg.dia})^{-1}$	Referência [113]
	P_2 para C	$2,4 \times 10^{-2} \text{ m}^2(\text{mg.dia})^{-1}$	$P_2 > P_1$ [120]
	P_3 para N	$2,4 \times 10^{-5} \text{ m}^2(\text{mg.dia})^{-1}$	$P_3 = P_1$
Taxa de quimioterapia	Φ para infusão	$0 - 100 \text{ mg m}^{-2} \text{ dia}^{-1}$	Dose diária do agente quimioterápico [121]
	ζ para eliminação	$0,2 \text{ dia}^{-1}$	Referência [63, 122]
Holling tipo 2	A_1, A_2, A_3	510 kg/m^3	$A_1 = A_2 = A_3 = K_i$
Coeficiente de competição	Ψ_1 entre G e C	$3,6 \times 10^{-5} \text{ dia}^{-1}$	Hipótese do câncer [113]
	Ψ_2 entre C e G	$3,6 \times 10^{-6} \text{ dia}^{-1}$	$\Psi_2 < \Psi_1$
Capacidade de suporte	K_1, K_2, K_3	510 kg/m^3	Referência [123]

FONTE: [111].

As células gliais são necessárias, tanto *in vitro* como *in vivo*, para a sobrevivência dos neurônios com as quais eles interagem. A remoção de células gliais resulta em morte neural, a menos que fatores de sobrevivência específicos sejam adicionados [124]. Há estudos que mostram que a morte dos neurônios na ausência de glia é melhor ajustada por um decaimento exponencial. Clarke e colaboradores [125] verificaram um decaimento exponencial na cinética da morte neuronal em 12 modelos de degeneração foto-receptor, neurônios do hipocampo submetidos a morte celular excitotóxica, um modelo de degeneração cerebelar em ratos, e de Parkinson e doença de Huntington. Portanto, a principal contribuição neste trabalho é modelar a dependência das células gliais pelos neurônios, descritos pelo termo $\psi\dot{G}(t)H(-\dot{G})N(t)$, em 4.1. Este termo representa uma função de decaimento exponencial de $N(t)$, dado por $N(t) = \exp(\Lambda G(t))$, onde $\Lambda = \psi H(\dot{G})$. Quando a concentração glial diminui, $\dot{G}$ torna-se negativa, fazendo com que este termo contribua negativamente para $N(t)$, que conduz a uma diminuição na concentração de neurônios. Considerando que, o termo é nulo se a taxa de concentração glial, $\dot{G}$, é nula ou positiva. Portanto, um decréscimo na concentração da glia provoca a morte dos neurônios, enquanto que um aumento não contribui para uma mudança na população neural.

Nos últimos anos houve um aumento nos estudos sobre a interação glial-neuronal, fornecendo *insights* sobre o papel das células gliais na função neuronal [126, 127]. Com isto em mente, foi considerado neste trabalho a interação glial-neuronal devido ao fato de que o glioma é originado das células da glia, que são participantes ativos no sistema nervoso. Acredita-se que o este modelo é um primeiro passo no sentido de técnicas avançadas de modelagem para tratar tumor no cérebro levando-se em consideração as interações glia-neuronal, que por sua vez pode ter relevante impacto tanto na pesquisa do tumor quanto na prática clínica.

Para que o tratamento faça sentido, o agente quimioterápico deve agir com maior intensidade nas células tumorais, donde tem-se que $P_2 \gg P_3$. Quanto às taxas de proliferação, tem-se que as células tumorais crescem mais rapidamente que as células normais $\Omega_1 < \Omega_2$. Pela “hipótese do câncer” na ausência de tratamento, o câncer sempre vence as células normais, sendo assim para os coeficientes de competição tem-se que $\Psi_2 < \Psi_1$. Os neurônios não são afetados diretamente pelo câncer, mas são afetados pelo decréscimo de células gliais. Como o número de células gliais é maior que dos neurônios então para o coeficiente

de eliminação dos neurônios tem-se $\psi > \Psi_1$.

4.4 Normalização

O modelo descrito em (4.1) pode ser normalizado, introduzindo as variáveis de normalização:

$$g = \frac{G}{K_1}, \quad c = \frac{C}{K_2}, \quad n = \frac{N}{K_3}, \quad (4.2)$$

onde K_1 , K_2 e K_3 são, respectivamente, a capacidade de suporte de células glia, células cancerígenas e neurônios.

O modelo normalizado é descrito por:

$$\begin{aligned} \frac{dg(t)}{dt} &= \Omega_1 g(t)(1 - g(t)) - \beta_1 g(t)c(t) - \frac{p_1 g(t)Q(t)}{a_1 + g(t)}, \\ \frac{dc(t)}{dt} &= \Omega_2 c(t)(1 - c(t)) - \beta_2 g(t)c(t) - \frac{p_2 c(t)Q(t)}{a_2 + c(t)}, \\ \frac{dn(t)}{dt} &= \alpha \dot{g}(t)H(-\dot{g})n(t) - \frac{p_3 n(t)Q(t)}{a_3 + n(t)}, \\ \frac{dQ(t)}{dt} &= \Phi - \zeta Q(t), \end{aligned} \quad (4.3)$$

com

$$\begin{aligned} \beta_1 &= \Psi_1 K_2, \quad \beta_2 = \Psi_2 K_1, \quad \alpha = \psi K_1, \\ a_1 &= \frac{A_1}{K_1}, \quad a_2 = \frac{A_2}{K_2}, \quad a_3 = \frac{A_3}{K_3}, \\ p_1 &= \frac{P_1}{K_1}, \quad p_2 = \frac{P_2}{K_2}, \quad p_3 = \frac{P_3}{K_3}. \end{aligned} \quad (4.4)$$

A Tabela 4.3 apresenta os valores dos parâmetros normalizados. O modelo normalizado fornece variáveis que refletem a densidade relativa de uma população de células no que diz respeito à densidade de massa do cérebro aproximadamente $K = 510 \text{ kg/m}^3$. Por exemplo, $n = 0,3$ significa 30% do número total de neurônios que um indivíduo pode ter. Este modelo normalizado permite fazer a análise comparativa, quando o modelo é usado para simular o desenvolvimento do câncer em diferentes indivíduos. Um indivíduo saudável, neste modelo

normalizado, seria descritos pelas variáveis de estado $g = 1$, $c = 0$ e $n = 1$.

Tabela 4.3: Parâmetros do modelo normalizado.

Parâmetros	Valores
β_1	$1,8 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$
β_2	$1,8 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$
α	0 - 10
$a_1 = a_2 = a_3$	1
$p_1 = p_3$	$4,7 \times 10^{-8} \text{ m}^2(\text{mg.dia})^{-1}$
p_2	$4,7 \times 10^{-5} \text{ m}^2(\text{mg.dia})^{-1}$

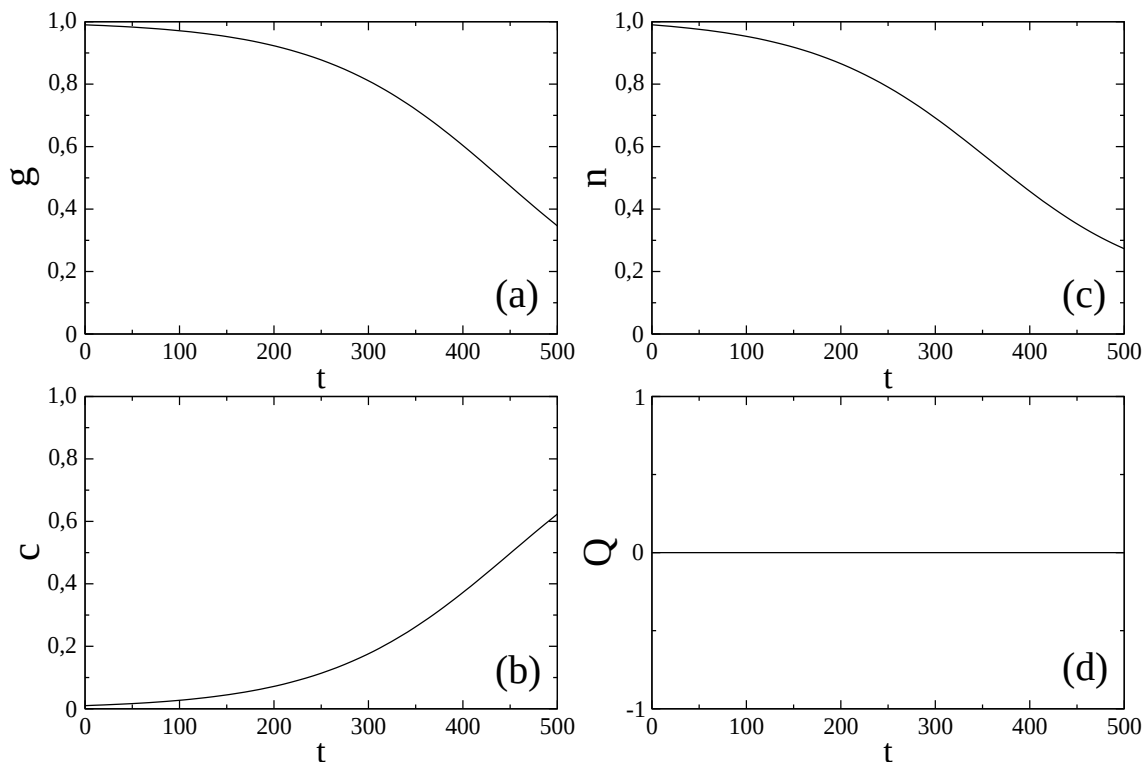
FONTE: [111].

4.5 Resultados Numéricos

Primeiramente, pode-se verificar o comportamento do glioma, sem a infusão de um agente quimioterápico. Uma vez que não existe qualquer tratamento as células do glioma destroem as células gliais conforme observado na Figura 4.5 (a), ao passo que as células do glioma crescem como pode ser verificado na Figura 4.5 (b). Sem o apoio glial, os neurônios morrem, o que pode ser observado na Figura 4.5 (c). Para $t = 500$ há cerca de 34% de células gliais, e cerca de 27% dos neurônios. Devido ao crescimento logístico das células gliais, elas resistem mais do que os neurônios do ataque do glioma. Como resultado, sem quimioterapia, Figura 4.5 (d), as células do glioma destroem todas as células.

Em seguida, foi utilizado a infusão de um agente quimioterápico, a fim de suprimir o crescimento do glioma. A Figura 4.6 mostra um caso onde o modelo exibe um estado suprimido. No intervalo $0 < t < 50$ há redução de concentração de células gliais, conforme observado na Figura 4.6 (a), devido ao ataque do glioma e a presença do agente quimioterápico, bem como, para $t > 50$ tem-se $c < 0,005$ como pode ser verificado na Figura 4.6 (b). A Figura 4.6 (c) mostra uma deterioração rápida dos neurônios, devido ao efeito do agente quimioterápico na população de neurônios e a deterioração das células gliais. As células da glia recuperam seu nível de concentração normal que retarda a decadência de células neuronais. Se o agente quimioterápico não for suspenso, eventualmente pode levar a morte de todos os neurônios, uma vez que no modelo não está considerado a neurogênese. O fato dos agentes quimioterápicos induzirem os neurônios à morte é um efeito colateral conhe-

Figura 4.5: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células glias, (b) células cancerígenas, (c) neurônios e (d) sem quimioterapia com $\Phi = 0$. Considerado $g(0) = 0,99$, $c(0) = 0,01$, $n(0) = 0,99$ e $q(0) = 0,0$, e parâmetros de acordo com a Tabela 4.3.

