

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

FERNANDO DA SILVA BORGES

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS APLICADAS AO CRESCIMENTO DE
TUMORES

PONTA GROSSA
2013

FERNANDO DA SILVA BORGES

EQUAÇÕES DIFERENCIAIS APLICADAS AO CRESCIMENTO DE
TUMORES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

PONTA GROSSA
2013

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

B732 Borges, Fernando da Silva
 Equações diferenciais aplicadas ao
 crescimento de tumores/ Fernando da Silva
 Borges. Ponta Grossa, 2013.
 74f.

 Dissertação (Mestrado em Ciências -
 Área de Concentração: Física),
 Universidade Estadual de Ponta Grossa.
 Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos
 Batista.

 1.Câncer. 2.Equações diferenciais.
 3.Quimioterapia. I.Batista, Antonio
 Marcos. II. Universidade Estadual de
 Ponta Grossa. Mestrado em Ciências. III.
 T.

CDD: 530.1

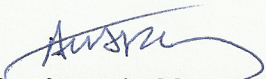
TERMO DE APROVAÇÃO

FERNANDO DA SILVA BORGES

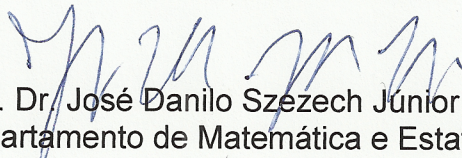
“Sincronização de Caos em uma Rede com Interação de Longo Alcance”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre 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. Sérgio Roberto Lopes
Departamento de Física, UTFPR/PR


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

Ponta Grossa, 04 de março de 2013.

Agradecimentos

Agradeço à Deus, à minha família e aos meus amigos.

Ao meu orientador e amigo A. M. Batista (UEPG) pela paciência e dedicação.

Aos professores R. L. Viana (UFPR) e S. R. Lopes (UFPR) pelas discussões e sugestões.

À CAPES, CNPQ e Fundação Araucária pela bolsa de estudos e todo o suporte financeiro utilizado durante o curso.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

Resumo

Uma possível forma de parar o crescimento de um tumor é a quimioterapia que consiste em um tratamento que utiliza algum tipo de droga ou combinações de drogas por meio de algum protocolo. Há muitos estudos teóricos e experimentais sobre os efeitos da quimioterapia nas células. Além disso, modelos matemáticos são usados para simular a proliferação de células cancerígenas, interações do tumor com o sistema imunológico e também a quimioterapia. Neste trabalho propomos um modelo matemático que considera as interações do sistema imunológico com o câncer e os efeitos da quimioterapia. Estendemos o modelo de Banerjee e Sarkar adicionando a quimioterapia e considerando alguns protocolos clinicamente plausíveis. Primeiramente, analisamos uma quimioterapia contínua. Posteriormente, o protocolo tradicional, em que a droga é aplicada periodicamente. De acordo com protocolos experimentais, usamos quimioterapia em doses constantes e em doses com amplitudes alternadas. Conseguimos obter a supressão de câncer sem a eliminação dos linfócitos para quimioterapia constante e para os protocolos de quimioterapia pulsados.

Palavras-chave: Câncer, equações diferenciais, quimioterapia.

Abstract

A possible way to stop the growing of cancer cells is the chemotherapy. That is, the treatment with a drug or combination of drugs through some protocol. There are many experimental and theoretical studies about the effects of the chemotherapy on the cells. Moreover, mathematical models have been considered to simulate the growth of cancer cells, as well as, tumor-immune interactions with chemotherapy. In this thesis we investigate a mathematical model that not only take into considerations the attention of lymphocytes, but also the effect of the chemotherapy. We extend the model of Banerjee and Sarkar by adding the chemotherapy, and by considering some clinically plausible protocols. Firstly, a continuous chemotherapy is analyzed. Secondly, the traditional or pulsed chemotherapy protocol, in which the drug is administered periodically. According to experimental protocols we have used a constant amplitude for the control inputs and an oscillatory amplitude. Our main results are the cancer suppression applying continuous chemotherapy without the vanishing of the lymphocytes, and pulsed chemotherapy protocols to maximize the kill of cancerous cells while minimizing the negative effects on normal cells.

Keywords: Cancer, differential equations, chemotherapy.

Lista de Tabelas

3.1	Valores de parâmetros usados na análise numérica.	p. 30
4.1	Parâmetros com valores disponíveis na literatura.	p. 37
4.2	Parâmetros referentes a quimioterapia.	p. 37
4.3	Valores dos parâmetros adimensionalizados.	p. 39

Lista de Figuras

2.1	Família de soluções para $\dot{x} = rx$. (a) $r > 0$: crescimento exponencial; (b) $r < 0$ decaimento exponencial; (c) retrato de fase.	p. 18
2.2	Soluções para a equação diferencial logística (2.6). (a) Quando a condição inicial for positiva as curvas de solução tendem para $x = K$ à medida que t aumenta e quando a condição inicial é negativa as curvas divergem; (b) retrato de fase.	p. 20
2.3	Evolução temporal do sistema 2.10 com condições iniciais $x(0) = 0,5$ e $y(0) = 0,5$. Para $K_1 = K_2 = 1$. (a) $r_1 = 1$, $\alpha_1 = 1$, $r_2 = 1$, e $\alpha_2 = 2$; (b) $r_1 = 1$, $\alpha_1 = 3$, $r_2 = 2$, e $\alpha_2 = 2$; (c) $r_1 = 3$, $\alpha_1 = 2$, $r_2 = 4$, e $\alpha_2 = 3$; (d) $r_1 = 5$, $\alpha_1 = 4$, $r_2 = 4$, e $\alpha_2 = 3$. As linhas azuis representam x e as vermelhas y	p. 24
2.4	Evolução temporal da equação (2.18) com $r = 1$, $K = 1$ e condição inicial $x(0) = 0,5$. Para $\tau = 0$ (linha preta), $\tau = 0,8$ (linha azul) e $\tau = 1,6$ (linha vermelha).	p. 25
3.1	Diagrama esquemático representando a formulação do modelo 3.1.	p. 29
3.2	Evolução temporal das células do sistema (3.1) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$ dias, (c) $\tau = 45,6$ dias e (d) $\tau = 46$ dias. Com condições iniciais: $C_0 = 2,7 \times 10^6$ células, $H_0 = 2,04 \times 10^5$ células e $R_0 = 7,18 \times 10^6$ células. Os parâmetros utilizados estão na tabela 3.1. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos em caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 31
4.1	Diagrama esquemático representando a formulação do modelo 4.1.	p. 35

4.2	Evolução temporal das células do sistema (4.6) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$, (c) $\tau = 45,6$ e (d) $\tau = 46$. Para $\Delta = 0,001$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 47
4.3	Evolução temporal das células do sistema (4.6) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$, (c) $\tau = 45,6$ e (d) $\tau = 46$. Para $\Delta = 0,025$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 48
4.4	Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico do sistema (4.6). Para $\Delta = 0,025$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.	p. 49
4.5	Evolução temporal das células do sistema (4.6) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$, (c) $\tau = 45,6$ e (d) $\tau = 46$. Para $\Delta = 25$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 50
4.6	Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico do sistema (4.6). Para $\Delta = 25$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.	p. 51
4.7	Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $\tau = 45,6$ e $p_1 = 10^{-3}$. (a) $\Delta = 2 \times 10^{-2}$, (b) $\Delta = 2,2 \times 10^{-2}$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 52
4.8	Coefficiente de predação do AQ nas células cancerígenas em função da taxa de infusão do AQ. Região em preto ocorre a supressão do câncer, região em branco não ocorre a supressão do câncer e região em cinza ocorre a supressão de linfócitos. Os parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. . .	p. 53

4.9	Tempo de supressão do câncer em função da taxa de infusão do AQ. Os parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.	p. 54
4.10	Taxa de infusão do AQ em função do tempo. Para $\Delta_1 = 1$ e $P = 20$	p. 54
4.11	Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $P = 10$. (a) $\Delta_1 = 0,2$, (b) $\Delta_1 = 0,22$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 55
4.12	Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $P = 20$. (a) $\Delta_1 = 0,4$, (b) $\Delta_1 = 0,5$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 56
4.13	Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico. (a) Com aplicação de quimioterapia em 10/10 e $\Delta_1 = 0,22$. (b) Com aplicação de quimioterapia em 20/20 e $\Delta_1 = 0,5$	p. 57
4.14	Tempo de supressão do câncer em função da taxa de infusão do AQ. (a) $P = 5$, (b) $P = 10$ e (c) $P = 15$	p. 58
4.15	Quantidade mínima necessária de Δ_1 para suprimir o câncer em função do período entre as doses P	p. 59
4.16	Taxa de infusão do AQ em função do tempo. Para $P = 10$, $\Delta_1 = 1$ e $\Delta_2 = 0,5$	p. 59
4.17	Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $P = 10$. (a) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 0,1$, (b) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 0,12$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 60
4.18	Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico do sistema (4.6) com $P = 10$ (a) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 0,1$, (b) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 1,2$	p. 60
4.19	Quantidade mínima necessária de Δ_2 para suprimir o câncer em função do período entre as doses P . Para $\Delta_1 = 0,212$ (linha preta) e $\Delta_1 = 0,3$ (linha vermelha).	p. 61

A.1	Evolução temporal das células do sistema (3.1) para $\tau = 46$ dias. Com condições iniciais: $C_0 = 2,7 \times 10^6$ células, $H_0 = 2,04 \times 10^5$ células e $R_0 = 7,18 \times 10^6$ células. Os parâmetros utilizados estão na tabela 3.1. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos em caça e a linha azul os linfócitos em repouso.	p. 74
-----	---	-------

Sumário

1	Introdução	p. 13
2	Equações diferenciais	p. 15
2.1	Equações diferenciais lineares e não-lineares	p. 17
2.2	Sistemas não-lineares	p. 20
2.3	Modelo de Lotka-Volterra	p. 21
2.4	Equações diferenciais com retardo	p. 24
3	Modelos para tumores	p. 26
3.1	Tumores	p. 26
3.2	Modelo para as interações do tumor com os linfócitos	p. 27
3.3	Modelo de quimioterapia	p. 30
4	Aplicação de quimioterapia para o tratamento do câncer	p. 34
4.1	Modelo	p. 34
4.1.1	Adimensionalização do modelo	p. 36
4.2	Resultados analíticos	p. 39
4.2.1	Pontos de Equilíbrios	p. 39
4.2.2	Estabilidade local	p. 43
4.3	Soluções numéricas	p. 46

4.3.1	Quimioterapia Constante	p. 46
4.3.2	Quimioterapia em doses constantes	p. 52
4.3.3	Quimioterapia em doses alternadas	p. 56
5	Conclusões	p. 62
	Referências Bibliográficas	p. 64
	Apêndice A – Soluções numéricas de equações diferenciais com retardo	p. 69

1 *Introdução*

Nosso organismo é constituído por uma população de células ¹. As células estão organizadas em tecidos, os quais formam os órgãos. O crescimento celular responde às necessidades específicas do corpo e, em geral, é um processo cuidadosamente regulado. Porém, em algumas ocasiões ocorre um rompimento dos mecanismos reguladores da multiplicação celular e uma célula começa a dividir e crescer desordenadamente. Pode resultar então um clone de células descendentes, herdeiras dessa propensão ao crescimento e divisão anômalos, insensíveis aos mecanismos reguladores normais, que resulta na formação do que se chama tumor ou neoplasia, que pode ser benigna ou maligna. Quando um tumor apresenta crescimento rápido, desordenado, infiltrativo e destrutivo é chamado de tumor maligno ou câncer [1–3]. O câncer é uma doença que atinge uma grande parte da população. Somente no Brasil as estimativas para o ano de 2012 apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 novos casos de câncer [4].

Uma das principais defesas do organismo contra vírus, bactérias intracelulares e tumores é a destruição de células infectadas ou tumorais por linfócitos T citotóxicos (LTC). Os LTC são capazes de aniquilar células, induzindo a morte celular programada, processo celular conhecido como apoptose [1, 2].

Existem vários modelos matemáticos que buscam descrever a dinâmica do câncer [5–11]. Sarkar e Banerjee desenvolveram um modelo para a interação do tumor com o sistema imunológico (linfócitos T) usando equações diferenciais com atraso [11]. Eles consideraram dois estados de linfócitos T: em caça (linfócitos T citotóxicos (LTC)) e em repouso (linfócitos T auxiliares (LTA)). Eles verificaram a existência de oscilações no número de células de tumor, quando um período de atraso é considerado na conversão de

¹Célula é a unidade básica estrutural e funcional em todos os seres vivos.

linfócitos em repouso para linfócitos em caça.

Umas das formas mais comum de tratamento do câncer é a quimioterapia. Ela consiste em aplicações de compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento do tumor [3]. Vários modelos presentes na literatura estudam a evolução do câncer incluindo a quimioterapia [12–17]. Um modelo simples e interessante, para taxa de variação da quantidade de quimioterapia, foi proposto por Pinho e colaboradores (2002) [18]. Nesse trabalho eles consideraram um sistema de equações que simulam as interações entre células normais, células cancerígenas e um agente quimioterápico (AQ). Foi considerada uma infusão de quimioterapia constante neste trabalho. Na prática, a quimioterapia é aplicada em doses. Para cada caso específico de câncer designa-se um protocolo para a quimioterapia. Este indica quais são os quimioterápicos que devem ser usados, em quais doses e durante quanto tempo.

Neste trabalho estudamos um modelo matemático que considera a interação do câncer com o sistema imunológico e também a aplicação de quimioterapia. Modificamos o modelo de Sarkar e Banerjee [11] inserindo quimioterapia, e também consideramos alguns protocolos utilizados clinicamente. Adimensionalizamos nosso modelo para deixá-lo mais geral. Analisamos primeiramente o caso da quimioterapia contínua, onde o AQ é aplicado durante todo o tempo. Depois, estudamos duas formas de protocolos: um protocolo tradicional onde a quimioterapia é aplicada em doses com mesma quantidade de AQ [3] e outro com aplicação de quimioterapia em doses com duas quantidades diferentes de AQ [3].

Este trabalho está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2 apresentamos conceitos básicos sobre equações diferenciais; no Capítulo 3 apresentamos alguns modelos para dinâmica do câncer que serviram com base para este trabalho; no Capítulo 4 apresentamos nosso modelo para crescimento de câncer e analisamos o comportamento desse modelo para vários tipos de quimioterapia e, por último, no Capítulo 5 encontra-se as conclusões.

2 *Equações diferenciais*

As equações diferenciais desempenham um papel muito importante nas áreas de engenharia e ciências exatas. Muitos problemas conduzem a uma ou várias equações diferenciais onde o tempo é a variável independente, essas equações descrevem a dinâmica de muitos fenômenos. Basicamente as equações diferenciais dividem-se em lineares e não-lineares. Para resolver as equações diferenciais lineares existem técnicas analíticas cujas soluções gerais permitem determinar o comportamento futuro (ou passado) do sistema descrito de forma exata, em função do estado atual do sistema. Já as equações diferenciais não lineares são mais difíceis de analisar, pois essas soluções exatas, de modo geral, não existem numa forma fechada. O estudo de problemas não-lineares possui duas abordagens distintas. Uma abordagem é qualitativa e tem como principal objetivo entender o comportamento global de um dado sistema dinâmico, e a outra abordagem é quantitativa e procura analisar a evolução do sistema ao longo do tempo [19].

Com o desenvolvimento dos computadores, a partir da segunda parte do século XX, tem sido possível resolver sistemas não-lineares usando métodos numéricos. Estes sistemas permitem estudar muitos fenômenos dinâmicos interessantes e complicados que não aparecem em sistemas lineares. Os sistemas dinâmicos descrevem o comportamento de um sistema, determinando ou não explicitamente as equações de suas trajetórias.

Sistemas dinâmicos, dividem-se em duas grandes categorias, de acordo com o tipo de variável que designa o tempo. Na primeira categoria temos os “mapas” ou equações a diferenças, onde o tempo é uma variável discreta, ou seja, só assume valores inteiros $t = 0, 1, 2, \dots$. A segunda categoria de sistemas dinâmicos, que nos interessa neste trabalho, são os chamados “fluxos” ou equações diferenciais, onde o tempo é uma variável contínua [20]. Costuma-se escrever os fluxos como sistemas de equações diferenciais de primeira

ordem em relação ao tempo. Um fluxo N-dimensional é dado por

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_N), \\ &\vdots \\ \dot{x}_N &= f_N(x_1, \dots, x_N),\end{aligned}\tag{2.1}$$

onde $\dot{x}_i \equiv dx_i/dt$, $x_1, \dots, x_N$ são as variáveis dependentes do tempo e $f_1, \dots, f_N$ são funções destas variáveis. Como exemplo, podemos citar as equações de movimento para uma partícula deslocando-se ao longo do eixo x (fluxo unidimensional), o sistema de Lorenz (fluxo tridimensional) e o problema geral de n corpos (fluxo 6n-dimensional) [21].

Quando as equações diferenciais apresentam derivadas ordinárias em relação a uma variável independente, geralmente denotada por t , que muitas vezes representam o tempo, são chamadas de equações diferenciais ordinárias (EDO). Uma solução de uma EDO é uma função da forma $x(t)$, que em geral representa alguma quantidade física que muda com o tempo. Deste modo, a variável x pode ser considerada uma variável dependente [21]. As equações diferenciais ordinárias apresentam-se em dois tipos:

- Autônomas, onde a variável temporal t não aparece explicitamente nas funções de entrada da equação diferencial, por exemplo

$$\dot{x} = rx,\tag{2.2}$$

onde r é uma constante;

- Não-autônomas, a variável temporal t aparece explicitamente em algum coeficiente ou em alguma função de entrada na equação diferencial, por exemplo a equação do pêndulo amortecido forçado

$$\ddot{x} = -c\dot{x} - \rho \sin x + \sin t,\tag{2.3}$$

onde c e ρ são constantes.

Em sistemas dinâmicos determinísticos, as equações diferenciais autônomas, são equações que basicamente definem a evolução da variável de estado x , a partir de um estado inicial x_0 , denotada por equação de evolução. Já as equações não-autônomas podem

ser escritas como um sistema autônomo, definindo uma nova variável y dependente e igual a t .

Ainda cabe ressaltar a ordem de uma equação diferencial, é dada pela derivada mais alta que ocorre na equação [21]. Vamos discutir equações diferenciais de primeira ordem em sistemas lineares e não-lineares, em que apenas derivadas da primeira variável dependente ocorrem. Na sequência abordaremos as equações diferenciais em mais de uma dimensão através de sistemas de equações diferenciais não-lineares e equações diferenciais com retardo as quais serão de extrema importância para este trabalho.

2.1 Equações diferenciais lineares e não-lineares

Dizemos que uma equação diferencial expressa por $\dot{x}$, taxa de variação instantânea de x em relação a t , é linear quando a expressão para $\dot{x}$ é linear em termos do estado atual x do sistema [21]. Como exemplo, temos a equação

$$\dot{x} \equiv \frac{dx}{dt} = rx, \quad (2.4)$$

onde x é uma função escalar de t , r uma constante real e $\dot{x}$ indica a taxa de variação instantânea em relação ao tempo t . Quando $r > 0$ temos um simples modelo de crescimento populacional para uma pequena população. A taxa dx/dt em que a população cresce é proporcional ao tamanho x da população.

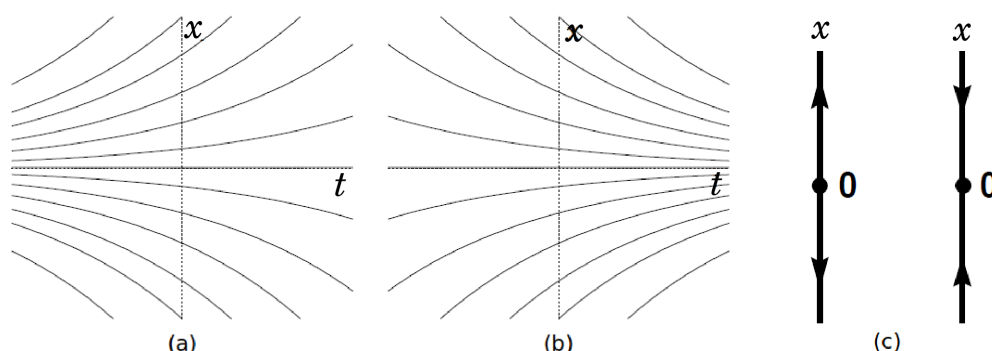
A equação diferencial (2.4) tem uma infinidade de soluções particulares, dadas por $x(t) = ce^{rt}$, onde c é uma constante real. Substituindo $t = 0$, temos $x(0) = c$. O número $x_0 = x(0)$ é o valor inicial da função x . Então a solução do problema de valor inicial $x_0 = x(0)$ é dada por

$$x(t) = x_0 e^{rt}. \quad (2.5)$$

Na figura 2.1 temos as famílias de todas as soluções da equação diferencial (2.4), para várias condições iniciais x_0 . Cada escolha de valor inicial x_0 , nos fornece uma solução. Este é um retrato de soluções da equação diferencial chamado de fluxo F . O fluxo F representa o conjunto de soluções e deste modo, $F(t, x_0)$ é o valor no tempo t da solução de valor inicial x_0 . Certas soluções de (2.4) se destacam, por exemplo, quando $x_0 = 0$ a sua

solução é uma função constante $x(t) = 0$, denotada por $x \equiv 0$, que é chamada de equilíbrio da equação. Uma solução de equilíbrio x necessariamente satisfaz $f(x) = 0$. Ainda na figura 2.1 representamos o retrato de fase, quando o eixo- t é suprimido, mostrando que os valores de x divergem para $r > 0$ e convergem quando $r < 0$.

