

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS - FÍSICA

JOSÉ TROBIA

**ANÁLISE DO COMPORTAMENTO DINÂMICO DO CRESCIMENTO DE
TUMORES**

PONTA GROSSA
2020

JOSÉ TROBIA

**ANÁLISE DO COMPORTAMENTO DINÂMICO DO CRESCIMENTO DE
TUMORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Kelly Cristiane Iarosz

PONTA GROSSA
2020

T843 Trobia, José
Análise do comportamento dinâmico do crescimento de tumores / José
Trobia. Ponta Grossa, 2020.
108 f.

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

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.
Coorientadora: Profa. Dra. Kelly Cristiane Iarosz.

1. Sistemas dinâmicos. 2. Tumor. 3. Sistema imunológico. 4. Resistência aos
medicamentos. 5. Quimioterapia. I. Batista, Antonio Marcos. II. Iarosz, Kelly
Cristiane. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Física. IV.T.

CDD: 515.3

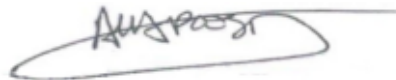
TERMO DE APROVAÇÃO

JOSÉ TROBIA

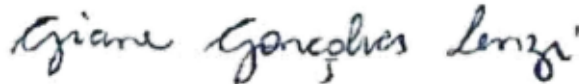
“Análise do comportamento dinâmico do crescimento de tumores”

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

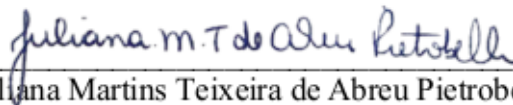
Orientador: _____



Prof. Dr. Antonio Marcos Batista–UEPG – Presidente



Profª. Drª. Giane Gonçalves Lenzi - UTFPR – Titular



Profª. Drª. Juliana Martins Teixeira de Abreu Pietrobelli - UTFPR – Titular



Profª. Drª. Marli Terezinha Van Kan - UEPG – Titular



Profª. Drª. Elisângela dos Santos Meza - UEPG – Titular

Ponta Grossa, 04 de setembro de 2020.

*Dedico este trabalho a minha esposa Ivete, aos meus filhos Isabelle, Giuliano e Janaina, a
minha mãe Roseli e ao meu pai Giuseppe[†].*

Agradecimentos

Aos meus familiares pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis e por entender minha ausência durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Prof. Dr. Antonio Marcos Batista e a Prof^a. Dr^a. Kelly Cristiane Iarosz, pela dedicação, paciência e amizade, além de toda contribuição e compartilhamento de seus conhecimentos e sugestões na orientação deste trabalho. A todo grupo de pesquisa 105 pela convivência, amizade, cumplicidade, pelas discussões e auxílios quando necessário nestes últimos anos. A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa pelo apoio e por permitir minha liberação para a realização deste trabalho. Ao Programa de Pós-Graduação de Ciências/Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa pela oportunidade e suporte.

Resumo

Câncer é um termo usado para se referir a um conjunto de doenças. As células cancerígenas crescem e se dividem e, como resultado, formam tumores que crescem em tamanho. O sistema imunológico reconhece as células cancerígenas e as ataca, porém, pode ser enfraquecido pelo câncer. Um dos tipos de tratamentos contra o câncer é a quimioterapia, o qual utiliza drogas para matar células cancerígenas. Pesquisas clínicas, experimentais e teóricas foram desenvolvidas para entender a dinâmica das células cancerígenas com o tratamento quimioterápico, bem como a interação entre o crescimento do tumor e o sistema imunológico. Estudamos dois modelos matemáticos, um que descreve o crescimento do câncer e a resposta do sistema imunológico e um outro que descreve a interação glia-neurônio e glioma, ambos tratados com os agentes quimioterápicos. O sistema imunológico é composto de células em repouso que são convertidas em células de caça, para combater o câncer. Neste trabalho, consideramos células cancerígenas resistentes e sensíveis aos medicamentos e procuramos mostrar que o crescimento do tumor pode ser controlado, não apenas por meio de diferentes protocolos de quimioterapia, mas também pelo sistema imunológico, que ataca células cancerígenas sensíveis e resistentes. Além disso, para todos os protocolos considerados, demonstramos que o atraso de tempo entre a transformação de células em repouso para células de caça desempenha um papel crucial no combate às células cancerígenas. Também mostramos que a quimioterapia contínua e pulsada pode matar as células do glioma, com uma perda mínima de neurônios.

Palavras-chave: Sistemas dinâmicos. Tumor. Sistema imunológico. Resistência aos medicamentos. Quimioterapia.

Abstract

Cancer is a term used to refer to a range of diseases. Cancer cells grow and divide and, as a result, form tumors that grow in size. The immune system recognizes cancer cells and attacks them, however, it can be weakened by cancer. One type of cancer treatment is chemotherapy, which uses drugs to kill cancer cells. Clinical, experimental and theoretical researches were developed to understand the dynamics of cancer cells with chemotherapy treatment, as well as the interaction between tumor growth and the immune system. We studied two mathematical models, one of that describes the growth of cancer and the response of the immune system, and another that describes the glia-neuron and glioma interaction, both treated with chemotherapeutic agents. The immune system is made up of resting cells that are converted into hunting cells to fight cancer. In this work, we considered cancer cells resistant and sensitive to drugs. We have shown that tumor growth can be controlled, not only through different chemotherapy protocols, but also by the immune system, which attacks sensitive and resistant cancer cells. Furthermore, for all the protocols considered, we demonstrated that the time delay between the transformation of resting cells to hunting cells plays a crucial role in combating cancer cells. We have also shown that continuous and pulsed chemotherapy can kill glioma cells, with minimal loss of neurons.

Keywords: Dynamic systems. Tumor. Immune system. Drug resistance. Chemotherapy.

Lista de Figuras

2.1	Tipos de células gliais.	23
2.2	Representação esquemática das formas de tratamento do câncer. . . .	24
2.3	Representação da evolução temporal da solução exata (linha azul) e pelo método de Runge-Kutta (linha vermelha).	38
2.4	Representação da evolução temporal $y_E(t)$ (linha preta) e $z_E(t)$ (linha vermelha) das soluções exatas e $y(t)$ (linha pontilhada verde) e $z(t)$ (linha pontilhada azul) pelo método de Runge-Kutta.	40
2.5	Representação da evolução temporal $x(t)$ (linha preta) e $z(t)$ (linha vermelha) das soluções do sistema de Lotka-Volterra pelo método de Runge-Kutta. Consideramos $x(0) = 4, z(0) = 2, a = 1,0, b = 0,5, c = 0,75$ e $d = 0,5$	41
2.6	Representação da evolução temporal $x(t)$ (linha preta), $y(t)$ (linha vermelha) e $z(t)$ (linha azul) das soluções do sistema (2.4), pelo método de Runge-Kutta. Consideramos $x(0) = 1000, y(0) = 1000, z(0) = 2000, b = 0,03566, c = 0,1, d = 0,0001723, e = 0,03566, f = 0,1, g = 0,00256, K = 25000$ e $m = 0,02439$. Em (a) $a = 0,13$ e (b) $a = 0,1908$	41
3.1	Esquema representativo do modelo.	51
3.2	Evolução temporal de $c_s(t)$ (linha vermelha), $c_r(t)$ (linha azul), $h(t)$ (linha preta) e $r(t)$ (linha verde) para (a) $\Phi = 0,02$ e (b) $\Phi = 0,025$	55
3.3	Evolução temporal de $c_s(t)$ (linha vermelha), $c_r(t)$ (linha azul), $h(t)$ (linha preta) e $r(t)$ (linha verde) para $u = 0,001$. Em (a) $\Phi = 0,02$ e (b) $\Phi = 0,035$	55
3.4	Espaço de parâmetros $p_1 \times \Phi$ para (a) $u = 0,0$ e (b) $u = 0,001$. Separamos em três regiões: crescimento do câncer ($c_s(t) > 0,001$, vermelha), remissão do câncer ($c_s(t) < 0,001$ e $0,0 \leq c_r(t) < 0,01$, verde) e remissão das células de caça ($h(t) < 0,001$, amarela).	56
3.5	Evolução temporal de (a) $c_s(t)$, (b) $c_r(t)$, (c) $h(t)$ e (d) $r(t)$ para $\Phi = 0,2$ e $u = 0,001$. Consideramos os protocolos (dias com administração \times intervalo de tempo de descanso): 5×23 (linha vermelha), 2×15 (linha azul) e 1×10 (linha preta).	57

3.6	Espaço de parâmetros $\alpha_2 \times \tau$ para o protocolo 5×23 , (a) $\Phi = 0,2$ e (b) $\Phi = 0,25$. A região verde corresponde à região de remissão de câncer e a região vermelha representa a com câncer.	58
3.7	Espaço de parâmetros $\Phi \times \tau$ para os protocolos (a) 1×10 e (b) 5×23 . As regiões verde e vermelha correspondem as regiões com remissão do câncer e com câncer, respectivamente.	59
4.1	Esquema representativo das interações do modelo proposto.	61
4.2	Evolução temporal da concentração de (a) agentes quimioterápicos ($Q(t)$), (b) células gliais ($g(t)$), (c) glioma sensível ($c_s(t)$) e (d) neurônios ($n(t)$). Em (b) e (d) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a 360 dias (um ano) e em vermelho, a 540 dias (um ano e meio). Consideramos que $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$, não ocorre a infusão de quimioterápicos ($\Phi = 0$) e que não ocorrem as mutações ($u = 0$).	67
4.3	Evolução temporal da concentração de (a) $Q(t)$, (b) $g(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $n(t)$. Em (b) e (d) as linhas verticais pontilhadas em azul e vermelho representam 360 dias e 540 dias, respectivamente. Consideramos que $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$, $\Phi = 100$ e $u = 0$	68
4.4	Em vermelho representamos o protocolo da infusão pulsada de quimioterápicos, onde $\Delta_1 = 5$ dias, com $\Phi = 400$ e $\Delta_2 = 23$ dias, com a interrupção total do tratamento e em preto representamos a evolução temporal de $q(t)$	69
4.5	Representação da evolução temporal, após o tratamento pulsado (5×23 , com $\Delta_1 = 400$), da concentração de (b) $g(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $n(t)$. Em (b) e (d) a linha vertical pontilhada em azul corresponde a 360 dias e em vermelho a 540 dias. Consideramos que $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$ e $u = 0$	70
4.6	Representação da evolução temporal da concentração de $g(t)$ em (a) e (e), $n(t)$ em (b) e (f), $c_s(t)$ em (c) e (g) e $c_r(t)$ em (d) e (h) e $P_R = 0,012$ em (a), (b), (c) e (d) e $P_R = 0,006$ em (e), (f), (g) e (h), com $u = 10^{-3}$. $\Phi = 100$ corresponde a linha preta, $\Phi = 150$ a linha laranja e $\Phi = 200$ a linha verde. Em (a), (b), (e) e (f) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a $t = 360$ dias e as linhas verticais pontilhadas em vermelho correspondem a $t = 540$ dias.	71

4.7	Evolução temporal da concentração de (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ com $P_R = 0,012$ e (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$ com $P_R = 0,006$. O $\Phi = 200$ e $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta). Em (a), (b), (e) e (h) as linhas verticais pontilhadas em azul e vermelho correspondem a $t = 360$ dias e $t = 540$ dias, respectivamente.	72
4.8	Representação de $g(t)$ (coluna azul), $n(t)$ (coluna vermelha) e $c_r(t)$ (coluna amarela), para (a) $t = 360$ dias e (b) $t = 540$ dias, com a infusão de $\Phi = 200$ do agente quimioterápico e o valor da taxa de mutação u sendo 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} e 10^{-1} .	74
4.9	τ (barra de cores) como uma função de $\Phi \times u$ para (a) $P_R = 0,002$, (b) $P_R = 0,006$ e (c) $P_R = 0,012$.	75
4.10	Representação da função τ por Φ , com $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta), em (a) $P_R = 0,012$, (b) $P_R = 0,006$ e (c) $P_R = 0,002$. O $\Phi = 200$ está representado pela linha vertical pontilhada vermelha.	77
4.11	(a) Protocolo intermitente da quimioterapia pulsada, onde $\Delta t_1 = 7$ dias e $\Delta t_2 = 21$ dias representam os intervalos de tempo com e sem quimioterapia, respectivamente (7×21). (b) Evolução temporal de $q(t)$.	79
4.12	Representação da concentração de neurônios em (a) após 360 dias e em (b) após 540 dias com $P_R = 0,012$. Para $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$ representamos os protocolos de 7×7 (coluna amarela) com $\Phi = 150$, 7×21 (coluna vermelha) com $\Phi = 200$, 21×7 (coluna azul) com $\Phi = 75$ e 5×23 (coluna marrom) com $\Phi = 200$.	81
4.13	Com $P_R = 0,002$, representação das soluções (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ para $u = 10^{-3}$ e (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$ para $u = 10^{-2}$. Protocolos de 5×23 (linha preta) com $\Phi = 200$, 21×7 (linha verde) com $\Phi = 75$, 7×21 (linha laranja) com $\Phi = 200$ e 7×7 (linha violeta) com $\Phi = 150$. Em (a), (b), (e) e (f) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a $t = 360$ dias e as linhas verticais pontilhadas em vermelho correspondem a $t = 540$ dias. Em (b) e (f) a linha pontilhada horizontal preta representa $n(t) = 0,9$.	82
4.14	Concentração de neurônios em (a) e (b) após 360 dias e em (c) e (d) após 540 dias para os protocolos 5×23 em (a) e (c) e 7×21 em (b) e (d). Consideramos $u = 0$, $u = 10^{-3}$, $u = 10^{-2}$, $\Phi = 200$, $P_R = 0,012$ (coluna amarela), $P_R = 0,006$ (coluna vermelha) e $P_R = 0,002$ (coluna azul).	83
4.15	Valores de τ (barra de cores) como uma função de $\Delta t_2 \times \Delta t_1$ e $\Phi = 75$. Em (a) $u = 0$, (b) $u = 10^{-3}$ e (c) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,012$ e em (d) $u = 0$, (e) $u = 10^{-3}$ e (f) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,002$.	84

4.16 Valores de τ (barra de cores) como uma função de $\Delta t_2 \times \Delta t_1$ e $\Phi = 200$.

Em (a) $u = 0$, (b) $u = 10^{-3}$ e (c) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,012$ e em (d) $u = 0$, (e) $u = 10^{-3}$ e (f) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,002$

Lista de Tabelas

1.1	Incidência e mortalidade por câncer no Brasil e no Mundo.	17
2.1	Principais diferenças entre os tumores malignos e benignos.	22
3.1	Valores dos parâmetros de acordo com a bibliografia.	52
3.2	Parâmetros adimensionalizados.	53
4.1	Descrição dos parâmetros do modelo proposto.	62
4.2	Descrição dos parâmetros normalizados.	63

Lista de símbolos

a	Taxa de crescimento das presas
b	Taxa de interação entre as presas e os predadores
c	Taxa de mortalidade dos predadores
d	Taxa de interação entre as presas e os predadores
q_1	Taxa de proliferação das células cancerígenas sensíveis
q_2	Taxa de proliferação das células cancerígenas resistentes
q_3	Taxa de proliferação das células em repouso
d_1	Taxa de apoptose ou morte programada
β_1	Taxa de conversão de células em repouso para caça
Φ	Taxa de infusão do agente quimioterápico
ζ	Taxa de eliminação do agente quimioterápico
u	Taxa de mutação de células sensíveis para resistentes
α_1	Coefficiente de competição entre células de caça e células sensíveis
α_2	Coefficiente de competição entre células de caça e células resistentes
α_3	Coefficiente de competição entre células de caça e células cancerígenas
K_1	Capacidade de carregamento das células cancerígenas
K_2	Capacidade de carregamento das células de caça
τ	Tempo de atraso para transformação de células em repouso para caça
p_1	Coefficiente de predação do agente quimioterápico sobre as células sensíveis
p_2	Coefficiente de predação do agente quimioterápico sobre as células de caça
p_3	Coefficiente de predação do agente quimioterápico sobre as células em repouso
a_1	Taxa na qual as células sensíveis atingem a capacidade de carga
a_2	Taxa na qual as células de caça atingem a capacidade de carga
a_3	Taxa na qual as células em repouso atingem a capacidade de carga
g_1	Taxa de combinação do agente quimioterápico com as células sensíveis
g_2	Taxa de combinação do agente quimioterápico com as células de caça
g_3	Taxa de combinação do agente quimioterápico com as células em repouso

P_G	Taxa de crescimento das células glias
P_S	Taxa de crescimento do glioma sensível às drogas
P_R	Taxa de crescimento do glioma resistente às drogas
ψ	Influência das glias sobre os neurônios
I_1	Coeficiente de interação entre quimioterápico e glias
i_1	Coeficiente de interação entre quimioterápico e glias
I_2	Coeficiente de interação entre quimioterápico e glioma sensível
i_2	Coeficiente de interação entre quimioterápico e glioma sensível
I_3	Coeficiente de interação entre quimioterápico e neurônios
i_3	Coeficiente de interação entre quimioterápico e neurônios
A_1	Taxa na qual as glias atingem a capacidade de carga
a_1	Taxa na qual as glias atingem a capacidade de carga
A_2	Taxa na qual os gliomas sensíveis atingem a capacidade de carga
a_2	Taxa na qual os gliomas sensíveis atingem a capacidade de carga
A_3	Taxa na qual os neurônios atingem a capacidade de carga
a_3	Taxa na qual os neurônios atingem a capacidade de carga
K_1	Capacidade de carga máxima das glias
K_2	Capacidade de carga máxima do glioma sensível
K_3	Capacidade de carga máxima do glioma resistente
Ψ_G	Coeficiente de competição das glias com o glioma
β_1	Coeficiente de competição das glias com o glioma
Ψ_S	Coeficiente de competição das glias com o glioma sensível
β_2	Coeficiente de competição das glias com o glioma sensível
Ψ_R	Coeficiente de competição das glias com o glioma resistente
β_3	Coeficiente de competição das glias com o glioma resistente
α	Coeficiente de redução dos neurônios com a redução das glias

Sumário

Capítulo 1

Introdução	16
-----------------------------	-----------

Capítulo 2

Fundamentação Teórica	21
2.1 Câncer	21
2.1.1 Tumor cancerígeno	22
2.1.2 Glioma	23
2.1.3 Tratamentos	24
2.1.4 Quimioterapia	26
2.1.5 Imunoterapia	27
2.1.6 Resistência às drogas quimioterápicas	29
2.2 Modelos Matemáticos	30
2.2.1 Equações diferenciais	31
2.2.2 Sistemas dinâmicos	32
2.2.3 Equações diferenciais com retardo	33
2.2.4 Sistemas de equações diferenciais acopladas	34
2.3 Resolução numérica	36
2.3.1 Método de Runge-Kutta	36
2.3.2 Runge-Kutta para sistemas de equações diferenciais	38
2.4 Pontos de equilíbrio e análise da estabilidade	42
2.4.1 Modelo de Lotka-Volterra	43
2.4.2 Modelo das interações entre a broca da cana-de-açúcar e seu parasitóide	44
2.5 Resultados analíticos	46

Capítulo 3

Efeitos da Resistência às Drogas num Sistema Tumor-imune com Tratamento

Quimioterápico	49
3.1 O Modelo matemático	50
3.1.1 Descrição do sistema tumor-imune	52
3.2 Tumor resistente às drogas	54
3.2.1 Tratamento quimioterápico contínuo	54
3.2.2 Tratamento quimioterápico pulsado	56

Capítulo 4	
Efeitos da Resistência às Drogas num Sistema Glia-glioma-neurônio com Tratamento Quimioterápico	60
4.1 Modelo matemático proposto	60
4.1.1 Descrição do sistema glia-glioma-neurônio	63
4.2 Evolução do glioma sem considerar a resistência às drogas	65
4.2.1 Modelo sem o tratamento quimioterápico	66
4.2.2 Modelo com o tratamento quimioterápico contínuo	66
4.2.3 Modelo com o tratamento quimioterápico pulsado	68
4.3 Evolução do glioma considerando a resistências às drogas	69
4.3.1 Tratamento contínuo	70
4.3.2 Tratamento pulsado	78
Capítulo 5	
Cálculo da Estabilidade	87
5.1 Análise da estabilidade para o sistema glioma-glias-neurônios	87
5.1.1 Os pontos de equilíbrio	87
5.1.2 A matriz Jacobiana	89
5.1.3 Com a aplicação de quimioterápicos	90
5.1.4 Sem a aplicação de quimioterápicos	95
Capítulo 6	
Conclusões	97
Referências	99

Capítulo 1

Introdução

Apesar do aumento do tempo e na qualidade de vida da população mundial e dos avanços científicos e tecnológicos, segundo o Observatório Global do Câncer (OGC) (1), no biênio 2018-2020 haverá um aumento de 5,04% na incidência de novos casos de câncer, passando dos 18,08 milhões de casos diagnosticados em 2018 para mais de 18,90 milhões em 2020. Estima-se que se chegue em 2040 a aproximadamente 29,50 milhões de casos. Segundo o OGC (1), a incidência mundial de casos de câncer, em 2018, causou a morte de 9,56 milhões de pessoas, sendo que este número deve crescer para 10,05 em 2020 e em 2040 atingirá 16,39 milhões. Além disso, esse mesmo levantamento mostra que em 2018 tivemos 559.371 casos de câncer no Brasil e estima-se que em 2020 e 2040 teremos, respectivamente, 594.908 e 998.056 casos, o que representa um aumento de aproximadamente 78% na incidência dessa doença.

Na Tabela 1.1 encontram-se alguns dados estatísticos de 2018 e uma estimativa para 2025 da incidência e mortalidade do câncer no mundo e no Brasil, para todas as idades. A partir destes dados, observa-se que os casos de câncer no mundo terão um aumento de 18,77% e no Brasil este aumento será de 19,20%. Observa-se também que o número de casos de câncer no Sistema Nervoso Central (SNC) representa aproximadamente 1,64% do número de casos de câncer no mundo e no Brasil esse índice é de 2,20%.

Tabela 1.1: Incidência e mortalidade por câncer no Brasil e no Mundo.

Todas as idades		2018		2025	
		Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade
Mundo	Todos os tipos de câncer	18.078.957	9.555.027	21.471.996	11.467.968
	Câncer no SNC	296.851	241.037	340.516	280.784
América Latina	Todos os tipos de câncer	1.412.732	672.758	1.727.790	839.325
	Câncer no SNC	29.539	22.312	34.616	26.715
Brasil	Todos os tipos de câncer	559.371	243.588	689.025	307.794
	Câncer no SNC	12.304	10.711	14.666	12.929

Fonte: Adaptado pelo autor (1)

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (3), o câncer é a segunda maior causa de mortes no mundo (4) e deve acrescentar, no biênio de 2019-2020, conforme dados da Tabela 1.1, cerca de 600 mil novos casos no país, sendo que a taxa de mortalidade atingiu

250 mil vítimas, somente em 2019. Deste total, 87 mil deverão atingir a população economicamente ativa, ou seja, pessoas com idade entre 15 e 65 anos, o que levará a uma redução da taxa de produtividade. A estimativa é de que o país sofra um prejuízo de R\$ 17 bilhões, com a perda de 0,21% de toda a riqueza gerada, o que resultaria em um prejuízo econômico de R\$ 195,4 mil para cada vida perdida devido ao câncer.

As células tumorais são células anormais classificadas em benignas e malignas. Os tumores benignos não invadem o tecido normal, enquanto o tumor maligno, por sofrer metástase¹, invade e pode se espalhar pelo corpo (5, 6). Os tumores malignos são tumores cancerígenos que têm uma taxa de crescimento muito mais rápida do que as células normais (7, 8). O câncer representa um grupo de doenças, sendo considerado por isso um problema de saúde pública em todos os países do mundo (9). O câncer é uma das principais causas de morte no mundo; em razão disso muitos tipos de tratamento foram desenvolvidos (Figura 2.2) para eliminar as células do câncer, tais como cirurgia (10), quimioterapia (11), radioterapia (12, 13) e a imunoterapia (14).

Os modelos matemáticos têm sido utilizados para estudar diferentes tipos de câncer e os estágios de progressão tumoral (15–19). Em 1972, Greenspan (20) construiu um modelo matemático de crescimento tumoral para analisar a evolução do carcinoma. Um modelo do crescimento de tumor capilar induzido foi proposto por Balding e McElwain (21) em 1985. Na década de 1990, Tracqui et al. (22) e Panetta (23) adicionaram quimioterapia para estudar os efeitos de agentes quimioterapêuticos no crescimento espaço-temporal e recorrência do tumor, respectivamente. Pinho et al. (24) analisaram um modelo matemático de tratamento do câncer por quimioterápicos, levando em consideração as metástases. Borges et al. (25) utilizaram um modelo para estudar o crescimento tumoral em tratamento por quimioterapia contínua e pulsada. Nani e Freedman (26) estudaram a imunoterapia contra o câncer através de modelos que incorporam a interação imune ao tumor (27). Recentemente, López et al. (16, 17) formularam um modelo de crescimento tumoral, com agentes quimioterápicos citotóxicos, para analisar o papel dos protocolos com intensificação e densificação da dose (*dose-dense*).

O sistema imunológico têm como principal função proteger o corpo contra infecções e doenças. Ele pode reconhecer as células cancerígenas e eliminá-las, porém, o câncer pode enfraquecer a imunidade (28). Quando o tratamento do câncer acaba tirando proveito do sistema imunológico, ele é conhecido como

¹Metástases é o aparecimento de um foco tumoral distante do tumor original, decorrente da disseminação do câncer para outros órgãos.

imunoterapia (29). Algumas terapias baseadas no sistema imunológico consistem em anticorpos monoclonais, vacinas e transferências de células-T (30). Estudos matemáticos e computacionais da imunoterapia contra o câncer foram realizados para entender as interações entre a imunidade e o crescimento tumoral (26,31). Borges et al. (25) apresentaram um modelo de um sistema tumor-imune com tratamento quimioterápico. Eles consideraram um tempo de atraso entre a conversão das células em repouso para células de caça, o que se considera como a principal reação do sistema imunológico. Ren et al. (32) demonstrou um resultado analítico para o parâmetro de quimioterapia pulsada, com o objetivo de eliminar as células cancerígenas.

Um dos tipos mais comuns de tumor cerebral maligno é o glioma, que se inicia nas células gliais (33). As células gliais fornecem suporte e proteção neuronal (34). Na bibliografia sobre o tema, é possível encontrar diferentes modelos para tumores cerebrais. As Equações diferenciais parciais (35) e ordinárias (36) são utilizadas para simular o comportamento dinâmico relacionado ao crescimento do glioma.

A resistência aos medicamentos é um fenômeno que ocorre quando as células cancerígenas não são afetadas pela quimioterapia. Alguns experimentos têm produzido resultados que fornecem informações sobre os mecanismos de resistência aos medicamentos contra o câncer (37). Sun et al. (38) modelaram as células cancerígenas sensíveis e resistentes aos medicamentos, em resposta ao tratamento quimioterápico. Apesar da diversidade de tratamentos existentes, a resistência às drogas no câncer é um dos grandes problemas no tratamento quimioterápico (39), devido à capacidade que as células cancerígenas têm de desenvolver resistência aos agentes quimioterápicos (40). Nass e Efferth (41) estudaram mecanismos alvos com drogas e a forma da resistência no caso do mieloma. Recentemente, He et al. (42) relataram esses mecanismos de resistências aos medicamentos, relacionados às células do câncer de ovário.

Neste trabalho propomos dois diferentes modelos; em um deles incluímos a resistência aos medicamentos no modelo tumor-imune proposto por Borges et al. (25) e analisamos seu efeito no sistema. Nesse modelo matemático, o sistema imunológico é composto de células em repouso e de caça, enquanto que o câncer é separado em células sensíveis às drogas e resistentes às drogas. Além do sistema imunológico, consideramos também o tratamento quimioterápico para combater o crescimento do tumor. No entanto, os agentes quimioterápicos também atacam o sistema imunológico, mostrados nas interações consideradas. Mostramos que o crescimento do tumor pode ser controlado com a aplicação de diferentes tipos de protocolos de tratamentos quimioterápicos.

O segundo modelo proposto neste trabalho prevê a resistência aos medicamentos contra o glioma, de forma a adicionar uma nova equação diferencial no modelo proposto por Iarosz et al. (18) para gliomas com interações glia-neurônios e o tratamento quimioterápico. Os autores calcularam os valores da infusão de agentes quimioterápicos, nos quais o glioma é suprimido e um número mínimo de neurônios é perdido, sem considerar a neurogênese. Neste modelo, a novidade é que consideramos a resistência aos medicamentos para glioma. Dessa forma, nosso modelo possui interações glia-neurônios com os gliomas resistentes e sensíveis, além do tratamento quimioterápico. O tratamento do tumor ocorre através da quimioterapia contínua ou pulsada. Na quimioterapia contínua, o tempo de vida neuronal depende da infusão da taxa do agente quimioterápico e da taxa de mutação de células sensíveis às drogas para resistentes às drogas. Com relação à quimioterapia pulsada, mostramos que o protocolo do ciclo de quimioterapia e o intervalo de tempo da aplicação do medicamento desempenham papéis importantes no tratamento.

Em função da sua importância e também com o intuito de auxiliar os profissionais nos tratamentos, desenvolvemos nossas pesquisas contra o câncer de uma forma geral e em especial contra o câncer cerebral, inserindo no modelo de Borges et al. (25) e no de Iarosz (18) um termo de acoplamento parametrizado, que vai representar a mutação das células sensíveis para células resistentes às drogas. Este é o diferencial entre os modelos já estudados e os modelos que estamos propondo. Neste trabalho mostramos que, dependendo da taxa do parâmetro de mutação, aliada com a forma e a taxa de infusão de quimioterápicos, no modelo do glioma, a concentração de neurônios que resta no indivíduo é tão pequena que influencia negativamente na qualidade de vida e sobrevida do indivíduo, mas dependendo destas taxas a sobrevida é significativamente aumentada.

No sistema tumor-imune, fixamos nossas simulações para, no máximo, quatro anos e no modelo do glioma fixamos as simulações em até 750 dias, o que corresponde a 25 meses, um tempo de sobrevida considerado razoável e obtido experimentalmente (2–4), uma vez que recentes melhorias nas técnicas terapêuticas podem resultar em um prognóstico mais favorável para o indivíduo que está sendo atualmente diagnosticado e tratado para tumores cerebrais. O prognóstico varia de acordo com a idade e o tipo de tumor do indivíduo. Muitos outros fatores também podem afetar esse prognóstico, como por exemplo, o estado geral de saúde do indivíduo, localização do tumor e a resposta da doença ao tratamento.

Este trabalho está organizado da seguinte forma:

- No Capítulo 2, apresentamos os conceitos básicos necessários para o entendi-

mento da tese;

- No Capítulo 3, introduzimos o modelo tumor-imune para a dinâmica do crescimento tumoral, com todos os parâmetros definidos na bibliografia. Foi utilizado um modelo de equação diferencial com atraso para a solução deste problema;
- No Capítulo 4, introduzimos o modelo glioma-glias-neurônios para a dinâmica do crescimento do glioma. Inicialmente, analisamos o modelo sem considerar a mutação de glioma sensível para resistente às drogas. Em seguida, consideramos o processo de mutação para glioma resistente às drogas. Além disso, propomos uma alteração no parâmetro, que representa a taxa de proliferação do glioma resistente, considerado na bibliografia;
- No Capítulo 6, apresentamos as conclusões a partir das análises das simulações realizadas em nossos modelos, além de sugerir outros trabalhos para o futuro;
- No Capítulo 5, apresentamos o cálculo da estabilidade para o sistema glioma-glias-neurônios.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.1 Câncer

Segundo a OMS (2) e o INCA (3), o termo câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo, processo este denominado metástase (7,43,44). Por meio de crescimento e divisão rápida, a proliferação destas células é muito agressiva e incontrolável na busca por recursos naturais do organismo, o que determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno, que é simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constitui um risco de vida (43).

O câncer é causado por mutações na estrutura genética no DNA das células e se caracteriza pelo crescimento desordenado destas células em nosso organismo, podendo surgir em qualquer parte do corpo. Entretanto, alguns órgãos são mais afetados do que outros e cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por tipos diferenciados de tumores, mais ou menos agressivos. Os diferentes tipos de cânceres correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele. Se na pele, o câncer tem início nas células que produzem pigmento (melanócitos), ele é denominado melanoma. Se começa nas células neuronais, conhecidas como glias, é chamado de glioma. O câncer de próstata é um tumor que afeta a próstata, glândula localizada abaixo da bexiga e que envolve a uretra. O câncer de mama surge a partir da multiplicação desordenada das células da mama. Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de metástases.

2.1.1 Tumor cancerígeno

Geralmente acredita-se que tumor e câncer são sinônimos, mas a palavra tumor está ligada a alguns problemas específicos que nem sempre representam o câncer (45). Mas, afinal de contas, o que é um tumor?

Podemos dizer que tumor é um termo utilizado para descrever um crescimento anormal ou um aumento do volume de uma determinada parte do nosso corpo. Esse aumento pode ocorrer como consequência da divisão celular exagerada, o que acaba levando a um aumento do número de células. Nesses casos, o tumor é chamado de neoplasia e pode ser classificado como maligno ou benigno.

O tumor é maligno quando apresenta uma divisão celular muito rápida e anormal. Nos tumores malignos, as células são bem diferentes daquelas que as originaram, além de serem extremamente agressivas e sofrer metástases (3,46). O tumor é benigno, se for menos agressivo que os malignos, seu crescimento é organizado e seus limites são bem nítidos. A divisão celular ocorre de maneira mais lenta e não é capaz de invadir tecidos e órgãos vizinhos. Entretanto, apesar de não realizarem metástases, esses tumores podem comprimir órgãos vizinhos, se o aumento for muito exagerado.

Assim o câncer é um tipo de tumor, porém é um tipo de tumor maligno. Isso significa que ele é capaz de invadir tecidos e órgãos, de realizar metástase e apresenta um crescimento rápido e bastante anormal (3,46). Portanto, todo câncer é um tumor, entretanto, nem todos os tumores são cancerígenos.

A Tabela 2.1 descreve as principais diferenças entre um tumor benigno e um câncer.

Tabela 2.1: Principais diferenças entre os tumores malignos e benignos.