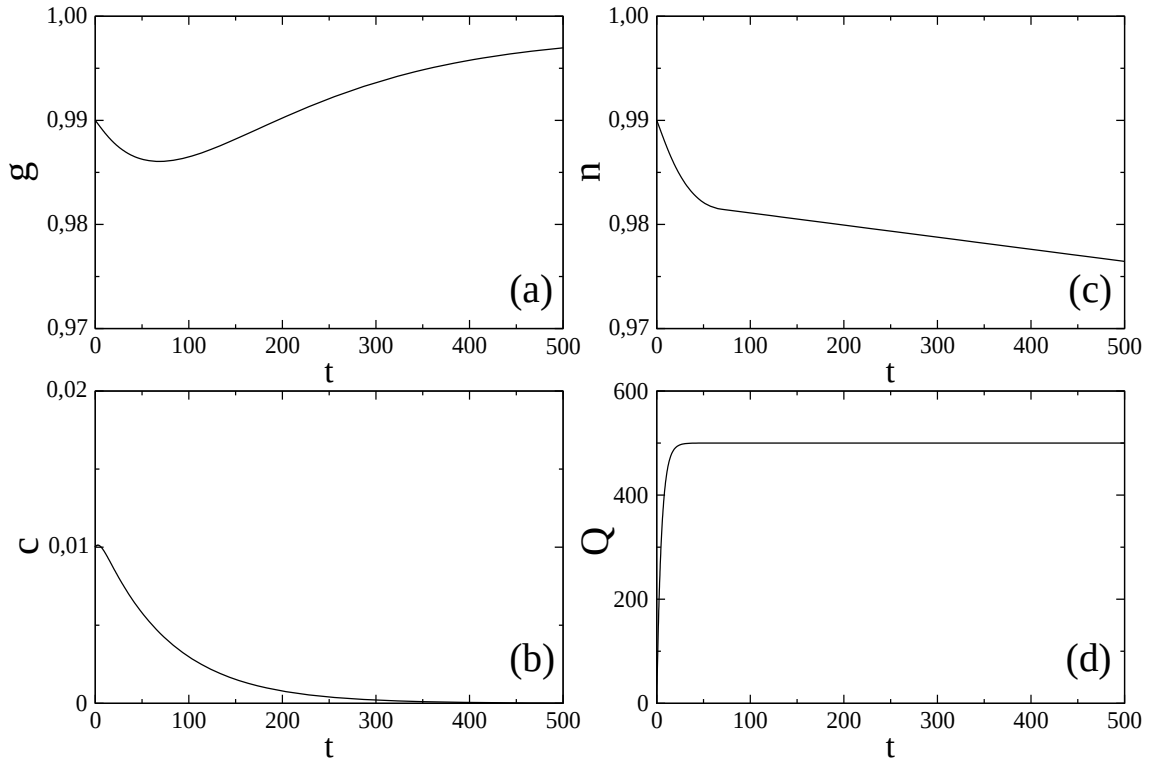


FONTE: [111].

cido como neurotoxicidade. Lomustina, cisplatina, topotecano, e vincristina são agentes anti-tumorais que induzem a morte celular. Antje Wick e colaboradores [128] analisaram o efeito destas drogas sobre os neurônios. Eles verificaram que as drogas levam à morte celular em neurônios grânulos de cerebelo⁸ de uma forma dependente da concentração.

⁸Células de grânulos de cerebelo estão entre os mais pequenos neurônios no cérebro, são também os mais numerosos neurônios no cérebro.

Figura 4.6: Evolução temporal (t em dias) da concentração de (a) células gliais, (b) células cancerígenas, (c) neurônios e (d) infusão de agente quimioterápico constante $\Phi = 100$. Considerando $g(0) = 0,99$, $c(0) = 0,01$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$ e demais parâmetros de acordo com a Tabela (4.3).



FONTE: [111].

4.6 Estabilidade local

O estudo da estabilidade local é importante para verificar se a supressão de câncer é estável ou instável, ou para entender se um estado não desejado é estável. O modelo tem alguns pontos de equilíbrio de $E(\bar{g}, \bar{c}, \bar{n}, \bar{Q})$, que são soluções do sistema de $\dot{g}(t) = 0, \dot{c}(t) = 0, \dot{n}(t) = 0, \dot{Q}(t) = 0$. A estabilidade local de um equilíbrio indesejável é $E_0(0, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$, em que todas as células são destruídas pelo agente quimioterápico.

Os autovalores associados a matriz Jacobina são dados por:

$$\lambda_1^{(0)} = \Omega_1 - \frac{p_1 \Phi}{\zeta a_1}, \quad (4.5)$$

$$\lambda_2^{(0)} = \Omega_2 - \frac{p_2 \Phi}{\zeta a_2}, \quad (4.6)$$

$$\lambda_3^{(0)} = -\frac{p_3 \Phi}{\zeta a_3}, \quad (4.7)$$

$$\lambda_4^{(0)} = -\zeta. \quad (4.8)$$

Por meio do sinal da parte real de cada autovalor é possível verificar a estabilidade do equilíbrio. Em um equilíbrio hiperbólico, se a parte real de cada autovalor é estritamente negativa, então o equilíbrio é localmente assintoticamente estável. Se positivo, então o equilíbrio é instável. A fim de assegurar a estabilidade do equilíbrio $E_0(0,0,0,\Phi\zeta^{-1})$ é necessário que

$$\Phi > \frac{\Omega_1 a_1 \zeta}{p_1}, \quad (4.9)$$

e

$$\Phi > \frac{\Omega_2 a_2 \zeta}{p_2}, \quad (4.10)$$

em que estes resultados são obtidos de $\lambda_1^{(0)} < 0$ e $\lambda_2^{(0)} < 0$. Os valores dos parâmetros normalizados são positivos, então os autovalores $\lambda_3^{(0)}$, e $\lambda_4^{(0)}$ são negativos. Considerando $a_1 = a_2 = 1$, $\Omega_1 = 0,0068$, $\Omega_2 = 0,012$, $p_1 = 4,7 \times 10^{-8}$, $p_2 = 4,7 \times 10^{-5}$, e $\zeta = 0,2$ conforme Tabela 4.2. Com estes valores obtém-se que E_0 é linearmente assintoticamente estável para $\Phi > 28936,17$. Em outras palavras, se $\Phi > 28936,17$ o agente quimioterápico mata todas as células, que nunca podem se recuperar. Estabilidade do estado E_0 é obtido para um valor muito grande, atípico da taxa de infusão Φ .

Analisamos o equilíbrio $E_1(\bar{g}, 0, \bar{n}, \bar{Q})$, que representa a eliminação completa das células cancerosas no modelo normalizado, mas preservando as células gliais e neurônios. Este equilíbrio é obtido pela solução de

$$\begin{aligned}
\Omega_1 \bar{g}(1 - \bar{g}) - \frac{p_1 \bar{g} \bar{Q}}{a_1 + \bar{g}} &= 0, \\
\frac{p_3 \bar{n} \bar{Q}}{a_1 + \bar{n}} &= 0, \\
\Phi - \zeta \bar{Q} &= 0,
\end{aligned} \tag{4.11}$$

onde obtem-se $\bar{n} = 0$ e $\bar{Q} = \Phi \zeta^{-1}$. Assim, o equilíbrio de $E_1(\bar{g}, 0, \bar{n}, \bar{Q})$ é dado por $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi \zeta^{-1})$, o que significa que todos os neurônios são também eliminados.

A primeira equação de (4.11) pode ser reescrita como

$$\bar{g}^2 + (a_1 - 1)\bar{g} - a_1 + \frac{p_1 \Phi}{\Omega_1 \zeta} = 0, \tag{4.12}$$

com solução

$$\bar{g} = \frac{1}{2} \left\{ 1 - a_1 \pm [(a_1 - 1)^2 + 4(a_1 - p_1 \Phi / \Omega_1 \zeta)]^{1/2} \right\}. \tag{4.13}$$

Desta forma, verifica-se que $\bar{g}$ tem uma solução nula quando $p_1 \Phi / \Omega_1 \zeta = a_1$, e uma solução real, positiva e não nula quando $p_1 \Phi / \Omega_1 \zeta < a_1$. Usando os parâmetros da Tabela 4.3, $\bar{g}$ tem uma solução real, positiva e não nula quando $\Phi < 28936,17$.

Calculando uma faixa inferior para o valor de Φ para que o equilíbrio $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi \zeta^{-1})$ seja estável, determina-se a estabilidade deste equilíbrio. Os autovalores da matriz Jacobiana são

$$\lambda_1^{(1)} = \Omega_1(1 - 2\bar{g}) - \frac{p_1 a_1 \Phi}{\zeta(a_1 + \bar{g})^2}, \tag{4.14}$$

$$\lambda_2^{(1)} = \Omega_2 - \beta_2 \bar{g} - \frac{p_2 \Phi}{\zeta a_2}, \tag{4.15}$$

$$\lambda_3^{(1)} = -\frac{p_3 \Phi}{\zeta a_3}, \tag{4.16}$$

$$\lambda_4^{(1)} = -\zeta. \tag{4.17}$$

A fim de garantir a estabilidade da $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é necessário

$$p_1\Phi\zeta^{-1} > \frac{\Omega_1(1-2\bar{g})(a_1+\bar{g})^2}{a_1}, \quad (4.18)$$

