

O ESTUDO DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA O CRESCIMENTO
DE TUMORES E O USO DE QUIMIOTERÁPICOS

Este exemplar corresponde a redação final da tese devidamente corrigida e defendida por LILIAN YULI ISODA e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 21 de Fevereiro de 1992.



Prof. Dr. Laércio Luis Vendite†

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de MESTRE em MATEMÁTICA APLICADA.

*A Yoshihisa e Tsutae,
meus pais.*

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Laércio Luis Vendite pela dedicação e amizade.

Ao médico Dr. André G. Junior Moraes do Ambulatório de Oncologia - UNICAMP pela sua colaboração oportuna.

A todos os professores do IMECC que contribuíram para a realização deste trabalho; em especial aos Profs. Drs. Rodney Carlos Bassanezi, José Luiz Boldrini e João Frederico C. A. Meyer.

Aos funcionários do Departamento de Matemática Aplicada e da Secretaria de Pós-Graduação.

Aos amigos e colegas pelo apoio recebido para que pudesse alcançar esse objetivo; em especial a Bete, Eduardo, Fermím, Gustavo, Mário, Tomás e Stela.

Às Instituições CNPq e FAEP-UNICAMP pelo suporte financeiro.

Lilian Yuli Isoda

ÍNDICE

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO I: PRELIMINARES

1. Sistemas de equações diferenciais de 1 ^a ordem	01
2. O Problema de Valor Inicial (P.V.I.)	04
3. Estabilidade de um sistema de equações diferenciais	05
4. Solução geral do sistema linear autônomo	08
5. Sistemas autônomos quase lineares	09
6. Sistemas de equações diferenciais ordinárias sujeitos a impulsos	11
6.1 Apresentação do problema e suposições	11
6.2 Sistema linear sujeito a impulsos a tempo fixo	12
6.3 Estabilidade de sistemas sujeitos a impulsos	15
7. Equações de diferenças	17

CAPÍTULO II: MODELOS MATEMÁTICOS PARA O CRESCIMENTO TUMORAL

Introdução	19
1. Dinâmica do crescimento das células de vida espontânea	21
2. Dinâmica do crescimento tumoral	22
3. Modelo presa-predador-protetor para câncer	24
3.1 O modelo	24
3.2 Pontos de equilíbrio do sistema	25
3.3 Estudos de estabilidade do sistema	26
3.4 O ponto estável para o problema do câncer	30

4. Modelo competição-protetor para câncer	31
4.1 O modelo	32
4.2 Estabilidade dos pontos de equilíbrio	32
4.3. O aparecimento do tumor	37

CAPÍTULO III: ESTUDO DA RESISTÊNCIA CELULAR AO USO DE QUIMIOTERÁPICOS

1. Histórico da quimioterapia	40
2. Fenômeno da resistência celular e da destruição celular	41
3. Histórico dos modelos matemáticos para o problema da resistência	43
4. Modelo de Vendite	44
4.1 Modelo sem a presença do farmaco (evolução natural das células tumorais)	45
4.1.1 Estudo qualitativo do sistema (4.2)	46
4.2 Modelo para um tumor sob efeito de um farmaco	48
4.2.1. Aplicação contínua do farmaco	48
4.2.2 Destruição instantânea das células tumorais	52
4.3 Modelo matemático para o tumor com a presença de dois farmacos	56
5. Modelo matemático discreto	66
5.1 Modelo discreto para crescimento tumoral	66
5.2 Modelo discreto para monoquimioterapia	68
5.3 Modelo discreto para terapia com duas drogas antineoplásicas	75

CAPÍTULO IV: SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

1. Simulações para o crescimento tumoral (sem terapia)	78
2. Simulações para o crescimento tumoral sob efeito de	

um farmaco	80
3. Simulações para o crescimento tumoral sob o efeito de dois farmacos	85
CONCLUSÕES E SUGESTÕES	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
APÊNDICE A	96
APÊNDICE B	97
APÊNDICE C	100

INTRODUÇÃO

A causa do câncer pode ser atribuída a fatores vários de natureza genética ou ambiental. Ele é hoje uma das doenças mais estudadas no mundo inteiro, devido ao grande número de pessoas que atinge; nos Estados Unidos da América, por exemplo, a sua incidência é superada somente pelas doenças cardiovasculares. O mesmo acontece no Brasil, com exceção apenas das regiões Norte e Nordeste onde, por razões sócio-econômicas, predominam as doenças infecciosas.

Uma das principais armas utilizadas para o combate ao câncer é a quimioterapia antineoplásica, cujos primeiros ensaios foram feitos em 1865 por Lissauer, seguidos pelos de Coley em 1893. A partir de 1940 começaram a ser utilizadas diversas drogas neste tipo de tratamento, porém com embasamento somente em fatos empíricos. Com o aumento do conhecimento sobre o funcionamento de ciclo celular e a descoberta de vários farmacos "fase-específicos" e " não fase-específicos", na década de 50 Skipper, entre outros, inaugurou uma nova fase histórica da quimioterapia - a poliquimioterapia -, isto é, a associação de vários tipos de farmaco.

Porém até hoje a utilização adequada das drogas antineoplásicas requer estudos sobre as doses a serem administradas, as vias de administração, a interação com outras drogas etc.

Há um número muito grande de modelos matemáticos que tentam descrever o crescimento tumoral, por exemplo, em [8] tem-se estudos matemáticos sobre o crescimento celular envolvendo ciclos celulares e sobre o efeito das drogas "fase-específicas" e "não fase-específicas". Entretanto, em geral tais modelos não levam em consideração um fenômeno

que tem grande importância para as terapias antineoplásicas. Baseados nos estudos de Luria e Delbruck, os quais revelaram a existência de um clone de bactérias mutantes resistentes ao bactericidas, Goldie e Coldman, em 1979, enfatizaram a importância do desenvolvimento da resistência celular nos tumores, construindo um modelo matemático para descrever este fenômeno. Em 1984, Vendite propôs um modelo matemático, que além de descrever o crescimento tumoral, obtém uma relação muito importante entre as células sensíveis e resistentes ao farmaco existentes antes da terapia e formula, também, um modelo para a evolução tumoral no caso em que é feito um tratamento quimioterápico. Birkhead e Gregory, também em 1984, sem conhecer o trabalho de Vendite, também formularam um modelo para descrever os mesmos fenômenos. Entretanto, parece que existem algumas falhas conceituais neste último modelo.

No presente trabalho, faremos o estudo de alguns modelos matemáticos para o crescimento tumoral que são descritos principalmente pelas equações diferenciais ordinárias de 1^a ordem e equações de diferenças.

No capítulo I, introduziremos alguns conceitos e resultados matemáticos importantes para um melhor entendimento dos fenômenos estudados, tais como: estabilidade de sistema de equações diferenciais ordinárias de 1^a ordem, equações de diferenças e, principalmente, uma teoria não usual de estabilidade de sistemas de equações diferenciais de 1^a ordem sujeitos a impulsos.

No capítulo II, apresentaremos alguns modelos matemáticos que estudam a dinâmica do crescimento tumoral, descritos tanto por equações diferenciais ordinárias de 1^a ordem quanto por sistemas do mesmo tipo, fazendo para estes últimos uma análise de estabilidade. Daremos mais ênfase àqueles modelos que consideram três tipos de células: neoplásicas, normais e protetoras.

No capítulo III vamos estudar os modelos contínuos propostos por Vendite os quais consideram o problema da farmaco-resistência, que é um grande obstáculo para a eficácia do tratamento quimioterápico. Estes modelos explicam o insucesso da maioria dos tratamentos monoquimioterápicos já constatados empiricamente e mostram, ainda, as vantagens terapêuticas do uso de dois fármacos. Na última secção deste capítulo proporemos um modelo discreto que, a nosso critério, corresponde a uma reformulação do modelo de Birkhead e Gregory, onde são tratados os mesmos fenômenos acima citados.

No último capítulo desenvolveremos um conjunto de simulações numéricas que servem para comparar os resultados do nosso modelo discreto com os contínuos de Vendite, visando apresentar alguns esquemas terapêuticos viáveis. Finalizaremos o trabalho incluindo algumas conclusões e sugestões para estudos futuros.

CAPÍTULO I

PRELIMINARES

Neste capítulo apresentaremos um conjunto de conceitos e resultados matemáticos para melhor entendimento do trabalho.

1. Sistemas de Equações Diferenciais de 1ª Ordem

Consideremos o sistema de equações diferenciais

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(t, x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(t, x_1, \dots, x_n) \end{cases} \quad (1.1)$$

onde:

t é a variável independente (geralmente tempo),
 x_i ($i=1, \dots, n$) são variáveis dependentes de t , e
 f_i ($i=1, \dots, n$) são funções que dependem de t, x_1, \dots, x_n .

O sistema (1.1) pode ser representado também na forma vetorial:

$$\frac{dx}{dt} = F(t, x)$$

onde:

x é o vetor $x = (x_1, \dots, x_n)^T$;

$F(t, x)$ é a função vetorial $(f_1(t, x), f_2(t, x), \dots, f_n(t, x))^T$ cujas componentes são definidas pelo lado direito do sistema (1.1);

$$\frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} \end{bmatrix} .$$

Quando as funções f_i 's não dependem explicitamente da variável independente t o sistema é chamado sistema dinâmico ou autônomo, denotado por

$$\frac{dx}{dt} = F(x) .$$

Se todas as funções $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ têm as primeiras derivadas contínuas no intervalo $I=[\alpha, \beta]$ e satisfazem (1.1) em I , então o grupo de n funções ordenadas

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}$$

se denomina uma solução do sistema (1.1) em I .

Se todas as funções f_1, f_2, \dots, f_n forem funções lineares das variáveis dependentes x_1, x_2, \dots, x_n o sistema de equações diferenciais é dito linear; caso contrário, não-linear. Podemos escrever um sistema de equações diferenciais lineares de 1^{a} ordem da seguinte maneira:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_{11}(t)x_1 + \dots + a_{1n}(t)x_n + g_1(t) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = a_{n1}(t)x_1 + \dots + a_{nn}(t)x_n + g_n(t) \end{cases} \quad (1.2)$$

Que pode ser escrito como

$$\frac{dx}{dt} = A(t)x + G(t) \quad (1.3)$$

onde

$$A(t) = \begin{bmatrix} a_{11}(t) & \dots & a_{1n}(t) \\ \vdots & & \vdots \\ a_{n1}(t) & \dots & a_{nn}(t) \end{bmatrix} \quad e \quad G(t) = \begin{bmatrix} g_1(t) \\ \vdots \\ g_n(t) \end{bmatrix}.$$

Se todas as funções g_1, \dots, g_n forem identicamente nulas, isto é, $G(t) \equiv 0$, então o sistema (1.2) é chamado de **homogêneo**; caso contrário, **não homogêneo**.

Quando os coeficientes a_{ij} do sistema (1.3), por sua vez, não dependerem de t , o sistema será dito **sistema linear com coeficientes constantes**. Neste caso, a matriz A de (1.3) será simplesmente

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix}.$$

Apresentamos, assim, de uma maneira bem simplificada, alguns tipos especiais de sistema de equações diferenciais de primeira ordem. Ao contrário dos sistemas não-lineares para os quais não existem métodos conhecidos para encontrar as suas soluções analíticas, existem vários métodos para resolver os sistemas lineares; tais métodos não apresentaremos neste trabalho, porém eles podem ser encontrados em

qualquer bom livro de equações diferenciais como [1,4,5,17,20], entre outros.

2. O Problema de Valor Inicial (P.V.I.)

O sistema (1.1) munido de uma condição inicial, digamos,

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 = \begin{bmatrix} x_0 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \text{ é chamado de problema de valor inicial (P.V.I.)}$$

ou de Cauchy e podemos denotar por

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (2.1)$$

A seguir apresentaremos alguns resultados importantes cujas demonstrações são encontradas em [1,4,5,14,17]. O primeiro teorema que apresentamos relaciona o P.V.I. com a equação (vetorial) integral.

Teorema 1. Seja $\mathbf{F}(t, \mathbf{x})$ um vetor cujas componentes, f_1, f_2, \dots, f_n , são todas funções contínuas de t, x_1, x_2, \dots, x_n . Isto é, seja $\mathbf{F}(t, \mathbf{x}) \in \mathcal{C}$. Então \mathbf{x} é uma solução do P.V.I. (2.1) no intervalo I em torno de t_0 se, e somente se, \mathbf{x} satisfaz a equação integral

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 + \int_{t_0}^t \mathbf{F}(t, \mathbf{x}(t)) dt$$

para todo $t \in I$.

O resultado seguinte garante que o P.V.I. (2.1) tem uma solução e que esta solução é única, porém sob certas condições sobre as funções f_1, f_2, \dots, f_n .

Teorema 2. (Existência e Unicidade de Soluções para o P.V.I. (2.1))

Sejam as funções f_1, \dots, f_n e as derivadas parciais $\frac{\partial f_1}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial f_1}{\partial x_n}, \dots, \frac{\partial f_n}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial f_n}{\partial x_n}$ contínuas numa região R do espaço t, x_1, \dots, x_n contendo o ponto $(t_0, x_1^0, \dots, x_n^0)$. Então existe um intervalo $|t-t_0| < h$, no qual existe uma solução única $x=x(t)$ ($x_1=x_1(t), \dots, x_n=x_n(t)$) do sistema $\frac{dx}{dt} = F(t, x)$, que também satisfaz as condições iniciais $x(t_0)=x_0$.

Os resultados sobre o problema de valor inicial apresentados até o momento "servem" tanto para sistemas lineares quanto para não-lineares. Entretanto, para os sistemas lineares, o teorema de existência e unicidade pode ser simplificado e com conclusões mais fortes.

Teorema 2'. (Existência e Unicidade de Soluções do Problema de Cauchy Linear)

Seja

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A(t)x + G(t) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (2.2)$$

o problema de Cauchy Linear, onde $A(t)$ e $G(t)$ estão dados em (1.3). Se as funções $a_{11}, \dots, a_{nn}, g_1, \dots, g_n$ são contínuas num intervalo aberto $\alpha < t < \beta$, contendo o ponto $t=t_0$, então existe uma única solução $x=x(t)$ para o problema (2.2). Esta solução é válida em todo o intervalo aberto $\alpha < t < \beta$.

3. Estabilidade de um Sistema de Equações Diferenciais

Muitas vezes é difícil encontrar uma solução analítica de um dado sistema de equações diferenciais, numa forma explícita, especialmente se esse sistema for não-linear (quando as funções f_i 's de (1.1) não forem

lineares em x_1, \dots, x_n). Entretanto, na maioria dos casos não é necessário determinar uma solução explícita para o problema, bastando conhecer algumas das suas propriedades, principalmente informações qualitativas sobre as soluções sem realmente resolver o problema. Essas questões estão associadas à idéia de "estabilidade" de uma solução. A seguir apresentaremos a definição de estabilidade para o caso mais geral e introduziremos alguns resultados importantes para o desenvolvimento do nosso trabalho nos próximos capítulos.

Definição 1. As soluções de $\frac{dx}{dt} = F(t, x)$ são ditas **estáveis no sentido de Lyapunov**, se para todo $\epsilon > 0$, existir $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ tal que para duas soluções quaisquer x' e x'' ; a desigualdade $\|x'(t_0) - x''(t_0)\| < \delta$ para algum t_0 implica $\|x'(t) - x''(t)\| < \epsilon$ para quaisquer $t \in (t_0, \infty)$.

Uma solução é dita **instável** se não satisfizer a definição 1.

Definição 2. As soluções de $\frac{dx}{dt} = F(t, x)$ são ditas **assintoticamente estáveis** se são estáveis pela definição 1, e se existir $\delta > 0$ tal que $\|x'(t_0) - x''(t_0)\| < \delta$ implica $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x'(t) - x''(t)\| = 0$.

Introduziremos a seguir definições de estabilidade para uma solução especial.

Consideremos, agora, um sistema autônomo de equações diferenciais

$$\frac{dx}{dt} = F(x) \quad \text{com} \quad x(0) = x_0 \quad (3.1)$$

Um ponto x^* em $F(x^*) = 0$, ou ainda $\frac{dx}{dt} = 0$, é denominado **ponto crítico** ou de **equilíbrio** do sistema.

Definição 3. Um ponto de equilíbrio x^* é dito **estável** se, e somente se,

dado $\varepsilon > 0$, existe $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$, tal que para qualquer solução $x(t)$ do Problema de Cauchy (3.1) tem-se que se $\|x(0) - x^*\| < \delta$, então $\|x(t) - x^*\| < \varepsilon$ para $t \geq 0$.

Um ponto de equilíbrio é dito instável se a definição 3 não for satisfeita.

Definição 4. Um ponto de equilíbrio x^* de (3.1) é dito **assintoticamente estável**, se é estável conforme a definição 3, e se existe $\sigma > 0$ tal que para qualquer solução $x(t)$ onde $\|x(0) - x^*\| < \sigma$, temos também $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0$.

No caso de sistemas autônomos lineares do tipo

$$\frac{dx}{dt} = Ax \quad (3.2)$$

temos um resultado muito importante para verificarmos a estabilidade das soluções, cuja demonstração pode ser vista em [5].

Teorema 3.a) Toda solução $x=x(t)$ de (3.2) é estável se todos os autovalores de A têm parte real negativa.

b) Toda solução $x=x(t)$ de (3.2) é instável se pelo menos um autovalor de A tem parte real positiva.

c) Suponha que todos os autovalores de A tenham parte real menor ou igual a zero e $\lambda_1 = i\sigma_1, \dots, \lambda_l = i\sigma_l$. Suponha também que $\lambda_j = i\sigma_j$ tem multiplicidade k_j . Isto significa que o polinômio característico de A pode ser fatorado na forma

$$p(\lambda) = (\lambda - i\sigma_1)^{k_1} \dots (\lambda - i\sigma_l)^{k_l} q(\lambda)$$

onde todas as raízes de $q(\lambda)$ têm parte real negativa. Então, toda solução $x=x(t)$ é estável se A tem k_j autovetores linearmente independentes para cada autovalor $\lambda_j = i\sigma_j$. Caso contrário, toda solução $x(t)$ é instável.

4. Solução Geral do Sistema Linear Autônomo

Com o conceito da matriz exponencial e^{tA} , onde A é a matriz $n \times n$ (ver Apêndice A), pode-se demonstrar sem dificuldades que a solução geral do sistema linear autônomo

$$\frac{dx}{dt} = Ax \quad \text{com } x(0) = x_0 \quad (4.1)$$

é dada pela fórmula $x(t) = e^{tA} x_0$.

A matriz $X(t) = e^{tA}$ é denominada **matriz fundamental** do sistema (4.1).

Para um P.V.I. mais geral, isto é, onde $x(t_0) = x_0$, a solução é dada pela fórmula

$$x(t) = e^{(t-t_0)A} x_0$$

Com essa informação, vamos apresentar alguns teoremas de estabilidade para o problema (4.1), cujas demonstrações podem ser vistas em [20].

Teorema 4. Um ponto de equilíbrio x^* de (4.1) é estável se, e somente se, a matriz fundamental $X(t) = e^{tA}$ é limitada para $t \geq t_0$. E ele é assintoticamente estável se, e somente se, a matriz $X(t) = e^{tA}$ satisfaz que $\lim_{t \rightarrow \infty} \|e^{tA}\| = 0$.

Note que a condição de $X(t)$ ser ilimitada para $t \geq 0$ é necessária e suficiente para que o ponto de equilíbrio seja instável.

Teorema 5. Seja $X(t) = e^{tA}$ a matriz fundamental de (4.1) e, consideremos $M = e^{TA}$ e λ_1 os seus autovalores, se $|\lambda_1| < 1$ então $\lim_{n \rightarrow \infty} e^{nA} = 0$, $n \in \mathbb{N}$ e conseqüentemente $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{tA} = 0$.

Corolário 1. Seja λ_0 um autovalor de e^A tal que $|\lambda_0| > 1$. Então existe uma solução ilimitada do sistema (4.1).

5. Sistemas Autônomos Quase Lineares

Seja

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (5.1)$$

um sistema autônomo geral.

Seja $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ um ponto de equilíbrio isolado do sistema (5.1), isto é, $f_i(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0$ ($i=1, 2, \dots, n$) e existe $\varepsilon > 0$ tal que para todo $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \neq (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ com $\|x - x^*\| < \varepsilon$ implica $f_i(x_1, x_2, \dots, x_n) \neq 0$ ($i=1, 2, \dots, n$); em outras palavras, consideremos que existe um "círculo" em torno do ponto crítico, dentro do qual não existem outros pontos críticos.

Sem perda de generalidade, consideremos o ponto crítico na origem, isto é, $x_1^* = 0, x_2^* = 0, \dots, x_n^* = 0$ (se $x_1^* \neq 0, x_2^* \neq 0, \dots, x_n^* \neq 0$ podemos fazer uma mudança de variável $x_1 = x_1^* + u_1, \dots, x_n = x_n^* + u_n$, nas equações de (5.1), de modo que u_1, \dots, u_n satisfaçam um sistema de equações autônomas com ponto crítico na origem).

Considerando as funções f_1, \dots, f_n de classe \mathcal{C}^1 numa vizinhança de

$0 = (0, \dots, 0)$, e fazendo a expansão em Séries de Taylor podemos obter o sistema (5.1) na forma [6]

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = x_1 \frac{\partial f_1(0)}{\partial x_1} + x_2 \frac{\partial f_1(0)}{\partial x_2} + \dots + x_n \frac{\partial f_1(0)}{\partial x_n} + H_1(x) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = x_1 \frac{\partial f_n(0)}{\partial x_1} + x_2 \frac{\partial f_n(0)}{\partial x_2} + \dots + x_n \frac{\partial f_n(0)}{\partial x_n} + H_n(x) \end{cases}$$

com $\lim_{r \rightarrow 0} \frac{H_i(x)}{r} = 0$, $i=1,2,\dots,n$ (5.2)

onde $r = \sqrt{x_1^2 + \dots + x_n^2}$.

Chamando $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(0) = a_{ij}$, podemos escrever o sistema acima da seguinte maneira:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n + H_1(x) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n + H_n(x) \end{cases}$$

ou da forma vetorial:

$$\frac{dx}{dt} = Ax + H(x), \quad (5.3)$$

onde

$$H(x) = \begin{bmatrix} H_1(x) \\ \vdots \\ H_n(x) \end{bmatrix}$$

Um sistema autônomo que tenha forma (5.3) com as $H_1(x)$'s satisfazendo as propriedades (5.2) é denominado **sistema quase-linear** nas vizinhanças do ponto crítico (0,0).

Pela propriedade (5.2), podemos dizer que para pontos próximos do ponto crítico o sistema quase-linear (5.3) pode ser aproximado por um sistema linear $\frac{dx}{dt} = Ax$.

Em consequência deste breve estudo, podemos dizer que as trajetórias do sistema linear autônomo são, quase sempre, boas aproximações àquelas do sistema quase-linear nas vizinhanças do ponto de equilíbrio. Portanto para analisarmos a estabilidade do sistema quase-linear nos pontos críticos, basta estudarmos a estabilidade do sistema linear associado nestes pontos [4].

6. Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias Sujeitos a Impulsos

Esta secção trata da teoria de sistemas de equações diferenciais sujeitos a impulsos. Limitaremos-nos a mostrar, de uma maneira bem resumida, alguns conceitos desta teoria e os principais resultados apresentados por A. M. Samoilenko e N. A. Perestyuk [19] e P. S. Simeonov e D. D. Bainov [23].

