



Programa de Pós-Graduação em Engenharia
de Recursos Naturais da Amazônia

**MODELO DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE GLIOMA EM MEIO
ANISOTRÓPICO – INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES ENTRE
CÉLULAS PROLIFERANTES, QUIESCENTES, NECRÓTICAS E
NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE**

Kalysta de Oliveira Resende Borges

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Naturais da Amazônia, PRODERNA/ITEC, da Universidade Federal do Pará, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Engenharia de Recursos Naturais.

Orientadores: Emanuel Negrão Macêdo

Belém, PA- Brasil


Julho de 2025

MODELO DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE GLIOMA EM MEIO ANISOTRÓPICO – INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES ENTRE CÉLULAS PROLIFERANTES, QUIESCENTES, NÉCRÓTICAS E NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE


Kalysta de Oliveira Resende Borges

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE RECURSOS NATURAIS DA AMAZÔNIA - PRODERNA/ITEC/UFPA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM ENGENHARIA DE RECURSOS NATURAIS.


Aprovada por:

Documento assinado digitalmente
 **EMANUEL NEGRAO MACEDO**
Data: 10/07/2025 18:30:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. Emanuel Negrão Macêdo
(Orientador – PRODERNA/UFPA)

Documento assinado digitalmente
 **JOAO NAZARENO NONATO QUARESMA**
Data: 11/07/2025 12:42:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. João Nazareno Nonato Quaresma
(Examinador - PRODERNA/ UFPA)

Documento assinado digitalmente
 **BRUNO MARQUES VIEGAS**
Data: 11/07/2025 12:36:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Bruno Marques Viegas
(Examinador - UFPA)

Documento assinado digitalmente
 **RONIVALDO LAMEIRA DIAS**
Data: 11/07/2025 12:58:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ronivaldo Lameira Dias
(Examinador Externo -
UEPA/Santarém)

Documento assinado digitalmente
 **JOAO ALVES DE LIMA**
Data: 11/07/2025 11:47:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. João Alves de Lima
(Examinador Externo-UFPB)

Belém, PA - Brasil
Julho de 2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D278m DE OLIVEIRA RESENDE BORGES, KALYSTA. MODELO DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE GLIOMA EM MEIO ANISOTRÓPICO – INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES ENTRE CÉLULAS PROLIFERANTES, QUIESCENTES, NECRÓTICAS E NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE / KALYSTA DE OLIVEIRA RESENDE BORGES. — 2025.
140 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Emanuel Negro Macedo
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Naturais na Amazônia, Belém, 2025.

1. Glioma. 2. Modelagem matemática. 3. Dinâmica tumoral .
4. Equações diferenciais. I. Título.

CDD 620

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, cujos planos para minha vida são maiores do que eu posso imaginar.

À minha família de origem, minha mãe Ana Maria de Oliveira Resende e meu pai Wilson José de Resende, a quem devo o que sou, que tanto me orgulham e me acolhem com afeto.

À minha família, meu marido Cairo Borges Junior, minha metade de vida, que sempre me apoiou em todas as minhas empreitadas, pela sua confiança, paciência, generosidade e cumplicidade; e às minhas filhas Giulia, Bianca e Marianna, que tem o meu amor incondicional e carregam a minha esperança de um mundo melhor.

Aos amigos e amigas de vida e de trabalho.

Aos meus professores por dividirem comigo seus conhecimentos e terem me ajudado a construir minha carreira acadêmica, despertando meu interesse científico e assistencial.

Aos meus orientadores da Universidade Federal do Pará (UFPA) por terem acreditado na minha potencialidade, me ensinando a trilhar o fabuloso caminho da pesquisa.

Agradecimento:

Ao meu marido Cairo Borges Junior e minhas princesas Giulia, Bianca e Marianna, pelo amor incondicional, paciência e apoio constante, que me deram forças para seguir adiante, mesmo nos momentos de maior desafio. O apoio de vocês foi fundamental para que eu chegasse até aqui. A cada sorriso, palavra de incentivo e gesto de carinho, vocês me inspiraram a nunca desistir.

Aos meus pais – Wilson e Ana Maria e irmãos – Karyne e Wilson Júnior, que sempre acreditaram em meu potencial e me proporcionaram a base sólida para conquistar meus sonhos. Cada um de vocês fez dessa caminhada um processo mais leve e mais significativo.

Esta conquista é, sem dúvida, reflexo de todos vocês. Obrigada por me ajudarem a transformar esse sonho em realidade.

Resumo da Tese apresentada ao PRODERNA/UFPA como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Engenharia de Recursos Naturais (Dr.Eng.).

MODELO DA DINÂMICA DE CRESCIMENTO DE GLIOMA EM MEIO ANISOTRÓPICO – INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES ENTRE CÉLULAS PROLIFERANTES, QUIESCENTES, NECRÓTICAS E NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE

Kalysta de Oliveira Resende Borges

Julho/2025

Orientador: Emanuel Negrão Macêdo

Área de Concentração: Uso e Transformação de Recursos Naturais

Linha de Pesquisa: Modelagem e Simulação de Processos

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo. São estimados, pela IARC, que 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de mortes por câncer tenham ocorrido no mundo em 2022. Os gliomas são tumores cerebrais primários originados no parênquima cerebral conhecidos por seu comportamento agressivo e difusivo. A definição do diagnóstico dos gliomas do adulto é baseada na anatomia patológica que consta de análise morfológica (tipo celular, anaplasia, vascularização, presença de necrose e atividade mitótica) e análise imuno-histoquímica (GFAP, AE1/AE3, IDH1, ATRX, p53, Ki67, H3K27M, H3G34 e H3K27me) além de análise molecular. O tratamento é multimodal e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia sistêmica. Este estudo propõe e valida um modelo matemático baseado em equações diferenciais parciais (EDPs) para descrever a dinâmica espaço-temporal do crescimento e da dispersão dos gliomas, considerando interações celulares, limitações nutricionais e anisotropia tecidual. A modelagem foi implementada no software Wolfram Mathematica, utilizando os métodos *NDSolve* e *NIntegrate*, e incorporou parâmetros críticos como capacidade de carga, taxas de proliferação, quiescência e morte celular, além de coeficientes de difusão específicos para substância branca e cinzenta. Os resultados demonstraram que a evolução tumoral é fortemente modulada pela disponibilidade de nutrientes e pela estrutura do microambiente tumoral. Células gliais e quiescentes concentram-se no centro tumoral, enquanto a dispersão periférica é

limitada por barreiras físico-químicas. A taxa de mortalidade celular e o coeficiente de difusão mostraram-se determinantes para a configuração espacial do tumor, refletindo padrões semelhantes aos observados clinicamente, como zonas centrais de hipoxia e necrose. A análise paramétrica evidenciou alta sensibilidade do modelo às variações nos parâmetros biológicos, reforçando sua robustez. O modelo validado apresenta forte potencial clínico e computacional, oferecendo uma ferramenta preditiva para a compreensão da progressão tumoral e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas. Ao integrar aspectos biológicos e físico-químicos regionais, esta abordagem contribui para a ciência translacional em neuro-oncologia e alinha-se aos ODS da ONU, especialmente no que tange à saúde e bem-estar (ODS 3) e à inovação em pesquisa biomédica (ODS 9).

Palavras-chave: glioma; modelagem matemática; dinâmica tumoral; equações diferenciais; Wolfram Mathematica.

Abstract of the Thesis presented to PRODERNA/UFPA as part of the requirements for obtaining the title of Doctor in Natural Resources Engineering (Dr. Eng.).

**GLIOMA GROWTH DYNAMICS MODEL IN AN ANISOTROPIC MEDIUM –
INFLUENCE OF INTERACTIONS BETWEEN PROLIFERATIVE, QUIESCENT,
NECROTIC CELLS AND NUTRIENTS IN THE MICROENVIRONMENT**

Kalysta de Oliveira Resende Borges

July/2025

Advisor: Emanuel Negrão Macêdo

Area of Concentration: Use and Transformation of Natural Resources

Line of Research: Process Modeling and Simulation

Cancer is the leading public health issue WorldWide. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), an estimated 20 million new cancer cases and 9.7 million cancer- related deaths occurred globally in 2022. Gliomas are primary brain tumors originating in the cerebral parenchyma, characterized by their aggressive and infiltrative behavior. The diagnostic definition of adult gliomas is based on pathological anatomy, which includes morphological analysis (cell type, anaplasia, vascularization, presence of necrosis, and mitotic activity), immunohistochemical analysis (GFAP, AE1/AE3, IDH1, ATRX, p53, Ki67, H3K27M, H3G34, and H3K27me), and molecular analysis. Treatment is multimodal and involves surgery, radiotherapy, and systemic chemotherapy. This study proposes and validates a mathematical model based on partial differential equations (PDEs) to describe the spatio-temporal dynamics of glioma growth and dispersion, considering cellular interactions, nutritional limitations, and tissue anisotropy. The model was implemented in Wolfram Mathematica using *NDSolve* and *NIntegrate*, and integrates key parameters such as carrying capacity, proliferation, quiescence, and cell death rates, as well as diffusion coefficients specific to white and gray matter. Results indicate that tumor evolution is strongly modulated by nutrient availability and the structure of the tumor microenvironment. Glial and quiescent cells concentrate in the tumor core, whereas peripheral spread is constrained by less favorable

physico-chemical conditions. The maximum cell-death rate and anisotropic diffusion coefficients proved to be decisive in shaping tumor spatial configuration, reproducing clinically observed patterns such as central hypoxia and necrosis. Global and local sensitivity analyses revealed high responsiveness of tumor dynamics to biologically meaningful parameters, underscoring the model's robustness and explanatory power. The validated model offers predictive and translational potential, providing a quantitative framework to interpret glioma progression and to explore personalized therapeutic strategies. By integrating biological and regional physico-chemical factors, this work advances computational neuro-oncology and aligns with the UN Sustainable Development Goals, particularly Good Health.

Keywords: glioma; mathematical modeling; tumor dynamics; differential equations; Wolfram Mathematica.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	16
1.1 – MOTIVAÇÃO.....	16
1.2 – JUSTIFICATIVA.....	22
1.3 – OBJETIVOS	23
1.3.1 – Objetivo Geral	23
1.3.2 – Objetivos Específicos	24
1.4 – CONTRIBUIÇÕES DA TESE.....	24
1.5 – ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO.....	26
CAPÍTULO 2 – REFERENCIAL TEÓRICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	28
2.1 – REFERENCIAL TEÓRICO.....	28
2.1.1 – Dinâmica da densidade de células gliais	29
2.1.2 – Densidade da Matriz Extracelular (C_{ECM})	33
2.1.3 – Concentração de Metalproteases de Matriz (C_{MMPs})	33
2.1.4 – Concentração de nutrientes (C_n)	34
2.2 – REVISÃO DA LITERATURA.....	35
CAPÍTULO 3 – UM MODELO DE EVOLUÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DO CRESCIMENTO DO GLIOMA: A INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES CELULARES (CÉLULAS CANCEROSAS E MORTAS) E DE NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE	42
3.1 – ABORDAGEM METODOLÓGICA.....	42
3.1.1 – MODELO MATEMÁTICO PROPOSTO I	43
3.2 – ADMENSIONALIZAÇÃO DO MODELO PROPOSTO	48
3.3 – METODOLOGIA DE SOLUÇÃO	55
3.3.1 – NDSolve – Resolução Numérica de Equações Diferenciais	55
3.3.2 – Dados de Entrada para a Simulação Computacional	56
3.4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
3.4.1 – População média de células gliais no microambiente (N_c)	59
3.5 – CONCLUSÃO	67
CAPÍTULO 4 – MODELO DE CRESCIMENTO DE GLIOMA EM MEIO ANISOTRÓPICO – INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES DE CÉLULAS DOENTES, QUIESCENTES, MORTAS E DE NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE	69

4.1 – MODELO MATEMÁTICO PROPOSTO II.....	69
4.2 – ADMENSIONALIZAÇÃO DO MODELO PROPOSTO II	76
4.3 – METODOLOGIA DE SOLUÇÃO II.....	79
4.3.1 – Dados de Entrada para a Simulação Computacional	79
4.4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	80
4.4.1 – População média de células gliais no microambiente (N_c)	81
4.5 – CONCLUSÃO.....	92
CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
5.1 – CONCLUSÕES GERAIS.....	95
CAPÍTULO 6 – SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	97
CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS	98
APÊNDICE I	105
APÊNDICE II	128

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Hallmarks of cancer	17
Figura 1.2 – Anatomia do SNC - regiões cinza e branca	18
Figura 3.1 – Diagrama Compartmental representado o microambiente do Glioma: Interação das populações celulares e nutrientes (Adaptado de BYRNE, 2012)	44
Figura 3.2 – Distribuição inicial da população de células gliais no microambiente.....	50
Figura 3.3 – Variação da taxa específica de proliferação (\tilde{R}) em função de θ_c e θ_n : a) $\rho = 0$ e b) $\rho = 1$, $\theta_{crit} = 0.8\theta_{Tmax}$ e $\theta_{crit} = 0.3\theta_{nmax}$	51
Figura 3.4 – Capacidade de carga do glioma em função da posição no microambiente para diferentes valores do parâmetro \tilde{a}	52
Figura 3.5 – Variação da taxa específica de morte celular (\tilde{K}_{cm}) em função da concentração de nutrientes (θ_n) em torno da concentração crítica ($\theta_{crit} = 0.3\theta_{nmax}$)	53
Figura 3.6 – Comportamento do coeficiente de difusão adimensional.....	54
Figura 3.7 – Metodologia da resolução do modelo matemático proposto.....	56
Figura 3.8 – População média de células gliais (N_c).....	62
Figura 3.9 – Influência da taxa específica de morte celular (α_{ko}), taxa de proliferação (\tilde{R}) e do parâmetro “a” na população média de células gliais (N_c) no Mev.....	63
Figura 3.10 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_m , e θ_n para $\rho = 0$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{ko} = 2000$ e $a = 0$ e $a = 62.5$	65
Figura 3.11 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_m , e θ_n para $\rho = 1$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{ko} = 2000$ e $a = 0$ e $a = 62.5$	66
Figura 4.1 – Diagrama Compartmental das interações de populações celulares com o microambiente (Adaptado de BYRNE, 2003)	70
Figura 4.2 – Influência da taxa específica de morte celular (α_{koc}), taxa de proliferação (\tilde{R}) e do parâmetro “a” na população média de células gliais (N_c) no Mev.....	84
Figura 4.3 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 0$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 0.2$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$	87
Figura 4.4 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 0$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 20$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$	88
Figura 4.5 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 1$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 0.2$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$	90
Figura 4.6 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 1$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 20$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Dados Dimensionais e Adimensionais para Simulação.....	58
Tabela 3.2 – Comparação para a população (N_c) Dados Dimensionais e Adimensionais.....	61
Tabela 4.1 – Dados Dimensionais e Adimensionais para Simulação.....	80
Tabela 4.2– Comparação para a população (N_c) Dados Dimensionais e Adimensionais.....	82