e

$$p_2\Phi\zeta^{-1} > a_2(\Omega_2 - \beta_2\bar{g}), \quad (4.19)$$

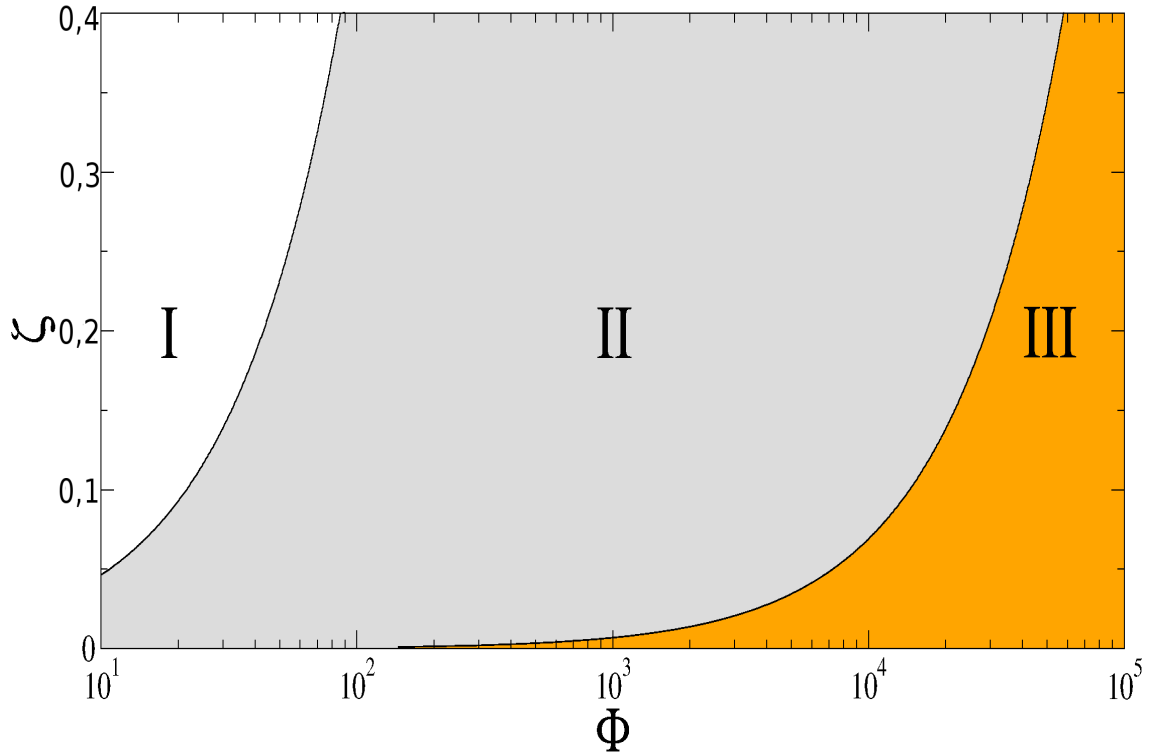
em que estes resultados são obtidos através $\lambda_1^{(1)} < 0$, e $\lambda_2^{(1)} < 0$. Os valores dos parâmetros são adimensionais positivos, então os autovalores $\lambda_3^{(1)}$, e $\lambda_4^{(1)}$ são negativos.

Para $a_1 = 1, 0$ (Tabela 4.3) a equação (4.18) é satisfeita para todos os $\bar{g} \geq 0, 5$. Considerando $a_2 = 1, 0$, $\Omega_2 = 0, 012$, $p_2 = 4, 7 \times 10^{-5}$, $\zeta = 0, 2$, e $\beta_2 = 1, 8 \times 10^{-3}$, conforme Tabela 4.3 na equação (4.19), tem-se $\Phi > 51, 064 - 7, 660\bar{g}$. Como resultado, para $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ o sistema apresenta um equilíbrio assintoticamente estável para $\Phi > 43, 189$. Portanto, para valores realistas da taxa de infusão de $43, 189 < \Phi < 28979, 255$, deve-se esperar que o câncer seja eliminado, ou seja, $c \leq 10^{-11}$. Realizando análises semelhantes no sistema, observa-se que o equilíbrio $E(\bar{g}, 0, \bar{n}, \bar{Q})$ também é estável enquanto $43, 189 < \Phi < 28979, 255$.

Foi construído o espaço dos parâmetros apresentado na Figura 4.7 para obter uma imagem de estabilidade de acordo com os parâmetros relacionados com a quimioterapia. É possível observar três regiões. A região I representa parâmetros que as células cancerosas matam as células gliais e neurônios, a região II representa os parâmetros para os quais o equilíbrio $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é localmente estável, e a região III representa os parâmetros para os quais a equilíbrio $E_0(0, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é localmente estável. A região II indica que o câncer pode ser eliminado sem a eliminação das células gliais. No entanto, quanto maior o tempo de tratamento, maior será a redução na população neural. Portanto, é vital para entender quais são os parâmetros ideais para os quais $c \leq 10^{-11}$ é alcançado no menor tempo possível.

Um equilíbrio fortemente desejado é $E_2(\bar{g}, 0, \bar{n}, 0)$. Neste caso, tem-se $\bar{g} = 1$ e $\bar{n}$ tem um valor constante. Os autovalores são $\lambda_1 = -\Omega_1$, $\lambda_2 = \Omega_2 - \beta_2$, $\lambda_3 = 0$, e $\lambda_4 = -\zeta$. Usando os parâmetros constantes na tabela 4.3 obtem-se valores negativos para λ_1 e λ_4 , λ_2 tem um valor positivo, e λ_3 apresenta um valor nulo. Este equilíbrio é um ponto de sela instável. Então, se o tratamento for deixado sem a eliminação completa das células

Figura 4.7: Espaço de parâmetros ζ por Φ : na região I, as células cancerosas matam as células gliais e neurônios, a região II mostra que o equilíbrio $E_1(\bar{g}, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é localmente estável, e na região III, o equilíbrio $E_0(0, 0, 0, \Phi\zeta^{-1})$ é localmente estável.



FONTE: [111].

cancerosas ($c = 0$), a concentração do câncer no modelo aumenta.

4.7 Eliminação do Glioma

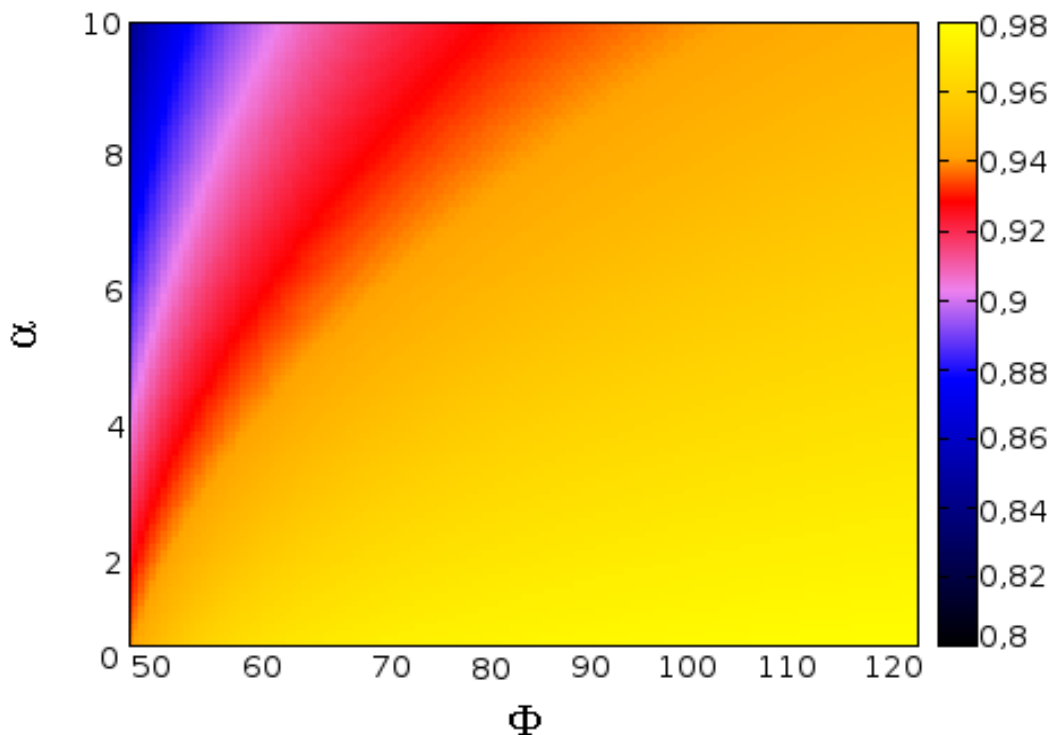
Nesta seção será analisado o desempenho do modelo para entender quais são as condições tais que a concentração do glioma no modelo normalizado atinge níveis relacionados a eliminação do glioma ($c \leq 10^{-11}$), enquanto a concentração de células gliais e neurônios são mantidos elevados.

A Figura 4.6 apresenta um processo para o glioma eliminado. Contudo, a concentração de neurônios é reduzida em 1,5%, quando o tumor diminui de forma significativa. Neste caso, o glioma é eliminado, mas uma população significativa de neurônios é danificada.

Por esta razão é importante otimizar os valores dos agentes quimioterápicos, a fim não só de minimizar o impacto sobre os neurônios, mas também para maximizar o efeito da droga sobre as células do glioma. O objetivo é entender como a população de neurônios se comporta quando $c \leq 10^{-11}$.

A implicação terapêutica para neurônios é apresentada na Figura 4.8, a concentração de neurônio (barra de cor) quando $c \leq 10^{-11}$, como uma função dos parâmetros α e Φ . A região de valores de α e Φ responsáveis pela redução de aproximadamente 2% na concentração de neurônios (região amarela) é $0,96 \leq n \leq 0,98$, enquanto a região de $0,80 \leq n \leq 0,84$ (região azul escuro) apresenta, aproximadamente, uma redução de 17% . Esta região de parâmetros provoca uma grande taxa de mortalidade das glías ($\dot{g}$ grande). A taxa de quimioterapia Φ também contribui para a redução de neurônios n .

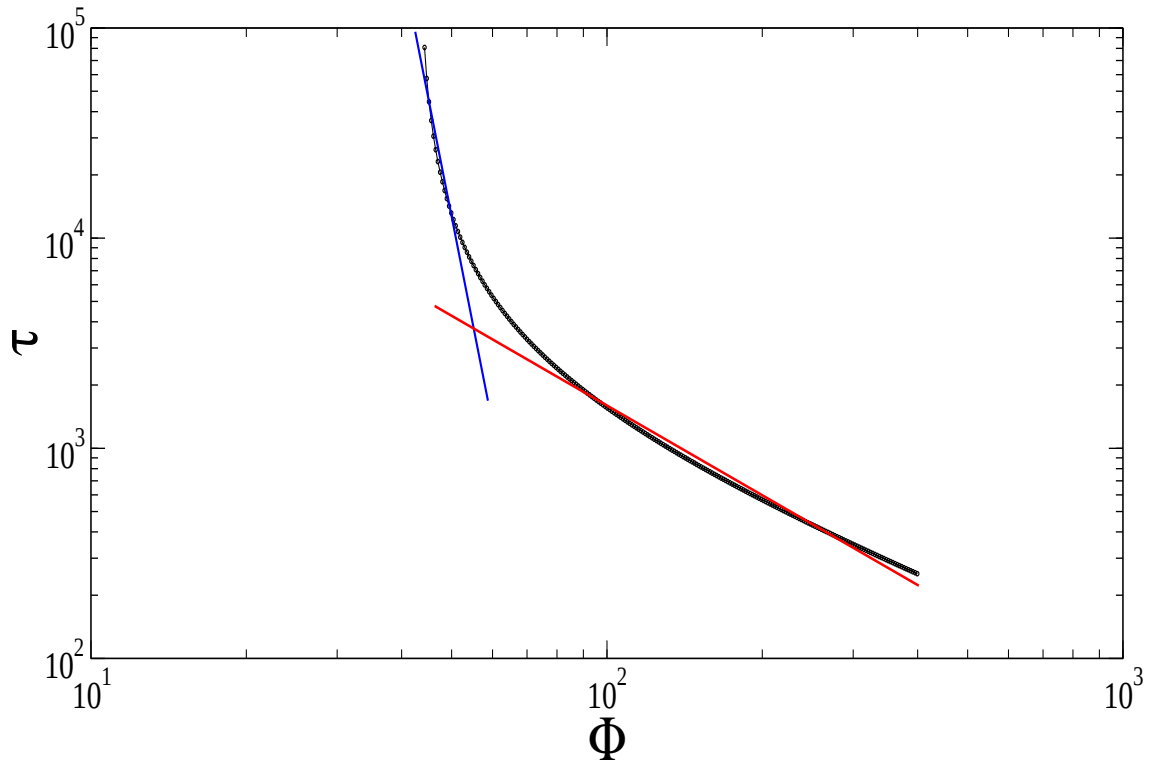
Figura 4.8: Concentração de neurônios em função de α por Φ , onde $g(0) = 0,99$, $c(0) = 0,01$, $n(0) = 0,99$, e $Q(0) = 0,0$. A barra de cor representa o valor da concentração de neurônios, n , após uma quimioterapia com sucesso.