Figura 2.1: Família de soluções para $\dot{x} = rx$. (a) $r > 0$: crescimento exponencial; (b) $r < 0$ decaimento exponencial; (c) retrato de fase.



Fonte: adaptada de [21], páginas 276 e 278.

No entanto, para grandes populações, a equação (2.4) deixa de ser um modelo adequado pois ignora os efeitos da superlotação, que são modelados por termos não-lineares. Estudos de Thomas Malthus em seu livro “*Ensaio sobre o Princípio da População*” [22], publicado em 1798, relacionava a população de uma geração com a população de uma nova geração [23], com base na suposição de que a população aumentava progressivamente na dependência de um fator de crescimento que seguia uma progressão geométrica, enquanto que os meios de subsistência aumentavam em uma progressão aritmética de forma bem mais lenta, concluindo que em breve não haveria alimento para todos.

Vizando o controle da procriação, Pierre-François Verhulst em 1838 inseriu o conceito de fatores inibidores, sugerindo que a taxa de crescimento de uma população, não seria constante mas aumentaria de uma maneira exponencial com o passar do tempo. Deste modo, o crescimento da população, pode ser modelado por uma equação diferencial não-linear chamada de equação logística. Ela descreve a evolução temporal da densidade x (ou número de indivíduos) de uma população, sendo dada por:

$$\dot{x} = rx \left(1 - \frac{x}{K} \right), \quad (2.6)$$

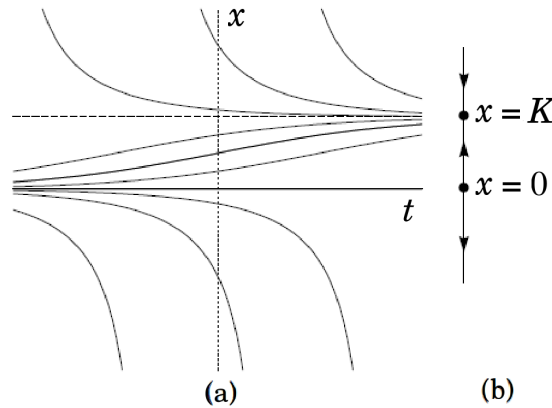
onde $r > 0$ é a taxa de crescimento intrínseco ou parâmetro malthusiano, que reflete a taxa de crescimento da população sob condições ideais, ou seja, condições em que não haja qualquer limitante para o crescimento da população e $K > 0$ é a chamada capacidade de suporte da população, relacionada a efeitos como competição entre indivíduos da mesma espécie por espaço e recursos que levam à saturação do crescimento.

Fazendo $\dot{x}$ igual a 0 em (2.6) teremos duas soluções de equilíbrio $x = 0$ e $x = K$. Na figura 2.2(a) é mostrado o fluxo de soluções de (2.6). Para cada condição inicial x_0 há uma única curva de solução que denotamos por $F(t, x_0)$ que satisfaz primeiro a equação diferencial, e depois a condição inicial x_0 . A curva de solução $F(t, x_0)$ pode ou não ser definida para tempos futuro [21]. Quando $x = K$ as soluções de equilíbrio são assintóticas para todo intervalo de tempo t . Quando $x_0 < 0$ as soluções têm uma assíntota vertical. Como o número de pessoas é sempre maior ou igual a zero, populações negativas não têm sentido, portanto, soluções com $x_0 < 0$ não são relevantes para a utilização da equação logística como um modelo de população.

O retrato de fase da equação diferencial logística (2.6) é mostrado na figura 2.2(b). As setas no retrato de fase mostram o sinal da derivada (positiva ou negativa) para os pontos que são, maiores ou menores que os valores de equilíbrio. Em equações diferenciais autônomas unidimensionais, o retrato de fase fornece toda a informação importante sobre as soluções. Quando as condições iniciais propostas são positivas as curvas das solução convergem para $x = K$ à medida que o tempo aumenta $t \rightarrow \infty$ e quando as condições iniciais são negativas as curvas divergem ($t \rightarrow -\infty$). Uma solução para estes equilíbrios é chamado de atrator se as trajetórias de condições iniciais próximas convergem para ele. E será chamado de repulsor se as soluções através das condições iniciais próximas divergem a partir dele. Deste modo, na equação (2.4), $x = 0$ é um atrator para $r < 0$ e um repulsor para $r > 0$. Na equação (2.6), $x = 0$ é repulsor e para $x = K$ é um atrator.

Nesta seção foi estudada as equações diferenciais no qual a quantidade aumenta ou diminui em uma maneira monotônica, alcançando um ponto fixo quando o tempo é aumentado. No mundo real estas quantidades podem oscilar de maneira regular ou irregular. As equações diferenciais ordinárias unidimensionais não podem produzir este tipo de oscilação. Encontramos uma maior variedade no tipo de soluções de equações diferenciais em mais de uma dimensão e em equações diferenciais com retardo.

Figura 2.2: Soluções para a equação diferencial logística (2.6). (a) Quando a condição inicial for positiva as curvas de solução tendem para $x = K$ à medida que t aumenta e quando a condição inicial é negativa as curvas divergem; (b) retrato de fase.



Fonte: adaptada de [21], página 279.

2.2 Sistemas não-lineares

Consideremos o sistema de primeira ordem

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n). \end{aligned} \tag{2.7}$$

Denotamos este n -dimensional sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem por

$$\dot{\mathbf{v}} = \mathbf{f}(\mathbf{v}), \tag{2.8}$$

onde $\mathbf{v} = (x_1, \dots, x_n)$ é um vetor.

Muitos sistemas não-lineares não podem ser resolvidos de forma explícita, isto é, as soluções não podem ser encontradas por meio de um cálculo analítico. Nesses sistemas podemos fazer um estudo qualitativo estudando os seus equilíbrios e fazendo uma análise da estabilidade. O ponto equilíbrio de (2.8) é um vetor $\bar{\mathbf{v}}$ no $\mathbb{R}^n$ tal que $f_i(\bar{\mathbf{v}}) = 0$ para $i = 1, \dots, n$. Um sistema não-linear pode ter muitos equilíbrios isolados. Para a determinação da estabilidade de um equilíbrio $\bar{\mathbf{v}}$ de (2.8) usamos a matriz de derivadas

parciais de primeira ordem chamada matriz Jacobiana J , dada por

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}.$$

Os autovalores da matriz Jacobiana $J(\bar{v})$ para o equilíbrio $\bar{v}$ nos fornecerão informações sobre este equilíbrio.

Se nenhum dos autovalores de $J(\bar{v})$ têm parte real igual a zero, então o equilíbrio $\bar{v}$ de $\dot{v} = f(v)$ é chamado hiperbólico. Se a parte real dos auto-valores de $J(\bar{v})$ é negativa, então $\bar{v}$ é assintoticamente estável. Se a parte real dos auto-valores de $J(\bar{v})$ é positiva, então $\bar{v}$ é instável [21].

2.3 Modelo de Lotka-Volterra

Uma família de modelos chamada de equações de Lotka-Volterra são frequentemente usadas para simular interações entre duas ou mais populações [24, 25]. Essas interações podem ser prejudiciais ou não a cada uma das populações. Dizemos que as espécies estão em competição quando o aumento de uma população é prejudicial a outras populações, por exemplo competição por comida e moradia. Por outro lado, algumas vezes o aumento de uma população é bom para as outras populações, por exemplo corujas se beneficiam com o aumento da população de ratos. Consideramos um caso de equações de Lotka-Volterra, que é o modelo de competição entre duas espécies. Denotando uma população por x e outra por y , a taxa de reprodução por indivíduo para a população x é

$$\frac{\dot{x}}{x} = r_1 \left(1 - \frac{x}{K_1} \right) - \alpha_1 y, \quad (2.9)$$

onde $r_1 > 0$ é a taxa de crescimento intrínseco da população x , $K_1 > 0$ é capacidade de suporte da população x e $\alpha_1 > 0$ é o coeficiente de predação de y em x . A equação para a população y é similar a (2.9). Então, o modelo de competição entre duas espécies [21] é

dado por

$$\begin{aligned}\dot{x} &= r_1 x \left(1 - \frac{x}{K_1}\right) - \alpha_1 xy, \\ \dot{y} &= r_2 y \left(1 - \frac{y}{K_2}\right) - \alpha_2 xy,\end{aligned}\tag{2.10}$$

onde $r_2 > 0$ é a taxa de crescimento intrínseco da população y , $K_2 > 0$ é capacidade de suporte da população y e $\alpha_2 > 0$ é o coeficiente de predação de x em y .

Considerando $\dot{x} = \dot{y} = 0$ em (2.10) obtemos as soluções de equilíbrio $E_0(0,0)$, $E_1(K_1,0)$ e $E_2(0,K_2)$. O equilíbrio E_0 representa o caso onde as duas populações são extintas, E_1 e E_2 representam as situações onde uma das espécies sobrevive e a outra é extinta. O equilíbrio genérico $E(\bar{x},\bar{y})$ ($0 < \bar{x} < K_1, 0 < \bar{y} < K_2$) é uma solução de coexistência das espécies, ou seja, nenhuma das espécies é extinta, é dado pelo sistema

$$\begin{aligned}r_1 \left(1 - \frac{\bar{x}}{K_1}\right) - \alpha_1 \bar{y} &= 0, \\ r_2 \left(1 - \frac{\bar{y}}{K_2}\right) - \alpha_2 \bar{x} &= 0,\end{aligned}\tag{2.11}$$

que tem solução

$$\bar{x} = \frac{\frac{r_1}{K_2 \alpha_1} - 1}{\frac{r_1}{K_1 K_2 \alpha_1} - \frac{\alpha_2}{r_2}} \quad e \quad \bar{y} = \frac{\frac{r_2}{K_1 \alpha_2} - 1}{\frac{r_2}{K_1 K_2 \alpha_2} - \frac{\alpha_1}{r_1}}.\tag{2.12}$$

A matriz Jacobiana para o sistema (2.10) é dada por

$$J = \begin{bmatrix} r_1 \left(1 - \frac{2x}{K_1}\right) - \alpha_1 y & -\alpha_1 x \\ -\alpha_2 y & r_2 \left(1 - \frac{2y}{K_2}\right) - \alpha_2 x \end{bmatrix}.$$

onde os autovalores de J nos fornecerão informações sobre os equilíbrios. Analisaremos aqui apenas matriz Jacobiana para os equilíbrios E_0 , E_1 e E_2 .

A matriz Jacobiana para $E_0(0,0)$ é dada por

$$J_0 = \begin{bmatrix} r_1 & 0 \\ 0 & r_2 \end{bmatrix},$$

que tem auto-valores

$$\lambda_1 = r_1 > 0 \quad e \quad \lambda_2 = r_2 > 0, \quad (2.13)$$

logo, E_0 é um equilíbrio assintoticamente instável.

A matriz Jacobiana para $E_1(K_1, 0)$ é dada por

$$J_0 = \begin{bmatrix} -r_1 & -\alpha_1 K_1 \\ 0 & r_2 - \alpha_2 K_1 \end{bmatrix},$$

que tem auto-valores

$$\lambda_1 = -r_1 < 0 \quad e \quad \lambda_2 = r_2 - \alpha_2 K_1. \quad (2.14)$$

Se $r_2 < \alpha_2 K_1$ o equilíbrio E_1 é assintoticamente estável.

A matriz Jacobiana para $E_2(0, K_2)$ tem a seguinte forma

$$J_0 = \begin{bmatrix} r_1 - \alpha_1 K_2 & 0 \\ -\alpha_2 K_2 & -r_2 \end{bmatrix},$$

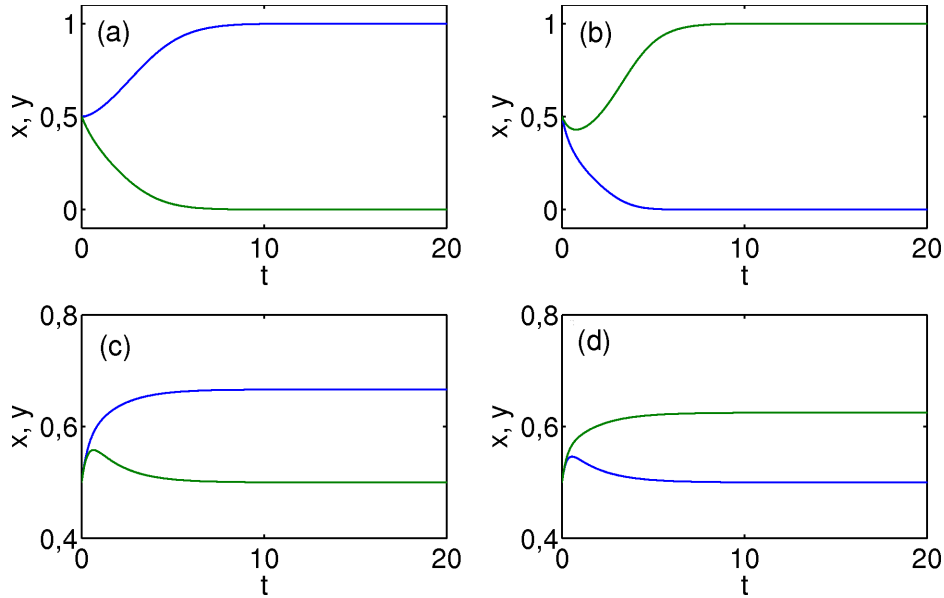
que tem auto-valores

$$\lambda_1 = r_1 - \alpha_1 K_2 \quad e \quad \lambda_2 = -r_2 < 0. \quad (2.15)$$

Se $r_1 < \alpha_1 K_2$ o equilíbrio E_1 é assintoticamente estável.

Na figura 2.3 podemos ver a evolução temporal do sistema (2.10) para quatro casos. Na figura 2.3(a) temos a situação onde ocorre o equilíbrio E_1 , a população x tende a um valor K_1 e a população y é extinta. Na figura 2.3(b) temos o equilíbrio E_2 onde a população y tende a um valor K_2 e a população x é extinta. A situação de coexistência das espécies $E(\bar{x}, \bar{y})$ é representada nas figuras 2.3(c) e 2.3(d), os valores de $\bar{x}$ e $\bar{y}$ desse equilíbrio são dados pela equação (2.12). Na figura 2.3(c) temos o equilíbrio $E(\bar{x} = 2/3, \bar{y} = 1/2)$ e na figura 2.3(d) temos o equilíbrio $E(\bar{x} = 1/2, \bar{y} = 5/8)$.

Figura 2.3: Evolução temporal do sistema 2.10 com condições iniciais $x(0) = 0,5$ e $y(0) = 0,5$. Para $K_1 = K_2 = 1$. (a) $r_1 = 1$, $\alpha_1 = 1$, $r_2 = 1$, e $\alpha_2 = 2$; (b) $r_1 = 1$, $\alpha_1 = 3$, $r_2 = 2$, e $\alpha_2 = 2$; (c) $r_1 = 3$, $\alpha_1 = 2$, $r_2 = 4$, e $\alpha_2 = 3$; (d) $r_1 = 5$, $\alpha_1 = 4$, $r_2 = 4$, e $\alpha_2 = 3$. As linhas azuis representam x e as vermelhas y .



Fonte: O autor.

2.4 Equações diferenciais com retardo

Uma equação diferencial com retardo é aquela que contém argumentos em instantes passados apenas na variável dinâmica. É necessário, para um problema de valor inicial, que seja dada uma história inicial, num intervalo de tamanho de no mínimo τ , onde τ é o tempo de atraso presente na equação [26, 27]. De forma geral, temos

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x(t), x(t - \tau)), \quad (2.16)$$

sujeita à condição inicial

$$x(t) = \phi(t), \quad t \in [-\tau, 0], \quad (2.17)$$

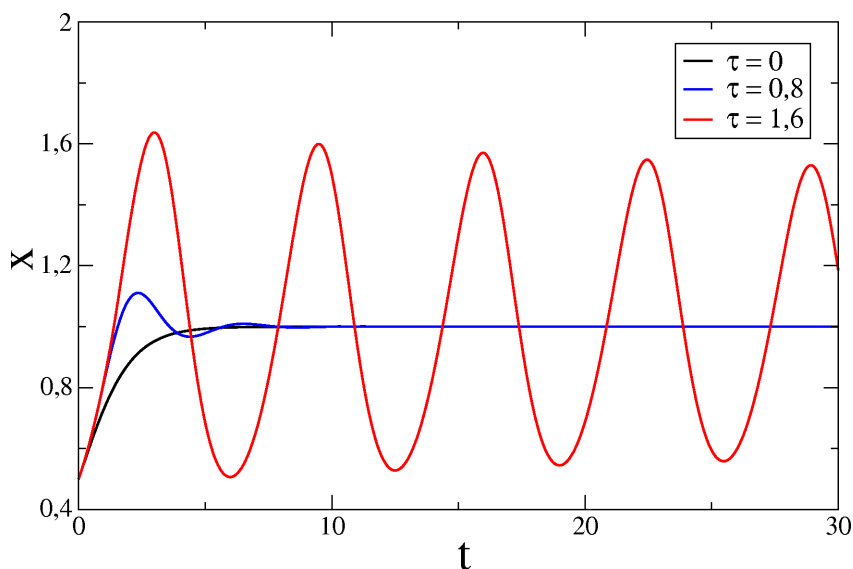
que tem solução única, com primeira derivada contínua para $t > 0$, quando f é suficientemente bem comportada.

Um exemplo de equação diferencial com retardo é a equação de Hutchinson, equação de Hutchinson-Wright [28, 29] ou ainda equação logística com retardo. Esta equação é uma modificação da equação logística (2.6) considerando que a taxa de variação da população depende da quantidade da população em um instante anterior. Na prática, o processo de reprodução não é instantâneo. Hutchinson(1948) [28] assumiu que este processo demorasse um tempo τ ,

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t) \left(1 - \frac{x(t-\tau)}{K} \right), \quad (2.18)$$

Na figura 2.4 podemos ver a evolução temporal da equação (2.18) para três valores distintos de τ . Para $\tau = 0$ (linha preta) temos a equação logística sem atraso, com o valor de x tendendo a $K = 1$. Quando $\tau = 0,8$ (linha azul), $x(t)$ tem uma pequena oscilação nos primeiros instantes de tempo, depois tende a $K = 1$ também. Já para $\tau = 1,6$ (linha vermelha), $x(t)$ apresenta um comportamento oscilatório em torno do ponto de equilíbrio $K = 1$. O atraso τ na equação (2.18) pode proporcionar oscilações estáveis em torno do ponto de equilíbrio.

Figura 2.4: Evolução temporal da equação (2.18) com $r = 1$, $K = 1$ e condição inicial $x(0) = 0,5$. Para $\tau = 0$ (linha preta), $\tau = 0,8$ (linha azul) e $\tau = 1,6$ (linha vermelha).



Fonte: O autor.

3 *Modelos para tumores*

3.1 Tumores

Tumor é um aumento anormal de uma parte ou da totalidade de um tecido [1]. Sua origem tem início numa célula defeituosa que reproduz outras com a mesma deformidade e estas células defeituosas originadas geram outras defeituosas, e assim por diante, fazendo o tumor crescer. É classificado como benigno ou maligno. Os tumores benignos se diferenciam dos malignos pela incapacidade de se espalharem pelo corpo. A maioria dos tumores benignos crescem como massas coesivas em expansão, permanecendo situadas em seu local de origem [1–3]. Tumor maligno ou câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que apresentam um ponto comum, o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, estas células podem espalhar-se para outras regiões do corpo e se dividir rapidamente formando tumores [2,3].