6.1. Apresentação do Problema e Suposições

Consideremos um processo descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\frac{dx}{dt} = F(t,x), \quad t \geq t_0, \quad x \in \mathbb{R}^n.$$

Suponhamos que o processo seja submetido a forças de curta duração quando o ponto (t,x) encontra com certas hipersuperfícies no espaço

\mathbb{R}^{n+1} , que são descritas como $t=t_i(x)$, onde $t_1(x) < t_2(x) < \dots$ $i=1,2,\dots$ e, que $t_i(x) \rightarrow \infty$ quando $i \rightarrow \infty$.

Segundo Samoilenko e Perestyuk [19], em muitos casos a duração dessas forças pode ser desprezada e as forças podem ser consideradas instantâneas, causando a mudança de posição de (t,x) para $(t,x+I_1(x))$. As equações que descrevem este tipo de fenômeno são da forma:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(t,x) & t \neq t_1 \\ \Delta x|_{t=t_1} = x^+(t) - x^-(t) = I_1(x) \end{cases} \quad (6.1)$$

onde x^- e x^+ denotam, respectivamente, o fenômeno antes e depois de ser submetido às forças.

Chamaremos o sistema (6.1) de **Sistemas de Equações Diferenciais Sujeitos a Impulsos** (ver figura 1).

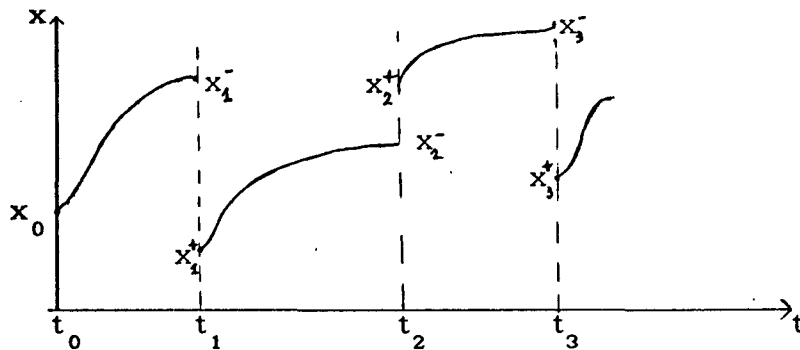


Fig.1. Sistema Sujeito a Impulsos.

6.2. Sistema Linear Sujeito a Impulso a Tempo Fixo

Consideremos um sistema linear homogêneo

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A(t)x & t \neq t_1 \\ \Delta x|_{t=t_1} = B_1 x \end{cases} \quad (6.2)$$

onde $A(t)$ é uma matriz limitada e contínua em $t \geq t_0$, B_1 's são matrizes constantes, uniformemente limitadas com respeito ao índice i .

A solução de (6.2), com a condição que $x(t_0) = x_0$, pode ser escrita como

$$x(t) = X(t)x_0$$

onde para $t_1 < t < t_{1+1}$, a matriz $X(t)$ é definida pela fórmula [19]

$$X(t) = U(t, t_1) \prod_{j=1}^1 (I + B_j) U(t_j, t_{j-1}) \quad (6.3)$$

onde $U(t, \tau)$ é a matriz fundamental normal do sistema $\frac{dx}{dt} = A(t)x$ e, $\prod_{j=1}^1$ é o produto ordenado de i a 1.

Ainda sobre a matriz $X(t)$, Samoilenko e Perestyuk obtêm resultados complementares para dois casos especiais:

i) Suponhamos que $A(t)$ e B_1 , do sistema (6.2), são independentes, respectivamente, de t e de i ; isto é, $A(t) = A$ e $B_1 = B$ para $t \geq t_0$ e $i=1, 2, \dots$.

Sabendo-se que $A(t) = A$ é constante, temos que $U(t, t_1) = e^{(t-t_1)A}$ e unindo ao fato de $B_1 = B$, temos que

$$X(t) = e^{A(t-t_1)} \prod_{\substack{t_j < t \\ j}} (I+B) e^{A(t_j-t_{j-1})}, \quad t_1 < t < t_{1+1}.$$

ii) Consideremos agora o caso em que o sistema (6.2) é periódico, isto é, em que existe um número real $T > 0$ e um inteiro positivo p tal

que

$$A(t+T) = A(t), \quad B_{1+p} = B_1, \quad t_{1+p} - t_1 = T$$

para $t \in \mathbb{R}$ e $i \in \mathbb{Z}$.

O teorema que segue mostra como será $X(t)$ neste caso.

Teorema 6. Seja $A(t)$ periódica com período T , então $X(t+T) = X(t)X(T)$.

Dem.: De fato, para $t_1 < t < t_{1+1}$, a matriz $X(T)$ é dada por (6.3). Sem perda de generalidade, consideremos $t_0 = 0$.

Desde que $t_{1+p} < t+T < t_{1+p+1}$,

$$\begin{aligned} X(t+T) &= U(t+T, t_{1+p}) \prod_{j=1+p}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \\ &= U(t+T, t_{1+p}) \prod_{j=1+p}^{p+1} (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \prod_{j=p}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \\ &= U(t+T, t_{1+p}) \prod_{j=1+p}^{p+2} (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) (I+B_{p+1}) U(t_{p+1}, t_p) \prod_{j=p}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) \end{aligned}$$

Se considerarmos $t_0 = 0$, que implica $t_p = T$, temos

$$X(T) = \prod_{j=p}^1 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1})$$

e dado que

$$U(t+T, t_1+T) = U(t, t_1) \quad t \in [t_1, t_{1+1}]$$

temos que,

$$\begin{aligned} U(t+T, t_{1+p}) \prod_{j=1+p}^{p+2} (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) (I+B_{p+1}) U(t_{p+1}, t_p) &= \\ = U(t, t_1) \prod_{j=1}^2 (I+B_j) U(t_j, t_{j-1}) (I+B_1) U(t_1, t_0) &= X(t) \end{aligned}$$

para $t_1 < t < t_{1+1}$, portanto

$$X(t+T) = X(t) X(T) .$$

6.3. Estabilidade de Sistemas Sujeitos a Impulsos

As soluções do sistema (6.1) são em geral funções contínuas por partes, cujos pontos de descontinuidade dependem da solução em estudo. Portanto os conceitos de estabilidade introduzidos na secção 3 não podem ser utilizados neste caso. Por esse fato, Samoilenko e Perestyuk [19] consideram da seguinte maneira as noções de estabilidade para os sistemas do tipo (6.1):

Definição 1. As soluções de (6.1) são ditas estáveis no sentido de Lyapunov, se para todo $\epsilon > 0$ e $\mu > 0$, existir $\delta = \delta(\epsilon, \mu) > 0$ tal que para duas soluções quaisquer x' e x'' ; a desigualdade $\|x'(t_0) - x''(t_0)\| < \delta$ implica $\|x'(t) - x''(t)\| < \epsilon$ para $t \geq t_0$ tal que $|t - t_1^0| > \mu$, onde os t_1^0 são os valores em que a solução encontra a superfície $t = t_1(x)$.

Definição 2. As soluções de (6.1) são ditas assintoticamente estáveis se são estáveis conforme a definição 1, e se existe um número $\delta_0 > 0$ tal que $\|x'(t_0) - x''(t_0)\| < \delta_0$ implica também que $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x'(t) - x''(t)\| = 0$.

Para os casos em que o sistema é linear, isto é, do tipo (6.2) temos alguns resultados importantes a considerar.

Teorema 7. As soluções de (6.2) são estáveis se, e somente se, a matriz $X(t)$ é limitada para $t \geq t_0$. E elas são assintoticamente estáveis se, e somente se, a matriz $X(t)$ satisfaz a condição $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$.

O fato de $X(t)$ não ser limitado para $t \geq t_0$ é uma condição necessária e suficiente para as soluções de (6.2) serem instáveis.

Para o caso em que o sistema (6.2) é periódico (caso (ii) da secção

6.2) temos alguns teoremas que nos permitem verificar a estabilidade das soluções. Antes disso, usando os fatos que $X(t+T) = X(t)X(T)$, e que $x(t) = X(t)x_0$, verificamos que para $t=nT$, a solução é

$$x(nT) = X(nT)x_0 = [X(T)]^n x_0$$

onde $X(T) = [X(T)]^n$.

Teorema 8. Todas soluções de um sistema periódico (6.2) são estáveis se, e somente se, os autovalores λ_i ($i=1, \dots, n$) da matriz monodrômica $X(T)$ satisfazem a inequação $|\lambda_i| \leq 1$ e aqueles λ_i cujos $|\lambda_i| = 1$, correspondem a divisores elementares simples; as soluções são assintoticamente estáveis se, e somente se, $|\lambda_i| < 1$.

Teorema 9. Seja λ_0 um autovalor de $X(T)$, com $|\lambda_0| > 1$. Então existe uma solução ilimitada do sistema dado.

O sistema abaixo

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax & t \neq t_i \\ \Delta x|_{t=t_i} = Bx & i=1,2,\dots \\ t_{i+1} - t_i = T \end{cases} \quad (6.4)$$

pode ser considerado como sistema periódico de período T .

Supondo que $x(t_0) = x_0$ temos que a solução, para $t_1 < t < t_{i+1}$, é dada por

$$x(t) = [e^{(t-t_1)A} \prod_{t_j < t} (I+B) e^{A t_j}] x_0.$$

Portanto o estudo de estabilidade do sistema periódico (6.4) será feita analisando os autovalores da matriz monodrômica $X(T) = (I+B)e^{AT}$.

7. Equações de Diferenças

Encerraremos este capítulo de conceitos preliminares apresentando em forma breve algumas noções relacionadas com equações de diferenças. Equações de diferenças aparecem em forma natural quando certos fenômenos físicos são melhor descritos por modelos discretos do que por modelos contínuos [10].

Um sistema linear discreto com coeficientes constantes, com variáveis de entrada e saída u e x respectivamente, pode ser descrito por uma equação de diferença linear de ordem n da seguinte forma:

$$x_k + a_1 x_{k-1} + a_2 x_{k-2} + \dots + a_n x_{k-n} = b_0 u_k + b_1 u_{k-1} + \dots + b_m u_{k-m},$$
$$k = 0, 1, 2, \dots \quad (7.1)$$

onde u_k e x_k são a entrada e a saída do sistema no instante $t=k\tau$, onde τ é o tamanho do intervalo de amostragem das variáveis citadas. Os coeficientes $a_1, a_2, \dots, b_0, b_1, b_2, \dots$; definem o comportamento dinâmico do fenômeno e são assumidos independentes de k . Isolando x_k do lado esquerdo da equação (7.1), considerando que condições iniciais são dadas e partindo de $k=1$, podemos obter x_k recursivamente em função de valores correntes de u_k e dos valores passados de entrada e saída u_{k-1}, u_{k-2}, \dots e x_{k-1}, x_{k-2}, \dots

Se o lado direito da equação (7.1) for identicamente nulo, então a equação de diferença é dita homogênea; caso contrário, não homogênea. Paralelamente à teoria de equações diferenciais lineares ordinárias com coeficientes constantes, pode ser desenvolvida a teoria de equações de diferenças lineares com coeficientes constantes. Não apresentaremos esta teoria por estar fora dos objetivos deste trabalho, porém sugerimos a leitura de [9,10,11].

Uma equação de diferença de primeira ordem simples pode ser obtida se aplicarmos o método de Euler [5] para encontrar soluções aproximadas

do P.V.I. (2.1), isto é, se introduzirmos uma partição do intervalo I: $t_0 < t_1 < \dots < t_n$, $t_k = t_0 + \tau k$, $k = 0, 1, 2, \dots, n$ e aproximarmos $\left. \frac{dx}{dt} \right|_{t=t_k}$ por $\frac{x_{k-1} - x_k}{\tau}$, onde $x_k \approx x(t_k)$; então obtemos a seguinte equação de diferença:

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= x_k + \tau f(t_k, x_k) \\ k &= 0, 1, 2, \dots \end{aligned} \quad (7.2)$$

de onde a resposta (saída) no tempo $k+1$ pode ser calculada recursivamente. Observemos que (no caso escalar) quando

$$f(t, x) = u(t) + \alpha ax(t) \quad , \quad a = \text{cte} \quad ;$$

a equação (19) toma a forma:

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= \tau u_k + b x_k \quad , \quad b = (1 + \alpha \tau) \\ k &= 0, 1, 2, \dots \end{aligned} \quad (7.3)$$

Se $u_k \tau = 1$ para todo k e $x_0 = 1$, então a relação recursiva (7.3) produz

$$x_{k+1} = 1 + b + b^2 + \dots + b^{k+1} = \begin{cases} \frac{1 - b^{k+1}}{1 - b} & , \quad b \neq 1 \\ k + 2 & , \quad b = 1 \end{cases}$$

$$k = 0, 1, 2, \dots$$

Uma análise parecida pode ser feita para o caso em que tratarmos do P.V.I. vetorial.

Além das referências bibliográficas citadas durante o capítulo sugerimos a leitura de Edelstein-Keshet [7] a aqueles que se interessam pelos modelos matemáticos descritos tanto pelas equações diferenciais como por equações de diferenças.

CAPÍTULO II

MODELOS MATEMÁTICOS PARA O CRESCIMENTO TUMORAL

Introdução

As células normais de todo organismo coexistem em estado de harmonia histológica (crescimento) e funcional, cada uma com suas características morfológicas e funcionais determinadas pelos seus códigos genéticos; e todas têm uma atividade biológica, isto é, todas são úteis para a manutenção da vida normal do organismo [16,22].

As substâncias intracitoplasmáticas controlam o contacto entre uma célula e outra, evitando o crescimento desproporcional de células da mesma função, mantendo a população celular num certo "estado de equilíbrio". Em outras palavras, podemos dizer que embora exista a renovação contínua das células potencialmente capazes (stem cells), essa renovação apresenta um limite de reprodução.

Quando ocorre uma renovação parcial de um tecido ou órgão a velocidade dessa renovação é bem maior, até atingir a massa celular anterior, isto é, as células normais do organismo inibem a sua reprodução quando atinge uma certa "densidade celular", constituindo o fenômeno de "inibição da divisão por contacto" [16,22].

As células neoplásicas, oriundas das alterações nos códigos genéticos de algumas células normais, têm a capacidade de propagação em condições impeditivas ao crescimento de uma célula normal [22]. Isto se deve ao fato, entre outros, da perda de "inibição por contacto" das

células neoplásicas que não apresentam nenhuma atividade biológica útil ao organismo do hospedeiro. Na verdade a limitação do crescimento obedece a orientação genética específica.

Apresentaremos a seguir, algumas diferenças entre as células normais e as neoplásicas *.

CÉLULAS NORMAIS

1. A divisão celular depende da qualidade da solicitação celular.
2. A divisão depende da interrelação com as outras células.
3. A divisão celular depende da qualidade de especificidade de cada célula.
4. O trabalho celular dirige-se ao sentido da manutenção da vida.

CÉLULAS NEOPLÁSICAS

1. A divisão celular independe da qualidade da solicitação celular (divisão celular).
2. A divisão celular independe da interrelação com as outras células (perda de "inibição por contacto").
3. Não há qualidade ou especificidade funcional para cada célula.
4. Não há orientação do trabalho celular (sentido antibiológico).

As informações acima nos levam a pensar que o crescimento tumoral segue uma curva exponencial. Apesar desta idéia ser verdadeira para o período inicial do desenvolvimento tumoral, podemos verificar que a partir de uma certa massa tumoral o comportamento é bem diferente, pois com o crescimento da massa, as partes centrais e as periféricas do tumor

estão em diferentes condições biológicas e, praticamente, só as células localizadas na região periférica mantêm a atividade proliferativa [22].

Qualquer que seja a população celular, normal ou neoplásica, podemos encontrar diferentes subpopulações celulares que são classificadas em [16]:

- i) células em ciclo proliferativo;
- ii) células em ciclo não proliferativo;
- iii) células em diferenciação e proliferação que apresentam funções energéticas específicas de diferenciação e também, a capacidade de proliferação;
- iv) células em repouso funcional ou "dormentes" que guardam toda sua potencialidade e que, sob circunstâncias variadas, podem passar para a fase proliferativa;
- v) conforme o tecido considerado, células em vias de necrose ou em necrose celular.

Apresentaremos a seguir alguns modelos matemáticos para o crescimento tumoral.

1. Dinâmica do Crescimento das Células de Vida Espontânea

Este modelo, construído por Braun [5], supõe a existência de células divisoras de vida espontânea num organismo. Estas células crescem sem nenhuma limitação, a uma taxa proporcional ao seu volume no momento, isto é, se $V(t)$ denota o volume destas células no instante t , então

$$\frac{dV}{dt} = \lambda V \quad (1.1)$$

onde $\lambda > 0$ é chamado de taxa de crescimento das células de vida espontânea.

Seja V_0 o volume no instante inicial t_0 . Então a solução de (1.1) é

$$V(t) = V_0 e^{\lambda(t-t_0)}. \quad (1.2)$$

Assim concluímos que as células com esse tipo de comportamento crescem exponencialmente com tempo e o tempo de duplicação é $\frac{\ln 2}{\lambda}$.

2. Dinâmica do Crescimento Tumoral

A idéia de crescimento exponencial no caso de tumores sólidos, embora muito utilizada, é falsa, pois está biologicamente bem demonstrado [3,16,22] que quanto mais o tumor se torna volumoso, o tempo de duplicação do volume tumoral cresce continuamente. Segundo Braun [5], existem duas hipóteses para explicar esse fenômeno:

i) diminuição da taxa de produção, sem a mudança na proporção das células reprodutoras, isto é, com o passar do tempo as células reprodutoras amadurecem ou envelhecem, diminuindo a sua velocidade de proliferação.

ii) a taxa de produção das células divisoras se mantém constante, e o retardamento do crescimento tumoral é devido à perda de células reprodutoras do tumor. Uma possível explicação para isto é a formação da região necrótica no centro do tumor. Este coro necrótico aparece num tamanho crítico para determinados tipos de tumores, ele se desenvolve porque o transporte de sangue, e portanto de oxigênio e nutrientes, é limitado à superfície do tumor e à uma curta distância da superfície. Quanto mais rapidamente o tumor cresce, maior é o seu coro necrótico.

A primeira hipótese pode ser representada pelo seguinte sistema de equações

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = \gamma V \\ \frac{d\gamma}{dt} = -\alpha\gamma \end{cases}$$

onde V é o volume do tumor sólido, γ é a taxa de crescimento específico dependendo de tempo e $\alpha > 0$ é a constante de retardamento [5].

Tomando $\gamma(0) = \lambda$, onde $\lambda > 0$ é constante, o sistema acima pode ser reduzido à uma única equação

$$\frac{dV}{dt} = (\lambda e^{-\alpha t})V \quad (2.1)$$

Por outro lado, a segunda hipótese pode ser representada pela seguinte equação diferencial:

$$\frac{dV}{dt} = \lambda(e^{-\alpha t}V) \quad (2.2)$$

com λ e α constantes, onde a primeira representa a taxa de crescimento e, a segunda, a taxa de diminuição das células reprodutivas.

Eliminando-se os parênteses das equações (2.1) e (2.2) podemos reescrevê-la numa única equação:

$$\frac{dV}{dt} = \lambda e^{-\alpha t}V, \quad (2.3)$$

que apresenta a seguinte solução:

$$V(t) = V_0 \exp\left[\frac{\lambda}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t})\right], \quad (2.4)$$

onde V_0 é o volume inicial do tumor. A função acima é conhecido como **função de Gompertz**.

Uma das características da função de Gompertz é o seu crescimento

"quase" exponencial para valores de t próximos de zero e a sua aproximação assintótica para $V_0 e^{\lambda/\alpha}$ para valores de t suficientemente grandes. Para o caso de tumores sólidos, o valor $V_0 e^{\lambda/\alpha}$ é chamado de volume limite.

3. Modelo Presa-Predador-Protetor para Câncer [24]

Já sabemos que célula neoplásica (cancerosa) se origina de uma mudança no código genético de alguma célula normal do organismo. Estas células neoplásicas são reconhecidas por células especiais, os linfócitos, que têm a função de destruí-las e "proteger" as células normais.

3.1. O Modelo

O modelo de presa-predador-protetor para câncer foi construído por Stein [24] em 1981. A seguir reproduziremos o modelo.

Consideremos as células normais como presas, as cancerosas como predadores e os linfócitos como protetores, respectivamente denotados por S , W e D . Stein escolhe estas letras pela analogia com o estória de ovelha-lobo-cachorro (presa-predador-protetor) que em inglês são sheep, wolf e dog, respectivamente.

Tanto a população das células normais, como a das cancerosas e protetoras, variam com o tempo, portanto S , W e D são funções do tempo t . O método consiste de três equações que representam as taxas de crescimento das células normais, das células cancerosas e das células protetoras. Não discutiremos a formulação das equações, pois são obtidas da combinação do modelo presa-predador e do modelo de competição de espécie, os quais podem ser vistos com detalhe em [1,21]. As três equações são:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = aS - bS^2 - cSW \\ \frac{dW}{dt} = \alpha W + \beta SW - \gamma WD \\ \frac{dD}{dt} = xD - yD^2 \end{cases} \quad (3.1)$$

onde $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma, x, y$ são todos constantes positivos.

Pelo fato do sistema acima não ser linear, não podemos apresentar uma expressão analítica para as soluções, porém podemos analisar o comportamento das soluções nos pontos críticos do sistema.

3.2. Pontos de Equilíbrio do Sistema

Os pontos de equilíbrio do sistema (3.1), isto é, o conjunto de pontos onde $\frac{dS}{dt} = \frac{dW}{dt} = \frac{dD}{dt} = 0$, são:

$$\begin{aligned} P_1 &= (0, 0, 0) , \\ P_2 &= (0, 0, x/y) , \\ P_3 &= (a/b, 0, 0) , \\ P_4 &= (a/b, 0, x/y) , \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$P_5 = \left(\frac{\gamma x - \alpha y}{\beta y}, \frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{\beta y c}, \frac{x}{y} \right) \text{ e}$$

$$P_6 = \left(-\frac{\alpha}{\beta}, \frac{b\alpha + a\beta}{\beta c}, 0 \right) .$$

Como S, W e D representam populações, não há nenhum sentido em falarmos em S, W e D negativos, pois não existe população negativa. Como todos os parâmetros envolvidos no sistema (3.1) são positivos, temos que o ponto P_6 está fora do nosso campo de estudo, portanto faremos o estudo de estabilidade para todos os pontos de equilíbrio, menos para P_6 .

3.3. Estudo de Estabilidade do Sistema

O sistema (3.1) não é linear, mas é quase linear uma vez que as funções (ver teoria de estabilidade para sistema não linear)

$$\frac{F_1(S, W, D)}{r} = \frac{-bS^2 - cSW}{(S^2 + W^2 + D^2)^{1/2}}$$

$$\frac{F_2(S, W, D)}{r} = \frac{\beta SW - \gamma WD}{(S^2 + W^2 + D^2)^{1/2}}$$

$$\frac{F_3(S, W, D)}{r} = \frac{-\gamma D^2}{(S^2 + W^2 + D^2)^{1/2}}$$

tendem a zero quando $(S^2 + W^2 + D^2)^{1/2} \rightarrow 0$ [1].

Estudaremos separadamente os pontos:

i) ponto $P_1 = (0, 0, 0)$

Analisaremos o ponto $P_1 = (0, 0, 0)$ a fim de verificarmos se as populações vão à extinção. O sistema linear associado é

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = aS \\ \frac{dW}{dt} = \alpha W \\ \frac{dD}{dt} = xD \end{cases}, \quad (3.3)$$

cujos seus autovalores são $\lambda_1 = a$, $\lambda_2 = \alpha$ e $\lambda_3 = x$, que são todos positivos.