FONTE: [111].

Como as células gliais fornecem funções de suporte para os neurônios, também é analisada a concentração das células gliais com o tratamento de quimioterapia. Para os valores de parâmetros apresentados na Figura 4.8, o percentual de células gliais permanece superior a 95%. As equações (4.3) mostram que a equação de células gliais não depende do parâmetro α , mas depende do parâmetro Φ devido a Q . Quando Φ aumenta, verifica-se que c diminui. No entanto, não há uma variação significativa em g devido ao tempo de vida τ do glioma de acordo com a taxa do agente de quimioterapia. Em outras palavras, com o aumento do valor de Φ o tempo de vida do glioma diminui rapidamente, e neste intervalo de tempo, a concentração de células gliais não tem uma alteração significativa, devido ao fato de que as células gliais são capazes de recuperar o seu estado inicial.

Figura 4.9: τ por Φ , e os mesmos valores que a Figura 4.8. A inclinação para $\Phi \leq 60$ é de cerca de $-12,36$, e para $\Phi > 60$ a inclinação é de cerca de $-1,41$.



FONTE: [111].

A Figura 4.9 mostra o tempo τ para se atingir a supressão do glioma como uma função de Φ . Há uma relação de lei de potência do tipo $\tau \propto \Phi^\sigma$, com $\sigma = -12,36$ para $\Phi \leq 60$ e $\sigma = -1,41$ para $\Phi > 60$. Esta lei de potência mostra que um decréscimo significativo em

τ acontece se $\Phi \leq 60$, enquanto que uma pequena modificação em τ acontece se $\Phi > 60$. Portanto, a melhor maneira de reduzir o tempo de tratamento, utilizando a quantidade mínima de Φ é obtido se $\Phi \approx 60$. Observando a Figura 4.8, os neurônios também serão preservados significativamente se $\alpha \leq 2$. Os mesmos resultados são obtidos se outro valor de α for considerado. O agente quimioterápico que fornece isso mais rapidamente é $\Phi \leq 60$. O tratamento causará menor impacto sobre a população neural, se o indivíduo a ser tratado (caracterizado por um determinado α) é submetido a uma taxa de infusão Φ tal que o ponto (Φ, α) cai na região amarela da Figura 4.8.

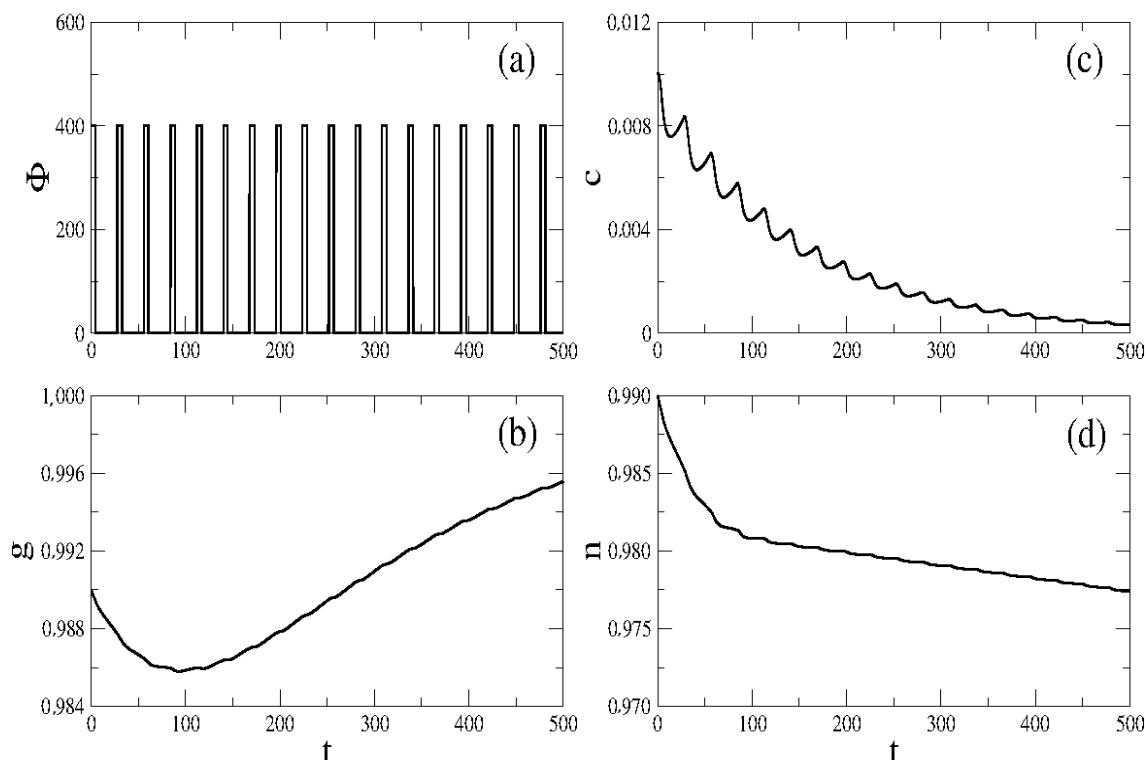
Muitas vezes, os tratamentos de quimioterapia são realizados em ciclos, onde as drogas são aplicadas repetidamente por um curto período de tempo. No caso do glioma, e temozolomida, após a terapia de radiação, é inserida durante 5 dias com 23 dias de descanso. Houveram experiências clínicas com temozolomida considerando a quimioterapia pulsada em pacientes com glioma [106, 129]. Os pacientes receberam radioterapia antes da quimioterapia. Verificou-se que a quimioterapia temozolomida foi uma opção válida. A Figura 4.10 (a) mostra o padrão de injeção de droga para a quimioterapia pulsada. Considerado cinco dias com $\Phi = 400\text{mg}(\text{m}^2.\text{dia})^{-1}$ e 23 dias de descanso. Nas Figuras 4.10 (b), (c) e (d) apresenta-se a evolução temporal da concentração de células gliais, células do glioma, e neurônios, respectivamente. Não há uma redução significativa na concentração de células da glia (Figura 4.10 b), mas a concentração do glioma vai para um estado suprimido (Figura 4.10 c) e a concentração de neurônios diminui aproximadamente 1,3%.

4.8 Discussões

Neste capítulo foi proposto um modelo matemático para a evolução de um tumor cerebral sob o ataque de agentes quimioterápicos. O modelo descreve as interações entre células gliais, neurônios e glioma, com quimioterapia para suprimir o tumor cerebral. A novidade neste modelo é o efeito da glia sobre os neurônios.

Foram estudados alguns aspectos da dinâmica do crescimento do glioma, bem como, foi analisado sua supressão e eliminação variando os parâmetros do sistema. O principal objetivo do tratamento é a diminuição do número de células do glioma. A quimioterapia de sucesso elimina todas as células do glioma minimizando a eliminação de neurônios e

Figura 4.10: A evolução temporal: (a) infusão de quimioterapia, concentração de (b) células da glia, (c) células do glioma e (d) neurônios.



FONTE: [111].

células gliais. Por meio da estabilidade local encontra-se uma gama de valores para a taxa de infusão ($43,189 < \Phi < 28979,255$) que permite a eliminação do glioma, bem como, que o glioma não voltará. A temozolomida é uma droga quimioterapêutica usada para o tumor do cérebro, onde a taxa de infusão é de $75 < \Phi < 200(\text{mg}/\text{m}^2)$ [130]. De acordo com o modelo, esta taxa elimina todas as células do glioma, e, além disso, preserva níveis elevados de população neural.

A gama de valores para a taxa de infusão é clinicamente relevante porque revela a eficácia das estratégias de tratamento por administração de fármacos quimioterápicos. Brock e colaboradores [131] usaram um calendário bucal contínuo e prolongado de temozolomida contra gliomas. Eles verificaram que os pacientes com glioma recorrente eram o grupo principal em que as respostas tumorais foram verificadas. Os estudos clínicos efetuados pelo *Cancer Research Campaign* (Londres, Reino Unido) demonstraram que a temozolomida

tem eficácia importante e um perfil de segurança aceitável no tratamento de doentes com glioma [106]. As novas estratégias foram desenvolvidas com o objetivo de obter benefícios para a saúde de pacientes, que seria a eliminação de células do glioma [132]. Independentemente se os médicos vão utilizar as taxas ótimas obtidas a partir deste modelo, o trabalho pode ajudar os médicos a acessar os riscos de um tratamento em uma base individual. Por exemplo, a Figura 4.8 mostra que, dependendo do valor de α (um parâmetro que depende do indivíduo), a gama de valores entre a taxa de infusão pode ser maior quanto menor para uma aplicação ótima. Por meio de simulações numéricas obteve-se valores da infusão de quimioterápicos em que o crescimento do glioma é eliminado no prazo mais curto. Foi considerado uma infusão contínua ao longo de todo o período de simulação. No entanto, Φ pode ser dependente do tempo para simular quimioterapia pulsada.

O principal resultado foi mostrar que se for utilizada a taxa apropriada de quimioterapia é possível atenuar os efeitos secundários dos medicamentos sobre a morte dos neurônios. Mecanismos de neurotoxicidade induzida por quimioterapia não foram completamente elucidados. Wick e colaboradores [128] analisaram os efeitos de quatro fármacos quimioterápicos (lomustina, cisplatina, topotecano, e vincristina) nos neurônios e glia de ratos. Eles observaram morte dos neurônios em um modo dependente da concentração. Gong e colaboradores [133] também analisaram a neurotoxicidade devido à quimioterapia contra o glioma. Eles concluíram que novos agentes quimioterápicos (inibidor do proteassoma bortezomib, e de crescimento epidérmico receptor do fator inibidor da tirosina quinase erlotinib) são eficazes contra células do glioma, produzindo efeitos mínimos sobre os neurônios. Drogas mais antigas (temozolomida e cisplatina) são mais tóxicas para os neurônios do que para as células do glioma. Com isto em mente, é possível obter uma taxa de infusão adequada, se ocorrer a evolução temporal da concentração de neurônios, quando um agente de quimioterapia é aplicada no cérebro.