Relatos históricos mostram o quão antigo é esse conjunto de doenças. Foram encontradas múmias egípcias de mais de 3 mil anos antes de Cristo com essas doenças e há relatos sobre essa enfermidade desde quatro séculos antes de Cristo [1].

A Organização Mundial de Saúde estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer [4].

3.2 Modelo para as interações do tumor com os linfócitos

Uma das principais defesas do organismo contra vírus, bactérias intracelulares e tumores é a destruição de células infectadas ou tumorais por linfócitos T citotóxicos (LTC). Os LTC são capazes de aniquilar células, induzindo a morte celular programada, processo celular conhecido como apoptose [1, 2]. Para que o processo biológico de ativação ocorra com eficiência, os LTC precisam receber estímulos gerados por linfócitos T auxiliares (LTA), tais estímulos ocorrem por meio da liberação de citocinas. Esse processo não é instantâneo, há vários processos citológicos envolvidos que necessitam de um tempo para ocorrer [30, 31].

Sarkar e Banerjee [10, 11] desenvolveram um modelo para descrever a dinâmica de tumor considerando a interação das células do sistema imunológico (linfócitos T), que destroem as células do tumor maligno, como um relacionamento de predador-presa (que é um fenômeno muito conhecido em sistemas ecológicos). Consideraram dois estados de linfócitos T: em caça (LTC) e em repouso (LTA). Estudaram o sistema sob flutuações externas, propuseram certos limites que são úteis para controlar o crescimento do tumor maligno, analisaram o efeito do tempo de atraso e compararam os resultados com situações reais. Assumiram no seu modelo um crescimento logístico para o tumor e os linfócitos em caça [32]. Consideraram que as células cancerígenas são destruídas a uma taxa proporcional a densidade de células cancerígenas e de células em caça. Também ocorre uma perda no número de células em caça devido ao encontro com as células cancerígenas. As células em repouso são convertidas para as células em caça, por contato direto com elas ou por contato com citocinas produzidas pelas células em repouso. Assumiram um tempo de atraso (τ em unidades de tempo) no termo de conversão (de repouso para caça) e no termo de crescimento do linfócitos em caça (figura 3.1). Entre outras considerações [11] o modelo

é dado por

$$\begin{aligned}
\frac{dC(t)}{dt} &= r_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t), \\
\frac{dH(t)}{dt} &= \beta H(t) R(t - \tau) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t), \\
\frac{dR(t)}{dt} &= r_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta H(t) R(t - \tau),
\end{aligned} \tag{3.1}$$

onde C é o número de células cancerígenas, H é o de células em caça e R é o de células em repouso respectivamente ¹ r_1 e $r_2 > 0$ são as taxas de crescimento, K_1 e $K_2 > 0$ são as capacidades de suporte das células tumorais e das células em repouso, respectivamente. O termo $-d_1 H$ representa a morte natural da célula em caça, $-\alpha_1 C H$ a perda de células tumorais devido ao encontro com as células em caça e $-\alpha_2 C H$ a perda de células de caça devido ao encontro com as células do tumor. Novamente, há um atraso na conversão da fase de repouso para a fase de caça, que explica o termo $-\beta H R(t - \tau)$ na terceira equação. Este atraso na transformação também induz um atraso no crescimento das células de caça, e isso justifica o termo $\beta H R(t - \tau)$ na segunda equação. O sistema (3.1) foi analisado com as condições iniciais $C(t) = C_0 > 0$, $H(t) = H_0 > 0$ e $R(t) = R_0 > 0$ em $t \in [-\tau, 0]$.

O sistema (3.1) possui os equilíbrios $E_0(0, 0, 0)$, $E_1(K_1, 0, 0)$, $E_2(0, 0, K_2)$, $E_3(K_1, 0, K_2)$ e $E_4(0, r_2(\beta K_2 - d_1)/\beta^2 K_2, d_1/\beta)$ que são equilíbrios instáveis [11]. O equilíbrio $E_*(C^*, H^*, R^*)$, onde

$$\begin{aligned}
C^* &= \frac{K_1 K_2 r_1 \beta^2 - K_1 \alpha_1 r_2 (\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 K_1 r_2}, \\
H^* &= r_1 \alpha_1 \left(1 - \frac{C^*}{K_1}\right) \quad e \\
R^* &= \frac{\alpha_2 C^* + d_1}{\beta},
\end{aligned}$$

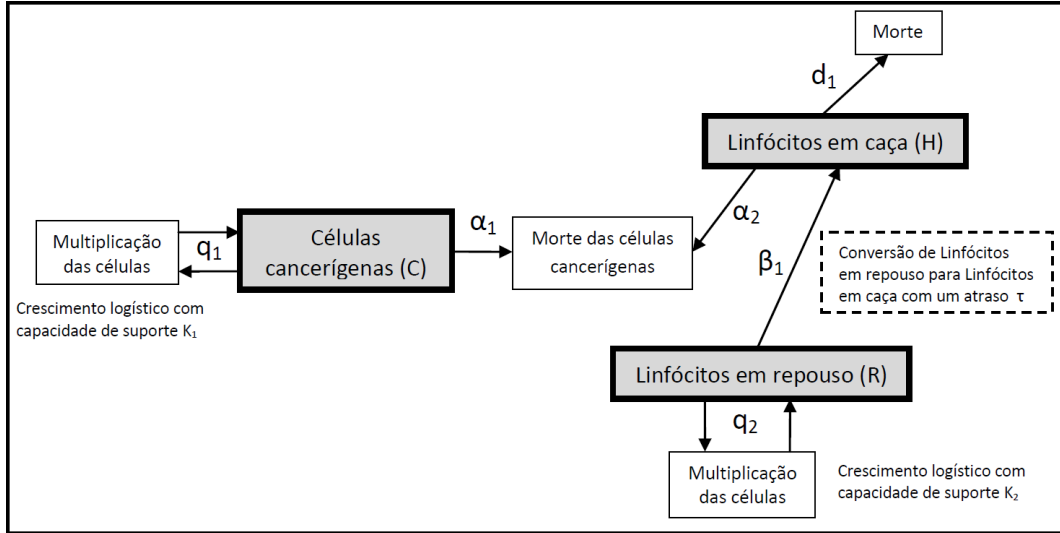
existe se

$$\beta > \frac{\alpha_2 K_1 + d_1}{K_2} \quad e \quad \alpha_1 < \frac{\beta^2 K_2 r_1}{r_2 (\beta K_2 - d_1)}. \tag{3.2}$$

Usando os valores da tabela 3.1, verificamos que E_* existe ($\beta > 4,2911 \times 10^{-9}$ e $\alpha_1 <$

¹As letras que representam o número de tumores, células em caça e células em repouso vem das palavras do idioma inglês *cancer cells* (C), *resting cells* (R) e *hunting cells* (H) respectivamente.

Figura 3.1: Diagrama esquemático representando a formulação do modelo 3.1.



Fonte: Adaptado de [11].

$1,35777 \times 10^{-7}$) e também pode-se verificar que esse equilíbrio pode ser assintoticamente estável [11].

Os valores para os parâmetros (tabela 3.1) foram obtidos alguns por meio de resultados experimentais sobre a dinâmica de crescimento de linfoma no baço de camundongos quiméricos [33] e os outros estimados a partir de análises matemáticas [10, 11, 34, 35].

Usando os valores dos parâmetros dados na tabela 3.1 e as condições iniciais $C_0 = 2,7 \times 10^6$ células, $H_0 = 2,04 \times 10^5$ células e $R_0 = 7,18 \times 10^6$ células [11] simulamos a evolução temporal do sistema 3.1 para quatro valores de atraso τ (figura 3.2). Na figura 3.2(a) temos a evolução temporal do sistema 3.1 para a caso sem atraso ($\tau = 0$), os valores do número de C , H e R convergem para o equilíbrio E_* após alguns instantes de tempo. Para $\tau = 44$ dias (figura 3.2(b)) o sistema inicialmente apresenta uma oscilação e depois também convergem para E_* . Quando $\tau = 45,6$ dias o sistema começa apresentar oscilações periódicas estáveis do número de C , H e R em torno do equilíbrio E_* (figura 3.2(c)). Essa oscilações persistem até aproximadamente $\tau = 54$ dias. Para $\tau = 46$ dias (figura 3.2(d)) temos também oscilações estáveis, mas agora com uma maior amplitude de oscilação.

A existência de soluções periódicas é muito relevante em modelos de câncer. O

Tabela 3.1: Valores de parâmetros usados na análise numérica.

Parâmetro	Significado	Valor	Ref.
q_1	Taxa de proliferação das células tumorais	$0,18 \text{ dia}^{-1}$	[33]
K_1	Capacidade de suporte das células tumorais	5×10^6 células	[33]
α_1	Taxa de decaimento das células tumorais causada pelos linfócitos em caça	$1,101 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ dias}^{-1}$	[34]
α_2	Taxa de decaimento dos linfócitos em caça causada pelas células tumorais	$3,422 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ dias}^{-1}$	[34]
d_1	Taxa de morte natural dos linfócitos em caça	$0,0412 \text{ dias}^{-1}$	[34]
q_2	Taxa de proliferação dos linfócitos em repouso	$0,0245 \text{ dias}^{-1}$	[10, 11]
τ	atraso de tempo na conversão dos LR para os LC	45,6 dias	[11]
K_2	Capacidade de suporte dos linfócitos em repouso	1×10^7 células	[10, 11]
β_1	Taxa de conversão de linfócitos em repouso para linfócitos em caça	$6,2 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ dias}^{-1}$	[34]

Fonte: O autor.

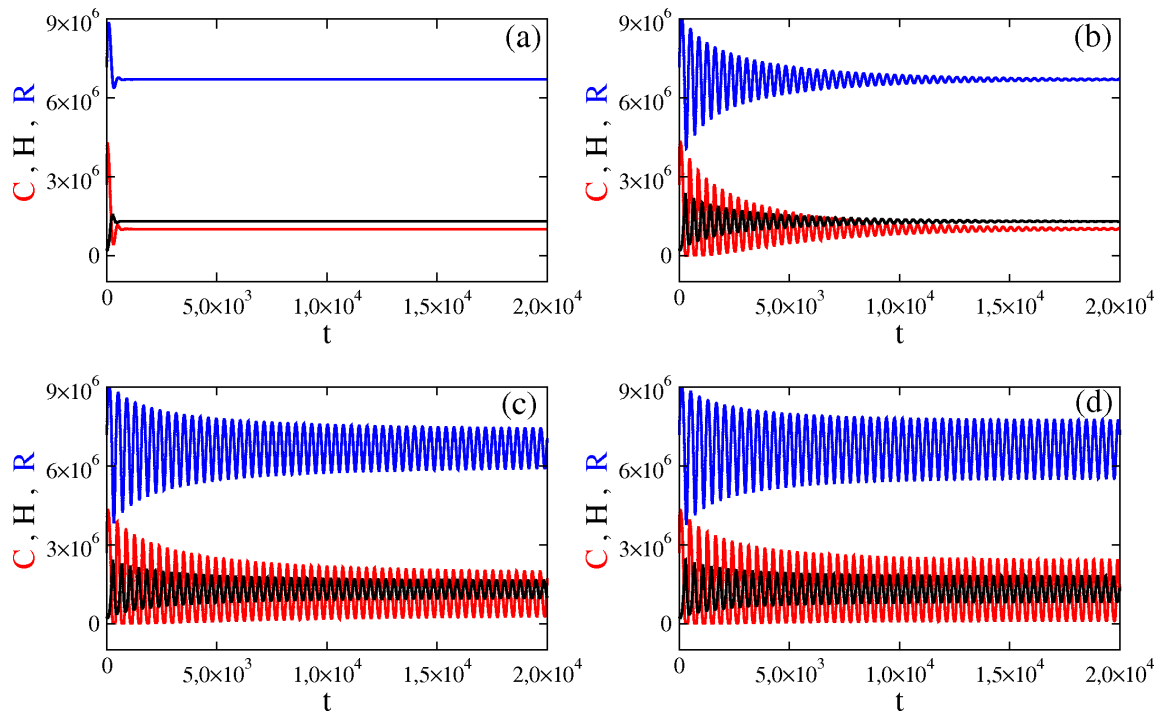
tamanho de um tumor podem oscilar em torno de uma quantidade fixa, mesmo na ausência de qualquer tratamento. Tal fenômeno conhecido como fenômeno de Jeff [36], é observado clinicamente [37–39].

3.3 Modelo de quimioterapia

Uma das formas mais comum e eficaz do tratamento do câncer é a quimioterapia, que consiste na utilização de compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento do tumor [3].

Os agentes quimioterápicos, utilizados no tratamento do câncer, afetam tanto as células cancerígenas como as normais, podendo provocar vários efeitos colaterais, tais como perda de cabelo, náuseas, vômitos, diarreia, problemas intestinais e anemia. Outro efeito colateral comum, é o surgimento de infecções devido a diminuição do número de leucócitos, que são responsáveis pela defesa contra microrganismos [3].

Figura 3.2: Evolução temporal das células do sistema (3.1) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$ dias, (c) $\tau = 45,6$ dias e (d) $\tau = 46$ dias. Com condições iniciais: $C_0 = 2,7 \times 10^6$ células, $H_0 = 2,04 \times 10^5$ células e $R_0 = 7,18 \times 10^6$ células. Os parâmetros utilizados estão na tabela 3.1. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos em caça e a linha azul os linfócitos em repouso.



Fonte: O autor.

Vários modelos presentes na literatura estudam a evolução do câncer incluindo a quimioterapia [7, 12–17]. Um modelo simples e interessante, para taxa de variação da quantidade de quimioterapia, foi proposto por Pinho e colaboradores (2002) [18]. Nesse trabalho consideraram um sistema de equações que simulam as interações entre células normais, células cancerígenas e um agente quimioterápico. A concentração de células normais e com câncer é representada por $x_1(t)$ e $x_2(t)$ respectivamente, e $y(t)$ é a concentração do agente quimioterápico. O modelo para um sítio é dado por

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= \alpha_1 x_1(t) \left(1 - \frac{x_1(t)}{K_1}\right) - q_1 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_1 x_1(t) y(t)}{a_1 + x_1(t)}, \\ \dot{x}_2(t) &= \alpha_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{K_2}\right) - q_2 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_2 x_2(t) y(t)}{a_2 + x_2(t)}, \\ \dot{y}(t) &= \Delta - \left(\xi + \frac{c_1 x_1(t)}{a_1 + x_1(t)} + \frac{c_2 x_2(t)}{a_2 + x_2(t)}\right) y(t),\end{aligned}\tag{3.3}$$

onde

- α_i , $i = 1, 2$, são as taxas de nascimento das células normais e cancerígenas;
- K_i , $i = 1, 2$, são as respectivas capacidades de suporte;
- 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 em x_i ;
- a_i , $i = 1, 2$, determinam as velocidades com que x_i , na ausência de competição e predação, atinge a capacidade de suporte;
- Δ é a taxa de infusão do agente quimioterápico (AQ);
- ξ é taxa de eliminação do agente quimioterápico;
- c_i , $i = 1, 2$, são as taxas de combinação do agente quimioterápico com as células.

A quimioterapia é aplicada em doses. Para cada caso específico de câncer designa-se um protocolo para a quimioterapia [3]. A taxa de infusão do AQ (Δ) está relacionada com a aplicação da quimioterapia no paciente. Nesse trabalho, Pinho e colaboradores [18], consideram Δ constante, o que representa uma infusão contínua de quimioterapia.

Alguns trabalhos já simularam em seus modelos para câncer a quimioterapia em doses [16, 40–42] onde a taxa de infusão do AQ não é nula apenas no momento da aplicação.

4 *Aplicação de quimioterapia para o tratamento do câncer*

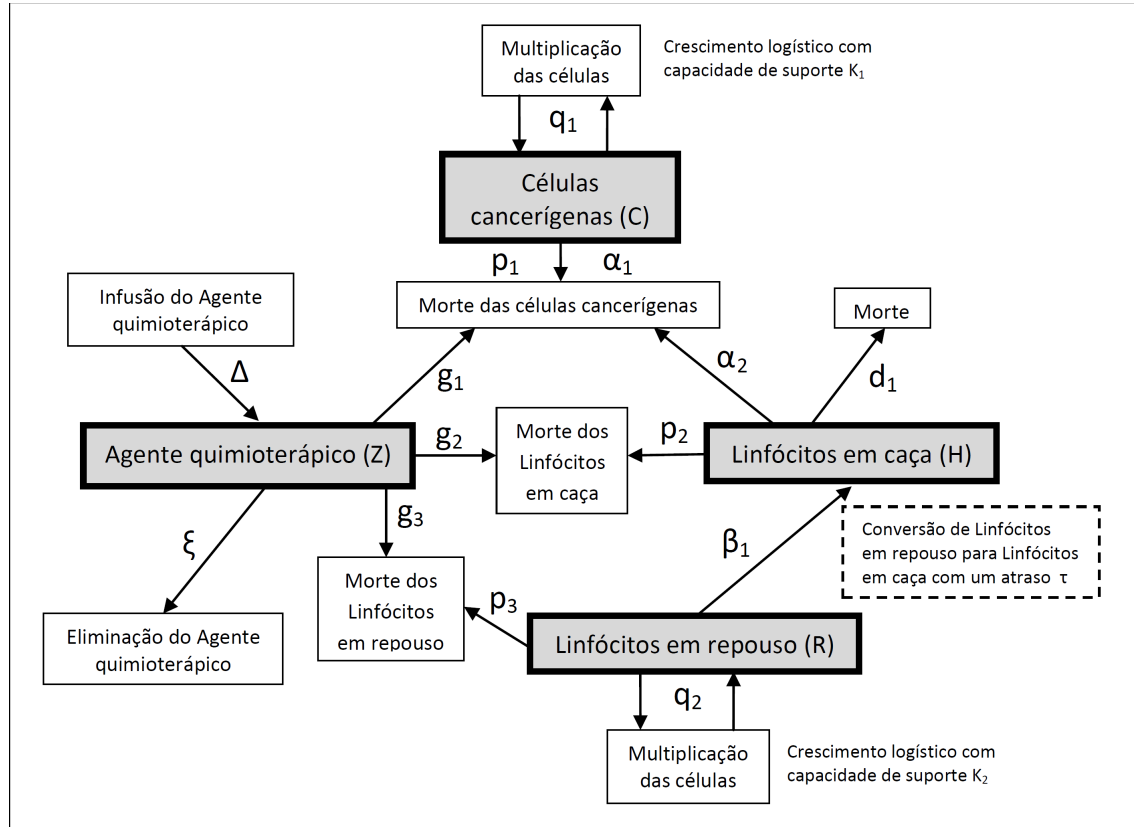
4.1 Modelo

Neste trabalho unimos as ideias de Sarkar (2008) [11] e Pinho (2002) [18] para criar um modelo mais completo que considera a interação do câncer com o sistema imunológico [11] e também a quimioterapia [18]. Outros modelos da literatura também consideram no modelo para câncer os linfócitos e a quimioterapia [7, 13, 43], porém esses modelos não consideram os linfócitos em duas formas (caça e repouso). Os linfócitos em repouso são fundamentais na ativação dos linfócitos em caça e como a quimioterapia atua como predador tanto no câncer como nos linfócitos é muito importante considerar num modelo pra câncer com quimioterapia os linfócitos em repouso.

O modelo com quimioterapia consiste em quatro equações diferenciais que simulam a interação entre tumores, linfócitos em caça (LC), linfócitos em repouso (LR) e o agente quimioterápico (AQ).

Na figura 4.1 descrevemos como ocorre, no nosso modelo, a taxa de variação do número de células cancerígenas, de linfócitos em caça, de linfócitos em repouso e a taxa de variação da quantidade de AQ. A taxa de variação do número de células cancerígenas é dada por um crescimento logístico, por um termo que representa a morte das células cancerígenas pelos linfócitos em caça e um termo que representa a morte das células cancerígenas pelo AQ. Termos que representantam o número de linfócitos em repouso que são convertidos em linfócitos em caça, a morte natural dos linfócitos em caça, a morte dos linfócitos em caça que encontram o câncer e a morte dos linfócitos em caça pelo agente quimioterápico

Figura 4.1: Diagrama esquemático representando a formulação do modelo 4.1.



Fonte: O autor.

representam a taxa de variação do número de linfócitos em caça. A taxa de variação do número de linfócitos em repouso é dada por termos que representam um crescimento logístico, a saída dos linfócitos do estado de repouso para o estado de caça e a morte dos linfócitos em caça pelo agente quimioterápico. A taxa de variação da quantidade de agente quimioterápico é dada por termos que representam uma infusão do AQ, uma eliminação do AQ pelo organismo e também uma eliminação do AQ dada pelas células cancerígenas e pelos linfócito em caça e pelos linfócitos em repouso.