LISTA DE SÍMBOLOS OU NOMENCLATURA

- Cc - População de células cancerígenas, gliais ou tumorais
- IARC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
- Cm - População de células mortas
- Cn - Nutrientes do Microambiente
- Cq - População de células quiescentes
- t - Tempo
- xc - Posição inicial
- x - Posição final
- Cci - Distribuição de células gliais
- Cco - Distribuição de células gliais inicial
- kr - Taxa de mobilidade
- Re''' - Velocidade de proliferação das células doentes
- ro - Taxa específica de mobilidade inicial
- r - Taxa específica de mobilidade de proliferação das células tumorais
- CT - Capacidade de carga do glioma
- CTmax - Capacidade de carga do glioma máxima
- a - Constante positiva na faixa da capacidade de carga
- Cncrit - Concentração crítica de Nutrientes do Microambiente
- Cccrit - Concentração crítica de células cancerígenas
- Cnmax - Concentração máxima de nutrientes no microambiente
- kn - Taxa de consumo dos nutrientes pelas células doentes
- kcm - Taxa de morte de células doentes
- kqm - Taxa de morte de células quiescentes
- ko - Taxa máxima de mortalidade
- koc - Taxa máxima de mortalidade de células gliais
- koq - Taxa máxima de mortalidade de células quiescentes
- kcq - Taxa da população de células doentes transferida para células quiescentes
- kqc - Taxa da população de células quiescentes que entram em proliferação
- Rem''' - Taxa de células que sucumbiram pela falta de nutrientes
- Dc - Coeficiente de difusão de células cancerígenas
- Dg - Região cinzenta localizada na parte externa do microambiente

D_w - Região branca localizada entre as regiões cinzentas
 D_n - Coeficiente de difusão de nutrientes
 D_q - Coeficiente de difusão de células quiescentes
 x_a - Limite da região cinza
 x_b - Limite da região branca
 w - Coeficiente de transição entre as regiões do microambiente
 L - Domínio do Microambiente
 \tilde{a} - Constante positiva na faixa da capacidade de carga adimensional

PARÂMETROS ADIMENSIONAIS

$D^{\circ c}$ - Coeficiente de difusão de células cancerígenas adimensional
 $D^{\circ q}$ - Coeficiente de difusão de células quiescentes adimensional
 $D^{\circ n}$ - Coeficiente de difusão de nutrientes adimensional
 $K^{\circ n}$ - Taxa de consumo dos nutrientes pelas células doentes adimensional
 $K^{\circ r}$ - Taxa de mobilidade adimensional
 $K^{\circ cm}$ - Taxa de morte celular adimensional
 $K^{\circ cq}$ - Taxa da população de células doentes transferida para quiescentes adimensional
 $K^{\circ qc}$ - Taxa de células quiescentes que entram em proliferação adimensional
 R_n° - Taxa de consumo de nutrientes pela população de células glias adimensional
 N_c - População média de células glias
 $N^{\circ c}$ - População média adimensional de células glias
 N_{max} - População máxima de células glias
 $N^{\circ max}$ - População máxima adimensional de células glias
 N_v - Intervalos no domínio da coordenada espacial
 R_{pi}° - Proliferação das células tumorais e quiescentes
 R_{di}° - Taxa de morte de células cancerígenas e quiescentes
 K_{Ades} - Força adesiva das células tumorais

SÍMBOLOS GREGOS

λ - Parâmetro que determina o desvio característico da distribuição Gaussiana
 δ - Constante do modelo de Hill

ρ - Parâmetro que determina a taxa específica de proliferação
 σ_n - Desvio característico da concentração de nutrientes
 σ_c - Desvio característico da população de células gliais
 η - Coordenada espacial adimensional
 η_a - Comprimento adimensional da região cinza
 η_b - Comprimento adimensional da região branca
 η_c - Comprimento adimensional da posição inicial
 θ_c - População de células cancerígenas, gliais ou tumorais adimensional
 θ_q - População de células quiescentes adimensional
 θ_m - População de células mortas adimensional
 θ_n - Nutrientes do Microambiente adimensional
 θ_{ci} - Distribuição de células gliais adimensional
 θ_T - Capacidade de carga do glioma adimensional
 θ_{Tmax} - Capacidade de carga do glioma máxima adimensional
 θ_{ncrit} - Concentração crítica de Nutrientes do Microambiente adimensional
 γ - Relação entre as difusões das regiões cinza e branca adimensional
 $i\%$ - Taxa específica de proliferação adimensional
 $\alpha\lambda$ - Parâmetro que determina o desvio característico da distribuição Gaussiana adimensional
 τ - Tempo adimensional
 α_{ro} - Relação da taxa específica de mobilidade inicial
 α_{ko} - Relação da taxa máxima de mortalidade
 α_{koc} - Relação da taxa máxima de mortalidade de células gliais
 α_{koq} - Relação da taxa máxima de mortalidade de células quiescentes
 α_{kqc} - Relação da taxa máxima de mortalidade de células
 α_w - Coeficiente adimensional de transição entre as regiões cinza e branca
 φ - Relação do desvio característico adimensional
 φ_n - Relação do desvio característico da concentração de nutrientes adimensional
 φ_c - Relação do desvio característico da população de células gliais

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 - MOTIVAÇÃO

O câncer é um dos maiores desafios globais de saúde, com milhões de novos casos diagnosticados anualmente e alta mortalidade. Historicamente, a doença tem sido registrada desde a antiguidade, sendo nomeada por Hipócrates como *karkínos*, em referência à disseminação dos tumores. O câncer surge quando células eucarióticas sofrem mutações genéticas que desregulam o ciclo celular, promovendo um crescimento descontrolado e a formação de colônias tumorais, que podem invadir tecidos e órgãos vizinhos.

Os *hallmarks* (marcos) do câncer, descritos por HANAHAN e WEINBERG (2011) delineiam as capacidades e habilidades biológicas adquiridas pelas células durante a progressão tumoral, incluindo a proliferação sustentada, resistência à morte celular, angiogênese, ativação da invasão e metástase, evasão da resposta imune, metabolismo alterado, instabilidade genômica e inflamação tumoral. Essas propriedades são essenciais para a compreensão da biologia tumoral e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas (HANAHAN e WEINBERG, 2011). A Figura 1.1 representa as principais características do câncer, conhecidas como "Hallmarks of Cancer", divididas em dois grupos: as marcas distintivas clássicas e as características emergentes e capacitantes. As marcas clássicas incluem mecanismos fundamentais para a progressão tumoral, como proliferação descontrolada, evasão da morte celular e capacidade metastática. Já as características emergentes envolvem processos como reprogramação epigenética e influência do microambiente tumoral, refletindo avanços no entendimento da biologia do câncer.

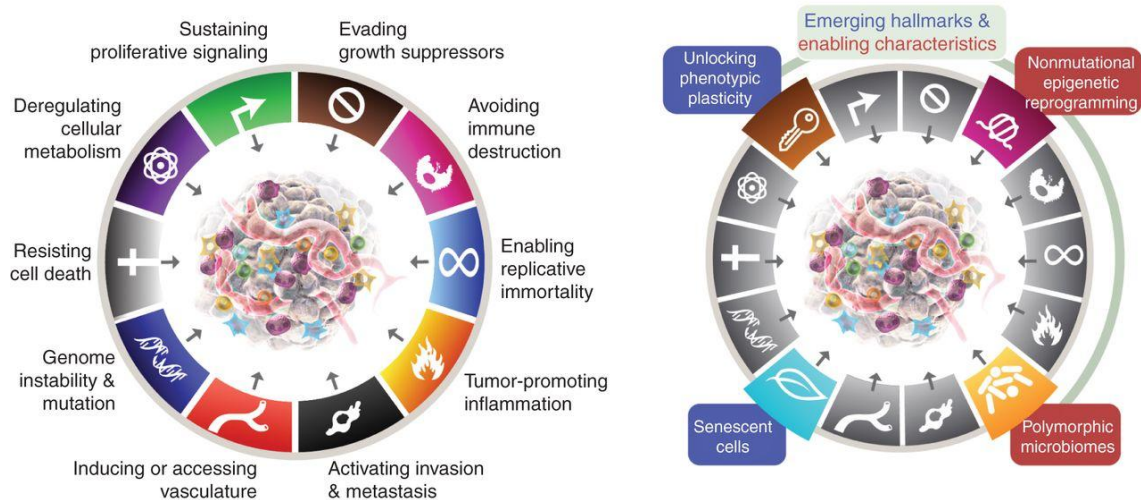


Figura 1.1 – Principais características do câncer, conhecidas como "Hallmarks of Cancer", divididas em dois grupos: as marcas distintivas clássicas (à esquerda) e as características emergentes e capacitantes (à direita).

Fonte: HANAHAN e WEINBERG (2011).

Atualmente, estima-se que 24 milhões de novos casos de câncer sejam diagnosticados anualmente no mundo, resultando em mais de 10 milhões de mortes. No Brasil, a projeção para 2023-2025 aponta 704 mil novos casos por ano, com tendência de aumento de 40% nas próximas duas décadas, impulsionado pelo envelhecimento populacional e fatores comportamentais adversos (INCA, 2021).

O Sistema Nervoso Central (SNC) é uma estrutura altamente especializada composta pelo cérebro e medula espinhal, responsável pela regulação das funções vitais do organismo e pela integração e processamento das informações sensoriais e motoras, sendo constituído por neurônios e células da neuróglia, que desempenham funções essenciais na sustentação, nutrição e proteção neuronal. Os astrócitos mantêm a barreira hematoencefálica e regulam o ambiente neural; a micróglia atua como principal defesa imunológica do SNC, removendo resíduos e patógenos; os oligodendrócitos produzem a bainha de mielina, essencial para a condução eficiente dos impulsos nervosos; e as células endoteliais revestem os ventrículos cerebrais, sendo responsáveis pela produção e circulação do líquido cefalorraquidiano. Os neurônios, por sua vez, são células especializadas na recepção e transmissão de sinais elétricos e químicos, dividindo-se em sensoriais,

que captam estímulos do ambiente; motores, que transmitem comandos do SNC para músculos e glândulas; e interneurônios, que integram informações dentro dos circuitos neurais. O equilíbrio funcional entre esses diferentes tipos celulares é essencial para a homeostase do SNC, e alterações nessa dinâmica podem levar ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e neoplasias, reforçando a importância de estudos que aprofundem o conhecimento sobre a fisiologia e os mecanismos patológicos desse sistema. No sistema nervoso central (SNC), a substância branca e a substância cinzenta desempenham papéis distintos na transmissão e processamento das informações neurais. A Figura 1.2 apresentada destaca essas diferenças estruturais, ilustrando a distribuição da substância branca e cinzenta no cérebro e na medula espinhal. A substância branca, composta principalmente por axônios mielinizados, é responsável pela comunicação entre diferentes regiões cerebrais. Já a substância cinzenta, formada por corpos celulares neuronais, está associada ao processamento de informações e controle das funções cognitivas. A ilustração enfatiza a complexidade da conectividade neural e da organização estrutural do sistema nervoso central.

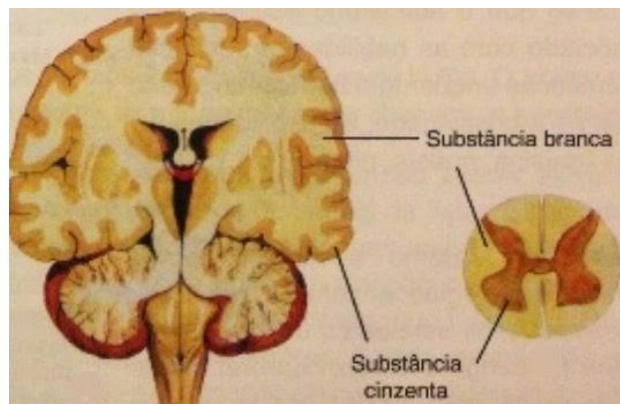


Figura 1.2 – Anatomia do SNC – regiões cinza e branca.

A substância cinzenta, predominantemente localizada na região cortical do cérebro e na porção central da medula espinhal, é composta por corpos celulares de neurônios, dendritos e sinapses. Essa estrutura é fundamental para o processamento e integração das informações sensoriais e motoras. Devido à sua composição, a substância cinzenta apresenta uma difusão mais isotrópica, pois não possui uma orientação preferencial de fibras neuronais.

Por outro lado, a substância branca está localizada nas regiões subcorticais do cérebro e na periferia da medula espinhal, sendo composta principalmente por axônios mielinizados que conectam diferentes áreas do SNC. A mielina é responsável pela cor branca característica e desempenha um papel essencial na condução rápida dos impulsos nervosos.

A matriz extracelular do cérebro apresenta propriedades anisotrópicas que variam conforme a composição e a organização tecidual local, especialmente entre as regiões de substância branca e substância cinzenta, o que influencia diretamente os padrões de difusão de células tumorais e nutrientes no microambiente cerebral. A substância branca é caracterizada por elevada anisotropia, decorrente da organização altamente estruturada dos axônios mielinizados, os quais apresentam orientação preferencial ao longo de determinados eixos. Essa arquitetura direcionada favorece a difusão preferencialmente ao longo das fibras nervosas, restringindo a propagação transversal. Em contrapartida, a substância cinzenta, por apresentar menor grau de organização estrutural e maior densidade de corpos celulares neuronais, exibe um comportamento mais isotrópico, com difusão relativamente homogênea em todas as direções. Essa diferença entre os compartimentos cerebrais implica que a mobilidade de células tumorais e a distribuição de nutrientes não ocorrem de forma uniforme no espaço, mas sim de maneira espacialmente variável, modulada pela geometria e orientação das estruturas neurais locais. A relação entre a substância branca e a substância cinzenta é essencial para a funcionalidade do SNC, garantindo tanto a integração quanto a transmissão eficiente das informações neurais. Assim, a incorporação da anisotropia no modelo matemático é fundamental para refletir com precisão a realidade biológica da propagação tumoral no tecido cerebral.