Logo, pela teoria de estabilidade, temos que $P_1 = (0, 0, 0)$ é nóculo instável. Assim podemos afirmar que as populações não vão a extinção simultaneamente.

ii) ponto $P_2=(0,0,x/y)$

Para analisarmos a estabilidade do ponto P_2 , faremos as mudanças de variáveis $S=u$, $W=v$, $D=x/y+r$ e substituindo em (3.1) temos um outro sistema

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = au - bu^2 - cuv \\ \frac{dv}{dt} = \left(\alpha - \frac{\gamma x}{y}\right)v + \beta uv - \gamma vr \\ \frac{dr}{dt} = -xr - yr^2 \end{cases} \quad (3.4)$$

que, como o sistema (3.1), é quase linear. Analisaremos o ponto de equilíbrio $(0,0)$ deste sistema, que corresponde ao ponto $P_2=(0,0,x/y)$ do sistema (3.1).

O sistema linear associado a (3.4) é

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = au \\ \frac{dv}{dt} = \left(\alpha - \frac{\gamma x}{y}\right)v \\ \frac{dr}{dt} = -xr \end{cases}$$

Os autovalores do sistema acima são $\lambda_1=a$, $\lambda_2=\alpha - \frac{\gamma x}{y}$, $\lambda_3=-x$. Como pelo menos um dos autovalores (neste caso λ_1) é positivo, o ponto P_2 é instável.

iii) ponto $P_3=(a/b,0,0)$

Seguindo o que foi feito no caso anterior temos que os autovalores são $\lambda_1 = -a < 0$, $\lambda_2 = \alpha + \frac{\alpha\beta}{b} > 0$ e $\lambda_3 = x > 0$. Logo o ponto P_3 é instável.

iv) ponto $P_4=(a/b,0,x/y)$

Este ponto representa o caso em que o indivíduo é sadio.

Com uma análise análoga aos pontos P_2 e P_3 , temos que os autovalores neste caso são $\lambda_1 = -a$, $\lambda_2 = \alpha + \frac{a\beta}{b} - \frac{\gamma x}{y}$ e $\lambda_3 = -x$.

Se $\lambda_2 = \alpha + \frac{a\beta}{b} - \frac{\gamma x}{y} < 0$, isto é $a\beta y - b\gamma x + b\alpha y < 0$, o ponto P_4 é estável, caso contrário, instável.

$$v) \text{ ponto } P_5 = \left(\frac{\gamma x - \alpha y}{\beta y}, \frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{\beta y c}, \frac{x}{y} \right)$$

Para que o ponto P_5 esteja no nosso campo de estudo, isto é, para que tenha todas as coordenadas positivas, são necessário que

$$\gamma x - \alpha y > 0 \quad \text{e} \quad a\beta y - b\gamma x + b\alpha y > 0. \quad (3.5)$$

Para analisarmos o ponto P_5 faremos a mudança de variáveis

$S = \frac{\gamma x - \alpha y}{\beta y} + u$, $W = \frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{\beta y c} + v$, $D = \frac{x}{y} + r$ e substituindo no sistema (3.1) temos

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \left(\frac{b\alpha y - b\gamma x}{\beta y} \right) u + \left(\frac{c\alpha y - c\gamma x}{\beta y} \right) v + bu^2 - cuv \\ \frac{dv}{dt} = \left(\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{yc} \right) u - \left(\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{\beta y c} \right) \gamma r + \beta uv - \gamma vr, \\ \frac{dr}{dt} = -xr - yr^2 \end{cases} \quad (3.6)$$

que também é quase linear. Vamos analisar o ponto de equilíbrio (0,0) deste sistema, que corresponde ao ponto P_5 do sistema (3.1).

O sistema linear correspondente a (3.6) é

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \left(\frac{b\alpha y - b\gamma x}{\beta y} \right) u + \left(\frac{c\alpha y - c\gamma x}{\beta y} \right) v \\ \frac{dv}{dt} = \left(\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{yc} \right) u - \left(\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{\beta y c} \right) \gamma r \\ \frac{dr}{dt} = -xr \end{cases}$$

E o polinômio característico do sistema acima é

$$p(\lambda) = (x+\lambda) \left[\lambda \left(\frac{b\alpha y - b\gamma x}{\beta y} - \lambda \right) + \left(\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{y} \right) \left(\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y} \right) \right]$$

e as raízes deste polinômio são obtidas das seguintes equações:

$$\lambda + x = 0 \quad (3.7)$$

e

$$-\lambda^2 + \frac{b(\alpha y - \gamma x)\lambda}{\beta y} + \left(\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{y} \right) \left(\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y} \right) = 0 \quad (3.8)$$

Da equação (3.7) temos facilmente que $\lambda = -x < 0$.

Agora, a fim de simplificarmos a equação (3.8), tomaremos

$$A = \frac{\gamma x - \alpha y}{\beta y} > 0 \quad e \quad B = \frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{y} > 0$$

Assim o polinômio (3.8) pode ser reescrito da seguinte maneira:

$$\lambda^2 + Ab\lambda + AB = 0 \quad ,$$

portanto

$$\lambda_{1,2} = \frac{-Ab \pm \sqrt{\Delta}}{2}$$

onde $\Delta = (Ab)^2 - 4AB$.

Assim, temos as seguintes conclusões sobre a estabilidade do sistema em torno do ponto P_5 :

-se $(Ab)^2 > 4AB \Rightarrow \Delta > 0 \Rightarrow \lambda_{1,2}$ reais e distintas. Por outro lado, temos que $(Ab)^2 > (Ab)^2 - 4AB = \Delta > 0$, o que implica que $Ab > \pm \sqrt{\Delta} \Rightarrow -\frac{Ab \pm \sqrt{\Delta}}{2} < 0$.

Portanto $\lambda_{1,2} < 0$. Logo, o ponto P_5 é estável.

-se $(Ab)^2 = 4AB \Rightarrow \Delta = 0 \Rightarrow \lambda_{1,2}$ reais e iguais. Assim $\lambda_{1,2} = -\frac{Ab}{2} < 0$, o que implica que o ponto P_5 é estável.

-se $(Ab)^2 < 4AB \Rightarrow \Delta < 0 \Rightarrow \lambda_{1,2}$ complexas conjugadas. Logo, $\lambda_{1,2}$ são da forma $p+qi$, onde p, q são reais. Neste caso $p = -\frac{Ab}{2}$ e $qi = \frac{\sqrt{\Delta}}{2}$. Mas para o estudo da estabilidade só nos interessa o sinal da parte real, que neste caso é negativo. Portanto, o ponto é estável.

Com esta análise dos autovalores, temos que desde que esteja satisfeita a condição (3.5), o ponto P_5 é um ponto de equilíbrio estável.

Concluimos, assim, a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio. É interessante notar que se P_4 é estável, o ponto P_5 não pertence ao nosso campo de estudo e, por outro lado, se P_5 pertence ao campo de estudo, o P_4 é instável.

3.4. O Ponto Estável para o Problema do Câncer

É suposto que o sistema (3.1) se dirija para um estado de equilíbrio, que representa a condição normal do organismo. Segundo Stein, "os números absolutos de células normais, protetoras e cancerosas não são muito importantes e sim a proporção de células um ao outro". Neste contexto, foram escolhidos, arbitrariamente, existir 1000 células normais para 10^{-3} células cancerosas e 5 células protetoras no estado de equilíbrio. Em outras palavras, no estado de equilíbrio existem 10^6 células normais para cada célula cancerosa. Stein assume também que as condições iniciais ($t=0$ representa o instante do nascimento) são $S(0)=100$, $W(0)=2 \times 10^{-4}$ e $D(0)=1$.

Pelas informações acima temos que o ponto $P_e=(10^3, 10^{-3}, 5)$ é o ponto de equilíbrio para o problema de presa-predador-protetor para câncer.

Comparando com os pontos críticos obtidos em (3.2), verificamos que esse ponto será unicamente representado pelo P_5 .

Igualando P_5 e P_e temos as seguintes equações

$$\frac{\gamma x - \alpha y}{\beta y} = 10^3 \quad (3.9a)$$

$$\frac{a\beta y - b\gamma x + b\alpha y}{\beta y c} = 10^{-3} \quad (3.9b)$$

$$\frac{x}{y} = 5 \quad (3.9c)$$

De (3.9c) temos $x = 5y$, que substituindo em (3.9a), temos $\alpha = 5\gamma - 10^3\beta$. Agora, substituindo estes dois resultados em (3.9b) obtemos $a = 10^3b + 10^{-3}c$. Tomando $\alpha = \gamma$ e $c = 10^3b$, temos que os valores dos parâmetros para que o sistema (3.1) seja estável no ponto $P_e = P_5$ são:

$a = 1001$	$\alpha = 1$	$x = 5$
$b = 1$	$\beta = 4 \times 10^{-3}$	$y = 1$
$c = 1000$	$\gamma = 1$	

Considerando que todo organismo possui alguma quantidade de células neoplásicas, pois nenhuma célula normal está imune a sofrer mutação genética, este modelo representa a condição normal de um organismo, onde o crescimento das células neoplásicas é controlado pelas células protetoras. Nesse caso normal, a presença de células cancerosas não prejudica o funcionamento do organismo.

4. Modelo Competição-Protetor para Câncer

(Sugerido em [1], pág. 394, exercício 7)

O modelo de presa-predador-protetor, apesar de ser um bom exemplo de modelagem matemática, não representa a realidade das três subpopulações (normais, cancerosa, protetora). No modelo, Stein [24]

assume que as células cancerosas se alimentam das células normais, caracterizando a presa e o predador, mas isto não acontece na realidade.

Para tentar uma aproximação do caso real, podemos considerar que as células normais e as cancerosas estão em competição pelo espaço físico e, principalmente, pelos nutrientes.

4.1. O Modelo

Com a consideração acima, a única mudança que ocorre no sistema (3.1) é o sinal no termo que representa a interação entre S e W, na segunda equação do sistema. Assim, o novo sistema é:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = aS - bS^2 - cSW \\ \frac{dW}{dt} = \alpha W - \beta SW - \gamma WD \\ \frac{dD}{dt} = xD - yD^2 \end{cases} \quad (4.1)$$

Como no modelo anterior, todos os parâmetros envolvidos são positivos.

Analogamente ao caso anterior, faremos o estudo de estabilidade dos pontos críticos do sistema (4.1), a fim de conhecermos o comportamento das soluções nesses pontos.

4.2. Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio

Os pontos críticos do sistema acima são:

$$\begin{aligned} P_1 &= (0, 0, 0) \\ P_2 &= (0, 0, x/y) \\ P_3 &= (a/b, 0, 0) \\ P_4 &= (a/b, 0, x/y) \end{aligned}$$

$$P_5 = \left(\frac{\alpha}{\beta}, \frac{a\beta - b\alpha}{\beta c}, 0 \right)$$

$$P_6 = \left(\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y}, \frac{a\beta y - b\alpha y + b\gamma x}{\beta y c}, \frac{x}{y} \right)$$

Lembremos que como o nosso problema se trata de populações (células normais, cancerosas e protetoras), só terão sentido os pontos que apresentarem todas as coordenadas não negativas. Analisando os pontos de equilíbrio de maneira análoga ao estudo de estabilidade feito na secção 3.3 temos:

i) ponto $P_1 = (0, 0, 0)$

Os autovalores do sistema linearizado em torno de P_1 são: $\lambda_1 = a > 0$, $\lambda_2 = \alpha > 0$ e $\lambda_3 = x > 0$, os quais implicam que P_1 é um ponto de equilíbrio instável.

A análise deste ponto indica que as populações das células normais, cancerosas e protetoras não vão à extinção simultaneamente.

ii) ponto $P_2 = (0, 0, x/y)$

Os autovalores do sistema linearizado em torno de P_2 são: $\lambda_1 = a > 0$, $\lambda_2 = \frac{\alpha - \gamma x}{y}$ e $\lambda_3 = -x < 0$. Temos, portanto, que P_2 é um ponto de equilíbrio instável, o que era esperado, pois sabemos que o organismo não tende a ser formado somente pelas células protetoras.

iii) ponto $P_3 = (a/b, 0, 0)$

Os autovalores, neste caso, são: $\lambda_1 = -a < 0$, $\lambda_2 = \frac{\alpha - a\beta}{b}$ e $\lambda_3 = x > 0$. Assim, P_3 também é um ponto de equilíbrio estável. Analogamente ao ponto P_2 , podemos dizer que o organismo não será constituído somente pelas células normais.

iv) ponto $P_4 = (a/b, 0, x/y)$

Neste caso, os autovalores do sistema linearizado em torno de P_4 são: $\lambda_1 = -a$, $\lambda_2 = \alpha - \frac{a}{b}\beta - \frac{\gamma}{y}x$ e $\lambda_3 = -x < 0$. Temos então que, se $\alpha - \frac{a}{b}\beta - \frac{\gamma}{y}x < 0$, o ponto P_4 é de equilíbrio estável. Isto significa que a população das células cancerosas vai à extinção, enquanto que a população das células normais e das protetoras tendem a um estado de equilíbrio. Este ponto representa a situação do indivíduo sadio.

v) ponto $P_5 = \left(\frac{\alpha}{\beta}, \frac{a\beta - b\alpha}{\beta c}, 0\right)$

É interessante lembrarmos que este ponto somente tem sentido físico quando $a\beta - b\alpha \geq 0$. Os autovalores do sistema linearizado neste ponto são: $\lambda_1 = x > 0$, $\lambda_{2,3} = \frac{1}{2} \left(-\frac{b\alpha}{\beta} \pm \sqrt{\Delta} \right)$ onde $\Delta = (b\alpha/\beta)^2 - 4\alpha((b\alpha - a\beta)/\beta)$. Observemos que temos pelo menos um dos autovalores positivos o que implica que o ponto P_5 é instável.

vi) ponto $P_6 = \left(\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y}, \frac{a\beta y - b\alpha y + b\gamma x}{\beta y c}, \frac{x}{y} \right)$

Estudaremos a estabilidade deste ponto considerando $\alpha y - \gamma x \geq 0$ e $a\beta y - b\alpha y + b\gamma x \geq 0$. Os autovalores neste caso são: $\lambda_1 = -x$ e $\lambda_{2,3} = \frac{1}{2} \left(-\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y} \pm \sqrt{\Delta} \right)$, neste caso Δ é dado pela seguinte fórmula:

$$\Delta = \left(\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y} b \right)^2 + 4 \left(\frac{a\beta y - b\alpha y + b\gamma x}{y} \right) \left(\frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y} \right)$$

Notemos que Δ é sempre não negativo e ainda que $\sqrt{\Delta} > \frac{\alpha y - \gamma x}{\beta y} b$. Isto significa que uma das raízes é positiva, o que implica que P_6 é ponto de equilíbrio instável.

A fim de verificarmos o comportamento destas três populações de células, faremos algumas simulações numéricas. Os parâmetros tomados

pelo Stein (secção anterior) apresentam problemas de estabilidade no programa computacional elaborado, onde é utilizada a subrotina LSODE* . Tomemos, então, o seguinte conjunto de parâmetros:

$$\begin{array}{lll}
 a = 101 & \alpha = 2 & x = 1 \\
 b = 0.1 & \beta = 10^{-3} & y = 0.2 \\
 c = 100 & \gamma = 0.2 &
 \end{array} \quad (4.2)$$

Como no modelo de Stein, assumiremos $S(0) = 100$, $W(0) = 2 \times 10^{-4}$ e $D(0) = 1$. Baseado no modelo de Stein, consideremos que, num caso normal, um indivíduo contém pouco mais que 10^6 células normais para cada célula cancerosa, isto é, $S/W \cong 10^6$, e que a morte pela doença é provocada quando essa relação se torna menor que 10^4 ($S/W < 10^4$).

Substituindo os valores dos parâmetros assumidos em (4.2) nos pontos críticos temos:

$$\begin{array}{ll}
 P_1 = (0, 0, 0) & P_2 = (0, 0, 5) \\
 P_3 = (1010, 0, 0) & P_4 = (1010, 0, 5) \\
 P_5 = (2 \times 10^3, -9.9 \times 10^{-1}, 0) & P_6 = (10^3, 10^{-2}, 5)
 \end{array}$$

O ponto P_5 acima está fora do nosso campo de estudo, pois possui uma das coordenadas negativa.

Pelo conjunto de parâmetros tomados e pela análise dos pontos críticos temos que $P_4 = (1010, 0, 5)$ é um ponto estável, uma vez que $a\beta y - b\alpha y + b\alpha x > 0$. Porém através da simulação numérica (Figs. 1) podemos observar que, embora o número de células cancerosas se aproxime assintoticamente de zero, isto só acontece para $t \gg 100$ (em anos), que na prática não pode ser considerado. Isto é, apesar do ponto P_4 ser um

* HINDMARSH A. C., Livermore Solver for Ordinary Differential Equations (LSODE), Lawrence Livermore Laboratory, Livermore.

ponto crítico (matematicamente) estável, não tem o mesmo sentido no caso real, pois dificilmente o indivíduo vive mais que 100 anos.

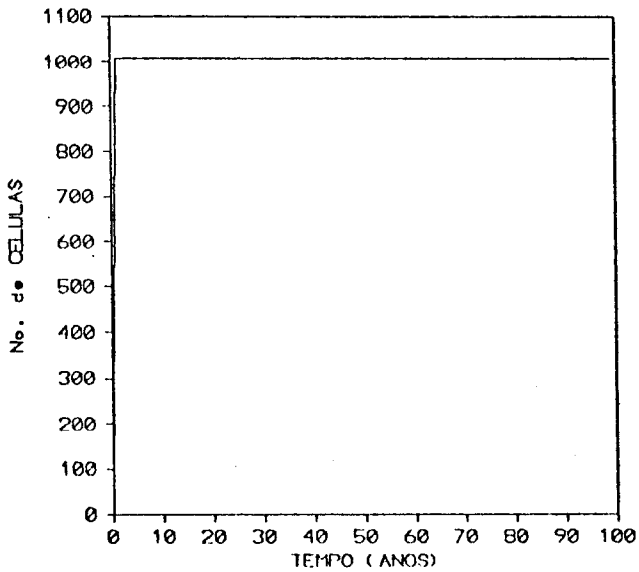


Fig.1.1. Células normais

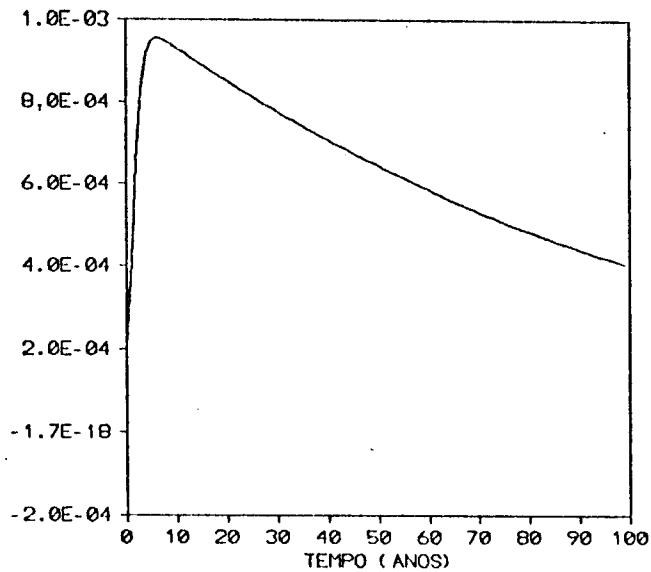


Fig.1.2. Células cancerosas

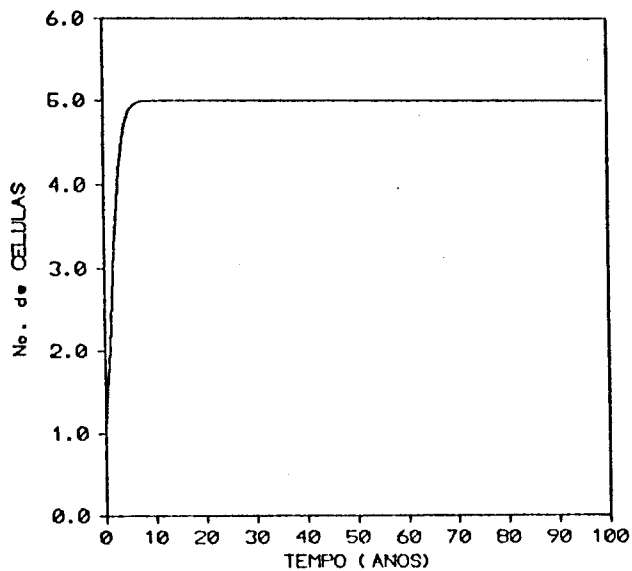


Fig.1.3. Células protetoras.

Fig.1. Caso normal.

Observemos, ainda dos gráficos anteriores, que após atingir o tamanho máximo (número de células) nos primeiros anos de vida, as células normais e as protetoras mantêm-se em estado de equilíbrio no decorrer dos anos, por outro lado, a população de células cancerosas atinge o seu valor máximo e logo após inicia-se o decrescimento. Pelos cálculos numéricos temos que a relação S/W no pico da células cancerosas é de 1.053×10^6 , faixa em que é considerado normal num indivíduo.

A análise que acabamos de fazer representa o caso normal, isto é, caso em que as células neoplásicas, aqui chamadas de cancerosas, não provocam o aparecimento do tumor.

4.3. O Aparecimento do Tumor

Sabemos que nem sempre o organismo consegue manter a relação $S/W \approx 10^6$, levando assim ao aparecimento do tumor. Esse aparecimento, segundo Stein [24], é devido ao considerável aumento no número das células cancerosas.

Para modelarmos o surgimento do tumor, consideraremos que esse aumento é causado pela diminuição do número de células protetoras a partir de um certo período de vida do indivíduo. Vários fatores podem causar essa variação, como por exemplo, genético, ambiental, congênita etc.

Suponhamos que o deterioramento das células protetoras se inicia aos 20 anos de um certo indivíduo e que o seu decrescimento é linear de maneira que, aproximadamente aos 80 anos, o indivíduo tenha o número de células protetoras quase zero. O sistema de equações para este caso será:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = aS - bS^2 - cSW \\ \frac{dW}{dt} = \alpha W - \beta SW - \gamma WD \\ \frac{dD}{dt} = \begin{cases} xD - yD^2 & \text{se } 0 \leq t \leq 20 \\ -p & \text{se } t > 20 \end{cases} \end{cases}$$

Os parâmetros a , b , c , α , β , γ , x e y são dados em (4.2) e $p = 0.083$

Podemos observar que a diminuição da presença das células protetoras causa o aumento da população das células cancerosas que, por sua vez, provoca a queda do número de células normais. A figura 2 ilustra a evolução no tempo de cada uma destas subpopulações. Após $t=20$ a relação S/W começa a decair e atinge o valor 0.8×10^4 em $t=44$ onde provavelmente ocorre a morte do indivíduo.