Denominamos de C o número de células cancerígenas, H o número de LC, R

o número de LR e Z a quantidade de AQ. O modelo é descrito pelas seguintes equações

$$\begin{aligned}
\frac{dC(t)}{dt} &= q_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t) - \frac{p_1 C(t)}{a_1 + C(t)} Z(t), \\
\frac{dH(t)}{dt} &= \beta_1 H(t) R(t - \tau) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t) - \frac{p_2 H(t)}{a_2 + H(t)} Z(t), \\
\frac{dR(t)}{dt} &= q_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta_1 H(t) R(t - \tau) - \frac{p_3 R(t)}{a_3 + R(t)} Z(t), \\
\frac{dZ(t)}{dt} &= \Delta - \left(\xi + \frac{g_1 C(t)}{a_1 + C(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)} \right) Z(t),
\end{aligned} \tag{4.1}$$

onde $C(0) = C_0 > 0$, $H(0) = H_0 \geq 0$, $R(0) = R_0 > 0$, $Z(0) = Z_0 \geq 0$. O termo $-d_1 H(t)$ representa a morte natural dos LC, o termo $-\alpha_1 C(t) H(t)$ representa a perda de células tumorais devido ao encontro com os LC e $-\alpha_2 C(t) H(t)$ a perda dos LC devido ao encontro com as células do tumor. Há um atraso na conversão dos LR para os LC, que explica o termo $-\beta_1 H(t) R(t - \tau)$ na terceira equação. Este atraso na transformação induz um atraso no crescimento das LC, o que justifica o termo $\beta_1 H(t) R(t - \tau)$ na segunda equação. O último termo das três primeiras equações representam a eliminação das células pelo AQ.

O significado dos parâmetros do sistema de equações (4.1) estão nas tabelas 4.1 e 4.2. Na tabela 4.1 apresentamos os valores dos parâmetros que estão disponíveis na literatura. Os valores dos parâmetros referentes a quimioterapia (tabela 4.2) serão considerados de acordo com conclusões sobre o equilíbrio, estabilidade do sistema e análises numéricas.

4.1.1 Adimensionalização do modelo

Os parâmetros do modelo (4.1) foram obtidos por meio de experimentos com camundongos e por considerações matemáticas. Para deixar o modelo mais geral e estudar apenas o comportamento das soluções fazemos uma adimensionalização do modelo 4.1. Com isso, não precisamos preocupar-nos com a unidade de medida das células e do AQ.

Adimensionalizamos o sistema 4.1 definindo:

$$\bar{t} = \frac{t}{\text{dia}}, \quad \bar{C} = \frac{C}{K_T}, \quad \bar{H} = \frac{H}{K_T}, \quad \bar{R} = \frac{R}{K_T}, \quad \bar{Z} = \frac{Z}{\Delta_M \xi^{-1}}, \tag{4.2}$$

Tabela 4.1: Parâmetros com valores disponíveis na literatura.

Parâmetro	Significado	Valor	Ref.
q_1	Taxa de proliferação das células tumorais	$0,18 \text{ dia}^{-1}$	[33]
K_1	Capacidade de suporte das células tumorais	$5 \times 10^6 \text{ células}$	[33]
α_1	Taxa de decaimento das células tumorais causada pelos linfócitos em caça	$1,101 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ dias}^{-1}$	[34]
α_2	Taxa de decaimento dos linfócitos em caça causada pelas células tumorais	$3,422 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ dias}^{-1}$	[34]
d_1	Taxa de morte natural dos linfócitos em caça	$0,0412 \text{ dias}^{-1}$	[34]
q_2	Taxa de proliferação dos linfócitos em repouso	$0,0245 \text{ dias}^{-1}$	[11]
τ	atraso de tempo na conversão dos LR para os LC	$45,6 \text{ dias}$	[11]
K_2	Capacidade de suporte dos linfócitos em repouso	$1 \times 10^7 \text{ células}$	[11]
β_1	Taxa de conversão de linfócitos em repouso para linfócitos em caça	$6,2 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ dias}^{-1}$	[34]

Fonte: O autor.

onde

$$K_T = K_1 + K_2, \quad (4.3)$$

é a capacidade de suporte total e $\Delta_M = 1 \text{ mg } m^{-2} \text{ dia}^{-1}$.

Tabela 4.2: Parâmetros referentes a quimioterapia.

Parâmetro	Significado	Ref.
$p_i(1 = 1, 2, 3)$	coeficientes de predação do AQ nas células	[18]
$a_i(1 = 1, 2, 3)$	determinam a velocidade com que as células, na ausência de competição e predação, atingem a capacidade de suporte	
$g_i(1 = 1, 2, 3)$	taxa de combinação do AQ com as células	
Δ	taxa de infusão do AQ	
ξ	taxa de eliminação do AQ	

Fonte: O autor.

Substituindo (4.2) no sistema (4.1) obtemos:

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{C}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= \bar{q}_1 \bar{C}(\bar{t}) \left(1 - \frac{\bar{C}(\bar{t})}{\bar{K}_1}\right) - \bar{\alpha}_1 \bar{C}(\bar{t}) \bar{H}(\bar{t}) - \frac{\bar{p}_1 \bar{C}(\bar{t})}{\bar{a}_1 + \bar{C}(\bar{t})} \bar{Z}(\bar{t}), \\
\frac{d\bar{H}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= \bar{\beta}_1 \bar{H}(\bar{t}) \bar{R}(\bar{t} - \bar{\tau}) - \bar{d}_1 \bar{H}(\bar{t}) - \bar{\alpha}_2 \bar{C}(\bar{t}) \bar{H}(\bar{t}) - \frac{\bar{p}_2 \bar{H}(\bar{t})}{\bar{a}_2 + \bar{H}(\bar{t})} \bar{Z}(\bar{t}), \\
\frac{d\bar{R}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= \bar{q}_2 \bar{R}(\bar{t}) \left(1 - \frac{\bar{R}(\bar{t})}{\bar{K}_2}\right) - \bar{\beta}_1 \bar{H}(\bar{t}) \bar{R}(\bar{t} - \bar{\tau}) - \frac{\bar{p}_3 \bar{R}(\bar{t})}{\bar{a}_3 + \bar{R}(\bar{t})} \bar{Z}(\bar{t}), \\
\frac{d\bar{Z}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= (\bar{\Delta} - \bar{Z}(\bar{t})) \bar{\xi} - \left(\frac{\bar{g}_1 \bar{C}(\bar{t})}{\bar{a}_1 + \bar{C}(\bar{t})} + \frac{\bar{g}_2 \bar{H}(\bar{t})}{\bar{a}_2 + \bar{H}(\bar{t})} + \frac{\bar{g}_3 \bar{R}(\bar{t})}{\bar{a}_3 + \bar{R}(\bar{t})} \right) \bar{Z}(\bar{t}), \tag{4.4}
\end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned}
\bar{q}_1 &= q_1 \text{ dia}, \quad \bar{\alpha}_1 = \alpha_1 K_T \text{ dia}, \quad \bar{K}_1 = \frac{K_1}{K_T}, \quad \bar{p}_1 = \frac{p_1 \Delta_M \text{ dia}}{K_T \xi}, \\
\bar{a}_1 &= \frac{a_1}{K_T}, \quad \bar{\beta}_1 = \beta_1 K_T \text{ dia}, \quad \bar{d}_1 = d_1 \text{ dia}, \quad \bar{\alpha}_2 = \alpha_2 K_T \text{ dia}, \\
\bar{g}_1 &= g_1 \text{ dia}, \quad \bar{g}_2 = g_2 \text{ dia}, \quad \bar{g}_3 = g_3 \text{ dia}, \quad \bar{p}_2 = \frac{p_2 \Delta_M \text{ dia}}{K_T \xi}, \\
\bar{a}_2 &= \frac{a_2}{K_T}, \quad \bar{K}_2 = \frac{K_2}{K_T}, \quad \bar{p}_3 = \frac{p_3 \Delta_M \text{ dia}}{K_T \xi}, \quad \bar{a}_3 = \frac{a_3}{K_T}, \\
\bar{\Delta} &= \frac{\Delta}{\Delta_M}, \quad \bar{q}_2 = q_2 \text{ dia}, \quad \bar{\xi} = \xi \text{ dia}. \tag{4.5}
\end{aligned}$$

Renomeando as variáveis $\bar{t}$, $\bar{C}$, $\bar{H}$, $\bar{R}$, $\bar{Z}$ como t , C , H , R , Z , respectivamente, e também renomeando os parâmetros $\bar{q}_1$, $\bar{K}_1$, $\bar{\alpha}_1$, $\bar{p}_1$, $\bar{g}_1$, $\bar{a}_1$, $\bar{\beta}_1$, $\bar{d}_1$, $\bar{\alpha}_2$, $\bar{p}_2$, $\bar{g}_2$, $\bar{a}_2$, $\bar{q}_2$, $\bar{K}_2$, $\bar{p}_3$, $\bar{g}_3$, $\bar{a}_3$, $\bar{\Delta}$, $\bar{\xi}$ como q_1 , K_1 , α_1 , p_1 , g_1 , a_1 , β_1 , d_1 , α_2 , p_2 , g_2 , a_2 , q_2 , K_2 , p_3 , g_3 , a_3 , Δ , ξ respectivamente. Desta forma, nenhuma das novas variáveis e nenhum dos novos parâmetros têm dimensão. Deste ponto em diante vamos trabalhar com o modelo adimensionalizado.

$$\begin{aligned}
\frac{dC(t)}{dt} &= q_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t) - \frac{p_1 C(t)}{a_1 + C(t)} Z(t), \\
\frac{dH(t)}{dt} &= \beta_1 H(t) R(t - \tau) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t) - \frac{p_2 H(t)}{a_2 + H(t)} Z(t), \\
\frac{dR(t)}{dt} &= q_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta_1 H(t) R(t - \tau) - \frac{p_3 R(t)}{a_3 + R(t)} Z(t), \\
\frac{dZ(t)}{dt} &= (\Delta - Z(t)) \xi - \left(\frac{g_1 C(t)}{a_1 + C(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)} \right) Z(t). \tag{4.6}
\end{aligned}$$

Usando as relações (4.5) obtemos os valores para os parâmetros adimensio-

nalizados que estão mostrados na tabela 4.3. Para um primeiro estudo, consideramos que a predação da quimioterapia no câncer e nos linfócitos tem a mesma intensidade [7]. Os parâmetros Δ (taxa de infusão do AQ) e p_i (coeficiente de predação do AQ) dependem da quantidade e do tipo de quimioterapia que é aplicada ao paciente, estudamos o comportamento do modelo para uma determinada faixa desses parâmetros (Δ de 0 até 10^4 e p_i de 10^{-8} até 1). O parâmetro g_i (taxa de combinação do AQ com as células) é proporcional à p_i [18].

Tabela 4.3: Valores dos parâmetros adimensionalizados.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
q_1	0,18	K_1	$1/3$
α_1	1,6515	α_2	$5,133 \times 10^{-3}$
d_1	$4,12 \times 10^{-2}$	q_2	$2,45 \times 10^{-2}$
τ	45,6	K_2	$2/3$
β_1	$9,3 \times 10^{-2}$	a_i	10^{-4}
ξ	0,2	p_i	10^{-3}
Δ	0 - 10^4	g_i	10^{-1}

Fonte: O autor.

4.2 Resultados analíticos

Apresentaremos alguns resultados analíticos sobre alguns possíveis equilíbrios e algumas estabilidades para estes equilíbrios para o caso sem atraso. Utilizando os valores da tabela 4.3, podemos estudar estes equilíbrios e estabilidades.

4.2.1 Pontos de Equilíbrios

Denotamos o equilíbrio por variações em E . Alguns desses equilíbrios não são fisiologicamente interessantes, pois podem representar a morte do indivíduo, mas listamos eles por motivos interpretativos e matemáticos. Baseando-se em (4.6), o equilíbrio $E_0(0,0,0,\Delta)$ existe. Os equilíbrios $E_1(0,0,\tilde{R},\tilde{Z})$, $E_2(C^\#,0,0,Z^\#)$ e $E_3(0,H^*,R^*,Z^*)$ podem existir se algumas condições forem satisfeitas. O equilíbrio genérico é denotado por $E(\bar{C},\bar{H},\bar{R},\bar{Z})$.

Equilíbrio $E_0(0,0,0,\Delta)$

O equilíbrio $E_0(0,0,0,\Delta)$ representa uma situação onde há supressão de todas as células do sítio, ou seja, os números de células cancerígenas, linfócitos em caça e linfócitos em repouso são zero. Demonstraremos na seção 4.2.2 que E_0 é localmente assintoticamente estável quando $\Delta > \frac{a_1 q_1}{p_1}$ e $\Delta > \frac{a_3 q_2}{p_3}$.

Equilíbrio $E_1(0,0,\tilde{R},\tilde{Z})$

O equilíbrio $E_1(0,0,\tilde{R},\tilde{Z})$ representa a situação onde há eliminação todas as células cancerígenas, todos os linfócitos em caça, tem-se uma quantidade $\tilde{R}$ de linfócitos em repouso e $\tilde{Z}$ de agente quimioterápico no sítio. O equilíbrio E_1 existe e é provado pelo sistema algébrico

$$\begin{aligned} q_2 \left(1 - \frac{\tilde{R}}{K_2}\right) - \frac{p_3 \tilde{Z}}{a_3 + \tilde{R}} &= 0, \\ \Delta \xi - \left(\xi + \frac{g_3 \tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}}\right) \tilde{Z} &= 0. \end{aligned} \quad (4.7)$$

O sistema (4.7) tem soluções dadas pela equação quadrática

$$\tilde{R}^2 + \frac{\xi a_3 - K_2(\xi + g_3)}{\xi + g_3} \tilde{R} + \frac{K_2 \xi (p_3 \Delta q_2^{-1} - a_3)}{\xi + g_3} = 0, \quad (4.8)$$

se

$$p_3 \Delta < a_3 q_2, \quad (4.9)$$

então a equação (4.8) tem uma única solução positiva. São condições necessárias e suficientes para que (4.8) tenha duas soluções positivas

$$\xi a_3 < K_2(\xi + g_3), \quad (4.10)$$

$$\xi a_3 < \frac{p_3 \xi \Delta}{q_2} < \frac{[\xi a_3 + K_2(\xi + g_3)]^2}{4K_2(\xi + g_3)}. \quad (4.11)$$

Baseando-se nas condições (4.9), (4.10) e (4.11) concluímos que o equilíbrio E_1 existe e é único se (4.9) é satisfeita e que existem dois equilíbrios distintos de E_1 se (4.10) e (4.11) são satisfeitas.

Equilíbrio $E_2(C^\#, 0, 0, Z^\#)$

O equilíbrio $E_2(C^\#, 0, 0, Z^\#)$ representa a situação onde há eliminação de todos os linfócitos em repouso, todos os linfócitos em caça, tem-se uma quantidade $C^\#$ de células cancerígenas e $Z^\#$ de agente quimioterápico no sítio. Analogamente ao E_1 , o equilíbrio $E_2(C^\#, 0, 0, Z^\#)$ existe e é provado pelo sistema algébrico

$$\begin{aligned} q_1 \left(1 - \frac{C^\#}{K_1} \right) - \frac{p_1 Z^\#}{a_1 + C^\#} &= 0, \\ \Delta \xi - \left(\xi + \frac{g_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \right) Z^\# &= 0. \end{aligned} \quad (4.12)$$

Com uma análise similar a feita com E_1 , concluímos que o sistema (4.12) tem uma única solução positiva se

$$p_1 \Delta < a_1 q_1, \quad (4.13)$$

e exatamente duas soluções positivas se

$$\xi a_1 < K_1(\xi + g_1), \quad (4.14)$$

$$\xi a_1 < \frac{p_1 \xi \Delta}{q_1} < \frac{[\xi a_1 + K_1(\xi + g_1)]^2}{4K_1(\xi + g_1)}. \quad (4.15)$$

Baseando-se nas condições (4.13), (4.14) e (4.15) concluímos que o equilíbrio E_2 existe e é único se (4.13) é satisfeita e que existe dois equilíbrios distintos de E_2 se (4.14) e (4.15) são satisfeitas.

Equilíbrio $E_3(0, H^*, R^*, Z^*)$

O equilíbrio $E_3(0, H^*, R^*, Z^*)$ representa a situação onde há supressão das células cancerígenas e tem-se uma quantidade H^* de linfócitos em caça, R^* de linfócitos em repouso e Z de agente quimioterápico no sítio. Este equilíbrio é o mais interessante, pois representa a eliminação do câncer sem acabar com todos os linfócitos do corpo, e nele que concentraremos a maioria das simulações e analisaremos as condições para obtê-lo. O

equilíbrio E_3 existe e pode ser provado pelo sistema algébrico

$$\begin{aligned}\beta_1 H^* R^* - d_1 H^* - \frac{p_2 H^*}{a_2 + H^*} Z^* &= 0, \\ q_2 \left(1 - \frac{R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* R^* - \frac{p_3 R^*}{a_3 + R^*} Z^* &= 0, \\ \Delta \xi - \left(\xi + \frac{g_2 H^*}{a_2 + H^*} + \frac{g_3 R^*}{a_3 + R^*}\right) Z^* &= 0.\end{aligned}\tag{4.16}$$

Para fazer uma análise do sistema (4.16), que é mais complexo do que os sistemas anteriores, fazemos uma aproximação de

$$\frac{H^*}{a_2 + H^*} \approx 1\tag{4.17}$$

e

$$\frac{R^*}{a_3 + R^*} \approx 1.\tag{4.18}$$

O equilíbrio E_3 representa a situação onde há supressão do câncer e a quantidade de linfócitos não é muito afetada mantendo-se com valores maiores que zero. Considerando que a quantidade de linfócitos mantém-se sempre com valores na mesma ordem da capacidade de suporte K_2 e que os valores de a_2 e a_3 são da ordem de 10^{-4} (tabela 4.3) podemos usar as aproximações (4.18) e (4.17) para simplificar o sistema (4.16), que se torna

$$\begin{aligned}\beta_1 H^* R^* - d_1 H^* - p_2 Z^* &= 0, \\ q_2 \left(1 - \frac{R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* R^* - p_3 Z^* &= 0, \\ \Delta \xi - (\xi + g_2 + g_3) Z^* &= 0.\end{aligned}\tag{4.19}$$

Do sistema (4.19) tiramos que

$$Z^* = \frac{\Delta \xi}{\xi + g_2 + g_3}.\tag{4.20}$$

Substituindo (4.20) nas duas primeiras equações do sistema (4.19) obtemos

$$\begin{aligned}\beta_1 H^* R^* - d_1 H^* - \frac{p_2 \Delta \xi}{\xi + g_2 + g_3} &= 0, \\ q_2 \left(1 - \frac{R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* R^* - \frac{p_3 \Delta \xi}{\xi + g_2 + g_3} &= 0.\end{aligned}\tag{4.21}$$

Do sistema (4.21) obtemos a equação

$$R^{*2} + R^* \left(\frac{K_2 \Delta \xi (p_2 + p_3)}{q_2(\xi + g_2 + g_3)} - K_2 - \frac{d_1}{\beta_1} \right) + \frac{K_2 d_1}{\beta_1} \left(1 - \frac{p_3 \Delta \xi}{(\xi + g_2 + g_3)} \right) = 0, \quad (4.22)$$

que tem uma solução positiva se

$$p_3 \Delta \xi > (\xi + g_2 + g_3), \quad (4.23)$$

e exatamente duas soluções positivas se

$$(\xi + g_2 + g_3) > p_3 \Delta \xi, \quad (4.24)$$

$$\left(\frac{K_2 \Delta \xi (p_2 + p_3)}{q_2(\xi + g_2 + g_3)} - K_2 - \frac{d_1}{\beta_1} \right)^2 > \frac{4K_2 d_1}{\beta_1} \left(1 - \frac{p_3 \Delta \xi}{(\xi + g_2 + g_3)} \right), \quad (4.25)$$

$$K_2 + \frac{d_1}{\beta_1} > \frac{K_2 \Delta \xi (p_2 + p_3)}{q_2(\xi + g_2 + g_3)}. \quad (4.26)$$

Baseando-se nas condições (4.23), (4.24), (4.25) e (4.26) concluimos que o equilíbrio E_3 existe e é único se (4.23) é satisfeita e que existe dois equilíbrios distintos de E_3 se (4.24), (4.25) e (4.26) são satisfeitas.