Câncer ou tumor maligno	Tumor benigno
Células diferentes daquela do tecido que a originou	Células semelhantes ao tecido que a originou
Limites poucos nítidos	Limites nítidos
Podem sofrer metástases	Não sofrem metástases
Crescimento rápido	Crescimento lento e organizado

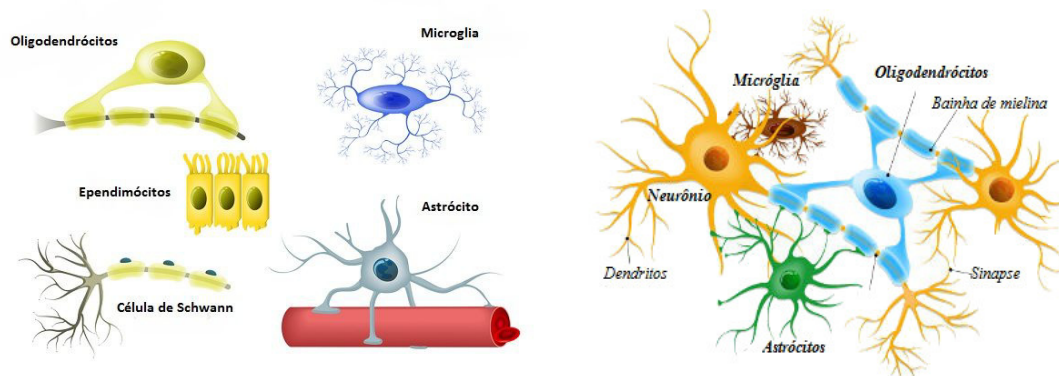
Fonte: O autor

No Capítulo 3, faremos o estudo de um modelo que representa um tumor cancerígeno qualquer. Neste estudo mostraremos que, conforme a quantidade de agente quimioterápico utilizado, a remissão temporária do câncer pode ser mais longa, se comparados os tratamentos contínuos e pulsados. Esse fato é benéfico durante o tratamento, pois a sobrevida permite a continuidade do tratamento dos indivíduos. Em determinados casos, mostraremos que pode ocorrer a remissão total do tumor. Faremos um estudo detalhado de um modelo, no Capítulo 4, para o crescimento do glioma. Na próxima seção vamos detalhar o que é o glioma.

2.1.2 Glioma

Segundo o INCA (3), cerca de 88% dos tumores do SNC ocorrem no cérebro e aproximadamente 33% dos tumores cerebrais são gliomas. O glioma é um tipo de tumor cerebral maligno que se desenvolve a partir das células gliais no SNC (33). As células gliais fornecem aos neurônios sustentação, energia e nutrientes, além de ajudarem a manter a barreira hematoencefálica do cérebro (34).

Figura 2.1: Tipos de células gliais.



Fonte: <https://www.todamateria.com.br/celulas-gliais/>

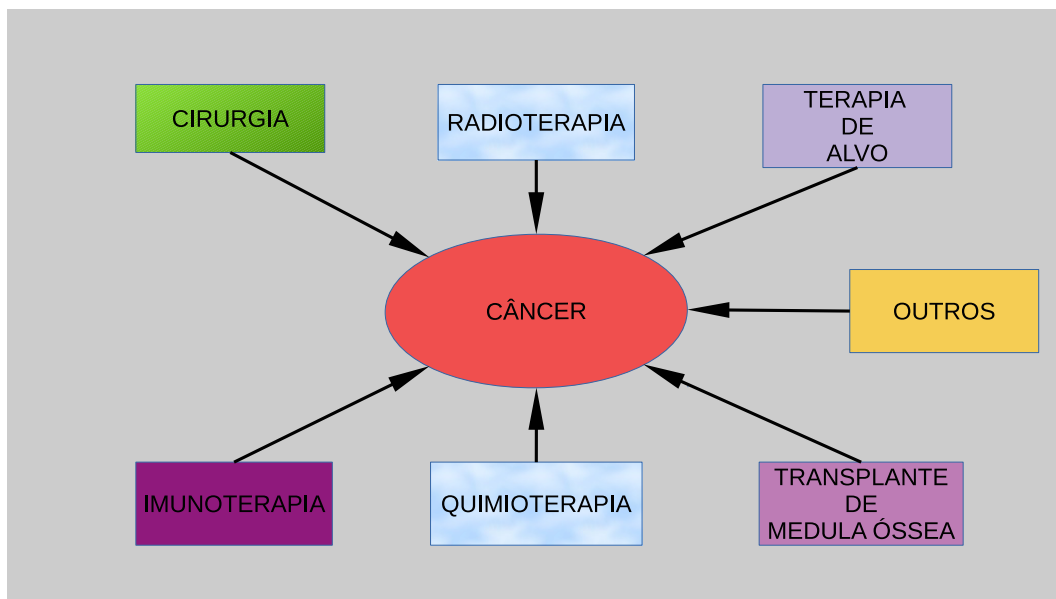
Conforme Figura 2.1, existem vários tipos de células gliais, cada uma com função diferente. Por exemplo, os astrócitos (50%) são responsáveis por manter homeostase do meio extracelular neuronal e estabelecer a barreira hematoencefálica (BHE), além de dar sustentação e nutrição aos neurônios; os oligodendrócitos (40%) fornecem isolamento elétrico para os neurônios; as micróglias (5%) digerem neurônios e patógenos mortos; as células ependimárias (5%) são células epiteliais colunares que revestem os ventrículos do cérebro e o canal central da medula espinhal, com a função de revestir os ventrículos e secretar o líquido cefalorraquidiano e as células de Schwann, também conhecidas por neurolemócitos, produzem a mielina que envolve os axônios dos neurônios no sistema nervoso periférico, isolando eletricamente os nervos e assim permitindo a propagação rápida de potenciais de ação.

Portanto, glioma é um termo genérico usado para descrever os diferentes tipos de tumores gliais, entre os quais se incluem astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, entre outros. Os gliomas variam quanto à sua agressividade ou malignidade, sendo alguns de crescimento lento, provavelmente curáveis, e outros de rápido crescimento, invasivos, difíceis de tratar e em determinados casos são recorrentes.

2.1.3 Tratamentos

O tratamento do câncer dependerá do tipo, do estágio, da localização, do estado de saúde geral do indivíduo e dos possíveis efeitos colaterais. Conforme esquema representado na Figura 2.2, o tratamento do câncer pode ser feito de diversas formas (1,3,13,46). Na sequência vamos resumidamente descrever cada um dos tipos de tratamentos.

Figura 2.2: Representação esquemática das formas de tratamento do câncer.



Fonte: O autor

- **Cirurgia oncológica:** é a principal e mais antiga forma de tratamento, que consiste na retirada do tumor através de operações no corpo do indivíduo (10). A cirurgia pode ser utilizada para vários tipos de cânceres, sendo:
 - curativa, caso a doença seja diagnosticada num estágio inicial;
 - preventiva, caso sejam removidos os tecidos que podem causar o câncer;
 - de estadiamento, para obtenção de diagnósticos e verificação de possíveis disseminações da doença;
 - auxiliar no tratamento do câncer.
- **Radioterapia:** se caracteriza pelo uso das radiações ionizantes (raio X), com o objetivo de destruir ou inibir o crescimento das células anormais que formam um tumor. A radioterapia pode ser utilizada como tratamento principal do

câncer, adjuvante¹, neoadjuvante², paliativo, para alívio de sintomas da doença e para o tratamento de metástases (12,13).

- **Terapia Alvo:** é um tipo de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos alvo moleculares, que atacam específica ou preferencialmente determinados elementos encontrados na superfície ou no interior das células cancerosas. O objetivo da terapia é causar alterações de um gene específico, que auxilia as células cancerosas a crescer e a se desenvolver.
- **Imunoterapia ou terapia biológica:** é um tratamento biológico cujo objetivo é potencializar o sistema imunológico, utilizando anticorpos produzidos pelo próprio paciente ou cultivados em laboratório (14). O sistema imunológico é responsável por combater infecções, além de outras doenças. Atuando no bloqueio de determinados fatores, a imunoterapia provoca o aumento da resposta imune, estimulando a ação das células de defesa do organismo, fazendo com que essas células reconheçam o tumor como um agente agressor (26,27). Estudos recentes mostram que o efeito antitumoral de algumas drogas reativam e modificam a resposta imune contra o câncer (47).
- **Quimioterapia:** é o tratamento que utiliza medicamentos anticancerígenos. Estes medicamentos são administrados via oral, intravenosa, intramuscular ou subcutânea, de modo a se misturarem com o sangue, sendo levados a todas as partes do organismo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor (11).
- **Transplante de Medula Óssea:** é um tipo de tratamento proposto para algumas doenças que afetam as células do sangue, como as leucemias e os linfomas. Consiste na substituição de uma medula óssea doente ou deficitária por células saudáveis, com o objetivo de reconstituição de uma medula saudável.
- **Outros:** neste tópico ressaltamos a possibilidade de outros tratamentos alternativos, como por exemplo:
 - hormonioterapia: consiste em uma terapia hormonal, que, assim como a quimioterapia, tem ação sistêmica, isto é, age em todas as partes do corpo. Geralmente é utilizada junto com a cirurgia, radioterapia e quimioterapia (3,46);

¹Radioterapia aplicada após o tratamento cirúrgico.

²Radioterapia aplicada antes do tratamento cirúrgico.

- fosfoetanolamina: consiste na administração de um suplemento, não um medicamento como muitos acreditavam, ficando por isso popularmente conhecida, no Brasil, como a "pílula do câncer"(46).

Não detalharemos os dois últimos tratamentos mencionados, uma vez que nenhum deles apresenta comprovação científica aceitável até o momento.

Neste trabalho daremos ênfase ao tratamento quimioterápico individualizado ou associado com o sistema imunológico, que serão discutidos, com mais detalhes na seção 2.1.4 e seção 2.1.5.

2.1.4 Quimioterapia

Segundo a OMS e o INCA, a quimioterapia é um tratamento que utiliza drogas³ quimioterápicas, administradas continuamente ou periodicamente, para destruir as células doentes que formam um tumor (2, 3). Quando se completa a administração do(s) quimioterápico(s) de um protocolo ou esquema terapêutico, dizemos que se aplicou um ciclo. Dentro do corpo humano, cada droga age de uma maneira diferente, por este motivo são utilizados vários tipos de drogas e varia-se a forma de aplicá-las, a cada vez que o indivíduo recebe o tratamento. Estas drogas se misturam com o sangue e são levadas a todas as partes do organismo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo. O indivíduo pode receber a quimioterapia como tratamento único (ver Capítulo 4) ou aliada a outros, como radioterapia, imunoterapia (ver Capítulo 3) e/ou cirurgia (48, 49).

Infelizmente, nem sempre a quimioterapia resolve em definitivo o problema do indivíduo, uma vez que muitos cânceres desenvolvem resistência às drogas quimioterápicas aplicadas, sendo este um dos principais fatores de fracasso em muitos tratamentos (38–42). Geralmente, os cânceres consistem em populações mistas de células malignas, algumas das quais são sensíveis às drogas, enquanto outras são resistentes às drogas. A quimioterapia acaba matando as células sensíveis às drogas, mas uma grande porção de células acaba resistindo aos tratamentos. Como depois de um certo tempo, com a remissão temporária do câncer, o tratamento acaba sendo relaxado e as células do câncer acabam crescendo novamente, a quimioterapia pode falhar, porque as células cancerígenas remanescentes tornam-se resistentes (50–53).

³Drogas (remédio, medicamento, droga, fármaco) é uma substância que modifica a função fisiológica com ou sem intenção benéfica.

A maioria dos quimioterápicos, clinicamente relevantes, usados para combater o câncer, tem como alvo biológico principal a molécula de DNA (54). Essas drogas causam lesões no DNA, lesões estas que, se não forem prontamente reparadas, induzem a morte das células cancerígenas.

2.1.5 Imunoterapia

A imunoterapia, também chamada de terapia biológica, é mais uma opção de tratamento contra o câncer, uma vez que aumenta as defesas naturais do organismo para o combate dessa doença (14). Neste tipo de tratamento, geralmente utilizam-se substâncias produzidas pelo próprio organismo ou então produzidas em laboratórios, sempre com o objetivo de potencializar ou restaurar o sistema imunológico, de maneira a que este possa combater infecções e outras doenças, tais como o câncer.

Geralmente, nosso organismo consegue reconhecer o tumor como um corpo estranho, desde a sua origem e, sendo assim, ele reage através dos inibidores do ponto de verificação imune, liberando os freios nas células reativas ao tumor. Esta é, sem dúvida, uma das ações do organismo particularmente eficaz no tratamento de certos tumores sólidos infiltrados no sistema imunológico. Muitas vezes, no entanto, com o passar do tempo, esse tumor passa a se "disfarçar" para que o sistema imunológico não o reconheça, e assim se desenvolve sem ser atacado. Isso pode ocorrer quando os tumores sólidos com perfis imune-silenciosos mostram eficácia limitada dos bloqueadores nos pontos de verificação, devido às várias barreiras. Pesquisas recentes destacam a exclusão imune induzida pelo Fator de Crescimento Transformador- β (TGF- β) e a falta de imunogenicidade, como exemplos dessas barreiras (49).

O que se busca na imunoterapia é reativar a resposta imunológica contra o agente agressor. Por meio do bloqueio dos fatores que inibem o sistema imunológico, com o tratamento, se inicia um processo de aumento da resposta imune, de modo a estimular a atuação dos linfócitos e fazer com que eles passem a reconhecer, novamente, o tumor como um corpo estranho.

A imunoterapia atua principalmente no sentido de:

- Parar ou retardar o crescimento das células cancerígenas;
- Impedir que o câncer se espalhe para outras partes do corpo, ou seja, evitar a metástase;

- Auxiliar no funcionamento do sistema imunológico, no sentido de reconhecimento e destruição das células cancerígenas.

Existem várias formas de se realizar o tratamento imunoterápico, entre elas podemos citar (46):

- Anticorpos monoclonais e terapias agnósticas de tumores, que consistem em proteínas do sistema imunológico criadas em laboratórios, projetadas para se ligar a alvos específicos nas células cancerígenas. Alguns anticorpos monoclonais marcam as células cancerígenas para que sejam melhor vistas e destruídas pelo sistema imunológico;
- Moduladores do sistema imunológico, os quais melhoram a resposta imune do corpo contra o câncer. Alguns desses agentes afetam partes específicas do sistema imunológico, enquanto outros afetam o sistema imunológico de uma maneira bem geral (47);
- Terapia com vírus oncolíticos, o que consiste em uma variação da terapia gênica que se baseia na replicação seletiva de um vetor viral dentro de células cancerígenas, desencadeando a morte de células tumorais por *lise* e a propagação de novas partículas virais para as demais células malignas adjacentes, podendo alcançar até mesmo as que sofreram metástase.
- Terapia com transferência de células-T, que consiste em um tratamento que aumenta a capacidade natural de suas células-T de combater o câncer. As células imunes são retiradas do tumor em tratamento e aquelas mais ativas contra o câncer são selecionadas ou alteradas no laboratório, para melhor atacar as células cancerígenas, cultivadas em grandes lotes e recolocadas no corpo através de uma agulha na veia;
- Vacinas de tratamento que funcionam contra o câncer, aumentando a resposta do seu sistema imunológico às células cancerígenas. Geralmente essas vacinas são projetadas para fazer com que o sistema imunológico ataque as células cancerígenas do corpo. As vacinas de tratamento são diferentes daquelas que ajudam a prevenir uma doença, pois levam o sistema imunológico a atacar a doença existente.

Segundo pesquisas, a imunoterapia tem se mostrado eficaz no tratamento de alguns tipos de cânceres (14,46,47). Nos últimos anos, estudos têm mostrado que, quando associada à quimioterapia tradicional, a imunoterapia ou outras terapias alvo, alcançam resultados ainda mais eficazes.

Pesquisas ilustram como a inibição da sinalização de TGF- β e o uso de vírus oncolíticos podem aumentar a eficácia da imunoterapia (49). Além disso, uma grande variedade de estratégias de imunoterapia estão em uso, resultando em um aumento significativo da sobrevida e do período de remissão temporária da doença.

No Capítulo 3, vamos aprofundar estas discussões com a análise de um modelo matemático de um sistema tumor-imune, quando a imunoterapia é combinada a outros métodos convencionais, como a quimioterapia, melhorando a eficácia do tratamento. Nossas simulações coincidem com alguns dados disponíveis, confirmando que combinando terapias ampliam-se os resultados entre 20% e 30% (46).

2.1.6 Resistência às drogas quimioterápicas

A quimioterapia é uma das principais formas de tratamento do câncer, mas a sua eficácia é limitada, em função do processo de resistência às drogas (2, 39, 40). Essa resistência às drogas pode ser de duas formas: intrínseca ou adquirida. No caso intrínseco, mesmo antes de iniciar o tratamento quimioterápico, existem fatores mediadores da resistência, presentes entre as células que compõem o tumor, o que pode tornar a tratamento ineficaz. No caso da resistência adquirida, é proposto que durante o tratamento de tumor inicialmente sensível às drogas, possam ocorrer mutações genéticas em algumas células tumorais, que ativariam vias de sinalização compensatórias, possibilitando que essas células não mais respondam ao tratamento, o que atribuiria a elas vantagem proliferativa em relação à massa tumoral total (51, 52).

A resistência adquirida é um problema particular, pois os tumores não só se tornam resistentes às drogas originalmente usadas para tratá-los, mas também podem se tornar resistentes a outras drogas com diferentes mecanismos de ação. Estima-se que a resistência à quimioterapia cause falha do tratamento em mais de 90% das pessoas com câncer metastático. Estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de reduzir a possibilidade da ocorrência da resistência adquirida às drogas, principalmente com o uso de regimes quimioterápicos diferenciados e direcionados, combinando drogas (54). Assim, se a resistência às drogas for superada, teríamos, pelo menos, um aumento significativo da sobrevida dos indivíduos (38, 41, 42, 53).

Pesquisas mostram que a resistência ocorre ou porque as populações celulares desenvolvem nova codificação genética (mutação) ou porque são estimuladas a desenvolver tipos celulares resistentes ao serem expostas às drogas, o que lhes permite seguir o caminho por vias metabólicas alternativas, através da síntese de

novas enzimas. A resistência também é observada nos casos em que o tratamento não é contínuo, quando a população tumoral é ainda sensível às drogas, mas em determinados casos, a quimioterapia é aplicada em intervalos irregulares de tempo e, muitas vezes, em doses inadequadas.

Assim, se for possível compreender melhor a genética celular, os mecanismos para a ação das drogas e quem são os responsáveis pelo desenvolvimento da quimiorresistência, certamente serão geradas informações que ajudarão no planejamento de tratamentos sequenciais combinados, para melhorar os resultados clínicos.

2.2 Modelos Matemáticos

Os modelos matemáticos têm sido utilizados em vários campos da atividade humana, como por exemplo: Matemática (55), Física (25), Química (56), Biologia (18,19), Economia, Astronomia, Engenharia, Psicologia, Comunicação, Demografia, etc. Um modelo matemático ou simplesmente modelo, apresenta-se como uma representação de um sistema real, isso significa que um modelo deve representar um sistema e a forma como ocorrem as interligações e modificações no mesmo. O ato de modelar, também chamado de modelagem, permite que se entenda e descreva o sistema real de uma forma simples. Geralmente, um modelo é uma simplificação do mundo real, mas devemos tomar o cuidado para que as características essenciais e o comportamento do mundo real sejam contemplados no modelo.

A partir do que se conhece hoje e também do que ainda está em processo de construção, os modelos matemáticos elaborados são baseados na simplificação do cotidiano. Sempre que propomos um modelo, devemos testá-los e verificar a sua validade no "laboratório" do mundo real. Todo modelo matemático elaborado deve ser complexo o suficiente para reproduzir, por exemplo, os experimentos clínicos *in vivo* de um crescimento padrão de tumor e ao mesmo tempo, ser simples o suficiente para permitir analisá-lo com as ferramentas analíticas e numéricas de que dispomos. Com os constantes avanços tecnológicos e industriais, é possível criar uma espécie de laboratório virtual, capaz de conectar o mundo físico e o mundo abstrato, usando como ferramentas de trabalho e pesquisa a matemática e os computadores, os quais geram as simulações.

Nas últimas décadas têm sido realizadas uma grande quantidade de experimentos para o estudo do câncer (15,17,18,25); da mesma forma ocorrem muitas tentativas para se obter um tipo de modelo abstrato. O trabalho teórico é difícil devido à complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos e os modelos ge-

ralmente requerem simplificações nas equações matemáticas propostas, necessárias para a obtenção de soluções analíticas.

Os modelos matemáticos desenvolvidos por pesquisadores para descrever fenômenos biológicos estão divididos em três categorias: contínuos⁴, discretos⁵ e híbridos⁶. Cada um destes tem vantagens e desvantagens dependendo do fenômeno que se deseja simular.

Portanto, os modelos matemáticos são equações variacionais, ou seja, equações diferenciais ordinárias ou parciais, contínuas ou discretas. Estes modelos possuem equações próprias, com características que descrevem um fenômeno, com seus parâmetros definidos e determinados de acordo com o estudo para o qual ele é aplicado (57). Atualmente tem-se utilizado os modelos matemáticos para descrever a ação e disseminação do surto da COVID-19, que é uma síndrome respiratória aguda grave. O modelo matemático que está sendo utilizado para tentar compreender a dinâmica de transmissão precoce da infecção e avaliar a eficácia das medidas de controle é crucial para prever o potencial de transmissão sustentada em novas áreas (55).

O estudo da dinâmica do crescimento do câncer ainda apresenta muitos problemas em aberto, com vários modelos matemáticos para serem analisados, aprofundados e aprimorados (24, 27). Neste trabalho, sistematizamos modelos baseados em um sistema de equações diferenciais ordinárias acopladas, com e sem tempo de atraso, em que o tempo e as variáveis de estado são contínuas. Estudamos essa dinâmica em sistemas com mais interações e condições do que os encontrados até o momento na bibliografia da área (18, 25, 58).

2.2.1 Equações diferenciais

Inicialmente, vamos definir o que é uma equação diferencial e em seguida trataremos dos sistemas dinâmicos (59–61).

Uma equação diferencial pode ser definida como uma equação que envolve uma função incógnita e suas derivadas. De modo geral, toda equação que contém as derivadas ou diferenciais de uma ou mais variáveis dependentes, em relação a uma ou mais variáveis independentes, denominaremos como equação diferencial

⁴Quando todas as variáveis são definidas em cada ponto no espaço e tempo alterando continuamente.

⁵Quando o espaço é dividido em uma rede de pontos com variáveis definidas somente nos pontos e o tempo alterando em "pulos".

⁶Uma mistura do contínuo com o discreto.

(ED). Uma equação diferencial é chamada ordinária (EDO) se a função incógnita depender de apenas uma variável independente. Se a função incógnita depender de mais de uma variável independente, denomina-se como uma equação diferencial parcial (EDP) ou equação de derivadas parciais.

Os sistemas dinâmicos, definido na seção 2.2.2, modelam matematicamente muitos problemas aplicados à física, matemática, engenharia, biologia, economia, química e outras áreas. Estes sistemas geralmente estão associados às equações diferenciais, com ou sem tempo de atraso, que podem ser equações diferenciais ordinárias, equações diferenciais parciais, equações diferenciais funcionais, equações diferenciais parciais-funcionais e ainda em sistemas discretos. Os modelos matemáticos citados anteriormente são obtidos usando leis empíricas, medições e observações, mas algumas das influências que o sistema sofre são desconsideradas para facilitar a análise. Pode-se dizer também que os parâmetros do modelo aproximado são determinados com algum erro. Portanto, os modelos práticos obtidos são aproximações de um modelo ideal e os erros encontrados são inevitáveis. A partir disso, é muito importante lembrar que os modelos matemáticos definem uma certa estabilidade com relação a todas as perturbações possíveis.

2.2.2 Sistemas dinâmicos

Um sistema de equações diferenciais de primeira ordem é chamado de sistema dinâmico ou autônomo, quando pode ser colocado na forma

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (2.1)$$

e a variável independente t não aparece explicitamente no segundo membro das equações anteriores.

O sistema é dito linear, caso as funções f_i sejam combinações lineares de x_1, x_2, \dots, x_n , caso contrário, o sistema é chamado de não linear.

Geralmente não existem métodos analíticos para resolver o sistema 2.1, quando os f_i não forem lineares em x_1, x_2, \dots, x_n . Entretanto, na maioria dos casos, não é necessário conhecer as expressões analíticas para a solução deste sistema, mas sim algumas de suas características ou propriedades, que nos permitiram traçar os

seus gráficos para uma análise detalhada.

Caso seja resolvido o sistema $f_i(x) = 0$, para $i = 1, 2, 3, \dots, n$, obtêm-se os pontos \tilde{x} , chamados de pontos de equilíbrio (ou pontos críticos) do sistema autônomo 2.1. Observa-se também que os pontos de equilíbrio dão origem às soluções constantes de um sistema dinâmico, as quais serão estudados na seção 2.4.

2.2.3 Equações diferenciais com retardo

Todas as considerações realizadas até este momento, com relação aos elementos dos sistemas dinâmicos, sempre tinham como pressuposto que ele era formado por uma Equação Diferencial Ordinária. Como é de nosso conhecimento, as equações diferenciais nos fornecem uma boa aproximação para se determinar o comportamento de fenômenos naturais e apresentam como soluções, funções e derivadas que envolvem todas no mesmo instante t . Sabidamente, as equações diferenciais ordinárias, representam soluções perfeitas e ideais que raramente são encontradas na natureza. Existe, entretanto, um tipo mais geral de equação diferencial capaz de representar a não instantaneidade dos fenômenos para descrever os processos naturais. Estas equações são chamadas de Equações Diferenciais com Retardo ou, em inglês, *Delay Differential Equations*. Essas equações se caracterizam por ter as derivadas de uma variável que é expressa em termos dessa variável (e/ou de suas derivadas de ordem menor), tanto no instante de tempo t , quanto nos instantes de tempo anteriores. Como exemplo, podemos citar:

$$\dot{x} = -2x(t - \tau_1) \quad \text{e} \quad \ddot{x} = -\dot{x}(t) - \dot{x}(t - \tau_2) + 3 \text{sen}(x(t)) \quad (2.2)$$

que são equações diferenciais com retardo, em que os fatores τ_1 e τ_2 , que aparecem adicionados aos argumentos das equações 2.2, são chamados de *delays* ou retardos (62).

As equações diferenciais com atraso têm sido estudadas há pelo menos 200 anos e alguns dos primeiros trabalhos se originaram de problemas em geometria e teoria dos números. Hoje o estudo das Equações Diferenciais com retardo é importante, pois muitos dos processos, naturais e artificiais, em biologia (25), medicina, química, física, engenharia e economia envolvem atrasos no tempo (62).

2.2.4 Sistemas de equações diferenciais acopladas

Sem entrar em muitos detalhes descrevemos aqui três exemplos como aplica-

ções dos sistemas de equações diferenciais.

Exemplo 1

Na ecologia existem muitos modelos matemáticos que se baseiam em sistemas de equações de primeira ordem acoplados. Um destes modelos na dinâmica populacional foi apresentado pelo matemático italiano Vito Volterra (1926) e o biofísico norte-americano Alfred J. Lotka (1925). Eles apresentaram pela primeira vez as equações diferenciais do tipo predador-presa:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax - bxz \\ \frac{dz}{dt} = -cz + dxz, \end{cases} \quad (2.3)$$

constituído de duas equações diferenciais, em que a representa a taxa de crescimento das presas x , c é a taxa de mortalidade dos predadores z e b e d são as taxas de interações entre as duas espécies. De modo geral, este modelo descreve a interação entre duas populações, geralmente uma população de presas e outra de predadores (59,60). O modelo de Lotka-Volterra, apesar de ser aceito em muitos estudos, acabou recebendo muitas críticas, uma vez que nesse modelo, na ausência de predadores, sempre se considera um crescimento ilimitado para a população de presas, mas isso geralmente não ocorre, em função da saturação. Para contornar este problema, foi proposta (63) a substituição do termo que apresenta a taxa de crescimento das presas por uma expressão que acaba limitando o seu crescimento, com o passar do tempo. Desde então, sistemas predadores-presas mais complicados, porém realistas, têm sido utilizados por ecologistas, físicos e matemáticos.

Exemplo 2

Outro sistema biológico proposto para estudo (64), que leva em conta o crescimento logístico, é o que modela as interações entre a broca da cana-de-açúcar e seu parasitóide, dando origem a um sistema não linear, de equações diferenciais ordinárias,

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax \left(1 - \frac{x}{K}\right) - bx - cx - dxy \\ \frac{dy}{dt} = dxy - ey - fy \\ \frac{dz}{dt} = cx - gz - mz, \end{cases} \quad (2.4)$$

onde a, b, c, d, e, f, g, m e K são os diferentes parâmetros do sistema e x, y e z

representam, respectivamente, as populações de ovos existentes, ovos parasitados e larvas.

Exemplo 3

Apenas para ilustrar, consideramos um sistema simples, constituído por duas equações diferenciais lineares, com retardo, representado a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax(t) - by(t) \\ \frac{du}{dt} = cx(t - \tau) + dy(t), \end{cases} \quad (2.5)$$

onde a, b, c, d são positivos e τ é o tempo de atraso.

Estes sistemas de equações diferenciais ordinárias, com ou sem retardo, que podem ser acopladas, modelam também outros sistemas biológicos, como o de uma rede neural ou então o crescimento de células cancerígenas. Vale a pena frisar que, no caso da rede neural, qualquer alteração em um neurônio pode acarretar mudanças em todos os neurônios que estejam interligados a ele (50, 65). Importante frisar também que o fato de um sistema de equação diferencial apresentar um acoplamento entre as variáveis geralmente impede sua resolução analítica, de uma forma que poderia ser considerada mais simples.

Em diversas aplicações, na organização de um modelo matemático, os sistemas de equações diferenciais acopladas têm se mostrado de grande valia (24, 36, 66). Neste trabalho, com o objetivo da análise, inicialmente simulamos utilizando métodos numéricos, as soluções dos sistemas de equações diferenciais ordinárias acopladas. Os sistemas de equações diferenciais foram resolvidos com o uso do método de Runge-Kutta de quarta ordem, com auxílio de softwares de programação e softwares gráficos para sua execução. Pesquisas mostram que o desenvolvimento de métodos numéricos para a resolução de sistemas dinâmicos pode auxiliar muito nos avanços de estudos nas áreas de Engenharia, Biomatemática, Física e Matemática (18, 24, 25, 66–68).

Para exemplificar o uso do método de Runge-Kutta, na seção 2.3 simulamos as resoluções numéricas dos sistemas 2.3 e 2.4.

2.3 Resolução numérica

2.3.1 Método de Runge-Kutta

A maioria dos sistemas modelados, conforme comentamos anteriormente, não possui um método de resolução para a determinação da sua solução analítica. Dessa forma, necessitamos do conhecimento de métodos numéricos para determinação do comportamento e de algumas propriedades dessas soluções.

O Método de Runge-Kutta, em função de sua simplicidade e precisão, é um dos métodos numéricos mais utilizados para determinação da solução aproximada dos problemas de valor inicial (PVI). De acordo com Boyce (59), Carl David Tolmé Runge (1856-1927), matemático e físico alemão, a análise de alguns dados o levou a considerar problemas em computação numérica e o método de Runge-Kutta tem origem em seu artigo, de 1895, sobre soluções numéricas de equações diferenciais. Esse mesmo método foi estendido para sistemas de equações, em 1901, por M. Wilhelm Kutta (1867-1944), matemático alemão, que trabalhava com aerodinâmica e é, também, muito conhecido por suas contribuições importantes à teoria clássica de aerofólio.

O método de Runge-Kutta possui um erro de truncamento local proporcional na quarta ordem. Este método é considerado relativamente simples de usar e suficientemente preciso para tratar de muitos problemas. Além disso, constitui um sistema particular de métodos numéricos, com valores de partida implícitos, que podem gerar todas as soluções aproximadas de um sistema, baseado apenas na avaliação da função em alguns pontos.

Considerando o PVI:

$$\begin{cases} y'(x) = f(x, y) \\ y(x_0) = y_0 \end{cases}$$

o método geral de Runge-Kutta de ordem R é definido por:

$$y_{n+1} = y_n + h\phi_R(x_n, y_n, h)$$

onde

$$\phi_R(x_n, y_n, h) = c_1k_1 + c_2k_2 + \dots + c_Rk_R$$

$$c_1 + c_2 + \dots + c_R = 1$$

com

$$\begin{aligned}
k_1 &= f(x_n, y_n) \\
k_2 &= f(x_n + ha_2, y_n + h(b_{21}k_1)); \quad a_2 = b_{21} \\
k_3 &= f(x_n + ha_3, y_n + h(b_{31}k_1 + b_{32}k_2)); \quad a_3 = b_{31} + b_{32} \\
k_4 &= f(x_n + ha_4, y_n + h(b_{41}k_1 + b_{42}k_2 + b_{43}k_3)); \quad a_4 = b_{41} + b_{42} + b_{43} \\
&\vdots \\
k_R &= f(x_n + ha_R, y_n + h(b_{R1}k_1 + \dots + b_{R,R-1}k_{R-1})); \quad a_R = b_{R1} + b_{R2} + \dots + b_{R,R-1}.
\end{aligned}$$

Sendo também chamado de método de Runge-Kutta de R estágios.

Método de Runge-Kutta de ordem 4

Apesar de existirem métodos de Runge-Kutta de ordem menores do que quatro, vamos nos preocupar com o estudo, para as aplicações em sistemas, apenas para a ordem quatro.

O método de Runge-Kutta de quarta ordem, conforme (59–61) é determinado por:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (2.6)$$

$$k_1 = h f(x_n, y_n), \quad (2.7)$$

$$k_2 = h f\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_1\right), \quad (2.8)$$

$$k_3 = h f\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_2\right), \quad (2.9)$$

$$k_4 = h f(x_n + h, y_n + k_3). \quad (2.10)$$

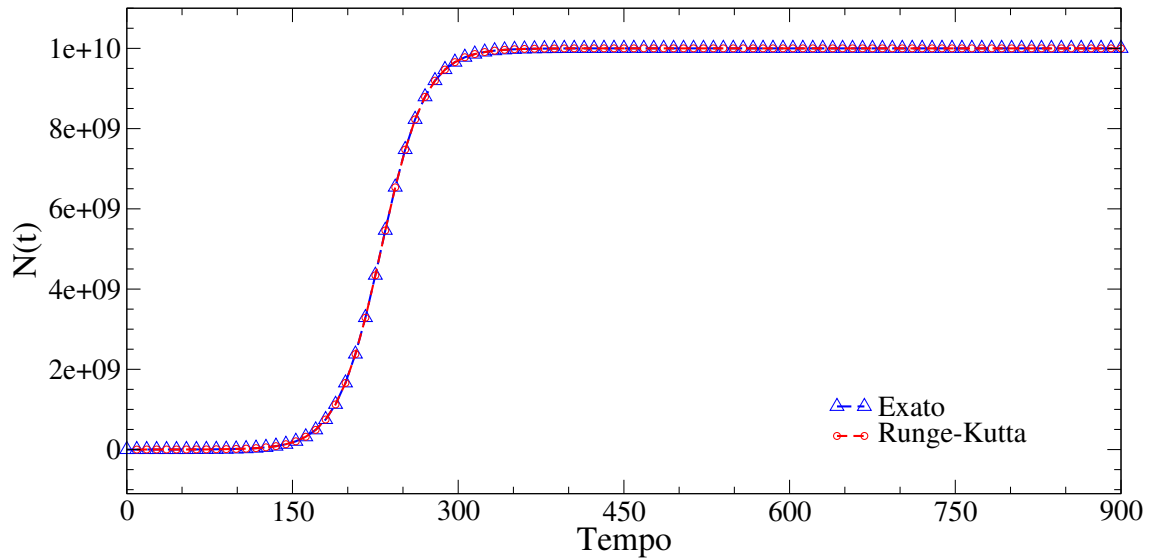
Como exemplo de aplicação, vamos pegar o modelo que o belga Pierre François Verhulst propôs, chamado de *Modelo de Verhulst*. Neste modelo a população estabiliza, sendo possível determinar uma solução aproximada do problema de valor inicial, o que representa um crescimento logístico. O modelo é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) \\ N(t_0) = N_0, \end{cases} \quad (2.11)$$

onde consideramos os parâmetros $r = 0,05$ e $K = 10^{10}$ e a condição inicial $N(0) = 10^5$, no intervalo de 0 a 900, com $h = 9$. Neste caso, $n = \frac{b-a}{h} = \frac{900-0}{9} = 100$ e assim devemos determinar os valores de t_0, t_1, \dots, t_{100} .