Para o triênio de 2023 a 2025, estima-se a ocorrência de 11.490 novos casos de câncer do SNC no Brasil por ano, sendo 6.110 casos em homens e 5.380 em mulheres. Este tipo de câncer ocupa a 11^a posição entre os mais frequentes no país. Esses dados correspondem a um risco estimado de 5,80 novos casos a cada 100 mil homens e 4,85 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022). No contexto da América Latina e Caribe, dados do *Cancer Tomorrow* (IARC/Globocan) estimam uma incidência anual de aproximadamente 19 mil casos de tumores do SNC, com taxas padronizadas variando entre 3,5 e 7,1 por 100 mil habitantes, dependendo da estrutura etária e cobertura diagnóstica regional. Em escala global, o câncer do SNC representa um desafio crescente: em 2022, foram registrados mais de 308 mil novos casos e cerca de 251 mil mortes associadas a esse grupo de tumores em todo o mundo. As maiores taxas de incidência ajustada por idade são observadas na Europa e América do Norte, com valores superiores a 7 casos por 100 mil habitantes, refletindo não apenas a presença de fatores de risco, mas também a maior capacidade de detecção e acesso ao diagnóstico especializado. Esses dados evidenciam a magnitude do câncer cerebral como problema de saúde pública e reforçam a necessidade de estratégias específicas voltadas à prevenção, diagnóstico precoce, manejo clínico e pesquisa translacional.

O combate ao câncer pode ser realizado através do controle dos fatores de risco e do implemento de planos eficazes de prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos, e o primeiro passo para isso, é a redução da exposição aos fatores de risco ditos modificáveis, dieta pobre em nutrientes essenciais, tabagismo, alcoolismo, e inatividade física (COELHO, 2019, OPAS, 2020, INCA, 2022).

No estudo de tumores, *neoplasia* é um termo utilizado para um tipo de crescimento celular não controlado e é comumente chamado pelo profissional de medicina de tumor, câncer *in situ* ou invasivo. Elas são classificadas em benignas ou malignas. As neoplasias benignas apresentam um crescimento celular progressivo, massa bem delimitada, não possuem a capacidade de infiltração de regiões adjacentes e não provocam a metástase. Já as malignas, o câncer, possuem crescimento celular rápido, massa pouco delimitada, infiltra regiões adjacentes assim como adquirem a capacidade de se disseminar em locais mais distantes do corpo e provocar a metástase, que corresponde a novos focos da doença em outras regiões teciduais (SILVA e AVILA, 2020, INCA, 2022).

Os gliomas são tumores cerebrais primários do parênquima que apresentam crescimento invasivo local com altas taxas de morbidade e mortalidade. Eles e os demais tumores primários do sistema nervoso central (SNC) compõem um grupo heterogêneo de tumores malignos e benignos com sinais e sintomas diversos, prognóstico variável e que afetam de forma diferente crianças e adultos (INCA, 2022). O estudo da etiologia dos tumores cerebrais é uma questão desafiadora em razão das taxas de incidência relativamente baixas e à alta heterogeneidade. Fatores genéticos e algumas síndromes familiares aumentam o risco de desenvolvê-los (WILD et al., 2020). O fator de risco que contribui comprovadamente para um maior nível de incidência dos tumores cerebrais compreende a exposição às radiações eletromagnéticas como raios X e gama (INCA, 2021).

Acredita-se que a origem desses tumores esteja associada ao tronco neuroglial ou às células progenitoras, sendo sua classificação histológica baseada nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa classificação fundamenta-se na similaridade morfológica das neoplasias com as células neurogliais do cérebro, distinguindo-se em astrocitomas, oligodendrogliomas, gliomas oligoastrocíticos mistos e ependimomas, correspondentes aos astrócitos, oligodendrócitos, células microgliais e células ependimárias, respectivamente. Ademais, o grau de malignidade dos gliomas é determinado pela OMS segundo a presença ou ausência de características anaplásicas, elevada atividade mitótica, proliferação microvascular ou necrose. Essa gradação varia de I a IV, sendo o glioblastoma classificado no grau IV por apresentar o fenótipo mais agressivo e prognóstico reservado

(WELLER et al., 2015).

Até o ano de 2016 os gliomas eram classificados com base principalmente em suas características morfológicas e os testes moleculares faziam apenas o papel de ator coadjuvante na classificação. No cenário atual, diante dos avanços sobre a compreensão da patogênese e no entendimento do comportamento clínico de certos subtipos de gliomas difusos em adultos e crianças, houve a integração dos chamados biomarcadores moleculares na classificação dos tumores do SNC de acordo com (REIFENBERGER et al., 2017, PARK et al., 2023). A classificação dos tumores do sistema nervoso central segundo a OMS 2021 inclui três principais tipos baseados no status mutacional do IDH (Isocitrato Desidrogenase) e outras alterações genéticas. As enzimas isocitrato desidrogenase (IDH) catalisam a descarboxilação oxidativa do isocitrato e, portanto, desempenham papéis importantes no ciclo de Krebs e na homeostase celular. Grandes avanços na genética do câncer na última década revelaram que os genes que codificam IDHs são frequentemente mutados em uma variedade de malignidades humanas, incluindo gliomas. IDH1 (Isocitrato Desidrogenase 1) está localizada no citoplasma e nos peroxissomos, enquanto IDH2 (Isocitrato Desidrogenase 2) e IDH3 (Isocitrato Desidrogenase 3) estão localizadas na matriz mitocondrial. O Astrocitoma IDH mutante pode ser grau 2, 3 ou 4 e apresenta mutações em *IDH1*, *IDH2*, *ATRX* (Alfa-Talassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked), *TP53* (Tumor Protein 53) e deleções em *CDKN2A/B* (Tumor Protein 53). O Oligodendroglioma IDH mutante e 1p/19q codeletado (Codeleção dos braços curtos do cromossomo 1 e dos braços longos do cromossomo 19), classificado como grau 2 ou 3, exibe mutações em *IDH1* (Isocitrato Desidrogenase 1), *IDH2* (Isocitrato Desidrogenase 2) e codeleção de *1p/19q*, além de alterações em *TERT* (Telomerase Reverse Transcriptase), *CIC* (Capicua Transcriptional Repressor), *FUBP1* (Far Upstream Element Binding Protein 1) e *NOTCH1* (Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 1). Já o Glioblastoma IDH selvagem, classificado exclusivamente como grau 4, apresenta mutações em *TERT* (Telomerase Reverse Transcriptase), ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10 (+7/-10) e amplificação do *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor). Essas características moleculares têm grande importância no prognóstico e na abordagem terapêutica desses tumores. (PARK et al., 2023).

A complexidade e variabilidade do câncer, especialmente no contexto dos tumores do SNC, destacam a importância da pesquisa contínua e do desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas avançadas para mitigar esse problema de saúde pública. Parâmetros críticos identificados por modelagem matemática ressaltam áreas que necessitam

de maior exploração teórica e experimental. Isso inclui a identificação de fatores ambientais que impulsionam a expansão clonal e influenciam a seleção de fenótipos malignos, bem como a investigação de como esses fatores microambientais são afetados por sucessivas ondas de populações celulares alteradas.

Na modelagem do crescimento do glioma, BYRNE (2012) examina a dinâmica dos tumores avasculares, enquanto ÖZUGURLU (2015) aborda abordagens numéricas para problemas de reação-difusão em densidade tumoral. Esses estudos destacam a relevância dos métodos matemáticos na elucidação do comportamento tumoral e da dinâmica de crescimento. HILL (1910) investiga como a agregação de moléculas de hemoglobina afeta suas curvas de dissociação, oferecendo insights sobre os mecanismos bioquímicos que influenciam a liberação de oxigênio. KOLOBOV et al. (2009) analisam auto-ondas em modelos de crescimento tumoral invasivo, contribuindo para a compreensão dos processos dinâmicos do tumor. SWANSON et al. (2000) desenvolveram um modelo matemático que incorpora a heterogeneidade espacial do tecido cerebral ao definir o coeficiente de difusão como uma função dependente da variável espacial, permitindo a distinção entre regiões de substância cinzenta e branca. Em suas análises, os autores demonstraram que a migração das células tumorais ocorre de maneira diferencial nesses dois compartimentos, evidenciando uma maior taxa de dispersão no tecido da substância branca em comparação à substância cinzenta, possivelmente devido às diferenças estruturais e à organização da matriz extracelular entre essas regiões. Essas contribuições ampliam nosso entendimento dos sistemas biológicos por meio da modelagem matemática e de insights bioquímicos.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os glioblastomas, grau 4, lideram a taxa de incidência seguidos dos demais gliomas menos frequentes. Sabe-se que a incidência dos gliomas aumenta com a idade da população e esse incremento é mais pronunciado para os glioblastomas, porém ainda não se tem um fundamento biológico que explique essa relação (WELLER et al., 2015). Os sintomas relacionados aos gliomas variam de acordo com características demográficas e clínicas do paciente englobando déficits focais, alteração cognitiva, dor de cabeça e crises epiléticas, e enfatizam a importância de tratamentos adaptados de forma individualizada (RASMUSSEN et al., 2017).

O protocolo recomendado de imagens da região cerebral atingida envolve o uso da ressonância magnética (RM) e inclui imagem 3D pré-contraste e pós-contraste ponderados

em T1, imagem 2D pós-contraste ponderada em T2 e imagem pré-contraste recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) e imagens 2D ponderadas por difusão (PARK et al., 2023). Apesar dos avanços nas atuais estratégias de tratamento e na compreensão sobre a biologia dos gliomas, a taxa de sobrevivência de pacientes que sofrem de algum tipo deles não percebeu melhora significativa, principalmente para os agressivos que apresentam tempo médio de sobrevivência de apenas 14.4 meses, e as abordagens clássicas de tratamento cirúrgico, radioterapia e/ou quimioterapia continuam sendo o porto seguro da terapia (REIFENBERGER et al., 2017, WELLER et al., 2015, ZHAO et al., 2021, PARK et al., 2023).

Os gliomas são tumores altamente difusos e de tratamento difícil e são responsáveis pela maioria das mortes, representando um desafio clínico significativo. De fato, resultados experimentais indicam que quando implantados em ratos, dentro de uma semana as células doentes se espalham e podem ser encontradas por todo SNC (SWANSON et al., 2000, SILBERGELD e CHICOINE, 1997). Dessa forma, conhecer como o tumor se desenvolve, seu crescimento e sua difusão, permite monitorá-lo em diferentes fases da doença e contribui para prever melhores resultados clínicos com e sem tratamentos terapêuticos, justificando o motivo pelo qual os modelos matemáticos tornam-se ferramentas valiosas que podem dar suporte à prática clínica no sentido de direcionar a escolha do tratamento especializado ideal de pacientes que sofrem dessa patologia ao mesmo tempo que facilitam a pesquisa médica.

Neste contexto, este trabalho tem como finalidade contribuir para a análise clínica dos gliomas, utilizando a formulação de modelos matemáticos para prever o comportamento dinâmico do tumor, incluindo seu crescimento e processo de difusão. Com isso, os modelos propostos baseiam-se na evolução contínua dos gliomas, buscando descrever a evolução espaço-temporal do tumor com base nas interações entre as populações celulares (células cancerosas, quiescentes e mortas) com os nutrientes no microambiente em geral.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Elaborar e analisar um modelo matemático para descrever o crescimento de gliomas em meio anisotrópico, representando com maior fidelidade a dinâmica espaço-temporal do tumor no contexto biológico, considerando as interações complexas entre diferentes populações celulares tumorais (proliferativas, quiescentes e necróticas) e a disponibilidade

de nutrientes no microambiente tumoral, visando compreender os mecanismos de proliferação, migração e resposta tumoral às condições do tecido cerebral.

1.3.2 Objetivos específicos

- Formular e formalizar um modelo matemático que represente a dinâmica do crescimento de gliomas em meio anisotrópico, considerando as interações entre populações de células tumorais proliferativas, células quiescentes, células necróticas e a disponibilidade de nutrientes no microambiente tumoral.
- Analisar e validar a influência das interações celulares e dos nutrientes no comportamento dinâmico do modelo, avaliando o impacto dessas variáveis na proliferação, migração e resposta tumoral.
- Implementar o modelo matemático em ambiente computacional, utilizando o software *Wolfram Mathematica*, por meio da rotina *NDSolve* para a resolução numérica das equações diferenciais e do método *NIntegrate* para a integração das funções associadas à dinâmica do crescimento tumoral.

1.4 CONTRIBUIÇÕES DA TESE

Esta tese apresenta contribuições originais e substanciais para o campo da modelagem matemática aplicada à oncologia, com foco na representação dinâmica da evolução dos gliomas difusos — neoplasias de alta complexidade clínica, caracterizadas por seu comportamento infiltrativo, agressividade biológica e prognóstico reservado. O primeiro avanço reside na formulação de um modelo matemático unidimensional que integra, de maneira inédita, a interação entre diferentes populações celulares (gliais ativas, quiescentes e mortas) e a dinâmica metabólica do microambiente tumoral (Mev), incluindo a disponibilidade e o consumo de nutrientes essenciais. A taxa de crescimento celular é descrita como uma função sensível à concentração crítica de nutrientes e à densidade populacional de células gliais, permitindo uma representação mais fidedigna da competição por recursos, da dormência celular e das zonas de necrose por depleção metabólica.

Um diferencial metodológico de destaque é a incorporação de um coeficiente de difusão anisotrópico, responsável por capturar as diferenças estruturais entre as regiões de substância branca e cinzenta do cérebro, refletindo a orientação preferencial dos axônios e a consequente assimetria na difusão de células tumorais e nutrientes. Essa abordagem assegura

uma transição contínua entre regiões cerebrais com diferentes características histológicas, o que confere ao modelo maior coerência biológica e precisão na simulação da propagação espacial dos gliomas. Ao levar em consideração a arquitetura do tecido cerebral e sua influência sobre a expansão tumoral, o modelo contribui para o entendimento de padrões de invasão e resistência terapêutica, frequentemente observados na prática clínica, mas pouco abordados de forma integrada em modelos computacionais.

Do ponto de vista translacional, a modelagem proposta se destaca como ferramenta promissora para o apoio à personalização terapêutica, contribuindo para o planejamento racional de tratamentos em oncologia neurocirúrgica e radio-oncologia. Sua aplicabilidade não se restringe aos gliomas, podendo ser adaptada a outros tumores sólidos que compartilham características de crescimento espacialmente heterogêneo e dependência do microambiente. Além disso, a estrutura matemática flexível permite a incorporação de novos parâmetros biológicos, como motilidade dirigida, quimiotaxia e dinâmica da resposta imune, abrindo perspectivas para estudos futuros.

As contribuições aqui reunidas dialogam diretamente com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas. Em especial, o trabalho atende ao ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), ao propor soluções computacionais baseadas em evidência científica para uma neoplasia de alta carga de morbimortalidade; ao ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), ao fomentar a inovação tecnológica a partir da integração entre engenharia matemática e ciências biomédicas; e ao ODS 4 (Educação de Qualidade), ao promover a formação interdisciplinar de pesquisadores capazes de lidar com problemas complexos da oncologia contemporânea.