4.2.2 Estabilidade local

Verificamos que os equilíbrios E_0 , E_1 , E_2 e E_3 para o nosso modelo dado pelo sistema de equações (4.6) podem existir se algumas condições entre seus parâmetros forem satisfeitas. Agora, analisamos para quais condições os equilíbrios E_0 , E_1 e E_2 são estáveis. Consideramos neste trabalho apenas o caso sem atraso ($\tau = 0$) e verificaremos apenas por simulações numéricas algumas situações em que o equilíbrio E_3 é estável.

A matriz Jacobiana para o equilíbrio genérico $E(\bar{C}, \bar{H}, \bar{R}, \bar{Z})$ é dada por

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & -\alpha_1 \bar{C} & 0 & -\frac{p_1 \bar{C}}{a_1 + \bar{C}} \\ -\alpha_2 \bar{H} & J_{22} & \beta_1 \bar{H} & -\frac{p_2 \bar{H}}{a_2 + \bar{H}} \\ 0 & -\beta_1 \bar{R} & J_{33} & -\frac{p_3 \bar{R}}{a_3 + \bar{R}} \\ -\frac{a_1 g_1 \bar{Z}}{(a_1 + \bar{C})^2} & -\frac{a_2 g_2 \bar{Z}}{(a_2 + \bar{H})^2} & -\frac{a_3 g_3 \bar{Z}}{(a_3 + \bar{R})^2} & J_{44} \end{bmatrix},$$

onde

$$\begin{aligned}
J_{11} &= q_1 \left(1 - \frac{2\bar{C}}{K_1} \right) - \alpha_1 \bar{H} - \frac{a_1 p_1 \bar{Z}}{(a_1 + \bar{C})^2}, \\
J_{22} &= \beta_1 \bar{R} - d_1 - \alpha_2 \bar{C} - \frac{a_2 p_2 \bar{Z}}{(a_2 + \bar{H})^2}, \\
J_{33} &= q_2 \left(1 - \frac{2\bar{R}}{K_2} \right) - \beta_1 \bar{H} - \frac{a_3 p_3 \bar{Z}}{(a_3 + \bar{R})^2}, \\
J_{44} &= -\xi - \frac{g_1 \bar{C}}{a_1 + \bar{C}} - \frac{g_2 \bar{H}}{a_2 + \bar{H}} - \frac{g_3 \bar{R}}{a_3 + \bar{R}}.
\end{aligned}$$

Análise da estabilidade de $E_0(0,0,0,\Delta)$

A matriz Jacobiana para $E_0(0,0,0,\Delta)$ é

$$J_0 = \begin{bmatrix} q_1 - \frac{p_1 \Delta}{a_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 - \frac{p_2 \Delta}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_2 - \frac{p_3 \Delta}{a_3} & 0 \\ -\frac{g_1 \Delta}{a_1} & -\frac{g_2 \Delta}{a_2} & -\frac{g_3 \Delta}{a_3} & -\xi \end{bmatrix},$$

que tem auto-valores

$$\lambda_1^{(0)} = q_1 - \frac{p_1 \Delta}{a_1}, \quad (4.27)$$

$$\lambda_2^{(0)} = -d_1 - \frac{p_2 \Delta}{a_2}, \quad (4.28)$$

$$\lambda_3^{(0)} = q_2 - \frac{p_3 \Delta}{a_3}, \quad (4.29)$$

$$\lambda_4^{(0)} = -\xi. \quad (4.30)$$

Se $\Delta > \frac{a_1 q_1}{p_1}$ e $\Delta > \frac{a_3 q_2}{p_3}$ então E_0 é localmente assintoticamente estável. Isso implica que se a taxa de infusão de quimioterapia Δ for maior que um certo E_3 valor a quimioterapia poderá matar todas as células do sítio.

Análise da estabilidade de $E_1(0,0,\tilde{R},\tilde{Z})$

A matriz Jacobiana para $E_1(0,0,\tilde{R},\tilde{Z})$ é

$$J_1 = \begin{bmatrix} q_1 - \frac{p_1\tilde{Z}}{a_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_1\tilde{R} - d_1 - \frac{p_2\tilde{Z}}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_1\tilde{R} & q_2 \left(1 - \frac{2\tilde{R}}{K_2}\right) - \frac{p_3\tilde{Z}}{a_3} & -\frac{p_3\tilde{R}}{a_3+\tilde{R}} \\ -\frac{g_1\tilde{Z}}{a_1} & -\frac{g_2\tilde{Z}}{a_2} & -\frac{a_3g_3\tilde{Z}}{(a_3+\tilde{R})^2} & -\xi - \frac{g_3\tilde{R}}{a_3+\tilde{R}} \end{bmatrix},$$

que tem auto-valores

$$\lambda_1^{(1)} = q_1 - \frac{p_1\tilde{Z}}{a_1}, \quad (4.31)$$

$$\lambda_2^{(1)} = \beta_1\tilde{R} - d_1 - \frac{p_2\tilde{Z}}{a_2}, \quad (4.32)$$

$$(\lambda_i^{(1)})^2 - \text{Tr}(B) \lambda_i^{(1)} + \text{Det}(B) = 0 \quad (i = 3, 4), \quad (4.33)$$

onde

$$B = \begin{bmatrix} q_2 \left(1 - \frac{2\tilde{R}}{K_2}\right) - \frac{p_3\tilde{Z}}{a_3} & -\frac{p_3\tilde{R}}{a_3+\tilde{R}} \\ -\frac{a_3g_3\tilde{Z}}{(a_3+\tilde{R})^2} & -\xi - \frac{g_3\tilde{R}}{a_3+\tilde{R}} \end{bmatrix}.$$

Se $\text{Tr}(B) < 0$ and $\text{Det}(B) > 0$, então os auto-valores de B ($\lambda_i^{(1)}$) têm parte real negativa. Se $\tilde{R} > \frac{K_2}{2}$ isto é satisfeito.

Análise da estabilidade de $E_2(C^\#, 0, 0, Z^\#)$

A matriz Jacobiana para $E_2(C^\#, 0, 0, Z^\#)$ é

$$J_2 = \begin{bmatrix} q_1 \left(1 - \frac{2C^\#}{K_1}\right) - \frac{a_1 p_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\alpha_1 C^\# 0 & 0 & -\frac{p_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \\ 0 & -d_1 - \alpha_2 C^\# - \frac{p_2 Z^\#}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_2 - \frac{p_3 Z^\#}{a_3} & 0 \\ -\frac{a_1 g_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\frac{g_2 Z^\#}{a_2} & -\frac{g_3 Z^\#}{a_3} & -\xi - \frac{g_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \end{bmatrix}.$$

que tem auto-valores

$$\lambda_2^{(2)} = -d_1 - \alpha_2 C^\# - \frac{p_2 Z^\#}{a_2}, \quad (4.34)$$

$$\lambda_3^{(2)} = q_2 - \frac{p_3 Z^\#}{a_3}, \quad (4.35)$$

$$(\lambda_i^{(2)})^2 - \text{Tr}(A) \lambda_i^{(2)} + \text{Det}(A) = 0 \quad (i = 1, 4), \quad (4.36)$$

onde

$$A = \begin{bmatrix} q_1 \left(1 - \frac{2C^\#}{K_1}\right) - \frac{a_1 p_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\frac{p_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \\ -\frac{a_1 g_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\xi - \frac{g_1 C^\#}{a_3 + C^\#} \end{bmatrix}.$$

Se o $\text{Tr}(A) < 0$ e $\text{Det}(A) > 0$, então os auto-valores de A ($\lambda_i^{(2)}$) têm parte real negativa. Se $C^\# > \frac{K_1}{2}$ isto é satisfeito.

4.3 Soluções numéricas

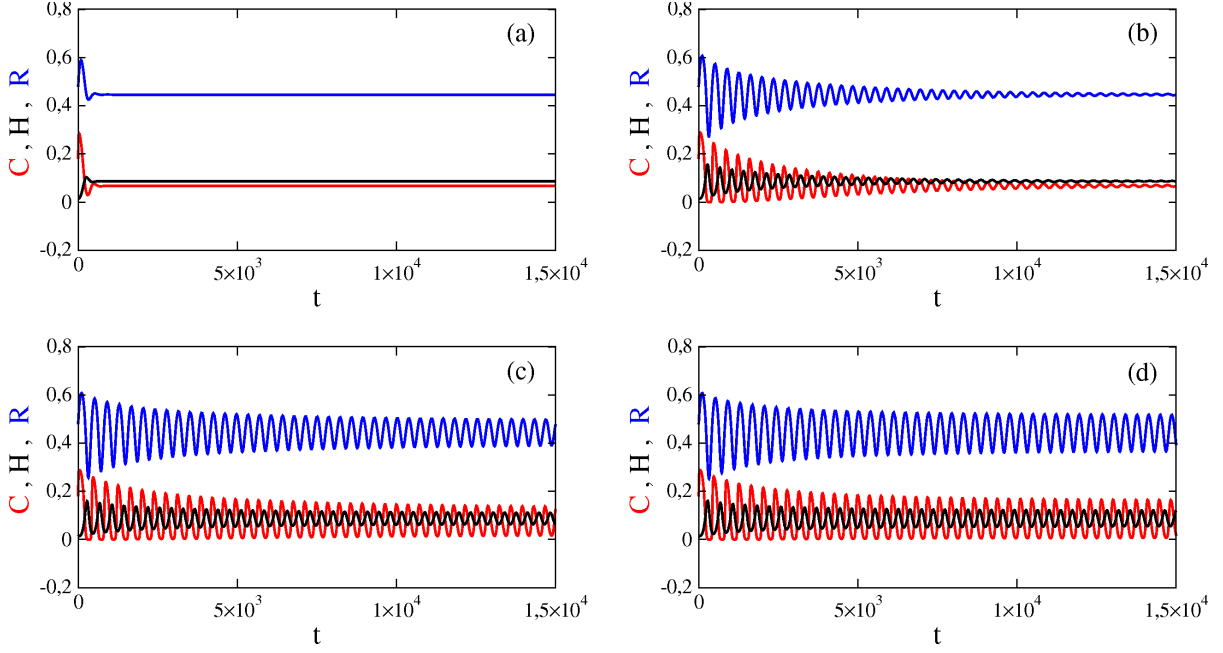
Fazemos um estudo numérico do modelo (4.6) para verificar o comportamento das soluções e analisar a quimioterapia necessária para suprimir o câncer sem acabar com os linfócitos. Utilizamos para integrar nossas equações diferenciais com retardo o MATLAB e rotinas em FORTRAN (Apêndice A). Consideramos três formas de quimioterapia: constante, em doses com as mesmas quantidades e em doses alternadas com duas quantidades diferentes. Utilizamos as condições iniciais adimensionalizadas: $C_0 = 0,18$, $H_0 = 0,0136$, $R_0 = 0.4786$ e $Z_0 = 0$ [11].

Uma célula de câncer no modelo (4.1) equivale a $6,6 \times 10^{-8}$ no modelo adimensionalizado. Consideramos como supressão do câncer, o caso onde haja menos do que uma célula no modelo (4.1), o que equivale à $6,6 \times 10^{-8}$ no modelo adimensionalizado (4.6).

4.3.1 Quimioterapia Constante

Analisamos primeiro o caso onde consideramos a taxa de infusão de quimioterapia (Δ) como sendo uma constante. Apesar de não ser muito condizente com a realidade

Figura 4.2: Evolução temporal das células do sistema (4.6) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$, (c) $\tau = 45,6$ e (d) $\tau = 46$. Para $\Delta = 0,001$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.



Fonte: O autor.

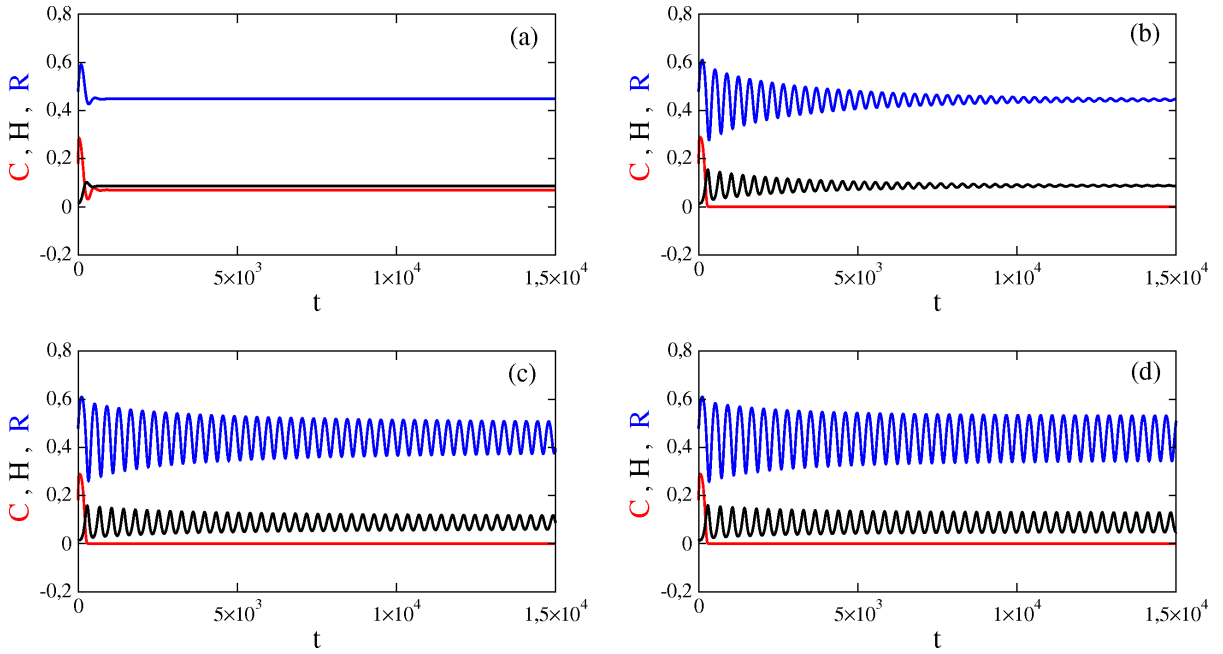
de como é o tratamento quimioterápico, com esta análise, podemos estudar quais são os comportamentos apresentados para uma faixa de valores de Δ e p_1 .

Para uma quantidade pequena de quimioterapia a quantidade de células cancerígenas, de linfócitos em caça e de linfócitos em repouso não é afetada significativamente. Na figura 4.2 temos a evolução temporal das células do sistema (4.6) para quatro valores diferentes de atraso τ , as soluções são muito próximas ao modelo sem quimioterapia (3.1) (figura 3.2).

A medida que se aumenta a taxa de infusão do AQ (Δ), a quimioterapia causa um maior dano nas células, matando uma grande quantidade de células. Para $\Delta = 0,025$ (figura 4.3) a quimioterapia elimina todas as células cancerígenas sem causar um considerável dano aos linfócitos. Esta situação representa o equilíbrio E_3 , que é o mais interessante clinicamente, pois a quimioterapia elimina o câncer sem destruir o sistema imunológico. Para todos os valores de τ da figura 4.3 há a supressão do cancer. Verificamos

que a quantidade de linfócitos apresenta o mesmo comportamento com relação ao atraso τ . Para $\tau = 0$ (figura 4.3(a)) e $\tau = 44$ (figura 4.3(b)) as soluções convergem para um ponto de equilíbrio e para $\tau = 45,6$ (figura 4.3(c)) e $\tau = 46$ (figura 4.3(d)) as soluções oscilam em torno desse equilíbrio.

Figura 4.3: Evolução temporal das células do sistema (4.6) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$, (c) $\tau = 45,6$ e (d) $\tau = 46$. Para $\Delta = 0,025$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.

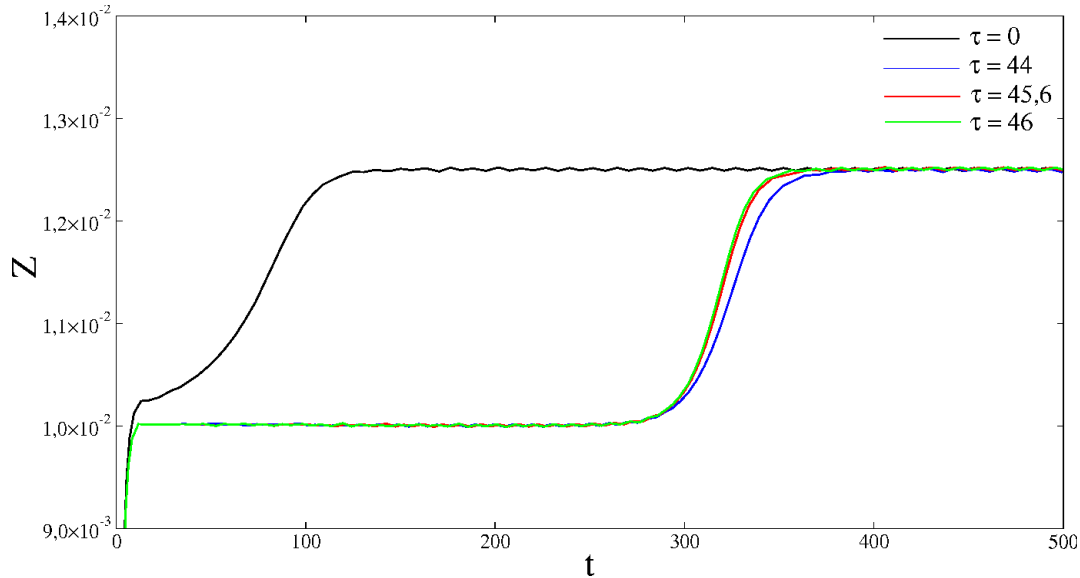


Fonte: O autor.

Na figura 4.4 mostramos a evolução temporal da quantidade de AQ do sistema (4.6) para $\Delta = 0,025$. Neste caso temos o equilíbrio E_3 onde a quantidade de AQ tende ao valor dado na equação (4.20) ($Z^* = 1,25 \times 10^{-2}$). Comparando os resultados da simulação com o obtido com a aproximação (4.18), confirmamos que esta aproximação é plausível. A quantidade de agente quimioterápico que inicialmente é nula cresce rapidamente, quando $t = 15$ o valor de Z é maior que 1×10^{-2} para $\tau = 0$, $\tau = 44$, $\tau = 45,6$ e $\tau = 46$. Para $\tau = 0$ a quimioterapia chega ao valor máximo em aproximadamente $t = 150$ e para $\tau = 44$, $\tau = 45,6$ e $\tau = 46$, Z satura em aproximadamente $t = 360$, esses valores correspondem ao tempo que demora para a supressão do câncer ocorrer.

Figura 4.4: Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico do sistema (4.6). Para $\Delta = 0,025$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.

11

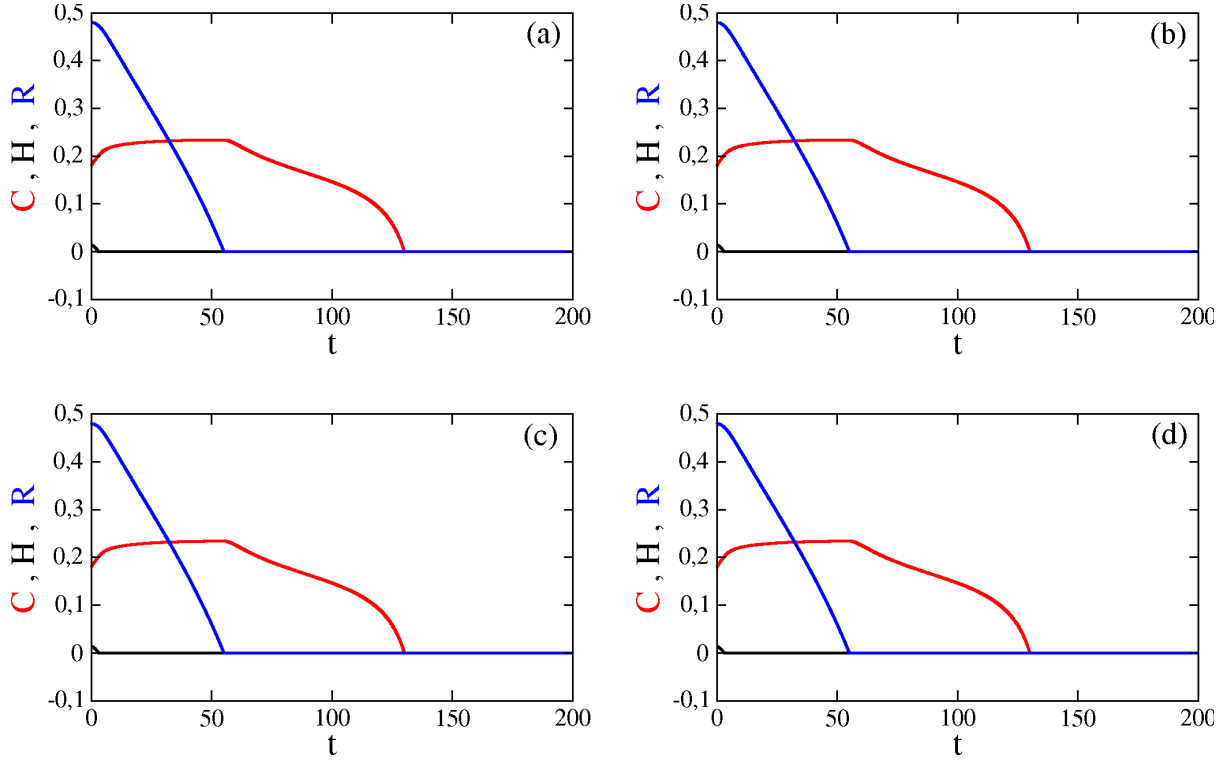


Fonte: O autor.