A Figura 2.3 representa a evolução temporal pelos métodos exato (em azul) e

Figura 2.3: Representação da evolução temporal da solução exata (linha azul) e pelo método de Runge-Kutta (linha vermelha).



Fonte: O autor

de Runge-Kutta (em vermelho) para o problema de valor inicial (2.11). Observa-se que os resultados apresentam o valor de K como o ponto de saturação, ou seja, estabilização. As diferenças que não podem ser percebidas para este problema mostram que o método é muito preciso.

2.3.2 Runge-Kutta para sistemas de equações diferenciais

Todos os métodos para os problemas de valor inicial, de primeira ordem, podem ser facilmente generalizados para um sistema de problema de valor inicial de primeira ordem, ou, para a maioria dos problemas de ordem mais elevada, lembrando que qualquer equação diferencial de ordem superior pode ser reduzida a um sistema de primeira ordem.

Frisamos novamente que existem outros métodos, mas aqui também daremos prioridade ao método de Runge-Kutta de quarta ordem (59–61). Dado o sistema de duas equações de primeira ordem,

$$\begin{cases} y' = f(t, y, z) \\ z' = g(t, y, z) \\ y(t_0) = y_0, \quad z(t_0) = z_0. \end{cases} \quad (2.12)$$

que pode ser resolvido numericamente da seguinte forma:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (2.13)$$

$$z_{n+1} = z_n + \frac{1}{6}(l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4), \quad (2.14)$$

onde

$$\begin{aligned} k_1 &= h f(t_n, y_n, z_n), & l_1 &= h g(t_n, y_n, z_n), \\ k_2 &= h f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_1, z_n + \frac{1}{2}l_1\right), & l_2 &= h g\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_1, z_n + \frac{1}{2}l_1\right), \\ k_3 &= h f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_2, z_n + \frac{1}{2}l_2\right), & l_3 &= h g\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_2, z_n + \frac{1}{2}l_2\right), \\ k_4 &= h f(t_n + h, y_n + k_3, z_n + l_3), & l_4 &= h g(t_n + h, y_n + k_3, z_n + l_3). \end{aligned}$$

Para ilustrar, resolvemos o PVI, ou seja, o sistema linear

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = 5y - z \\ \frac{dz}{dt} = 3y + z \\ y(0) = 2 \text{ e } z(0) = -1 \end{cases} \quad (2.15)$$

que tem como soluções explícitas as funções

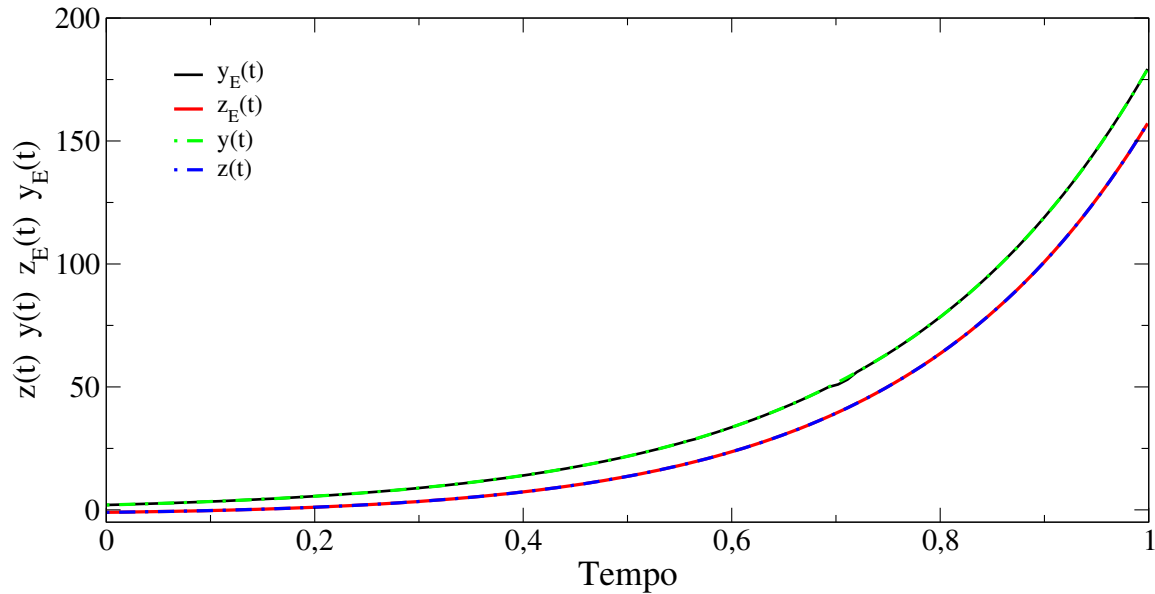
$$y(t) = -\frac{3}{2}e^{2t} + \frac{7}{2}e^{4t} \quad \text{e} \quad z(t) = -\frac{9}{2}e^{2t} + \frac{7}{2}e^{4t}.$$

Neste caso $n = \frac{(b-a)}{h} = \frac{(0,6-0)}{0,003} = 200$ e assim devemos determinar os valores de t_0, t_1, \dots, t_{200} .

A Figura 2.4 representa a evolução temporal, a partir do método exato (linha $y_E(t)$ em preto e $z_E(t)$ em vermelho) e Runge-Kutta (curvas pontilhadas $y(t)$ em verde e $z(t)$ em azul) para o sistema (2.15). Observa-se que as curvas para $y(t)$ em preto e verde coincidem neste intervalo e o mesmo se verifica para as curvas para $z(t)$ em vermelho e azul.

Na Figura 2.5 mostramos a resolução numérica do sistema (2.3), para novamente ilustrar a análise das soluções obtidas. Nesta figura representamos a evolução temporal $x(t)$ (linha preta) e $z(t)$ (linha vermelha) das soluções do sistema de Lotka-Volterra, pelo método de Runge-Kutta. Para a resolução deste sistema, consideramos inicialmente a quantidade $x(0) = 4$ e $z(0) = 2$ de presas e de predadores, respectivamente. Uma análise rápida da Figura 2.5 mostra que à medida que

Figura 2.4: Representação da evolução temporal $y_E(t)$ (linha preta) e $z_E(t)$ (linha vermelha) das soluções exatas e $y(t)$ (linha pontilhada verde) e $z(t)$ (linha pontilhada azul) pelo método de Runge-Kutta.



Fonte: O autor

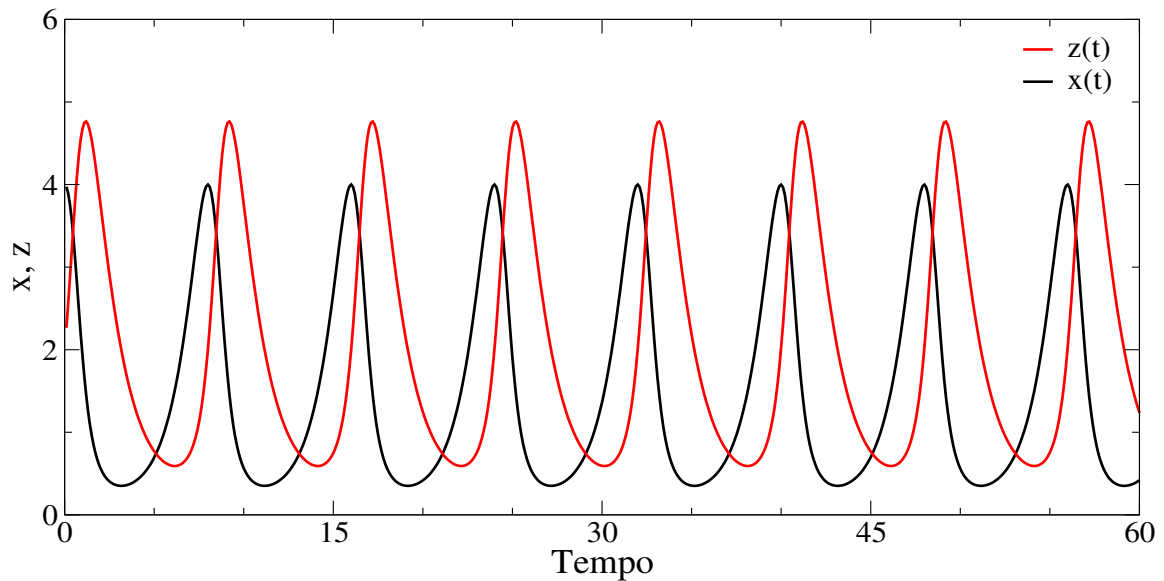
a quantidade de presas aumenta, aumenta também a quantidade de predadores, até um valor máximo. Quando a quantidade de presas começa a reduzir, reduzem-se também os predadores, até um valor mínimo. Com a redução do número de predadores, se inicia um processo de recuperação da quantidade de presas, o que leva a um aumento da quantidade de predadores e o processo se repete, ou seja, a evolução é periódica. Observamos que o número máximo e mínimo de predadores é sempre maior que estes mesmos números para as presas.

Resolvemos agora o sistema (2.4), considerando as condições iniciais e os parâmetros de (69). Nosso intuito é simular a resolução numérica, além de determinar a estabilidade de alguns dos pontos de equilíbrio desse sistema na Seção 2.4.2.

Na Figura 2.6, as linhas preta, vermelha e azul, representam a evolução temporal de $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$, respectivamente, das soluções do sistema (2.4), pelo método de Runge-Kutta. Para organização desta figura, consideramos $x(0) = 1000$, $y(0) = 1000$, $z(0) = 2000$, $b = 0,03566$, $c = 0,1$, $d = 0,0001723$, $e = 0,03566$, $f = 0,1$, $g = 0,00256$, $K = 25000$ e $m = 0,02439$.

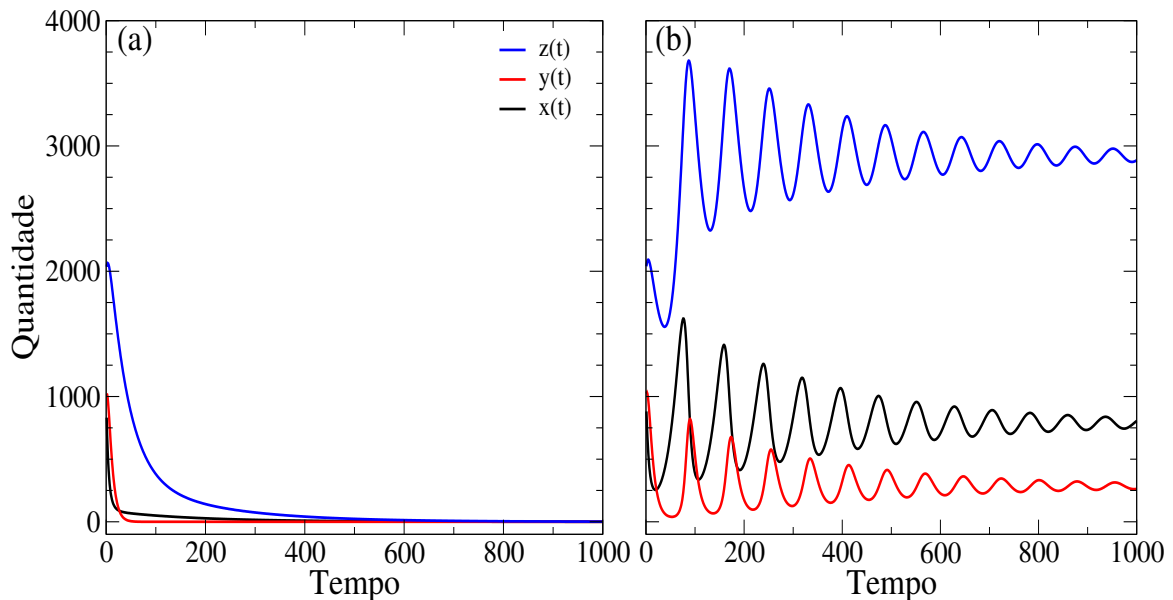
O valor do parâmetro a pode ser utilizado, neste caso, para determinar a estabilidade dos pontos de equilíbrio. Na Figura 2.6(a) utilizamos $a = 0,13$, que representa a extinção total de todas as populações, enquanto que, na Figura 2.6(b), com $a = 0,1908$, representa-se a coexistência entre as populações. A partir das

Figura 2.5: Representação da evolução temporal $x(t)$ (linha preta) e $z(t)$ (linha vermelha) das soluções do sistema de Lotka-Volterra pelo método de Runge-Kutta. Consideramos $x(0) = 4$, $z(0) = 2$, $a = 1,0$, $b = 0,5$, $c = 0,75$ e $d = 0,5$.



Fonte: O autor

Figura 2.6: Representação da evolução temporal $x(t)$ (linha preta), $y(t)$ (linha vermelha) e $z(t)$ (linha azul) das soluções do sistema (2.4), pelo método de Runge-Kutta. Consideramos $x(0) = 1000$, $y(0) = 1000$, $z(0) = 2000$, $b = 0,03566$, $c = 0,1$, $d = 0,0001723$, $e = 0,03566$, $f = 0,1$, $g = 0,00256$, $K = 25000$ e $m = 0,02439$. Em (a) $a = 0,13$ e (b) $a = 0,1908$.



Fonte: O autor

oscilações observadas, podemos tirar informações conclusivas quanto à densidade $z(t)$ das larvas da broca da cana-de-açúcar, ou então quanto à concentração de ovos existentes ($x(t)$) ou parasitados ($y(t)$). Estas informações auxiliam na tomada de decisões, principalmente em relação aos mecanismos de controle biológico. Este

exemplo mostra também que muitos sistemas são sensíveis às condições iniciais ou aos parâmetros utilizados.

2.4 Pontos de equilíbrio e análise da estabilidade

Geralmente, nos sistemas autônomos é mais interessante o estudo do comportamento das funções soluções na vizinhança de um ponto fixo do que o estudo da própria solução. Este comportamento é denominado estabilidade do sistema, que pode ser analisado a partir dos sinais dos seus autovalores, sendo estes números reais ou números complexos (59–61).

Supondo que é dado um sistema autônomo de equações diferenciais lineares, com coeficientes constantes do tipo $\dot{x} = Ax$, onde A é uma matriz de coeficientes reais de ordem n , com $\det(A) \neq 0$ e $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, então o ponto crítico \tilde{x} , desde que tenhamos seus autovalores e autovetores, será classificado como nó estável ou instável, ponto espiral estável ou instável, centro ou sela.

Se agora o sistema autônomo de equações diferenciais é não-linear, com coeficientes constantes do tipo $\dot{x} = Ax$, podemos classificar um ponto crítico \tilde{x} determinando os autovalores da matriz jacobiana

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\tilde{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\tilde{x}) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\tilde{x}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\tilde{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\tilde{x}) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\tilde{x}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\tilde{x}) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\tilde{x}) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\tilde{x}) \end{pmatrix},$$

e o ponto crítico será:

- (i) assintoticamente estável, se todos os autovalores são reais e negativos ou têm a parte real negativa;
- (ii) estável, mas não assintoticamente estável, se todos os autovalores são imaginários puros;
- (iii) instável, se todos os autovalores são reais e pelo menos um deles é positivo ou se ambos têm parte real positiva.

Em um modelo contínuo, um estado será considerado estável, desde que os valores equivalentes da equação característica (associada ao problema linearizado)

sejam negativos (se real) ou tenham partes reais negativas (se complexas).

Nas seções 2.4.1 e 2.4.2 vamos analisar os pontos de equilíbrio dos exemplos propostos na seção 2.2.4.

2.4.1 Modelo de Lotka-Volterra

Nesta seção, como exemplo, determinamos e analisamos os pontos de equilíbrio do sistema (2.3) de Lotka-Volterra.

Pontos de Equilíbrio e Análise da Estabilidade

No sistema (2.3), inicialmente, fazendo o $\frac{dx}{dt} = 0$ e $\frac{dz}{dt} = 0$, obtêm-se os seguintes pontos de equilíbrio:

- * $P_1 = (0, 0)$ que corresponde à extinção das duas espécies;
- * $P_2 = \left(\frac{c}{d'}, \frac{a}{b}\right)$ que corresponde à coexistência entre as duas espécies.

Como o sistema (2.3) é não-linear, sua análise pode ser feita linearizando, ou seja, determinando a sua matriz Jacobiana (J), que é dada por:

$$J = \begin{pmatrix} a - bz & -bx \\ dz & -c + dx \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Com uma rápida análise da matriz (2.16) para os pontos de equilíbrio considerados anteriormente, tem-se:

I- Para o ponto $P_1 = (0, 0)$:

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{pmatrix},$$

que tem os autovalores $\lambda_1 = a > 0$ e $\lambda_2 = -c < 0$. Como $\lambda_1 > 0$, P_1 é classificado como um ponto de sela, sendo assim, P_1 é um ponto instável. Como $x(0) \neq 0$ e $z(0) \neq 0$, então na ausência de fatores externos as populações de presas e predadores nunca são extintas simultaneamente. Portanto, P_1 nunca vai ocorrer.

II- Para o ponto $P_2 = \left(\frac{c}{d'}, \frac{a}{b}\right)$:

$$J\left(\frac{c}{d}, \frac{a}{b}\right) = \begin{pmatrix} 0 & -\frac{bc}{d} \\ \frac{ad}{b} & 0 \end{pmatrix}, \quad (2.17)$$

que tem autovalores $\lambda = \pm i\sqrt{ac}$. Portanto P_2 é um ponto estável, mais precisamente um centro estável.

2.4.2 Modelo das interações entre a broca da cana-de-açúcar e seu parasitóide

Nesta seção, também como exemplo, determinamos e analisamos os pontos de equilíbrio do sistema (2.4).

Pontos de Equilíbrio e Análise da Estabilidade

No sistema (2.4), admitindo uma infestação pela broca da cana-de-açúcar mais resistente, supondo que a taxa de mortalidade da broca no estágio larval observada em uma infestação específica é na prática desprezível, de modo que todos os ovos atinjam o estágio larval. Desta forma, com estas hipóteses, $g = 0$ e $m = 1$. O modelo de interação entre a broca da cana-de-açúcar e seu parasitóide, para o cálculo dos pontos críticos, tem a forma (64, 69):

$$\begin{cases} ax\left(1 - \frac{x}{K}\right) - bx - cx - dxy = 0 \\ dxy - ey - fy = 0 \\ cx - z = 0, \end{cases} \quad (2.18)$$

onde

- $P_1 = (0, 0, 0)$;
- $P_2 = \left(\frac{K}{a}(a - b - c), 0, \frac{cK}{a}(a - b - c)\right)$;
- $P_3 = \left(\frac{e+f}{d}, \frac{a}{d} - \frac{b+c}{d} - \frac{a(e+f)}{Kd^2}, \frac{c(e+f)}{d}\right)$.

Para garantir que os pontos não sejam negativos em P_2 o

$$a > b + c \quad (2.19)$$

e em P_3 o

$$a > b + c + \frac{a(e+f)}{Kd} \iff a > \frac{Kd(b+c)}{Kd-e-f}. \quad (2.20)$$

Vamos agora analisar cada ponto de equilíbrio. Como o sistema (2.4) também não é linear, vamos determinar a sua matriz Jacobiana (J), que tem a forma:

$$J = \begin{pmatrix} a - \frac{2ax}{K} - b - c - dy & -dx & 0 \\ dy & dx - e - f & 0 \\ c & 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

Ao analisarmos a matriz (2.21) para os pontos de equilíbrio considerados anteriormente, tem-se:

I- Para o ponto $P_1 = (0,0,0)$:

$$J(0,0,0) = \begin{pmatrix} a - b - c & 0 & 0 \\ 0 & -e - f & 0 \\ c & 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

que tem os autovalores $\lambda_1 = a - b - c$, $\lambda_2 = -e - f < 0$ e $\lambda_3 = -1 < 0$. Observa-se que P_1 será estável se $\lambda_1 < 0$, isto é, $a < b + c$, o que contradiz equação (2.19).

II- Para o ponto $P_2 = \left(\frac{K}{a}(a-b-c), 0, \frac{cK}{a}(a-b-c)\right)$:

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} -a + b + c & -\frac{dK}{a}(a-b-c) & 0 \\ 0 & \frac{dK}{a}(a-b-c) - e - f & 0 \\ c & 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

que tem os autovalores $\lambda_1 = -a + b + c$, $\lambda_2 = \frac{dK}{a}(a-b-c) - e - f$ e $\lambda_3 = -1 < 0$.

Por (2.19), $\lambda_1 < 0$ e para que $\lambda_2 < 0$ temos que $\frac{dK}{a}(a-b-c) - e - f < 0$, ou seja, $a < \frac{Kd(b+c)}{Kd-e-f}$ e portanto P_2 é assintoticamente estável.

III- Para o ponto $P_3 = \left(\frac{e+f}{d}, \frac{a}{d} - \frac{b+c}{d} - \frac{a(e+f)}{Kd^2}, \frac{c(e+f)}{d} \right)$:

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} -\frac{a(e+f)}{Kd} & -(e+f) & 0 \\ a-b-c-\frac{a(e+f)}{Kd} & 0 & 0 \\ c & 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (2.24)$$

que tem um dos autovalores $\lambda_1 = -1 < 0$ e os demais são as soluções da equação:

$$\lambda^2 + \frac{a(e+f)}{Kd}\lambda + (e+f)\left(a-b-c-\frac{a(e+f)}{Kd}\right) = 0. \quad (2.25)$$

Estas duas soluções só serão negativas caso a abscissa do vértice seja negativo e isso já ocorre, e também, se $(e+f)\left(a-b-c-\frac{a(e+f)}{Kd}\right) > 0$, isto é, se

$$a > \frac{Kd(b+c)}{Kd-e-f}, \quad (2.26)$$

portanto P_3 será estável.

Observa-se, no entanto, que não é possível garantir a estabilidade simultânea dos pontos de equilíbrio P_2 e P_3 devido às condições (2.19) e (2.20) = (2.26).

Ao analisarmos novamente a Figura 2.6, percebemos a importância do valor do parâmetro a fixado na resolução deste problema, aqui representados em (2.19) e (2.20).

A título de ilustração, no Capítulo 5 analisamos os pontos de equilíbrio do sistema de interação glioma-glias-neurônios e o agentes quimioterápicos (4.7).

2.5 Resultados analíticos

Os resultados analíticos são determinados com mais facilidade nos sistemas de equações diferenciais lineares. Nos sistemas de equações não-lineares, como é praticamente impossível, ou muito difícil, determinar as soluções explícitas das mesmas, não vamos tentar resolvê-las, mas apenas procurar obter informações qualitativas em relação ao comportamento da solução nas proximidades dos chamados pontos de equilíbrio, conforme estudamos na seção 2.4.

Nesta seção, como exemplo, vamos determinar a solução analítica do sistema

de equações ordinárias lineares (59,61),

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -x + y \\ \frac{dy}{dt} = x + 2y + z \\ \frac{dz}{dt} = 3y - z. \end{cases} \quad (2.27)$$

Podemos reescrever o sistema (2.27) da forma: $\frac{dX}{dt} = A \cdot X \rightarrow \frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 1 & 2 & 1 \\ 0 & 3 & -1 \end{pmatrix} X$,

onde $X = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$ e A é a matriz dos coeficientes.

Vamos agora determinar os autovalores e os autovetores da matriz dos coeficientes. Para tanto resolvemos a equação característica

$$\det(A - \lambda I) = \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 & 0 \\ 1 & 2 - \lambda & 1 \\ 0 & 3 & -1 - \lambda \end{vmatrix} = (-1 - \lambda)(-3 + \lambda)(2 + \lambda) = 0,$$

de onde obtêm-se os autovalores: $\lambda_1 = -1$, $\lambda_2 = 3$ e $\lambda_3 = -2$.

• Para $\lambda_1 = -1$, vem:

$$(A + 1 \cdot I | 0) = \left(\begin{array}{ccc|c} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 3 & 1 & 0 \\ 0 & 3 & 0 & 0 \end{array} \right),$$

cuja solução é: $K_1 = \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$.

• Para $\lambda_2 = 3$, vem:

$$(A - 3 \cdot I | 0) = \left(\begin{array}{ccc|c} -4 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 3 & -4 & 0 \end{array} \right) \Rightarrow K_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 4 \\ 3 \end{pmatrix}.$$

• Para $\lambda_3 = -2$, vem:

$$(A + 2I|0) = \left(\begin{array}{ccc|c} 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 4 & 1 & 0 \\ 0 & 3 & 1 & 0 \end{array} \right) \implies K_3 = \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \\ 3 \end{pmatrix}.$$

Portanto, a solução geral do sistema é dado por:

$$X = C_1 \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} e^{-t} + C_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 4 \\ 3 \end{pmatrix} e^{3t} + C_3 \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \\ 3 \end{pmatrix} e^{-2t}.$$

Se forem dadas as condições iniciais para este problema podemos determinar os valores de C_1 , C_2 e C_3 . É importante destacar que este mesmo problema poderia ter sido resolvido de outras formas.

Capítulo 3

Efeitos da Resistência às Drogas num Sistema Tumor-imune com Tratamento Quimioterápico

Conforme já discutimos, os cânceres podem desenvolver resistência aos agentes quimioterápicos aplicados durante os tratamentos (40). A resistência aos medicamentos, tanto intrínseca quanto adquirida, é um fenômeno que ocorre quando as células cancerígenas não são afetadas pela quimioterapia (39). Várias informações sobre os mecanismos de resistência aos medicamentos contra o câncer (37) têm sido obtidas a partir de muitos experimentos realizados.

Partindo do que hoje conhecemos por biofísica, poder testar sistemas biológicos através de simulações numéricas representa um grande avanço para a biologia e para a medicina, com destaque para o fato de que, nesses casos, os testes finais dos sistemas são feitos em seres vivos. Para estas situações, o que as simulações numéricas e análises matemáticas e/ou físicas oferecem é a otimização desses testes, de modo a minimizar os esforços na solução de problemas complexos. Em meio a esse cenário, metodologicamente, nosso trabalho está organizado de forma a tentar contribuir com pesquisas na área de tratamentos antineoplásicos que envolvam a quimioterapia com resistência às drogas.

Neste capítulo, como um dos pontos principais da nossa tese, incluímos a resistência aos medicamentos quimioterápicos no modelo tumor-imune proposto por Borges et al. (25). Inicialmente, vamos apresentar nosso modelo com todas as suas particularidades e parâmetros; em seguida faremos algumas simulações numéricas para analisarmos os seus efeitos no sistema biológico proposto.

3.1 O Modelo matemático

A resistência às drogas contra o câncer tem sido uma das grandes dificuldades nos tratamentos quimioterápicos antineoplásicos (70) e o desafio consiste em como identificar e evitar a resistência (71). Muitas pesquisas têm realizado testes para encontrar novas estratégias nos tratamentos de tumores, associados com a resistência às drogas (72).

O modelo matemático proposto, neste momento, descreve o crescimento das células cancerígenas, no qual consideramos também o câncer resistente às drogas. As células do câncer estão separadas em células sensíveis e resistentes às drogas e ambas são atacadas pelo sistema imunológico. No sistema imunológico, as células em repouso são convertidas em células de caça; consideramos que as células do câncer e as células em repouso têm um crescimento logístico, enquanto as células de caça têm uma forma de morte programada das células, conhecida como apoptose. O agente quimioterápico é aplicado para matar o câncer, mas ele afeta todas as células, exceto as células do câncer resistentes aos medicamentos, como mostra a Figura 3.1.

O modelo é dado por

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = q_1 C_S(t) \left(1 - \frac{C_S(t) + C_R(t)}{K_1} \right) - \alpha_1 C_S(t) H(t) - u F[Z] C_S(t) - \frac{p_1 C_S(t) Z(t)}{a_1 + C_S(t)}, \quad (3.1)$$

$$\frac{dC_R(t)}{dt} = q_2 C_R(t) \left[1 - \frac{C_S(t) + C_R(t)}{K_1} \right] - \alpha_2 C_R(t) H(t) + u F[Z] C_S(t), \quad (3.2)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \beta_1 H(t) R(t - \tau) - d_1 H(t) - \alpha_3 H(t) [C_S(t) + C_R(t)] - \frac{p_2 H(t) Z(t)}{a_2 + H(t)}, \quad (3.3)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = q_3 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2} \right) - \beta_1 H(t) R(t - \tau) - \frac{p_3 R(t) Z(t)}{a_3 + R(t)}, \quad (3.4)$$

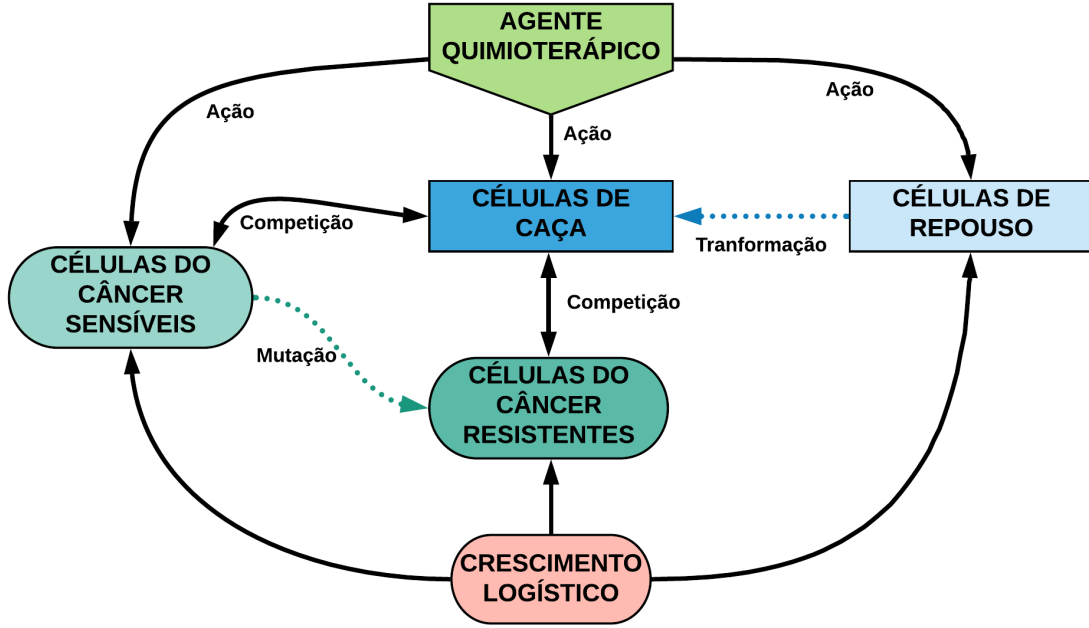
$$\frac{dZ(t)}{dt} = \Phi - \left(\zeta + \frac{g_1 C_S(t)}{a_1 + C_S(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)} \right) Z(t), \quad (3.5)$$

onde C_S e C_R são a concentração de células sensíveis e resistentes às drogas (kg.m^{-3}), respectivamente, H é a concentração de células de caça (kg.m^{-3}), R é a concentração de células em repouso (kg.m^{-3}), Z é a concentração do agente quimioterápico (mg.m^{-2}), t é a tempo (dia), τ é o tempo de atraso de repouso para as células de caça entrar em ação e $F(Z)$ é uma função definida como

$$F(Z) = \begin{cases} 0, & Z = 0 \\ 1, & Z > 0 \end{cases}. \quad (3.6)$$

Além disso, p_i representa o coeficiente de predação do agente quimioterápico, a_i corresponde à taxa na qual as células atingem a capacidade de carga quando não há competição e predação e g_i representa as taxas de combinação do agente quimioterápico com as células, que é proporcional a p_i (24). Os valores dos parâmetros que usamos em nossas simulações estão fixados na Tabela 3.1, de acordo com a bibliografia.

Figura 3.1: Esquema representativo do modelo.



Fonte: o autor

Introduzimos as seguintes variáveis de adimensionalização $c_s = C_S/K_T$, $c_r = C_R/K_T$, $h = H/K_T$, $r = R/K_T$, e $z = \zeta Z$, onde $K_T = K_1 + K_2$ e $t^* = t/\text{day}$. Consideramos $K_1^* = K_1/K_T$, $K_2^* = K_2/K_T$, $u^* = u \text{ dia}$, $d_1^* = d_1 \text{ dia}$, $\beta_1^* = \beta_1 K_T \text{ dia}$, $\Phi^* = \Phi \text{ dia}$, $\zeta^* = \zeta \text{ dia}$, $q_i^* = q_i \text{ dia}$, $\alpha_i^* = \alpha_i K_T \text{ dia}$, $p_i^* = p_i/(\zeta K_T) \text{ dia}$, $g_i^* = g_i \text{ dia}$, e $a_i^* = a_i/K_T$ ($i = 1, 2, 3$).

Redefinindo as variáveis e removendo as estrelas, obtemos

$$\begin{aligned}
 \frac{dc_s(t)}{dt} &= q_1 c_s(t) \left(1 - \frac{c_s(t) + c_r(t)}{K_1} \right) - \alpha_1 c_s(t) h(t) - u F[z] c_s(t) - \frac{p_1 c_s(t) z(t)}{a_1 + c_s(t)}, \\
 \frac{dc_r(t)}{dt} &= q_2 c_r(t) \left[1 - \frac{c_s(t) + c_r(t)}{K_1} \right] - \alpha_2 c_r(t) h(t) + u F[z] c_s(t), \\
 \frac{dh(t)}{dt} &= \beta_1 h(t) r(t - \tau) - d_1 h(t) - \alpha_3 h(t) [c_s(t) + c_r(t)] - \frac{p_2 h(t) z(t)}{a_2 + h(t)}, \\
 \frac{dr(t)}{dt} &= q_3 r(t) \left(1 - \frac{r(t)}{K_2} \right) - \beta_1 h(t) r(t - \tau) - \frac{p_3 r(t) z(t)}{a_3 + r(t)}, \\
 \frac{dz(t)}{dt} &= \Phi \zeta - \left(\zeta + \frac{g_1 c_s(t)}{a_1 + c_s(t)} + \frac{g_2 h(t)}{a_2 + h(t)} + \frac{g_3 r(t)}{a_3 + r(t)} \right) z(t),
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

Os valores dos parâmetros adimensionalizados são dados na Tabela 3.2.

Tabela 3.1: Valores dos parâmetros de acordo com a bibliografia.