O modelo sugere que a morte de um glioma pode ocorrer depois de 20 semanas. Por outro lado, em 10 semanas, o modelo apresenta uma redução de cerca de 70% na concentração de células do glioma. Por exemplo, a temozolomida tem boa penetração no cérebro, e Oshiro e colaboradores relataram a eficácia clínica da temozolomida em pacientes com glioma [134]. Eles observaram a diminuição maior ou igual a 50% no tamanho do tumor para um período maior ou igual a 4 semanas de 40% dos pacientes. O efeito depende da

taxa de infusão, que está associada com a droga e métodos de tratamentos. Além disso, a taxa de dose também depende dos efeitos secundários da quimioterapia sobre o corpo, devido ao fato de que diferentes drogas causam diferentes efeitos [131]. Os resultados obtidos aqui estão na mesma linha desta observação experimental. O tumor não é eliminado, mas reduzido. Acredita-se que este modelo, que considera a interação entre neurônio e glia, constitui um passo importante para o desenvolvimento de estratégias para o tratamento do glioma. A compreensão da dinâmica do crescimento do tumor pode ajudar no tratamento de doenças.

5 *Conclusões*

Neste trabalho, foram analisados modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de populações, ou seja, conjuntos de organismos que podem ou não pertencer a mesma espécie, porém possuem comportamento semelhante no que refere-se à sua dinâmica. Foi tratado de forma especial modelos de populações de células que consideram o tempo de retardo, isto é, aqueles descritos por equações diferenciais com atraso.

Primeiramente, no capítulo 2 foi apresentado a análise dos efeitos das interações entre células tumorais e células do sistema imunológico por meio de um sistema de equações diferenciais não-lineares com atraso. O modelo proposto é relativamente simples. A principal diferença entre o sistema apresentado e os outros nesse sentido é o uso da equação diferencial com atraso, que aparece naturalmente quando se consideram as interações celulares. Nessa dinâmica, efeitos importantes são reproduzidos pela taxa de ativação das células do sistema imunológico de repouso para a fase de caça, β , a taxa à qual as células tumorais são destruídas, α_1 e o tempo de atraso na conversão de células em repouso para células de caça, τ .

Na sequência, no capítulo 3, foi analisado um modelo de tratamento do câncer por quimioterapia em que ocorre a metástase das células tumorais. Foi utilizado um sistema de seis equações diferenciais para o modelo. Nas análises, foi incorporado a “hipótese de câncer”, que afirma que não havendo o tratamento, o câncer sempre ganha a competição com as células normais em qualquer foco da doença. Sendo assim, exceto em poucos casos em que as respostas imunológicas naturais são capazes de conter o câncer, as células tumorais acabam por superar as células normais a ponto de causar a morte, independentemente de quando ocorre a metástase, ou seja, independente do valor de τ . Foi possível observar que, mantendo as mesmas condições iniciais e variando-se apenas o tempo de atraso τ o

modelo atinge o mesmo equilíbrio. Contudo, o efeito de τ atrasa o momento em que as células tumorais do foco secundário dominam as células normais desse foco.

Finalmente, no capítulo 4, foi proposto um modelo matemático para a evolução de um tumor cerebral com aplicação de agentes quimioterápicos. O modelo descreve as interações entre células gliais, neurônios e câncer, com quimioterapia para suprimir o tumor cerebral. A novidade neste modelo é o efeito da glia sobre os neurônios. Foram estudados alguns aspectos da dinâmica do crescimento canceroso, bem como, foi analisado sua supressão e eliminação variando os parâmetros do sistema. O principal objetivo do tratamento é a diminuição do número de células de câncer. A quimioterapia de sucesso elimina todas as células cancerosas minimizando a eliminação de neurônios e células gliais. Por meio da estabilidade local encontra-se uma gama de valores para a taxa de infusão ($43,189 < \Phi < 28979,255$) que permite a eliminação do glioma, bem como, que o glioma não se recupera. A temozolomida é uma droga quimioterápica usada para o tumor do cérebro, onde a taxa de infusão é de $75 < \Phi < 200(\text{mg}/\text{m}^2)$. De acordo com o modelo, esta taxa é suscetível para preservar a níveis elevados da população neural, apesar de não ser a taxa que diminui o câncer mais rapidamente.

Por meio de simulações numéricas obteve-se valores de infusão de agentes quimioterápicos em que o crescimento do glioma é eliminado no menor tempo. O principal resultado foi o de mostrar que a quimioterapia pode ser aplicada e atenuar os efeitos secundários dos medicamentos sobre a morte neurônios, se a taxa apropriada é utilizada. Acredita-se que este modelo, que considera a interação entre neurônio e glia, constitui um passo importante para o desenvolvimento de estratégias para o tratamento do glioma. A compreensão da dinâmica do crescimento do tumor pode ajudar no tratamento de doenças.

Em trabalhos futuros pretende-se considerar modelos de espaço [135] para descrever os padrões de evolução espaço-temporais do glioma. Também pretende-se considerar a apoptose para as células em repouso do modelo de interação do tumor com o sistema imunológico bem como, o tempo de atraso para o modelo do glioma tratado por quimioterapia.

Referências Bibliográficas

- [1] OTTO, S. E. **Enfermagem em oncologia**. 3. ed. Loures: Lusociência - Edições técnicas e científicas, Ltda, 1997.
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. Brasília: SIA, 2010.
- [3] HAHN, W.C., WEINBERG, R.A. Modelling the molecular circuitry of cancer, **Nature Reviews**, v. 2, p. 331-341, 2002.
- [4] SIMPSON-HERREN, L., BLOW, J.G., BROWN, P.H. The mitotic cycle of sarcoma 180, **Cancer Research**, v. 28, p. 724-725, 1968.
- [5] KUANG, Y. **Delay differential equations with applications in population dynamics**. Mathematics in Science and Engineering, v. 191, 1993.
- [6] COUTINHO, R.M. **Equações diferenciais com retardo em biologia de populações**. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Estadual Paulista - Instituto de Física Teórica, São Paulo, 2010.
- [7] ESMAILI, S.S., NASRABADI, A.M. Different initial conditions in fuzzy Tumor model. **J. Biomedical Science and Engineering**, v. 3, p. 1001-1005, 2010.
- [8] PILLIS, L.G., RADUNSKAYA, A. **A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach**. Harvey Mudd College and Pomona College, 1999.
- [9] PILLIS, L.G., RADUNSKAYA, A. The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 37, p. 1221-1244, 2003.
- [10] AHN, I., PARK, J. Drug scheduling of cancer chemotherapy based on natural actor-critic approach. **BioSystems**, v. 106, p. 121-129, 2011.
- [11] PILLIS, L.G., GU, W., RADUNSKAYA, A.E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. **Journal of Theoretical Biology**, v. 238, p. 841-862, 2006.

- [12] GLEES, P. **Neuroglia: Morphology and Function**. 1a ed. Oxford: Blackwell; 1955. 111 p.
- [13] LIU, D., RUAN, S., ZHU, D. Stable periodic oscillations in a two-stage cancer model of tumor and immune system interactions. **Mathematical Biosciences**, v. 9, p. 347-368, 2012.
- [14] MAGNI, P., SIMEONI, M., POGGESI, I., ROCCHETTI, M., DE NICOLAO, G. A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumor growth dynamics. **Mathematical Biosciences**, v. 200, p. 127-151, 2006.
- [15] OSTBY, I., RUSTEN, L.S., KVALHEIM, G., GROTTUM, P. A mathematical model for reconstitution of granulopoiesis after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. **Journal of Mathematical Biology**, v. 47, p. 101-136, 2003.
- [16] BALDUZZI, A., VALSECCHI, M.G., UDERZO, C., DE LORENZO, P., KLINGEBIEL, T., PETERS, C., STARY, J., FELICE, M.S., MAGYAROSY, E., CONTER, V., REITER, A., MESSINA, C., GADNER, H., SCHRAPPE, M. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. **The Lancet**, v. 366, p. 635-642, 2005.
- [17] NANI, F.K., OGUZTORELI, M.N. Modelling and simulation of chemotherapy of haematological and gynaecological cancers. **IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology**, v. 16, p. 39-91, 1999.
- [18] NANI, F., FREEDMAN, H.I. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy. **Mathematical Biosciences**, v. 163, p. 159-199, 2000.
- [19] SARKAR, R.R., BANERJEE, S. Cancer self remission and tumor stability - a stochastic approach. **Mathematical Biosciences**, v. 196, p. 65-81, 2005.
- [20] ZHENG, T. A mathematical model of proliferation and aging of cells in culture. **Journal of Theoretical Biology**, v. 149, p. 287-315, 1991.
- [21] ENGELHART, M., LEBIEDZ, D., SAGER, S. Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: A view on the potential of optimal schedules and choice of objective function. **Mathematical Biosciences**, v. 229, p. 123-134, 2011.
- [22] VILLASANA, M., OCHOA, G., AGUILAR, S. Modeling and optimization of combined cytostatic and cytotoxic cancer chemotherapy. **Artificial Intelligence in Medicine**, v. 50, p. 163-173, 2010.
- [23] LI, Y., DWIVEDI, G., HUANG, W., KEMP, M.L., TI, Y. Quantification of degeneracy in biological systems for characterization of functional interactions between modules. **Journal of Theoretical Biology**, v. 302, p. 29-38, 2012.

- [24] EISENBERG, M.C., KIM, Y., LI, R., ACKERMAN, W.E., KNISS, D.A., FRIEDMAN, A. Mechanistic modeling of the effects of myoferlin on tumor cell invasion. **Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS**, v. 108, p. 20078-20083, 2011.
- [25] LI, X., FU, X. Stability analysis of stochastic functional differential equations with infinite delay and its application to recurrent neural networks. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v. 234, p. 407-417, 2010.
- [26] D'ONOFRIO, A., GATTI, F., CERRAI, P., FRECHI, L. Delay-induced oscillatory dynamics of tumour-immune system interaction. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 51, p. 572-591, 2010.
- [27] STAMPER, I.J., OWEN, M.R., MAINI, P.K., BYRNE, H.M. Oscillatory dynamics in a model of vascular tumour growth - implications for chemotherapy. **Biology Direct**, v. 5, n. 27, p. 1-17, 2010.
- [28] PAUL, C.A.H. Developing a delay differential equation solver. **Applied Numerical Mathematics**, v. 9, p. 403-414, 1992.
- [29] BYRNE, H.M. The effect of time delays on the dynamics of avascular tumor growth. **Mathematical Biosciences**, v. 144, p. 83-117, 1997.
- [30] FU, G., WANG, Z., LI, J., WU, R. A mathematical framework for functional mapping of complex phenotypes using delay differential equations. **Journal of Theoretical Biology**, v. 289, p. 206-216, 2011.
- [31] HAO, Y., GONG, Y., WANG, L., MA, X., YANG, C. Single or multiple synchronization transitions in scale-free neuronal networks with electrical or chemical coupling. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 44, p. 260-268, 2011.
- [32] PATANARAPEELERT, K., FRANK, T.D., TANG, I.M. From a cellular automaton model of tumor-immune interactions to its macroscopic dynamical equation: A drift-diffusion data analysis approach. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 53, p. 122-130, 2011.
- [33] AMSTER, P., BEREZANSKY, L., IDELS, L. Periodic solutions of angiogenesis models with time lags. **Nonlinear Analysis: Real World Applications**, v. 13, p. 299-311, 2012.
- [34] VILLASANA, M., RADUNSKAYA, A. A delay differential equation model for tumor growth. **Journal of Mathematical Biology**, v. 47, p. 270-294, 2003.
- [35] YAFIA, R. Hopf Bifurcation in a delayed model for tumor-immune system competition with negative immune response. **Discrete Dynamics in Nature and Society**, v. 2006, p. 1-9, 2006.