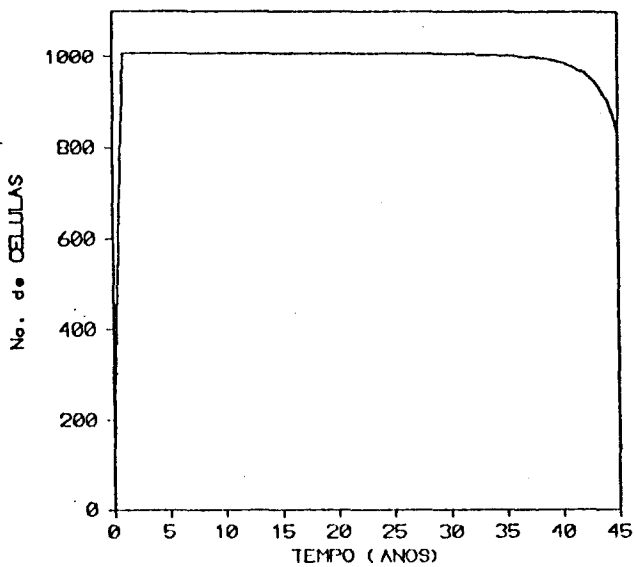


Fig.2.1. Células normais

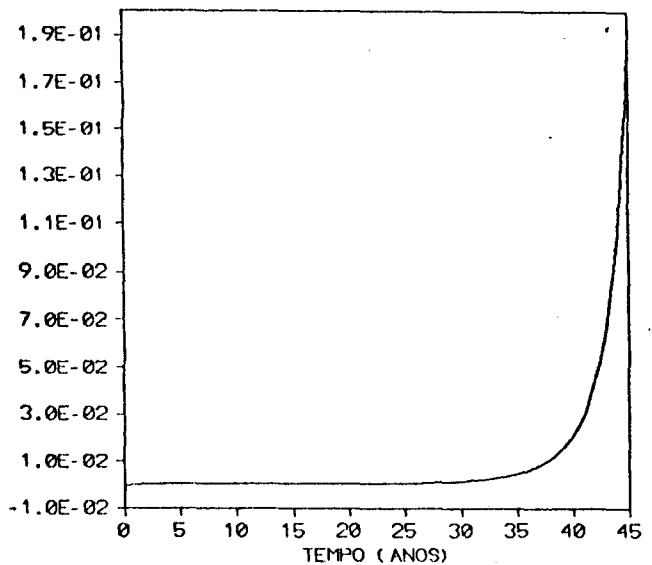


Fig.2.2. Células cancerosas

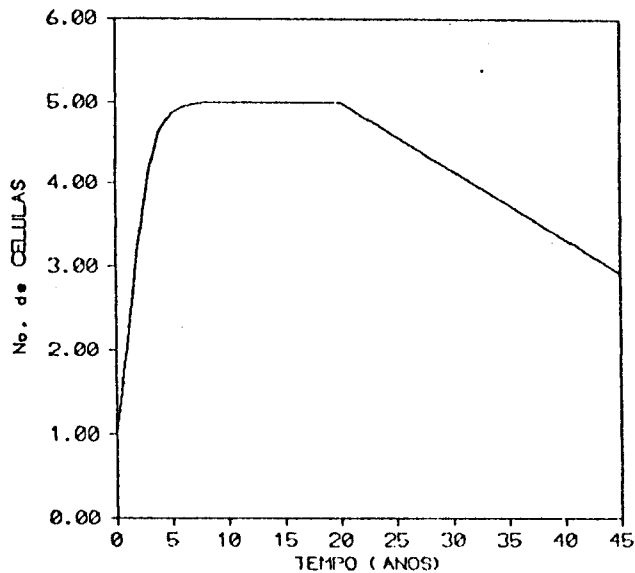


Fig.2.3. Células protetoras

Fig.2. Deterioração das células protetoras em $t=20$.

Em outras simulações feitas onde assumimos que $D(t)$ se anula em $t \cong 60$ e 100 verificamos que a morte do indivíduo ocorre respectivamente aos 40 e 48 anos.

Com estes estudos podemos dizer que o crescimento das células cancerosas é controlada desde que se mantenha o nível de células protetoras e que o aparecimento do tumor é causado pela deficiência destas últimas, causando a morte se o crescimento das células cancerosas não for interrompida por algum tratamento antineoplásico. Uma outra observação importante a ser feita, com a análise deste modelo, é que a idade do indivíduo é um dos fatores fundamentais para o surgimento do tumor. Portanto a idade do paciente é uma variável importante para que seja levada em consideração nos modelos de crescimento tumoral e o uso de uma terapia antineoplásica.

CAPÍTULO III

ESTUDO DA RESISTÊNCIA CELULAR AO USO DE QUIMIOTERÁPICOS

O uso de drogas antitumorais, ou seja, a quimioterapia antineoplásica, representa juntamente com a cirurgia e a radioterapia, as principais técnicas da medicina moderna para o combate à doença neoplásica [22].

1. Histórico da Quimioterapia

Segundo Ramos Jr. [16], a história da quimioterapia antineoplásica, desde os seus primeiros ensaios até os dias de hoje, pode ser dividida em três fases: fase de ensaio, fase empírica e fase científica.

Em 1865, Lissauer fazia os primeiros ensaios de tratamento de leucemias crônicas e outros tumores com a aplicação de arsenito de potássio. Em 1893, Coley provocava erisipela no tratamento de pacientes com tumores malignos [16,22].

O período de 1940 a 1964, a fase chamada de empírica [16], é representada pelas experiências monoquimioterápicas com diversas drogas em diversas neoplasias. Esta fase foi marcada por graves problemas de intoxicação nos pacientes, muitas vezes levando à morte.

Os conhecimentos do ciclo celular, descoberto em 1953 por Howard e Pelc, propiciaram os estudos de drogas "fase-específicas" e "não

fase-específicas". Com esses estudos, observaram "que a associação de drogas oferecia a oportunidade de regeneração das células normais também agredidas pelas drogas quimioterápicas" [16,22]. À essa nova fase histórica da quimioterapia - a Poliquimioterapia - introduzida em 1964 por Howard Skipper, é denominada "fase científica".

Ainda hoje, essas associações de drogas se encontram em estudos nas diferentes neoplasias.

Mais detalhes do desenvolvimento histórico da quimioterapia podem ser vistos em [6,16], bem como os detalhes sobre a intensidade de doses, formas e princípios da quimioterapia antineoplásica podem ser encontradas em [16,22].

2. Fenômeno da Resistência Celular e da Destruição Celular

Além do problema de toxicidade nos tratamentos quimioterápicos, foi constatado o problema de resistência celular às drogas antineoplásicas.

As primeiras observações sobre a resistência foram feitas por Luria e Delbruck em 1943, que constataram que "as bactérias apresentavam resistência a bactericidas devido à proliferação de clones bacterianos mutantes, fenotipicamente resistentes aos medicamentos" [22]. Isto é, segundo estes pesquisadores, as bactérias têm capacidade intrínseca de adquirir resistência devido a mutação espontânea [25].

Pode-se dizer que um semelhante mecanismo de **resistência fenotípica** ocorre com as células neoplásicas. As mutações espontâneas podem ocorrer em DNA de qualquer tipo de célula tumoral, sendo que a frequência de mutações é muito grande pois essas são de natureza geneticamente instáveis.

Existem dois tipos de resistência: a intrínseca e a extrínseca. A

resistência intrínseca, também chamada de primária por alguns autores [2,22], se manifesta espontaneamente sem um precedente contacto com o medicamento. A resistência extrínseca ou secundária "representa um mecanismo específico de adaptação das células tumorais tratadas com farmacos anti-blásticos" [25].

A resistência celular é, sem dúvida, um dos maiores obstáculos para a monoquimioterapia, mas o problema pode ser superado com o emprego de uma associação de dois ou mais quimioterápicos [25], desde que administradas de maneira adequada; isto, porém, requer uma avaliação criteriosa das doses a serem utilizadas, vias de administração, efeitos colaterais de alto risco, ajustes de doses em casos de disfunções de órgãos e interações com outras drogas etc [22].

Mesmo com todos os cuidados, a poliquimioterapia pode não ter sucesso, pois num tumor podem existir "subpopulações de resistentes a dois ou mais farmacos, independentes umas das outras" [22,25].

As pesquisas oncológicas revelaram que uma determinada dose de farmaco não destrói um número fixo de células tumorais e sim uma proporção constante delas. Isto significa que um farmaco que reduz um tumor de 10^{10} para 10^7 células também reduz de 10^8 para 10^5 , o que equivale a uma redução de 99,9%. Na literatura médica é usado o conceito de "log-kill" para classificar as drogas antineoplásicas quanto à sua capacidade de destruição celular. Um farmaco de "log-kill" n reduz um tumor de tamanho N para $N/10^n$; por exemplo, o farmaco que apresenta uma redução de 99,9% corresponde ao "log-kill" 3. Um farmaco que destrói 90% da população tumoral é de "log-kill" 1, e a que destrói 99,999% é de "log-kill" 5.

Já foi observado que a destruição celular devido ao emprego de drogas antineoplásicas corresponde somente a células tumorais sensíveis à droga, isto é, uma certa dosagem destrói uma fração constante de

células tumorais sensíveis e não um número fixo de células tumorais sensíveis. No nosso trabalho utilizaremos muito esse conceito que foi denominado **Lei de Skipper**.

3. Histórico dos Modelos Matemáticos para o Problema de Resistência

As idéias de Luria e Delbruck, sobre resistência de bactérias a bactericidas, serviram de base a Goldie e Coldman [12] que em 1979 construíram um modelo matemático que tentava descrever o fenômeno de resistência celular. Em 1982 estes mesmos autores, juntamente com Gudauskas, incorporaram ao problema a hipótese da existência de subpopulações de células resistentes a um só farmaco e de células duplamente resistentes (resistência a dois farmacos utilizados no tratamento) em um único tumor [13].

Baseado nas hipóteses de Goldie e Coldman, em 1984, Vendite [26] sugeriu um modelo matemático para descrever o fenômeno da resistência celular ao uso de farmacos antineoplásicos, envolvendo teoria de sistemas de equações diferenciais. No mesmo período, Birkhead e Gregory [2] formularam um modelo utilizando as fórmulas de recorrência para descrever o mesmo fenômeno.

Ambos os modelos citados têm fórmulas que permitem expressar o tamanho do tumor, antes e depois da administração dos quimioterápicos. No modelo de Vendite, porém, se obtém observações complementares como: o comportamento da evolução tumoral (tamanho em função de tempo) e, a relação entre as subpopulações das células (sensíveis e resistentes) e a população tumoral total.

Neste capítulo, inicialmente, apresentaremos uma parte do modelo contínuo de Vendite e, a seguir, reformularemos o modelo de Birkhead e Gregory.

Nos modelos matemáticos, bem como na literatura médica, é utilizado o termo "tamanho do tumor" para expressar a quantidade de células, o volume ou o peso da massa tumoral. Nos modelos a serem apresentados aqui, chamaremos de "tamanho do tumor" que se refere ao número de células do tumor. Isto pode estar diretamente ligado com a massa, uma vez que, na maioria dos tumores sólidos, 1 mg de tumor contém cerca de 10^6 células neoplásicas [3,16,22].

4. Modelo de Vendite

Seja $N(t)$ o tamanho do tumor no instante t . Suponhamos que esse tumor seja submetido a um tratamento quimioterápico à base de uma única droga antineoplásica. Por sua capacidade intrínseca de adquirir resistência a um certo farmaco, admitiremos que o tumor, antes mesmo do início da terapia, é constituído por duas subpopulações de células: sensíveis e resistentes ao farmaco. Estas subpopulações serão chamadas respectivamente por S e R .

Se não houvesse nenhuma "restrição nos recursos" (espaço e nutrientes) [1], poderíamos admitir um crescimento malthusiano* para as células neoplásicas. Mas, visto que estas células "coexistem" num meio com recursos limitados, podemos dizer que S e R são espécies em competição*.

A fim de conhecermos bem o comportamento das células tumorais, tanto as sensíveis como as resistentes, apresentaremos, inicialmente, um modelo da evolução das células sem a utilização do medicamento, pois é importante que se tenha uma idéia do grau de resistência já estabelecido antes da terapia.

*ver [1,15,21]

4.1 Modelo sem a Presença do Farmaco (Evolução Natural das Células Tumorais)

Levando em conta as considerações acima, apresentaremos um sistema autônomo de equações diferenciais não lineares que representa a variação das populações envolvidas:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha S - \gamma S(S+R) \\ \frac{dR}{dt} = \alpha R - \gamma R(S+R) \end{cases} \quad (4.1)$$

onde $\alpha > 0$ é a taxa de crescimento malthusiano do tumor e $\gamma > 0$ é a taxa de inibição (por competição).

Além disso, sabemos que existe uma fração da população das células sensíveis que, através da mutação espontânea, se transforma em células resistentes. Portanto, temos que a variação populacional é representada por:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha S[1-k(S+R)] - \epsilon \alpha S[1-k(S+R)] \\ \frac{dR}{dt} = \alpha R[1-k(S+R)] + \epsilon \alpha S[1-k(S+R)] \end{cases} \quad (4.2)$$

onde $k = \frac{\gamma}{\alpha}$ e $\epsilon > 0$ é a taxa de mutação das sensíveis para as resistentes.

Como $N = S+R$, e somando-se de (4.2) $\frac{dS}{dt} + \frac{dR}{dt}$, temos

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N(1-kN) \quad (4.3)$$

que apresenta a seguinte solução quando $N(0) = N_0$:

$$N(t) = \frac{N_0}{kN_0 + (1-kN_0)e^{-\alpha t}} \quad (4.4)$$

A equação acima é a equação de crescimento tumoral; dela obteremos que quando $t \rightarrow \infty$, $N(t)$ tende assintoticamente para $\frac{1}{k}$, isto é, $k^{-1} = \frac{\alpha}{\gamma}$ é o tamanho máximo que o tumor pode alcançar.

4.1.1. Estudo Qualitativo do Sistema (4.2)

Reescrevendo o sistema (4.2) em função de N e R , temos:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \alpha N(1-kN) \\ \frac{dR}{dt} = \alpha R(1-kN) + \varepsilon \alpha (N-R)(1-kN) \end{cases} \quad (4.5)$$

Dividindo uma equação pela outra e supondo que quando $N = 1$ temos $R = 0$, podemos encontrar a seguinte relação entre N e R (ver [4]):

$$R = N(1-N^{-\varepsilon}) \approx \varepsilon N \ln N \quad (4.6)$$

E ainda, como $S = N-R$, temos que

$$S = N^{(1-\varepsilon)} \quad (4.7)$$

Sabemos que $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{1}{k}$, logo

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = k^{\varepsilon-1} \quad \text{e} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = \frac{1}{k} (1-k^{\varepsilon})$$

* Essa aproximação é obtida aproximando $e^{-\varepsilon \ln N}$ por série de Taylor; $e^{-\varepsilon \ln N} \cong 1 - \varepsilon \ln N \Rightarrow 1 - e^{-\varepsilon \ln N} \cong \varepsilon \ln N \Rightarrow 1 - N^{-\varepsilon} \cong \varepsilon \ln N$.

Em outras palavras,

$$\begin{bmatrix} S(t) \\ R(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} k^{\epsilon-1} \\ 1/k(1-k^{\epsilon}) \end{bmatrix}$$

é uma solução estacionária para o sistema (4.2).

Com este estudo podemos afirmar que o tamanho do tumor tende a $1/k$.

Dado o tamanho total do tumor e a sua taxa de mutação, as equações (4.6) e (4.7) nos fornecem, respectivamente, o tamanho da população das células resistentes e sensíveis do tumor. A figura 4.1 ilustra o logaritmo do número de resistentes existente em relação a $\log_{10} N$ para alguns valores de ϵ (taxa de mutação).

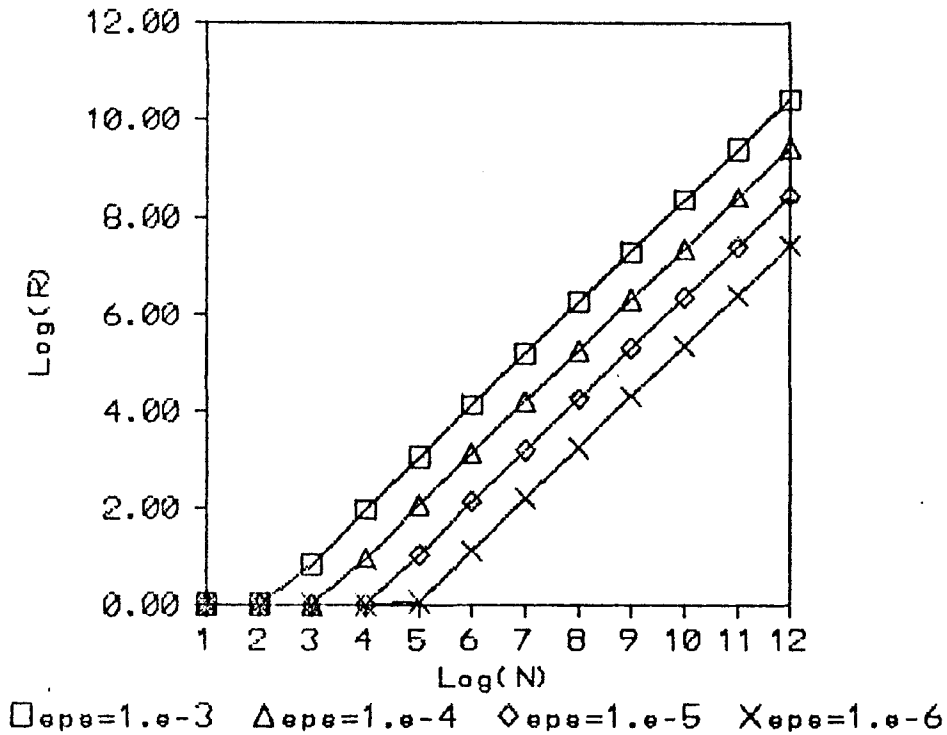


Fig.1. Relação R(N).

A Fig.1 nos diz, por exemplo, que um tumor de tamanho 10^6 com taxa de mutação 10^{-3} contém cerca de 1.4×10^4 células resistentes. Os valores de ϵ tomados (10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) são consistentes, no sentido de que esses valores foram encontrados em alguns tipos de tumores mamários [12]. Além disso, é interessante citar que tanto na literatura médica [3,16,18,22] como nos modelos matemáticos [2,12,13,25], são assumidos que $0 \leq N \leq 10^{12}$ (embora já tenha sido encontrado um tumor de tamanho 10^{13}); isto é, o organismo humano resiste no máximo 10^{12} células tumorais ($1/k = 10^{12}$) e o tumor é detectado somente quando ultrapassa $N = 10^9$.

As relações (4.6) e (4.7) são importantes, pois nos permitem conhecer o grau de resistência antes de iniciar a terapia.

4.2. Modelo para um Tumor sob Efeito de um Farmaco

Suponhamos que um tumor seja submetido a um tratamento quimioterápico a base de um único farmaco.

Além da lei de Skipper para a destruição celular devido ao emprego dos quimioterápicos, Vendite considerou duas hipóteses de destruição existentes na literatura médica:

- i) uma certa dose de farmaco destrói uma fração constante da população sensível em um intervalo de tempo;
- ii) uma certa dose de farmaco destrói uma fração constante da população sensível instantaneamente.

4.2.1. Aplicação Contínua do Farmaco

Usando a hipótese (i), suponhamos que um farmaco é administrado continuamente, o que resulta numa destruição contínua de uma fração

contante das células sensíveis (lei de Skipper). Para modelarmos o tal fenômeno basta acrescentar o termo de destruição das células sensíveis no sistema (4.5), obtendo o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \alpha N(1-kN) - F(N-R) \\ \frac{dR}{dt} = \alpha R(1-kN) + \varepsilon \alpha (N-R)(1-kN) \end{cases} \quad R \leq N \quad (4.8)$$

onde $F(N-R)$ representa a fração celular destruída.

O sistema (4.8) é não linear. Na impossibilidade de encontrarmos uma solução analítica para esse tipo de sistema, faremos apenas o estudo do comportamento assintótico das soluções em redor dos pontos críticos. Encontramos que os pontos críticos do sistema são:

$$P_1 = (0,0) \quad \text{e} \quad P_2 = (1/k, 1/k).$$

É interessante lembrar que nosso problema refere-se a populações, portanto estamos considerando somente pontos $(N, R \text{ e } S)$ não negativos.

A análise do comportamento assintótico das soluções ao redor de $P_1 = (0,0)$ é importante, pois podemos verificar se o tumor irá a extinção, ou não, através da terapia. E, com a análise do ponto $P_2 = (1/k, 1/k)$, podemos verificar a possibilidade do tumor atingir (tender assintoticamente) o tamanho máximo $1/k$, constituído somente pelas células resistentes.

Analisando a estabilidade dos pontos de equilíbrio (via teoria de estabilidade - Cap. I) temos que os autovalores do sistema (4.8) linearizado nos pontos:

$$\begin{cases} P_1 \text{ são } \lambda_1 = \alpha > 0 \text{ e } \lambda_2 = \alpha(1-\varepsilon) - F ; \\ P_2 \text{ são } \lambda_1 = -F \text{ e } \lambda_2 = -\alpha . \end{cases}$$

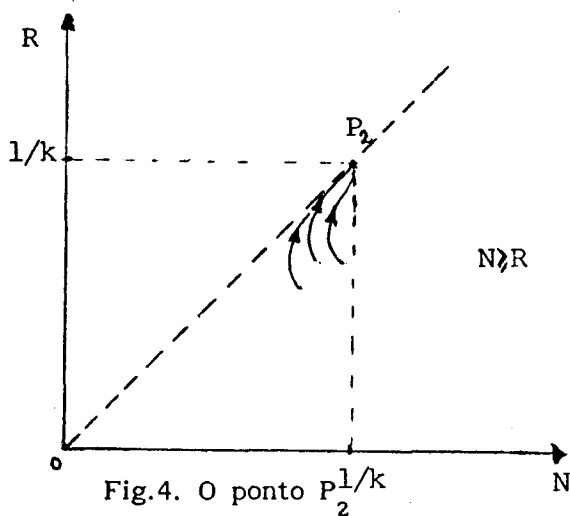
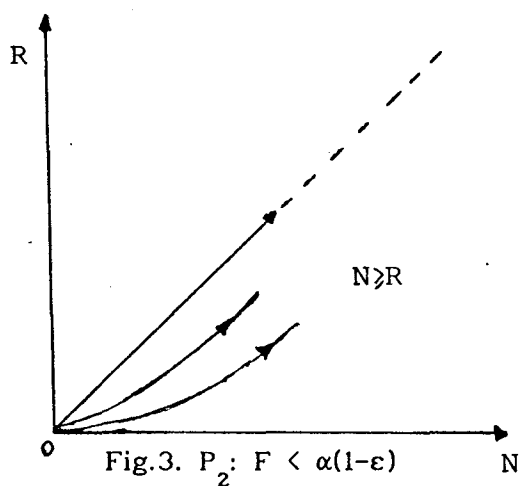
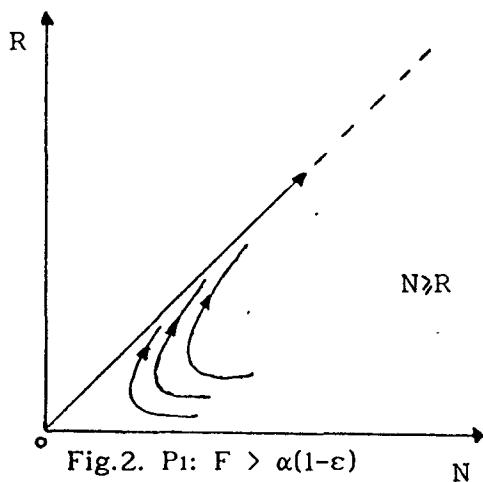
O que implica que:

P_1 é instável (o tumor não vai à extinção) e, mais

$\left\{ \begin{array}{l} \text{se } F > \alpha(1-\varepsilon), \text{ o ponto é de sela} \quad (\text{Fig. 2}); \\ \text{se } F < \alpha(1-\varepsilon), \text{ o ponto é um nóduo impróprio} \quad (\text{Fig. 3}); \end{array} \right.$

P_2 é um ponto crítico assintoticamente estável (atrator)

(o tumor tende ao tamanho máximo $1/k$) (Fig.4).