A relevância desta tese transcende o escopo estritamente acadêmico, ao estabelecer uma ponte estratégica entre a modelagem matemática e os desafios reais da saúde pública. Cientificamente, contribui para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos de crescimento, dormência e resistência dos gliomas difusos, mediante a construção de um modelo matemático sensível aos parâmetros fisiológicos e estruturais do tecido cerebral. Socialmente, oferece subsídios para abordagens terapêuticas mais individualizadas, com potencial para melhoria da qualidade de vida de pacientes acometidos por tumores cerebrais. Economicamente, a utilização de simulações computacionais como alternativa à experimentação laboratorial representa uma estratégia de otimização de recursos, favorecendo a racionalização de investimentos em pesquisa e a identificação precoce de intervenções clínicas mais eficazes.

Em síntese, esta pesquisa representa uma contribuição robusta, interdisciplinar e de alto impacto, posicionando-se como um marco no desenvolvimento de modelos biomatemáticos voltados à oncologia, ao mesmo tempo em que fortalece a interface entre ciência, inovação e políticas públicas orientadas à sustentabilidade e à equidade em saúde.

1.5 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

O presente capítulo apresenta as motivações, as justificativas e os objetivos gerais e específicos que levaram à realização desse estudo relacionado ao crescimento de glioma em meio anisotrópico, assim como a influência das interações de populações células e de nutrientes no microambiente.

O capítulo 2 apresenta a revisão bibliográfica, destacando os fundamentos teóricos que embasam o desenvolvimento deste estudo ao longo dos anos. São discutidos os modelos matemáticos utilizados para descrever o crescimento populacional de células cancerosas, abrangendo abordagens baseadas em equações diferenciais parciais (EDPs), equações diferenciais ordinárias (EDOs) e modelos experimentais. Além disso, são analisadas as interações entre as células tumorais e os nutrientes presentes no microambiente tumoral, considerando sua influência na dinâmica de proliferação e progressão do tumor.

O capítulo 3 apresenta o modelo matemático de evolução espaço-temporal do crescimento do glioma, retratando a influência das interações das populações celulares (células cancerosas e mortas) com os nutrientes no microambiente. Para medir o crescimento é utilizado a população média de células gliais no domínio do microambiente em função do tempo. Como metodologia, é implementado o método das linhas para solucionar o sistema de equações diferenciais parciais computacionalmente, assim como, suas condições de contorno, discretizado pelo método dos volumes finitos. Neste capítulo, também são dissertados os resultados e as conclusões, a partir de dados de entrada para simulação computacional e uma análise da influência de seus parâmetros utilizados.

O capítulo 4 descreve o modelo matemático de crescimento de glioma em meio anisotrópico, considerando a influência das interações de células doentes, quiescentes e mortas, no qual, essas três populações adotadas interagem entre si no microambiente, a partir da incorporação do balanço de nutrientes no sistema. Assim como no capítulo anterior, é elaborado um algoritmo computacional baseado no método das linhas para solucionar esse sistema de EDP's.

O Capítulo 5 apresenta as considerações finais da tese, reunindo as principais conclusões obtidas ao longo do desenvolvimento do estudo e da pesquisa. No Capítulo 6, são demonstradas as sugestões para trabalhos futuros, com base nas perspectivas de continuidade do trabalho. Por fim, o Capítulo 7 reúne as referências bibliográficas utilizadas e citadas desta pesquisa.

CAPÍTULO 2 – REFERÊNCIAL TEÓRICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

Os gliomas representam um grupo heterogêneo de tumores do sistema nervoso central (SNC), altamente invasivos, caracterizadas por sua capacidade de recorrência mesmo após tratamento extensivo (SWANSON et al., 2003). O glioblastoma multiforme (GBM) é o subtipo mais agressivo, apresentando sobrevida mediana inferior a 15 meses, mesmo com protocolos terapêuticos combinados (KIM et al., 2009). A dinâmica invasiva desses tumores envolve a interação com a matriz extracelular (ECM), a proliferação celular e a influência de fatores ambientais e genéticos.

O microambiente tumoral desempenha papel crucial na modulação da migração celular, sendo a ECM uma estrutura que fornece suporte físico e sinais bioquímicos que direcionam o comportamento das células tumorais (CORRÊA, 2005).

A invasão tumoral ocorre por mecanismos como a migração haptotática, orientada por gradientes de adesão na ECM, e a migração quimiotática, impulsionada por fatores de crescimento, citocinas e lipídios bioativos. Destacam-se o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o fator de crescimento derivado do estroma (SDF-1), que modulam a motilidade celular e favorecem a disseminação tumoral (SILBERGELD e CHICOINE, 1997; KIM et al., 2009). Além disso, as metaloproteases de matriz (MMPs) degradam componentes estruturais da ECM, facilitando a infiltração das células tumorais no parênquima cerebral (RONG et al., 2006).

A interação das células tumorais com a micróglia também exerce um papel significativo no processo invasivo, visto que essas células, ao serem recrutadas para o microambiente tumoral, secretam quimio-atrativos e componentes da ECM, contribuindo para a progressão do tumor (SWANSON et al., 2000). A compreensão desses mecanismos tem sido ampliada pelo uso da modelagem matemática, que permite a formulação de hipóteses quantitativas sobre a progressão do glioma.

Modelos baseados em equações diferenciais parciais (PDEs) têm sido empregados para descrever fenômenos biológicos fundamentais, como a proliferação celular, a migração invasiva e a disponibilidade de nutrientes no microambiente tumoral (BYRNE, 2003; CLATZ et al., 2005). KIM et al. (2009) desenvolveram um modelo que incorpora o papel da adesão celular e da heterogeneidade da ECM para explicar os padrões de invasão das células

de glioma, permitindo simular diferentes cenários de progressão tumoral e possíveis intervenções terapêuticas.

Por sua vez, MASCHERONI et al. (2016) propuseram um modelo multiporoso para descrever o crescimento de esferoides tumorais, integrando dados experimentais de proliferação e motilidade celular. A modelagem matemática também tem sido utilizada para simular os efeitos da angiogênese e da necrose no crescimento do glioblastoma, permitindo prever padrões de invasão e avaliar a eficácia de diferentes estratégias terapêuticas (PATANKAR, 1980; SWANSON et al., 2003).

Outro aspecto fundamental da modelagem matemática aplicada ao estudo dos gliomas é a inclusão de fatores estruturais e metabólicos que influenciam o comportamento celular. Modelos como o proposto por PAPADOGIORGAKI et al. (2013) consideram a evolução fenotípica das células tumorais em resposta a pressões seletivas do microambiente, destacando a importância da adaptação metabólica na progressão tumoral. Dessa forma, a combinação de estudos experimentais e modelagem computacional tem se mostrado essencial para desvendar os mecanismos subjacentes à invasão do glioma e contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Novas pesquisas que integrem modelos matemáticos avançados, técnicas de bioinformática e análises experimentais de alto rendimento poderão fornecer um entendimento ainda mais profundo sobre a dinâmica do glioblastoma e abrir novas perspectivas para o tratamento dessa enfermidade de alta letalidade (DREYFUSS e OLIVEIRA, 2008; ALVAREZ et al., 2016; COELHO, 2019).

Portanto, o crescimento do glioma é um processo biológico complexo influenciado pela proliferação de células tumorais, migração, disponibilidade de nutrientes e interações com os tecidos. A dinâmica do crescimento do glioma pode ser modelada usando equações diferenciais parciais (PDEs), normalmente baseadas em princípios de conservação. Nesta seção, será realizada a derivação detalhada das equações que governam o processo, seguida de uma análise crítica de seus principais aspectos.

2.1.1. Dinâmica da densidade de células gliais

Seja $C_c(x,t)$ a densidade populacional de células gliais em um domínio espacial-temporal. A dinâmica dessas células é regida por múltiplos processos biológicos e biofísicos que influenciam sua dispersão e proliferação no microambiente cerebral. Entre esses processos, destaca-se a difusão aleatória, um mecanismo fundamental associado a

motilidade celular estocástica, no qual as células gliais se deslocam sem um direcionamento específico, semelhante a um processo de caminhada aleatória (SWANSON et al., 2000).

Além disso, a quimiotaxia desempenha um papel essencial na migração celular, permitindo que as células se movimentem ao longo de gradientes químicos de fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), o fator de crescimento transformador beta (*transforming growth factor-beta*, TGF- β) e o fator derivado do estroma 1 (*stromal-derived factor 1*, SDF-1), além de metaloproteases da matriz (*matrix metalloproteinases*, MMPs), que promovem a degradação da matriz extracelular (SILBERGELD e CHICOINE, 1997; KIM et al., 2009).

A haptotaxia, por sua vez, é um mecanismo crucial que regula o deslocamento celular ao longo de gradientes de densidade da matriz extracelular (ECM), sendo influenciada pela deposição diferencial de componentes da ECM e sua modificação por proteases extracelulares (DREYFUSS e OLIVEIRA, 2008).

O comportamento migratório das células também é fortemente impactado pela aderência célula-célula, um fenômeno mediado por moléculas de adesão, como caderinas e integrinas, que regulam interações locais e influenciam a coesão das massas celulares tumorais (KOLOBOV et al., 2009; MASCHERONI et al., 2016). Finalmente, a proliferação celular desempenha um papel determinante na expansão da população celular tumoral, sendo influenciada por fatores bioquímicos e físicos do microambiente, como disponibilidade de nutrientes e pressão mecânica intra e extratumoral (CLATZ et al., 2005; PAPADOGIORGAKI et al., 2013).

Dessa forma, a interação entre esses processos dinâmicos define a evolução espaço-temporal dos gliomas, justificando a necessidade de modelos matemáticos baseados em equações diferenciais parciais (PDEs) para descrever e prever a progressão tumoral, bem como avaliar potenciais intervenções terapêuticas (BYRNE, 2003; COELHO, 2019). Para essa dinâmica a equação de balanço é:

$$\frac{\partial C_c}{\partial t} = -\nabla \cdot (\tilde{\mathbf{J}}_{Rand} + \tilde{\mathbf{J}}_{Quimiot} + \tilde{\mathbf{J}}_{Hapot} + \tilde{\mathbf{J}}_{Ades}) + R_c''' - R_{cm}''' \quad (2.1)$$

Para a situação de que a ECM é heterogênea (regiões anatômicas branca e cinza do SNC) o fluxo randômico é dado por:

$$\tilde{\mathbf{J}}_{Rand} = -D_c(x) \nabla C_c \quad (2.2.a)$$

Admitindo que as células gliais são suficientemente esparsas e, assim, possuem suprimento suficiente de oxigênio. Neste contexto, elas são fortemente atraídas pela disponibilidade de nutrientes (C_n) que são necessários para produzir energia. Em função desses fatores as células gliais tendem a se mover na direção do gradiente de nutrientes (∇C_n). Tal atração é chamada quimiotaxia, e é frequentemente escrita na forma de uma função quimiotática ($f_q = \chi_q \nabla C_n$), onde χ_q é o coeficiente quimiotático. Então, o fluxo quimiotático é dado por:

$$\tilde{\mathbf{J}}_{Quimiot} = C_c \chi_q \nabla C_n \quad (2.2.b)$$

A haptotaxia corresponde à resposta direcionada das células a um gradiente de adesão. Seja C_E a concentração de matriz extracelular (ECM), considerando que as células gliais são influenciadas pelo gradiente de ECM (∇C_E) de forma haptotática. Assim, de maneira análoga à equação (2.2.b), o fluxo resultante da haptotaxia é expresso por: (onde, χ_h é o coeficiente haptotático):

$$\tilde{\mathbf{J}}_{Hapot} = C_c \chi_h \nabla C_E \quad (2.2.c)$$

O processo de adesão celular tem sido amplamente estudado em investigações experimentais e computacionais, demonstrando seu papel essencial na migração celular, particularmente na invasão tumoral (SWANSON et al., 2000; KIM et al., 2009). Observa-se que as células aderem umas às outras quando estão próximas o suficiente, formando interações estáveis por meio de moléculas de adesão, como caderinas e integrinas, mas podem se afastar quando submetidas a tensões excessivas oriundas do microambiente ou do contato intercelular (MASCHERONI et al., 2016). Esse equilíbrio dinâmico entre adesão e descolamento celular é fundamental para a disseminação dos gliomas no tecido cerebral, permitindo que as células tumorais reconfigurem suas interações locais e adaptem sua morfologia para facilitar a infiltração tumoral (KOLOBOV et al., 2009). A modulação da expressão e da atividade das moléculas de adesão possibilita que as células tumorais transitem entre estados de alta e baixa coesão celular, promovendo a transição de uma arquitetura tumoral mais compacta para um fenótipo mais disseminado e infiltrativo (SILBERGELD e CHICOINE, 1997; CLATZ et al., 2005).

Estudos indicam que a interação entre células tumorais e a matriz extracelular (ECM) contribui significativamente para esse processo, pois a degradação diferencial da ECM mediada por metaloproteases (MMPs) pode alterar a disponibilidade de substratos adesivos, impactando a dinâmica da motilidade celular (DREYFUSS e OLIVEIRA, 2008).

A modelagem matemática tem permitido descrever a dinâmica desse fluxo devido à adesão célula-célula, sendo representada por equações diferenciais que incorporam um coeficiente de interação celular, o qual regula a intensidade da atração e repulsão entre células vizinhas em função da densidade celular e da estrutura do Mev tumoral (BYRNE, 2003; COELHO, 2019). A integração desses modelos com dados experimentais e simulações computacionais tem demonstrado sua aplicabilidade na previsão de padrões de invasão tumoral e na avaliação de potenciais alvos terapêuticos para interromper a progressão dos gliomas (PAPADOGIORGAKI et al., 2013).

$$\tilde{\mathbf{J}}_{Ades} = \chi_a (\varphi(C_c) \nabla C_c) \quad (2.2.d)$$

São incluídas na equação as taxas de proliferação do crescimento tumoral (R_c''') e a taxa de morte celular (R_{cm}'''), representadas pelas equações (2.2.e) e (2.2.f), respectivamente.

$$R_c''' = k_r(C_c, C_n) C_c \left[1 - \frac{C_c}{C_T(x)} \right] \quad (2.2.e)$$

$$R_{cm}''' = k_{cm}(C_n) C_c \quad (2.2.f)$$

Por fim, a equação governamental para a dinâmica da densidade populacional das células gliais em função do tempo é descrita em (2.3).