Parâmetro	Valor	Descrição
q_1	$0,18 \text{ dia}^{-1}$	Taxa de proliferação (73,74)
q_2	$0,18 \text{ dia}^{-1}$	
q_3	$0,0245 \text{ dia}^{-1}$	
d_1	$0,0412 \text{ dia}^{-1}$	Taxa de morte (75)
β_1	$6,2 \times 10^{-9} (\text{células} \cdot \text{dia})^{-1}$	Taxa de conversão (75)
Φ	$0 - 200 \text{ mg}(\text{m}^2 \cdot \text{dia})^{-1}$	Quimioterapia (76,77)
ζ	$0,2 \text{ dia}^{-1}$	Taxa de absorção (25)
u	10^{-3} dia^{-1}	Taxa de mutação
α_1, α_2	$1,101 \times 10^{-7} (\text{células} \cdot \text{dia})^{-1}$	Coeficiente de competição (75)
α_3	$3,422 \times 10^{-10} (\text{células} \cdot \text{dia})^{-1}$	
K_1	$5 \times 10^6 \text{ células}$	Capacidade de carregamento (73,74)
K_2	$1 \times 10^7 \text{ células}$	
τ	45,6 dias	Tempo de atraso (74)

Fonte: o autor

Tabela 3.2: Parâmetros adimensionalizados.

Parâmetros	Valores
q_1	0,18
q_2	0,18
q_3	0,0245
d_1	0,0412
β_1	$9,3 \times 10^{-2}$
p_1	1×10^{-3}
p_2	1×10^{-3}
p_3	1×10^{-3}
a_1	1×10^{-4}
a_2	1×10^{-4}
a_3	1×10^{-4}
g_1, g_2, g_3	0,1
α_1, α_2	1,6515
α_3	$5,133 \times 10^{-3}$
K_1	1/3
K_2	2/3

Fonte: o autor

3.1.1 Descrição do sistema tumor-imune

O primeiro termo, nas equações (3.1), (3.2) e (3.4), representa o crescimento logístico das células e na equação (3.3), o primeiro termo representa a aumento da população de células de caça com atraso. As células em repouso, para proteger o organismo contra o ataque das células cancerígenas, se transformam em células de caça, representado pelo segundo termo na equação (3.4).

O efeito da interação das células com o agente quimioterápico está representado pelo último termo, nas equações (3.1), (3.3) e (3.4). Nestes termos, a quimioterapia atua destruindo as células com diferentes intensidades e de acordo com as funções de morte de Holling tipo II. No modelo de predação, (78) propôs alguns tipos de respostas funcionais a estes fenômenos. Holling descobriu que o predador tem uma resposta funcional Holling II, levando em consideração o tempo que um predador toma para lidar com a presa que capturou (79).

A equação (3.5) representa a dinâmica do agente quimioterápico, atuando no sistema. Nesta equação, o valor da soma $\zeta + \frac{g_1 C_S}{a_1 + C_S} + \frac{g_2 H}{a_2 + H} + \frac{g_3 R}{a_3 + R}$ está relacionado com a rejeição natural do organismo aos produtos quimioterápicos que são aplicados.

Os termos $\alpha_1 C_S H$, $\alpha_2 C_R H$ e $\alpha_3 (C_S + C_R) H$ das equações (3.1), (3.2) e (3.3), respectivamente, representam as interações entre as células de caça e as células do câncer sensíveis e resistentes ao tratamento quimioterápico. O termo $d_1 H$, na equação (3.4), representa o mecanismo natural de morte celular, chamada de apoptose.

A novidade, em relação aos vários modelos propostos anteriormente (24, 25, 66), foi a subdivisão em duas novas equações, (3.1) e (3.2). Além disso, nestas duas novas equações, foi inserido o termo $uF[Z]C_S$, o qual vai representar a mutação de células do câncer sensíveis às drogas, em células do câncer resistentes às drogas (51). Nestes termos inserimos a função definida em (3.6) para justificar o fato de que estes só serão levados em conta, caso o agente quimioterápico esteja sendo utilizado. Novamente, podemos afirmar que estes termos de mutação, inseridos nestas equações, são os principais diferenciais entre os modelos da bibliografia da área, estudados até aqui.

3.2 Tumor resistente às drogas

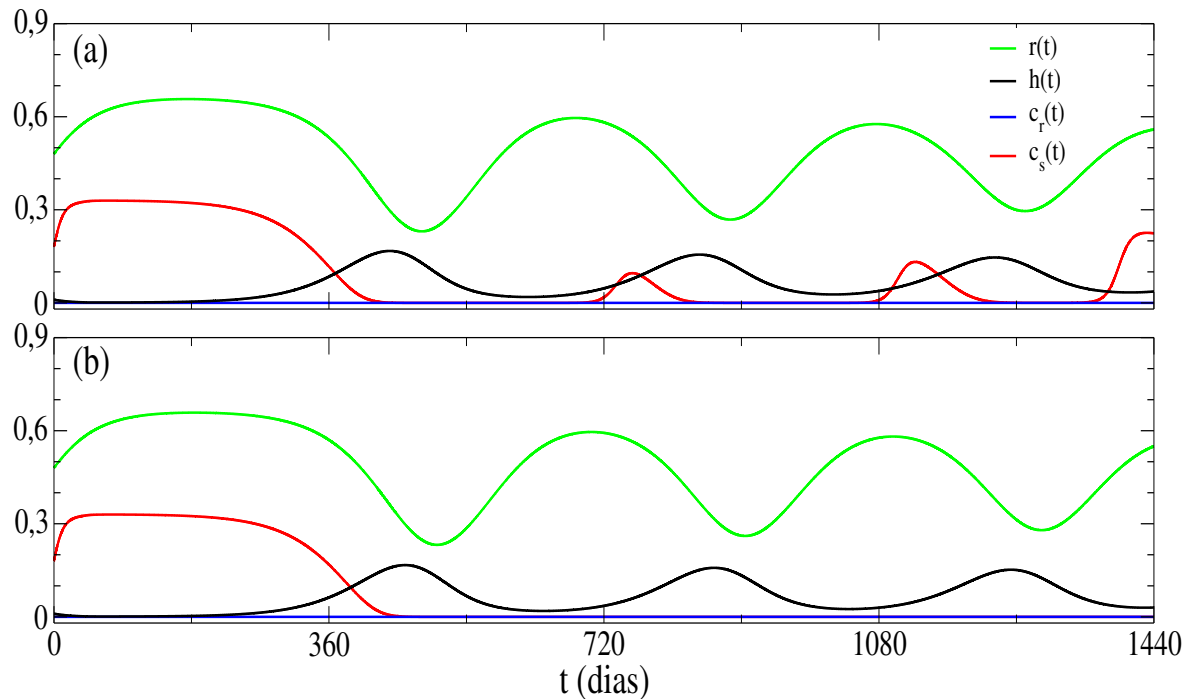
Muitos medicamentos poderosos, aplicados em diferentes protocolos clínicos, são utilizados para eliminar uma grande variedade de cânceres. Neste trabalho,

consideramos os tratamentos quimioterápicos contínuo e pulsado. Em nossas simulações do sistema tumor-imune, as condições iniciais são dadas por $c_s(0) = 0,18$, $c_r(0) = 0$, $h(0) = 0,01$, $r(0) = 0,48$ e $z(0) = 0$.

3.2.1 Tratamento quimioterápico contínuo

A Figura 3.2 representa o comportamento da evolução temporal de $c_s(t)$ (linha vermelha), $c_r(t)$ (linha azul), $h(t)$ (linha preta) e $r(t)$ (linha verde) quando não há resistência aos medicamentos contra o câncer ($u = 0$) para um tratamento quimioterápico contínuo. Na Figura 3.2(a) observamos a coexistência entre as células de caça e repouso (células do sistema imunológico) com as células cancerígenas. Ao aumentar o valor da dose de quimioterapia Φ de 0,02 (Fig. 3.2(a)) para 0,025 (Fig. 3.2(b)), percebemos que o câncer (linha vermelha) é eliminado, enquanto as células do sistema imunológico (linhas pretas e verdes) permanecem vivas.

Figura 3.2: Evolução temporal de $c_s(t)$ (linha vermelha), $c_r(t)$ (linha azul), $h(t)$ (linha preta) e $r(t)$ (linha verde) para (a) $\Phi = 0,02$ e (b) $\Phi = 0,025$.

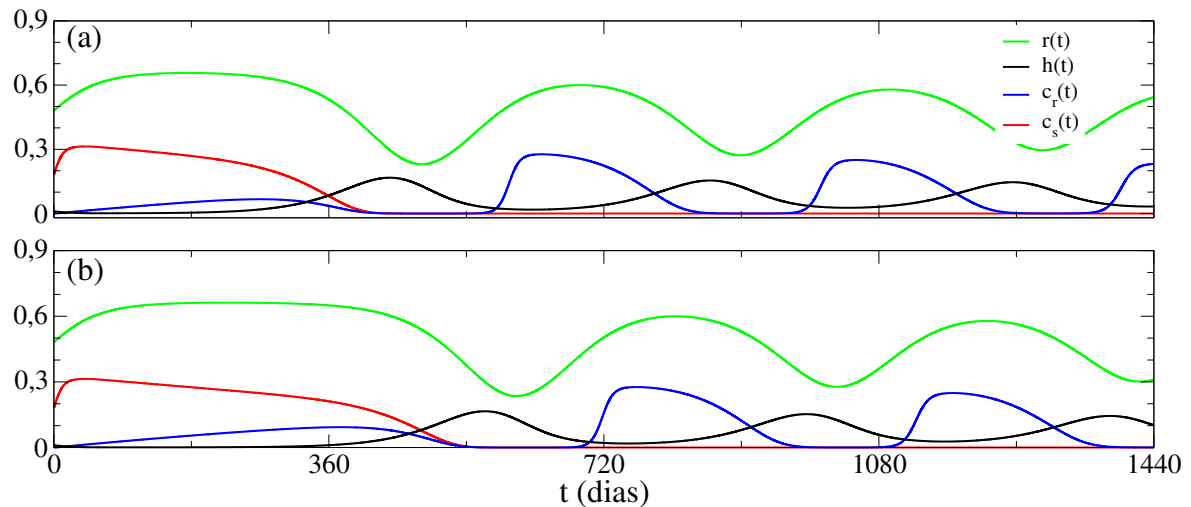


Fonte: o autor

A resistência às drogas é um dos muitos problemas na terapia contra o câncer. Este fenômeno está sendo considerado em nosso modelo quando a taxa de mutação $u > 0$. Na Figura 3.3 vemos o aparecimento de células cancerígenas resistentes às drogas (linha azul), uma vez que $u = 0,001$. Aumentando Φ de 0,02 (Fig. 3.3(a)) para

0,035 (Fig. 3.3(b)), verificamos uma remissão temporária do câncer ($c_s(t) < 0,0009$ e $c_r(t) < 0,0009$) por t iguais a 434 e 557 dias, respectivamente. Observamos que as células cancerígenas sensíveis são suprimidas pelas ações da quimioterapia e do sistema imunológico, conjuntamente. No entanto, se comparamos as Figuras 3.2 e 3.3, observamos que o sistema imunológico sozinho não é suficiente para suprimir as células cancerígenas resistentes.

Figura 3.3: Evolução temporal de $c_s(t)$ (linha vermelha), $c_r(t)$ (linha azul), $h(t)$ (linha preta) e $r(t)$ (linha verde) para $u = 0,001$. Em (a) $\Phi = 0,02$ e (b) $\Phi = 0,035$.



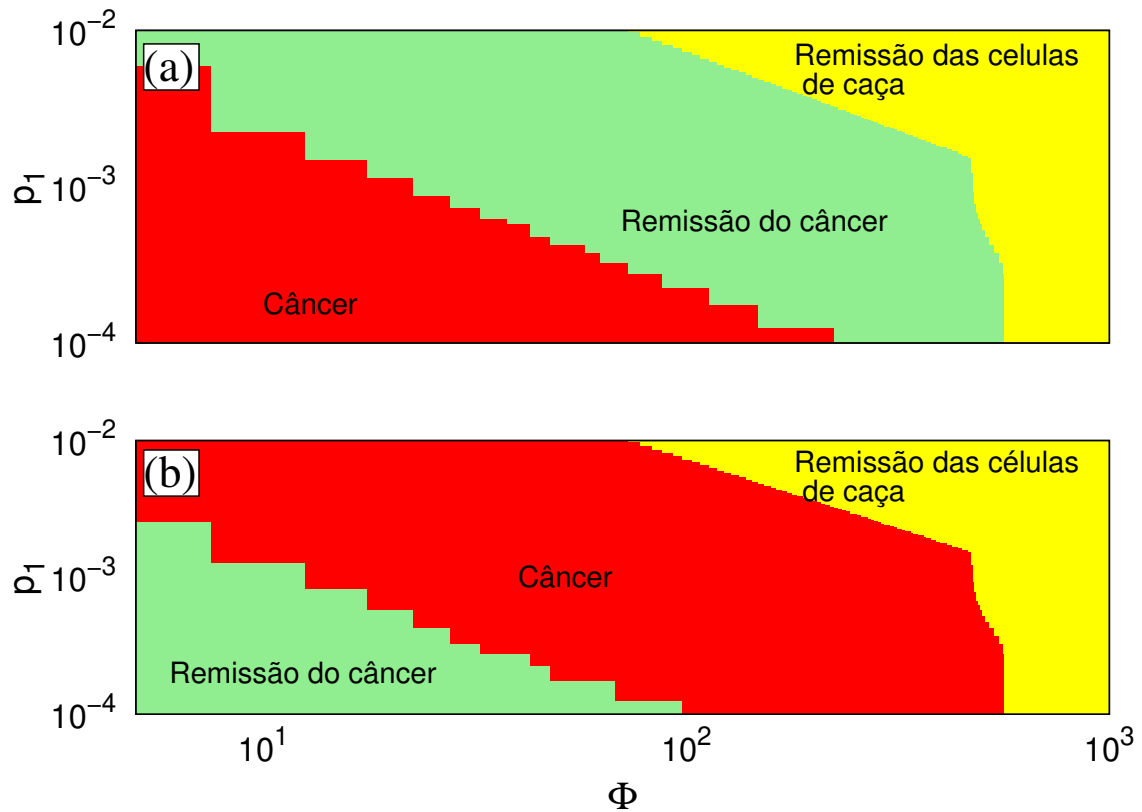
Fonte: o autor

Para o aprimoramento de nossas análises, calculamos o espaço de parâmetro $p_1 \times \Phi$, com o objetivo de identificar as regiões nas quais ocorrem a remissão do câncer. A Figura 3.4(a) mostra a situação sem resistência aos medicamentos, ou seja, para $u = 0$. Separamos a figura em três regiões: crescimento do câncer ($c_s(t) > 0$), remissão do câncer ($c_s(t) < 0,001$) e remissão das células de caça ($h(t) < 0,001$). O câncer cresce para valores pequenos de p_1 e Φ (região vermelha), mas acaba sendo suprimido para valores maiores (região verde). Observamos que valores mais altos desses parâmetros não apenas levam à morte de células cancerígenas, mas também enfraquecem o sistema imunológico com a remissão das células de caça (região amarela). Quando ocorre a resistência às drogas, a remissão temporária do câncer por 100 dias ($0,0 \leq c_r(t) < 0,01$) é observada para valores pequenos de p_1 e Φ para $u = 0,001$, como mostra a Figura 3.4(b) (região verde).

3.2.2 Tratamento quimioterápico pulsado

A administração pulsada de drogas quimioterapêuticas, também conhecida como terapia intermitente ou pulsada, é um protocolo clínico no qual a droga

Figura 3.4: Espaço de parâmetros $p_1 \times \Phi$ para (a) $u = 0,0$ e (b) $u = 0,001$. Separamos em três regiões: crescimento do câncer ($c_s(t) > 0,001$, vermelha), remissão do câncer ($c_s(t) < 0,001$ e $0,0 \leq c_r(t) < 0,01$, verde) e remissão das células de caça ($h(t) < 0,001$, amarela).

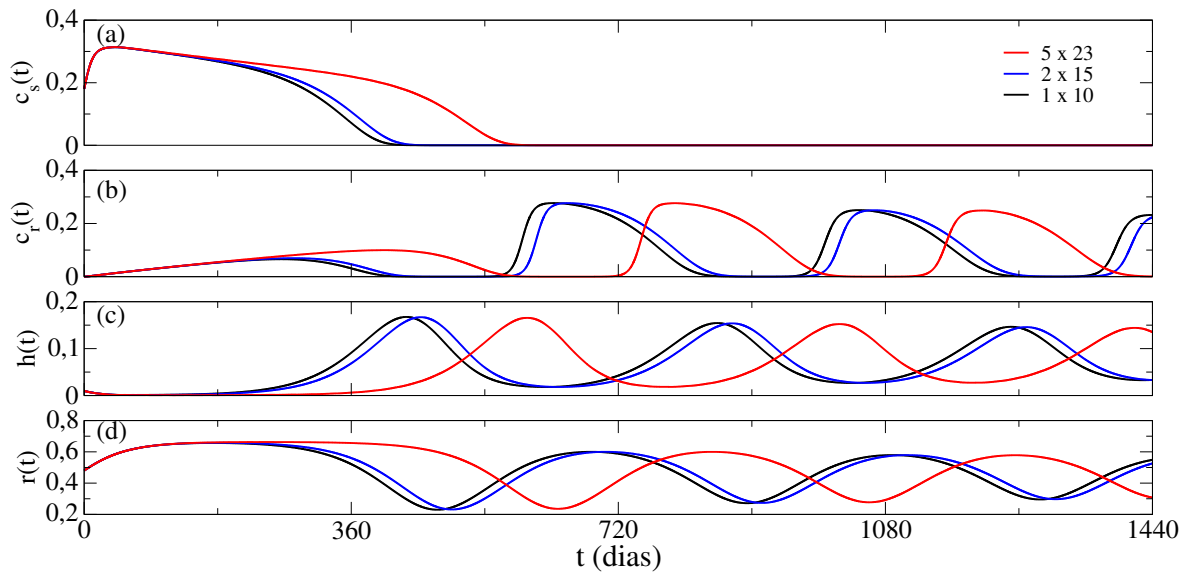


Fonte: o autor

é administrada e seguida por um período de descanso. Em nossas simulações, usamos a quimioterapia pulsada periodicamente e analisamos diferentes períodos de descanso para determinar a remissão do câncer.

As Figuras 3.5(a), 3.5(b), 3.5(c) e 3.5(d) exibem a evolução temporal de (a) $c_s(t)$, (b) $c_r(t)$, (c) $h(t)$ e (d) $r(t)$, respectivamente, para $\Phi = 0,2$, $u = 0,001$ em três diferentes protocolos (dias com administração \times intervalo de tempo de descanso). Não observamos significativas diferenças entre os protocolos 2×15 (linha azul) e 1×10 (linha preta). No entanto, ambos podem ser considerados melhores que o protocolo 5×23 (linha vermelha), devido ao fato de que os tempos de supressão e remissão de $c_s(t)$ e $c_r(t)$, respectivamente, são menores do que os observados no protocolo de 5×23 . Observamos que a supressão de $c_s(t)$ ocorre com t sendo aproximadamente igual a 625 para 5×23 e cerca de 500 dias para 2×15 e 1×10 . No caso da remissão temporária ($c_r(t) < 0,1$), observamos que começa aproximadamente em 615 dias após o início do tratamento quimioterápico para o protocolo 5×23 , e cerca de 450 dias para os protocolos 2×15 e 1×10 .

Figura 3.5: Evolução temporal de (a) $c_s(t)$, (b) $c_r(t)$, (c) $h(t)$ e (d) $r(t)$ para $\Phi = 0,2$ e $u = 0,001$. Consideramos os protocolos (dias com administração \times intervalo de tempo de descanso): 5×23 (linha vermelha), 2×15 (linha azul) e 1×10 (linha preta).



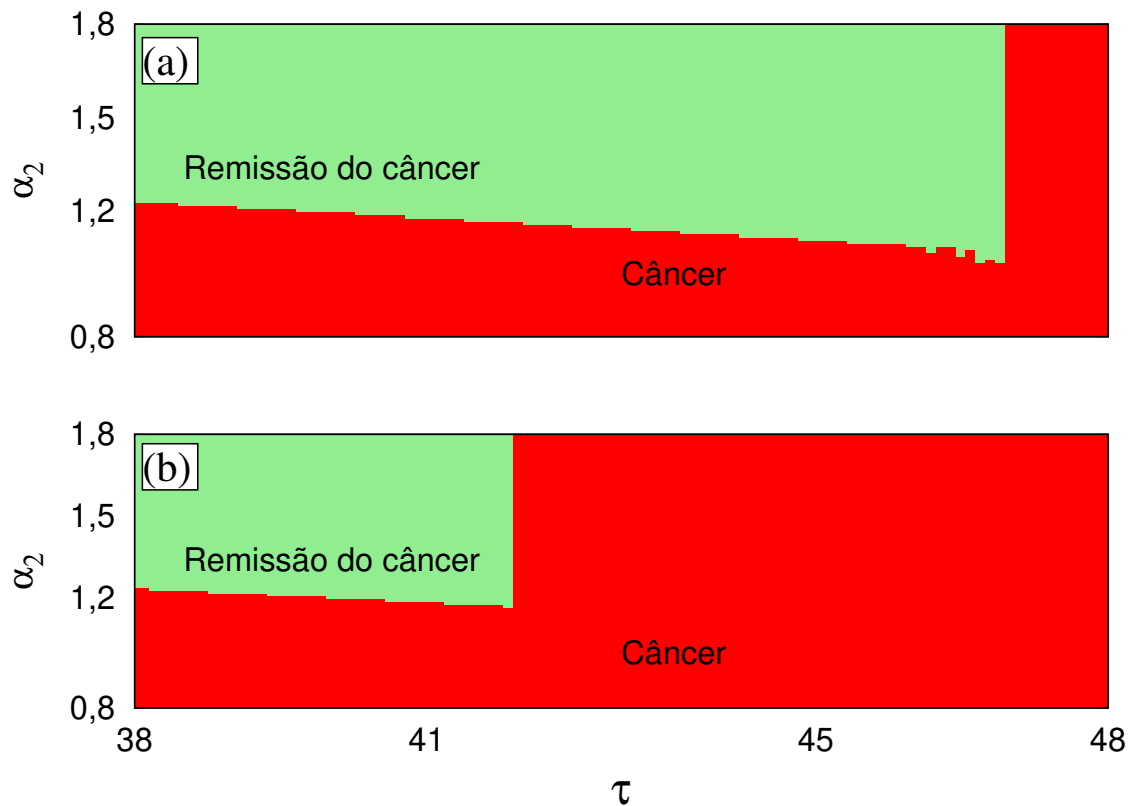
Fonte: o autor

O sistema imunológico desempenha um papel importante no combate ao câncer. Assim, para analisar a influência das células de caça sobre as células do câncer resistente às drogas, variamos o coeficiente de competição entre as células de câncer resistentes às drogas e as células de caça (α_2) e o tempo de atraso, na mudança de células de repouso para as células de caça (τ). A Figura 3.6 exibe o espaço de parâmetros $\alpha_2 \times \tau$ para o protocolo 5×23 , no qual consideramos a remissão do câncer quando $c_s(t) < 0,0001$ e $c_r(t) < 0,1$ (região verde) para pelo menos 100 dias e com câncer para $c_s(t) \geq 0,0001$ e $c_r(t) \geq 0,1$ (região vermelha). Verificamos que aumentando Φ de 0,2 (Fig. 3.6 (a)) para 0,25 (Fig. 3.6 (b)) a região de remissão do câncer diminui. Portanto, para valores maiores de Φ , a remissão do câncer é obtida para valores menores de τ , mantendo-se os valores de $\alpha_2 > 1,2$.

Isso significa que o aumento da quantidade do agente quimioterápico acaba sendo prejudicial para o indivíduo em tratamento. Além disso, quando o Φ é menor, os tratamentos têm resultados positivos, mesmo para τ com valores maiores, ou seja, mesmo que as células de caça atrasem um pouco mais para entrar em ação.

Nós também calculamos o espaço de parâmetros $\Phi \times \tau$ para os protocolos 1×10 e 5×23 , conforme mostrado nas Figuras 3.7(a) e 3.7(b), respectivamente. Comparando a Figura 3.7(a) e a Figura 3.7(b), observamos que não apenas Φ e τ são importantes, mas também o tipo de protocolo é relevante para aumentar a região de remissão do câncer. A região de remissão do câncer é menor para 5×23 do que para 1×10 . Esta simulação mostra que utilizando um mesmo valor de Φ e τ , a remissão

Figura 3.6: Espaço de parâmetros $\alpha_2 \times \tau$ para o protocolo 5×23 , (a) $\Phi = 0,2$ e (b) $\Phi = 0,25$. A região verde corresponde à região de remissão de câncer e a região vermelha representa a com câncer.

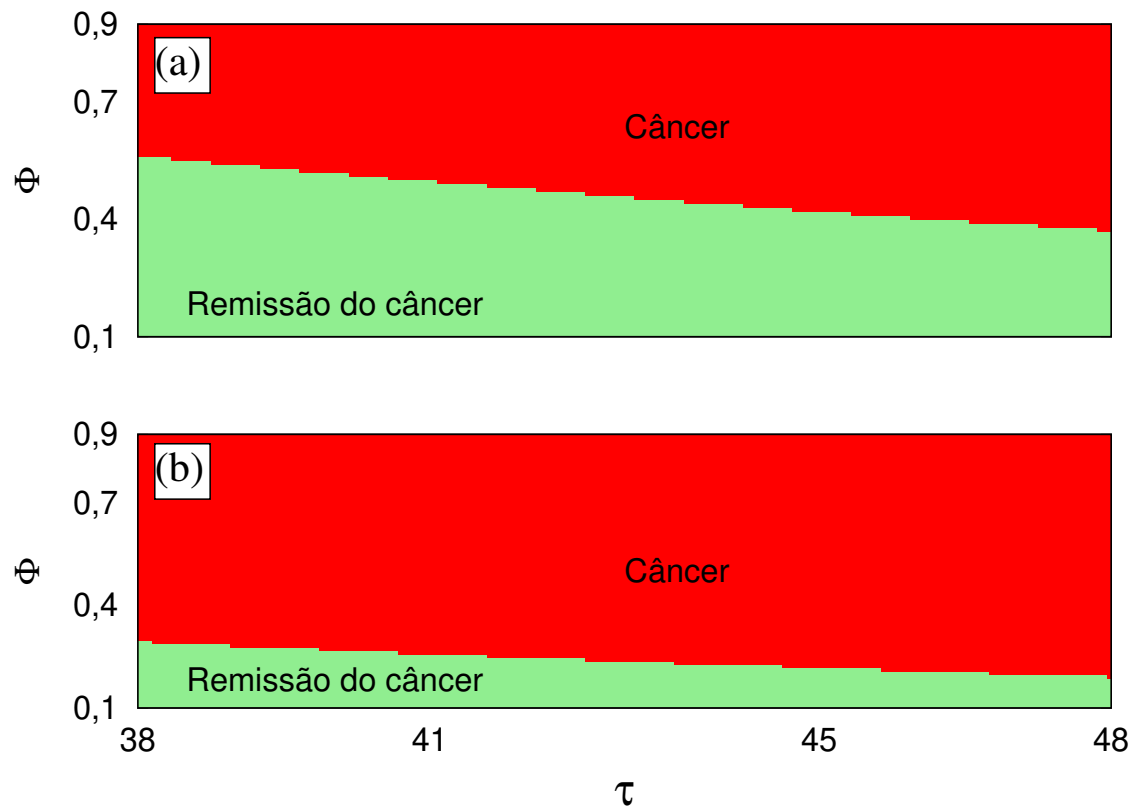


Fonte: o autor

só vai ocorrer dependendo do tipo de protocolo utilizado. Observamos também que deixar o indivíduo mais tempo sob a ação de drogas quimioterápicas pode não ser benéfico ao tratamento.

No próximo Capítulo 4 mostraremos a influência da resistência aos medicamentos contra o câncer num sistema glia-glioma-neurônio.

Figura 3.7: Espaço de parâmetros $\Phi \times \tau$ para os protocolos (a) 1×10 e (b) 5×23 . As regiões verde e vermelha correspondem as regiões com remissão do câncer e com câncer, respectivamente.



Fonte: o autor

Capítulo 4

Efeitos da Resistência às Drogas num Sistema Glia-glioma-neurônio com Tratamento Quimioterápico

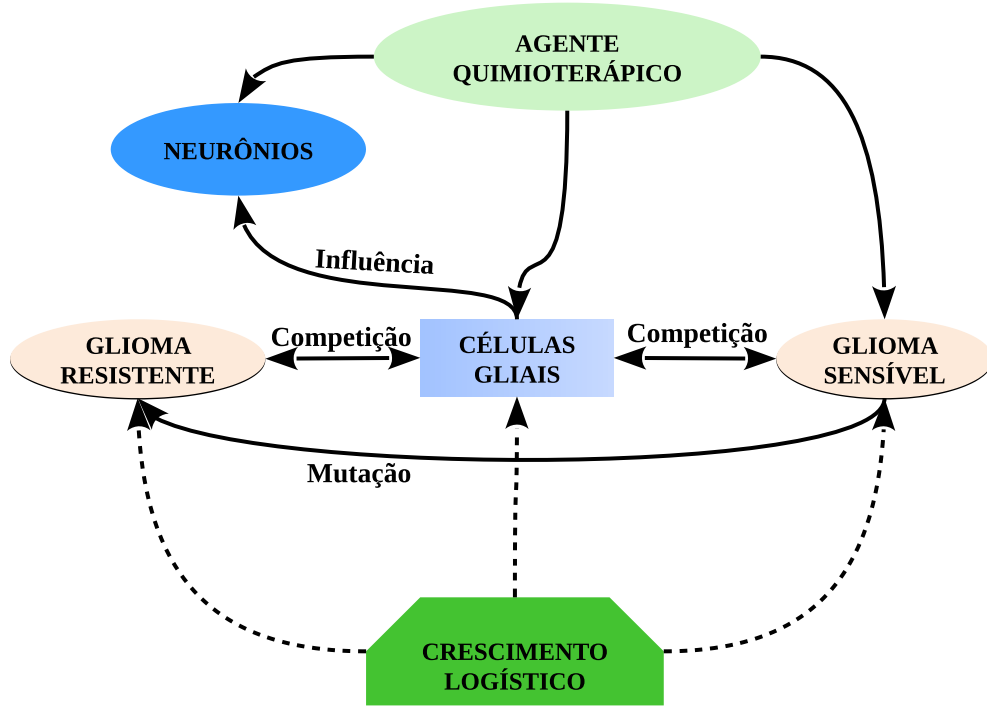
4.1 Modelo matemático proposto

Analisamos um modelo matemático para o tratamento quimioterápico do câncer cerebral, que é uma das mais comuns e fundamentais formas de tratamento. A quimioterapia consiste na injeção no corpo do indivíduo de um agente encarregado de atacar as células cancerígenas. O problema é que este agente também age no sentido de tornar algumas células cancerígenas resistentes às drogas, além de atacar as células saudáveis, causando os chamados efeitos colaterais. Entre os efeitos colaterais podemos afirmar que o principal problema é a redução na capacidade de defesa do sistema imunológico. Muitas pesquisas têm sido realizadas modelando matematicamente o tratamento do câncer (15,17,18,24,25,66).

O modelo em estudo, representado esquematicamente na Figura 4.1, mostra as interações consideradas no modelo de Iarosz et al. (18), que foi modificado admitindo-se o fato da resistência às drogas inserindo mais uma equação no modelo. Este modelo consiste em um sistema de equações diferenciais ordinárias, que simulam as interações entre células normais (células gliais), células com câncer (células do glioma sensíveis e resistentes às drogas), neurônios e o agente quimioterápico. As células de glioma sensíveis e resistentes, representadas pelas equações (4.2) e (4.3), têm um crescimento logístico, atacam as células gliais e não atacam diretamente os neurônios. As células gliais interagem com os neurônios, dando-lhes sustentação, proteção e nutrição, competem com as células do glioma e também têm crescimento logístico. O agente quimioterápico é um predador que ataca as células do glioma, as células gliais e os neurônios. Em função da quimioterapia, as células do glioma sensível transformam-se em glioma resistente através de mutações.

O modelo assim definido é dado por:

Figura 4.1: Esquema representativo das interações do modelo proposto.



Fonte: O autor

$$\frac{dG(t)}{dt} = P_G G(t) \left(1 - \frac{G(t)}{K_1}\right) - \Psi_G G(t) [C_S(t) + C_R(t)] - \frac{I_1 G(t) Q(t)}{A_1 + G(t)} \quad (4.1)$$

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = P_S C_S(t) \left(1 - \frac{C_S(t) + C_R(t)}{K_2}\right) - u F[Q(t)] C_S(t) - \Psi_{C_S} G(t) C_S(t) - \frac{I_2 C_S(t) Q(t)}{A_2 + C_S(t)} \quad (4.2)$$

$$\frac{dC_R(t)}{dt} = P_R C_R(t) \left(1 - \frac{C_S(t) + C_R(t)}{K_2}\right) + u F[Q(t)] C_S(t) - \Psi_{C_R} G(t) C_R(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \psi \dot{G}(t) F \left[-\frac{\dot{G}(t)}{K_1} \right] N(t) - \frac{I_3 N(t) Q(t)}{A_3 + N(t)} \quad (4.4)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \Phi - \zeta Q(t), \quad (4.5)$$

onde G representa a concentração de células gliais (em kg.m^{-3}), C_S representa a concentração de células do glioma sensíveis às drogas (em kg.m^{-3}), C_R representa a concentração de células do glioma resistentes às drogas (em kg.m^{-3}), N representa a concentração de neurônios (em kg.m^{-3}), Q representa a concentração do agente

quimioterápico (em $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$) e $F(x)$ é a função definida da seguinte forma:

$$F(x) = \begin{cases} 0, & x \leq 0, \\ 1, & x > 0. \end{cases} \quad (4.6)$$

A Tabela 4.1 descreve os parâmetros utilizados de acordo com a bibliografia.

Tabela 4.1: Descrição dos parâmetros do modelo proposto.

Parâmetros	Descrição	Valores
P_G	Taxa de crescimento das células glias	$0,0068 \text{ dias}^{-1}$ (66)
P_S	Taxa de crescimento do glioma sensível às drogas	$0,012 \text{ dias}^{-1}$ (80)
P_R	Taxa de crescimento do glioma resistente às drogas	$0,002 - 0,012 \text{ dias}^{-1}$ (80)
ψ	Influência das glias sobre os neurônios	$0 - 0,02$ (66)
I_1	Coeficiente de interação	$2,4 \times 10^{-5} \text{ m}^2(\text{mg dia})^{-1}$ (66)
I_2	Coeficiente de interação	$2,4 \times 10^{-2} \text{ m}^2(\text{mg dia})^{-1}$ (81)
I_3	Coeficiente de interação	$2,4 \times 10^{-5} \text{ m}^2(\text{mg dia})^{-1}$ (81)
Φ	Taxa de infusão do agente quimioterápico	$0 - 200 \text{ mg}(\text{m}^2\text{dias})^{-1}$ (76,77)
ζ	Taxa de eliminação do agente quimioterápico	$0,2 \text{ dias}^{-1}$ (25,82)
A_1, A_2, A_3	Holling tipo 2	$510 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$
K_1, K_2, K_3	Capacidade máxima	$510 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ (83)
Ψ_G	Coeficiente de competição das glias com o glioma	$3,6 \times 10^{-5} \text{ dias}^{-1}$ (Hipótese do câncer) (66)
Ψ_S	Coeficiente de competição das glias com o glioma sensível	$3,6 \times 10^{-6} \text{ dias}^{-1}$ (66)
Ψ_R	Coeficiente de competição das glias com o glioma resistente	$3,6 \times 10^{-6} \text{ dias}^{-1}$ (66)
u	Taxa de mutação do glioma sensível para resistente	$0 - 1,0$

Fonte: O autor

Com o objetivo de facilitar as análises do modelo proposto, descrito anteriormente, o normalizamos introduzindo as variáveis: $g(t) = \frac{G(t)}{K_1}$, $c_s(t) = \frac{C_S(t)}{K_2}$, $c_r(t) = \frac{C_R(t)}{K_2}$, $c_s(t) + c_r(t) = \frac{C_S(t) + C_R(t)}{K_2}$ e $n(t) = \frac{N(t)}{K_3}$, onde K_i ($i = 1, 2, 3$) é a capacidade máxima de carga das células gliais, gliomas e neurônios, respectivamente.