O comportamento das soluções ao redor do ponto crítico P_1 e a aproximação assintótica em direção de P_2 , parece sugerir que o fracasso do tratamento monoquimioterápico é evidente e que o tumor será totalmente resistente, isto é, que o tumor não será eliminado e que ele atingirá o tamanho máximo $1/k$, constituído somente de células resistentes. Em outras palavras, a monoquimioterapia somente elimina as células farmaco-sensíveis, não afetando a evolução das resistentes.

Apesar da análise acima parecer coerente, em alguns casos isso não é verdade. Baseado na literatura médica, Vendite afirma que é suficiente reduzir o tamanho do tumor a um valor menor que 10^5 e que o organismo, através do seu sistema imunológico, consegue destruir o resíduo tumoral. Portanto, podemos dizer que o sucesso da monoquimioterapia depende da redução tumoral para a ordem de 10^5 .

Analisando as Figs.2 e 3, observamos que para haver a redução tumoral é necessário que $F > \alpha(1-\epsilon)$.

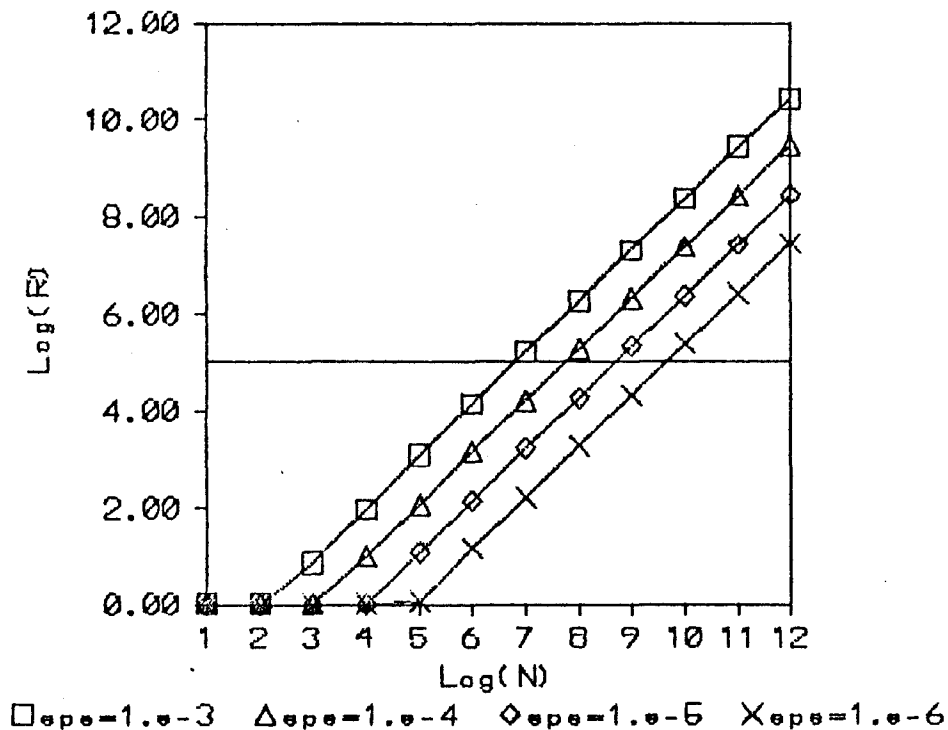


Fig.5. Gráfico da Eficácia da Monoquimioterapia

Em alguns casos de tumores podemos prever o fracasso do tratamento monoquimioterápico. Por (4.6) sabemos, por exemplo, que um tumor com 10^9 células, e com taxa de mutação 10^{-5} , já contém mais que 10^5 células resistentes que jamais serão eliminadas por esse farmaco, impossibilitando a redução ao "limite da eficácia imunoterápica" [25].

Analisando a Fig.5, podemos afirmar que os tumores cuja relação $R = R(N)$ está acima da linha horizontal $R(N) = 10^5$, são aqueles para que a monoquimioterapia será ineficaz.

4.2.2. Destruição Instantânea das Células Tumorais

Assumindo a hipótese (ii), suponhamos que uma droga antineoplásica seja administrada repetidamente em doses iguais a cada intervalo constante de T dias. Consideremos que cada dose da droga destrua instantaneamente uma fração constante F de células sensíveis.

Assim, para representarmos esse fenômeno foi construído um sistema de equações diferenciais não lineares sujeito a impulsos, ou seja, o sistema (4.2) onde a cada intervalo T fixo de tempo o farmaco reduz a população sensível de $S(iT)$ a $(1-F)S(iT)$, $i=1,2,3,\dots$ Ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha S[1-k(S+R)] - \epsilon \alpha S[1-k(S+R)] \\ \frac{dR}{dt} = \alpha R[1-k(S+R)] + \epsilon \alpha S[1-k(S+R)] \end{cases} \quad t \neq iT, \quad i=1,2,3,\dots$$

$$\text{com } S(iT)^+ = (1-F)S(iT)^-$$

onde

S^+ é o tamanho da população de células sensíveis depois da aplicação do farmaco;

S^- é o tamanho da população de células sensíveis antes da aplicação do farmaco.

Ainda podemos escrever o sistema acima na seguinte forma vetorial:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = G(x) & t \neq iT \\ \Delta x \Big|_{t=iT} = x(iT)^+ - x(iT)^- = Bx(iT) \end{cases} \quad i=1,2,3\dots \quad (4.9)$$

onde:

-> $G(x)$ é a função vetorial $(f_1(x), f_2(x))$ cujas componentes são as funções definidas pelo lado direito do sistema (4.2).

-> $x(t) = \begin{pmatrix} S(t) \\ R(t) \end{pmatrix}$ com $x(0) = \begin{pmatrix} S_0 \\ R_0 \end{pmatrix}$, $S_0 \geq 0$ e $R_0 \geq 0$;

-> $x(iT)^+$ representa $x(t)$ depois da i -ésima destruição celular;

-> $x(iT)^-$ representa $x(t)$ antes da i -ésima destruição celular;

-> $B = \begin{pmatrix} -F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ é a "matriz impulso" e $0 < F < 1$.

Os pontos de equilíbrio do sistema (4.9) são

$$P_1 = (0,0) \quad \text{e} \quad P_2 = (0, 1/k) .$$

Analisaremos a estabilidade das soluções em torno do ponto P_1 com intuito de verificarmos a possibilidade da extinção do tumor.

Fazendo uma analogia com o estudo de estabilidade para sistemas quase-lineares temos que o sistema linear associado em (4.9) em torno do ponto $(0,0)$ é:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax & t \neq iT \\ \Delta x \Big|_{t=iT} = Bx(iT) \end{cases} \quad i=1,2,3\dots \quad (4.10)$$

onde $A = \begin{pmatrix} \alpha(1-\epsilon) & 0 \\ \alpha\epsilon & \alpha \end{pmatrix}$ é a matriz do sistema linearizado.

Pela secção 6 do capítulo 1 podemos afirmar que a solução do problema (4.10) para t entre iT e $(i+1)T$ é

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(t) &= e^{(t-iT)A} [(I+B)e^{TA}]^i \mathbf{x}(0) \\ i &= 1, 2, 3, \dots \end{aligned} \quad (4.11)$$

Para obtermos as informações sobre o comportamento assintótico das soluções de (4.9), basta analisarmos os autovalores da sua matriz monodrômica $X(T) = (I+B)e^{TA}$.

$$\begin{aligned} X(T) = (I+B)e^{TA} &= \begin{bmatrix} 1-F & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{\alpha(1-\varepsilon)T} & 0 \\ e^{\alpha T} - e^{-\alpha(1-\varepsilon)T} & e^{\alpha T} \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} (1-F)e^{\alpha(1-\varepsilon)T} & 0 \\ e^{\alpha T} - e^{-\alpha(1-\varepsilon)T} & e^{\alpha T} \end{bmatrix} . \end{aligned}$$

Portanto os autovalores da matriz $X(T)$ acima são:

$$\lambda_1 = (1-F)e^{\alpha(1-\varepsilon)T} \quad \text{e} \quad \lambda_2 = e^{\alpha T} .$$

Como α e T são positivos temos que λ_2 é maior que 1, o que implica que existe uma solução ilimitada [ver capítulo 1, secção 6]. Logo, o tumor não vai à extinção.

Estudaremos agora o comportamento das soluções ao redor do ponto crítico P_2 . Tomando a mudança de variável

$$\begin{cases} S = u \\ R = 1/k + v \end{cases}$$

e substituindo no sistema (4.9) temos:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = -k\alpha(1-\varepsilon)u^2 - k\alpha(1-\varepsilon)uv \\ \frac{dv}{dt} = -\alpha u - \alpha v - k\alpha u^2 - k\alpha(1+\varepsilon)uv - k\alpha v^2 \end{cases} \quad (4.12)$$

que linearizado fica:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = 0 \\ \frac{dv}{dt} = -\alpha u - \alpha v \end{cases} \quad (4.13)$$

Sabemos que a solução do sistema acima, sujeito a impulsos, é dada também pela Eq.(4.11) onde, neste caso

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ -\alpha & -\alpha \end{pmatrix}.$$

A fim de analisarmos a estabilidade do sistema no ponto P_2 , encontraremos os seguintes autovalores da matriz $X(T) = (I+B)e^{TA}$:

$$\lambda_1 = 1-F \quad e \quad \lambda_2 = e^{-\alpha T}.$$

Sabemos que $0 < F < 1$ e αT é positivo, logo os autovalores λ_1 e λ_2 são menores que 1, o que implica (via teoria) que as soluções são assintoticamente estáveis ao redor do ponto P_2 .

A análise dos dois pontos de equilíbrio indica que as células sensíveis tendem à extinção mas, que o tumor tende ao seu tamanho máximo $1/k$ composto somente pelas células resistentes. Mas antes de afirmar que o tratamento com um farmaco é ineficaz, devemos considerar o limite de eficácia imunológica, isto é, precisamos verificar se a terapia consegue reduzir o tumor a um tamanho inferior a 10^5 células, no qual a defesa imunológica do organismo poderá completar a destruição das células restantes. Notemos que isto depende muito do grau de células resistentes existentes no tumor [ver Fig.5 do caso anterior].

Podemos dizer que o tratamento quimioterápico é considerado eficaz quando consegue reduzir o tumor ao nível de eficácia imunológica. Continuaremos a considerar esse conceito de eficácia terapêutica nos próximos modelos.

4.3. Modelo Matemático para o Tumor com a Presença de dois Farmacos

Vimos, nos modelos apresentados na secção precedente, que o tratamento em que são administradas doses sucessivas de um único farmaco nos leva a um tumor constituído somente pelas células resistentes. É este clone resistente que, na maioria das vezes, nos leva ao fracasso de monoquimioterapia. Observado este fenómeno, pesquisadores perceberam a necessidade de administrar novos farmacos capazes de destruir o resíduo de células resistentes.

A seguir apresentaremos o modelo matemático para terapia com a utilização de dois farmacos construído por Vendite. Chamaremos esses farmacos de A e B. Neste modelo necessitamos considerar que o tumor é constituído por quatro subpopulações de células:

- i) S : sensíveis aos farmacos A e B;
- ii) R_A : resistentes ao farmaco A;
- iii) R_B : resistentes ao farmaco B;
- iv) R_d : resistentes aos dois farmacos.

Assim, podemos dizer que o farmaco A atua sobre às populações S e R_B (R_B é resistentes somente a B), e o farmaco B, por sua vez, atua sobre às populações S e R_A .

Sabemos que devido ao fenómeno da mutação espontâneas as células migram de uma subpopulação para outra. O diagrama posterior (Fig.6)

ilustra este fenômeno migratório com suas respectivas taxas de mutações.

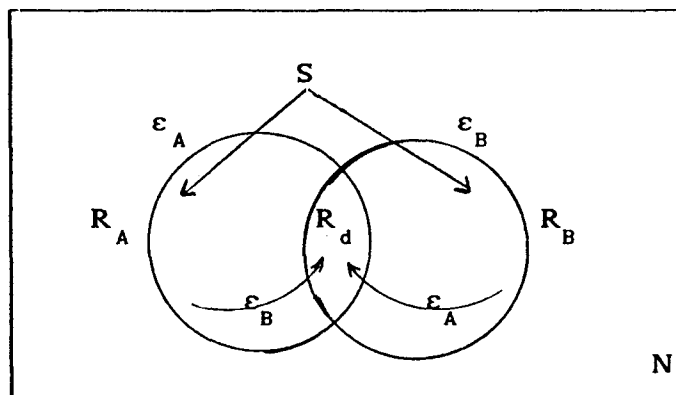


Fig.6: Fenômeno Migratório das células tumorais. *

Traduzindo o diagrama em palavras temos,

i) as sensíveis S adquirem resistência ao farmaco A com taxa de mutação ϵ_A , passando para o grupo das células R_A que, por sua vez, adquirem resistência ao farmaco B com taxa de mutação ϵ_B ,

passando para R_d . $(S \xrightarrow{\epsilon_A} R_A \xrightarrow{\epsilon_B} R_d)$.

ii) as sensíveis S adquirem resistência ao farmaco B com taxa de mutação ϵ_B , passando para o grupo das células R_B que, por sua vez, adquirem resistência ao farmaco A com taxa de mutação ϵ_A ,

passando para R_d . $(S \xrightarrow{\epsilon_B} R_B \xrightarrow{\epsilon_A} R_d)$.

Com estas informações podemos construir o seguinte sistema (cujas soluções dão o comportamento de S, R_A , R_B e R_d) sem a utilização dos farmacos:

* Diagrama extraído de [25].

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \alpha S(1-kN) - \varepsilon_A \alpha S(1-kN) - \varepsilon_B \alpha S(1-kN) \\ \frac{dR_A}{dt} = \alpha R_A(1-kN) + \varepsilon_A \alpha S(1-kN) - \varepsilon_B \alpha R_A(1-kN) \\ \frac{dR_B}{dt} = \alpha R_B(1-kN) + \varepsilon_B \alpha S(1-kN) - \varepsilon_A \alpha R_B(1-kN) \\ \frac{dR_d}{dt} = \alpha R_d(1-kN) + \varepsilon_B \alpha R_A(1-kN) + \varepsilon_A \alpha R_B(1-kN) \end{array} \right. \quad (4.14)$$

onde $N = S + R_A + R_B + R_d$ e α e $1/k$ são como no modelo anterior.

Rescrevendo o sistema acima apenas em função de N , R_A , R_B e R_d :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN}{dt} = \alpha N(1-kN) \\ \frac{dR_A}{dt} = \alpha(1-kN)[R_A + \varepsilon_A(N - R_A - R_B - R_d) - \varepsilon_B R_A] \\ \frac{dR_B}{dt} = \alpha(1-kN)[R_B + \varepsilon_B(N - R_A - R_B - R_d) - \varepsilon_A R_B] \\ \frac{dR_d}{dt} = \alpha(1-kN)[\varepsilon_B R_A + \varepsilon_A R_B + R_d] \end{array} \right. \quad (4.15)$$

A seguir apresentaremos os resultados já encontrados por Vendite em [25] para obter as relações entre N , R_A , R_B e R_d .

Fazendo $x = R_A + R_B + R_d$, temos

$$\frac{dx}{dt} = \alpha(1-kN)[x + (N-x)(\varepsilon_A + \varepsilon_B)]$$

Dividindo esta equação pela primeira equação do sistema (4.15), e supondo que, se $N=1$ temos $x=0$ ($R_A + R_B + R_d = 0$), obtemos a seguinte relação

$$\frac{x}{N} = 1 - N^{-(\varepsilon_A + \varepsilon_B)} \quad (i)$$

Tomando agora $y = R_A + R_d$, temos

$$\frac{dy}{dt} = \alpha(1-kN)[y + \epsilon_A(N-y)] .$$

Novamente dividindo por $\frac{dN}{dt}$ e supondo que, se $N=1$ temos $y=0$ ($R_A + R_d = 0$), temos

$$\frac{y}{N} = 1 - N^{-\epsilon_A} \quad (ii)$$

Com raciocínio análogo para $z = R_B + R_d$, temos

$$\frac{z}{N} = 1 - N^{-\epsilon_B} \quad (iii)$$

Observando que

$$\frac{y}{N} + \frac{z}{N} - \frac{x}{N} = \frac{R_A + R_B}{N} + \frac{R_B + R_d}{N} - \frac{R_A + R_B + R_d}{N} = \frac{R_d}{N}$$

temos:

$$\frac{R_d}{N} = 1 - N^{-\epsilon_A} - N^{-\epsilon_B} + N^{-(\epsilon_A + \epsilon_B)} \quad (4.16)$$

Substituindo a equação acima em (ii) e (iii) temos os seguintes resultados:

$$\frac{R_A}{N} = N^{-\epsilon_B} - N^{-(\epsilon_A + \epsilon_B)} \quad (4.17)$$

$$\frac{R_B}{N} = N^{-\epsilon_A} - N^{-(\epsilon_A + \epsilon_B)} \quad (4.18)$$

Sem perda de generalidade, tomemos $\epsilon = \epsilon_A = \epsilon_B$, assim

$$\begin{aligned}
R_A &= R_B = N^{1-\varepsilon}(1-N^{-\varepsilon}) \\
R_d &= N(1-N^{-\varepsilon})^2
\end{aligned}
\tag{4.19}$$

Por (4.4) sabe-se que a solução de $N(t)$ de (4.15) tende a $1/k$ quando $t \rightarrow \infty$. Logo, temos que

$$\begin{pmatrix} N(t) \\ R_A(t) \\ R_B(t) \\ R_d(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1/k \\ k^{(\varepsilon-1)}(1-k^\varepsilon) \\ k^{(\varepsilon-1)}(1-k^\varepsilon) \\ 1/k(1-k^\varepsilon)^2 \end{pmatrix}$$

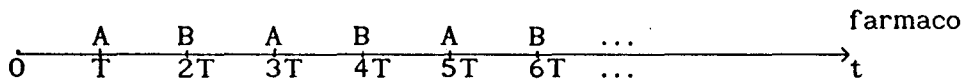
é a solução estacionária para (4.15).

Com as relações obtidas em (4.19) (no caso em que $\varepsilon_A \neq \varepsilon_B$, as relações são (4.16), (4.17) e (4.18)) podemos conhecer o nível das subpopulações resistentes (R_A , R_B e R_d), tendo-se apenas o tamanho total das células (N) e a taxa de mutação (ε). Por exemplo, um tumor com $\varepsilon = \varepsilon_A = \varepsilon_B = 10^{-5}$ e $N = 10^9$ apresenta $R_A = R_B = 2 \times 10^5$ e $R_d = 43$. Quando este mesmo tumor tiver tamanho 10^{12} , ou seja, $N = 10^{12}$, teremos $R_A = R_B = 2.7 \times 10^8$ e $R_d = 7.6 \times 10^4$.

De agora em diante descreveremos o modelo construído em [25] que descreve o comportamento tumoral na presença de dois fármacos, A e B, com taxas de destruição celular F_A e F_B , respectivamente. Devido ao problema de toxicidade, suponhamos que os dois fármacos não sejam administrados simultaneamente. Admitiremos que os fármacos são empregados alternadamente a cada intervalo constante de T (dias), e que a destruição seja instantânea. Por efeito de simplicidade, foi suposto que $F = F_A = F_B$.

Suponhamos, ainda que no instante $t=T$ seja aplicada a primeira dose do fármaco A e, no instante $t=2T$, o fármaco B; o fármaco A voltará a ser

aplicado em $t=3T$ e, em $t=4T$ a outra dose do farmaco B e assim sucessivamente, como mostra a figura abaixo.



Notemos que o intervalo $(0,2T]$ inclui os instantes das aplicações dos farmacos A e B. A esse intervalo chamaremos de **ciclo da terapia**. Em outras palavras, podemos dizer que ciclo é o tempo necessário para que os dois farmacos sejam administrados, considerando o tempo de recuperação das células normais devido ao ciclo anterior. O período deste ciclo, neste caso, é $2T$.

O sistema de equações diferenciais sujeito a impulsos que descreve o tal fenômeno é:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \alpha S(1-kN) - \epsilon_A \alpha S(1-kN) - \epsilon_B \alpha S(1-kN) \\ \frac{dR_A}{dt} = \alpha R_A(1-kN) + \epsilon_A \alpha S(1-kN) - \epsilon_B \alpha R_A(1-kN) \\ \frac{dR_B}{dt} = \alpha R_B(1-kN) + \epsilon_B \alpha S(1-kN) - \epsilon_A \alpha R_B(1-kN) \\ \frac{dR_d}{dt} = \alpha R_d(1-kN) + \epsilon_B \alpha R_A(1-kN) + \epsilon_A \alpha R_B(1-kN) \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dx}{dt} = G(x) & t \neq kT \\ \Delta x /_{t=kT} = B_k x(t) & k=1, 2, 3, \dots \end{array} \right. \quad (4.20)$$

onde:

$$x^T(t) = (S, R_A, R_B, R_d);$$

$G(x)$ é a função vetorial $(f_1(x), f_2(x), f_3(x), f_4(x))$ cujas componentes são funções definidas pelo lado direito do sistema (4.14) com $\varepsilon = \varepsilon_A = \varepsilon_B$;

B_k 's são as matrizes impulsos (consequência da destruição instantânea) (estes B_k 's serão apresentados com mais detalhes logo a seguir).

Como o propósito desta modelagem é verificar a possibilidade da extinção do tumor através do programa terapêutico descrito, não é necessário encontrar as expressões para as soluções do Sistema (4.20), basta apenas analisar o comportamento assintótico das soluções em torno da origem. Para isto necessitamos linearizar o sistema em torno da origem. Logo, o sistema a ser estudado será:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax(t) & t \neq kT \\ \Delta x /_{t=kT} = B_k x(t) \end{cases} \quad k = 1, 2, 3, \dots \quad (4.21)$$

onde

$$A = \begin{pmatrix} \alpha(1-2\varepsilon) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\varepsilon & \alpha(1-\varepsilon) & 0 & 0 \\ \alpha\varepsilon & 0 & \alpha(1-\varepsilon) & 0 \\ 0 & \alpha\varepsilon & \alpha\varepsilon & \alpha \end{pmatrix} \text{ é a matriz do linear} \quad (4.22)$$

associado .

Sabemos que no instante $t=T$ é aplicado o farmaco A, portanto a solução do sistema para t entre 0 e T é

$$x(t) = e^{tA} x_0 \quad (4.23)$$

Em $t=T$ temos

$$x(T)^+ - x(T) = B x(T) \Rightarrow x(T)^+ = (I+B)x(T) \quad (4.24)$$

onde:

$x(iT)^+$ é o valor de $x(t)$ depois da i -ésima dose de A,

$x(iT)$ é o valor de $x(t)$ antes da i -ésima dose de A.