- [36] YAFIA, R. A study of differential equation modeling malignant tumor cells in competition with immune system. **International Journal of Biomathematics**, v. 4, p. 185-206, 2011.
- [37] ROJAS, J.F., TORRES, I. An exact solution of delay-differential equations in association models. **Revista Mexicana de Física**, v. 57, n. 2, p. 117-124, 2011.
- [38] XU, Y., MADONZO, V.D. Analysis on Takens–Bogdanov points for delay differential equations. **Applied Mathematics and Computation**, v. 218, p. 11891-11899, 2012.
- [39] WEN, L., LIU, X. Numerical stability of one-leg methods for neutral delay differential equations. **BIT Numerical Mathematics**, v. 52, p. 251-269, 2012.
- [40] LUPULESCU, V., ABBAS, U. Fuzzy delay differential equations. **Fuzzy Optim Decis Making**, v. 11, p. 99-111, 2012.
- [41] FATEHI, A., MURLEY, J., SAAD, N. On a modified beta function and some applications. **Applied Mathematics and Computation**, v. 218, p. 1012-1018, 2011.
- [42] GALVÃO, V., MIRANDA, J.G.V. A computational model for cancer growth by using complex networks. **Physica A**, v. 387, p. 5279-5286, 2008.
- [43] HOYOS, F.T., MARTÍN-LANDROVE, M. 3-D in vivo brain tumor geometry study by scaling analysis. **Physica A**, v. 391, p. 1195-1206, 2012.
- [44] REIS, E.A., SANTOS, L.B.L., PINHO, S.T.R. A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy. **Physica A**, v. 388, p. 1303-1314, 2009.
- [45] IAROSZ, C.K., MARTINS, C.C., BATISTA, A.M., VIANA, R.L., LOPES, S.R., CALDAS, I.L., PENNA, T.J.P. On a cellular automaton with time delay for modelling cancer tumors. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 285, n. 012015, p. 1-10, 2011.
- [46] IAROSZ, C.K., BONETTI, R.C., BATISTA, A.M., VIANA, R.L., LOPES, S.R., PENNA, T.J.P. Supressão de células cancerígenas em autômato celular. **Publicatio UEPG: Ciências Exatas e da Terra, Ciências Agrárias e Engenharias**, v. 16, n. 2, p. 81-87, 2010.
- [47] BOONDIREK, A., LENBURY, Y., WONG-EKKABUT, J., TRIAMPO, W., TANG, I.M., PICHA, P. A stochastic model of cancer growth with immune response. **Journal of the Korean Physical Society**, v. 49, n. 4, p. 1652-1666, 2006.
- [48] FREEDMAN, H.I., PINHO, S.T.R. Stability criteria for the cure state in a cancer model with radiation treatment. **Nonlinear Analysis: Real World Applications**, v. 10, p. 2709-2715, 2009.

- [49] WATANABE, S. The Metastasizability of tumor cells. **Cancer** [0008-543X], v. 7, p. 215-223, 1954.
- [50] STEEG, P.S. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. **Nature Medicine**, v. 12, n. 8, p. 895-904, 2006.
- [51] VIRK, G.S. Runge Kutta method for delay-differential systems. **IEE Proceedings**, v. 132, p. 119-123, 1985.
- [52] BAKER, C.T.H., PAUL, C.A.H. Computing stability regions - Runge-Kutta methods for delay differential equations. **IMA Journal of Numerical Analysis**, v. 14, p. 347-362, 1994.
- [53] BARTOSZEWSKI, Z., JACKIEWICZ, Z. Stability analysis of two-step Runge-Kutta methods for delay differential equations. **Computers and Mathematics with Applications**, v. 44, p. 83-93, 2002.
- [54] BELLEN, A. Contractivity of continuous Runge-Kutta methods for delay differential equations. **Applied Numerical Mathematics**, v. 24, p. 219-232, 1997.
- [55] OWREN, B. **Continuous explicit Runge-Kutta methods with applications to ordinary and delay differential equations**, Ph.D. thesis, Norges Tekniske Hogskole, Trondheim, 1989.
- [56] VERHULST, P. F. Noticesur la loi que la population poursuit dans son accroissement. **Correspondance Mathématique et Physique**, v.10, p. 113-121, 1838.
- [57] ZHANG, J.; LIU, G. D.; DENG, S. H.; LIU, L.; GUO, H.; HUANG, L. L.; XING, B.; TIAN, S. Simulation of the Monthly Hydroelectricity Generation in China Based on a Logistic Model, **Energy sources part B- economics planning and policy**, v. 9, p. 383-390, 2014.
- [58] LAI, M. Y.; YANG, H. M.; YANG, S. P.; ZHAO, J. H.; XU, Y. Cyber-physical logistics system-based vehicle routing optimization. **Journal of industrial and management optimization**, v. 10, p. 701-715, 2014.
- [59] ZHANG, X. H.; WANG, Ke. Stability analysis of a stochastic Gilpin-Ayala model driven by Levy noise, **Communications in nonlinear science and numerical simulation**, v. 19, p. 1391-1399, 2014.
- [60] GONG, Z.; AMBROSONE, C. B.; McCANN, S. E.; ZIRPOLI, G.; CHANDRAN, U.; HONG, C.; BOVBJERG, D. H.; JANDORF, L.; CIUPAK, G.; PAWLISH, K.; LU, Q.; HWANG, H.; KHOURY, T.; WIAM, B.; BANDERA, E. V. Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women. **International journal of cancer**, v. 134, p. 1422-1435, 2014.

- [61] BONIFAZI, C.; MARINI, C. The Impact of the Economic Crisis on Foreigners in the Italian Labour Market. **Journal of ethnic and migration studies**, v. 40, p. 493-511, 2014.
- [62] DWIVEDI, A. K.; MALLAWAARACHCHI, I.; LEE, S.; TARWATER, P. Methods for estimating relative risk in studies of common binary outcomes. **Journal of applied statistics**, v. 41, p. 484-500, 2014.
- [63] BORGES, F.S., IAROSZ, K.C., REN, H.P., BATISTA, A.M., BAPTISTA, M.S., VIANA, R.L., LOPES, S.R., GREBOGI, C. Model for tumour growth with treatment by continuous and pulsed chemotherapy. **BioSystems** 116, 43-48, 2014.
- [64] SIQUEIRA, R. A. N., IAROSZ, K.C.; BATISTA, A.M. Modelo de interação tumor-sistema imunológico. **Revista SODEBRAS**, v. 9, n. 102, p. 25-30, ISSN 1809-3957, 2014.
- [65] GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Apoptosis: Programmed Cell Death. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 53, p. 335-343, 2007.
- [66] BANERJEE, S., SARKAR, R. R. Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth. **BioSystems**, v. 91, p. 268-288, 2008.
- [67] SIU, H.; VITATTA, E. S.; MAY, R. D.; UHR, I. W. Tumor dormancy. i. regression of bcl1 tumor and induction of a dormant tumor state in mice chimeric at the major histocompatibility complex. **Journal Immunology**, v. 76, p. 1376-1382, 1986.
- [68] KUZNETSOV, V.; TAYLOR, M., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 56, p. 295-321, 1994.
- [69] IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; CALDAS, I. L.; PENNA, T. J. P. The influence of connectivity on the firing rate in a neuronal network with electrical and chemical synapses. **Physica A**, v. 391, p. 819-827, 2012.
- [70] BRU, A.; ALBERTOS, S.; SUBIZA, J. L.; GARCIA-ASENJO, J. L.; BRU, I. The universal dynamics of tumor growth. **Biophysical Journal**, v. 85, p. 2948-2961, 2003.
- [71] OKADA, H.; MAK, T. W. Pathways of apoptotic and nonapoptotic death in tumour cells. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, p. 592-603, 2004.
- [72] PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 36, p. 773-803, 2002.
- [73] SIQUEIRA, R.A.N.; BORGES, F.S.; IAROSZ, K.C.; BATISTA, A.M. Câncer cerebral modelado matematicamente. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics**, v. 1, n. 1, 2013.

- [74] ADAM, J.A., BELLOMO, N. A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics. **Birkhauser Basel**, Boston, 1996.
- [75] WOLPERT, L., BEDDINGTON, R., JESSEL, T., LAWRENCE, P., MEYEROWITZ, E., SMITH, J. **Principles of desenvolviment**. Oxford Univer-sity Press, 2002.
- [76] HIRT, C., PAPADIMITROPOULOS, A., MELE, V., MURARO, M. G., MENGUS, C., IEZZI, G., TERRACCIANO, L., MARTIN, I., SPAGNOLI, G. C. **“In vivo” 3D models of tumor-immune system interaction**. Adv. Drug Deliv. Reev. (in press), 2014.
- [77] MENCHÓN, S.A., CONDAT, C.A. Cancer growth: predictions of a realistic model. **Phys. Rev. E**, v. 78, p. 022901, 2008.
- [78] AROESTY, J., LINCOLN, T., SHAPIRO, N., BOCCIA, G. Tumor Growth and Chemotherapy: Mathematical Methods, Computer Simulations, and Experimental Foundations. **Mathematical Biosciences**, v. 17, p. 243-300, 1973.
- [79] SCALERANPDI, M., ROMANO, A., PESCARMONA, G.P., DELSANTO, P.P., CONDAR, C.A. Nutrient competition as a determinant for cancer growth. **Phys. Rev. E**, v. 59, p. 2206-2217, 1999.
- [80] CATTANI, C., CIANCIO, A. Qualitative analysis of second-order models of tumor-immune system competition. **Math. Comput. Model**, v. 47, p. 1339-1355, 2008.
- [81] WHELDON, T.E. Mathematical Models in Cancer Research. Taylor and Francis, London, 1988.
- [82] INABA, N., KIMURA, M., FUJIOKA, K., IKEDA, K., SOMURA, H., AKIYOSHI, K., INOUE, Y., NOMURA, M., SAITO, Y., SAITO, H., MANOME, Y. The effect of PTEN on proliferation and drug-, and radiosensitivity in malignant glioma cells. **Anticancer Res.**, v. 31, p. 1653-1658, 2011.
- [83] LOUIS, D.N., OHGAKI, H., WIESTLER, O.D., CAVENEE, W.K., BURGER, P.C., JOUVET, A., SCHEITHAUER, B.W., KLEIHUES, P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathol**, v. 114, p. 97-109, 2007.
- [84] GOODENBERGER, M. L., JENKINS, R. B. Genetics of adult glioma. **Cancer Genetics**, v. 205, p. 613-621, 2012.
- [85] CUDDAPAH, V.A., ROBEL, S., WATKINS, S., SONTHEIMER, H. A neurocentric perspective on glioma invasion. **Nature Rev. Neurosci.**, v. 15, p. 455-465, 2014.
- [86] YE, Z. C., SONTHEIMER, H. Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. **Cancer Res.**, v. 59, p. 4383-4391, 1999.