Substituindo estas variáveis no sistema proposto, obtêm-se:

$$\begin{aligned}
\frac{dg(t)}{dt} &= P_G g(t)(1 - g(t)) - \beta_1 g(t)[c_s(t) + c_r(t)] - \frac{i_1 g(t)Q(t)}{a_1 + g(t)} \\
\frac{dc_s(t)}{dt} &= P_S c_s(t)[1 - (c_s(t) + c_r(t))] - uF[Q(t)]c_s(t) - \beta_2 g(t)c_s(t) - \\
&\quad - \frac{i_2 c_s(t)Q(t)}{a_2 + c_s(t)} \\
\frac{dc_r(t)}{dt} &= P_R c_r(t)[1 - (c_s(t) + c_r(t))] + uF[Q(t)]c_s(t) - \beta_3 g(t)c_r(t) \quad (4.7) \\
\frac{dn(t)}{dt} &= \alpha \dot{g}(t)F[-\dot{g}(t)]n(t) - \frac{i_3 n(t)Q(t)}{a_3 + n(t)} \\
\frac{dQ(t)}{dt} &= \Phi - \zeta Q(t),
\end{aligned}$$

onde $\beta_1 = \Psi_G K_2$, $\beta_2 = \Psi_S K_1$, $\beta_3 = \Psi_R K_1$, $\alpha = \psi K_1$, $a_i = \frac{A_i}{K_i}$ e $p_i = \frac{P_i}{K_i}$ para $i = 1, 2, 3$. Na Tabela 4.2 aparecem os valores dos parâmetros normalizados.

Tabela 4.2: Descrição dos parâmetros normalizados.

Parâmetros	Valores
β_1	$1,8 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$
β_2, β_3	$1,8 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$
α	$0 - 10,0$
a_1, a_2, a_3	$1,0$
i_1, i_3	$4,7 \times 10^{-8} \text{ m}^2(\text{mg} \cdot \text{dia})^{-1}$
i_2	$4,7 \times 10^{-5} \text{ m}^2(\text{mg} \cdot \text{dia})^{-1}$

Fonte: O autor

Resolvendo a equação (4.5) pelo método da separação de variáveis, considerando que Φ e ζ são constantes definidas na Tabela 4.1, obtemos:

$$Q(t) = \frac{\Phi}{\zeta} (1 - e^{-\zeta t}), \quad (4.8)$$

que representa um decaimento exponencial, o que resulta, com o passar do tempo em:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = \frac{\Phi}{\zeta}.$$

4.1.1 Descrição do sistema glia-glioma-neurônio

O primeiro termo, nas equações (4.1), (4.2) e (4.3), representa o crescimento

logístico das células e na equação (4.4), o primeiro termo representa a redução da população de neurônios em função da morte de células da glia. As células gliais, por darem sustentação, nutrição e proteção para os neurônios, acabam interagindo naturalmente com eles. Portanto, sempre que ocorre a redução das células gliais, isso resulta em morte neuronal, exceto se algum fator externo de sobrevivência for incluído (84). Logo, o primeiro termo da equação (4.4) representa o fato de que, quando a concentração de células gliais diminui, $\dot{G}(t)$ torna-se negativo, fazendo com que este termo contribua negativamente para $N(t)$, levando a uma redução na concentração de neurônios. Quando a taxa da concentração de células gliais, $\dot{G}(t)$, for nula ou positiva, este termo é nulo. Podemos concluir, assim, que uma diminuição na concentração glial causa a morte dos neurônios, enquanto que um aumento não contribui para uma mudança na população neuronal. Observando a equação (4.4) percebemos que esta sempre terá uma evolução temporal decrescente, exceto se algum fator adicional for utilizado.

Nas equações (4.1), (4.2) e (4.4), o último termo representa o efeito da interação com o agente quimioterápico. Nestes termos, a quimioterapia atua destruindo as células com diferentes intensidades e de acordo com as funções de morte de Holling tipo II (78). Holling descobriu que o predador tem uma resposta funcional Holling II, levando em consideração o tempo que um predador toma para lidar com a presa que capturou (79).

A equação (4.5) representa a dinâmica do agente quimioterápico, que apresenta um decaimento exponencial em sua concentração, conforme foi mostrado em (4.8). O valor da taxa do agente ζ , nesta equação, está relacionado com a diminuição do produto quimioterápico que é aplicado em função da barreira hematoencefálica, que acaba evitando a entrada dos agentes quimioterápicos no cérebro.

Os termos $\Psi_G G(t)[C_S(t) + C_R(t)]$, $\Psi_S G(t)C_S(t)$ e $\Psi_R G(t)C_R(t)$ das equações (4.1), (4.2) e (4.3), respectivamente, representam as interações entre as células gliais e as células do glioma, tanto as sensíveis quanto as resistentes ao tratamento quimioterápico. Estes termos aparecem, uma vez que a microglia, considerada a menor célula glial que constitui o sistema nervoso humano, apresenta elevado poder fagocitário e atua na defesa imune ativa. Elas têm a capacidade de gerar respostas imunes inatas e adaptativas (85). O glioma é atacado pela microglia e, como resultado, as células do glioma descarregam o fator imune-supressor para se defender, paralisando o mecanismo de efeitos imunes (86).

A novidade, em relação aos vários modelos propostos anteriormente (18, 24, 25, 66), foi a subdivisão da equação do glioma em duas novas equações (4.2) e (4.3). Além disso, nestas duas novas equações foi inserido o termo $uF[Q(t)]C_S(t)$ para

representar a concentração de células do glioma, que são sensíveis às drogas, mas acabam sendo modificadas ou transformadas por processos de mutações em células do glioma resistentes às drogas (51). Nestes termos, inserimos a função definida em (4.6) para justificar o fato de que estes só serão levados em conta caso o agente quimioterápico esteja sendo utilizado.

Nosso modelo, que enfatiza alguns dos modelos estudados anteriormente em relação à interação entre glias-glioma-neurônios e a quimioterapia, considera a possibilidade de mutação de gliomas sensíveis para gliomas resistentes aos agentes quimioterápicos, sendo um primeiro passo para técnicas mais avançadas de modelagem que tratam o tumor cerebral. Mostraremos que, quando leva-se em consideração estas competições, influências e mutações, podemos ter impactos relevantes nas pesquisas de tumores cerebrais e, principalmente, avanços nas práticas clínicas.

No sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares, ainda não normalizado, seus parâmetros, cujos valores estão descritos na Tabela 4.1, foram coletados a partir de resultados experimentais "*in vitro*" e "*in vivo*", podendo variar bastante de caso para caso. Com o objetivo de tornar o modelo mais geral, ele foi normalizado. Dessa forma não precisamos nos preocupar com as unidades de medida, além de diminuirmos custos computacionais desnecessários, devido, à ordem de magnitude dos parâmetros originais.

Além disso, o modelo normalizado tem como objetivo facilitar as análises, uma vez que fornece variáveis que representam a densidade relativa de uma população de células em relação à densidade da massa do cérebro ($K = 510 \text{ kg.m}^{-3}$). O modelo normalizado também permite fazer análises comparativas.

4.2 Evolução do glioma sem considerar a resistência às drogas

Nesta seção, vamos apresentar e descrever alguns resultados das análises a partir das simulações numéricas realizadas sempre considerando que não ocorrem as mutações do glioma, isto é, $u = 0$.

Inicialmente, na seção 4.2.1, vamos tratar exclusivamente do caso em que ainda não será considerado a possibilidade do tratamento quimioterápico. Nas seções 4.2.2 e 4.2.3 serão considerados os tratamentos quimioterápicos contínuo e pulsado, respectivamente. As simulações realizadas nesta seção têm como objetivo principal mostrar a validade do modelo (4.7) proposto, comparando com alguns

resultados da bibliografia. Partindo condições iniciais $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$ e $Q(0) = 0$, fixadas em Iarosz et al. (18), resolvemos numericamente o sistema (4.7), considerando $u = 0$.

4.2.1 Modelo sem o tratamento quimioterápico

Com o objetivo de simular o comportamento da evolução do glioma sem a infusão de agentes quimioterápicos ($\Phi = 0$) e que não ocorram as mutações ($u = 0$), ou seja, que não ocorram transformações de gliomas sensíveis para gliomas resistentes às drogas, obtemos a Figura 4.2. Nesta figura, tem-se a evolução temporal em (a) dos agentes quimioterápicos, em (b) das células gliais, em (c) do glioma sensível e em (d) dos neurônios.

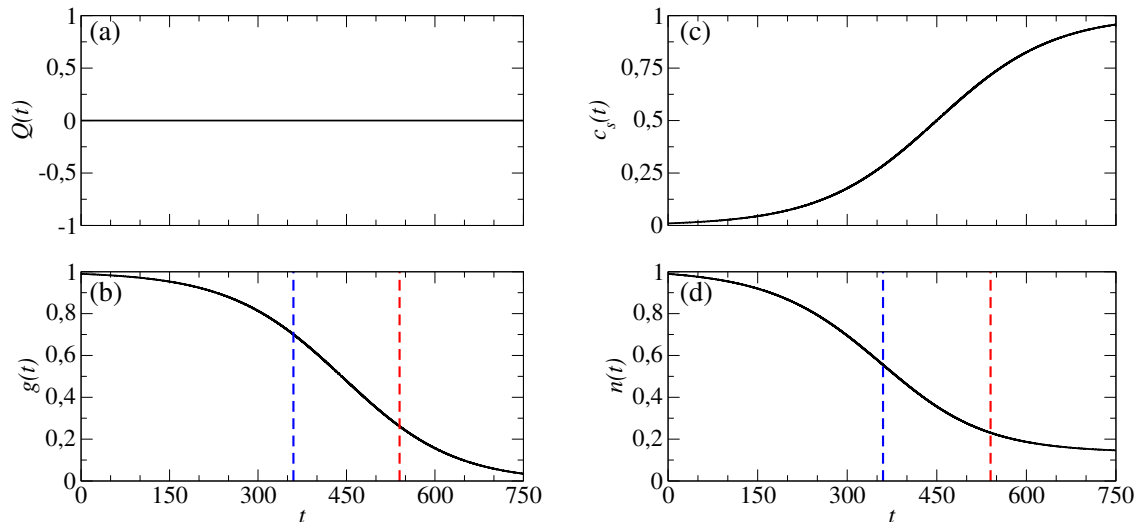
Como não é realizado o tratamento quimioterápico, ocorre um aumento na concentração de células do glioma sensível (Figura 4.2(c)) que atacam e matam as células gliais, conforme mostra a Figura 4.2(b). Como os neurônios sofrem influências diretas das células glias, não recebem os nutrientes necessários e também acabam morrendo, conforme Figura 4.2(d). Portanto, com a evolução temporal, tanto as células gliais quanto os neurônios sofrem redução na concentração inicial de células a medida que a concentração de células do glioma aumentam. Observamos, nas Figuras 4.2(b) e 4.2(d), que para $t = 360$ dias (linha vertical pontilhada em azul) preservam-se aproximadamente 69% das células gliais e cerca de 54% dos neurônios. Também se observa que para $t = 540$ dias (linha vertical pontilhada em vermelho) preservam-se aproximadamente 25% das células gliais e cerca de 22% dos neurônios. Em função da continuidade do crescimento logístico das células gliais, elas acabam resistindo mais que os neurônios ao ataque do glioma. Sem quimioterapia, com o passar do tempo, o resultado é o de que as células do glioma sensível vão matar todas as células saudáveis (Figuras 4.2(b) e 4.2(d)), levando o indivíduo à morte.

4.2.2 Modelo com o tratamento quimioterápico contínuo

Simulamos agora a evolução temporal do modelo (4.7) e para tentar suprimir o crescimento do glioma consideramos $\Phi = 100$, mas ainda estamos considerando que não ocorram as transformações do glioma sensível em resistente às drogas (18). Na Figura 4.3 representamos a evolução temporal dos (a) agentes quimioterápicos, (b) glias, (c) glioma sensível às drogas e (d) neurônios.

A Figura 4.3 exibe um caso no qual nosso modelo mostra um estado suprimido.

Figura 4.2: Evolução temporal da concentração de (a) agentes quimioterápicos ($Q(t)$), (b) células gliais ($g(t)$), (c) glioma sensível ($c_s(t)$) e (d) neurônios ($n(t)$). Em (b) e (d) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a 360 dias (um ano) e em vermelho, a 540 dias (um ano e meio). Consideramos que $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$, não ocorre a infusão de quimioterápicos ($\Phi = 0$) e que não ocorrem as mutações ($u = 0$).



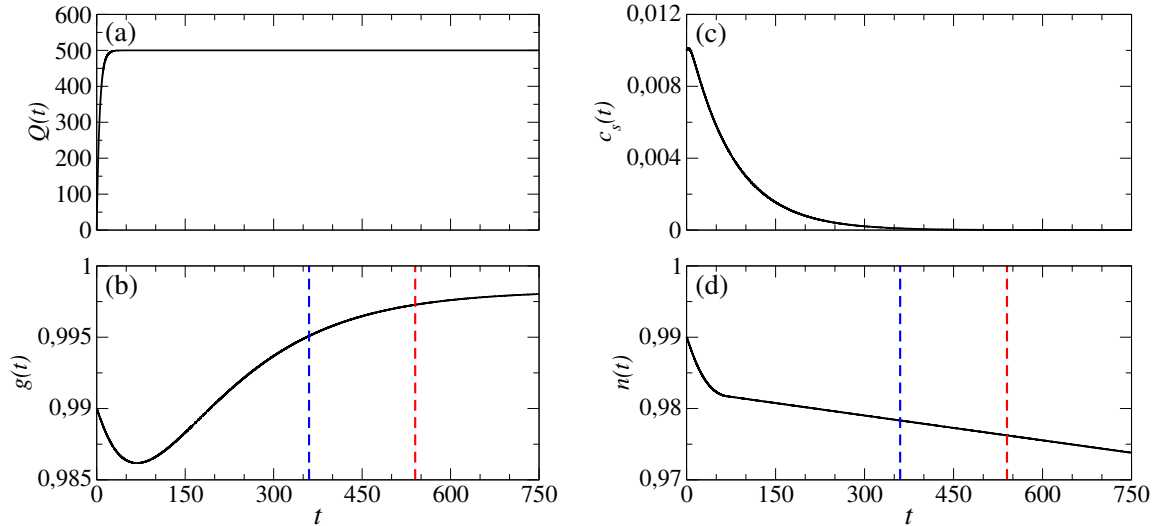
Fonte: O autor

Observamos que no intervalo $t \in (0, 70)$, a concentração das células gliais diminui (Figura 4.3(b)) devido ao ataque do glioma e à presença do agente quimioterápico, assim como, para $t > 65$, temos que $c_s(t)$ reduz para a metade da quantidade inicial (Figura 4.3(c)). A Figura 4.3(d) mostra que nos primeiros 50 dias ocorre um rápido decaimento na concentração de neurônios em função do efeito do agente quimioterápico e do decaimento das células gliais. Como as células gliais recuperam o seu nível normal de concentração, em função do crescimento logístico, acabam retardando o decaimento dos neurônios. Devido à citotoxicidade, se o agente quimioterápico não for suspenso, ele acabará matando todos os neurônios, uma vez que nesse modelo não estamos considerando a neurogênese¹ (87, 88).

Em função da citotoxicidade dos agentes quimioterápicos, observamos nas Figuras 4.3(b) e (d) que para $t = 360$ (linha vertical pontilhada em azul) $g(t) = 0,995$ e $n(t) = 0,978$. Também se observa que para $t = 540$ (linha vertical pontilhada em vermelho) $g(t) = 0,997$ e $n(t) = 0,976$. A Figura 4.3(a) mostra um crescimento rápido da concentração do agente quimioterápico no intervalo $0 < t < 54$, sendo $0 < Q(t) < 499,99$.

¹É o processo de formação de novos neurônios no cérebro.

Figura 4.3: Evolução temporal da concentração de (a) $Q(t)$, (b) $g(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $n(t)$. Em (b) e (d) as linhas verticais pontilhadas em azul e vermelho representam 360 dias e 540 dias, respectivamente. Consideramos que $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$, $\Phi = 100$ e $u = 0$.



Fonte: O autor

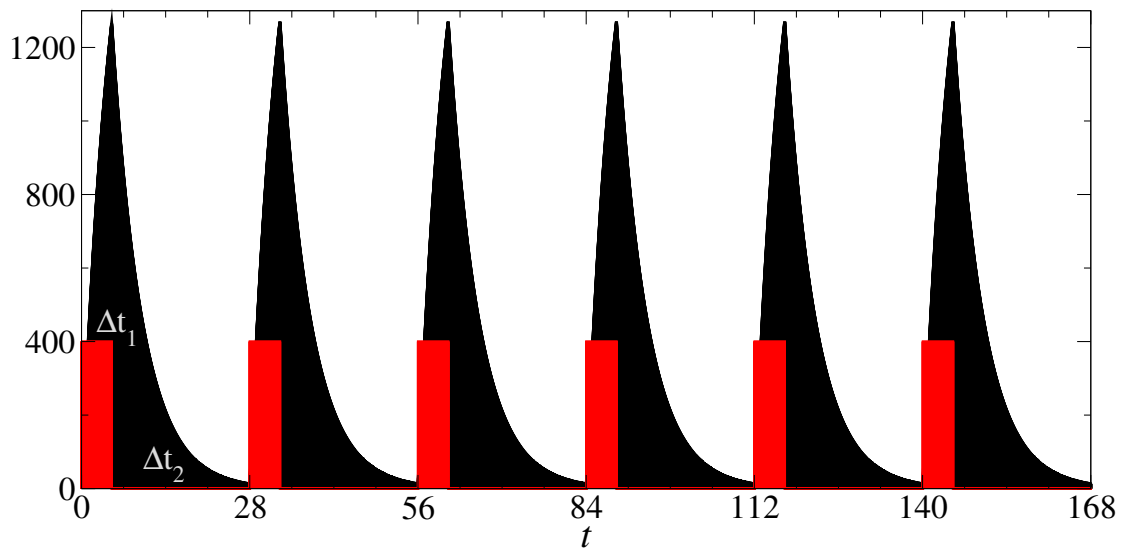
4.2.3 Modelo com o tratamento quimioterápico pulsado

Estudamos agora o modelo (4.7), seguindo um dos mais tradicionais protocolos de tratamentos, definido em (18,25,77). Esse protocolo consiste em 5 dias com a infusão de quimioterápicos, com 23 dias sem a administração destes medicamentos; a pausa, como se sabe, tem o objetivo de recuperação do indivíduo. Aqui também consideramos que não ocorrem as mutações de gliomas sensíveis para resistentes às drogas.

Nas práticas clínicas no caso do glioma, geralmente após a radioterapia, as drogas da quimioterapia pulsada são administradas conforme padrão mostrado na Figura 4.4, em vermelho, em que $\Delta t_1 = 5$ dias é inserindo $\Phi = 400 \text{ mg(m}^2 \text{ dia)}^{-1}$ de medicamentos, ficando $\Delta t_2 = 23$ dias sem tratamento. Na mesma Figura 4.4, em preto, mostramos a evolução temporal da concentração de quimioterápicos $q(t)$.

As Figuras 4.5(b), 4.5(c) e 4.5(d) exibem a evolução temporal da concentração de células gliais, células do glioma e neurônios, respectivamente. Observamos na Figura 4.5(b), que não ocorre uma redução relevante na concentração de células gliais, mas a concentração de células do glioma está se aproximando de um estado suprimido (Figura 4.5(c)) a partir de $t = 360$ dias. Como foi observado na Figura 4.3(d), aqui também ocorre uma redução pequena na concentração de neurônios (Figura 4.5(d)), apesar de ser muito rápida nos primeiros 100 dias.

Figura 4.4: Em vermelho representamos o protocolo da infusão pulsada de quimioterápicos, onde $\Delta t_1 = 5$ dias, com $\Phi = 400$ e $\Delta t_2 = 23$ dias, com a interrupção total do tratamento e em preto representamos a evolução temporal de $q(t)$.



Fonte: O autor

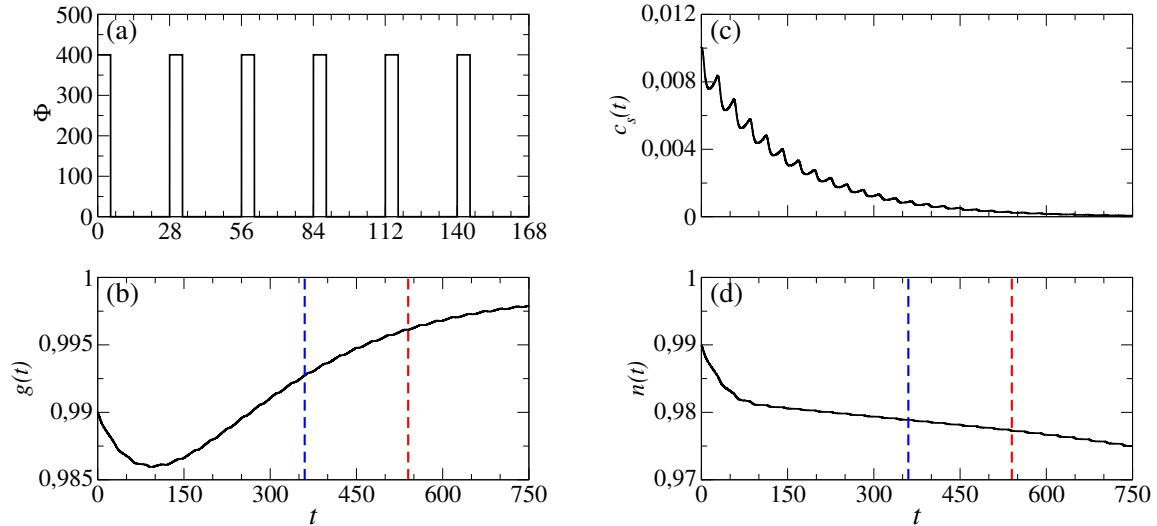
Devido à citotoxicidade das drogas e das interações com o glioma, observamos nas Figuras 4.5(b) e (d), que para $t = 360$ dias (linha vertical pontilhada em azul) $g(t) = 0,992$ e $n(t) = 0,979$ e para $t = 540$ dias (linha vertical pontilhada em vermelho) $g(t) = 0,996$ e $n(t) = 0,977$. O aumento natural na concentração de células gliais é devido ao crescimento logístico.

Podemos concluir que após 750 dias com a infusão contínua de quimioterápicos (Figura 4.3) observamos $g(t) = 0,998$ e $n(t) = 0,973$ e com a infusão pulsada (Figura 4.5) temos $g(t) = 0,997$ e $n(t) = 0,974$, resultados estes muito próximos. Isso mostra que para a obtenção de resultados próximos das concentrações de glias e neurônios, nos dois tipos de tratamentos, devemos aumentar consideravelmente a dose de quimioterápicos no tratamento pulsado. No tratamento pulsado, as interrupções periódicas podem ser consideradas benéficas para o indivíduo, pois reduzem os efeitos da citotoxicidade das drogas, mesmo com a aplicação de doses mais elevadas.

4.3 Evolução do glioma considerando a resistências às drogas

Nesta seção, analisamos o modelo normalizado (4.7) para $u \neq 0$, isto é, ocorrem as mutações de gliomas sensíveis para gliomas resistentes às drogas (39, 51). São fixados $g(0) = 1$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 1$ e $Q(0) = 0$. Dessa forma, a concentração

Figura 4.5: Representação da evolução temporal, após o tratamento pulsado (5×23 , com $\Delta_1 = 400$), da concentração de (b) $g(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $n(t)$. Em (b) e (d) a linha vertical pontilhada em azul corresponde a 360 dias e em vermelho a 540 dias. Consideramos que $g(0) = 0,99$, $c_s(0) = 0,01$, $c_r(0) = 0$, $n(0) = 0,99$, $Q(0) = 0$ e $u = 0$.



Fonte: O autor

inicial de células gliais e neurônios é a máxima permitida. Importante lembrar que os parâmetros do modelo são fixados de acordo com dados nas Tabelas 4.1 e 4.2, exceto o que representa a taxa de proliferação P_R , na qual pretendemos testar alterações com o objetivo de realizar estudos para a obtenção de situações, em que o glioma possa ser suprimido ou que, pelo menos, seja aumentada a sobrevivência do indivíduo.

4.3.1 Tratamento contínuo

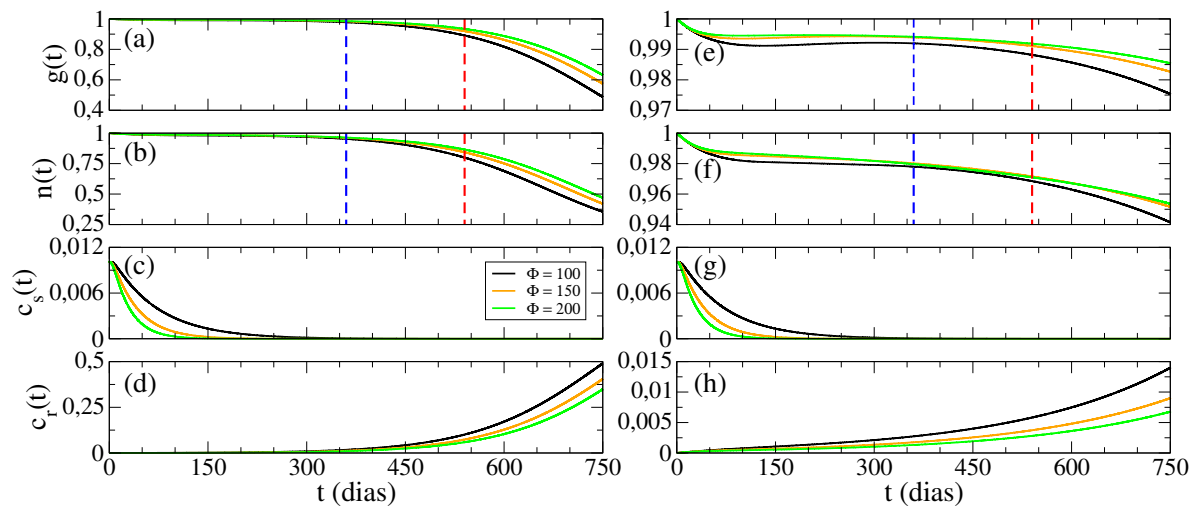
No tratamento quimioterápico contínuo, a droga anticâncer é administrada sem pausas (89). Nos tumores malignos, geralmente após a radioterapia, ocorre a infusão contínua de medicamentos e muitas pesquisas mostram que esta combinação leva à redução destes tumores (48,90). Sendo assim, consideramos a quimioterapia contínua como uma das formas de eliminar as células do glioma.

Utilizando o tratamento quimioterápico contínuo (48,89), simulamos a concentração de células gliais, gliomas sensíveis e resistentes às drogas e neurônios que resistem após 750 dias. Inicialmente, para justificar a escolha do valor da taxa de mutação u e a quantidade do quimioterápico Φ , realizamos as análises em duas etapas. Na primeira etapa fixamos u e variamos Φ e P_R (Figura 4.6) e na segunda etapa variamos u e P_R e fixamos Φ (Figura 4.7).

A Figura 4.6 representa a evolução temporal do sistema (4.7) quando a taxa

de mutação de $c_s(t)$ para $c_r(t)$ é $u = 10^{-3}$ e $P_R = 0,012$ em (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ e $P_R = 0,006$ em (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$. Consideramos $\Phi = 100$ (linha preta), $\Phi = 150$ (linha laranja) e $\Phi = 200$ (linha verde). Além disso, em (a), (b), (e) e (f) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a $t = 360$ dias e as linhas verticais pontilhadas em vermelho correspondem a $t = 540$ dias.

Figura 4.6: Representação da evolução temporal da concentração de $g(t)$ em (a) e (e), $n(t)$ em (b) e (f), $c_s(t)$ em (c) e (g) e $c_r(t)$ em (d) e (h) e $P_R = 0,012$ em (a), (b), (c) e (d) e $P_R = 0,006$ em (e), (f), (g) e (h), com $u = 10^{-3}$. $\Phi = 100$ corresponde a linha preta, $\Phi = 150$ a linha laranja e $\Phi = 200$ a linha verde. Em (a), (b), (e) e (f) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a $t = 360$ dias e as linhas verticais pontilhadas em vermelho correspondem a $t = 540$ dias.



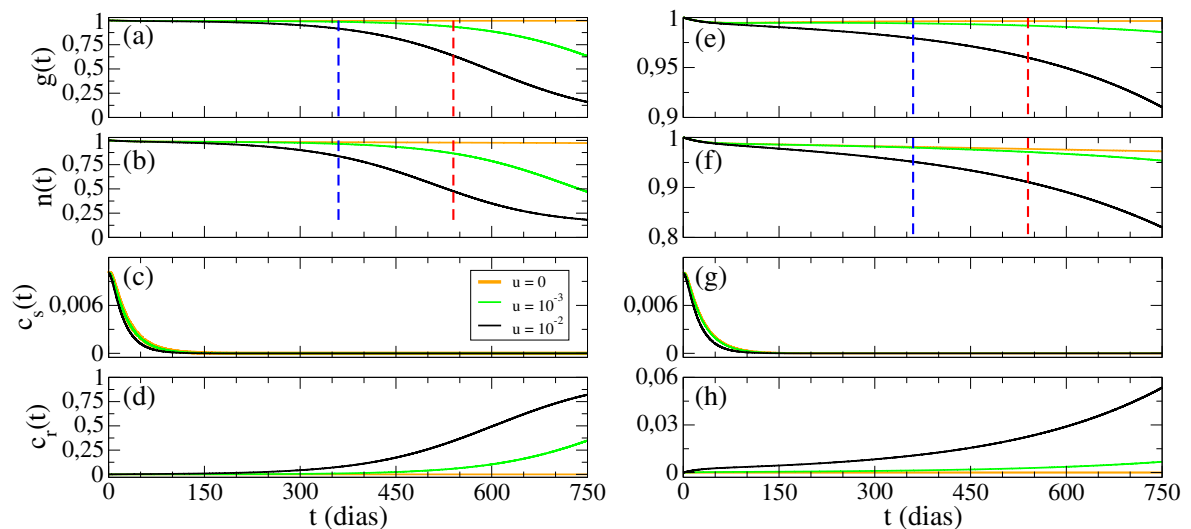
Fonte: O autor

Observando a Figura 4.6, verifica-se que se fixarmos a taxa de mutação à medida que aumentamos a infusão de quimioterápicos, a concentração de glioma sensível e resistente às drogas diminuem e, em contrapartida, a concentração de células gliais e de neurônios aumentam, mesmo com os efeitos citotóxicos. Esse fato é importante para o indivíduo, uma vez que aumenta a sua sobrevivência, além de comprovar o fato de que qualquer aumento na concentração de gliomas, em função da resistência às drogas, não é benéfico durante o tratamento (39, 41, 51). Outro importante fato observado, nesta mesma figura, é que diminuindo P_R , ou seja, que o organismo por algum motivo reduza a taxa de proliferação do glioma resistente às drogas, para um mesmo valor de Φ , ocorre um aumento significativo na concentração de células gliais e de neurônios. Por exemplo, isso pode ser observado nas Figuras 4.6(a) e 4.6(b) (4.6(e) e 4.6(f)), que para $\Phi = 100$ após 360 dias (linha vertical pontilhada em azul), se $P_R = 0,012$, então $g(t) = 0,977$ e $n(t) = 0,952$, mas se $P_R = 0,006$, então $g(t) = 0,992$ e $n(t) = 0,978$. E após 540 dias (linha vertical pontilhada em vermelho), se $P_R = 0,012$ o $g(t) = 0,891$ e o $n(t) = 0,799$, mas se $P_R = 0,006$, $g(t) = 0,988$ e $n(t) = 0,968$.

Portanto, analisando a Figura 4.6(h) verificamos que a concentração de células do glioma resistente às drogas, nos primeiros 750 dias, é bem menor que a obtida na Figura 4.6(d). Assim, caso sejam criados mecanismos que reduzam o valor de P_R , existe a possibilidade da cura do câncer, de melhores resultados clínicos ou de um aumento significativo na sobrevivência dos indivíduos em tratamento. Conforme os valores de Φ e P_R , o indivíduo terá, no máximo, um aumento na sobrevivência, mas nunca a cura do câncer. O que mais uma vez comprova a necessidade de alterações nestes parâmetros para a busca de melhores resultados clínicos.

De modo a ilustrar que a quantidade de Φ é fixa e que u e P_R variam, a Figura 4.7 apresenta a evolução temporal da concentração de (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ com $P_R = 0,012$ e (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$ com $P_R = 0,006$. Em (a), (b), (e) e (h) as linhas verticais pontilhadas em azul e vermelho correspondem a $t = 360$ dias e $t = 540$ dias, respectivamente. Utilizamos $\Phi = 200$ e $u = 0$ na linha laranja, $u = 10^{-3}$ na linha verde e $u = 10^{-2}$ na linha preta.

Figura 4.7: Evolução temporal da concentração de (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ com $P_R = 0,012$ e (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$ com $P_R = 0,006$. $\Phi = 200$ e $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta). Em (a), (b), (e) e (h) as linhas verticais pontilhadas em azul e vermelho correspondem a $t = 360$ dias e $t = 540$ dias, respectivamente.



Fonte: O autor

Ao compararmos os resultados obtidos na Figura 4.7, verificamos que fixando Φ e P_R e aumentando os valores da taxa de mutação, ocorre uma redução na concentração de células gliais (Figuras 4.7(a) e (e)) e de neurônios (Figuras 4.7(b) e (f)), isso pode ser explicado, pois com o aumento de u ocorre uma redução na concentração de gliomas sensíveis (Figuras 4.7(c) e (g)), ao mesmo tempo em que ocorre um aumento na concentração do glioma resistente às drogas (Figuras 4.7(d) e (h)).