Portanto:

$$\begin{pmatrix} (1-F)S(T) \\ R_A(T) \\ (1-F)R_B(T) \\ R_d(T) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} S(T) \\ R_A(T) \\ R_B(T) \\ R_d(T) \end{pmatrix} = B_1 \begin{pmatrix} S(T) \\ R_A(T) \\ R_B(T) \\ R_d(T) \end{pmatrix}$$

$$\text{onde } B_1 = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -F & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Por sua vez, a solução para t entre T e $2T$ é dada por

$$x(t) = e^{(t-T)A} (I+B_1)e^{TA} x_0. \quad (4.25)$$

Como em $t=2T$ é aplicado o farmaco B, temos:

$$x(2T)^- - x(2T) = B_2 x(2T) \Rightarrow x(2T)^+ = (I+B_2)x(2T) \quad (4.26)$$

$$\text{onde } B_2 = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

A solução entre $2T$ e $3T$ é

$$x(t) = e^{(t-2T)A} (I+B_2)e^{TA} (I+B_1)e^{TA} x_0. \quad (4.27)$$

E assim sucessivamente.

Notemos que:

$$e \quad \begin{array}{l} B_1 = B_3 = B_5 = \dots = B_{2k+1} \\ B_2 = B_4 = B_6 = \dots = B_{2k} \end{array} \quad k \in I.$$

Portanto:

$$i) \quad x(t) = e^{(t-kT)A} [(I+B_2)e^{TA} (I+B_1)e^{TA}]^{k/2} x_0 \quad (4.28)$$

é solução para $kT \leq t < (k+1)T$, com k par.

$$ii) \quad x(t) = e^{(t-kT)A} (I+B_1)e^{TA} [(I+B_2)e^{TA} (I+B_1)e^{TA}]^{k/2} x_0 \quad (4.29)$$

é solução para $kt \leq t < (k+1)T$, com k ímpar.

Estamos interessados em conhecer os valores de $x(t)$ depois de completado um ciclo, isto é, depois da aplicação dos farmacos A e B; isto pode ser representado somente pelo item (i) acima, pois (ii) representa o $x(t)$ entre as doses.

Para analisarmos o comportamento das soluções, basta analisarmos os autovalores da matriz fundamental:

$$X(2T) = (I+B_2)e^{TA} (I+B_1)e^{TA}, \quad (4.30)$$

que tem período $2T$. (O método para calcular e^{tA} e o cálculo de $X(2T)$ podem ser vistos nos Apêndices A e B respectivamente.)

Os autovalores de $X(2T)$ são:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= (1-F)^2 e^{2\alpha(1-2\varepsilon)T}, \\ \lambda_2 &= \lambda_3 = (1-F) e^{2\alpha(1-\varepsilon)T}, \\ \lambda_4 &= e^{2\alpha T}. \end{aligned}$$

Temos então que:

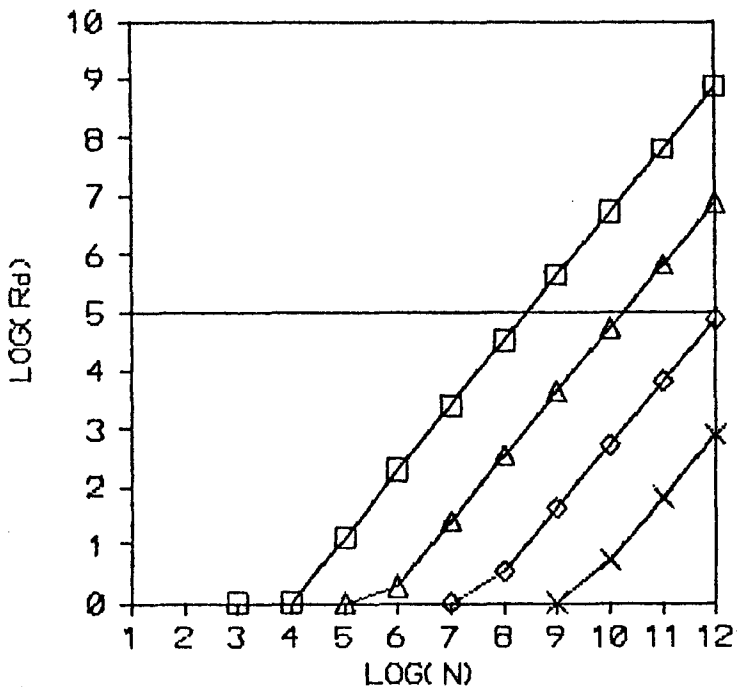
→ se $F > 1 - e^{-\alpha(1-2\varepsilon)T}$, então $\lambda_1 < 1$ e

→ se $F > 1 - e^{-2\alpha(1-\varepsilon)T}$, então $\lambda_2 = \lambda_3 < 1$.

→ λ_4 é sempre maior que 1, pois $e^{2\alpha T} < 1$.

Temos, portanto, que a solução será instável em torno da origem. Ainda podemos concluir, através da análise dos autovalores, que S , R_A e R_B irão à extinção e que tumor será constituído somente pelas células R_d .

Pela analogia com o modelo anterior (caso monoquimioterápico), podemos dizer que um dos grandes problemas do tratamento com associação de duas drogas é a existência da população duplamente resistente R_d . O gráfico a seguir mostra o grau de células duplamente resistentes para tumores com taxas de mutações 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} e 10^{-6} .



□EPS=0.001 △EPS=0.0001 ◇EPS=0.00001 ×EPS=0.000001

Fig.7. Gráfico da Eficácia do Tratamento.

Também neste caso (tratamento com duas drogas), podemos dizer que o sucesso da terapia está associado à redução a "níveis clínicos satisfatórios", isto é, a um tamanho menor que 10^5 . Isto seria inviável se já existisse uma população duplamente resistente superior a esse valor. Mas, pela figura anterior, podemos observar que esse valor só é superado para tumores muito grandes ou nos casos em que a taxa de mutação é grande. Por exemplo, um tumor de $N = 10^{11}$ com $\epsilon = 10^{-4}$ ($R_d = 6.4 \times 10^5$), ou ainda $N = 10^9$ com $\epsilon = 10^{-3}$ ($R_d = 4.2 \times 10^5$).

Portanto, em muitos casos a terapia composta de dois farmacos consegue atingir os objetivos de controlar o crescimento tumoral.

5. Modelo Matemático Discreto para Quimioterapia

Nesta secção apresentaremos dois modelos simples para o crescimento de células tumorais sob efeito de drogas antineoplásicas. A idéia da modelagem discreta para o problema da quimioterapia surgiu através do trabalho de Birkhead e Gregory [2], mas pelas falhas conceituais encontradas nesse modelo, abordaremos o modelo de uma maneira diferente.

Na secção 5.1 apresentaremos o modelo para o caso em que é utilizada uma droga antineoplásica e na secção seguinte, modelo para quando são utilizadas duas drogas, como fizemos na secção 4.

5.1. Modelo Discreto para o Crescimento Tumoral

Consideremos N_1 o tamanho (volume ou número das células) da massa tumoral no instante t_1 . Suponhamos que a variação da população em um intervalo constante τ de tempo seja proporcional à população existente no início do intervalo*, isto é,

$$\frac{N_1 - N_{1-1}}{\tau} = \alpha N \quad (5.1)$$

* Esse conceito de variação populacional pode ser visto em [1].

onde α ($0 < \alpha < 1$) é a taxa de crescimento da população.

Podemos escrever a equação (5.1) na seguinte forma de recorrência:

$$N_1 = (1 + \alpha\tau)N_{1-1}. \quad (5.2)$$

Levando-se em consideração a existência de duas subpopuções de células: sensíveis (S) e resistentes (R) ao farmaco, estudaremos o comportamento destas subpopulações sob o efeito do farmaco.

Como S e R são subpopulações de N, temos da equação (5.2) que

$$\begin{cases} S_1 = (1 + \alpha\tau)S_{1-1} \\ R_1 = (1 + \alpha\tau)R_{1-1} \end{cases}. \quad (5.3)$$

Sabemos que uma parte das células sensíveis adquirem resistência ao farmaco. Segundo Birkhead e Gregory [2], uma fração ϵ de toda população de células sensíveis, no instante t_1 adquire resistência ao farmaco, modificando o sistema acima para:

$$\begin{cases} S_1 = (1 + \alpha\tau)S_{1-1} - \epsilon(1 + \alpha\tau)S_{1-1} = (1 - \epsilon)(1 + \alpha\tau)S_{1-1} \\ R_1 = (1 + \alpha\tau)R_{1-1} + \epsilon(1 + \alpha\tau)S_{1-1} \end{cases}. \quad (5.4)$$

Com respeito a isto, tem-se, da literatura médica, que somente as células sensíveis em ciclo proliferativo podem adquirir essa resistência ao farmaco, o que nos faz discordar das idéias de Birkhead e Gregory e, assumir as de Goldie e Coldman, as quais dizem que somente uma fração ϵ da diferença entre S_1 e S_{1-1} muta de células sensíveis para resistentes, sendo assim formulamos o modelo a seguir

$$\begin{cases} S_1 = (1 + \alpha\tau)S_{1-1} - \epsilon\alpha\tau S_{1-1} = (1 + \alpha\tau - \epsilon\alpha\tau)S_{1-1} \\ R_1 = (1 + \alpha\tau)R_{1-1} + \epsilon\alpha\tau S_{1-1} \end{cases}. \quad (5.5)$$

As equações de (5.5) ainda podem ser escritos da seguinte maneira:

$$\begin{cases} S_1 = (1+\alpha\tau-\varepsilon\alpha\tau)^1 S_0 \\ R_1 = (1+\alpha\tau)^1 (S_0+R_0) - (1+\alpha\tau-\varepsilon\alpha\tau)^1 S_0 \end{cases} .$$

Assim, temos que, dados α , ε , S_0 e R_0 , podemos encontrar os tamanhos das populações das células sensíveis e das resistentes em qualquer instante $t_i = i\tau$ ($i=1,2,3,\dots$).

5.2. Modelo Discreto para Monoquimioterapia

Conhecendo-se a evolução natural do tumor, estudaremos, agora, o comportamento da população tumoral quando é feito um tratamento quimioterápico a base de um só farmaco.

Suponhamos que o farmaco seja administrado repetidamente em doses iguais a cada intervalo de T dias e que o tratamento tenha início no instante t_0 , isto é, que a primeira dose do farmaco seja administrada para um tumor de tamanho $X_0 = S_0 + R_0$. Suponhamos, ainda, que cada dose elimine uma fração constante k_* de células sensíveis do tumor (Lei de Skipper). Então, para representar o tumor após a primeira dose, temos as seguintes equações:

$$\begin{cases} S_0^{(1)} = S_0 - k_* S_0 = (1-k_*)S_0 \\ R_0^{(1)} = R_0 \end{cases} .$$

onde $S^{(j)}$ e $R^{(j)}$ denotam as células sensíveis e as células resistentes após a j -ésima dose. É fácil ver que o número total das células tumorais após a primeira dose é

$$N_0^{(1)} = N_0 - k_* S_0 .$$

($N^{(j)}$ denota o tamanho do tumor (total) após a j -ésima dose.)

Como a aplicação do farmaco não afeta a população das células resistentes, daqui em diante estudaremos somente o desenvolvimento das células sensíveis e do tumor total, mas é claro que é fácil obter o número das células resistentes, uma vez que $R = N - S$.

Suponhamos que $T = m\tau$, isto é, que o intervalo de doses seja dividido em m subintervalos de tamanho τ . A figura 8 nos mostra como serão os tamanhos da população tumoral no final de cada subintervalo. Devemos observar que os farmacos serão administrados somente no final de cada m intervalos.

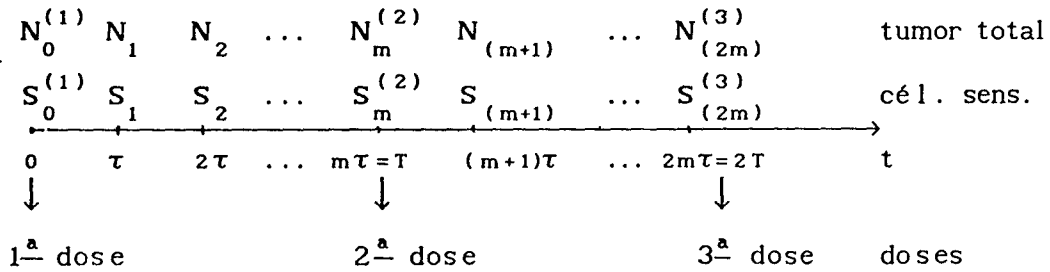


Fig.8: Passos do modelo.

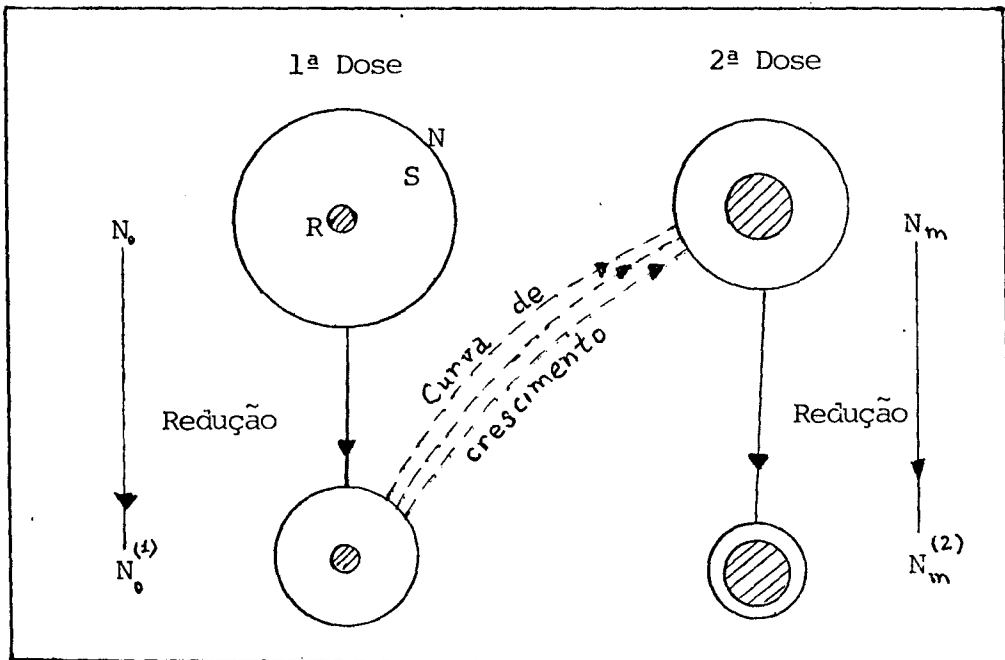


Fig.9. Diagrama do modelo.

$$\begin{cases} S_{2m} = S_{m+m} = (1-k_*)^2 [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{2m} S_0 \\ N_{2m} = N_{m+m} = (1+\alpha\tau)^{2m} N_0 - (1+\alpha\tau)^{2m} k_* S_0 + \\ \quad - (1-k_*)(1+\alpha\tau)^m [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^m k_* S_0 \end{cases}$$

Assim atingimos o instante $2T = 2(m\tau)$, que é exatamente o momento de ser administrada a terceira dose:

$$\begin{cases} S_{2m}^{(3)} = S_{2m} - k_* S_{2m} = (1-k_*)^3 [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{2m} S_0 \\ N_{2m}^{(3)} = N_{2m} - k_* S_{2m} = (1+\alpha\tau)^{2m} N_0 + \\ \quad - k_* S_0 \sum_{j=0}^2 (1-k_*)^j (1+\alpha\tau)^{(2-j)m} [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{mj} \end{cases}$$

Generalizando, temos que os sistemas que nos dão os tamanhos das células antes e depois da $(n+1)$ -ésima aplicação do farmaco são, respectivamente:

$$\begin{cases} S_{nm} = (1-k_*)^n [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{nm} S_0 \\ N_{nm} = (1+\alpha\tau)^{nm} N_0 - k_* S_0 \sum_{j=0}^{n-1} (1-k_*)^j (1+\alpha\tau)^{(n-j)m} [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{mj} \end{cases} \quad (5.6)$$

e

$$\begin{cases} S_{nm}^{(n+1)} = S_{nm} - k_* S_{nm} = (1-k_*)^{n+1} [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{nm} S_0 \\ N_{nm}^{(n+1)} = N_{nm} - k_* S_{nm} = \\ \quad = (1+\alpha\tau)^{nm} N_0 - k_* S_0 \sum_{j=0}^n (1-k_*)^j (1+\alpha\tau)^{(n-j)m} [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^{mj} \end{cases} \quad (5.7)$$

Tomando $A = (1+\alpha\tau)^m$ e $B = (1-k_*)(1+\alpha\tau)^{-m} [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^m$, e ainda sabendo que $\sum_{j=0}^n B^j = \frac{1-B^{n+1}}{1-B}$, quando $B \neq 1$, podemos escrever N_{nm} e

$N_{nm}^{(n+1)}$ da seguinte forma:

$$N_{nm} = A^n N_0 - k_* S_0 A^n \frac{1-B^n}{1-B} \quad e \quad (5.8)$$

$$N_{nm}^{(n+1)} = A^n N_0 - k_* S_0 A^n \frac{1-B^{n+1}}{1-B} \quad , \quad (5.9)$$

que são respectivamente o tumor antes e depois da (n+1)-ésima dose.

Mostramos, até aqui, que dados α , ε , k_* e T , basta conhecermos N_0 e S_0 (ou R_0) para estimarmos o tamanho do tumor antes e depois das doses (N e $N^{(n)}$).

Por outro lado, chamaremos de k_j a fração de destruição celular na j -ésima dose em relação ao tumor total, isto é,

$$N_{(j-1)m}^{(j)} = N_{(j-1)m} - k_j N_{(j-1)m}$$

Observemos também que

$$N_{(j-1)m}^{(j)} = N_{(j-1)m} - k_* S_{(j-1)m}$$

Logo temos que

$$k_j = k_* \frac{S_{(j-1)m}}{N_{(j-1)m}} = k_* \frac{[1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^m S_{(j-2)m}^{(j-1)}}{(1+\alpha\tau)^m N_{(j-2)m}^{(j-1)}} \quad (5.10)$$

$$= \frac{k_* [1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^m (1-k_*)}{(1+\alpha\tau)^m (1-k_{j-1})} \frac{S_{(j-2)m}}{N_{(j-2)m}}$$

Facilmente obtemos, também, que

$$k_{j-1} = k_* \frac{S_{(j-2)m}}{N_{(j-2)m}} \quad (5.11)$$

Destas duas últimas equações, temos que

$$k_j = \frac{[1+\alpha\tau(1-\varepsilon)]^m}{(1+\alpha\tau)^m} \frac{(1-k_*)}{(1-k_{j-1})} k_{j-1}, \quad j=2,3,4\dots$$

com $k_1 = k_* \frac{S_0}{N_0}$ e $S \leq N$.

Assim, temos que $\{k_j\}$ é uma sequência não-crescente, isto é, as sucessivas doses de farmaco resultam na diminuição da taxa de redução em relação ao tumor total. O termo geral $k_j \rightarrow 0$, implica $N_{(j-1)m}^{(j)} \cong N_{(j-1)m}$, para algum j suficientemente grande. O comportamento de seqüência $\{k_j\}$ pode ser visto na Figura 10, que mostra visivelmente a ineficiência de sucessivas doses de um farmaco. O gráfico ilustra as curvas de redução tumoral para vários casos, isto é, para $k_0 = 0.95, 0.9, 0.8, 0.7$ e 0.5 , onde o tamanho inicial do tumor foi tomado 10^{10} (foi usada a relação (4.7) ($S=N^{(1-\varepsilon)}$) para obter S_0), a taxa de mutação $\varepsilon = 10^{-5}$ e taxa de crescimento $\alpha = 0.023$. Consideramos também o intervalo de doses $T=21$ dias ($m = 21$ e $\tau = 1$).

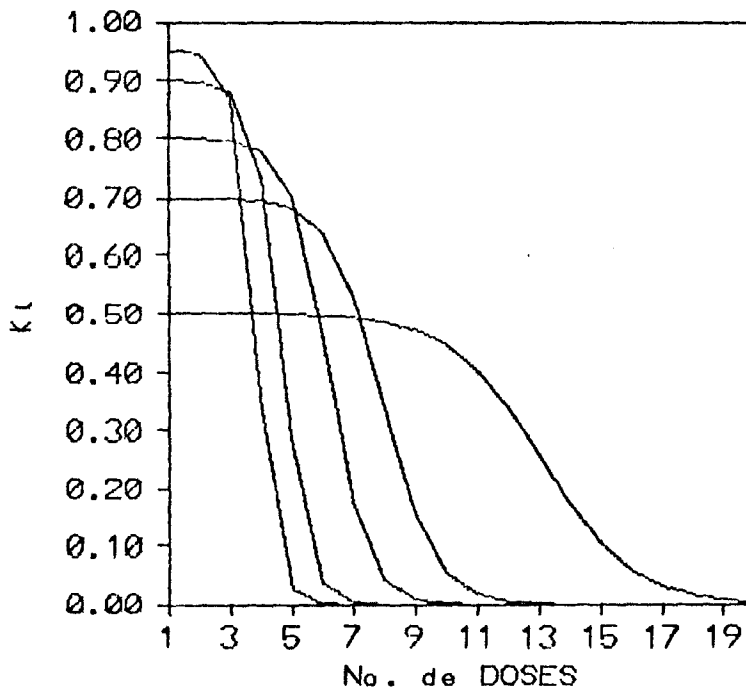


Fig.10. Curvas das Taxas de Redução Tumoral.

Desta maneira, podemos concluir que existe um ponto em que o tumor pára de regredir e começa a crescer, mesmo com a administração do farmaco. Em outras palavras, podemos dizer que existe n tal que:

$$n = \min\{j/N_{jm}^{(j+1)} \geq N_{(j-1)m}^{(j)}\}. \quad (5.12)$$

Notemos que $N_{(n-1)m}^{(n)}$ é o tamanho mínimo que o tumor atinge com o tratamento quimioterápico. Chamaremos, portanto, o n de ponto de nadir.

Da Eq.(9) e da condição (12) obtemos a seguinte expressão para n :

$$n = \left\langle \frac{1}{\ln B} + \ln \left(\frac{N_0(1-A)(1-B) - k_* S_0(1-A)}{k_* S_0(AB-1)} \right) \right\rangle,$$

onde $\langle x \rangle$ denota o menor inteiro maior ou igual a x .

A seguir apresentaremos uma tabela que mostra os pontos de nadir dados o tamanho do tumor ($N = 10^{10}$), as taxas de mutações ($\epsilon = 10^{-3}$, 10^{-4} , 10^{-5} e 10^{-6}) e as frações de destruição celular ($k_* = 0.7$ e 0.9). Além do ponto de nadir, a abaixo tabela contém os respectivos tamanhos mínimos atingidos no tratamento. Foram assumidos também que $\alpha = 0.023$, $\tau = 1$ e $m = 21$.

Fig.11. Tabela

ϵ	$k_* = 0.7$		$k_* = 0.9$	
	n	N_{min}	n	N_{min}
10^{-3}	3	1.282×10^9	2	5.251×10^8
10^{-4}	5	3.204×10^8	3	8.583×10^8
10^{-5}	7	7.913×10^7	4	1.385×10^8
10^{-6}	9	1.961×10^7	5	2.234×10^7

5.3. Modelo Discreto para Terapia com duas Drogas Antineoplásicas

Consideremos um tratamento quimioterápico a base de duas drogas antineoplásicas A e B, como na secção 4.3. Consideremos a existência das subpopulações, as taxas de mutações (admitindo $\varepsilon = \varepsilon_1 = \varepsilon_2$) e o intervalo de administração das drogas também como na secção 4.3.