- [87] OTIS, T. S., SOFRONIE, M. V. Glia get excited. **Nature Neuroscience**, v. 11, n. 4, p. 379-380, 2008.
- [88] FIELDS, R. D. Advances in understanding neuron–glia interactions. **Neuron Glia Biology**, v. 2, p. 23-26, 2006.
- [89] , SHAHAM, S. Glia-neuron interactions in nervous system function and development. **Curr. Top. Dev. Biol.** 69, 39-66, 2005.
- [90] KRONIK, N., KOGAN, Y., VAINSTEIN, V., AGURA, Z. Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics. **Cancer Immunol.**, Immunother. DOI 10.1007/s00262-007-0387-z, 2007.
- [91] LENT, R. **Cem bilhões de neurônios? conceitos fundamentais de neurociência**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- [92] HATTON, G. I. Glia-Neuronal Interactions. **Advances in Physiology Education**, v. 26, n. 4, p. 225-237, 2002.
- [93] PACK, A. K., PAWSON, L. J. Neuroglial Modulation in Peripheral Sensory Systems. **Neuroscience Update**, p. 342-348, 2011.
- [94] KANG, S. H., FUKAYA, M., YANG, J. K., ROTHSTEIN, J. D., BERGLES, D. E. NG2+ CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. **Neuron**, v. 68, p. 668-681, 2010.
- [95] KLEIHUES, P., CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. IARC Press, Lyon. 2000.
- [96] LUZ, G. F. **Fatores da dieta e tumores de cérebro**. Salvador: Universidade Federal da Bahia, Dissertação de Mestrado, 2010.
- [97] INSTITUTO de Neurologia de Curitiba. **Doenças. Gliomas**. Disponível em <<http://www.inc-neuro.com.br/index.php/br/medicos/saude-a-doencas/category/1-doencas.html>>. Acesso em: 07 mar. 2013.
- [98] GU, S., CHAKRABORTY, G., CHAMPLEY, K., ALESSIO, A. M., CLARIDGE, J., ROCKNE, R., MUZI, M., KROHN, K. A., SPENCE, A. M., ALVORD JR, E. C., ANDERSON, A. R. A., KINAHAN, P.E., SWANSON, K. R. Applying a patient-specific bio-mathematical model of glioma growth to develop virtual [18F]-FMISO-PET images. **Mathematical Medicine and Biology**, v. 29, p. 31-48, 2012.
- [99] INSTITUTO Nacional de Câncer. **Quimioterapia**. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101>. Acesso em: 08 mar. 2013.

- [100] BULSTRODE, H., JONES, L.M., SINEY, E.J., SAMPSON, J.M., LUDWIG, A., GRAY, W.P., WILLAIME-MORAWEK, S. A-disintegrin and metalloprotease (ADAM) 10 and 17 promote self-renewal of brain tumor sphere forming cells. **Canc. Lett.** 326, 79-87, 2012.
- [101] WEILLE, J. On the genesis of neuroblastoma and glioma. **Int. J. Brain Sci.**, v. 217503, p. 1-14, 2014.
- [102] ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WATSON, J.D. **Molecular Biology of The Cell**. Garland Publishing, New York, 1994.
- [103] ALLEN, N.J., BARRES, B.A. Glia - more than just brain glue. **Nature** v. 457, 5, p. 675-677, 2009.
- [104] GAO, X., LI, C. Nanoprobes visualizing gliomas by crossing the blood brain tumor barrier. **Small**, v. 10, 3, p. 426-440, 2014.
- [105] SRIMANEE, A., REGBERG, J., HALLBRINK, M., KURRIKOFF, K., VEIMAN, K. L., VAJRAGUPTA, O., LANGEL, U. Peptide-base delivery of oligonucleotides across blood-brain barrier model. **Int. J. Pept. Res. Ther.**, v. 20, p. 169-178, 2014.
- [106] FRIEDMAN, H.S., KERBY, T., CALVERT, H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. **Clin. Cancer Res.** 6, 2585-2597, 2000.
- [107] YANG, F.Y., LIN, Y.L., CHOU, F.I., LIN, Y.C., LIU, Y.W.H., CHANG, L.W., HSIEH, Y.L. Pharmacokinetics of BPA in gliomas with ultrasound induced blood-brain barrier disruption as measured by microdialysis. **PLOS ONE** v. 9, 6, e100104, 2014.
- [108] BURREL, R.A., McGRANAHAN, N., BARTEK, J., SWANTON, C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. **Nature**, v. 501, p. 338-345, 2013.
- [109] GERLEE, P., NELANDER, S. The impact of phenotypic switching on glioblastoma growth and invasion. **PLOS ONE Comp. Bio.**, v. 8, 6, e1002556, 2012.
- [110] SCHUETTE, W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. **Lung. Canc.** 45, 253-257, 2004.
- [111] IAROSZ, K. C., BORGES, F. S., BATISTA, A. M., BAPTISTA, M. S., SIQUEIRA, R. A. N., VIANA, R. L., LOPES, S. R. Mathematical model of brain tumour with glia-neuron interactions and chemotherapy treatment. **Journal Theoretical Biology**, v. 368, p. 113-121, 2015.
- [112] SMITH, A.M., McCULLERS, J.A., ADLER, F.R. Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection. **Journal of Theoretical Biology**, v. 276, p. 106-116, 2011.

- [113] PINHO, S. T. R., BARCELAR, F.S., ANDRADE, R.F.S., FREEDMAN, H.I. 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, p. 815-828, 2013.
- [114] YANG, I., HAND, S.J., KAUR, G., CRANE, C., PARSA, A.T. The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. **J. Clin. Neurosci.**, v. 17, p. 6-10, 2010.
- [115] GHOSH, A., CHAUDHURI, S. Microglial action in glioma: A boon turns bane. **Immunol. Lett.**, v. 131, p. 3-9, 2010.
- [116] HOLLING, C.S. The functional response of predators to prey density and its role in mimicry and population regulation. **Memoirs of the Entomological Society of Canada**, v. 45, p. 1-60, 1965.
- [117] PEI, Y., CHEN, L., ZHANG, Q., LI, C. Extinction and permanence of one-prey multi-predators of Holling type II function response system with impulsive biological control. **J. Theor. Biol.**, v. 235, 4, p. 495-503, 2005.
- [118] ZORZETTO, R., RAMOS, L. Números em revisão: Recontagem de neurônios põe em xeque ideias da neurociência. **Pesquisa FAPESP**, v. 192, p. 18-23, 2012.
- [119] SPRATT, J.S., SPRATT, T.L. Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. **Ann. Surg.** 159, 161-171, 1964.
- [120] RZESKI, W., PRUSKIL, S., MACKE, A., FELDERHOFF-MUESER, U., REIHER, A. K., HOERSTER, F., JANSMA, C., JOROSZ, B., STEFOVSKA, V., BITTIGAU, P., IKONOMIDOU, C. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. **Annals of neurology**, v. 56, n. 3, p. 351-360, 2004.
- [121] STUPP, R., HEGI, M.E., MASON, W.P., VAN DEN BENT, M.J., TAPHOORN, M.J., JANZER, R.C., LUDWIN, S.K., ALLGEIER, A., FISCHER, B., BELANGER, K., HAU, P., BRANDES, A.A., GIJTENBEEK, J., MAROSI, C., VECHT, C.J., MOKHTARI, K., WESSELING, P., VILLA, S., EISENHAEUER, E., GORLIA, T., WELLER, M., LACOMBE, D., CAIRNCROSS, J.G., MIRIMANOFF, R.O. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **Lanc. Oncol.** 10, 459-466, 2009.
- [122] SAID, R., ABDEL-REHIM, M., SADEGHI, B., AL-HASHEMI, S., HASSAN, Z., HASSAN, M. Cyclophosphamide pharmacokinetics in mice: a comparison between retro orbital sampling versus serial tail vein bleeding. **The open pharmacology journal**, v. 1, p. 30-35, 2007.

- [123] AZEVEDO, F.A.C., CARVALHO, L.R.B., GRINBERG, L.T., FARFEL, J.M., FERRETTI, R.E.L., LEITE, R.E.P., FILHOS, W.J., LENTE, R., HERCULANO-HOUZEL, S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. **J. Comp. Neur.** 513, 532-541, 2009.
- [124] MEYER-FRANKE, A., KAPLAN, M.R., PFREGER, F.W., BARRES, B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. **Neuron**, v. 15, p. 805-819, 1995.
- [125] CLARKE, G., COLLINS, R.A., Leavitt, B.R., Andrews, D.F., Hayden, M.R., Lumsden, C.J., McInnes, R.R. A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. **Nature**, v. 406, p. 195-199, 2000.
- [126] TIWARI, V., GUAN, Y., RAJA, S.N. Modulating the delicate glia-neuronal interactions in neuropathic pain: Promises and potential caveats. **Neurosci. Biobehav. R.**, v. 45, p. 19-27, 2014.
- [127] NAKAE, K., IKEGAYA, Y., ISHIKAWA, T., OBA, S., URAKUBO, H., KOYAMA, M., ISHII, S. A statistical method of identifying interactions in neuron-glia systems based on functional multicell Ca²⁺ imaging. **Plos Comput. Biol.**, v. 10, e1003949, 2014.
- [128] WICK, A., WICK, W., HIRRLINGER, J., GERHAEDT, E., DRIGEN, R., DICHGANS, J., WELLER, M., SCHULZ, J.B. Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. **J. Neurochem.** 91, 1067, 2004.
- [129] PACE, A., VIDIRI, A., GALIE, CAROSI, M., TELERA, S., CIANCIULLI, A.M., CANALINI, P., GIANNARELLI, D., JANDOLO, B., CARAPPELLA, C.M. **Ann. Oncol.** 14, 1722-1726, 2003.
- [130] WICK, W., PLATTEN, M., WELLER, M., New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. **Neuro. Oncol.** 11(1), 69-79, 2009.
- [131] BROCK, C.S., NEWLANDS, E.S., WEDGE, S.R., BOWER, M., EVANS, H., COLQUHOUN, I., RODDIE, M., GLASER, M., BRAMPTONS, M.H., RUSTIN, G.J.S. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. **Cancer Res.**, v. 58, p. 4363-4367, 1998.
- [132] MINNITI, G., MUNI, R., LANZETTA, G., MARCHETTI, P., ENRICI, R.M. Chemotherapy for glioblastoma: current treatment and future perspectives for cytotoxic and targeted agents. **Anticancer Res.**, v. 29, p. 5171-5184, 2009.
- [133] GONG, X., SCHWARTZ, P.H., LINSKEY, M.E., BOTA, D.A. Neural stem/progenitors and glioma stem-like cells have differential sensitivity to chemotherapy. **Neurology**, v. 76, p. 1126-1134, 2011.

- [134] OSHIRO, S., TSUGU, H., KOMATSU, F., OHMURA, T., OHTA, M., SAKAMOTO, S., FUKUSHIMA, T., INOUE, T. Efficacy of temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. **Anticancer Res.** 29, 911-918, 2009.
- [135] PINHO, F.M. **Modelos de espaço de estados não Gaussianos - Distribuições de Caudas Pesadas.** Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Estatística, 2012.