Observamos nas Figuras 4.7(a) e (b) (Figuras 4.7(e) e (f)) que para $\Phi = 200$ e em $t = 360$ dias:

- se $u = 0$ temos $g(t) = 0,996$ e $n(t) = 0,981$ ($g(t) = 0,996$ e $n(t) = 0,981$);
- se $u = 10^{-3}$ temos $g(t) = 0,985$ e $n(t) = 0,963$ ($g(t) = 0,994$ e $n(t) = 0,979$);
- se $u = 10^{-2}$ temos $g(t) = 0,915$ e $n(t) = 0,836$ ($g(t) = 0,979$ e $n(t) = 0,951$).

e em $t = 540$ dias:

- se $u = 0$ temos $g(t) = 0,996$ e $n(t) = 0,977$ ($g(t) = 0,996$ e $n(t) = 0,977$);
- se $u = 10^{-3}$ temos $g(t) = 0,934$ e $n(t) = 0,865$ ($g(t) = 0,992$ e $n(t) = 0,971$);
- se $u = 10^{-2}$ temos $g(t) = 0,635$ e $n(t) = 0,475$ ($g(t) = 0,956$ e $n(t) = 0,911$).

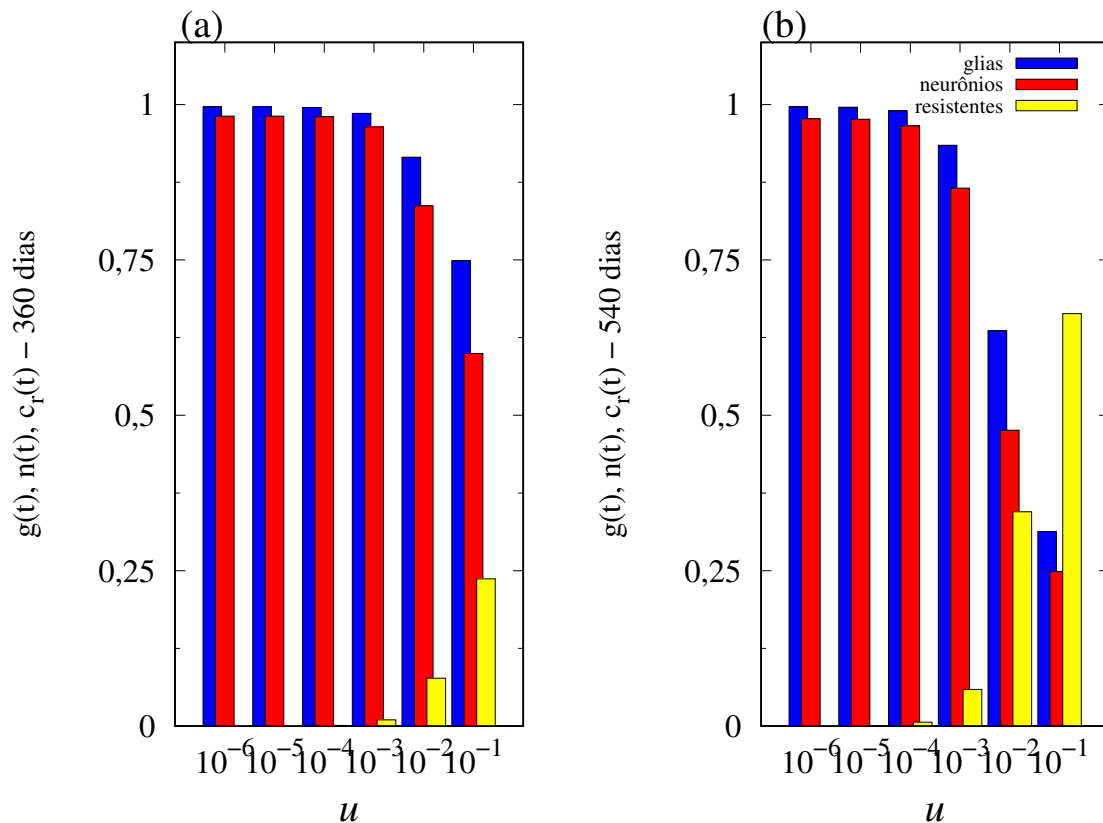
Conforme resultados, o agente quimioterápico mata as células gliais, os neurônios e as células sensíveis do glioma. Para $u = 0$, não há glioma resistente e, como consequência, o tumor maligno é suprimido. No entanto, conforme Figura 4.7(f), n diminui de 1 para 0,981 para $t = 360$ dias (12 meses) (linha vertical pontilhada azul) e a 0,977 para $t = 540$ dias (18 meses) (linha vertical pontilhada vermelha). As células gliais são mortas em função do glioma e da quimioterapia, mas exibem um crescimento logístico e saturação. Para $u = 10^{-3}$, n se reduz a 0,979 e 0,971 quando $t = 360$ e $t = 540$ dias, respectivamente. Considerando $u = 10^{-2}$, observamos $n = 0,951$ para $t = 360$ dias, e $n = 0,911$ para $t = 540$ dias. Além disso, independente da taxa de mutação as células sensíveis do glioma são totalmente eliminadas em até 150 dias. Dessa forma a variação de $u = 10^{-3}$ para $u = 10^{-2}$, no caso das glias, após 360 dias, ocasiona um decréscimo de 7,7% e, após 540 dias, um decréscimo de 47,1%. Para os neurônios, após 360 dias, ocasiona uma redução de 15,2% e, após 540 dias, a redução é de 82,1%.

Ao compararmos os resultados observados na Figura 4.7, percebemos que se for possível reduzir o P_R teremos um aumento significativo na sobrevivência dos indivíduos com tumores cancerígenos. Percebemos que, quando fixamos a infusão de quimioterápicos à medida que aumentamos a taxa de mutação, a concentração de glioma resistente às drogas aumenta, e em contrapartida a concentração de células gliais e de neurônios diminui. A redução da concentração de neurônios é menor caso sejam criados mecanismos para a diminuir o valor de P_R . Esses fatos mostram a influência negativa de Φ , u e P_R nos tratamentos uma vez que estaremos diminuindo a sua sobrevivência. Podemos frisar novamente que estudos e pesquisas no sentido

de melhorar os efeitos dos quimioterápicos sem aumentar a resistência devem ser motivados, uma vez que serão benéficos nos tratamentos dos indivíduos.

A questão agora é saber o que acontece para outros valores da taxa u . A Figura 4.8, mostra os valores das simulações realizadas para $\Phi = 200$ e $P_R = 0,012$, variando u . Em (a) consideramos $t = 360$ dias e (b) $t = 540$ dias.

Figura 4.8: Representação de $g(t)$ (coluna azul), $n(t)$ (coluna vermelha) e $c_r(t)$ (coluna amarela), para (a) $t = 360$ dias e (b) $t = 540$ dias, com a infusão de $\Phi = 200$ do agente quimioterápico e o valor da taxa de mutação u sendo 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} e 10^{-1} .



Fonte: O autor

Na Figura 4.8 observamos que para valores menores ou iguais a 10^{-4} , as variações nas concentrações são pequenas, tanto nas glias (coluna azul) quanto nos neurônios (coluna vermelha). As maiores variações nas concentrações das glias e dos neurônios são visíveis a partir da taxa 10^{-3} , quando ocorre um aumento na concentração do glioma resistente às drogas (coluna amarela).

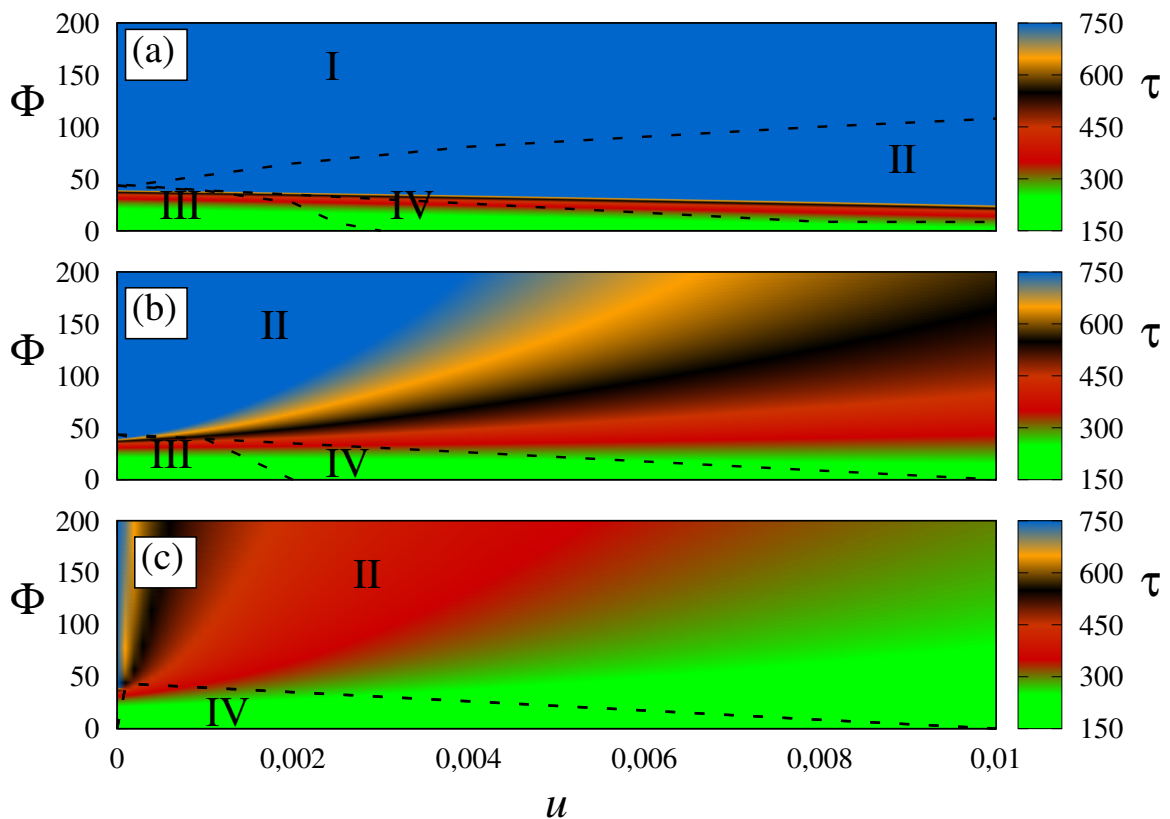
Portanto, aumentando u ocorre um aumento da quantidade de células do glioma resistentes às drogas (coluna amarela), o que ocasiona uma diminuição na concentração das células gliais (coluna azul) e dos neurônios (coluna vermelha), ou seja, a morte das células consideradas importantes para que um indivíduo tenha maior sobrevida. Também é possível observar (Figura 4.7) que nos primeiros 100

dias de tratamento contínuo, mesmo com valores diferentes da taxa de mutação u , as soluções que representam a evolução temporal das glias e neurônios se comportam de forma muito semelhante.

Vamos agora analisar os resultados obtidos no modelo em estudo quando variamos u e Φ simultaneamente. Para as nossas análises, organizamos um espaço de parâmetro $\Phi \times u$ (Figura 4.9) com o intuito de obter resultados no intervalo contínuo, com Φ variando de 0 a 200 e u variando de 0 até 0,01. Nosso objetivo aqui é identificar regiões em que ocorre a redução na concentração de células do glioma.

A Figura 4.9 representa o espaço de parâmetros $\Phi \times u$, sendo que a barra de cores representa os valores de τ , que indica o tempo transcorrido em dias até que a concentração de neurônios seja reduzida a exatamente 90% da quantidade inicial no indivíduo em tratamento (91). Em (a) $P_R = 0,002$, (b) $P_R = 0,006$ e (c) $P_R = 0,012$. No gráfico, a região azul corresponde a τ maior que 700 dias. Nas regiões laranja, preta e vermelha, os valores de τ são de aproximadamente 650, 500 e 350 dias, respectivamente. Os valores τ inferiores a 300 dias estão na região verde.

Figura 4.9: τ (barra de cores) como uma função de $\Phi \times u$ para (a) $P_R = 0,002$, (b) $P_R = 0,006$ e (c) $P_R = 0,012$.



Fonte: O autor

A figura 4.9(a), para $P_R = 0,002$ é separada em quatro regiões denotadas por

I, II, III e IV. Na

- Região I: $c_s(t) < 0,01$ e $c_r(t) < 0,01$, ou seja, quando $n = 0,9$, os gliomas sensíveis e resistentes têm concentrações menores que as suas concentrações iniciais. Podemos afirmar que a região I é onde o câncer está sendo suprimido.
- Região II: $c_s(t) < 0,01$ e $c_r(t) > 0,01$ mostra que apenas o glioma sensível é suprimido.
- Região III: $c_s(t) > 0,01$ e $c_r(t) < 0,01$, o glioma sensível cresce. Isso ocorre, uma vez que o Φ e u tem valores pequenos.
- Região IV: $c_s(t) > 0,01$ e $c_r(t) > 0,01$, tanto o glioma sensível quanto o resistente têm uma concentração maior que a sua concentração inicial.

Para $P_R = 0,006$ e $\Phi \leq 200$ (Figura 4.9(b)), o espaço de parâmetros também foi separada em regiões, porém não aparece a região I. Com o aumento da taxa de proliferação, observamos nesta figura que a região de supressão do câncer desaparece. Na Figura 4.9(c), com $P_R = 0,012$, só aparecem as regiões II e IV, ou seja, regiões em que $c_r(t) > 0,01$, indica um crescimento acentuado da concentração do glioma resistentes às drogas. Comparando (a), (b) e (c) da Figura 4.9, novamente fica claro que a possibilidade de redução da taxa de proliferação do glioma resistente é altamente benéfico para o indivíduo em tratamento cancerígeno, uma vez que surgem regiões que mostram a possibilidade de supressão do tumor. Esse fato confirma a importância de estudos no sentido de tornar, pelo menos, o valor de $P_R < 0,012$.

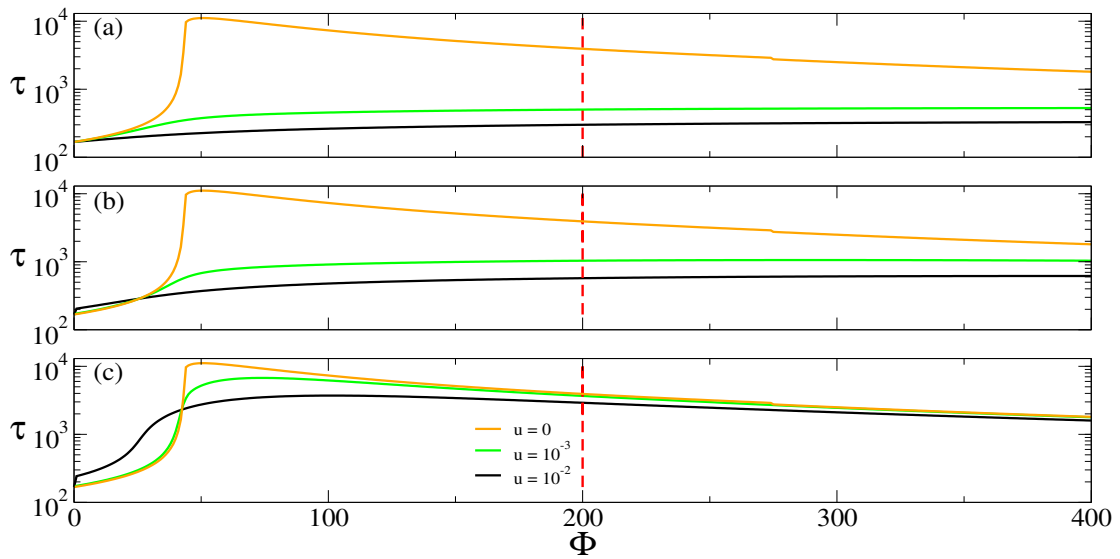
Na barra de cores da Figura 4.9(c), observamos que é na região para $\tau > 600$, com os valores de $u < 0,001$ e $\Phi > 45$, que se obtêm os melhores resultados. Observamos também que, para valores de u próximos de $0,01$, independente do valor de Φ , o máximo que τ atinge é de 300 a 360 dias. Dessa forma, a expectativa de vida, em intervalos próximos de $u = 0,01$, fica limitada a valores de no máximo um ano.

Podemos concluir a partir do que se observa na Figura 4.9 que, para atingir o τ desejado, com uma expectativa de no mínimo 700 dias de vida, devemos reduzir a taxa de mutação para valores entre $0 < u \leq 0,001$, fazer a infusão de quimioterápicos entre $50 < \Phi \leq 200 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \text{ dias})^{-1}$ e considerar os valores de $P_R < 0,012$. Obviamente, se não for considerada a citotoxicidade e os possíveis efeitos colaterais, se utilizarmos valores de $\Phi > 200$, os resultados esperados serão melhores que os observados aqui.

Surge, no entanto, uma dúvida: "Será que a redução de u para valores próximos de zero e o aumento de Φ para valores maiores do que 200 é o que poderia ser considerado

ideal?". Para responder a esta pergunta organizamos a Figura 4.10 para analisar quais são as alterações sofridas quando relacionamos τ com uma função de Φ para diferentes valores de u . A Figura 4.10 representa as funções de τ , para atingir $n = 0,9$, dependentes de Φ , para os valores de $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta), em (a) $P_R = 0,012$, (b) $P_R = 0,006$ e (c) $P_R = 0,002$. A linha vertical pontilhada vermelha delimita os valores de τ quando $\Phi = 200$.

Figura 4.10: Representação da função τ por Φ , com $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta), em (a) $P_R = 0,012$, (b) $P_R = 0,006$ e (c) $P_R = 0,002$. O $\Phi = 200$ está representado pela linha vertical pontilhada vermelha.



Fonte: O autor

Observamos na Figura 4.10 que a partir do $\Phi = 50$ ocorre uma estabilização (ou saturação) independente dos valores de u e de P_R utilizados. Se a taxa de infusão for $\Phi = 200$, conforme Figura 4.10(a), o tempo τ para se atingir 90% da concentração inicial de neurônios é 3926, 502 e 300 dias para $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta), respectivamente. Se a taxa de infusão for aumentada para $\Phi = 400$ o tempo τ é 1807, 528 e 328 dias para $u = 0$, $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, respectivamente.

Na Figura 4.10(b) para $\Phi = 200$ e $u = 0$ (linha laranja), τ é igual a 3926 dias. Obtemos τ igual a 1036 e 573 dias para o mesmo Φ e $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta), respectivamente. Se a taxa de infusão for aumentada para $\Phi = 400$, o tempo τ é 1807, 1037 e 618 dias para $u = 0$, $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, respectivamente. Na Figura 4.10(c), para $\Phi = 200$, temos τ igual a 3926, 3672 e 2910 dias, quando $u = 0$ (linha laranja), $u = 10^{-3}$ (linha verde) e $u = 10^{-2}$ (linha preta), respectivamente. Se a taxa de infusão for dobrada para $\Phi = 400$, o tempo τ se modifica para 1867 dias, para $u = 0$ e 1782 e 1595 dias para $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, respectivamente.

Assim, quando $u = 0$, dobrando-se o valor de Φ , ocorre uma grande redução no valor de τ , que pode ser explicado em função da citotoxicidade das drogas utilizadas e também pelo fato de não estarmos considerando a neurogênese. Além disso, para $u \neq 0$ e $P_R = 0,012$, mesmo dobrando o Φ , o que ocasiona um aumento dos efeitos colaterais, para os mesmos valores de u , obtemos um aumento de cerca de 30 dias no τ .

Comparando os resultados observados, em (a), (b) e (c) da Figura 4.10, temos que, quando $\Phi = 200$ e $P_R = 0,012$ se reduz a $P_R = 0,002$, então $\tau = 502$ aumenta para $\tau = 3672$ dias, quando $u = 10^{-3}$ e passa de $\tau = 300$ para $\tau = 2910$ dias quando $u = 10^{-2}$. Fica evidente que se for possível reduzir o valor de P_R , teremos um aumento significativo de τ , influenciando positivamente a qualidade de vida do indivíduo (91). Também é possível perceber que u tem um importante efeito sobre τ . Se o valor de Φ aumentar não significa necessariamente que o valor de τ também aumentará. Observamos que o maior valor de τ é obtido para valores de Φ próximos de 50.

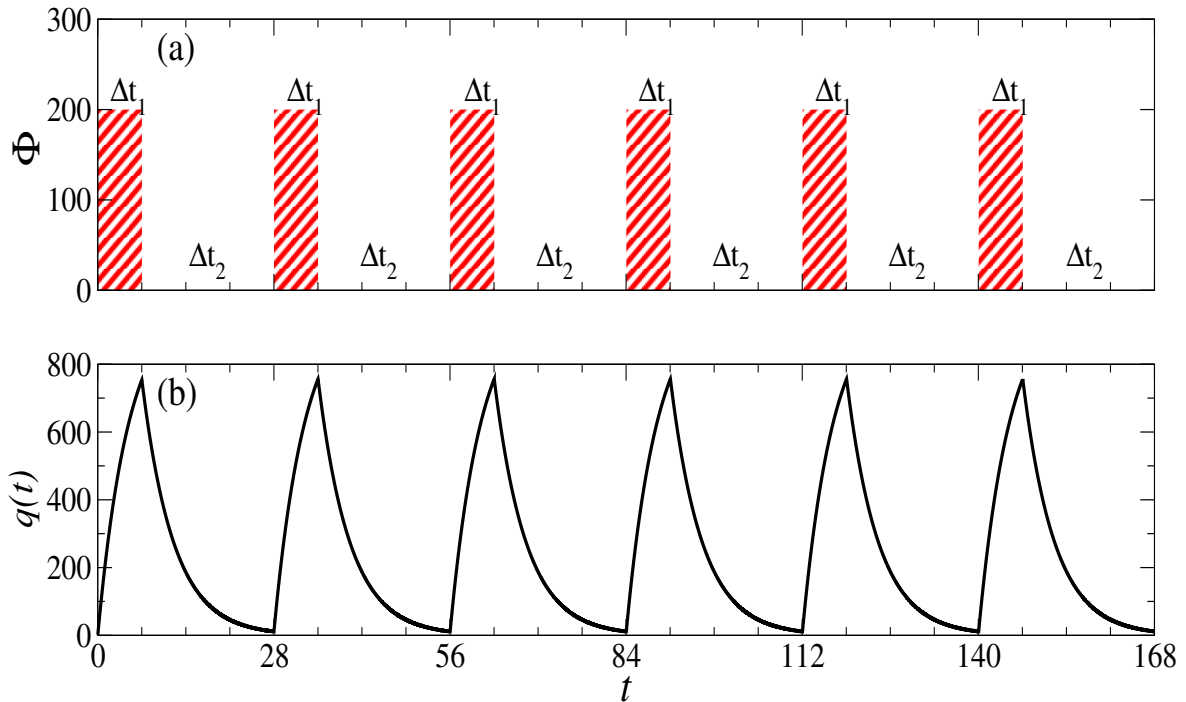
Portanto, a Figura 4.10 mostra que mesmo dobrando a quantidade de quimioterápicos, não ocorre um aumento considerável da sobrevida do indivíduo. De acordo com as condições iniciais fixadas, observamos que um tratamento pode ser considerado ideal se o $u < 10^{-3}$ e Φ ficar próximo de 50, isto é, efeitos citotóxicos menores.

4.3.2 Tratamento pulsado

A quimioterapia pulsada se caracteriza pelo uso de protocolos intermitentes de agentes quimioterápicos para tratar doenças (92). Muitos pesquisadores realizam vários tipos de tratamentos com diferentes protocolos para eliminar as células cancerígenas. Na bibliografia da área é possível encontrar resultados baseados em estudos teóricos (32,93) e experimentais (94). Um dos protocolos pulsados utilizados nesta tese está ilustrado na Figura 4.11(a), onde Δt_1 e Δt_2 correspondem aos intervalos de tempo, em dias, com e sem quimioterapia, respectivamente. A figura 4.11(b) mostra a evolução temporal de $q(t)$. Observamos um crescimento exponencial de $q(t)$ durante a aplicação do medicamento e um decaimento exponencial após sua aplicação (conforme equação (4.8)).

Nesta seção analisamos alguns protocolos tradicionais da bibliografia para o tratamento quimioterápico pulsado do glioma. Além disso, na busca do ideal, testaremos um novo protocolo para confrontar seus resultados com os protocolos tradicionais. Um protocolo pode ser considerado ideal se for aquele que, pelo menos, prolongue o número de dias que o indivíduo permanece com pelo menos

Figura 4.11: (a) Protocolo intermitente da quimioterapia pulsada, onde $\Delta t_1 = 7$ dias e $\Delta t_2 = 21$ dias representam os intervalos de tempo com e sem quimioterapia, respectivamente (7×21). (b) Evolução temporal de $q(t)$.



Fonte: O autor

90% dos seus neurônios preservados, garantindo assim sobrevida com qualidade (2,25,76,77,87,91,95).

Segundo Correia (95) e Oliveira (96), sempre que o tumor cancerígeno estiver localizado e for possível sua ressecção, o indivíduo deve ser submetido a uma cirurgia visando à sua remoção total ou parcial. Em seguida, o indivíduo deve ser submetido à radioterapia junto com a quimioterapia, utilizando geralmente um quimioterápico chamado temozolomida² isoladamente ou então associado a outras drogas. Após a radioterapia, geralmente, os indivíduos recebem temozolomida por mais seis meses. Nos casos em que é impossível a realização da cirurgia, a temozolomida também pode ser usada junto com a radioterapia. Nos indivíduos recidivados, que já tenham feito radioterapia no passado, recomenda-se a temozolomida como agente isolado em cinco dias consecutivos a cada vinte e oito dias (97), sendo este um dos protocolos mais utilizados nas práticas clínicas (25,76,77,87,95). Pesquisas mostram que a utilização de temozolomida junto com a radioterapia, em doses de

²Temozolomida: é uma substância ativa, indicada no tratamento de pacientes com Glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitantemente à radioterapia e em adjuvância posterior. Bula: <https://consultaremedios.com.br/temozolomida/pa#bula>

75 mg/m² diariamente, seguido do seu uso adjuvante por mais 6 ciclos de 150 a 200 mg/m² de 5 dias a cada 28 dias, aumentam significativamente a sobrevida dos indivíduos se comparada à radioterapia exclusiva (76,95,98,99).

Analizamos as soluções numéricas do modelo matemático (4.7), fixando o valor de u em 10^{-3} ou 10^{-2} , alterando P_R e utilizando alguns protocolos tradicionais de (77,96). Também testamos o protocolo de 7×21 utilizando $\Phi = 200$. Nosso objetivo é o de obter poucos efeitos colaterais e a maximização da sobrevida para um indivíduo em tratamento.

A Figura 4.12 mostra a concentração de neurônios para (a) $t = 360$ dias e (b) $t = 540$ dias com $P_R = 0,012$. Para $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$ representamos os protocolos de (77):

- 7×7 com $\Phi = 150$ mg/m² (coluna amarela);
- 7×21 com $\Phi = 200$ mg/m² (coluna vermelha);
- 21×7 com $\Phi = 75$ mg/m² (coluna azul);
- 5×23 com $\Phi = 200$ mg/m² (coluna marrom).

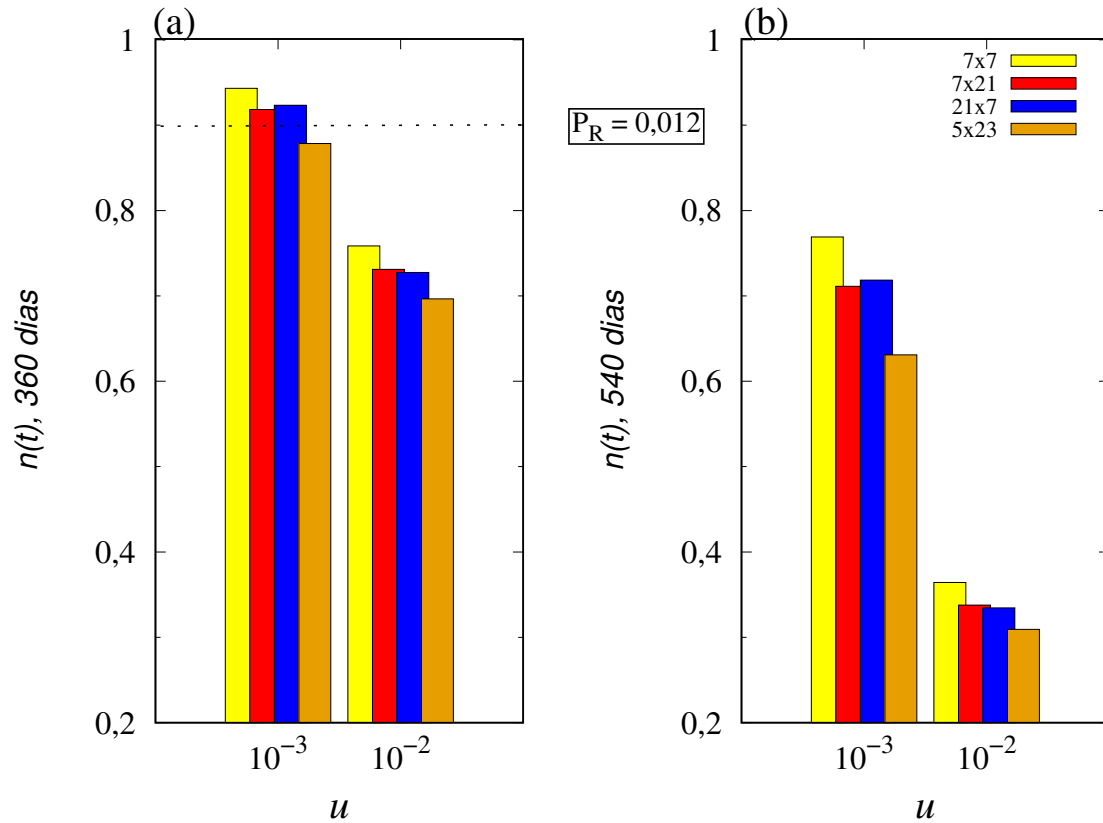
Todos os protocolos utilizados totalizam 28 dias de tratamento. A linha pontilhada preta em (a) representa $n(t) = 0,9$.

Uma vez que o protocolo de tratamento é definido de acordo com as necessidades e características do indivíduo, podemos afirmar, a partir do que se observa na linha horizontal pontilhada preta da Figura 4.12(a), que após 360 dias, apenas os protocolos 7×7 , 7×21 e 21×7 preservam valores de $n(t) \geq 0,9$.

A Figura 4.13, com $P_R = 0,002$ representa as soluções (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ para $u = 10^{-3}$ e (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$ para $u = 10^{-2}$. Consideramos 5×23 (linha preta) com $\Phi = 200$, 21×7 (linha verde) com $\Phi = 75$, 7×21 (linha laranja) com $\Phi = 200$ e 7×7 (linha violeta) com $\Phi = 150$. As linhas verticais pontilhadas em azul, em (a), (b), (e) e (f) correspondem a $t = 360$ dias e as linhas pontilhadas em vermelho, em (a), (b), (e) e (f) correspondem a $t = 540$ dias. Em (b) e (f) a linha pontilhada horizontal preta representa $n(t) = 0,9$.

A linha vertical pontilhada vermelha, da Figura 4.13(b), representa a concentração de neurônios preservados até os primeiros 540 dias com $u = 10^{-3}$. $n(t)$ tem valores iguais a 0,9094, 0,9661, 0,9621 e 0,9740 para os protocolos 5×23 , 21×7 , 7×21 e 7×7 , respectivamente. Na linha vertical pontilhada vermelha, da Figura 4.13(f), quando $u = 10^{-2}$, observa-se que $n(t) = 0,9362$ para o protocolo 5×23 , $n(t) = 0,9542$ para 21×7 , $n(t) = 0,9512$ para 7×21 e $n(t) = 9603$ para o protocolo 7×7 .

Figura 4.12: Representação da concentração de neurônios em (a) após 360 dias e em (b) após 540 dias com $P_R = 0,012$. Para $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$ representamos os protocolos de 7×7 (coluna amarela) com $\Phi = 150$, 7×21 (coluna vermelha) com $\Phi = 200$, 21×7 (coluna azul) com $\Phi = 75$ e 5×23 (coluna marrom) com $\Phi = 200$.



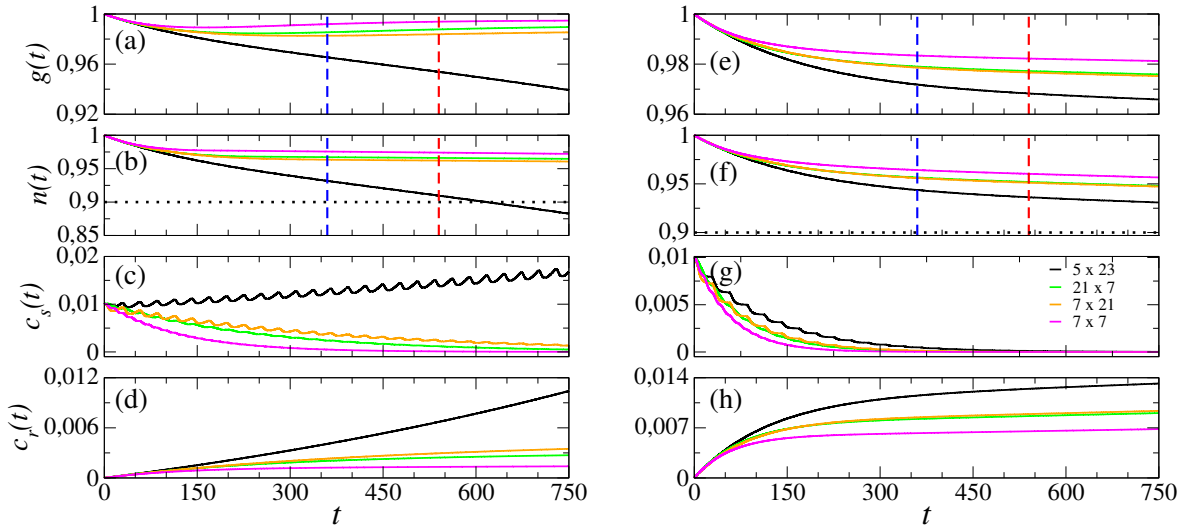
Fonte: O autor

Portanto, comparando as Figuras 4.12 e 4.13 percebemos que o problema da baixa concentração de neurônios (4.12) acaba sendo resolvido (4.13(f)) se o valor de P_R vai de 0,012 para 0,002. Os resultados observados mostram que a redução de P_R , no protocolo 5×23 , ocasiona um aumento de 44,16%, na concentração de neurônios e no protocolo de 7×21 um aumento de 35,30%. Novamente, se observa que, caso seja possível a redução de P_R , conforme Figuras 4.13(b) e (f), muitos problemas podem ser resolvidos pelo menos até os primeiros 540 dias de tratamento.

A pergunta agora é a seguinte: "No tratamento quimioterápico pulsado será que é possível obter um protocolo que poderia ser considerado o ideal para um indivíduo em tratamento?"