Neste modelo chamaremos de k_A e k_B as frações de destruição celular correspondente aos farmacos A e B, respectivamente. Admitiremos, também, que os farmacos podem ser administrados desordenadamente, isto é, não é necessária nenhuma ordem pré-estabelecida para a aplicação dos farmacos.

Da secção anterior, temos que

$$N_1 = (1 + \alpha\tau)N_{1-1}$$

Analogamente à secção anterior, usando a equação acima e considerando a mutação espontânea das células, podemos escrever quatro equações para S, RA, RB e Rd.

$$\begin{cases} S_1 = S_{1-1} + \alpha\tau S_{1-1} - 2\varepsilon\alpha\tau S_{1-1} \\ RA_1 = RA_{1-1} + \alpha\tau RA_{1-1} + \varepsilon\alpha\tau S_{1-1} - \varepsilon\alpha\tau RA_{1-1} \\ RB_1 = RB_{1-1} + \alpha\tau RB_{1-1} + \varepsilon\alpha\tau S_{1-1} - \varepsilon\alpha\tau RB_{1-1} \\ Rd_1 = Rd_{1-1} + \alpha\tau Rd_{1-1} + \varepsilon\alpha\tau RA_{1-1} + \varepsilon\alpha\tau RB_{1-1} \end{cases}$$

No momento das aplicações dos farmacos as equações serão modificadas para:

$$\begin{aligned} i) \text{ farmaco A: } & S^+ = (1 - k_A)S \\ & RA^+ = RA \\ & RB^+ = (1 - k_A)RB \\ & Rd^+ = Rd \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ii) farmaco B: } \quad S^+ &= (1-k_B)S \\
 RA^+ &= (1-k_B)RA \\
 RB^+ &= RB \\
 Rd^+ &= Rd
 \end{aligned}$$

onde S^+ , RA^+ , RB^+ e Rd^+ denotam os tamanhos das subpopulações exatamente depois das doses.

Neste segundo modelo discreto não encontraremos uma expressão geral para N e nem para o ponto de nadir n . Limitamo-nos somente em compreender as etapas gerais.

No capítulo seguinte serão descritos os ensaios numéricos para este modelo, bem como para os outros.

CAPÍTULO IV

SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Neste último capítulo apresentaremos algumas simulações numéricas dos modelos. Antes disto, é importante declararmos que Vendite no seu trabalho [25] fez as comparações dos seus modelos (aqui descritos em (4.2) e (4.8) do capítulo III) com os dados experimentais "in vitro" e, verificou que os resultados obtidos pelos modelos são muito próximos dos dados fornecidos pelos experimentos "in vitro".

Além de apresentar alguns exemplos de simulações feitas para diferentes modelos, este capítulo tem o propósito de comparar os resultados obtidos pelos modelos discretos propostos na secção 5 do capítulo III, com os resultados fornecidos pelos modelos de Vendite (secção 4 do capítulo III). Finalmente apresentaremos as conclusões obtidas com este trabalho e algumas sugestões para futuros trabalhos de modelagem para problemas relacionados com o crescimento tumoral e suas terapias.

Para fazermos as simulações numéricas dos modelos de Vendite, utilizamos os programas computacionais elaborados pelo próprio Vendite, que emprega uma subrotina chamada LSODE que resolve sistemas de equações diferenciais ordinárias (lineares e não lineares). O computador utilizado foi o VAX/VMS [Centro de Computação da UNICAMP]. Para os modelos discretos elaboramos programas simples nos microcomputadores tipo AT-386 do LBMA (Laboratório de Matemática Aplicada - IMECC). A linguagem utilizada foi a FORTRAN 77.

1. Simulações para o Crescimento Tumoral (Sem Terapia)

Considerando a equação (4.3) do capítulo anterior, sabemos que a equação que descreve o crescimento tumoral é dada por

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N(1-kN)$$

onde: N é o tamanho do tumor;

$\alpha > 0$ é a taxa de crescimento malthusiano do tumor;

$1/k$ é o tamanho máximo que o tumor pode alcançar (geralmente $k^{-1} = 10^{12}$).

A solução é

$$N(t) = \frac{N_0}{kN_0 + (1 - kN_0)e^{-\alpha t}}$$

onde N_0 é o tamanho do tumor no instante t_0 . Por outro lado, se considerarmos o modelo discreto da secção 5.1 do capítulo anterior, temos que a fórmula que fornece o tamanho do tumor a cada instante t_1 de uma maneira recursiva é

$$N_1 = (1 + \alpha\tau)N_{1-1}$$

Para podermos estabelecer uma comparação dos resultados obtidos através do nosso modelo discreto com os do modelo de Vendite, fizemos três testes utilizando os seguintes dados:

$$\begin{aligned} N_0 = 10^5, \quad k = 10^{-12}, \quad \tau = 1 \\ e \\ \alpha = 0.017, \quad 0.023, \quad 0.035. \end{aligned} \tag{1.1}$$

Onde $N_0 = 10^5$ foi tomado pois esse valor corresponde ao tamanho do tumor em que o sistema imunológico do organismo não pode controlar o seu crescimento, $k = 10^{-12}$ é o valor usual do modelo de Vendite, $\tau = 1$ é o tamanho o passo do modelo discreto em dias; e os valores de α correspondendo um para cada simulação, são determinados conhecendo o

tempo de duplicação de cada tumor [ver apêndice C].

Na figura 1 temos o gráfico que corresponde aos testes feitos para ilustrar o crescimento tumoral segundo o modelo contínuo de Vendite. Como foi previsto na teoria, vemos que N tende assintoticamente para $1/k = 10^{12}$ e, ainda podemos observar, que para $\alpha = 0.035$ o tumor alcança valores bem próximos de $1/k$ após 500 dias; o mesmo acontece para $\alpha = 0.023$ e 0.017 em 750 e 1000 dias, respectivamente. A figura 2 corresponde aos mesmos testes feitos para o caso do modelo discreto.

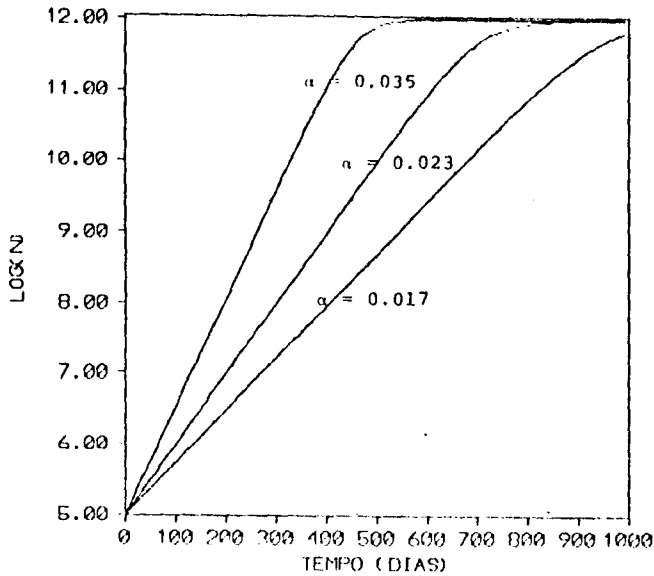


Fig.1. Curva do crescimento
(Caso Vendite)

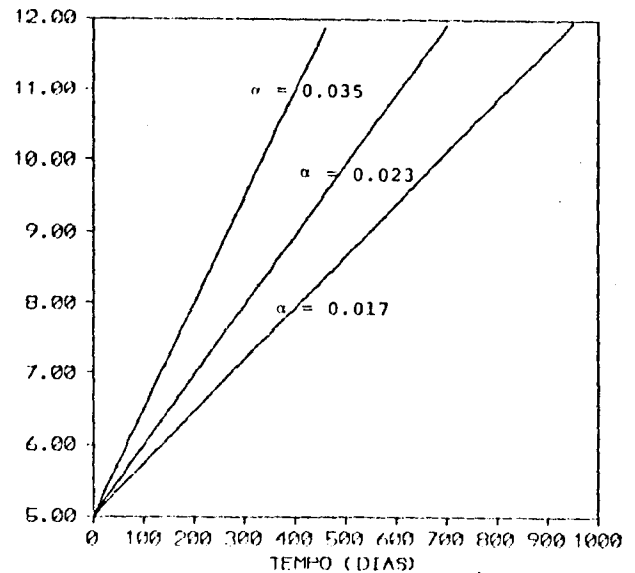


Fig.2. Curva do Crescimento
(Caso Discreto)

Comparando as figuras acima, verificamos que os resultados obtidos pelo modelo discreto, para os dados considerados em (1.1), aproximam-se muito bem das respostas obtidas na simulação do modelo de Vendite no intervalo $(10^5, 10^{12})$, que é de interesse na nossa análise.

É importante ressaltarmos que os modelos discretos propostos neste trabalho não correspondem a versões discretas dos modelos contínuos

apresentados aqui.

2. Simulações para o Crescimento Tumoral sob Efeito de um Farmaco

Continuaremos fazendo as comparações anteriores para o caso em que é simulada uma quimioterapia a base de uma droga antineoplásica. Para isto consideremos o modelo de Vendite descrito no sistema (4.9) do capítulo III, onde é assumido a destruição instantânea das células sensíveis. Para obtermos os resultados numéricos do modelo discreto, consideremos os processos descritos nas secções 5.1 e 5.2, também do capítulo III.

Embora nos dois modelos possamos obter informações sobre o número de células sensíveis (S) e resistentes (R), separadamente, em cada instante t_i ($i \in \mathbb{Z}$), estaremos interessados apenas no tamanho total do tumor (S+R) nos instantes exatamente antes e depois de cada aplicação dos farmacos.

Os dados a serem utilizados para estas simulações são:

$$N_0 = 10^{10}, \quad \alpha = 0.023, \quad k^{-1} = 10^{12} \quad e$$
$$T = 21 \quad (\tau = 1 \rightarrow m = 21) .$$

Faremos os testes para:

- i) $\epsilon = 10^{-5}$, $F = k_* = 0.7$ (Figs.3);
- ii) $\epsilon = 10^{-6}$, $F = k_* = 0.5$ (Figs.4);

onde α , τ e k são exatamente como descritos na secção anterior. Tomamos $N_0 = 10^{10}$ pois o tumor com este tamanho já pode ser diagnosticado

cl clinicamente; além do indivíduo com o tumor já apresentar sintomas, o tumor de 10^{10} células tem uma massa de aproximadamente 10g. $T = 21$ é o intervalo (em dias) de uma dose a outra, $m = 21$ são passos necessários (no caso discreto) para atingir o T ; $\epsilon = 10^{-5}$ e 10^{-6} são as taxas de mutação obtidas da literatura médica [12] e, $F = k_* = 0.7$ e 0.5 representa as taxas de redução das células sensíveis; para F ser estimado, basta recordarmos que nestes modelos é suposto que o farmaco reduz de S_1 para $(1-F)S_1$. Os valores de R_0 e S_0 serão obtidos utilizando as relações (4.6) e (4.7) do capítulo anterior.

As figuras (3.1) e (3.2) ilustram os testes feitos assumindo os parâmetros do caso (i) para o modelo de Vendite e para o modelo discreto, respectivamente. Analogamente, as figuras (4.1) e (4.2) representam os testes feitos assumindo os parâmetros do caso (ii).

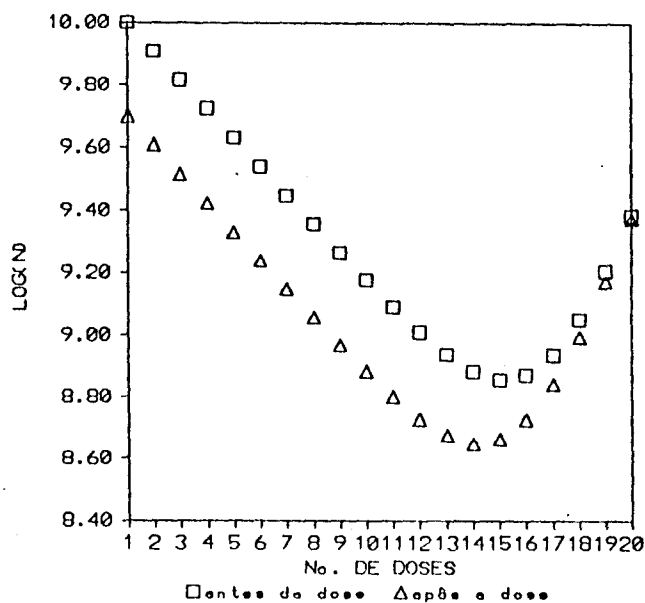


Fig.3.1 Caso (i)
(Modelo Vendite)

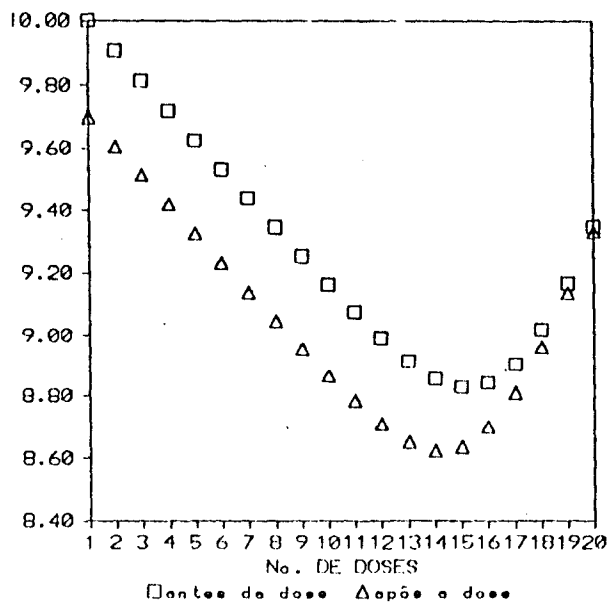


Fig.3.2 Caso (ii)
(Modelo discreto)

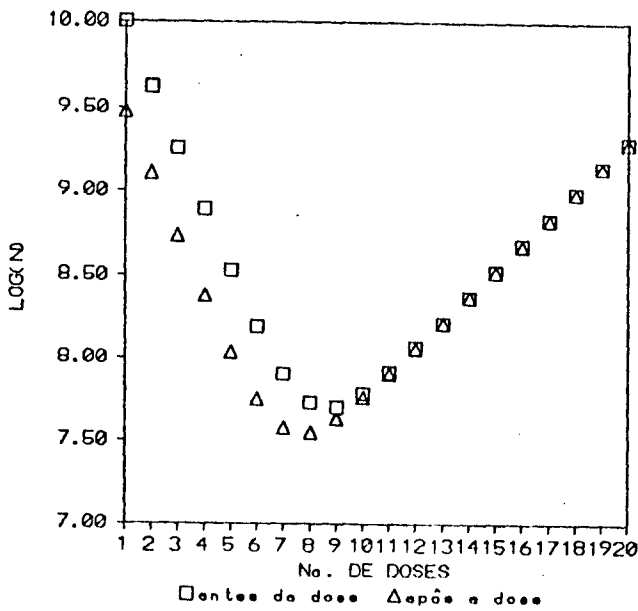


Fig. 4.1 Caso (ii)
Modelo Vendite

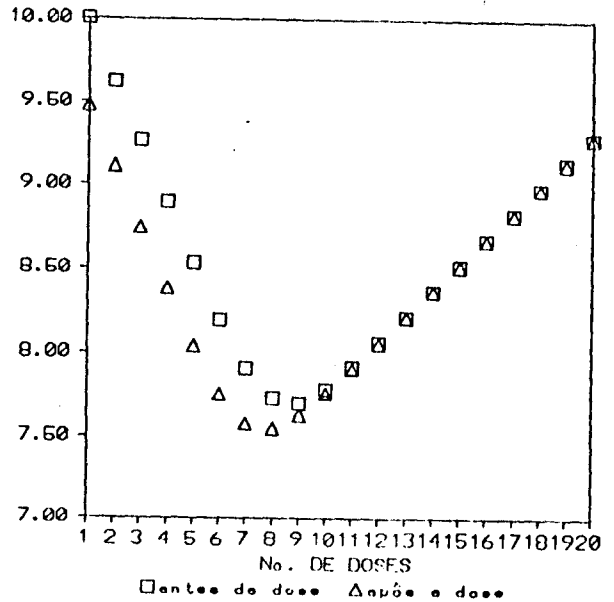


Fig. 4.2 Caso (ii)
Modelo discreto

Observando as figuras acima vemos que os dois modelos fornecem resultados muito próximos um do outro. Visto que já temos comprovada a validade do modelo de Vendite, podemos concluir o mesmo para o modelo discreto aqui proposto.

Daqui em diante faremos os experimentos numéricos somente para o modelo discreto certo da sua validade, verificando a eficácia de diferentes programas terapêuticos, isto é, a redução do tumor para a ordem de 10^5 através da administração dos quimioterápicos. Obteremos também o ponto de nadir para cada terapia, ou seja, o número de doses necessárias para obter a máxima redução do tumor. A fim de estabelecermos uma comparação entre uma simulação e outra vamos tomar N_0 , α , ϵ fixos e variaremos k_* e T (τ, m). Assumiremos então:

$$N_0 = 10^{10}, \quad \alpha = 0.023, \quad \epsilon = 10^{-6}$$

e os parâmetros k_* e T são:

i) $k_* = 0.9$, $T = 21$ ($\tau = 1 \rightarrow m = 21$) (Fig.5);

ii) $k = 0.5$, $T = 10$ ($\tau = 1 \rightarrow m = 10$) (Fig.6).

Lembramos que o intervalo de administração das doses T é assumido levando-se em conta o tempo necessário para que as células normais do organismo, também afetadas pelo farmaco, possam se recuperar do efeito quimioterápico, isto é, ao tomar o T devemos considerar a toxicidade do farmaco.

Observemos, na figura 5, que na 5ª dose do tratamento é obtido o tamanho mínimo do tumor; notemos ainda que, apesar de haver uma redução na 6ª dose, esta não atinge o tamanho conseguido na aplicação anterior. Portanto o ponto de nadir é 5 e o tamanho mínimo obtido 2.234×10^6 . O tratamento neste caso é ineficaz pois não alcança o objetivo de reduzir a 10^5 células.

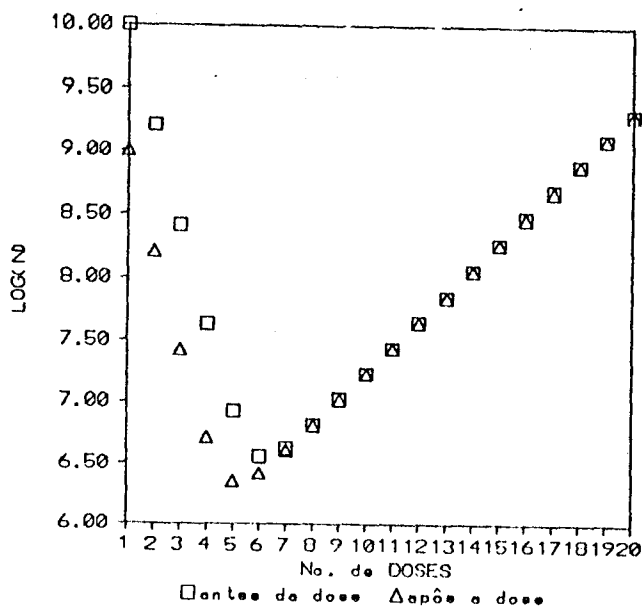


Fig.5. Terapia: $k_* = 0.9$ $T = 21$

Na figura 6 temos que $n = 16$ (ponto de nadir) e $N = 1.167 \times 10^7$, que também indica a ineficiência do tratamento escolhido.

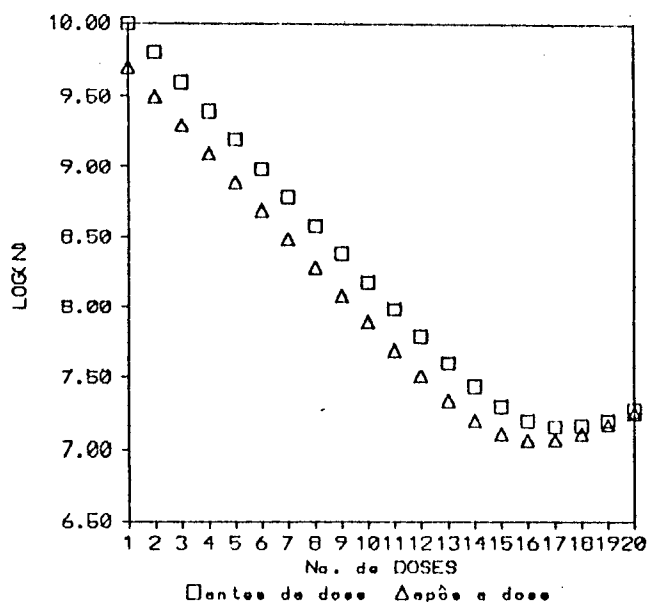


Fig.6. Terapia: $k_* = 0.5$ $T = 10$

A seguir apresentaremos uma tabela onde podemos analisar a eficiência do tratamento com um só farmaco.

$$\alpha = 0.023 \quad \epsilon = 10^{-6} \quad T = 21$$

	N_0	k_*	n	N_{mln}
Ex.1	10^{10}	0.9	5	2.234×10^6
Ex.2	10^9	0.9	5	2.079×10^5
Ex.3	10^9	0.99	3	5.647×10^4
Ex.4	10^8	0.9	5	1.924×10^4

Fig.7. Exemplos da terapia com um farmaco

Apesar de se verificar a redução a níveis satisfatórios ($N < 10^5$) nos dois últimos exemplos da tabela, citaremos alguns fatores negativos deste tratamento. No exemplo 3, supomos um farmaco com a taxa de redução

muito alta; no exemplo 4, supomos $N_0 = 10^8$ que é um tamanho considerado pequeno para o início da terapia, pois um tumor é detectável somente quando $N \geq 10^9$.

Através destes testes conseguimos explicar, mais uma vez, o insucesso de muitas terapias a base de uma droga antineoplásica. Na secção seguinte faremos as simulações para o caso em que são utilizadas duas delas.

3. Simulações para o Crescimento Tumoral sob o Efeito de dois Farmacos

Visto que o modelo discreto vem apresentando ótimos resultados em comparação com as respostas do modelo de Vendite dispensaremos, neste caso, os testes para fins de comparação e partiremos imediatamente para as simulações, analisando a eficácia de cada tratamento.

Para fazer esses ensaios numéricos tentaremos variar da melhor maneira possível os valores de k_A e k_B . Fixaremos o intervalo de aplicações em $T = 21$. Os valores dos outros parâmetros coincidem com os da secção anterior. Dividiremos os ensaios em dois tipos:

1) $k_A = k_B$ (os farmacos têm a mesma taxa de destruição)

i) $k_A = k_B = 0.90$; (Fig 8)

ii) $k_A = k_B = 0.75$. (Fig.9)

O esquema terapêutico assumido para estes testes foi o alternativo, isto é, ABABAB... .

2) $k_A \neq k_B$ (os farmacos têm taxas de destruição diferentes)

i) $k_A = 0.9$ e $k_B = 0.6$; (Fig.10)

ii) $k_A = 0.9$ e $k_B = 0.5$. (Fig.11)

Neste caso, adotamos o esquema alternativo até a 10^a dose e prosseguimos somente com o farmaco B. Este esquema foi tomado, pois da secção anterior sabemos que o farmaco $k_* = 0.9$ somente apresenta respostas positivas ao tratamento até a 5^a aplicação, portanto a seqüência tomada foi: AB...AB BBB...

10 primeiras doses

Se soubéssemos o ponto de nadir para o farmaco B, poderíamos também limitar as aplicações deste.