Quando Δ é maior que um determinado valor, a quimioterapia pode matar todas as células. Para $\Delta = 25$ (figura 4.5) temos o equilíbrio E_0 , onde as todas células cancerígenas e os todos os linfócitos são eliminados. Para $\tau = 0$ (figura 4.5(a)), $\tau = 44$ (figura 4.5(b)), $\tau = 45,6$ (figura 4.5(c)) e $\tau = 46$ (figura 4.5(d)) a dinâmica do modelo apresenta praticamente o mesmo comportamento. Quando $t = 3$ ocorre a supressão dos linfócitos em caça, em $t = 55$ ocorre a supressão dos linfócitos em repouso e a supressão das células cancerígenas ocorre somente em $t = 130$.

Na figura 4.6 mostramos a evolução temporal da quantidade de AQ do sistema (4.6) para $\Delta = 25$. Neste caso temos o equilíbrio E_0 onde a quantidade de AQ tende a Δ . Para $\tau = 0$, $\tau = 44$, $\tau = 45,6$ e $\tau = 46$, Z apresenta praticamente o mesmo comportamento. A quantidade de agente quimioterápico que inicialmente é nula cresce rapidamente, de $t = 15$ a $t = 55$ o valor de Z permanece igual a aproximadamente 12,5. Em $t = 55$ ocorre a supressão dos linfócitos em repouso (figura 4.5), então o valor de Z volta a crescer, de $t = 70$ a $t = 130$ o valor de Z é a aproximadamente 16,66. A supressão das células cancerígenas ocorre em $t = 130$ onde Z cresce novamente até aproximadamente $t = 130$ e satura em $Z = \Delta = 25$.

Figura 4.5: Evolução temporal das células do sistema (4.6) para (a) $\tau = 0$, (b) $\tau = 44$, (c) $\tau = 45,6$ e (d) $\tau = 46$. Para $\Delta = 25$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.

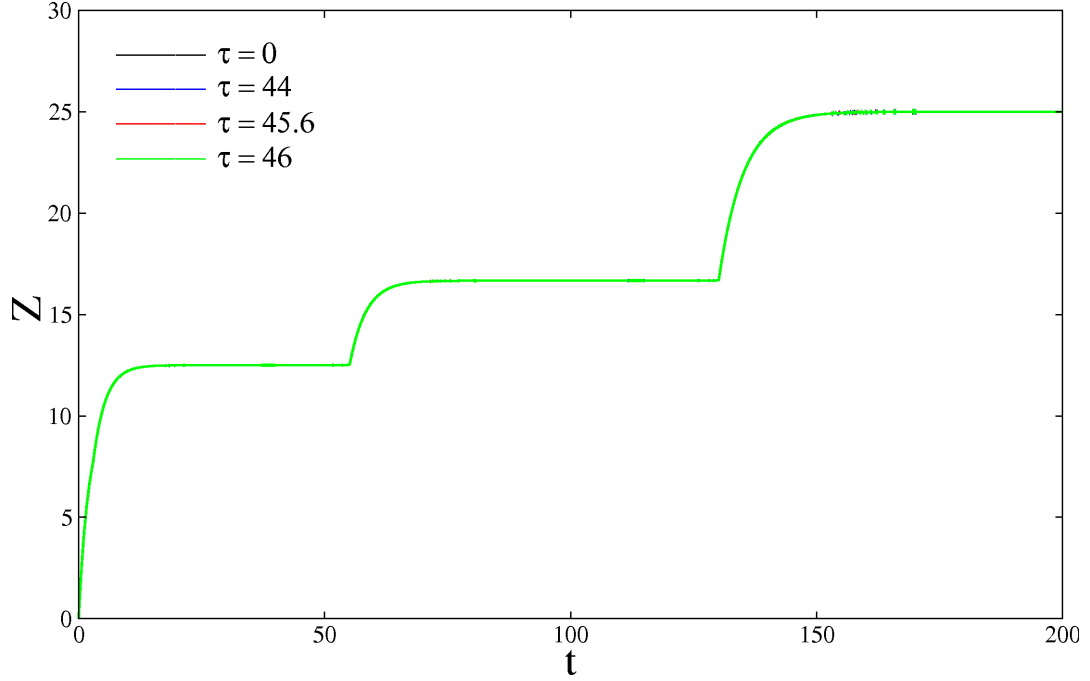


Fonte: O autor.

Verificamos que a supressão do câncer depende de Δ . Logo, podemos encontrar um valor mínimo para Δ que suprime o câncer. Usando os valores da tabela 4.3, $\tau = 45,6$ e $p_1 = 10^{-3}$, verificamos que esse valor é Δ aproximadamente igual a $2,2 \times 10^{-2}$. Para valores menores que esse valor mínimo, a quimioterapia não é suficiente para suprimir o câncer. Na figura 4.7 mostramos a evolução temporal do sistema (4.6), para $\Delta = 2 \times 10^{-2}$ não há supressão do câncer (figura 4.7(a)) aumentando o valor de Δ para $2,2 \times 10^{-2}$ observamos que o câncer é eliminado em aproximadamente $t = 636,6$ (figura 4.7(b)).

A supressão ou não do câncer depende do coeficiente de predação do AQ (p_1) e da taxa de infusão do AQ (Δ). A figura 4.8 mostra essa dependência, onde podemos verificar a existência de três regiões. Na região branca, não há supressão do câncer, os valores de p_1 e Δ não são suficientes para que ocorra a eliminação de todas as células

Figura 4.6: Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico do sistema (4.6). Para $\Delta = 25$, $p_1 = 10^{-3}$ os demais parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.

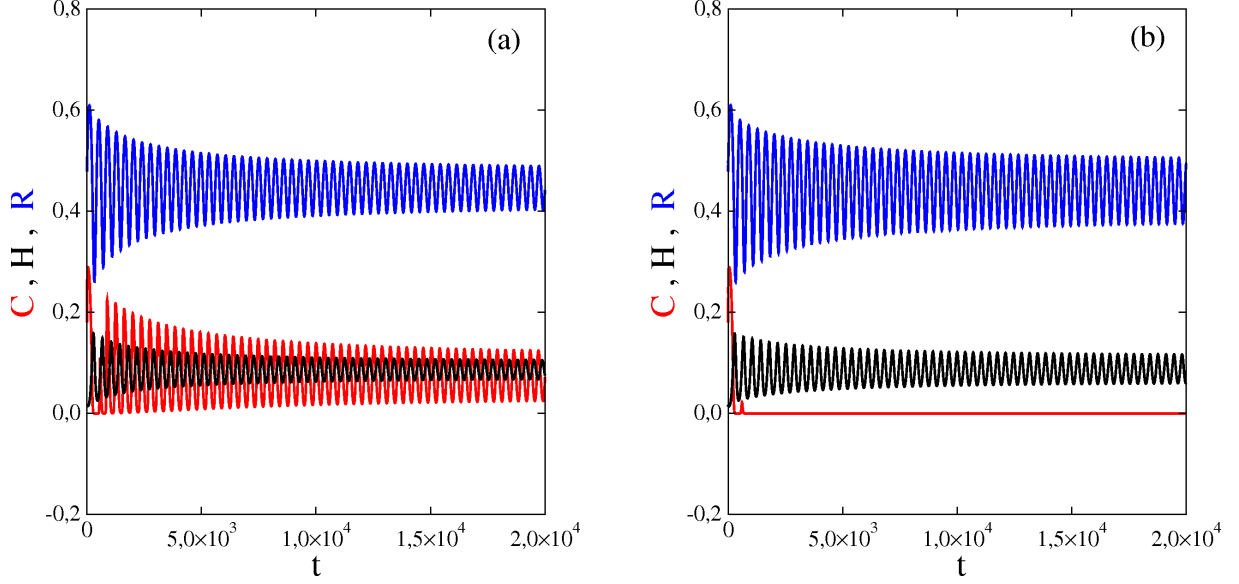


Fonte: O autor.

cancerígenas. Na região cinza temos a situação em que a quimioterapia elimina todos os linfócitos, o que não é interessante clinicamente. Focaremos nossos estudos na região preta, onde há supressão do câncer sem eliminação de todos os linfócitos. Para analisar o comportamento do nosso modelo em função de Δ , fixaremos o valor de $p_1 = 10^{-3}$.

Além de eliminar o câncer, deseja-se que isso ocorra em um menor tempo possível. Vimos que temos um valor mínimo para a taxa de infusão de AQ (Δ) em que o câncer é suprimido. Analisamos o quanto Δ , acima deste mínimo, pode diminuir o tempo de supressão. Quando Δ é igual a $2,2 \times 10^{-2}$ a supressão ocorre em $t = 636,6$. O tempo de supressão do câncer (T) diminui até $\Delta = 0,07$, onde T assume um valor mínimo $T_{min} = 338$ (figura 4.9). Para valores de Δ superiores a $0,07$ até $0,266$ o aumento de Δ causa em T um acréscimo. Esse aumento no tempo de supressão do câncer com uma maior taxa de infusão de AQ pode ser efeito da grande destruição dos linfócitos, que é causada para grandes valores de Δ . Os linfócitos agem como predadores do câncer e uma diminuição no seu número implica em uma menor mortalidade das células cancerígenas

Figura 4.7: Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $\tau = 45,6$ e $p_1 = 10^{-3}$. (a) $\Delta = 2 \times 10^{-2}$, (b) $\Delta = 2,2 \times 10^{-2}$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.



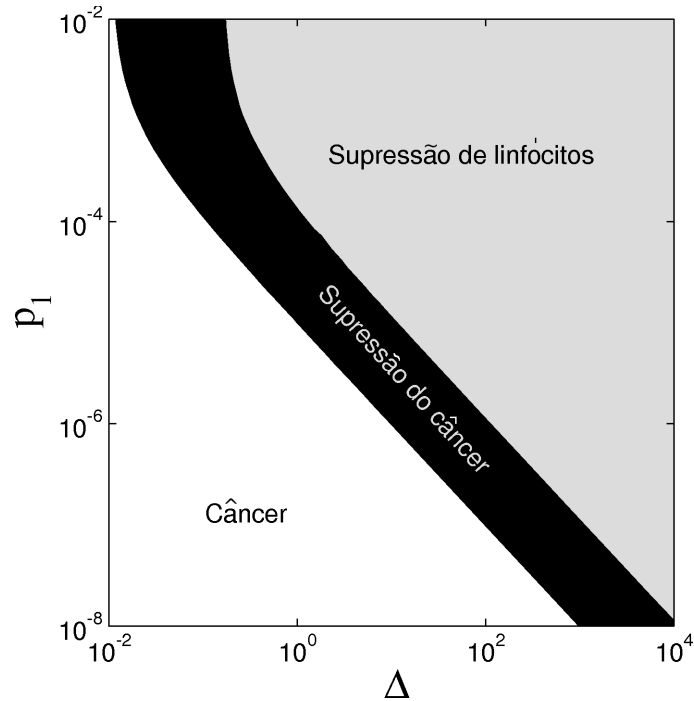
Fonte: O autor.

pelo sistema imunológico. Quando Δ é aproximadamente 0,266 há uma supressão dos linfócitos, deixando a quimioterapia como o único predador do câncer, o que faz o tempo de supressão aumentar.

4.3.2 Quimioterapia em doses constantes

Para padronizar o uso da quimioterapia foram realizadas muitas pesquisas. A partir delas foram elaborados protocolos clínicos internacionais que ditam quais as drogas, dosagens, via de administração, tempo de infusão e intervalos a serem empregados por patologia, faixa etária, fases do tratamento e status da doença de base. Muitos destes protocolos consistem em aplicações de doses constantes em intervalos regulares, por exemplo, o esquema CMF (ciclofosfamida 600 mg/m^2 , metotrexato 40 mg/m^2 , fluorouracila 600 mg/m^2) é aplicado em ciclos de 3/3 semanas [3]. Tendo em vista este aspecto, colocamos no nosso modelo (4.6), Δ sendo diferente de zero apenas no dia da aplicação da quimioterapia. Consideramos, neste trabalho, o período entre as doses (P) constante.

Figura 4.8: Coeficiente de predação do AQ nas células cancerígenas em função da taxa de infusão do AQ. Região em preto ocorre a supressão do câncer, região em branco não ocorre a supressão do câncer e região em cinza ocorre a supressão de linfócitos. Os parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.



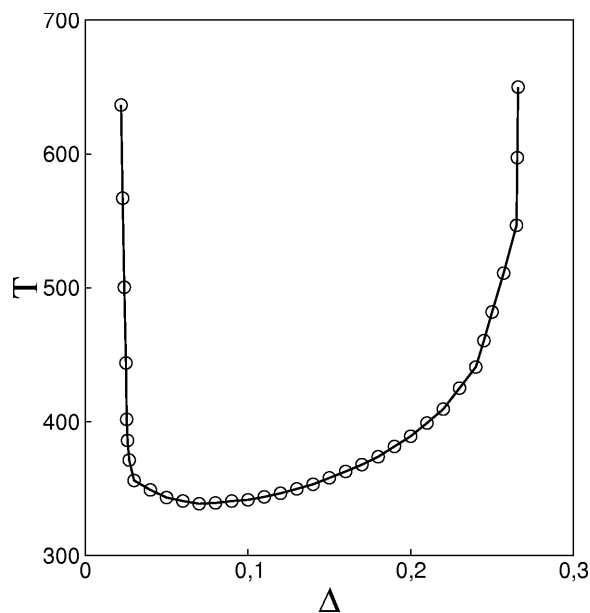
Fonte: O autor.

Na figura 4.10 mostramos um exemplo de Δ em função do tempo. No dia da aplicação da quimioterapia a taxa de infusão de AQ (Δ) é igual a $\Delta_1 = 1$. O valor de Δ é nulo nos demais dias. As aplicações são dadas com um período entre as doses $P = 20$. Conseguimos obter, com a quimioterapia em doses, resultados semelhantes aos obtidos anteriormente com a taxa de infusão de AQ constante para a supressão do câncer. Para determinados valores de Δ_1 e P observamos a supressão do câncer sem a eliminação dos linfócitos.

Na figura 4.11 temos a evolução temporal das células do sistema (4.6) com aplicações de quimioterapia em 10/10 unidades de tempo ($P = 10$). Quando $\Delta_1 = 0,20$ não há supressão do câncer (figura 4.11(a)). É necessário que Δ_1 seja aproximadamente 0,22 para eliminar as células cancerígenas (figura 4.11(b)).

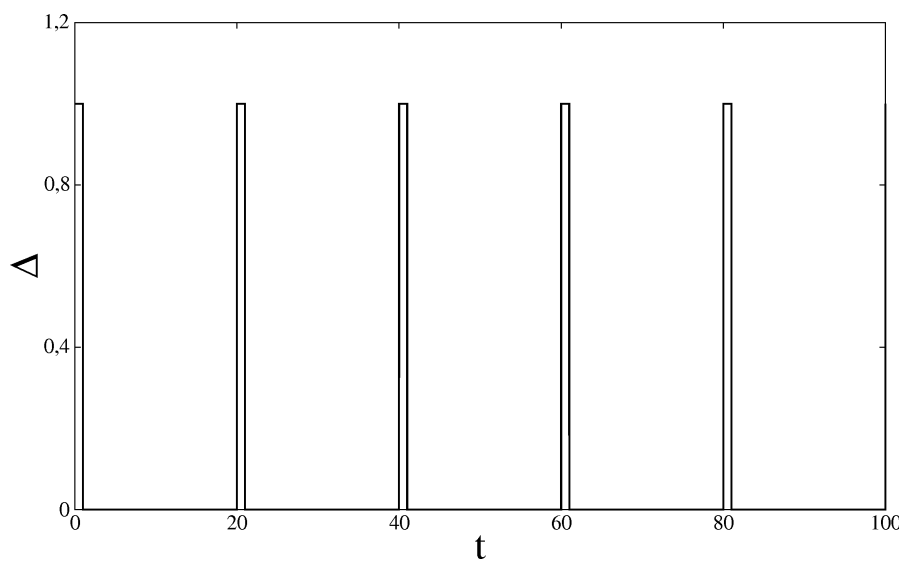
Considerando agora um período entre as doses de quimioterapia $P = 20$ (figura

Figura 4.9: Tempo de supressão do câncer em função da taxa de infusão do AQ. Os parâmetros utilizados estão na tabela 4.3.



Fonte: O autor.

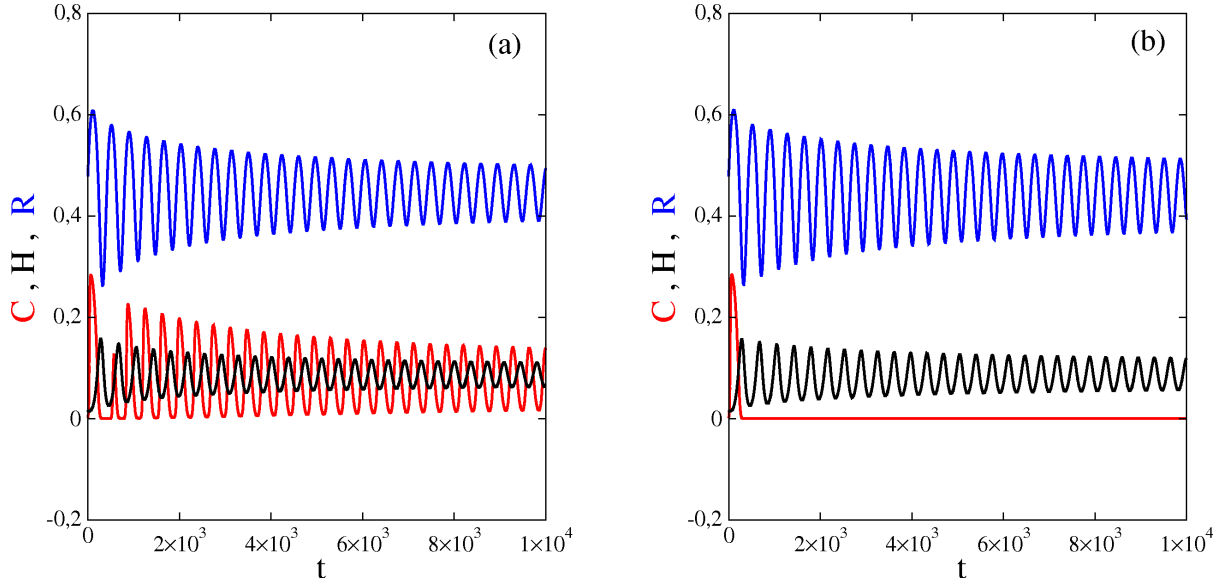
Figura 4.10: Taxa de infusão do AQ em função do tempo. Para $\Delta_1 = 1$ e $P = 20$.



Fonte: O autor.

4.12), observamos que para $\Delta_1 = 0,4$ não há supressão do câncer (figura 4.12(a)) e para $\Delta_1 = 0,5$ há supressão das células cancerígenas (figura 4.12(b)).

Figura 4.11: Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $P = 10$. (a) $\Delta_1 = 0,2$, (b) $\Delta_1 = 0,22$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.