A Figura 4.14 mostra a concentração de neurônios em (a) e (b) após 360 dias e em (c) e (d) após 540 dias, para os protocolos 5×23 em (a) e (c) e 7×21 em (b) e (d). Consideramos $\Phi = 200$, $u = 0$, $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, onde a coluna amarela representa $P_R = 0,012$, a coluna vermelha $P_R = 0,006$ e a coluna azul $P_R = 0,002$. Observamos na Figura 4.14(b), para $t = 360$ dias e $P_R = 0,012$ (coluna amarela), que $n = 0,9645$,

Figura 4.13: Com $P_R = 0,002$, representação das soluções (a) $g(t)$, (b) $n(t)$, (c) $c_s(t)$ e (d) $c_r(t)$ para $u = 10^{-3}$ e (e) $g(t)$, (f) $n(t)$, (g) $c_s(t)$ e (h) $c_r(t)$ para $u = 10^{-2}$. Protocolos de 5×23 (linha preta) com $\Phi = 200$, 21×7 (linha verde) com $\Phi = 75$, 7×21 (linha laranja) com $\Phi = 200$ e 7×7 (linha violeta) com $\Phi = 150$. Em (a), (b), (e) e (f) as linhas verticais pontilhadas em azul correspondem a $t = 360$ dias e as linhas verticais pontilhadas em vermelho correspondem a $t = 540$ dias. Em (b) e (f) a linha pontilhada horizontal preta representa $n(t) = 0,9$.



Fonte: O autor

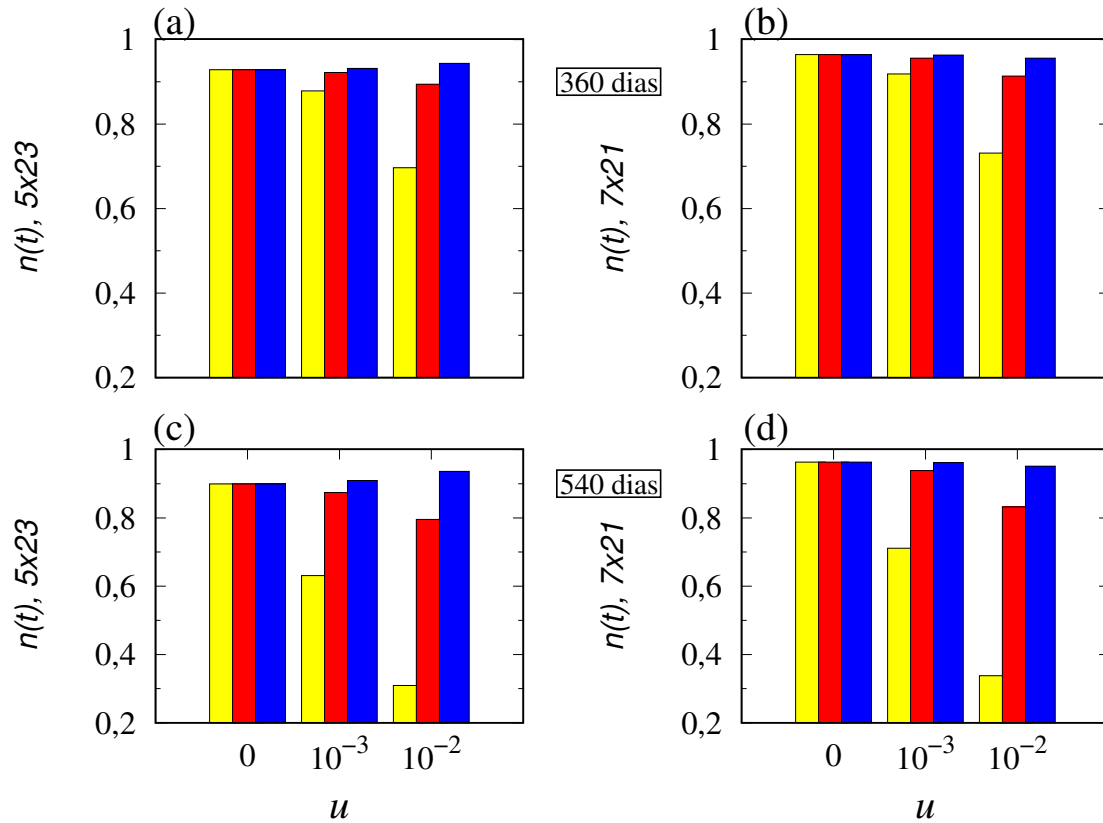
$n = 0,9185$ e $n = 0,7311$ para $u = 0$, $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, respectivamente. Para o mesmo P_R , quando $t = 540$ dias, Figura 4.14(d) (coluna amarela), $n = 0,9635$ para $u = 0$, $n = 0,7111$ para $u = 10^{-3}$ e $n = 0,3377$ para $u = 10^{-2}$. Na Figura 4.14(b), para $t = 360$ dias e $P_R = 0,002$ (coluna azul), temos que $n = 0,964$ para $u = 0$, $n = 0,9634$ para $u = 10^{-3}$ e $n = 0,956$ para $u = 10^{-2}$. Na Figura 4.14(d), quando $t = 540$ dias (coluna azul), $n = 0,963$, $n = 0,9621$ e $n = 0,9512$ para $u = 0$, $u = 10^{-3}$ e $u = 10^{-2}$, respectivamente.

Observando a Figura 4.14, verificamos que a redução de P_R é altamente benéfica no tratamento do glioma, pois ocorre um aumento de aproximadamente 35%, na concentração de neurônios para $u = 10^{-3}$ após 540 dias. Outro fato importante é que o protocolo que estamos propondo (7×21) mostra ser melhor que o protocolo tradicional, uma vez que garante maior sobrevivência para indivíduos em tratamento. Isso pode ser observado nas Figuras 4.14(c) e (d) para $u = 10^{-3}$:

- $P_R = 0,012$ (coluna amarela) no protocolo 5×23 , $n(t) = 0,6309$ e no protocolo 7×21 , $n(t) = 0,7111$, ou seja, um aumento de 13%.
- $P_R = 0,002$ (coluna azul) no protocolo 5×23 , $n(t) = 0,9094$ e no protocolo 7×21 , $n(t) = 0,9621$, ou seja, um acréscimo de 6%.

Também é possível verificar, que para o protocolo 5×23 , a redução de P_R produz um

Figura 4.14: Concentração de neurônios em (a) e (b) após 360 dias e em (c) e (d) após 540 dias para os protocolos 5×23 em (a) e (c) e 7×21 em (b) e (d). Consideramos $u = 0$, $u = 10^{-3}$, $u = 10^{-2}$, $\Phi = 200$, $P_R = 0,012$ (coluna amarela), $P_R = 0,006$ (coluna vermelha) e $P_R = 0,002$ (coluna azul).



Fonte: O autor

acréscimo de aproximadamente 44%, na concentração de neurônios e no protocolo de 7×21 esse aumento é de 35%.

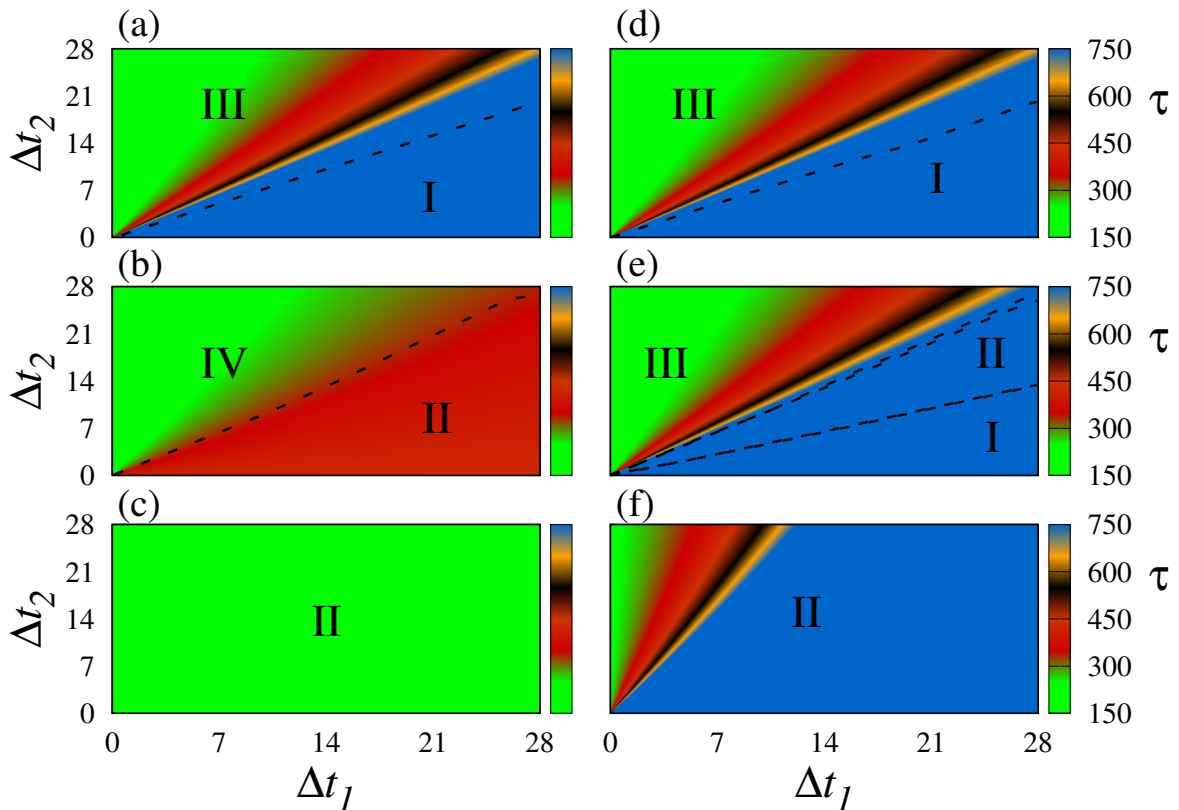
Nos protocolos pulsados, os valores de $n(t)$ são sempre menores do que os resultados encontrados na quimioterapia contínua para os mesmos valores de $\Phi = 200$ e P_R . Os dois tipos de tratamentos só se tornam equivalentes caso seja utilizado no tratamento pulsado uma dose maior do quimioterápico.

Como sabemos existem vários tipos de protocolos pulsados de tratamentos quimioterápicos que devem ser utilizados em função das particularidades de cada indivíduo. Com isto em mente, vamos agora analisar os efeitos da resistência às drogas em diferentes protocolos quimioterápicos, variando o número de dias com e sem a infusão de drogas. Com este objetivo, organizamos o mapa de cores das Figuras 4.15 e 4.16 com $\Phi = 75$ e $\Phi = 200$, respectivamente. Esses mapas exibem τ (barra de cores) como uma função de $\Delta t_2 \times \Delta t_1$ para (a) $u = 0$, (b) $u = 10^{-3}$ e (c) $u = 10^{-2}$ com $P_R = 0,012$ e em (d) $u = 0$, (e) $u = 10^{-3}$ e (f) $u = 10^{-2}$ com $P_R = 0,002$. Em seguida,

de forma semelhante aos procedimentos realizados na Figura 4.9, organizamos os resultados obtidos dividindo os mapas nas regiões I, II, III e IV, que indicam onde o glioma pode ser suprimido e onde o indivíduo ainda necessita dar continuidade no tratamento.

Na Figura 4.15 mostramos a simulação de protocolos pulsados. O valor de τ (barra de cores) representa o ponto onde $n(t) = 0,9$. Na Figura 4.15(e) vemos a existência das quatro regiões, onde a região IV, que está entre as regiões II e III, por ser muito pequena não aparece. Para $u = 10^{-2}$, existe apenas a região II, como mostrada na Figura 4.15(f). A região I é maior para $u = 10^{-3}$ (Figura 4.15(e)) do que para $u = 10^{-2}$ (Figura 4.15(f)). Portanto, o aumento de u provoca a redução da região I e o aumento da região II, isto é, o número de protocolos de tratamentos que controlam o crescimento das células do glioma sensíveis e resistentes acabam diminuindo. Observamos que para $u = 10^{-3}$ (Figuras 4.15 (b) e (e)), a redução de P_R faz surgir a região I ($c_s(t) < 0,01$ e $c_r(t) < 0,01$), ou seja, ocorre a supressão do câncer.

Figura 4.15: Valores de τ (barra de cores) como uma função de $\Delta t_2 \times \Delta t_1$ e $\Phi = 75$. Em (a) $u = 0$, (b) $u = 10^{-3}$ e (c) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,012$ e em (d) $u = 0$, (e) $u = 10^{-3}$ e (f) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,002$.

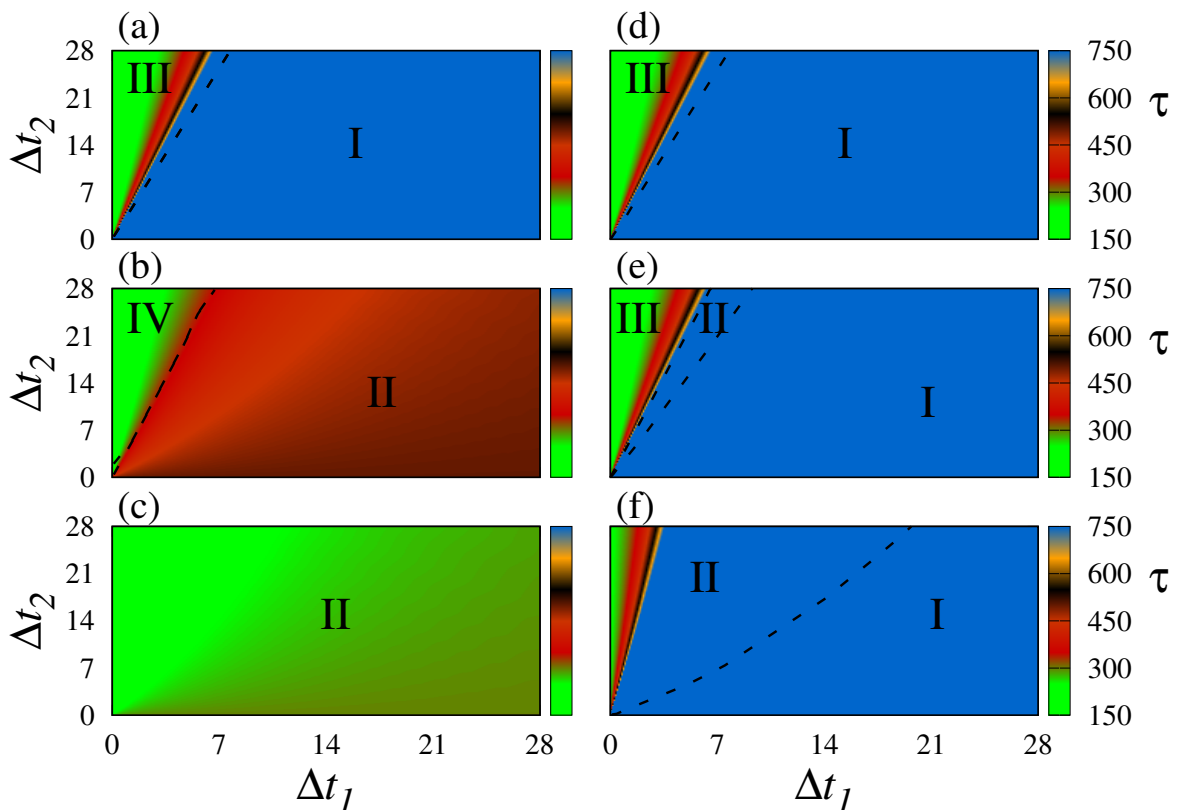


Fonte: O autor

A Figura 4.16 exibe os protocolos para $u = 10^{-3}$ (Figuras 4.16(b) e (e)) e $u = 10^{-2}$ (Figuras 4.16(c) e (f)). A redução de P_R faz surgir a região I de supressão do câncer.

Na Figura 4.16(e) verificamos a existência das regiões I, II e III. Para $u = 10^{-2}$, existem apenas as regiões I e II, como mostrado na Figura 4.16(f). A região I é maior para $u = 10^{-3}$ (Figura 4.16(e)) do que para $u = 10^{-2}$ (Figura 4.16(f)). Portanto, para um mesmo P_R , o aumento de u , provoca a redução da região I e o aumento da região II, isto é, o número de protocolos de tratamentos que controlam o crescimento das células do glioma sensíveis e resistentes acabam diminuindo.

Figura 4.16: Valores de τ (barra de cores) como uma função de $\Delta t_2 \times \Delta t_1$ e $\Phi = 200$. Em (a) $u = 0$, (b) $u = 10^{-3}$ e (c) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,012$ e em (d) $u = 0$, (e) $u = 10^{-3}$ e (f) $u = 10^{-2}$ o $P_R = 0,002$.



Fonte: O autor

Também podemos concluir, a partir das Figuras 4.15 e 4.16, que:

- todos os protocolos onde $\Delta t_1 > \Delta t_2$ podem ser considerados comparativamente melhores, independentemente dos valores de P_R , Φ e u ;
- comparando os resultados temos que o aumento de u reduz a expectativa de vida do indivíduo, ou seja, resultam em τ menores. Para um mesmo valor de P_R , a região azul $\tau > 700$ diminui drasticamente com a redução de Φ e o aumento de u .
- o tradicional protocolo (25,77) de $\Delta t_1 = 5$ por $\Delta t_2 = 23$ dias, nas Figuras 4.16(b) e (c), mostram que $220 < \tau < 330$ dias;

- o protocolo que propomos de $\Delta t_1 = 7$ por $\Delta t_2 = 21$ dias, nas Figuras 4.16(b) e (c), mostram que $230 < \tau < 400$ dias;
- a redução de P_R é benéfica, pois existe a possibilidade de supressão do glioma.

Capítulo 5

Cálculo da Estabilidade

5.1 Análise da estabilidade para o sistema glioma-glias-neurônios

Vamos agora determinar os pontos de equilíbrio do sistema de interação glioma-glias-neurônios e os quimioterápicos para uma análise posterior.

5.1.1 Os pontos de equilíbrio

Na maioria dos casos é impossível determinar a estabilidade de um ponto crítico em um sistema não-linear por meio de soluções explícitas; então investigaremos o comportamento das trajetórias do sistema (4.7) numa vizinhança de um ponto crítico.

Dessa forma, quando se trabalha com a dinâmica de populações é importante a determinação dos pontos de equilíbrio para a análise da estabilidade do sistema, bem como para obter alguns resultados que possam restringir o crescimento. Para determinar o ponto $\tilde{x} \in R^n$ que representa o ponto de equilíbrio do sistema de equações diferenciais (4.7) resolvemos o sistema:

$$\begin{cases} P_G g(t)(1 - g(t)) - \beta_1 g(t)[s(t) + r(t)] - \frac{i_1 g(t)Q(t)}{a_1 + g(t)} = 0 \\ P_S s(t)[1 - (s(t) + r(t))] - uF[Q(t)]s(t) - \beta_2 g(t)s(t) - \frac{i_2 s(t)Q(t)}{a_2 + s(t)} = 0 \\ P_R r(t)[1 - (s(t) + r(t))] + uF[Q(t)]s(t) - \beta_3 g(t)r(t) = 0 \\ \alpha \dot{g}(t)F[-\dot{g}(t)]n(t) - \frac{i_3 n(t)Q(t)}{a_3 + n(t)} = 0 \\ \Phi - \zeta Q(t) = 0 \end{cases} \quad (5.1)$$

para todo t .

A análise do ponto de equilíbrio representado por $E(\tilde{g}, \tilde{s}, \tilde{r}, \tilde{n}, \tilde{Q})$ é realizada em torno das variáveis g, s, r, n e Q . Pode ocorrer que alguns dos valores obtidos

para os pontos de equilíbrio sejam fisiologicamente inviáveis, uma vez que levam o indivíduo à morte ou então que levam a resultados não observados nas práticas clínicas; apesar disso, listamos alguns desses pontos unicamente em função do interesse matemático e de possíveis interpretações.

Da última equação do sistema (5.1) temos:

$$Q(t) = \frac{\Phi}{\zeta}.$$

Como $\dot{g}(t) = 0$, isto é, $g(t)$ é constante e da penúltima equação do sistema (5.1) o $n(t) = 0$.

Em função da complexidade na resolução do sistema (5.1) vamos apenas relacionar alguns pontos de equilíbrio que representam determinados estados, para que em seguida sejam feitas as análises de alguns destes pontos, principalmente aqueles que aparecem comumente nas práticas clínicas.

- $E_0\left(0, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\zeta}\right)$ representa a ausência de células glias, glioma sensível, glioma resistente e de neurônios, ou seja, é um ponto apenas com interesses matemáticos, pois leva o indivíduo à morte;
- $E_1\left(0, 0, \tilde{r}, 0, \frac{\Phi}{\zeta}\right)$ representa a ausência de células glias, glioma sensível e de neurônios, ou seja, a morte do indivíduo;
- $E_2\left(\tilde{g}, 0, 0, \tilde{n}, \frac{\Phi}{\zeta}\right)$ representa a ausência dos gliomas sensível e resistente, ou seja, a cura do tumor;
- $E_3\left(\tilde{g}, 0, \tilde{r}, \tilde{n}, \frac{\Phi}{\zeta}\right)$ representa a ausência de células do glioma sensível, ou seja, o tumor ainda permanece no indivíduo;
- $E_4\left(\tilde{g}, \tilde{s}, 0, \tilde{n}, \frac{\Phi}{\zeta}\right)$ representa a ausência de células do glioma resistente, ou seja, as células sensíveis não se transformam em células resistentes e assim o indivíduo precisa continuar o tratamento;
- $E_5(0, \tilde{s}, \tilde{r}, 0, 0)$ representa o caso sem o tratamento quimioterápico e se caracteriza pela ausência de células glias e de neurônios, ou seja, a morte do indivíduo.

5.1.2 A matriz Jacobiana

Como o sistema não é linear precisamos determinar a matriz Jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} J_{11} & -\beta_1 g & -\beta_1 g & 0 & -\frac{i_1 g}{a_1 + g} \\ -\beta_2 s & J_{22} & P_S s & 0 & -\frac{i_2 s}{a_2 + s} \\ -\beta_3 r & -P_R r + u & J_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_{44} & -\frac{i_3 n}{a_3 + n} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\zeta \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

para o sistema (5.1), num estado arbitrário de equilíbrio $E(\tilde{g}, \tilde{s}, \tilde{r}, \tilde{n}, \tilde{Q})$, onde

$$J_{11} = P_G - 2P_G g - \beta_1(s+r) - \frac{a_1 i_1 Q}{(a_1 + g)^2},$$

$$J_{22} = P_S - 2P_S s - P_S r - u - \beta_2 g - \frac{a_2 i_2 Q}{(a_2 + s)^2},$$

$$J_{33} = P_R - P_R s - 2P_R r - \beta_3 g \text{ e}$$

$$J_{44} = -\frac{a_3 i_3 Q}{(a_3 + n)^2}.$$

Ao substituir os valores dos pontos de equilíbrio na matriz Jacobiana podemos determinar os autovalores. Assim, é possível fazer uma avaliação sobre a possibilidade do equilíbrio local ser estável ou instável.

Analisamos agora os casos nos quais o agente quimioterápico é (seção 5.1.3) ou não aplicado (seção 5.1.4) no indivíduo em tratamento.

5.1.3 Com a aplicação de quimioterápicos

Analisamos os pontos de equilíbrio para o caso em que o tratamento quimioterápico é realizado. Como o sistema não é linear, é possível verificar a estabilidade do equilíbrio a partir do sinal da parte real de cada autovalor da matriz Jacobiana. Mas um equilíbrio hiperbólico é considerado localmente assintoticamente estável, se a parte real de cada autovalor é estritamente negativo. Caso a parte real seja positiva, então o equilíbrio é considerado instável.

1. Substituindo o ponto $E_0\left(0, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\zeta}\right)$, na matriz (5.2), obtemos:

$$J_0\left(0,0,0,0,\frac{\Phi}{\zeta}\right) = \begin{pmatrix} P_G - \frac{i_1\Phi}{a_1\zeta} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & P_S - u - \frac{i_2\Phi}{a_2\zeta} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & u & P_R & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{i_3\Phi}{a_3\zeta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\zeta \end{pmatrix} \quad (5.3)$$

Nesse caso, como os autovalores da matriz jacobiana (5.3) são obtidos a partir dos elementos da diagonal principal, temos que: $\lambda_1^{(0)} = P_G - \frac{i_1\Phi}{a_1\zeta}$, $\lambda_2^{(0)} = P_S - u - \frac{i_2\Phi}{a_2\zeta}$, $\lambda_3^{(0)} = P_R > 0$, $\lambda_4^{(0)} = -\frac{i_3\Phi}{a_3\zeta}$ e $\lambda_5^{(0)} = -\zeta$. Portanto, como $\lambda_3^{(0)} > 0$, então E_0 é um ponto de equilíbrio instável devido ao fato de que as células do glioma resistentes às drogas não serão afetadas pelo agente quimioterápico.

2. Ao analisar o ponto $E_1\left(0,0,\tilde{r},0,\frac{\Phi}{\zeta}\right)$, inicialmente, substituindo os seus valores no sistema (5.1) temos:

$$\begin{cases} P_R \tilde{r}(t)[1 - \tilde{r}(t)] = 0 \\ \Phi - \zeta Q(t) = 0, \end{cases} \quad (5.4)$$

cuja solução resulta em $\tilde{r} = 0$ ou $\tilde{r} = 1$. Se $\tilde{r} = 0$ então $E_1 = E_0$ que já foi analisado. Vamos analisar o caso em que $\tilde{r} = 1$. Ao substituir $E_1\left(0,0,1,0,\frac{\Phi}{\zeta}\right)$ na matriz (5.2) que resulta em:

$$J_1\left(0,0,1,0,\frac{\Phi}{\zeta}\right) = \begin{pmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_3 & -P_R + u & J_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\zeta \end{pmatrix}$$

onde

$$\begin{aligned} J_{11} &= P_G - \beta_1 - \frac{i_1\Phi}{a_1\zeta}, \\ J_{22} &= P_S - P_S - u - \frac{i_2\Phi}{a_2\zeta}, \\ J_{33} &= P_R - 2P_R, \\ J_{44} &= -\frac{i_3\Phi}{a_3\zeta}. \end{aligned}$$

Os autovalores da matriz anterior são:

$$\begin{aligned}\lambda_1^{(1)} &= P_G - \beta_1 - \frac{i_1 \Phi}{a_1 \zeta}, \\ \lambda_2^{(1)} &= -u - \frac{i_2 \Phi}{a_2 \zeta}, \\ \lambda_3^{(1)} &= -P_R, \\ \lambda_4^{(1)} &= -\frac{i_3 \Phi}{a_3 \zeta} \text{ e} \\ \lambda_5^{(1)} &= -\zeta.\end{aligned}$$

Exceto o λ_1 todos os demais autovalores encontrados são negativos. Vamos analisar em que condições $\lambda_1 < 0$.

$$P_G - \beta_1 - \frac{i_1 \Phi}{a_1 \zeta} < 0 \Leftrightarrow \Phi > \frac{(P_G - \beta_1) a_1 \zeta}{i_1}.$$

Considerando os valores dos parâmetros das Tabelas 4.1 e 4.7, obtemos que $\Phi > -47659,57$.

Portanto, quando o agente quimioterápico mata todas as células gliais e as células do glioma sensíveis às drogas, a concentração normalizada de células do glioma resistentes às drogas é $r = 1$. Assim, E_1 é um ponto de equilíbrio estável, que representa o fato do glioma resistente persistir.

3. Analisando E_2 . No sistema (5.1) ao substituir o ponto $E_2(\tilde{g}, 0, 0, \tilde{n}, \tilde{Q})$ o mesmo fica da forma:

$$\begin{cases} P_G \tilde{g}(t)(1 - \tilde{g}(t)) - \frac{i_1 \tilde{g}(t) \tilde{Q}(t)}{a_1 + \tilde{g}(t)} = 0 \\ -\frac{i_3 \tilde{n}(t) \tilde{Q}(t)}{a_3 + \tilde{n}(t)} = 0 \\ \Phi - \zeta \tilde{Q}(t) = 0. \end{cases} \quad (5.5)$$

O equilíbrio é obtido para $\tilde{Q}(t) = \frac{\Phi}{\zeta}$ e $\tilde{n}(t) = 0$. Assim $E_2(\tilde{g}, 0, 0, \tilde{n}, \tilde{Q}) = E_2(\tilde{g}, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\zeta})$, ou seja, ocorre a eliminação total dos neurônios.

Resolvendo a primeira equação do sistema (5.5), obtemos:

$$\tilde{g}(t) = \frac{(1 - a_1) \pm \sqrt{(a_1 - 1)^2 + 4\left(a_1 - \frac{i_1 \Phi}{P_G \zeta}\right)}}{2}.$$

Ao utilizar os parâmetros das Tabelas 4.1 e 4.7 é possível encontrar soluções reais, positivas e não nulas, caso $\Phi < 28936,17$.

Ao substituir $E_2(\tilde{g}, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\zeta})$, na matriz Jacobiana (5.2), vêm:

$$J_2\left(\tilde{g}, 0, 0, 0, \frac{\Phi}{\zeta}\right) =$$

$$\begin{pmatrix} P_G - 2P_G\tilde{g} - \frac{a_1 i_1 \Phi}{(a_1 + \tilde{g})^2 \zeta} & -\beta_1 \tilde{g} & -\beta_1 \tilde{g} & 0 & -\frac{i_1 \tilde{g}}{a_1 + \tilde{g}} \\ 0 & P_S - u - \beta_2 \tilde{g} - \frac{i_2 \Phi}{a_2 \zeta} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & u & P_R - \beta_3 \tilde{g} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{i_3 \Phi}{a_3 \zeta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\zeta \end{pmatrix}$$

Os autovalores são:

$$\begin{aligned} \lambda_1^{(2)} &= P_G - 2P_G\tilde{g} - \frac{a_1 i_1 \Phi}{(a_1 + \tilde{g})^2 \zeta}, \\ \lambda_2^{(2)} &= P_S - u - \beta_2 \tilde{g} - \frac{i_2 \Phi}{a_2 \zeta}, \\ \lambda_3^{(2)} &= P_R - \beta_3 \tilde{g}, \\ \lambda_4^{(2)} &= -\frac{i_3 \Phi}{a_3 \zeta}, \\ \lambda_5^{(2)} &= -\zeta. \end{aligned} \tag{5.6}$$

Como os autovalores de $\lambda_4^{(2)}$ e $\lambda_5^{(2)}$ são negativos, basta determinar as condições para que $\lambda_1^{(2)} < 0$, $\lambda_2^{(2)} < 0$ e $\lambda_3^{(2)} < 0$ e poderemos ter E_2 como um ponto de equilíbrio estável do sistema.

Se $a_1 = 1$, temos que $\lambda_1^{(2)} < 0$, quando $(1 + \tilde{g})^2 (1 - 2\tilde{g}) < \frac{i_1 \Phi}{P_G \zeta}$ e pela primeira equação de (5.5), $1 - \tilde{g}^2 = \frac{i_1 \Phi}{P_G \zeta}$, assim $(1 + \tilde{g})^2 (1 - 2\tilde{g}) < 1 - \tilde{g}^2$, ou ainda $2\tilde{g}^2 (1 + \tilde{g}) > 0$. Portanto $\lambda_1^{(2)} < 0$ se $\tilde{g} > 0$.

O valor de $\lambda_2^{(2)} < 0$, dependendo das combinações de u e Φ . Por exemplo, se (i) $u = 0$ e $\Phi = 43,41$; (ii) $u = 0,001$ e $\Phi = 39,15$ e (iii) $u = 0,01$ e $\Phi = 0,85$.

Para que $\lambda_3^{(2)} < 0$ é necessário que $P_R < \beta_3 \tilde{g}$. Pelos valores utilizados na bibliografia, $P_R > \beta_3$, ou seja, para os parâmetros utilizados, o ponto de equilíbrio E_2 é instável. Isto se deve ao fato de que a taxa de proliferação das células do glioma resistente ser maior do que o coeficiente de competição normalizado entre células gliais e as células do glioma resistente.

4. Ao analisar o ponto $E_3(\tilde{g}, 0, \tilde{r}, \tilde{n}, \tilde{Q})$, inicialmente, levando os seus valores no sistema (5.1), de onde vêm:

$$\begin{cases} P_G \tilde{g}(t)(1 - \tilde{g}(t)) - \beta_1 \tilde{g}(t)\tilde{r}(t) - \frac{i_1 \tilde{g}(t)\tilde{Q}(t)}{a_1 + \tilde{g}(t)} = 0 \\ P_R \tilde{r}(t)(1 - \tilde{r}(t)) - \beta_3 \tilde{g}(t)\tilde{r}(t) = 0 \\ -\frac{i_3 \tilde{n}(t)\tilde{Q}(t)}{a_3 + \tilde{n}(t)} = 0 \\ \Phi - \zeta \tilde{Q}(t) = 0, \end{cases} \quad (5.7)$$

e obtemos que $\tilde{n}(t) = 0$ e $\tilde{Q}(t) = \frac{\Phi}{\zeta}$. Assim $E_3(\tilde{g}, 0, \tilde{r}, \tilde{n}, \tilde{Q}) = E_3(\tilde{g}, 0, \tilde{r}, 0, \frac{\Phi}{\zeta})$

Da segunda equação de (5.7), obtemos: $\tilde{r}(t) = 1 - \frac{\beta_3 \tilde{g}(t)}{P_R}$. E da primeira equação de (5.7), resolvendo

$$(\beta_1 \beta_3 - P_R P_G) \tilde{g}^2 + (P_R P_G - a_1 P_R P_G - P_R \beta_1 + \beta_1 \beta_3 a_1) \tilde{g} + a_1 P_R P_G - a_1 P_R \beta_3 - P_R i_1 \frac{\Phi}{\zeta} = 0,$$

resulta que em $\tilde{g}(t) > 0$.

Vamos analisar o caso em que $\tilde{r}(t) \neq 0$ e $\tilde{g}(t) \neq 0$.

Substituindo $E_3(\tilde{g}, 0, \tilde{r}, 0, \frac{\Phi}{\zeta})$ na matriz (5.2) vêm:

$$J_3\left(\tilde{g}, 0, \tilde{r}, 0, \frac{\Phi}{\zeta}\right) = \begin{pmatrix} J_{11} & -\beta_1 \tilde{g} & -\beta_1 \tilde{g} & 0 & -\frac{i_1 \tilde{g}}{a_1 + \tilde{g}} \\ 0 & J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_3 \tilde{r} & -P_R \tilde{r} + u & J_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\zeta \end{pmatrix}$$

onde

$$J_{11} = P_G - 2P_G \tilde{g} - \beta_1 \tilde{r} - \frac{a_1 i_1 \Phi}{(a_1 + \tilde{g})^2 \zeta'}$$

$$J_{22} = P_S - P_S \tilde{r} - u - \beta_2 \tilde{g} - \frac{i_2 \Phi}{a_2 \zeta'}$$

$$J_{33} = P_R - 2P_R \tilde{r} - \beta_3 \tilde{g} \text{ e}$$

$$J_{44} = -\frac{i_3 \Phi}{a_3 \zeta'}$$

Os autovalores da matriz anterior são:

$$\lambda_1^{(3)} = P_G - 2P_G\tilde{g} - \beta_1\tilde{r} - \frac{a_1 i_1 \Phi}{(a_1 + \tilde{g})^2 \zeta},$$

$$\lambda_2^{(3)} = P_S - P_S\tilde{r} - u - \beta_2\tilde{g} - \frac{i_2 \Phi}{a_2 \zeta},$$

$$\lambda_3^{(3)} = P_R - 2P_R\tilde{r} - \beta_3\tilde{g},$$

$$\lambda_4^{(3)} = -\frac{i_3 \Phi}{a_3 \zeta},$$

$$\lambda_5^{(3)} = -\zeta.$$

Como os valores de $\lambda_4^{(3)} < 0$ e $\lambda_5^{(3)} < 0$ basta analisar os demais autovalores.