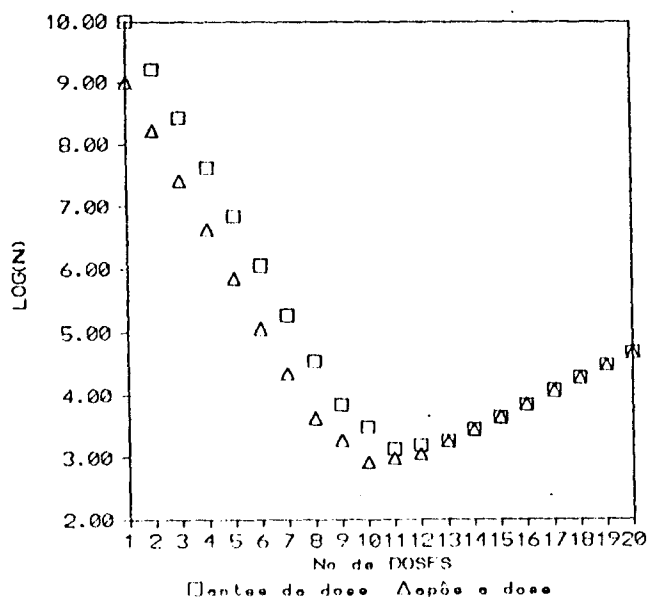


Fig.8. Terapia: $k_A = k_B = 0.9$

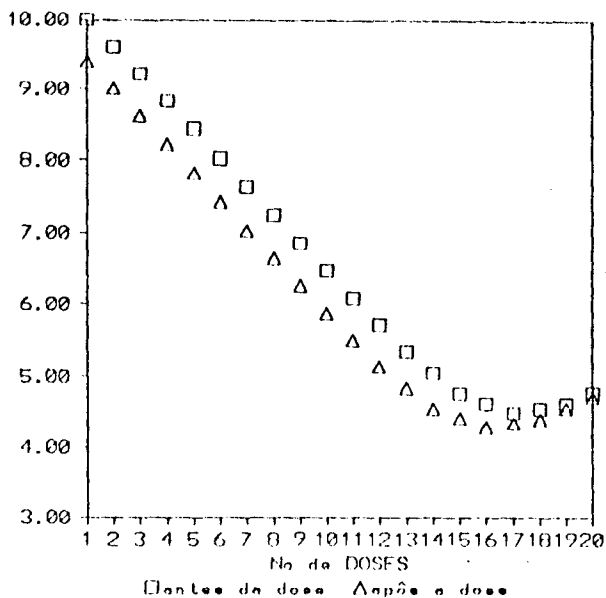


Fig.9. Terapia: $k_A = k_B = 0.75$

Analisando os gráficos 8 e 9 temos que os pontos de nadir são 10 e 16, respectivamente, além disso, podemos observar que antes de atingir os pontos, as duas terapias conseguem reduzir o tumor a níveis satisfatórios ($N < 10^5$). Isto acontece na 7^a dose para o caso (1.i) e na 13^a dose para o caso (1.ii). A seguir apresentamos os resultados numéricos obtidos para os casos (2.i) e (2.ii).

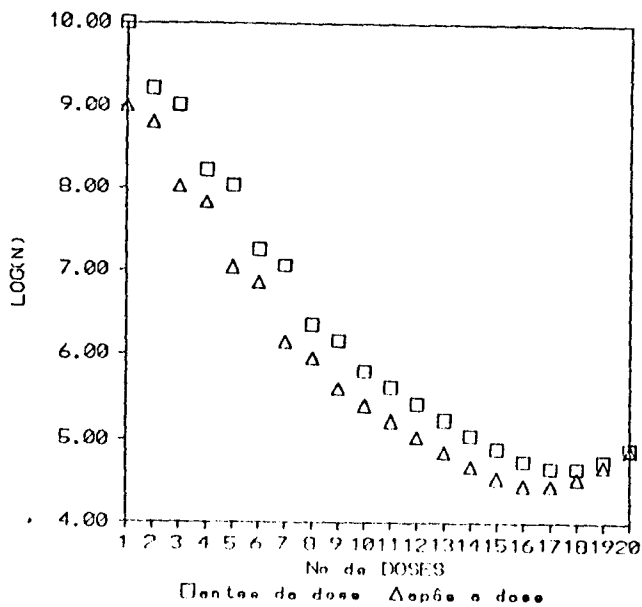


Fig.10. $k_A=0.9$ e $k_B=0.6$

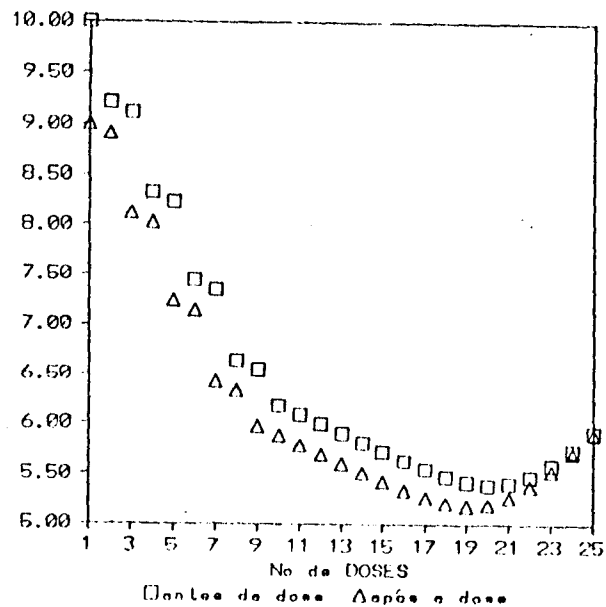


Fig.11. $k_A=0.9$ e $k_B=0.5$

No primeiro exemplo desta série temos $n = 17$, onde na 13ª aplicação é obtido o tamanho em que o organismo pode controlar o crescimento tumoral. Por outro lado, no 2º exemplo temos que a terapia escolhida não reduz o tumor ao nível esperado. Vemos, portanto, que nem sempre a associação dos farmacos traz bons resultados. A seguir, temos uma tabela onde são apresentados os pontos de nadir e o tamanho mínimo obtidos em algumas simulações feitas; apresentamos também o número de doses necessárias para atingir o valor 10^5 , o que denotaremos por i_m . O esquema terapêutico utilizado foi o alternativo (ABAB...) até obter o ponto de nadir parcial, isto é, perda da eficácia de um dos farmacos; as aplicações posteriores foram feitas somente com o outro farmaco.

k_A	k_B	n (nadir)	N_{min}	i_m
0.9	0.9	10	8.1863×10^2	7
0.9	0.8	12	2.3230×10^3	8
0.9	0.7	14	7.1712×10^3	10
0.9	0.6	17	2.8192×10^4	13
0.9	0.5	19	1.5308×10^5	—
0.8	0.8	14	6.5430×10^3	10
0.8	0.7	16	2.0286×10^4	13
0.8	0.6	19	7.9760×10^4	17
0.75	0.75	16	1.9465×10^4	13

Fig.12. Exemplos dos pontos de nadir.

Consideremos agora o caso em que $N_0 \cong 10^{12}$, mas é importante ressaltar que o teste só serve de exemplo para tumores cujos $N_{m\acute{a}x} = 1/k > 10^{12}$ pois, em muitos casos, $N_0 = 10^{12}$ é o tamanho máximo que o ser humano pode suportar.

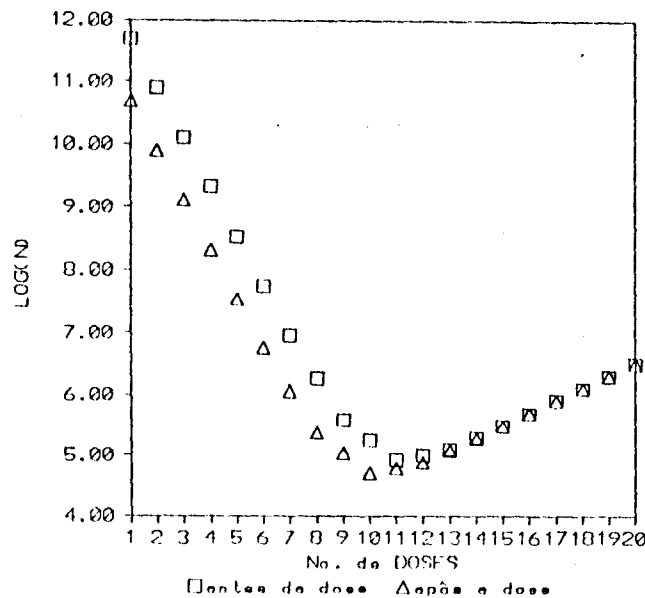


Fig.13. Terapia: $N_0 = 5 \times 10^{11}$, $k_A = k_B = 0.9$

Fazendo as simulações com os seguintes dados: $N_0 = 5 \times 10^{11}$, $\varepsilon = 10^{-6}$, $\alpha = 0.023$, $k_A = k_B = 0.9$, verificamos que na 10^a dose, isto é, na última dose com redução real, se obtém o tamanho em que o tumor pode ser controlado; porém, qualquer descuido poderá fazer com que o tumor torne a crescer novamente, uma vez que o tamanho mínimo conseguido está muito próximo do valor de descontrola (Fig. 13).

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

O objetivo desse trabalho foi reunir e analisar, na medida do possível, alguns modelos matemáticos que proporcionam melhor entendimento da dinâmica do crescimento tumoral e o problema da farmaco-resistência num tratamento quimioterápico. Com relação a estes pontos, as conclusões obtidas no decorrer do trabalho foram as seguintes:

No modelo apresentado na secção 4 do capítulo II, sugerimos uma pequena mudança na formulação no modelo de Stein. Porém essa pequena mudança implicou em análises e conclusões diferentes do modelo original de Stein. Verificamos que, na situação normal do indivíduo, as células neoplásicas tendem assintoticamente a serem eliminadas pela proteção; por outro lado, a análise do modelo de Stein nos mostra que as células protetoras somente controlam o crescimento das células neoplásicas, mantendo-as num nível relativamente baixo.

Tomando como referências os resultados dos modelos contínuos de Vendite, cuja validade foi comprovada através das comparações com experimentos "in vitro", verificamos a validade de certos modelos discretos da secção 5 do capítulo III. A respeito desses modelos, podemos ressaltar a maior praticidade da aplicação dos discretos em relação aos contínuos. Através das simulações numéricas, pudemos explicar o insucesso de vários programas terapêuticos de um só farmaco e mostrar a eficiência das terapias com o emprego de dois deles, e pudemos ver que uma das principais causas do insucesso da monoquimioterapia é a presença quase total das células resistentes no tumor após um certo

número de doses.

Nas simulações feitas para o modelo discreto no caso do uso de farmacos A e B, verificamos que o ponto de nadir (número máximo de doses para obter a máxima redução) desse tipo de tratamento é igual à soma dos pontos de nadir das terapias A e B separadas. Um resultado interessante dos experimentos numéricos é a relativa irrelevância de escolher uma ordem no esquema terapêutico, isto é, não há diferenças significativas em termos de resultado final, quanto ao número de células restantes após o tratamento. Por exemplo, se tomarmos o programa ABABAB ou AAABBB, ou até mesmo ABBABA, basta apenas considerar os pontos de nadir de cada farmaco. Para fins de simulações, escolhemos o esquema alternativo (ABABAB...) por ter apresentado pequenas vantagens sobre os outros.

Fizemos as comparações dos resultados fornecidos pelos modelos de Birkhead-Gregory e o nosso modelo discreto. Observamos que, além das diferenças conceituais, o maior problema está na consideração do grau de resistência no início da terapia; eles utilizam a relação $\frac{R_0}{N_0} = 10^{-4}$ nos seus testes, enquanto nós utilizamos a relação $R_0 = N_0(1 - N_0^{-\epsilon})$ obtida no modelo de Vendite. Para efeito de comparação, fizemos uma pequena modificação nos nossos programas computacionais e assumimos também a relação $\frac{R_0}{N_0} = 10^{-4}$. Os resultados obtidos para $k_* = 0.95$ e $k_* = 0.8$ respectivamente foram:

Modelo	n	N_{min}	n	N_{min}
Birkhead-Gregory	4	9×10^8	6	2×10^{10}
Discreto ($R=N(1-N^{-\epsilon})$)	2	5×10^{10}	3	1×10^{11}
Discreto ($R/N=10^{-4}$)	4	8×10^8	6	6×10^9

$$N_0 = 10^{12}, \alpha = 0.02, \epsilon = 10^{-3}, T = 30$$

Assim podemos concluir que, além dos cuidados necessários na

formulação dos modelos, para este caso são relevantes as relações obtidas por modelos de Vendite com respeito ao grau de resistência celular.

Devido a grande importância do problema analisado, para trabalhos futuros, sugerimos o estudo dos seguintes tópicos: acoplamento das células normais e protetoras no modelo discreto proposto ou nos modelos de Vendite, otimização das dosagens, momento exato para a troca de farmacos, estrutura de medida das células, farmaco "fase-específica" e não fase-específica", substituição da Equação de Verhust para crescimento das células pela Equação de Gompertz etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BASSANEZI R. C. e FERREIRA Jr. W. C., "*Equações Diferenciais com Aplicações*", HARBRA, São Paulo, 1988.
- [2] BIRKHEAD B. G. and GREGORY W. M., "*A Mathematical Model of the Effects of Drug Resistance in Cancer Chemotherapy*", *Math. Biosci.* 72: 59-69, 1984.
- [3] BONADONNA G. and ROBUSTELLI DELLA CUNA G., "*Manuale di Oncologia Medica*", Masson, 1983.
- [4] BOYCE W. E. e DIPRIMA R. C., "*Equações Diferenciais Elementares e Problema de Valores de Contorno*", Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1988.
- [5] BRAUN M., "*Differential Equations and Their Applications*", *Applied Mathematical Sciences*, Vol.15, Springer-Verlag, New York, 1983.
- [6] BURCHENAL J. H., "*The Historical Development of Cancer Chemotherapy*", *Seminars in Oncology*, Vol. 4, N^o 2 (June), 1977.
- [7] EDELSTEIN-KESHET L., "*Mathematical Models in Biology*", Random House, New York, 1988.
- [8] EISEN M., "*Mathematical Models in Cells Biology and Cancer Chemotherapy*", *Lecture Notes in Biomathematics*, Vol.30, Springer-Verlag, Berlin, 1979.

- [9] FREEDMAN H. I., *"Deterministic Mathematical Models in Populations Ecology"*, Marcel Dekker, Inc., New York and Bassel, 1980.
- [10] FINKELSTEIN L. and CARSON E. R., *"Mathematical Modelling of Dynamical Biological Systems"*, Research Studies Press Ltd., 1986.
- [11] GABEL R. A. and ROBERTS R. A. , *"Signals and Linear Systems"*, John Wiley & Sons, Inc., Singapore, 1987.
- [12] GOLDIE J. H. and COLDAM A. J., *"A Mathematical Model for Relating the Drug Sensitivity of Tumours to their Spontaneous Mutation Rate"*, Cancer Treatment Rep. 63: 1727-1733, 1979.
- [13] GOLDIE J. H., COLDMAN A. J. and GUDAUSKAS G. A., *"Rationale for the Use of Alternating Non Cross Resistant Chemotherapy"*, Cancer Treatment Rep. 66: 439-449, 1982.
- [14] HOCHSDAT H., *"Differential Equations. A Modern Approach."*, Hold, Rinehart and Winston, New York, 1964.
- [15] JOLIVET E., *"Introduction aux Modèles Mathématiques en Biologie"*, Ed. Masson, Paris, 1983.
- [16] RAMOS Jr. J., *"Oncologia Clínica"*, Ed. Sarvier, 1974/1984.
- [17] ROBERTS Jr. C. E., *"Ecuaciones Diferenciales Ordinárias. Un enfoque al cálculo numérico"*, Ed. Prentice-Hall Internacional, Cali, Colombia, 1980.
- [18] RUBIN P., *"Manual de Clínica Oncológica"*, Ed. Sarvier, São Paulo, 1977.
- [19] SAMOILENKO A. M. and PERESTYUK N. A., *"The Stability of Solutions"*

of Differential Equations with Instantaneous Variations",
Translated from *Differentsial'nye Uravneniya*, Vol.13, No. 11:
1981-1992, Kiev State University, 1977.

- [20] SANSONE G. and CONTI R., "*Non Linear Differential Equations*", The Macmillan Company, New York, 1964.
- [21] SANTOS V. M. P., "*Sistema Presa-Predador Generalizado*", Tese de Mestrado, IMECC, UNICAMP, 1989.
- [22] SCHWARTSMANN G. et al, "*Oncologia Clinica: Princípios e Prática.*", Artes Médicas, Porto Alegre, 1991.
- [23] SIMEONOV P. S. and BAINOV D. D., "*Stability of the Solutions of Singularly Perturbed Systems with Impulse Effect*", *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 136: 575-588, 1988.
- [24] STEIN J., "*Prey-Predator-Protector Model for Cancer*", *IEEE Trans. on Biom. Engin.* 28: 544-549, 1981.
- [25] VENDITE L. L., "*Modelagem Matemática para o Crescimento Tumoral e o Problema de Resistência Celular aos Farmacos Anti-Blásticos*", Tese de Doutorado, FEE, UNICAMP, 1988.
- [26] VENDITE L. L., "*Modelo Biomatemático do Crescimento Tumoral e da Resposta a Quimioterapia*", *Atas do II Seminário Internacional em Apoio ao Programa de Atenção Integral à Saude da Mulher. Simpósio sobre Câncer Ginecológico e da Mama.* Campinas, SP, 1984.

APÊNDICE A

MÉTODO DE PUTZER PARA CALCULAR e^{tA}

Dentre vários métodos para calcular e^{tA} , onde A é uma matriz $n \times n$, apresentaremos um dos métodos desenvolvidos por Putzer. Este método tem a finalidade de expressar e^{tA} como polinômio da matriz A .

Seja $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ os autovalores da matriz $A_{n \times n}$. Definamos os seguintes polinômios em A :

$$P_0(A) = I, \quad P_k(A) = \prod_{m=1}^k (A - \lambda_m I), \text{ para } k=1, 2, \dots, n.$$

Então:

$$e^{tA} = \sum_{k=0}^{n-1} r_{k+1}(t) P_k(A)$$

onde os coeficientes escalares $r_1(t), \dots, r_n(t)$ são determinados por recorrência do sistema de equações diferenciais lineares

$$\dot{r}_1(t) = \lambda_1 r_1(t), \quad r_1(t) = 1$$

$$\dot{r}_{k+1}(t) = \lambda_{k+1} r_{k+1}(t) + r_k(t), \quad r_{k+1}(t) = 0,$$

$$k=1, \dots, n-1.$$

APÊNDICE B

MATRIZ X(2T) E SEUS AUTOVALORES

Mostraremos com detalhes o cálculo da matriz X(2T) da equação (4.30) e seus autovalores.

A matriz X(2T) é dada pela seguinte expressão:

$$X(2T) = (I+B_2)e^{TA}(I+B_1)e^{TA},$$

$$A = \begin{pmatrix} \alpha(1-2\varepsilon) & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\varepsilon & \alpha(1-\varepsilon) & 0 & 0 \\ \alpha\varepsilon & 0 & \alpha(1-\varepsilon) & 0 \\ 0 & \alpha\varepsilon & \alpha\varepsilon & \alpha \end{pmatrix},$$

$$B_1 = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -F & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$B_2 = \begin{pmatrix} -F & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Pelo método de Putzer, (Apêndice A) obtemos que:

$$e = \begin{pmatrix} e^{\alpha(1-2\varepsilon)T} & 0 & 0 & 0 \\ a_{21} & e^{\alpha(1-\varepsilon)T} & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & e^{\alpha(1-2)T} & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & e^{\alpha T} \end{pmatrix}$$

onde

$$\begin{aligned} a_{21} &= a_{31} = e^{\alpha(1-\varepsilon)T} - e^{\alpha(1-2\varepsilon)T}, \\ a_{42} &= a_{43} = e^{\alpha T} - e^{\alpha(1-2\varepsilon)T}, \\ a_{41} &= e^{\alpha T} - 2e^{\alpha(1-\varepsilon)T} + e^{\alpha(1-2\varepsilon)T}. \end{aligned}$$

Logo,

$$X(2T) = \begin{pmatrix} 1-F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1-F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} e^{TA} \begin{pmatrix} 1-F & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} e^{TA}$$

$$= \begin{pmatrix} (1-F)^2 e^{2\alpha(1-2\varepsilon)T} & 0 & 0 & 0 \\ x_{21} & (1-F)e^{2\alpha(1-\varepsilon)T} & 0 & 0 \\ x_{31} & 0 & (1-F)e^{2\alpha(1-\varepsilon)T} & 0 \\ x_{41} & x_{42} & x_{43} & e^{2\alpha T} \end{pmatrix}$$

onde

$$x_{21} = (1-F)e^{\alpha(1-\varepsilon)T} \left(e^{\alpha(1-\varepsilon)T} - e^{\alpha(1-2\varepsilon)T} \right) \left(e^{-\alpha\varepsilon T} (1-F) + 1 \right)$$

$$x_{31} = (1-F)e^{\alpha(1-\varepsilon)\tau} \left(e^{\alpha(1-\varepsilon)\tau} - e^{\alpha(1-2\varepsilon)\tau} \right) \left(e^{-\alpha\varepsilon\tau} + 1 \right)$$

$$x_{41} = e^{2\alpha\tau} \left(1 - e^{-\alpha\varepsilon\tau} \right) \left[1 - e^{-2\alpha\varepsilon\tau} + (1-F) \left(e^{-\alpha\varepsilon\tau} - e^{-3\alpha\varepsilon\tau} \right) \right]$$

$$x_{42} = e^{2\alpha\tau} \left(1 - e^{-2\alpha\varepsilon\tau} \right)$$

$$x_{43} = e^{2\alpha\tau} \left(1 - e^{-\alpha\varepsilon\tau} \right) \left[1 + (1-F)e^{-\alpha\varepsilon\tau} \right].$$

Resolvendo-se as equações $\left(X(2\tau) - \lambda I \right) = 0$, temos os seguintes autovalores de $X(2\tau)$:

$$\lambda_1 = (1-F)^2 e^{2\alpha(1-2\varepsilon)\tau}$$

$$\lambda_2 = \lambda_3 = (1-F) e^{2\alpha(1-2)\tau}$$

$$\lambda_3 = e^{2\alpha\tau}$$

APÊNDICE C

ESTIMATIVA PARA O PARÂMETRO α

Temos como objetivo apresentar um método matemático para estimar os parâmetros α (taxa de crescimento malthusiano do tumor).

Consideremos a fórmula (4.4) do capítulo III:

$$N(t) = \frac{N_0}{kN_0 + (1 - kN_0)e^{-\alpha t}}$$

onde N_0 é tamanho do tumor no instante t_0 e k é geralmente assumido como 10^{-12} . Por outro lado, seja t_d o tempo de duplicação do tumor N_0 , isto é, $N(t_d) = 2N_0$. Substituindo na fórmula acima, obtemos que

$$\alpha = \frac{1}{t_d} \text{Ln} \left[\frac{2(1 - kN_0)}{1 - 2kN_0} \right].$$

Exemplos: Para $N_0 = 10^5$

$$t_d = 20 \longrightarrow \alpha = 0.035$$

$$t_d = 30 \longrightarrow \alpha = 0.023$$

$$t_d = 40 \longrightarrow \alpha = 0.017.$$

O mesmo raciocínio pode se fazer considerando a fórmula (5.2) do caso discreto.