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_c}{\partial t} = \nabla \cdot \left[D_c(x) \nabla C_c - \chi_q C_c \nabla C_n - \chi_h C_c \nabla C_{ECM} - \chi_a (\varphi(C_c) \nabla C_c) \right] + \\ + R_c'''(C_c, C_n) - R_{cm}'''(C_c, C_n) \end{aligned} \quad (2.3)$$

No qual, D_c é o coeficiente de difusão das células gliais, X_q representa o coeficiente de quimiotaxia, X_h é o coeficiente de haptotaxia, X_a simboliza o coeficiente de adesão diferencial de célula a célula, φ taxa de adesão célula a célula.

2.1.2 Dinâmica da Matriz Extracelular (C_{ECM})

Segundo KIM et al., (2009) a densidade da matriz extracelular, representada por (C_{ECM}), varia dinamicamente devido a processos de degradação e síntese. As células tumorais secretam metaloproteases de matriz (MMPs), que degradam componentes da ECM, facilitando a migração celular. Por outro lado, tanto as células tumorais quanto as células do microambiente (como astrócitos e fibroblastos) podem produzir novos componentes da ECM, contribuindo para sua renovação. Nesse contexto, as células tumorais secretam metaloproteases de matriz (MMPs), que degradam componentes estruturais da ECM, facilitando a migração e invasão celular (SILBERGELD e CHICOINE, 1997; DREYFUSS e OLIVEIRA, 2008). Em paralelo, tanto as próprias células tumorais quanto os elementos do microambiente, como astrócitos e fibroblastos, sintetizam novos componentes da ECM, contribuindo para sua renovação e manutenção de um equilíbrio dinâmico que influencia a progressão tumoral (CLATZ et al., 2005; MASCHERONI et al., 2016). Matematicamente, essa interação pode ser descrita por uma equação diferencial que incorpora os termos de degradação enzimática e de síntese celular, permitindo a simulação de diferentes cenários de invasão e oferecendo subsídios para a avaliação de potenciais intervenções terapêuticas (BYRNE, 2003; COELHO, 2019). Matematicamente, a dinâmica da ECM pode ser descrita pela seguinte equação diferencial (2.4):

$$\frac{\partial C_{ECM}}{\partial t} = -\delta_{deg} C_{ECM} C_{MMPs} + \sigma_{ECM} C_c + \nabla \cdot (D_{ECM} \nabla C_{ECM}) \quad (2.4)$$

Em que, δ_{deg} é o coeficiente de degradação da matriz extracelular pelas MMPs, σ_{ECM} representa a taxa de síntese da ECM mediada por células tumorais, D_{ECM} simboliza o coeficiente de difusão da ECM.

2.1.3 Concentração de Metaloproteases de Matriz (C_{MMPs})

As metaloproteases de matriz (MMPs) constituem uma família de enzimas proteolíticas fundamentais no remodelamento da matriz extracelular (ECM) e são amplamente expressas por células tumorais e células do microambiente, incluindo astrócitos e micróglia reativa (KIM et al., 2009; MASCHERONI et al., 2016). No contexto do glioblastoma (GBM), as MMPs desempenham um papel crucial na degradação da ECM, facilitando a migração e a invasão das células tumorais no tecido cerebral saudável (SILBERGELD e CHICOINE, 1997). Esse processo é essencial para a infiltração difusa

do tumor, uma característica distintiva dos gliomas de alto grau, que tornam a ressecção cirúrgica completa virtualmente impossível e contribuem para a alta taxa de recorrência tumoral (SWANSON et al., 2000; KOLOBOV et al., 2009).

Além de degradar a ECM, as MMPs modulam diversos aspectos do microambiente tumoral por meio da ativação proteolítica de fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF), promovendo tanto a proliferação celular quanto a angiogênese, o que favorece a progressão tumoral (CLATZ et al., 2005; DREYFUSS e OLIVEIRA, 2008). A regulação da atividade das MMPs ocorre de maneira complexa, uma vez que sua expressão e secreção podem ser induzidas por sinais autócrinos e parácrinos, enquanto sua atividade enzimática é controlada por inibidores teciduais das metaloproteases (TIMPs), os quais modulam o equilíbrio entre degradação e preservação da ECM (BYRNE, 2003; COELHO, 2019).

A concentração de MMPs no microambiente tumoral, representada por C_{MMPs} varia ao longo do tempo devido à sua produção pelas células tumorais, sua difusão no tecido e sua degradação natural ou inibição por proteínas reguladoras, como os inibidores teciduais das metaloproteases (TIMPs). a concentração de MMPs pode ser descrita pela seguinte equação diferencial (2.5).

$$\frac{\partial C_{MMPs}}{\partial t} = \sigma_{MMPs} C_c - \delta_{MMPs} C_{MMPs} + \nabla \cdot (D_{MMPs} \nabla C_{MMPs}) \quad (2.5)$$

Onde, σ_{MMPs} significa a taxa de produção de MMPs por células tumorais, δ_{MMPs} é o coeficiente de degradação das MMPs da matriz extracelular pelas MMPs, D_{MMPs} representa o coeficiente de difusão das MMPs.

2.1.4 Concentração de Nutrientes (C_n)

A concentração de nutrientes no microambiente tumoral desempenha um papel fundamental na sobrevivência e proliferação das células de glioblastoma. Como qualquer outro tecido, o tumor precisa de nutrientes essenciais, como oxigênio e glicose, para sustentar seu crescimento. No entanto, devido à rápida proliferação das células tumorais e à formação irregular da vascularização, o glioblastoma frequentemente apresenta regiões de hipóxia (falta de oxigênio) e escassez de nutrientes, o que pode influenciar sua agressividade e

resposta ao tratamento. A variação da concentração de nutrientes é descrita pela equação (2.6).

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = -\rho_n C_c + \nabla \cdot (D_n \nabla C_n) + S_n \quad (2.6)$$

Em que, ρ_n é o coeficiente de consumo de nutrientes pelas células tumorais, D_n representa o coeficiente de difusão dos nutrientes e o S_n simboliza a taxa de suprimento de nutrientes.

2.2 REVISÃO DA LITERATURA

A modelagem matemática tem sido amplamente empregada na investigação da dinâmica dos gliomas, possibilitando uma compreensão mais aprofundada de seu crescimento e invasividade no microambiente tumoral. Os modelos matemáticos modernos incorporam variáveis biológicas e estruturais para aprimorar a acurácia preditiva das simulações *in silico*, permitindo uma abordagem mais refinada e personalizada da evolução tumoral.

De acordo com DEISBOECK e STAMATAKOS (2011) e ALVAREZ et al. (2016), os modelos matemáticos aplicados para gliomas podem ser classificados em modelos discretos (MD), modelos contínuos (MC) e modelos híbridos. Os modelos mencionados anteriormente apresentam vantagens e desvantagens dependendo do parâmetro ou lei que se queira implementar. Os MD são eficientes em escala celular quando se trata em simular a quimiotaxia, haptotaxia, adesão entre células e em descrever populações celulares heterogêneas, porém não são eficientes quando o número de unidades é muito grande, restringindo-se a análise de tumores pequenos. Os MC por outro lado, investigam a dinâmica de um tumor em uma perspectiva macroscópica, através da análise das densidades celulares e são capazes de lidar com a heterogeneidade e anisotropia do tecido cerebral e simular a mudança dinâmica de componentes químicos como a glicose, o oxigênio e fármacos. Entretanto, são menos eficazes na simulação de fatores celulares individuais específicos e fatores biomecânicos de fluxo como quimiotaxia, haptotaxia, adesão entre células. Para superar essas limitações, os modelos híbridos integram ambas as abordagens, permitindo uma descrição mais abrangente da evolução tumoral ao incorporar a dinâmica de subpopulações celulares com distintos fenótipos (PAPADOGIORGAKI et al., 2013).

O glioblastoma (GBM) é um dos tumores mais letais do sistema nervoso central, caracterizando-se por um fenótipo altamente agressivo e infiltrativo, que sequestra células do sistema imunológico em uma relação simbiótica para favorecer a progressão tumoral (KIM et al., 2017). Nesse contexto, células da microglia e macrófagos infiltrantes, que normalmente desempenhariam um papel na resposta imune antitumoral, são reprogramadas para promover um microambiente tumoral permissivo, estimulando a invasão neoplásica. A modelagem matemática permite descrever quantitativamente tais interações, incorporando variáveis que representam a densidade de células tumorais e microgliais, as concentrações de fatores de crescimento e outras moléculas sinalizadoras críticas.

A progressão dos gliomas pode ser descrita em três estágios bem definidos: avascular, vascular e metastático. No estágio inicial, a proliferação celular ocorre sem suporte de vasos sanguíneos recém-formados, sendo sustentada pela difusão de nutrientes da matriz extracelular (MEC) (SILBERGELD e CHICOINE, 1997; KOLOBOV et al., 2009). No entanto, conforme a massa tumoral se expande, a depleção de nutrientes gera zonas hipóxicas que desencadeiam a ativação de vias angiogênicas, mediadas principalmente pelo fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Esse processo marca a transição para o estágio vascular, onde o tumor desenvolve uma rede capilar desorganizada que facilita tanto o suprimento de nutrientes quanto a disseminação metastática (RONG et al., 2006; PAPADOGIORGAKI et al., 2013). A fase avascular, em particular, representa um ponto crítico da carcinogênese, pois é nesse período que ocorrem mutações genéticas e epigenéticas que determinam o potencial invasivo do tumor (PATANKAR, 1980; SWANSON et al., 2003).

A dependência do tumor pela difusão de nutrientes impõe um limite ao seu crescimento avascular, estabelecendo um equilíbrio dinâmico entre proliferação e morte celular. A modelagem matemática tem sido amplamente empregada para simular essa transição, permitindo a formulação de estratégias terapêuticas para interromper a progressão tumoral antes da angiogênese e da disseminação metastática (BYRNE, 2003; KIM et al., 2009). Diferentes abordagens matemáticas foram propostas para descrever essa dinâmica. SILVA e AVILA (2020) utilizaram o método numérico de Crank-Nicolson para resolver uma equação diferencial parcial (EDP) baseada na ED-R que modela de forma unidimensional o problema da dinâmica do crescimento de um glioma, com capacidade de carga variando espacialmente como uma função logística de (HILL, 1910) e com coeficiente de difusão descontínuo. Nessa abordagem a condição inicial do problema foi representada por um perfil Gaussiano e a condição de contorno foi do tipo Neumann. A microrregião tumoral escolhida foi uma porção do cérebro constituído de substâncias brancas e cinzas. Os resultados

numéricos apontaram uma diminuição do crescimento tumoral considerando-se a capacidade de carga variável.

Em outro estudo, ÖZUGURLU (2015) desenvolveu um modelo matemático não linear incorporando um coeficiente de difusão descontínuo em um meio heterogêneo, resolvido por meio dos métodos numéricos de Crank-Nicolson e Euler. As análises revelaram que a abordagem implícita de Crank-Nicolson proporciona maior precisão na simulação da invasão tumoral. Esse modelo fundamenta-se na hipótese de que a invasividade das células cancerígenas do glioma ao longo do tecido cerebral ocorre por um processo conjunto de reação e difusão, sendo que a variabilidade do coeficiente de difusão é determinada pela heterogeneidade estrutural entre substância branca e cinzenta.

A transição para o estágio vascular é um dos momentos mais críticos na progressão do GBM, uma vez que a formação de uma rede vascular aberrante não apenas amplia a captação de nutrientes, mas também aumenta a permeabilidade do tumor à disseminação de células neoplásicas pelo tecido cerebral e corrente sanguínea (KOLOBOV et al., 2009; RONG et al., 2006).

Modelos multicompartimentais foram empregados para descrever esse processo, representando a dinâmica de subpopulações celulares e sua interação com fatores angiogênicos (PAPADOGIORGAKI et al., 2013). Além disso, modelos multifásicos baseados na teoria do meio poroso têm permitido a integração de aspectos biomecânicos à descrição do crescimento tumoral, considerando gradientes de estresse mecânico e suas influências na proliferação celular (MASCHERONI et al., 2016).

O crescimento do glioblastoma também pode ser analisado sob a ótica de modelos tridimensionais, que incorporam a complexidade espacial do microambiente tumoral. CLATZ et al. (2005) desenvolveram um modelo baseado no método dos elementos finitos (MEF) para simular a invasão do GBM no parênquima cerebral, considerando diferenças estruturais entre substância branca e cinzenta. A modelagem tridimensional revelou que a velocidade de difusão do tumor é maior na substância branca, devido à menor densidade celular e maior permissividade tecidual. Modelos experimentais utilizando esferoides tumorais confirmaram tais previsões, demonstrando que as forças mecânicas exercidas pelo tumor sobre o tecido cerebral influenciam diretamente sua morfologia e crescimento (PAPADOGIORGAKI et al., 2013; KIM et al., 2009).

Novas abordagens têm sido desenvolvidas para descrever o impacto da mecânica tecidual sobre o crescimento tumoral. MASCHERONI et al. (2016) propuseram um modelo baseado na teoria do meio poroso, no qual a proliferação celular é inibida por tensões

mecânicas externas. A modelagem foi validada experimentalmente por meio de culturas de esferoides tumorais submetidos à compressão induzida por soluções de Dextran, demonstrando uma redução significativa da proliferação celular sob tensão. Esses resultados reforçam a necessidade de incorporar parâmetros biomecânicos na modelagem do glioblastoma, uma vez que as interações físico-químicas entre o tumor e seu microambiente são determinantes na sua progressão.

A aplicabilidade clínica desses modelos tem sido explorada para otimizar estratégias terapêuticas e prever a eficácia de intervenções. Modelos esféricos tridimensionais que integram perfis metabólicos distintos das células tumorais têm sido fundamentais para simular a resposta fenotípica do GBM ao microambiente hipóxico e às terapias antiangiogênicas (COELHO, 2019). A validação desses modelos ocorre por meio da comparação de simulações computacionais com dados de imagens médicas, como ressonância magnética funcional, permitindo o ajuste de parâmetros e a previsão da resposta terapêutica individualizada. Estudos recentes demonstram que a inclusão de fatores como heterogeneidade tecidual, anisotropia estrutural e variabilidade metabólica melhora significativamente a acurácia das predições, destacando a modelagem matemática como uma ferramenta indispensável para a oncologia de precisão (PAPADOGIORGAKI et al., 2013; CLATZ et al., 2005).

A nível celular, um modelo de Monte Carlo descreve a dinâmica celular (proliferação, adesão e viabilidade). No nível subcelular, uma rede booleana regula a expressão de proteínas que controlam o ciclo celular. No nível extracelular, ED-Rs descrevem a dinâmica química (concentrações de nutrientes, resíduos, promotores de crescimento e inibidores). Dados experimentais de esferoides multicelulares foram utilizados para determinar os parâmetros das simulações. A partir de uma célula isolada de tumor, o modelo produz um tumor avascular que imita quantitativamente medições experimentais em esferoides multicelulares. Através das simulações, foi previsto as condições micro ambientais necessárias para a sobrevivência das células tumorais; promotores e inibidores de crescimento têm coeficientes de difusão na faixa entre 10^{-6} e 10^{-7} cm²/h, correspondente a moléculas de tamanho 80–90 kDa. Usando os mesmos parâmetros, o modelo também prevê com precisão as curvas de crescimento do esferoide sob diferentes condições externas de fornecimento de nutrientes (JIANG et al., 2005).