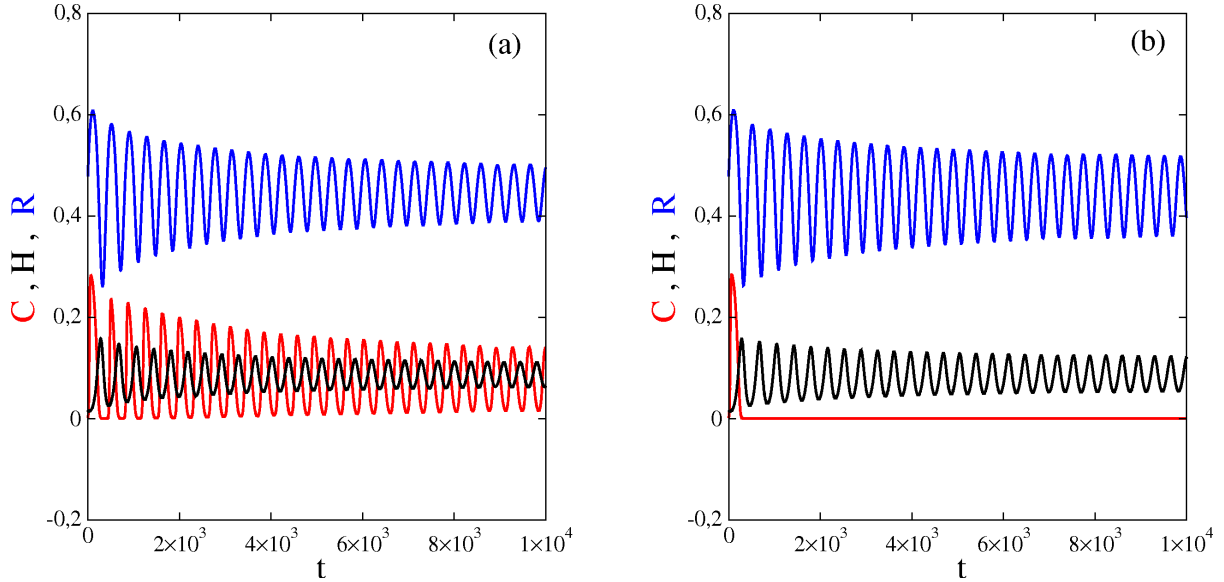


Fonte: O autor.

Verificamos que para as duas maneiras distintas de aplicação de quimioterapia podemos obter a supressão do câncer. Quando $P = 10$ e $\Delta_1 = 0,22$ a quantidade de quimioterapia Z tem valores máximos próximos de 0,035 (figura 4.13(a)). Para $P = 20$ e $\Delta_1 = 0,5$ a quantidade de quimioterapia Z tem valores máximos próximos de 0,08 (figura 4.13(b)) que são maiores que o caso anterior, porém, por volta da metade do período, o valor de Z é praticamente nulo. É prejudicial ao organismo ter uma quantidade grande de quimioterapia no corpo, o que deixaria um tratamento com menor Δ_1 e P mais interessante. Porém, o corpo necessita de um tempo para se recuperar do dano causado pela quimioterapia, no tratamento com maior Δ_1 e P esse tempo é maior.

Observamos que existe um valor mínimo para a quimioterapia que suprime o câncer. Para quimioterapia em doses esse valor mínimo depende também do período entre as doses (P). Para $P = 5$ temos um Δ_1 mínimo de aproximadamente 0,11 (figura 4.14(a)). Se $P = 10$ temos um Δ_1 mínimo de aproximadamente 0,22 (figura 4.14(b)). Quando $P = 15$ temos um Δ_1 mínimo aproximadamente igual a 0,33 (figura 4.14(c)). Notamos um comportamento linear de Δ_1 mínimo e P para a supressão do câncer (figura 4.15). Dobrando

Figura 4.12: Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $P = 20$. (a) $\Delta_1 = 0,4$, (b) $\Delta_1 = 0,5$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.



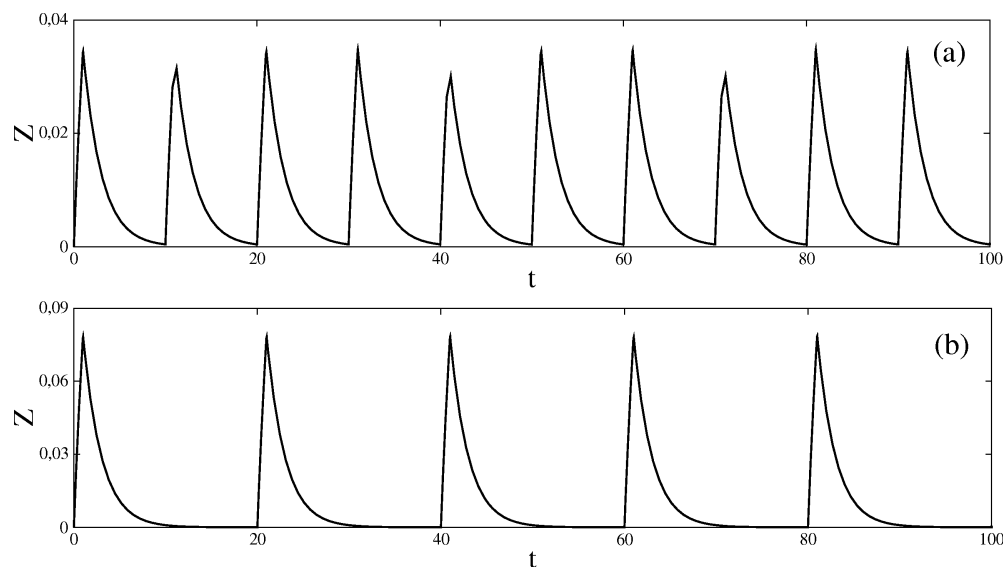
Fonte: O autor.

o intervalo de tempo entre as doses de quimioterapia precisamos também dobrar o valor de Δ_1 para obter o mesmo efeito. Se definirmos uma quantidade média de taxa de infusão do AQ por unidade de tempo como $\Delta_m = \Delta_1/P$ obtemos que $\Delta_m = 0,022$ para todos os casos. Verificamos que os tempo mínimos de supressão do câncer para $P = 5$, $P = 10$ e $P = 15$ são de aproximadamente 340. Para $P = 5$, $P = 10$ e $P = 15$ esse tempo mínimo é obtido quando $\Delta_1 = 0,32$, $\Delta_1 = 0,76$ e $\Delta_1 = 1,16$, respectivamente.

4.3.3 Quimioterapia em doses alternadas

Em muitos protocolos de quimioterapia há aplicações de doses periódicas com quantidades diferentes, por exemplo, o CMF (Bonnadonna), que consiste em uma aplicação de 100 mg/m^2 de ciclofosfamida, 40 mg/m^2 de metotrexato e mais 600 mg/m^2 de fluorouracila no primeiro dia. No oitavo dia do ciclo é aplicado apenas 40 mg/m^2 de metotrexato e 600 mg/m^2 de fluorouracila [3]. Consideramos no nosso modelo (4.6), Δ sendo diferente de zero apenas no dia da aplicação da quimioterapia com duas diferentes

Figura 4.13: Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico. (a) Com aplicação de quimioterapia em 10/10 e $\Delta_1 = 0,22$. (b) Com aplicação de quimioterapia em 20/20 e $\Delta_1 = 0,5$.



Fonte: O autor.

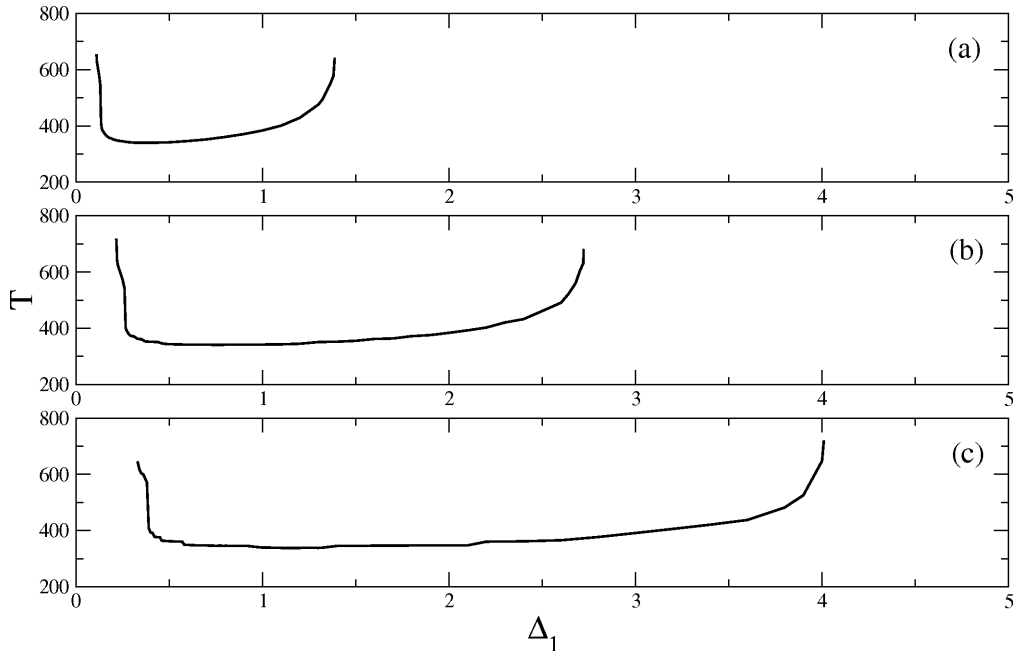
amplitudes.

Na figura 4.16 mostramos um exemplo de Δ em função do tempo. Somente no dia da aplicação da quimioterapia a taxa de infusão de quimioterapia (Δ) é diferente de zero. As aplicações são dadas com um período entre as doses $P = 10$ e com amplitudes alternadas Δ_1 e Δ_2 .

Com a quimioterapia em doses alternadas, obtivemos resultados semelhantes aos vistos para taxa de infusão de AQ constante (seção 4.3.1) e para doses contantes de quimioterapia (seção 4.3.2) em relação a supressão do câncer. Para determinados valores de Δ_1 , Δ_2 e P observamos a supressão do câncer sem a eliminação dos linfócitos.

Na figura 4.17 temos a evolução temporal das células do sistema (4.6) com aplicações de quimioterapia em 10/10 unidades de tempo ($P = 10$) e $\Delta_1 = 0,3$. Quando $\Delta_2 = 0,1$ não há supressão do câncer (figura 4.17(a)). É necessário que Δ_2 seja aproximadamente 0,12 para eliminar as células cancerígenas (figura 4.17(b)). Notamos que quando $P = 10$, $\Delta_1 = 0,3$ e $\Delta_2 = 0,1$, Z atinge valores máximos em aproximadamente 0,47 e tem picos com amplitudes menores que 0,16 (figura 4.18(a)). Os valores de Z continuam

Figura 4.14: Tempo de supressão do câncer em função da taxa de infusão do AQ. (a) $P = 5$, (b) $P = 10$ e (c) $P = 15$.

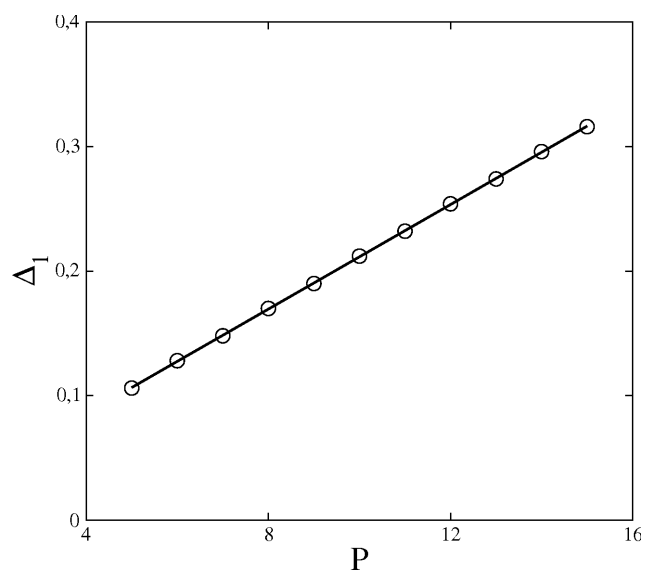


Fonte: O autor.

tendo os mesmos máximos para $P = 10$, $\Delta_1 = 0,3$ e $\Delta_2 = 0,12$, sendo que para esses valores os picos com amplitudes menores tem valores próximos de 0,19.

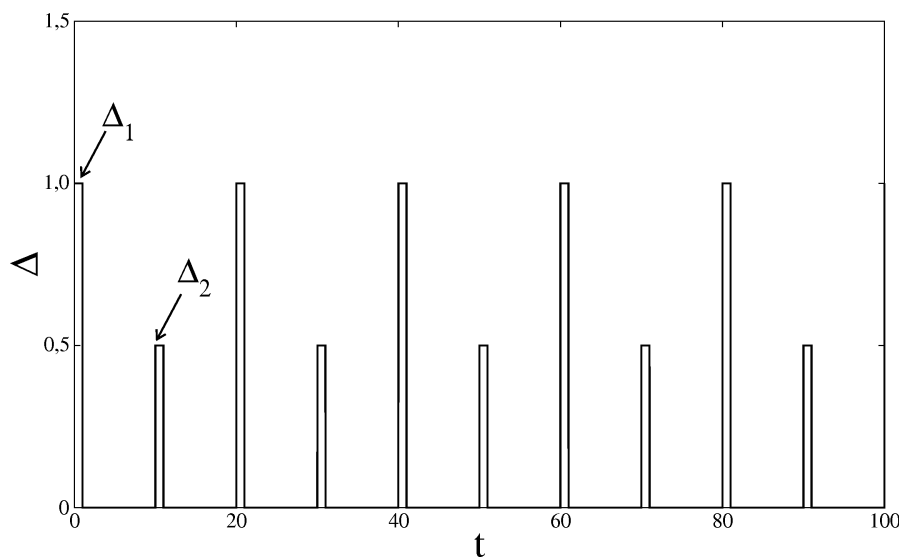
Fixamos dois valores para a primeira dose de quimioterapia ($\Delta_1 = 0,212$ e $\Delta_1 = 0,3$) e analisamos qual é a amplitude mínima da segunda dose (Δ_2) que suprime o câncer em função do período entre as doses (P). Notamos um comportamento linear de Δ_2 mínimo e P para a supressão do câncer (figura 4.19) para os dois valores de Δ_1 . As retas que representam esse comportamento apresentam aproximadamente a mesma inclinação. Quando $P = 10$ o Δ_2 mínimo que suprime o câncer é 0,210 para $\Delta_1 = 0,212$ e 0,122 para $\Delta_1 = 0,3$, essas doses produzem os mesmos efeitos relacionados a supressão do câncer. A soma de Δ_1 com Δ_2 é igual a 0,422 para os dois casos. Para outros valores de P observamos essas mesmas relações. A quantidade média de taxa de infusão do AQ por unidade de tempo agora é dada por $\Delta_m = (\Delta_1 + \Delta_2)/(2P)$ obtemos que $\Delta_m = 0,0211$ para todos os casos. Se fizermos para outros valores de P teremos aproximadamente os mesmos Δ_m . Utilizamos aqui uma precisão maior do que a utilizada para doses constantes de quimioterapia (seção

Figura 4.15: Quantidade mínima necessária de Δ_1 para suprimir o câncer em função do período entre as doses P .



Fonte: O autor.

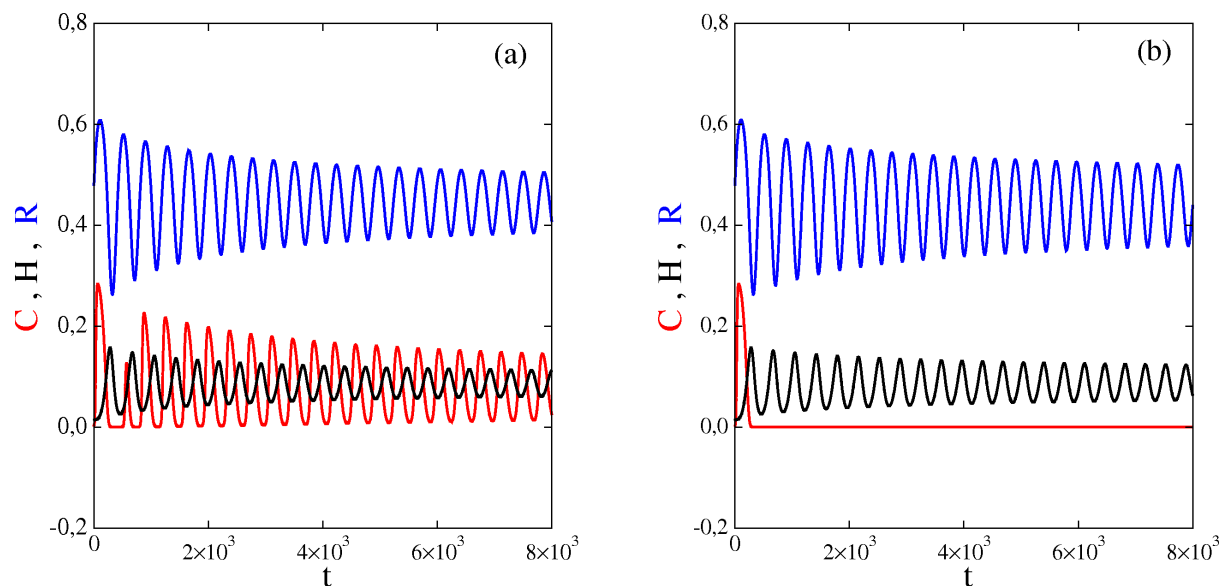
Figura 4.16: Taxa de infusão do AQ em função do tempo. Para $P = 10$, $\Delta_1 = 1$ e $\Delta_2 = 0,5$



Fonte: O autor.

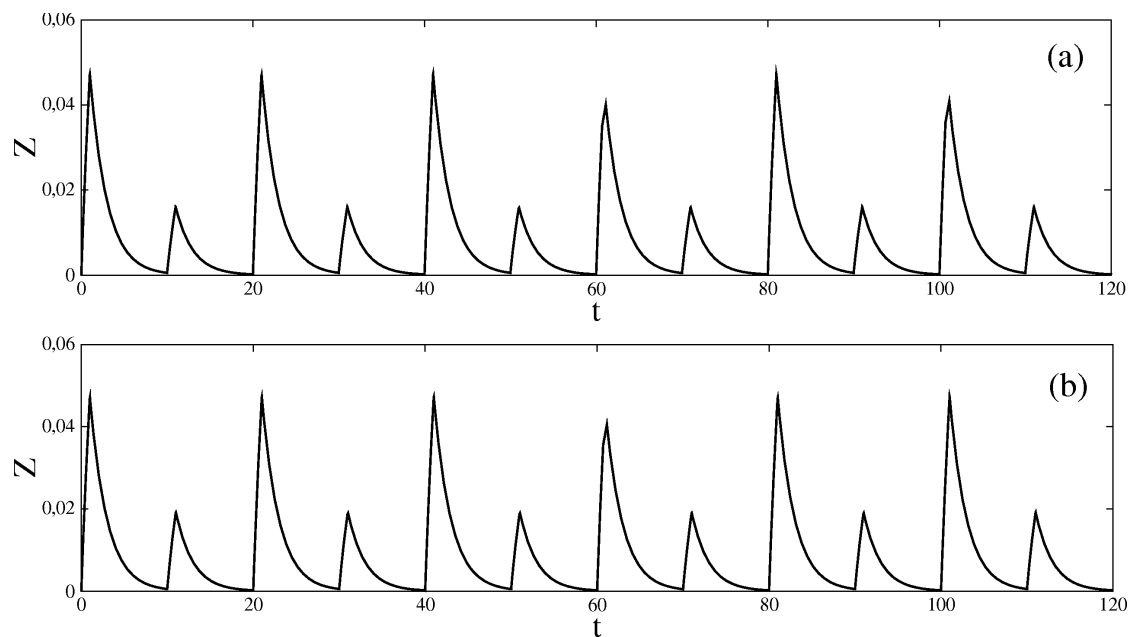
4.3.2). Se utilizarmos a mesma precisão obteríamos que $\Delta_m = 0,0211$ também para este caso. Verificamos que, para o nosso modelo, o que importa para a supressão do câncer é a quantidade média de taxa de infusão do AQ por unidade de tempo.

Figura 4.17: Evolução temporal das células do sistema (4.6) com $P = 10$. (a) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 0,1$, (b) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 0,12$. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos de caça e a linha azul os linfócitos em repouso.