Se $\lambda_1^{(3)} < 0$, $\lambda_2^{(3)} < 0$ e $\lambda_3^{(3)} < 0$ então ponto E_3 é um ponto de equilíbrio estável, mas caso, pelo menos uma destas condições não seja satisfeita, será um ponto de equilíbrio instável.

5. Consideremos agora o caso $E_4(\tilde{g}, \tilde{s}, 0, \tilde{n}, \tilde{Q})$, ou seja, o caso em que não ocorre a transformação de células sensíveis em resistentes às drogas. Ao substituir este valor no sistema (5.1), vêm:

$$\begin{cases} P_G \tilde{g}(t)(1 - \tilde{g}(t)) - \beta_1 \tilde{g}(t)\tilde{s}(t) - \frac{i_1 \tilde{g}(t)\tilde{Q}(t)}{a_1 + \tilde{g}(t)} = 0 \\ P_S \tilde{s}(t)[1 - \tilde{s}(t)] - u\tilde{s}(t) - \beta_2 \tilde{g}(t)\tilde{s}(t) - \frac{i_2 \tilde{s}(t)\tilde{Q}(t)}{a_2 + \tilde{s}(t)} = 0 \\ u\tilde{s}(t) = 0 \\ -\frac{i_3 \tilde{n}(t)\tilde{Q}(t)}{a_3 + \tilde{n}(t)} = 0 \\ \Phi - \zeta\tilde{Q}(t) = 0, \end{cases} \quad (5.8)$$

de onde obtemos que, se $u \neq 0$, então $\tilde{s}(t) = 0$, $\tilde{n}(t) = 0$ e $\tilde{Q}(t) = \frac{\Phi}{\zeta}$. Assim, $E_4(\tilde{g}, \tilde{s}, 0, \tilde{n}, \tilde{Q}) = E_2(\tilde{g}, 0, 0, 0, \tilde{Q})$ cuja análise já foi realizada anteriormente.

5.1.4 Sem a aplicação de quimioterápicos

Consideramos agora o ponto $E_5(\tilde{g}, \tilde{s}, \tilde{r}, \tilde{n}, 0)$ que representa o único caso sem o tratamento quimioterápico. Quando este ponto de equilíbrio é substituído no sistema (5.1) resulta em

$$\begin{cases} P_G \tilde{g}(t)(1 - \tilde{g}(t)) - \beta_1 \tilde{g}(t)(\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t)) = 0 \\ P_S \tilde{s}(t)[1 - (\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t))] - \beta_2 \tilde{g}(t)\tilde{s}(t) = 0 \\ P_R \tilde{r}(t)[1 - (\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t))] - \beta_3 \tilde{g}(t)\tilde{r}(t) = 0 \end{cases} \quad (5.9)$$

ou reescrevendo:

$$\begin{cases} P_G(1 - \tilde{g}(t)) - \beta_1(\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t)) = 0 \\ P_S[1 - (\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t))] - \beta_2\tilde{g}(t) = 0 \\ P_R[1 - (\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t))] - \beta_3\tilde{g}(t) = 0 \end{cases} \quad (5.10)$$

de onde vem que:

$$\tilde{g}(t) = 1 - \frac{\beta_1(\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t))}{P_G}, \quad (5.11)$$

$$\tilde{s}(t) = 1 - \tilde{r}(t) - \frac{\beta_2\tilde{g}(t)}{P_S} \text{ e} \quad (5.12)$$

$$\tilde{r}(t) = 1 - \tilde{s}(t) - \frac{\beta_3\tilde{g}(t)}{P_R}. \quad (5.13)$$

Resolvendo obtemos:

$$\tilde{g}(t) = \frac{P_S P_G - \beta_1 P_S}{P_S P_G - \beta_1 \beta_2}$$

e

$$\tilde{s}(t) + \tilde{r}(t) = \frac{P_S P_G - \beta_2 P_G}{P_S P_G - \beta_1 \beta_2}.$$

A matriz jacobiana para este caso tem a forma:

$$J(\tilde{g}, \tilde{s}, \tilde{r}) = \begin{pmatrix} J_{11} & -\beta_1 \tilde{g} & -\beta_1 \tilde{g} \\ -\beta_2 \tilde{s} & J_{22} & -P_S \tilde{s} \\ -\beta_3 \tilde{r} & -P_R \tilde{r} & J_{33} \end{pmatrix} \quad (5.14)$$

onde

$$J_{11} = P_G - 2P_G \tilde{g} - \beta_1(\tilde{s} + \tilde{r}),$$

$$J_{22} = P_S - 2P_S \tilde{s} - P_S \tilde{r} - \beta_2 \tilde{g} \text{ e}$$

$$J_{33} = P_R - P_R \tilde{s} - 2P_R \tilde{r} - \beta_3 \tilde{g}$$

O estado em que o indivíduo está curado é representado por $(\tilde{g}, 0, 0)$, enquanto que o ponto $(0, \tilde{s}, 0)$ representa a morte do indivíduo, ambos sem os tratamentos quimioterápicos.

Nestes casos temos:

$$J(\tilde{g}, 0, 0) = \begin{pmatrix} P_G - 2P_G \tilde{g} & -\beta_1 \tilde{g} & -\beta_1 \tilde{g} \\ 0 & P_S - \beta_2 \tilde{g} & 0 \\ 0 & 0 & P_R - \beta_3 \tilde{g} \end{pmatrix}, \quad (5.15)$$

onde seus autovalores são dados por:

$$\lambda_1 = P_G - 2P_G\tilde{g},$$

$$\lambda_2 = P_S - \beta_2\tilde{g} \text{ e}$$

$$\lambda_3 = P_R - \beta_3\tilde{g}.$$

Fazendo $\tilde{g} = 1$ vem:

$$\lambda_1 = -P_G < 0,$$

$$\lambda_2 = P_S - \beta_2 < 0 \Leftrightarrow P_S < \beta_2 \text{ e}$$

$$\lambda_3 = P_R - \beta_3 < 0 \Leftrightarrow P_R < \beta_3.$$

Pelos valores dos parâmetros fixados nas Tabelas 4.1 e 4.7 podemos concluir que $P_S > \beta_2$ e $P_R > \beta_3$ e, portanto, $(\tilde{g}, 0, 0)$ é um ponto instável. Dessa forma, sem tratamento quimioterápico esta caso não vai ocorrer. Caso sejam possíveis as reduções dos valores das taxas de proliferação dos gliomas sensível e resistente às drogas o ponto pode ser estável.

Para o outro ponto a matriz Jacobiana tem a forma:

$$J(0, \tilde{s}, 0) = \begin{pmatrix} P_G - \beta_1\tilde{s} & 0 & 0 \\ -\beta_2\tilde{s} & P_S - 2P_S\tilde{s} & -P_S\tilde{s} \\ 0 & 0 & P_R - P_R\tilde{s} \end{pmatrix}, \quad (5.16)$$

cujos autovalores são:

$$\lambda_1 = P_G - \beta_1\tilde{s},$$

$$\lambda_2 = P_S - 2P_S\tilde{s} \text{ e}$$

$$\lambda_3 = P_R - P_R\tilde{s},$$

que fazendo $\tilde{s} = 1$ ficam reduzidos a:

$$\lambda_1 = P_G - \beta_1 < 0 \Leftrightarrow P_G < \beta_1,$$

$$\lambda_2 = -P_S < 0 \text{ e}$$

$$\lambda_3 = 0$$

e portanto o ponto é instável.

Capítulo 6

Conclusões

Apesar do desenvolvimento tecnológico, o câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo e, embora tenham se alcançado grandes avanços, principalmente em relação à quimioterapia, muitos tipos de câncer ainda apresentam prognósticos sombrios. Existem vários e diferentes tipos de tumores e os tratamentos dependem das características do tumor. No cérebro, um dos tumores malignos mais comuns é o glioma. Este tumor começa nas células gliais que acabam afetando diretamente os neurônios, uma vez que as glias lhes garantem suporte, proteção e nutrição. Devido a este fato, sem suporte, nutrição e proteção, o número de neurônios acaba diminuindo.

A resistência às drogas é responsável pela maioria das mortes por câncer e é um dos maiores desafios nos tratamentos quimioterápicos. Inicialmente, alguns tipos de câncer são suscetíveis a agentes quimioterápicos, porém, ao longo do tempo podem se tornar resistentes. Em função deste fato, novas estratégias têm sido utilizadas para eliminar células cancerígenas resistentes às drogas.

Neste trabalho, inicialmente estudamos os efeitos da resistência aos medicamentos em um sistema tumor-imune com tratamento quimioterápico (25). O sistema imunológico é composto de células em repouso, que podem se transformar em células de caça. Separamos o câncer em células sensíveis e células resistentes às drogas. Em nosso modelo aparece um termo que representa a mutação de células sensíveis para células resistentes; assim como em nossas simulações consideramos os tratamentos quimioterápicos contínuo e pulsado.

No sistema tumor-imune, com o tratamento quimioterápico contínuo, verificamos que a remissão do câncer é possível para valores pequenos da quantidade de quimioterápicos e também valores pequenos do coeficiente de predação do agente quimioterápico nas células cancerígenas sensíveis. As células sensíveis são totalmente eliminadas, enquanto as células resistentes sofrem apenas uma remissão. Já com relação à quimioterapia pulsada, no sistema tumor-imune, analisamos três tipos de protocolos (dias de administração \times intervalo de tempo sem administração): 5×23 , 2×15 e 1×10 . Os protocolos 2×15 e 1×10 exibem quase os mesmos resultados. Nestes dois protocolos, o tempo para a eliminação das células cancerígenas sensíveis e o início da remissão temporária das células resistentes são inferiores ao do protocolo

5×23 . Além disso, para os protocolos, mostramos que o tempo de atraso de transformação de células em repouso para células de caça desempenha um papel crucial no combate às células cancerígenas.

Nossos resultados, para o sistema tumor-imune, estão de acordo com recentes descobertas experimentais relacionadas a sistemas quimio-imunoterapia. Em 2020, Roemeling et al. (100) realizaram tratamentos para induzir resposta imune contra um tipo de tumor cerebral. Eles relataram uma modulação terapêutica capaz de gerar células de caça mais potentes. Em nosso modelo, aumentamos a eficiência das células de caça quando alteramos o coeficiente de competição entre as células de caça e o câncer, neste caso as células de caça matam as células cancerígenas. Maletzki et al. (101), em 2019, mostraram que a combinação de vacinação imunoestimulante e terapia citotóxica pode aumentar o tempo de vida. Dependendo do protocolo utilizado, eles observaram a supressão do tumor em ratos de 25 a 65 semanas. Em nossas simulações, a supressão do tumor ocorre em aproximadamente 25 semanas. Também observamos, em nosso modelo, que para valores menores do tempo de atraso da mudança de células de repouso para células de caça, é possível suprimir o câncer utilizando quantidades menores do agente quimioterápico.

No segundo modelo estudado neste trabalho, ampliamos o modelo matemático do crescimento de tumor cerebral proposto por Iarosz et al. (18). O modelo de Iarosz descreve a interação glioma-glias-neurônios e o tratamento quimioterápico. A partir do modelo de Iarosz, dividimos a equação do glioma em duas equações, uma que representa o glioma que é sensível às drogas e a outra que representa o glioma que se torna resistente aos tratamentos quimioterápicos. Nestas equações também aparece um termo que representa a mutação de glioma sensível para glioma resistente.

No modelo de interação glioma-glias-neurônios utilizamos as quimioterapias contínua e pulsada para tentar destruir as células do glioma sem prejudicar um grande número de neurônios. Em relação à quimioterapia contínua, concluímos que o tempo τ para atingir $n = 0,9$ diminui quando aumentamos a taxa de mutação u de células sensíveis para células resistentes. Observamos que os valores de τ dependem de Φ e u . Também concluímos que o valor do parâmetro P_R , que mede a taxa de proliferação é um fator muito importante no tratamento do glioma. Para valores de $P_R < 0,012$, encontramos regiões no espaço de parâmetros $\Phi \times u$ (região I), em que a quimioterapia contínua elimina os gliomas sensíveis e resistentes. Na quimioterapia pulsada, a região de melhor tratamento de acordo com os dias com e sem tratamento, isto é, com $\Delta t_1 \neq 0$ e $\Delta t_2 = 0$ diminui para valores maiores de u e aumenta para valores menores de P_R .

Portanto, podemos afirmar que os sistemas de interações estudados com quimioterapia representam situações reais de tratamentos cancerígenos. Observamos que um indivíduo tratado num determinado protocolo tem um tempo de vida maior com o variação da taxa de infusão de quimioterápicos Φ , a redução da taxa de mutação u e a variação de alguns parâmetros (P_R, p_1). Uma das grandes barreiras para o sucesso do tratamento de tumores malignos é a resistência aos agentes quimioterápicos. Esse problema tem conduzido pesquisas no sentido de reduzir a resistência às drogas, isto é, reduzir o valor de u .

Para aprofundar nossas pesquisas e tornar os modelos propostos ainda mais próximos das práticas clínicas, vamos propor trabalhos futuros para o

i. sistema de interação tumor-imune:

- inserir um termo de ruído na equação que representa as células de caça;
- inserir um termo que represente a apoptose na equação das células em repouso.

ii. sistema de interação glioma-glias-neurônios:

- inserir na equação que representa as células do glioma resistentes às drogas um tempo de atraso associado com o início da mutação (62);
- inserir um termo que produza os efeitos da combinação de drogas para tentar reduzir a resistência do organismo aos tratamentos quimioterápicos;
- inserir a neurogênese na equação que representa os neurônios.

Referências

- 1 International Agency for Research on Cancer. Disponível em <http://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 23 abril 2019. <https://gco.iarc.fr/>
- 2 World Health Organization. Disponível em <http://www.who.int/cancer/en/>. Acesso em: 23 abril 2019.
- 3 Instituto Nacional de Câncer (INCA). Disponível em <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 03 abril 2019.
- 4 Saúde Business. Disponível em <https://saudebusiness.com/>. Acesso em: 03 abril 2019.
- 5 COOPER, G. M. **The Development and Causes of Cancer**. The Cell: A Molecular Approach 2nd edition, Sunderland (MA), Sinauer Associates, 2000.
- 6 HÖCKEL, M.; BEHN, U. The Order of Cancer: A Theory of Malignant Progression by Inverse Morphogenesis. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. 416, 2019.
- 7 PERRY, M. C. **The chemotherapy source book**. 5. ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 2008.
- 8 TUBIANA, M. Tumor Cell Proliferation Kinetics and Tumor Growth Rate. **Acta Oncologica**, v.28, p. 113-121, 1980.
- 9 SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, p. 5-29, 2015.
- 10 BRENNAN, M. F. Current status of surgery for gastric cancer: a review. **Gastric Cancer**, v. 8, p. 64-70, 2005.
- 11 DEVITA, V. T. Jr; CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. **Cancer Research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- 12 RONCKERS, C. M.; ERDMANN, C. A.; LAND, C. E. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. **Breast Cancer Research**, v. 7, n. 1, p. 21-32, 2004.
- 13 KARLSSON, P.; COLE, B. F.; PRICE, K. N.; GELBER, R. D.; COATES, A. S.; GOLGHIRSCH, A.; CASTIGLIONE, M.; COLLEONI, M.; GRUBER, G. Timing of radiation therapy and chemotherapy after breast-conserving surgery for node-positive breast cancer: long-term results from international breast cancer study group trial VI and VII. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 96, n. 2, p. 273-279, 2016.
- 14 COUZIN-FRANKEL, J. Cancer Immunotherapy. **Science**, v. 342, p. 1432-1433, 2013.

- 15 LÓPEZ, A. G.; IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; SEOANE, J. M.; VIANA, R. L.; SANJUÁN, M. A. F. The dose-dense principle in chemotherapy. **Journal of Theoretical Biology**, v. 430, p. 169-176, 2017.
- 16 LÓPEZ, A. G.; IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; SEOANE, J. M.; VIANA, R. L.; SANJUÁN, M. A. F. The role of dose density in combination cancer chemotherapy. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 79, p. 104918, 2019.
- 17 LÓPEZ, A. G.; IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; SEOANE, J. M.; VIANA, R. L.; SANJUÁN, M. A. F. Nonlinear cancer chemotherapy: Modelling the Norton-Simon hypothesis. **Commun Nonlinear Sci Numer Simulat**, v. 70, p. 307-317, 2019.
- 18 IAROSZ, K. C.; BORGES, F. S.; BATISTA, A. M.; BAPTISTA, M. S.; SIQUEIRA, R. A. N.; VIANA R. L.; LOPES, S. R. Mathematical model of brain tumour with glia-neuron interactions and chemotherapy treatment. **Journal of Theoretical Biology**, v. 368, p. 113-121, 2015.
- 19 WEERASINGHE, H. N.; BURRAGE, P. M.; BURRAGE, K.; NICOLAU Jr, D. V. Mathematical Models of Cancer Cell Plasticity. **Journal of Oncology**, v. 2019, 2019.
- 20 GREENSPAN, H. P. Models for the Growth of a Solid Tumor by Diffusion. **Studies in Applied Mathematics**, v. 51, n. 4, p. 317-340, 1972.
- 21 BALDING, D.; MCELWAIN, D. L. S. A Mathematical Model of Tumour-induced Capillary Growth. **Journal of Theoretical Biology**, v. 114, p. 53-73, 1985.
- 22 TRACQUI, P.; CRUYWAGEN, G. C.; WOODWARD, D. E.; BARTOO, G. T.; MURRAY, J. D.; ALVORD Jr, E. C. A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. **Cell Proliferation**, v. 28, p. 17-31, 1995.
- 23 PANETTA, J. C. A Mathematical Model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 58, n. 3, p. 425-447, 1996.
- 24 PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 36, p. 773-803, 2002.
- 25 BORGES, F. S.; IAROSZ, K. C.; REN, H. P.; BATISTA, A. M.; BAPTISTA, M. S.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; GREBOGI, C. Model for tumour growth with treatment by continuous and pulsed chemotherapy. **BioSystems**, v. 116, p. 43-48, 2014.
- 26 NANI, F.; FREEDMAN, H.I. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy. **Mathematical Biosciences**, v. 163, p. 159-199, 2000.

- 27 de PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. **Cancer Research**, v. 65(17), p. 7950-7958, 2005.
- 28 GONZALEZ, H.; HAGERLING, C.; WERB, Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. **Genes & Development**, v. 32, p. 1267-1284. 2018.
- 29 FARKONA, S.; DIAMANDIS, E. P.; BLASUTIG, I. M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? **BMC Medicine**, v. 14, p. 73, 2016.
- 30 OISETH, S. J.; AZIZ, M. S. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. **Journal of Cancer Metastasis and Treatment**, v. 3, p. 250-261, 2017.
- 31 KONSTORUM, A.; VELLA, A. T.; ADLER, A. J.; LAUBENBACHER, R. C. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 14, p. 20170150, 2017.
- 32 REN, H-P.; YANG, Y.; BAPTISTA, M.S.; GREBOGI, C. Tumour chemotherapy strategy based on impulse control theory. **Philosophical Transactions R. Soc. A**, v. 375, 20160221, 2017.
- 33 STUPP, R.; HEGI, M. E.; GILBERT, M. R.; CHAKRAVARTI, A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: Standard of care and future directions. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 26, p. 4127-4136, 2007.
- 34 JÄKEL, S.; DIMOU L. Glial cells and their function in the adult brain: A journey through the history of their ablation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 11, p. 1-17, february 2017.
- 35 ROCKNE, R.; ALVORD Jr. E. C.; ROCKHILL, J. K.; SWANSON, K. R. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. **Journal of Mathematical Biology**, v. 58, p. 561-578, 2009.
- 36 KANSAL, A. R.; TORQUATO, S.; CHIOCCA, E. A.; DEISBOECK, T. S. Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth. **J. Theor. Biol.** v. 207, p. 431-441, 2000.
- 37 GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. **Annual Review of Medicine**, v. 53, p. 615-627, 2002.
- 38 SUN, X.; BAO, J.; SHAO, Y. Mathematical modeling of therapy-induced cancer drug resistance: Connecting cancer mechanisms to population survival rates. **Scientific Reports**, v. 6, 22498, 2016.
- 39 PETERS, G. J. 2018. Cancer drug resistance: a new perspective. **Cancer Drug Resistance**, v. 1, p. 1-5, 2018.
- 40 HOUSMAN, G.; BYLER, S.; HEERBOTH, S.; LAPINSKA, K.; LONGACRE, M.; SSYDER, N.; SARKAR, S. Drug resistance in cancer: An overview. **Cancers**, v. 6, p. 1769-1792, 2014.

- 41 NASS, J.; EFFERTH, T. Drug targets and resistance mechanisms in multiple myeloma. **Cancer Drug Resist**, v. 1, p. 87-117, 2018.
- 42 HE, Y. J.; MEGHANI, K.; CARON, M-C.; YANG, C.; RONATO, D. A.; BIAN J.; SHARMA, A.; MOORE, J.; NIRAJ, J.; DETAPPE, A.; DOENCH, J. G.; LEGUBE, G.; ROOT, D. E.; D'ANDREA, A. D.; DRANÉ, P.; DE, S.; KONSTANTINOPOULOS, P. A.; MASSON, J-Y.; CHOWDHURY, D. DYNLL1 binds to MRE11 to limit DNA end resection in BRCA1-deficient cells. **Nature**, v. 563, n. 22, p. 522-526, november 2018.
- 43 KHANSUR, T.; BALDUCCI, L.; TAVASSOLI, M. Granular cell tumor. **Clinical spectrum of the benign and malignant entity**, Cancer, v. 60, p. 220-222, 1987.
- 44 FIDLER, I. J.; KRIPKE, M. L. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. **Science**, v. 197 (4306), p. 893-895, 1977.
- 45 SAÚDE. Disponível em <https://saude.abril.com.br/bem-estar/quais-as-diferencas-entre-os-tumores-benigno-e-maligno/>. Acesso em: 28 de agosto de 2019.
- 46 Instituto ONCOGUIA: Tratamento do câncer. Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>>. Acesso em 03 abril de 2019.
- 47 WANDERLEY, C. W.; COLÓN, D.F.; LUIZ, J. P. M.; OLIVEIRA, F. F.; VIACAVAL, P. R.; LEITE, C. A.; PEREIRA, J. A.; SILVA, C. M.; SILVA, C. R.; SILVA, R. L.; SPECK-HERNANDEZ, C. A.; MOTA, J.; ALVES-FILHO, J.C.; LIMA-JUNIOR, R. C.; CUNHA, T. M.; CUNHA, F. Q. Paclitaxel reduces tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages to an M1-profile in a TLR4-dependent-manner. **American Association for Cancer Research**, 2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3480
- 48 LAI, J.; XU, P.; JIANG, X.; ZHOU, S.; LIU, A. Successful treatment with anti-programmed-death-1 antibody in a relapsed natural killer/T-cell lymphoma patient with multi-line resistance: a case report. **BMC Cancer**, v. 17:507, 2017.
- 49 GROENEVELDT, C.; VAN HALL, T.; VAN MONTFOORT, N.; VAN DER BURG, S.H.; TEN DIJKE, P. Immunotherapeutic Potential of TGF-? Inhibition and Oncolytic Viruses. **Trends in Immunology**, v. xx, n. xx, 2020.
- 50 BORGES, R. R.; BORGES, F. S.; LAMEU, E. L.; BATISTA, A. M.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; ANTOPOULOS, C. G.; BAPTISTA, M. S. Spike timing-dependent plasticity induces non-trivial topology in the brain. **Neural Networks**, v. 88, p. 58-64, 2017.
- 51 DAI S.; YAN Y.; XU Z.; ZENG S.; QIAN L.; HUO L.; LI X.; SUN L.; GONG Z. SCD1 Confers Temozolomide Resistance to Human Glioma Cells via the Akt/GSK3 β / β -Catenin Signaling Axis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 960, january, 2018.

- 52 HOLOHAN, C.; VAN SCHAEYBROECK, S.; LONGLEY, D. B.; JOHNSTON, P. G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, P. 714-726, october 2013.
- 53 LONGLEY, D. B.; JOHNSTON, P. G. Molecular mechanisms of drug resistance. **Journal of Pathology**, v. 205 (2), p. 275-292, 2005.
- 54 ROCHA, C.R.R.; KAJITANI, G.S.; QUINET, A.; FORTUNATO, R.S.; MENCK, C.F.M. NRF2 and glutathione are key resistance mediators to temozolomide in glioma and melanoma cells. **Oncotarget**, v. 7, n. 30, p. 48081-48092, 2016.
- 55 KUCHARSKI, A. J.; RUSSELL, T. W.; DIAMOND, C.; LIU, Y.; EDMUNDS, J.; FUNK, S.; EGGO, R. M. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. **Lancet Infect Dis** 2020, v. 20, p. 553?558, 2020.
- 56 WANG, J.; LI, D.; WEI, C The Study of Mathematical Model and Chemical Effect of Self-excited Cavitation Reactor on Degrading Antibiotics. **Series: Earth and Environmental Science**, v. 450, 012112, 2020.
- 57 CARNEIRO, D. S.; SANTOS, T. F. Estudo do Câncer via Equações diferenciais ordinárias. **Revista de Matemática de Ouro Preto**, v. 1, p. 101-149, 2017.
- 58 ZHENG, T. A Mathematical Model of Proliferation and Aging of Cells in Culture. **Journal of Theoretical Biology**, v. 149, p. 287-315, 1991.
- 59 BOYCE, William E.; DI PRIMA, Richard C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. 8^a ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.
- 60 FIGUEIREDO, D. G. de e NEVES, A. F. 1997. **Equações Diferenciais Aplicadas**. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática Pura e Aplicada (CMU) e CNPq, 1997.
- 61 ZILL, Dennis G. **Equações Diferenciais**. 3^a ed. São Paulo: Person Makron Books, 2001.
- 62 KUANG, Y. **Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics**. Academic Press, New York, 1993.
- 63 BESSA, G. R. **Teoria de estabilidade de equações diferenciais ordinárias e aplicações: modelos presa-predador e competição entre espécies**. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Geociências e Ciências Exatas, 2011.
- 64 MAGRINI, L. A.; GADOTTI, M. C. Estudo de estabilidade de equações diferenciais ordinárias autônomas e aplicação. **Revista Ciência e Natura**, Santa Maria, p. 474-480, 2015.
- 65 KANSAL, A. R.; TORQUATO, S.; HARSH, G. R.; CHIOCCA, E. A.; DEISBOECK, T. S. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. **J. Theor. Biol.** v. 203, p. 367-382, 2000.

- 66 PINHO, S. T. R.; BARCELAR, F. S.; ANDRADE, R. F. S.; FREEDMAN, H. I. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. **Nonlinear Analysis: Real World Applications**, v. 14, p. 815-828, 2013.
- 67 FU G.; WANG Z.; LI J.; WU R. A mathematical framework for functional mapping of complex phenotypes using delay differential equations. **Journal of Theoretical Biology**, v. 298, p. 206-216, 2011.
- 68 GATENBY, R.A. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. **European Journal of Cancer**, v. 32A, n. 4, p. 722-726, 1996.
- 69 RAFIKOV, M.; LIMEIRA, E. H. Mathematical modelling of the biological pest control of the sugarcane borer. **International Journal of Computer Mathematics**, v. 89, n°. 3, p. 390-401, 2012.
- 70 VASAN, N.; BASELGA, J.; HYMAN, D. M. A view on drug resistance in cancer. **Nature**, v. 575, p. 299-309, 2019.
- 71 GODEFRIDUS, J. P. Cancer drug resistance: a new perspective. **Cancer Drug Resistance**, v. 1, p. 1-5, 2018.
- 72 RODRIGUEZ-PASCUAL, J.; AYUSO-SACIDO, A.; BELDA-INIESTA, C. Drug resistance in cancer immunotherapy: new strategies to improve checkpoint inhibitor therapies. **Cancer Drug Resistance**, v. 2, p. 980-993, 2019.
- 73 SIU, H.; VITETTA, E. S.; MAY, R. D.; UHR, J. 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.
- 74 BANERJEE, S.; SARKAR, R. R. Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth. **BioSystems**, v.91, p. 268-288, 2008.
- 75 KUZNETSON, V. A.; MAKALKIN, I. A.; TAYLOR, M. A.; PERELSON, A. S. Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumores: parameter estimation and global bifurcation analysis. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 56, n. 2, p. 295-321, 1994.
- 76 STUPP, R.; MASON, W. P.; VAN DEN BENT, M. J.; WELLER, M.; FISHER, B.; TAPHOORN, M. J. B.; BELANGER, K.; BRANDES, A. A.; MAROSI, C.; BOGDAHN, U.; CURSCHMANN, J.; JANZER, R. C.; LUDWIN, S. K.; GORLIA, T.; ALLGEIER, A.; LACOMBE, D.; CAIRNCROSS, J. G.; EISENHAUER, E.; MIRIMANOFF, R. O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 987-996, 2005.
- 77 STRIK, H. M.; MAROSI, C.; KAINA, B., NEYNS, B. Temozolomide Dosing Regimens for Glioma Patients. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 12, n. 3, p. 286-293, 2012.

- 78 HOLLING, C. S. The functional response of predator to prey density and its role in mimicry and population regulation. **Memoirs of the Entomological Society of Canada**, v. 97, p. 5-60, 1965.
- 79 PEI, Y.; CHEN, L.; ZHANG, Q.; LI, C. Extinction and permanence of one-prey multi-predators of Holling type II function response system with impulsive biological control. **Journal Theoretical Biology**, v. 235(4), p. 495-503, 2005.
- 80 SPRATT, J. S.; SPRATT, T. L. Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. **Annals of Surgery**, v. 159, n. 2, p. 161-171, 1964.
- 81 RZESKI, W.; PRUSKIL, S.; MACKE, A.; FELDERHOFF-MUESER, U.; REITHER, A. K.; HOERSTER, F.; JANSMA, C.; JAROSZ, B.; STEFOVSKA, V.; BITTIGAU, P.; IKONOMIDOU, C. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. **American Neurological Association**, v. 56, p. 351-360, 2004.
- 82 SAID, R.; ABDEL-REHIM, M.; SADEGHI, B.; AL-HASHEMI, S.; HASSAN, Z.; HASSAN, M. Cyclophosphamide pharmacokinetics in mice: a comparison between retro orbital sampling versus serial tail vein bleeding. **The Open Pharmacology Journal**. v. 1, p. 30-35, 2007.
- 83 AZEVEDO, F. A. C.; CARVALHO, L. R. B.; GRINBERG, L. T.; FARFEL, J. M.; FERRETTI, R. E. L.; LEITE, R. E. P.; FILHOS, W. J.; LENT, R.; HERCULANO-HOUZEL, S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 513, p. 532-541, 2009.
- 84 MEYER-FRANKE, A.; KAPLAN, M. R.; PFRIEGER, F. W.; BARRES, B. A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. **Neuron**, v. 15, p. 805-819, 1995.
- 85 YANG, I.; HAND, S. J.; KAUR, G.; CRANE, C.; PARSA, A. T. The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 17, p. 6-10, 2010.
- 86 GHOSH, A.; CHAUDHURI, S. Microglial action in glioma: A boon turns bane. **Immunology Letters**, v. 131, p. 3-9, 2010.
- 87 WICK, W.; PLATTEN, M.; WELLER, M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. **Neuro-Oncology**, v. 11, p. 69-79, 2009.
- 88 WICK, A.; WICK, W.; HIRRLINGER, J.; GERHARDT, E.; DRINGEN, R.; DICHGANS, J.; WELLER, M.; SCHULZ, J.B. Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. **Journal of Neurochemistry**, v. 91, p. 1067-1074, 2004.
- 89 VOGELZANG, N. J. Continuous infusion chemotherapy: A critical review. **Journal Clinical Oncology**, v. 2:11, p. 1289-1304, 1984.

- 90 ROTMAN, M.; ROSENTHAL, C.J. **Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation**. Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- 91 BOLDRIN, I M.; FULMORE, C. A.; TARTT, A. N.; SIMEON, L. R.; PAVLOVA, I.; POPOSKA, V.; ROSOKLIJA, G. B.; STANKOV, A.; ARANGO, V.; DWORK, A. J.; HEN, R.; MANN, J. J. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. **Cell Stem Cell**, v. 22, p. 589-599, 2018.
- 92 BEER, T. M.; GARZOTTO, M.; HENNER, W. D.; EILERS, K. M.; WERSINGER, E. M. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. **Br. J. Cancer**, v. 91, p. 1425-1427, 2004.
- 93 FOO, J.; MICHOR, F. Evolution of resistance to targeted anti-cancer therapies during continuous and pulsed administration strategies. **PLOS Comput. Biol.**, v. 5, e1000557, 2009.
- 94 WASAN, H.; MEADE, A.M.; ADAMS, R.; WILSON, R.; PUGH, C.; FISHER D.; SYDES, B.; MADI, A.; SIZER, B.; LOWDELL, C.; MIDDLETON, G.; BUTLER R.; KAPLAN, R.; MAUGHAN, T. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): A randomised phase 2 trial. **Lancet Oncol.** v. 15, p. 631-639, 2014.
- 95 CORREIA, J.; ALEXANDRE, J. C.; DIAS, C.; MATOS, L. C.; MARTINS, I.; RIBEIRO, P.; VAZ, A.; MÓS, M.; LEMOS, J.; CAPELO, J.; MARQUES, C.; REBELO, P.; HENRIQUES, P. P. Glioblastoma multiforme - A clinical case report. **Clinical Cases**, v. 16, n.1, p. 27-32, jan/mar, 2009.
- 96 OLIVEIRA, V. D.; MACEDO, M. D.; BRANDÃO, L. M. D.; NAJM, D. G.; RODELLA, P.; MIZIARA, R. C. Glioblastoma: Base Conceitual e Perspectivas Futuras de Tratamento. **Revista UNIARA**, v. 12, n. 2, p. 227-242, 2009.
- 97 KATZ, A. Avanços no tratamento de gliomas malignos. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 5, n. 30, nov/dez 2003.
- 98 ARVOLD, N. D.; REARDON, D. A. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 357-367, 2014.
- 99 HART, M. G.; GARSIDE, R.; ROGERS, G.; STEIN, K.; GRANT, R. Temozolomide for high grade glioma. **The Cochrane Collaboration**, Published by John Wiley e Sons, Ltd, 2013.
- 100 ROEMELING, C. A. VON; WANG, Y.; QIE, Y.; YUAN, H.; ZHAO, H.; LIU, X.; YANG, Z.; YANG, M.; DENG, W.; BRUNO, K. A.; CHAN, C. K.; LEE, A. S.; ROSENFELD, S. S.; YUN, K.; JOHNSON, A. J.; MITCHE, D. A.; JIANG, W.; KIM, B. Y. S. Therapeutic modulation of phagocytosis in glioblastoma can activate both innate and adaptive antitumour immunity. **Nature Communications**, v. 11, p. 1496-1508, 2020.

- 101 MALETZKI, C.; WIEGELE, L.; NASSAR, I.; STENZEL, J.; JUNGHANSS, C. Chemo-immunotherapy improves long-term survival in a preclinical model of MMR-D-related cancer **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 7, p. 8, 2019.