A taxa de proliferação tumoral é diretamente influenciada pela disponibilidade de nutrientes, como demonstrado em um modelo baseado na densidade celular local e na distribuição de oxigênio. Esse modelo, desenvolvido por KOLOBOV et al. (2009), evidencia que a heterogeneidade na concentração de oxigênio dentro do microambiente tumoral

desempenha um papel crucial na regulação do crescimento celular, impactando tanto a expansão do tumor quanto sua resposta a diferentes condições metabólicas. O modelo inclui a densidade celular local e a distribuição da concentração de nutrientes limitando-se ao oxigênio. Sabendo-se que as células cancerígenas morrem na ausência de nutrientes concluiu-se que distribuição de oxigênio no tecido afeta substancialmente tanto a taxa de proliferação do tumor quanto sua estrutura. Segundo os autores, o modelo descreve adequadamente a taxa de proliferação tumoral, que foi medida experimentalmente.

STEIN et al. (2007) utilizaram um modelo matemático para estudar a motilidade celular invasiva em GBMs, indicando que diferenças nos fatores químicos e adesão celular afetam a dispersão do tumor. Os autores desenvolveram o modelo matemático de dispersão com o objetivo de identificar e caracterizar mecanismos celulares discretos subjacentes à motilidade celular invasiva. O modelo proposto reproduziu quantitativamente os dados experimentais e indicou que as células invasivas da linhagem *U87 Wild-Type-selvagem* (U87WT) apresentam um viés de motilidade mais acentuado, direcionando-se preferencialmente para longe do centro do esferoide tumoral. Além disso, essas células demonstraram uma capacidade aumentada de eliminação de células vizinhas em comparação com as células da linhagem *U87 Mutantes para o Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico* (U87 Δ EGFR). Essa diferença na dinâmica celular sugere que a mutação no receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) influencia diretamente a agressividade e o padrão de invasão do glioblastoma, fenômeno essencial para a compreensão da progressão tumoral e do desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Ele também sugere que as diferenças na dispersão celular do tumor podem ser devidas aos diferentes fatores químicos produzidos pelas células, a respeito da forma como as duas linhagens celulares remodelam o gel ou a diferentes características de adesão entre células denominada célula-célula.

Um modelo matemático desenvolvido por SWANSON et al. (2003) foi utilizado para simular o crescimento e a invasão tumoral em um cérebro virtual, permitindo prever a resposta do tumor a diferentes abordagens cirúrgicas e terapêuticas. A partir dessa modelagem, tornou-se possível estimar a evolução do glioma em cenários clínicos variados, fornecendo suporte quantitativo para a tomada de decisão no tratamento.

De forma complementar, a importância das abordagens matemáticas na pesquisa oncológica foi destacada por GATENBY e MAINI (2003), que apresentaram um panorama abrangente dos modelos utilizados para compreender e controlar o desenvolvimento do câncer. A dinâmica da progressão tumoral e sua relação com diferentes fatores ambientais e

genéticos foi analisada por MICHOR et al. (2004), enquanto SUTHERLAND (1988) explorou a interação entre células tumorais e o microambiente por meio do modelo de esferoide multicelular, permitindo uma melhor compreensão da influência das condições biofísicas na evolução do câncer. A vascularização anormal de tumores malignos contribui para a formação de microrregiões heterogêneas, caracterizadas por variações na disponibilidade de oxigênio, nutrientes e fatores de crescimento.

A modelagem da evolução fenotípica das células cancerígenas ao longo do tempo tem sido abordada por LORENZI et al. (2016) que utilizaram equações estruturadas por fenótipo para rastrear e analisar mudanças dinâmicas nas populações celulares tumorais. Essa abordagem matemática fornece uma descrição detalhada da plasticidade tumoral e das adaptações das células cancerígenas em resposta a pressões seletivas do microambiente. Além disso, POIANA et al. (2023), investigaram o papel do cálculo fracionário na oncologia matemática, demonstrando como a inclusão de efeitos de memória e interações não locais pode aprimorar a modelagem tumoral, tornando as previsões mais realistas e alinhadas com dados experimentais. A partir dessas contribuições, a modelagem matemática continua a evoluir como uma abordagem essencial para a compreensão da biologia dos gliomas e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas à sua contenção e controle.

O microambiente tumoral no glioblastoma desempenha um papel crucial na iniciação, progressão e recorrência do tumor, sendo influenciado por uma complexa rede de interações biológicas. Sua composição e regulação são moduladas por múltiplos fatores interligados, sem uma ordem hierárquica definida, incluindo metabolismo, respostas terapêuticas, nichos celulares específicos, diversidade celular, alterações genéticas e epigenéticas, além de efetores extrínsecos como disponibilidade de nutrientes, níveis de oxigênio (O_2), pH e mecanismos de apoptose. Essas interações determinam o comportamento agressivo do glioblastoma e sua notória resistência terapêutica, tornando o estudo do microambiente tumoral fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas (HOLLAND, 2000). Em um estudo de 1998, HOLLAND e colaboradores criaram um modelo de glioma em camundongos, introduzindo mutações específicas que resultaram em tumores com características semelhantes aos gliomas humanos. Esses modelos geneticamente definidos possibilitam a avaliação de terapias direcionadas a produtos gênicos específicos envolvidos na patogênese dos gliomas. A compreensão dos mecanismos que regem o desenvolvimento, crescimento e disseminação dos tumores é essencial para o monitoramento da progressão da doença em diferentes estágios, permitindo a previsão de desfechos clínicos e a avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas. Nesse contexto, modelos matemáticos surgem como

ferramentas indispensáveis para a análise quantitativa da dinâmica tumoral, fornecendo suporte à prática clínica e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes.

Diante do exposto, a modelagem matemática do glioblastoma multiforme constitui um campo de investigação multidisciplinar em constante evolução, que integra conhecimentos da biologia tumoral, matemática aplicada e engenharia biomédica. A capacidade de prever a progressão tumoral, testar hipóteses terapêuticas e personalizar intervenções médicas ressalta a importância dessas abordagens para o avanço da neuro-oncologia.

O presente trabalho propõe um modelo matemático inovador para descrever a evolução contínua do glioma, integrando mecanismos biofísicos e bioquímicos fundamentais para a compreensão de sua progressão. A abordagem considera a dinâmica espaço-temporal do tumor com base nas interações entre populações celulares e a disponibilidade de nutrientes no microambiente tumoral. Para validação, será desenvolvido um código computacional no software Wolfram Mathematica, utilizando a rotina NDSolve para a resolução numérica de equações diferenciais e o método NIntegrate para cálculos integrais, permitindo simulações detalhadas da dinâmica populacional do crescimento do glioma.

CAPÍTULO 3 – UM MODELO DE EVOLUÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DO CRESCIMENTO DO GLIOMA: A INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES CELULARES (CÉLULAS CANCEROSAS E MORTAS) E DE NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE

3.1 ABORDAGEM METODOLÓGICA

Nesta tese, adota-se uma metodologia de pesquisa teórico-computacional, fundamentada na formulação e resolução de equações diferenciais parciais (EDPs) para modelar a evolução de gliomas em um domínio unidimensional, contemplando desde a formulação de um modelo matemático baseado em equações de balanço populacional - abrangendo produção, proliferação, migração e apoptose de células tumorais, bem como o consumo de nutrientes (C_n) - até a inserção de pressupostos clínicos, como a posição inicial do tumor e a capacidade variável do microambiente, de modo a garantir realismo na representação da dinâmica tumoral.

Trata-se, portanto, de uma pesquisa exploratória e descritiva, voltada para a compreensão do crescimento tumoral e da interação celular no microambiente cerebral. Para operacionalizar o modelo, são estabelecidas condições de contorno do tipo Neumann que previnem fluxo celular nas fronteiras e mantêm níveis fixos de nutrientes nas extremidades e condições iniciais inspiradas em dados clínicos (como a localização inicial do glioma e a capacidade de carga do microambiente), traduzidas em formato matemático. Posteriormente, procede-se à adimensionalização das equações para reduzir a complexidade e evidenciar os parâmetros-chave do sistema —taxas de crescimento e de consumo de nutrientes - bem como identificar limiares críticos (C_{ncrit} e C_{ccrit}) que modulam a proliferação celular.

A solução numérica do modelo recorre a métodos de discretização (elementos finitos) para capturar a evolução espaço-temporal das populações celulares, valendo-se de parâmetros estimados a partir de dados da literatura (capacidade de carga, coeficientes de difusão, taxas de crescimento e de morte celular) e, quando possível, de achados clínicos e experimentais. Por fim, realiza-se um processo de verificação e validação, comparando previsões do modelo com informações da literatura ou dados experimentais, o que confere robustez e confiabilidade aos resultados. Assim, essa estratégia metodológica, de caráter interdisciplinar, combina conceitos de engenharia matemática e oncologia, fornecendo um arcabouço quantitativo de caráter sistemático e interdisciplinar, apto a embasar tanto investigações fundamentais em biologia tumoral quanto a formulação de novas estratégias

terapêuticas, em consonância com as exigências de inovação, rigor metodológico e aplicabilidade clínica próprias de um trabalho doutoral.

3.1.1 Modelo matemático proposto I

O microambiente tumoral é definido como uma região específica do cérebro, composta por células do glioma e sua matriz extracelular circundante. Para capturar a heterogeneidade estrutural do tecido cerebral e seu impacto na difusão celular, o modelo considera três regiões distintas: duas de substância cinzenta nas extremidades do microambiente e uma região central de substância branca. A escolha dessa estrutura baseia-se no fato de que a substância branca, devido à presença de fibras mielinizadas, apresenta características biomecânicas e bioquímicas distintas que influenciam a taxa de difusão das células tumorais (SWANSON et al., 2000). Estudos indicam que a difusão das células gliomatosas ocorre de maneira significativamente mais rápida na substância branca do que na substância cinzenta, refletindo padrões de invasão observados em neuroimagem (HILLEN e PAINTER, 2013).

Neste capítulo, é proposto um modelo matemático de evolução contínua de glioma em um sistema unidimensional (1D) que almeja prever sua evolução espaço-temporal através de interações de populações celulares (populações de células cancerígenas “ C_c ” e células mortas “ C_m ”) com os nutrientes do microambiente (C_n). O modelo considera um glioma clinicamente detectável por imagens e sua evolução se dá a partir do instante $t = 0$, em uma posição inicial “ x_c ”, onde a distribuição de células gliais é dada pela distribuição a seguir:

$$C_{ci}(x) = C_{co} e^{-\lambda(x-x_c)^2} \quad (3.1)$$

Para as populações celulares do microambiente, admite-se que as interações ocorrem de acordo com o diagrama compartimental apresentado na Figura 3.1.

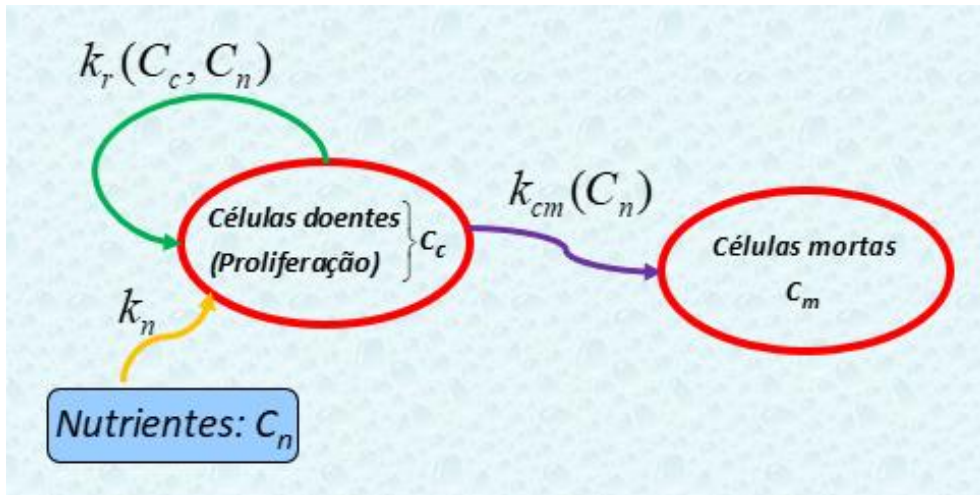


Figura 3.1 – Diagrama Compartmental representado o microambiente do Glioma:
Interação das populações celulares e nutrientes.

Fonte: Adaptado de BYRNE (2012).

Neste caso, o glioma no microambiente (Figura 3.1) é considerado como uma colônia de células vivas (doentes e sadias) e mortas (C_m) cercadas por tecido normal. As células doentes C_c vivas possuem mobilidade, proliferam-se a uma taxa $kr(C_n, C_c)$ e começam a morrer por falta de nutrientes (C_n) e pela competição que depende da concentração de células gliais (C_c). Embora a divisão e a atividade celular exijam uma grande variedade de nutrientes, o modelo assume que é a falta de nutrientes, em termos de oxigênio, que determina a morte das células gliais. Para fins de simplicidade do modelo, é adotado um glioma que cresce dentro de tecido normal do microambiente sem uma rede capilar desenvolvida, o que implica a dizer que o oxigênio se difunde em direção às células tumorais a partir de vasos sanguíneos localizados a uma distância considerável. Considera-se, ainda, que o consumo de oxigênio pelas células normais não proliferativas é consideravelmente menor em comparação com as células gliais em proliferação ativa. Além disso, é razoável assumir que o tecido normal do microambiente (Figura 3.1) não impede o movimento e a proliferação das células gliais.

Como observado na Figura 3.1, são consideradas três populações no microambiente: Células gliais ou tumorais " C_c ", Células mortas " C_m " e Células sadias. As células sadias e doentes interagem normalmente com os nutrientes do microambiente (concentração de nutrientes - C_n). As células doentes se proliferam a uma velocidade " (R_c) " seguindo uma cinética de primeira ordem, onde a taxa (k_r) de proliferação depende da taxa específica " $r(C_n, C_c)$ ", da própria concentração de células tumorais e da capacidade de carga do glioma " C_T ".