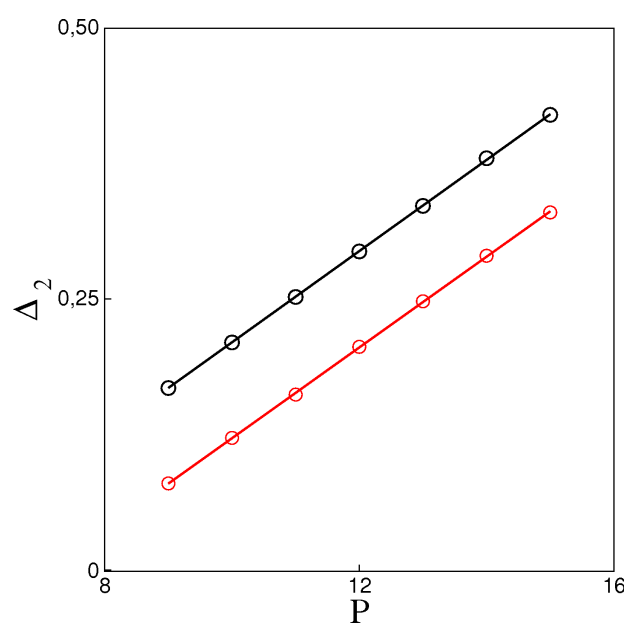
Fonte: O autor.

Figura 4.18: Evolução temporal da quantidade de agente quimioterápico do sistema (4.6) com $P = 10$ (a) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 0,1$, (b) $\Delta_1 = 0,3$, $\Delta_2 = 1,2$.



Fonte: O autor.

Figura 4.19: Quantidade mínima necessária de Δ_2 para suprimir o câncer em função do período entre as doses P . Para $\Delta_1 = 0,212$ (linha preta) e $\Delta_1 = 0,3$ (linha vermelha).



Fonte: O autor.

5 *Conclusões*

Nesta dissertação, foram estudadas as interações entre células cancerígenas e o sistema imunológico quando submetidos a quimioterapia por meio de um sistema de equações diferenciais não-lineares com atraso. O modelo proposto é simples e geral. Para deixar o modelo mais abrangente foi feita uma adimensionalização, que possibilitou estudá-lo sem se preocupar com as unidades de medida das grandezas. Com a análise analítica verificou-se a existência de alguns equilíbrios que podem existir clinicamente.

Verificou-se que para uma quantidade pequena da taxa de infusão do agente quimioterápico (Δ) a quantidade de células cancerígenas, de linfócitos em caça e de linfócitos em repouso não são afetadas significativamente. A partir de um determinado valor de Δ há uma eliminação de todas as células. Observou-se que para uma determinada faixa de valores da quimioterapia o modelo apresenta um comportamento que é mais interessante clinicamente, que é a supressão do câncer sem a destruição do sistema imunológico. Foi estudada essa supressão do câncer para três tipos de taxa de infusão do agente quimioterápico (Δ): constante, doses constantes e doses alternadas.

Para Δ constante foi delimitada a região onde há supressão do câncer em função dos parâmetros da quimioterapia p_1 (coeficiente de predação do agente quimioterápico (AQ)) e Δ . Isto possibilitou fixar o valor de p_1 . Obtivemos valores mínimos da quimioterapia que suprimem o câncer e que para essas quantidades o tempo de supressão é relativamente grande. Observou-se que há um valor de quimioterapia em que o tempo supressão do câncer é mínimo e que para valores acima deste o tempo de supressão aumenta.

Verificou-se que, para taxa de infusão do agente quimioterápico em doses constantes, há uma dose mínima de quimioterapia que suprime o câncer e a supressão depende do período entre as doses (P). Quanto maior for a dose de quimioterapia (Δ_1)

maior pode ser o tempo entre as doses necessário para suprimir o câncer. Notou-se que esse comportamento de Δ_1 em função de P para a supressão do câncer é linear. Se dobrarmos o intervalo de tempo entre as doses de quimioterapia precisamos também dobrar o valor de Δ_1 para obter o mesmo efeito.

Para taxa de infusão do agente quimioterápico em doses alternadas verificou-se que a supressão do câncer depende dos valores das doses de quimioterapia Δ_1 e Δ_2 , bem como do período entre as doses (P). Para Δ_1 fixo notou-se um comportamento linear de Δ_2 em função de P para a supressão do câncer. O mesmo comportamento linear de Δ_1 por P é observado para Δ_2 fixo.

A supressão do câncer depende da amplitude das doses e do período entre elas. As quantidades mínimas da taxa de infusão de quimioterapia necessária para a supressão depende do período das doses. Observou-se que para a supressão do câncer o que importa é a quantidade média de taxa de infusão do AQ por unidade de tempo.

Como trabalho futuro buscaremos simular alguns protocolos de quimioterapia para casos específicos de câncer. Um caso específico que daremos ênfase será o câncer no cérebro. Esta forma de câncer não ataca os neurônios, ataca as células gliais. As células gliais dão suporte aos neurônios, então o câncer afeta os neurônios indiretamente. Desta forma, como trabalho futuro, pretende-se estudar a dinâmica dos disparos neuronais quando há o crescimento de um tumor no cérebro.

Referências Bibliográficas

- [1] MIRRA, A. P. **Registros de câncer no Brasil e sua história**. Ministério da saúde Instituto Nacional do Câncer, v. único, 1^a Edição. São Paulo: INCA, 2005. 28 p.
- [2] OTTO, S. E. **Oncologia**, v. único, 1^a Edição. Rio de Janeiro: Reichmann and Affonso, 2002. 526 p.
- [3] MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Tipos de câncer**. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 03 de março de 2011.
- [4] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativas 2012: incidência de câncer no Brasil**, v. único, 1^a Edição. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.
- [5] BOER, R.D., HOGEWEG, P., DULLENS, H., WEGER, R.D., OTTER, W.D. Macrophage t-lymphocyte interactions in the anti-tumor immune response: a mathematical model. **The Journal of Immunology**, v. 134, n. 4, p. 2748-2758, 1985.
- [6] KIRSCHNER, D., PANETTA, J. Modelling immunotherapy of the tumor-immune interaction. **Journal of Mathematical Biology**, v. 37, p. 235-252, 1998.
- [7] VILLASANA, M., RADUNSKAYA, A. A delay differential equation model for tumor growth. **Journal of Mathematical Biology**, v. 47, p. 270-294, 2003.
- [8] KUANG, Y., NAGY, J., ELSER, J. Biological stoichiometry of tumor dynamics: mathematical models and analysis. **Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B**, v. 4, n. 1, p. 221-240, 2004.
- [9] BYRNE, H., COX, S., KELLY, C. Macrophage-tumour interactions: in vivo dynamics. **Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B** v. 4, n. 1, p. 81-98, 2004.
- [10] SARKAR, R., BANERJEE, S. Cancer self remision and tumor stability - a stochastic approach. **Mathematical Biosciences**, v. 196, p. 65-81, 2005.
- [11] SARKAR, R., BANERJEE, S. Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth, **BioSystems**, v.91, p. 268-288, 2008.

- [12] DORR, R.T., VONHOFF, D.D. **Cancer Chemotherapy Handbook**, Appleton & Lange, Connecticut, (1994).
- [13] 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.
- [14] LIU, W., FREEDMAN, H.I. A mathematical model of vascular tumor treatment by chemotherapy. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 42, p. 1089-1112, 2005.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] BAVAFAYE-HAGHIGHI, E., YAZDANPANAH, M.J., KALAGHCHI, B., SOLTANIAN-ZADEH, H. Multiscale cancer modeling: In the line of fast simulation and chemotherapy. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 49, p. 1449-1464, 2009.
- [18] 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. 7733803, 2002.
- [19] VILLATE, J. E. **Introdução aos Sistemas Dinâmicos**. Stanford: Commons. 2007. 206 p.
- [20] STROGATZ, S. H. **Nonlinear dynamics and chaos with applications to physics, biology, chemistry and engineering**. New York: Perseus Books Publishing, 1999. 498 p.
- [21] ALLIGOOD, K. T.; SAUER, T. D.; YORKE, J. A. **Chaos an Introduction to Dynamical Systems**. New York: Springer, 1996. 603 p.
- [22] MALTHUS, T. **Ensaio sobre o princípio da população**. Editora Mira-Sintra, Publicações Europa-América, 1798.
- [23] MAY, R. M. **Theoretical Ecology: principles and applications**. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976.
- [24] LOTKA, A. J. **Elements of Physical Biology**. Williams and Wilkins, 1925.

- [25] VOLTERRA, V. Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. **Mem. Acad. Lineci Roma**, v. 2, p. 31-113, 1926.
- [26] BELLMAN, R., COOKE, K. L. **Differential-Difference Equations**. Academic Press, 1963.
- [27] HALE, J. K., S. M. VERDUYN LUNEL. **Introduction to Functional-Differential Equations**. New York: Springer, v. 99, 1993. 464 p.
- [28] HUTCHINSON, G. E. Circular causal systems in ecology. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 50, p. 221-246, 1948.
- [29] WRIGHT, E. M. The non-linear difference-differential equation. **Quarterly Journal of Mathematics**, v. 17, p. 245-252, 1946.
- [30] WODARZ, D., KLENERMAN, P., NOWAK, M. Dynamics of cytotoxic t-lymphocyte exhaustion. **Proceedings of the Royal Society B**, v. 265, p. 191-203, 1998.
- [31] 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.
- [32] FORYS, U., MARCINIAK-CZUCHRA, A. Logistic equations in tumour growth modelling. **International Journal of Applied Mathematics and Computer Science**, v. 13, n. 3, p. 317-325, 2003.
- [33] SIU, H., VITETTA, 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. **The Journal of Immunology**, v. 137, p. 1376-1382, 1986.
- [34] KUZNETSOV, V., Taylor, M. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 56, n. 2, p. 295-321, 1994.
- [35] YERMAKOVA, A., VALKO, P., VAJDA, S. Direct intergral method via spline approximation for estimating rate constant. **Applied Catalysis**, v. 2, p. 139-154, 1982.
- [36] THOMLINSON, R. Measurement and management of carcinoma of the breast. **Clinical Radiology**, v. 33, p. 481-493, 1982.
- [37] GATTI, R., ROBINSON, W., DEINARD, A., NESBIT, M., MCCULLOUGH, J., BALLOW, M., GOOD, R. Cyclic leukocytosis in chronic myelogenous leukemia: new perspectives on pathogenesis and therapy. **Blood**, v. 41, n. 6, p. 771-781, 1973.

- [38] KENNEDY, B. Cyclic leukocyte oscillations in chronic myelogenous leukemia during hydroxyurea therapy. **Blood**, v. 35, n. 6, p. 751-760, 1970.
- [39] KRIKORIAN, J., PORTLOCK, C., COONEY, D., ROSENBERG, S. Spontaneous regression of non-hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. **Cancer**, v. 46, p. 2093-2099, 1980.
- [40] 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.
- [41] AHN, I., PARK, J. Drug scheduling of cancer chemotherapy based on natural actor-critic approach. **BioSystems**, v. 106, p. 121-129, 2011.
- [42] 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.
- [43] LIU, W., HILLEN, T., FREEDMAN, H. I. A mathematical model for M-phase specific chemotherapy including the G0-phase and immunoresponse. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 4, p. 239-259, 2007.
- [44] COPPEL, W.A. **Stability and Asymptotic Behavior of Differential Equations**. Boston: D.C.Heath and Company, 1965.
- [45] 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.
- [46] NANI, F.K., Freedman, H.I. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy. **Mathematical Biosciences**, v. 163, p. 159-199, 2000.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] YAFIA, R. Stability of limit cycle in a delayed model for tumor-immune system competition with negative immune response. **Discrete Dynamics in Nature and Society**, v. 2006, p. 1-13, 2006.
- [50] MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas dinâmicos**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2006.

- [51] GOPALSAMY, K. **Stability and oscillations in delay differential equations of population dynamics**. Springer, 1992.
- [52] Hale, J. K. **Theory of Functional Differential Equations**. Springer, 1977.
- [53] D'ONOFRIO, A., GATTI, F., CERRAI, P., FRESCHI, L. Delay-induced oscillatory dynamics of tumour-immune system interaction **Mathematical and Computer Modelling**, v. 51, p. 572–591, 2010.
- [54] KUANG, Y. **Delay differential equations with applications in population dynamics**. Mathematics in Science and Engineering, v. 191, 1993.
- [55] 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.

APÊNDICE A -- Soluções numéricas de equações diferenciais com retardo

Para resolver os sistemas de equações diferenciais com retardo usamos a função `dde23` no MATLAB. Encontramos a solução da equação (3.1), com os parâmetros dados na tabela 4.1 com $\tau = 46$ dias e condições iniciais $C_0 = 2,7 \times 10^6$ células, $H_0 = 2,04 \times 10^5$ células e $R_0 = 7,18 \times 10^6$ células, usando um *script* que chamamos de “cancer.m” dado por

```
options = odeset('RelTol',1e-6,'AbsTol',[1e-6 1e-6 1e-6 1e-6]);
sol = dde23('eqcancer',46,[2700000;204000;7180000;0],[0,20000],options);
o=fopen('/home/Cancer/cancer.dat','wt');
fprintf(o,'%f %f %f %f \n',sol.y);
fclose(o);
```

e outro que chamamos de “eqcancer.m”

```
function v = eqcancer(t,y,Z)
ylag = Z(:,1);
v = zeros(4,1);
r1 = 0.18;
K1 = 5000000;
alpha1 = 0.0000001101;
alpha2 = 0.0000000003422;
```

```

d1 = 0.0412;
r2 = 0.0245;
K2 = 10000000;
beta = 0.0000000062;

v(1) = r1*y(1)*(1 - y(1)/K1) - alpha1*y(1)*y(2);
v(2) = beta*y(2)*ylag(3) - d1*y(2) - alpha2*y(1)*y(2);
v(3) = r2*y(3)*(1 - y(3)/K2) - beta*y(2)*ylag(3);
v(4) = 1;

```

Usamos também a rotina em FORTRAN “retard.f” com o *drive* “dr_ret.f”

```

C * * * * *
C --- DRIVER FOR RETARD
C * * * * *
include 'retard.f'
c compile retard
cfex dr_retard retard
    IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
    PARAMETER (NDGL=3,NGRID=11,LWORK=8*NDGL+21+NGRID,LIWORK=20)
    PARAMETER (NRDENS=1,LRCONT=600,LICONT=NRDENS+1)
    DIMENSION Y(NDGL),WORK(LWORK),IWORK(LIWORK)
    COMMON /CORER/RCONT(LRCONT)
    COMMON /COREI/ICONT(LICONT)
    EXTERNAL FCN,SOLOUT
open (unit = 6, file = "saida2.dat")
C --- DIMENSION OF THE SYSTEM
    N=NDGL
C --- OUTPUT ROUTINE IS USED DURING INTEGRATION
    IOUT=1
C --- INITIAL VALUES AND ENDPOINT OF INTEGRATION
    RPAR=0.1D0

```

```

      X=0.0D0
      Y(1)=2.7D6
      Y(2)=7.18D6
      Y(3)=2.04D5
      XEND=100000.D0
C --- REQUIRED (RELATIVE AND ABSOLUTE) TOLERANCE
      ITOL=0
      RTOL=1.0D-6
      ATOL=RTOL
C --- DEFAULT VALUES FOR PARAMETERS
      DO 10 I=1,20
        IWORK(I)=0
10     WORK(I)=0.D0
C --- SECOND COMPONENT USES RETARDED ARGUMENT
      IWORK(5)=NRDENS
      ICONT(2)=2
C --- USE AS GRID-POINTS
      IWORK(6)=NGRID
      DO 12 I=1,NGRID-1
12     WORK(20+I)=I
        WORK(20+NGRID)=20.D0
C --- CALL OF THE SUBROUTINE RETARD
      CALL RETARD(N,FCN,X,Y,XEND,
&                RTOL,ATOL,ITOL,
&                SOLOUT,IOUT,
&                WORK,LWORK,IWORK,LIWORK,LRCONT,LICONT,
&                RPAR,IPAR,IDID)
C --- PRINT FINAL SOLUTION
      WRITE (6,99) X,Y(1),Y(2),Y(3)
99     FORMAT(4E18.10)
C --- PRINT STATISTICS
      WRITE (6,91) RTOL,(IWORK(J),J=17,20)

```

```

91    FORMAT('      tol=',D8.2,'    fcn=',I5,' step=',I4,
&          ' accpt=',I4,' reject=',I3)
      STOP
      END
C
      SUBROUTINE SOLOUT (NR,XOLD,X,Y,N,RPAR,IPAR,IRTRN)
C --- PRINTS SOLUTION AT EQUIDISTANT OUTPUT-POINTS
      IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
      DIMENSION Y(N)
      EXTERNAL PHI
      COMMON /INTERN/XOUT
      IF (NR.EQ.1) THEN
        WRITE (6,99) X,Y(1),Y(2),Y(3)
        XOUT=X+0.1D0
      ELSE
10      CONTINUE
        IF (X.GE.XOUT) THEN
          WRITE (6,99) X,Y(1),Y(2),Y(3)
          XOUT=XOUT+0.1D0
          GOTO 10
        END IF
      END IF
99    FORMAT(4E18.10)
      RETURN
      END
C
      SUBROUTINE FCN(N,X,Y,F,RPAR,IPAR)
      IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)
      DIMENSION Y(N),F(N)
      EXTERNAL PHI
      Y2L1=YLAG(2,X-46.3D0,PHI,RPAR,IPAR)
      Y2L10=YLAG(2,X-46.3D0,PHI,RPAR,IPAR)

```

```

F(1)=0.18*Y(1)*(1-Y(1)/5000000)-0.0000001101*Y(1)*Y(3)
F(2)=0.0245*Y(2)*(1-Y(2)/10000000)-0.0000000062*Y(3)*Y2L10
F(3)=0.0000000062*Y(3)*Y2L1-(0.0000000003422*Y(1)+0.0412)*Y(3)

```

```

RETURN

```

```

END

```

C

```

FUNCTION PHI(I,X,RPAR,IPAR)

```

```

IMPLICIT REAL*8 (A-H,O-Z)

```

```

IF (I.EQ.2) PHI=RPAR

```

```

RETURN

```

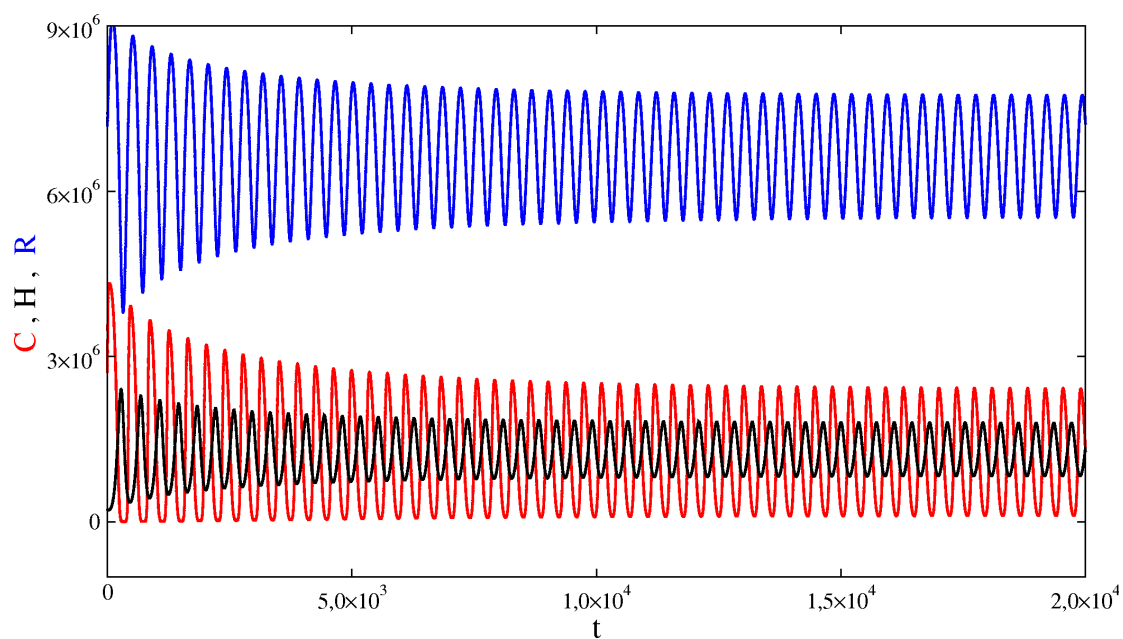
```

END

```

Com os dois programas obtemos os mesmos resultados (figura A.1).

Figura A.1: Evolução temporal das células do sistema (3.1) para $\tau = 46$ dias. Com condições iniciais: $C_0 = 2,7 \times 10^6$ células, $H_0 = 2,04 \times 10^5$ células e $R_0 = 7,18 \times 10^6$ células. Os parâmetros utilizados estão na tabela 3.1. A linha vermelha representa as células cancerígenas, a linha preta os linfócitos em caça e a linha azul os linfócitos em repouso.



Fonte: O autor.