APÊNDICE A -- Jacobiano

A.1 Sistema capítulo 2

Para determinar a matriz Jacobiana do sistema dado em (2.4) é necessário a troca da variáveis $M(t) = M^*$, $N(t) = N^*$, $Z(t) = Z^*$ e $Z(t - \tau) = Z^* e^{-\lambda \tau}$, assim,

$$\begin{aligned}\frac{dM^*}{dt} &= r_1 M^* \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right) - \alpha_1 M^* N^*, \\ \frac{dN^*}{dt} &= \beta N^* Z^* e^{-\lambda \tau} - d_1 N^* - \alpha_2 M^* N^*, \\ \frac{dZ^*}{dt} &= r_2 Z^* \left(1 - \frac{Z^*}{k_2}\right) - \beta N^*.\end{aligned}$$

Aplicando a propriedade distributiva:

$$\begin{aligned}\frac{dM^*}{dt} &= r_1 M^* - r_1 \frac{M^{*2}}{k_1} - \alpha_1 M^* N^*, \\ \frac{dN^*}{dt} &= \beta N^* Z^* e^{-\lambda \tau} - d_1 N^* - \alpha_2 M^* N^*, \\ \frac{dZ^*}{dt} &= r_2 Z^* - r_2 \frac{Z^{*2}}{k_2} - \beta N^* Z^* e^{-\lambda \tau}.\end{aligned}$$

Derivando-se em relação a t :

$$\begin{aligned}\frac{d^2 M^*}{dt^2} &= r_1 \frac{dM^*}{dt} - \frac{2r_1 M^*}{k_1} \frac{dM^*}{dt} - \alpha_1 M^* \frac{dN^*}{dt} - \alpha_1 \frac{dM^*}{dt} N^*, \\ \frac{d^2 N^*}{dt^2} &= \beta \frac{dN^*}{dt} Z^* e^{-\lambda \tau} + \beta N^* \frac{dZ^*}{dt} e^{-\lambda \tau} - d_1 \frac{dN^*}{dt} - \alpha_2 M^* \frac{dN^*}{dt} - \alpha_2 \frac{dM^*}{dt} N^*, \\ \frac{d^2 Z^*}{dt^2} &= r_2 \frac{dZ^*}{dt} - \frac{2r_2 Z^*}{k_2} \frac{dZ^*}{dt} - \beta \frac{dN^*}{dt} Z^* e^{-\lambda \tau} - \beta N^* \frac{dZ^*}{dt} e^{-\lambda \tau}.\end{aligned}$$

Agrupando os termos semelhantes:

$$\begin{aligned}\frac{d^2 M^*}{dt^2} &= \left[r_1 - \frac{2r_1 M^*}{k_1} - \alpha_1 N^* \right] \frac{dM^*}{dt} - \alpha_1 M^* \frac{dN^*}{dt}, \\ \frac{d^2 N^*}{dt^2} &= \left[\beta Z^* e^{-\lambda \tau} - d_1 - \alpha_2 M^* \right] \frac{dN^*}{dt} + \beta N^* \frac{dZ^*}{dt} e^{-\lambda \tau} - \alpha_2 \frac{dM^*}{dt} N^*, \\ \frac{d^2 Z^*}{dt^2} &= \left[r_2 - \frac{2r_2 Z^*}{k_2} - \beta N^* e^{-\lambda \tau} \right] \frac{dZ^*}{dt} - \beta \frac{dN^*}{dt} Z^* e^{\lambda \tau}.\end{aligned}$$

Reescrevendo na forma matricial obtém-se a matriz Jacobiana dada por:

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & -\alpha_1 M_1^* & 0 \\ -\alpha_2 N^* & J_{22} & \beta N^* e^{-\lambda \tau} \\ 0 & -\beta Z^* e^{-\lambda \tau} & J_{33} \end{bmatrix},$$

onde

$$J_{11} = r_1 - 2r_1 \frac{M^*}{k_1} - \alpha_1 N^*, \quad (\text{A.1})$$

$$J_{22} = \beta Z^* e^{-\lambda \tau} - d_1 - \alpha_2 M^*, \quad (\text{A.2})$$

$$J_{33} = r_2 - 2r_2 \frac{Z^*}{k_2} - \beta N^* e^{-\lambda \tau}. \quad (\text{A.3})$$

A.2 Sistema capítulo 3

De forma análoga, para determinar o Jacobiano apresentado em (3.6) é necessário a troca das variáveis $x_1(t) = \tilde{x}_1(t)$, $x_2(t) = \tilde{x}_2(t)$, $x_2(t - \tau) = \tilde{x}_2(t) e^{-\lambda \tau}$, $u_1(t) = \tilde{u}_1(t)$ e $u_2(t) = \tilde{u}_2(t)$ em (3.4) obtendo:

$$\begin{aligned}\dot{\tilde{x}}_1(t) &= \alpha_1 \tilde{x}_1(t) \left(1 - \frac{\tilde{x}_1(t)}{K_1} \right) - q_1 \tilde{x}_1(t) \tilde{x}_2(t), \\ \dot{\tilde{x}}_2(t) &= \alpha_2 \tilde{x}_2(t) \left(1 - \frac{\tilde{x}_2(t)}{K_2} \right) - q_2 \tilde{x}_1(t) \tilde{x}_2(t) - \delta \tilde{x}_2(t), \\ \dot{\tilde{u}}_1(t) &= \beta_1 \tilde{u}_1(t) \left(1 - \frac{\tilde{u}_1(t)}{L_1} \right) - r_1 \tilde{u}_1(t) \tilde{u}_2(t), \\ \dot{\tilde{u}}_2(t) &= \beta_2 \tilde{u}_2(t) \left(1 - \frac{\tilde{u}_2(t)}{L_2} \right) - r_2 \tilde{u}_1(t) \tilde{u}_2(t) + \varepsilon \delta \tilde{x}_2(t) e^{-\lambda \tau},\end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Aplicando a propriedade distributiva e agrupando os termos semelhantes tem-se:

$$\begin{aligned}
\dot{\tilde{x}}_1(t) &= \alpha_1 \tilde{x}_1(t) - \frac{\alpha_1 \tilde{x}_1^2(t)}{K_1} - q_1 \tilde{x}_1(t) \tilde{x}_2(t), \\
\dot{\tilde{x}}_2(t) &= \alpha_2 \tilde{x}_2(t) - \frac{\alpha_2 \tilde{x}_2^2(t)}{K_2} - q_2 \tilde{x}_1(t) \tilde{x}_2(t) - \delta \tilde{x}_2(t), \\
\dot{\tilde{u}}_1(t) &= \beta_1 \tilde{u}_1(t) - \frac{\beta_1 \tilde{u}_1^2(t)}{L_1} - r_1 \tilde{u}_1(t) \tilde{u}_2(t), \\
\dot{\tilde{u}}_2(t) &= \beta_2 \tilde{u}_2(t) - \frac{\beta_2 \tilde{u}_2^2(t)}{L_2} - r_2 \tilde{u}_1(t) \tilde{u}_2(t) + \varepsilon \delta \tilde{x}_2(t) e^{-\lambda \tau},
\end{aligned} \tag{A.5}$$

Derivando as equações anteriores obtém-se:

$$\begin{aligned}
\ddot{\tilde{x}}_1(t) &= \alpha_1 \dot{\tilde{x}}_1(t) - \frac{2\alpha_1 \tilde{x}_1(t) \dot{\tilde{x}}_1(t)}{K_1} - q_1 \tilde{x}_1(t) \dot{\tilde{x}}_2(t) - q_1 \dot{\tilde{x}}_1(t) \tilde{x}_2(t), \\
\ddot{\tilde{x}}_2(t) &= \alpha_2 \dot{\tilde{x}}_2(t) - \frac{2\alpha_2 \tilde{x}_2(t) \dot{\tilde{x}}_2(t)}{K_2} - q_2 \tilde{x}_1(t) \dot{\tilde{x}}_2(t) - q_2 \dot{\tilde{x}}_1(t) \tilde{x}_2(t) - \delta \dot{\tilde{x}}_2(t), \\
\ddot{\tilde{u}}_1(t) &= \beta_1 \dot{\tilde{u}}_1(t) - \frac{2\beta_1 \tilde{u}_1(t) \dot{\tilde{u}}_1(t)}{L_1} - r_1 \tilde{u}_1(t) \dot{\tilde{u}}_2(t) - r_1 \dot{\tilde{u}}_1(t) \tilde{u}_2(t), \\
\ddot{\tilde{u}}_2(t) &= \beta_2 \dot{\tilde{u}}_2(t) - \frac{2\beta_2 \tilde{u}_2(t) \dot{\tilde{u}}_2(t)}{L_2} - r_2 \tilde{u}_1(t) \dot{\tilde{u}}_2(t) - r_2 \dot{\tilde{u}}_1(t) \tilde{u}_2(t) + \varepsilon \delta \dot{\tilde{x}}_2(t) e^{-\lambda \tau},
\end{aligned}$$

Ou ainda:

$$\begin{aligned}
\ddot{\tilde{x}}_1(t) &= \left[\alpha_1 \left(1 - \frac{2\tilde{x}_1(t)}{K_1} \right) - q_1 \tilde{x}_2(t) \right] \dot{\tilde{x}}_1(t) - q_1 \tilde{x}_1(t) \dot{\tilde{x}}_2(t) \\
\ddot{\tilde{x}}_2(t) &= \left[\alpha_2 \left(1 - \frac{2\tilde{x}_2(t)}{K_2} \right) - q_2 \tilde{x}_1(t) - \delta \right] \dot{\tilde{x}}_2(t) - q_2 \dot{\tilde{x}}_1(t) \tilde{x}_2(t), \\
\ddot{\tilde{u}}_1(t) &= \left[\beta_1 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_1(t)}{L_1} \right) - r_1 \tilde{u}_2(t) \right] \dot{\tilde{u}}_1(t) - r_1 \tilde{u}_1(t) \dot{\tilde{u}}_2(t), \\
\ddot{\tilde{u}}_2(t) &= \left[\beta_2 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_2(t)}{L_2} \right) - r_2 \tilde{u}_1(t) \right] \dot{\tilde{u}}_2(t) - r_2 \dot{\tilde{u}}_1(t) \tilde{u}_2(t) + \varepsilon \delta \dot{\tilde{x}}_2(t) e^{-\lambda \tau},
\end{aligned}$$

Dessa forma é possível reescrever o sistema apresentado em (3.4) na forma matricial $\dot{X} = JX$ em que X é o vetor coluna $X = [\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \tilde{u}_1, \tilde{u}_2]$ e J é o Jacobiano dado por

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & -q_1 \tilde{x}_1 & 0 & 0 \\ -q_2 \tilde{x}_2 & J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & -r_1 \tilde{u}_1 \\ 0 & \varepsilon \delta e^{-\tau \lambda} & -r_2 \tilde{u}_2 & J_{44} \end{bmatrix},$$

onde

$$\begin{aligned}
 J_{11} &= \alpha_1 \left(1 - \frac{2\tilde{x}_1}{K_1} \right) - q_1 \tilde{x}_2, \\
 J_{22} &= \alpha_2 \left(1 - \frac{2\tilde{x}_2}{K_2} \right) - q_2 \tilde{x}_1 - \delta, \\
 J_{33} &= \beta_1 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_1}{K_1} \right) - r_1 \tilde{u}_2, \\
 J_{44} &= \beta_2 \left(1 - \frac{2\tilde{u}_2}{K_2} \right) - r_2 \tilde{u}_1.
 \end{aligned} \tag{A.6}$$