A taxa de proliferação de células tumorais é descrita por um modelo logístico, conforme (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020) dado pelas equações (3.2 e 3.3). DEANGELIS et al. (2020) investigaram a influência da capacidade de carga dependente da variável espacial em contextos ecológicos e populacionais, o que fundamenta a escolha deste estudo ao modelar essa dependência na progressão do glioma. A capacidade de carga foi representada por uma Função de HILL (1910), com um comportamento semelhante ao do coeficiente de difusão descontínuo, mas com um perfil contínuo.

A capacidade de carga do glioma “ C_T ” indica a quantidade máxima de células tumorais suportada pelo microambiente e é dada pela função de HILL (1910) conforme (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020), onde $C_{Tmax} = 62,5$ é a capacidade de carga máxima e “ a ” é uma constante positiva na faixa de $0 \leq a \leq 62,5$.

$$R_c''' = k_r C_c; \quad k_r = r(C_c, C_n) \left[1 - \frac{C_c}{C_T(x)} \right] \quad (3.2, 3)$$

Para o ponto inicial do tumor “ x_c ”, a capacidade de carga foi modelada conforme os trabalhos de (HILL, 1910, ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020):

$$C_T(x) = (C_{Tmax} - a) f_T(x) + a; \quad f_T(x) = \frac{\delta^{50}}{\delta^{50} + (x - x_c)^{50}}; \quad \delta = 17.5 \quad (3.4-6)$$

Assume-se que a taxa específica “ r ” varia em função da concentração de nutrientes e de células doentes, representada por “ $r(C_n, C_c)$ ”. Conforme se pode inferir a partir das equações (3.7 – 3.9), a taxa de proliferação “ r ” apresenta uma variação até atingir um limite quando C_n e C_c alcançam suas respectivas concentrações críticas (de nutrientes - C_{ncrit} e de células tumorais - C_{ccrit}). Dessa forma, é possível estabelecer que a concentração crítica de nutrientes (C_{ncrit}) é a concentração mínima necessária de para que haja proliferação celular, enquanto a concentração crítica de células tumorais (C_{ccrit}) é a concentração máxima de células doentes no meio onde estas são capazes de se proliferar.

Na equação (3.7), o parâmetro ρ pode assumir os valores zero ($\rho = 0$) ou um ($\rho = 1$). Quando $\rho = 0$, a análise considera a taxa de proliferação específica “ r ” como constante. Por outro lado, quando $\rho = 1$ permite-se analisar a capacidade proliferação específica “ r ” variando em função das concentrações críticas de nutrientes “ C_n ” e da densidade populacional de células gliais “ C_c ” no microambiente. Os parâmetros σ_n e σ_c determinam os

desvios característicos da concentração de nutrientes e da população de células gliais em relação ao ponto crítico no qual a taxa “ r ” se modifica, respectivamente.

$$r(C_c, C_n) = r_o [\rho g_1(C_n) g_2(C_c) + (1 - \rho)] \quad (3.7)$$

$$g_1(C_n) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{C_n - C_{ncrit}}{\sigma_n}}}; \quad g_2(C_c) = 1 - \frac{1}{1 + e^{-\frac{C_c - C_{ccrit}}{\sigma_c}}} \quad (3.8, 9)$$

Os nutrientes são consumidos pelas células doentes a uma taxa “ k_n ” constante, sendo a taxa líquida de consumo de nutrientes é dada pela lei da ação das massas ($C_n + C_c \xrightarrow{k_n} C_c$) conforme a equação (3.10).

$$R_n''' = k_n C_n C_c \quad (3.10)$$

A região necrótica é constituída pelas células que sucumbiram pela falta de nutrientes a uma taxa R_{cm}''' , que é modelada por uma cinética de primeira ordem ($C_c \xrightarrow{k_{cm}(C_n)} C_m$) onde a taxa de morte celular “ k_{cm} ” é afetada pela presença ou ausência de nutrientes. Logo “ k_{cm} ” é uma função da concentração de nutrientes e tem como limite a concentração crítica (C_{ncrit}). Então, conforme sugerido por KOLOBOV et al. (2009), “ k_{cm} ” é assumida ser dada pela equação (3.12). Nesta equação k_o representa a taxa máxima de mortalidade.

$$R_{cm}''' = k_{cm} C_c; \quad k_{cm} = \frac{k_o}{2} \left[1 - \operatorname{tgh} \left(\frac{C_n - C_{ncrit}}{\sigma_n} \right) \right] \quad (3.11, 12)$$

Tomando-se como base que as densidades populacionais (C_c , C_m) e a concentração de nutrientes (C_n) variam no espaço e no tempo, a evolução do glioma pode ser avaliada pelos balanços de massa no microambiente via equação de difusão-reação (ED-R) para cada população e concentração de espécie química.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \tilde{\mathbf{J}}_i + R_{pi}''' - R_{di}'''; \quad i = c, m, \dots n \quad (3.13)$$

Para a população de células gliais (C_c) o primeiro termo do lado direito da ED-R representa a motilidade das células tumorais, o segundo termo representa sua proliferação

ou reprodução líquida e o terceiro é taxa referente à morte de células gliais devido as condições do microambiente.

Em relação a motilidade das células doentes, ela é resultado de quatro outros fluxos: a difusão browniana, haptotaxia, quimiotaxia e adesão célula-célula (PAPADOGIORGAKI et al., 2013). Os efeitos das difusões relacionadas a estes três últimos fenômenos serão negligenciados neste trabalho em razão da prevalência dos efeitos randômicos da difusão browniana que se refere a difusão celular aleatória em um meio anisotrópico de regiões brancas e cinzas proposto em (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020) e adotado aqui com a aplicação de uma função de suavização. Segundo ÖZUGURLU (2015), o coeficiente de difusão $D_c(x)$ é dado por região na perspectiva de uma função descontínua, sendo duas regiões de substâncias cinzentas (D_g) localizadas na parte externa do microambiente e uma região branca entre elas (D_w). Aqui, propõe-se uma função contínua para o coeficiente de motilidade das células doentes em função dos coeficientes de difusão das células gliais das regiões cinza e branca ($D_g = 0.13 \text{ mm}^2/\text{dia}$, $D_w = 0.65 \text{ mm}^2/\text{dia}$, $x_a = 7.5 \text{ mm}$ e $x_b = 42.5 \text{ mm}$).

$$D_c(x) = D_g + (D_w - D_g)f_a(x) - (D_w - D_g)f_a(x)f_b(x) \quad (3.15)$$

$$f_a(x) = \frac{1}{1 + e^{-w(x-x_a)}}; \quad f_b(x) = \frac{1}{1 + e^{-w(x-x_b)}} \quad (3.16, 17)$$

Nas equações (3.16 – 3.17) x_a e x_b são os limites das regiões cinza e branca e w é o coeficiente de transição entre as regiões do microambiente. As células gliais são capazes de degradar o tecido circundante, ou seja, a matriz extracelular (ECM), que constitui uma parte crucial do processo invasivo, o correlato biológico da malignidade. Essa degradação é conseguida por meio das enzimas de degradação da matriz (MDEs - metaloproteases) que são produzidas pelas células. Porém, o processo de transporte das MDEs será negligenciado neste trabalho. Assume-se, também, que a motilidade das células mortas (fluxo) é considerada nula. O sistema modela a variação temporal e espacial das concentrações de células gliais, células mortas e nutrientes, com o objetivo de simular o crescimento tumoral considerando a limitação espacial e o consumo de nutrientes. Estabelecidas as hipóteses, o modelo unidimensional transiente para a dinâmica de crescimento do glioma em meio anisotrópico é apresentado.

$$\frac{\partial C_c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_c(x) \frac{\partial C_c}{\partial x} \right) + R_c''' - R_{cm}''' ; \quad t > 0; \quad 0 < x < L \quad (3.18)$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = R_{cm}''' \quad (3.19)$$

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_n \frac{\partial C_n}{\partial x} \right) - R_n''' \quad (3.20)$$

As Equações Diferenciais Parciais (3.18 – 3.20) estão sujeitas as seguintes condições iniciais e de contorno de Neumann.

$$t = 0 \Rightarrow C_c = C_{ci}(x); \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \quad (3.21)$$

$$x = 0 \Rightarrow \frac{\partial C_c}{\partial x} = 0; \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \quad (3.22)$$

$$x = L \Rightarrow \frac{\partial C_c}{\partial x} = 0; \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \quad (3.23)$$

As condições de contorno indicam que a concentração de nutrientes é mantida fixa nas bordas e que as células não escapam do domínio. Nas equações (3.18 – 3.20) D_n é o coeficiente de difusão de nutrientes (considerado constante neste trabalho) e C_{nmax} representa a concentração máxima de nutrientes no microambiente.

3.2. ADIMENSIONALIZAÇÃO DO MODELO PROPOSTO

Em uma análise preliminar, o número de células gliais influencia a agressividade do glioma e sua capacidade de se espalhar. Compreender esses mecanismos é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes. Dessa forma, define-se “N(t)” como a função que representa a população de células gliais no microambiente, expressa em número absoluto de células. Essa variável descreve a dinâmica populacional ao longo do tempo, permitindo a modelagem quantitativa dos processos de proliferação, migração e interação celular no contexto do microambiente tumoral. A definição formal de “N(t)” é apresentada a seguir:

$$N(t) = \int_0^L C_c(t, x) dx \quad (3.24)$$

Para reduzir o número de variáveis de estudo neste problema é realizado uma transformação das equações do modelo apresentado fazendo uso dos seguintes grupos adimensionais.

$$\begin{aligned} \eta &= \frac{x}{L}; \quad \eta_a = \frac{x_a}{L}; \quad \eta_b = \frac{x_b}{L}; \quad \eta_c = \frac{x_c}{L}; \quad \tau = \frac{tD_w}{L^2}; \quad \theta_c = \frac{C_c}{C_{co}} \\ \theta_{ci} &= \frac{C_{ci}(x)}{C_{co}}; \quad \theta_m = \frac{C_m}{C_{co}}; \quad \theta_n = \frac{C_n}{C_{nmax}}; \quad \theta_T(\eta) = \frac{C_T(x)}{C_{co}} \\ \theta_{Tmax} &= \frac{C_{Tmax}}{C_{co}}; \quad \theta_{ncrit} = \frac{C_{ncrit}}{C_{nmax}}; \quad \tilde{a} = \frac{a}{C_{co}}; \quad \tilde{D}_c = \frac{D_c(x)}{D_w} \\ \tilde{D}_n &= \frac{D_n(x)}{D_w}; \quad \gamma = \frac{D_g}{D_w}; \quad \tilde{K}_r = \frac{L^2 k_r}{D_w}; \quad \tilde{K}_{cm} = \frac{L^2 k_{cm}}{D_w}; \\ \tilde{K}_n &= \frac{L^2 k_n C_{co}}{D_w}; \quad \alpha_\lambda = \lambda L^2; \quad \tilde{R} = \frac{rL^2}{D_w}; \quad \alpha_{ro} = \frac{r_o L^2}{D_w}; \\ \alpha_{ko} &= \frac{k_o L^2}{2D_w}; \quad \varphi_n = \frac{C_{nmax}}{\sigma_n}; \quad \varphi_c = \frac{C_{nmax}}{\sigma_c}; \quad \alpha_w = wL^2 \end{aligned} \quad (3.25)$$

Aplicando os grupos adimensionais nas Equações Diferenciais Parciais (EDPs) e nas equações acessórias, tem-se:

$$\frac{\partial \theta_c}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\tilde{D}_c(\eta) \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} \right) + \tilde{R}_c'''' - \tilde{R}_{cm}''''; \quad \tau > 0; \quad 0 < \eta < 1 \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial \theta_m}{\partial \tau} = \tilde{R}_{cm}'''' \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial \theta_n}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial \eta} \left(\tilde{D}_n(\eta) \frac{\partial \theta_n}{\partial \eta} \right) - \tilde{R}_n'''' \quad (3.28)$$

$$\tau = 0 \Rightarrow \theta_c = \theta_{ci}(\eta); \quad \theta_m = 0; \quad \theta_n = 1 \quad (3.29)$$

$$\eta = 0 \Rightarrow \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} = 0; \quad \theta_m = 0; \quad \theta_n = 1 \quad (3.30)$$

$$\eta = 1 \Rightarrow \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} = 0; \quad \theta_m = 0; \quad \theta_n = 1 \quad (3.31)$$

A formulação matemática considera uma condição inicial do tipo Gaussiana, representando a distribuição espacial heterogênea das células tumorais no instante inicial. Ademais, impõe-se condições de contorno do tipo Neumann, assegurando que a derivada normal da densidade celular seja nula, ou seja, não há ganho ou perda de células na periferia do sistema. Esse tipo de condição é amplamente utilizado em modelos biomatemáticos, pois reflete a dinâmica do crescimento tumoral em um ambiente delimitado (HARPOLD et al., 2007).

Para contextualizar as equações acessórias do modelo, a condição inicial adotada segue um modelo gaussiano (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020) conforme equação (3.32) e o gráfico dessa função é apresentado na Figura 3.2.

$$\theta_{ci}(\eta) = e^{-\alpha_\lambda(\eta - \eta_c)^2} \quad (3.32)$$

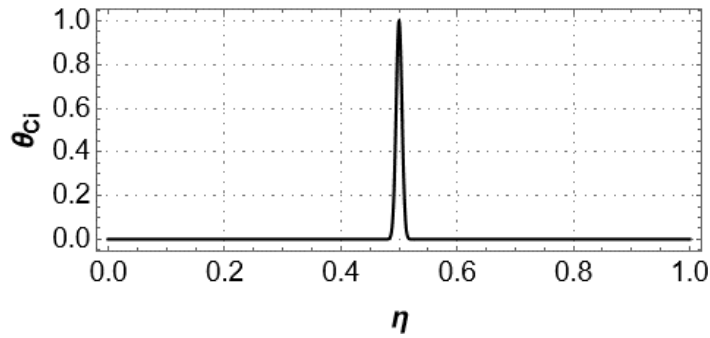


Figura 3.2 – Distribuição inicial da população de células gliais no microambiente tumoral.

A taxa de mudança da densidade populacional de células tumorais é igual à difusão das células tumorais na substância branca e cinzenta mais a proliferação líquida das células tumorais (SWANSON et al., 2003).

A taxa líquida de proliferação de células gliais (R_C''') é dada por um modelo logístico (Equações 3.33 – 3.37) com capacidade de carga variável espacialmente [$\theta_T(\eta)$] e taxa específica de proliferação (\tilde{R}) podendo variar em função da população de células gliais e da concentração de nutrientes críticos. Para um melhor entendimento dessa consideração, é apresentado na Figura 3.3 um gráfico de \tilde{R} em função de θ_c e θ_n . Observa-se na Figura 3.3.b

que a taxa de proliferação específica (\tilde{R}) aumenta para populações de células gliais menores que 80% da capacidade máxima do meio e para concentração de nutrientes acima de 30% da concentração máxima do microambiente. Nota-se que a taxa de proliferação é constante em todo domínio para $\rho = 0$. E para $\rho = 1$ a taxa de proliferação depende dos parâmetros críticos. A taxa de proliferação específica aumenta quando:

- A densidade celular está abaixo de 80% da capacidade máxima.
- A concentração de nutrientes está acima de 30% da capacidade máxima.

O modelo captura como a proliferação tumoral é afetada pela disponibilidade de nutrientes e densidade celular. Considera o efeito de limitação espacial, essencial para entender crescimento restrito por hipoxia ou competição celular. A equação principal descreve a taxa de proliferação celular:

$$\tilde{R}'_c = \tilde{K}_r \theta_c; \quad \tilde{K}_r = \tilde{R} \left(1 - \frac{\theta_c}{\theta_T(\eta)} \right) \quad (3.33, 34)$$

$$\tilde{R} = \alpha_{ro} [\rho g_1(\theta_n) g_2(\theta_c) + (1 - \rho)] \quad (3.35)$$

$$g_1(\theta_n) = \frac{1}{1 + e^{-\varphi_n(\theta_n - \theta_{ncrit})}}; \quad g_2(\theta_c) = 1 - \frac{1}{1 + e^{-\varphi_c(\theta_c - \theta_{ccrit})}} \quad (3.36, 37)$$

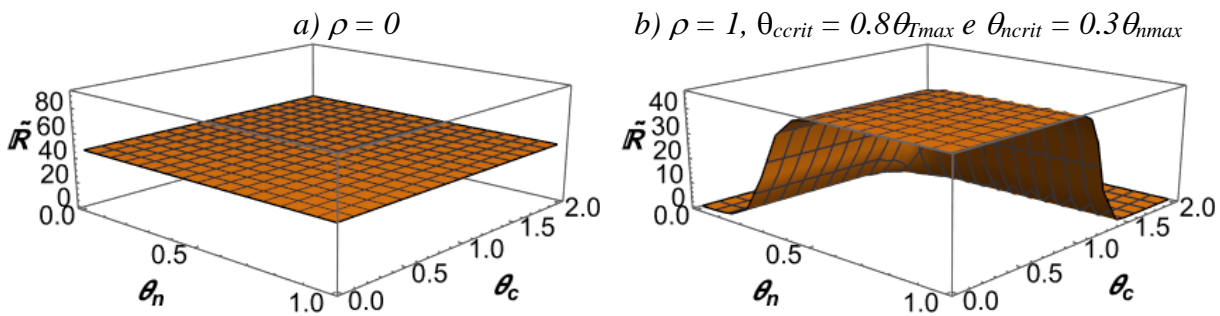


Figura 3.3 – Variação da taxa específica de proliferação (\tilde{R}) em função de θ_c e θ_n : a) $\rho = 0$ e b) $\rho = 1, \theta_{ccrit} = 0.8\theta_{Tmax}$ e $\theta_{ncrit} = 0.3\theta_{nmax}$.

Da mesma forma como proposto em (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020) a capacidade de carga “ $\theta_T(\eta)$ ” varia espacialmente, função de HILL (1910) e depende do parâmetro \tilde{a} ($0 < \tilde{a} < \theta_{Tmax}$) conforme apresentado pelas equações (3.28 e 3.39) e mostrado na Figura 3.4 para diferentes valores do parâmetro \tilde{a} .

$$\theta_T(\eta) = (\theta_{T_{max}} - \tilde{a}) F_T(\eta) + \tilde{a}; \quad F_T(\eta) = \frac{\delta^{50}}{\delta^{50} + L^{50}(\eta - \eta_c)^{50}} \quad (3.38, 39)$$

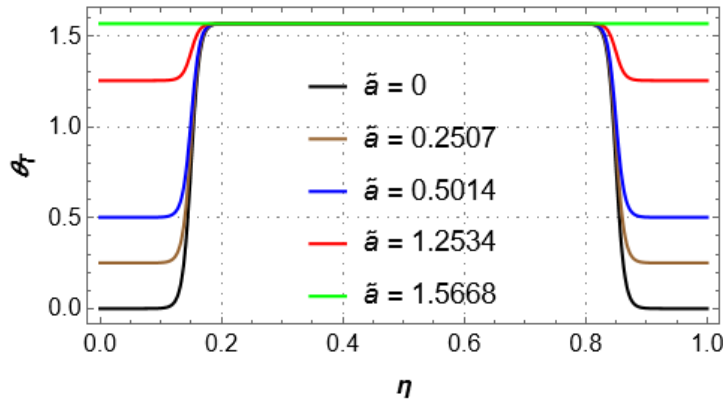


Figura 3.4 – Capacidade de carga do glioma em função da posição no microambiente para diferentes valores do parâmetro \tilde{a} .

A função da taxa de morte celular, representada por \tilde{K}_{cm} , é parametrizada por um conjunto de variáveis que modulam a transição entre estados distintos da dinâmica celular. Especificamente, o parâmetro de escala α_{ko} define a magnitude da taxa de morte basal. A modulação dessa função ocorre por meio da função tangente hiperbólica, que permite uma transição suave entre diferentes estados de morte celular, garantindo continuidade e estabilidade no modelo. As variáveis θ_n e θ_{ncrit} representam, respectivamente, a concentração atual de nutrientes e o limiar crítico a partir do qual ocorre a transição na taxa de morte celular, condicionando a resposta do sistema ao microambiente.

A taxa de morte de células gliais (\tilde{R}_{cm}''') foi modelado como uma cinética de primeira ordem, com taxa específica de morte (\tilde{K}_{cm}) variando com a concentração de nutrientes (θ_n) em torno da concentração crítica (θ_{ncrit}), conforme proposto por KOLOBOV et al. (2009) (equações 3.40 e 3.41). Para ilustrar esse comportamento é mostrado na Figura 3.5 o comportamento de \tilde{K}_{cm} em função de θ_n .

$$\tilde{R}_{cm}''' = \tilde{K}_{cm} \theta_c; \quad \tilde{K}_{cm} = \alpha_{ko} \left[1 - \text{tgh}(\varphi_n(\theta_n - \theta_{ncrit})) \right] \quad (3.40, 41)$$

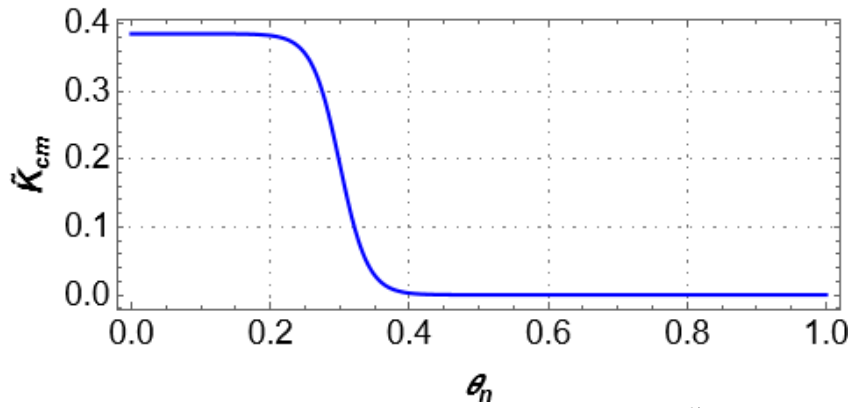


Figura 3.5 – Variação da taxa específica de morte celular (\tilde{K}_{cm}) em função da concentração de nutrientes (θ_n) em torno da concentração crítica ($\theta_{ncrit} = 0.3\theta_{nmax}$).

A taxa de consumo de nutrientes pela população de células gliais é modelado por uma cinética de segunda ordem com taxa específica de consumo (\tilde{K}_n) constante conforme a equação 3.42.

$$\tilde{R}_n''' = \tilde{K}_n \theta_n \theta_c \quad (3.42)$$

O coeficiente de espalhamento celular (difusão) no microambiente tumoral é considerado depender do tipo de tecido do microambiente (regiões cinza e branca), conforme proposto por ÖZUGURLU (2015), em que esse coeficiente é modelado por uma onda retangular. Sendo assim, adotam-se as mesmas hipóteses de ÖZUGURLU (2015), porém é necessário introduzir funções de suavização das transições das regiões cinza para branca “ $F_a(\eta)$ ” e da branca para cinza “ $F_b(\eta)$ ” de modo a garantir derivadas contínuas no microambiente considerado. A anisotropia da matriz extracelular cerebral exerce influência direta na dinâmica de difusão de células tumorais e nutrientes, variando espacialmente conforme a arquitetura das diferentes regiões encefálicas. A substância branca apresenta alto grau de anisotropia, resultado da disposição ordenada e orientada dos axônios mielinizados, o que confere um coeficiente de difusão maior ao longo da direção preferencial das fibras neurais. Esse arranjo estrutural facilita a propagação de moléculas e células no sentido longitudinal, enquanto restringe sua dispersão transversal. Em contraste, a substância cinzenta exibe uma organização estrutural menos definida, composta predominantemente por corpos celulares e sinapses, o que resulta em um comportamento mais isotrópico e em um coeficiente de difusão globalmente menor, com dispersão mais uniforme em todas as direções. Essa heterogeneidade regional da difusão configura um microambiente

espacialmente variável, sendo um fator determinante na modelagem matemática da propagação tumoral, que deve incorporar tais diferenças para representar com fidelidade o comportamento real dos gliomas no tecido cerebral.

Considerando a variação do coeficiente de difusão no tecido cerebral, distinguindo regiões de substância cinzenta e substância branca como fator de heterogeneidade, ÖZUGURLU (2015):

$$D_c(x) = \begin{cases} D_g = 0.13 \text{ mm}^2 / \text{dia}, & 0 \leq x < 7.5 \text{ (Região de substância cinza)} \\ D_w = 0.65 \text{ mm}^2 / \text{dia}, & 7.5 \leq x < 42.5 \text{ (Região de substância branca)} \\ D_g = 0.13 \text{ mm}^2 / \text{dia}, & 42.5 \leq x \leq 50 \text{ (Região de substância cinza)} \end{cases}$$

Introduzimos funções de suavização das transições entre as regiões cinza e branca para manter derivadas contínuas no microambiente considerado e garantir que mudanças estruturais sejam consideradas sem descontinuidades matemáticas.

No microambiente adotado o coeficiente de difusão adimensional será dado pelas equações (3.43 – 3.45), nessas equações “ $\gamma = D_g / D_w$ ” é a relação entre as difusões das regiões cinza e branca e “ α_w ” é o coeficiente adimensional de transição entre essas regiões. Nas Figuras 3.6.a e 3.6.b, são apresentados os comportamentos de $\tilde{D}_c(\eta)$ e $\tilde{D}'_c(\eta)$ em função da coordenada espacial adimensional “ η ”. Agora, vamos adotar que “ $\tilde{D}_c(\eta)$ ” é a função de anisotropia difusional do microambiente.

$$\tilde{D}_c(\eta) = \gamma + (1 - \gamma)F_a(\eta) - (1 - \gamma)F_a(\eta)F_b(\eta) \quad (3.43)$$

$$F_a(\eta) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_w(\eta - \eta a)}}; \quad F_b(\eta) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_w(\eta - \eta b)}} \quad (3.44, 45)$$

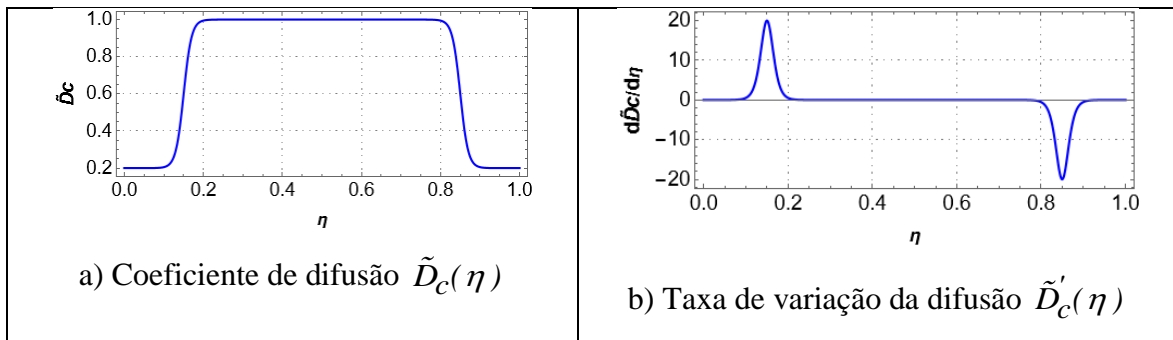


Figura 3.6 – Comportamento do coeficiente de difusão adimensional e sua taxa de variação no microambiente tumoral.

As equações diferenciais parciais, suas condições iniciais e suas equações acessórias são capazes de proporcionar a dinâmica de crescimento do glioma e sua interação com a disponibilidade de nutrientes no microambiente. A questão agora, é como medir esse crescimento? Para isso, usa-se a população média de células gliais “ $N_c(t)$ ” no domínio (L) do microambiente em função tempo. Assim a população média adimensional de células gliais é dado por:

$$\tilde{N}_c(\tau) = \frac{N_c(t)}{C_{co}L} = \int_0^1 \theta_c(\tau, \eta) d\eta \quad (3.46)$$

Para facilitar a análise de resultados é importante observar que a população máxima de células gliais (N_{max}) que o microambiente pode suportar pode ser dado pela integração da equação (3.38) no domínio:

$$\tilde{N}_{max} = \frac{N_{max}}{C_{co}L} = \int_0^1 \theta_T(\eta) d\eta \quad (3.47)$$

3.3 METODOLOGIA DE SOLUÇÃO

3.3.1. NDSolve – Resolução Numérica de Equações Diferenciais

A rotina NDSolve do *Wolfram Mathematica* é uma função utilizada para resolver numericamente equações diferenciais parciais (EDPs), equações diferenciais algébrico-diferenciais (DAEs), e sistemas de equações diferenciais. As EDPs envolvem derivadas parciais em relação a mais de uma variável independente, no qual, a rotina do algoritmo emprega diferentes métodos numéricos para resolver as equações dentre eles: Métodos de Runge-Kutta adaptativos, apropriados para problemas suaves, métodos de Adams-Bashforth-Moulton, eficientes para problemas de longo alcance, métodos de diferença finita e elementos finitos muito utilizados para solucionar EDPs e métodos implícitos para problemas rígidos, como o método de Backward Differentiation Formula (BDF) (WOLFRAM, 2022).

O operador `NIntegrate` do *Mathematica* é empregado para a avaliação numérica de integrais definidas. Sua utilização é fundamental em casos em que a integral não admite solução analítica ou quando a obtenção da solução exata é computacionalmente inviável devido à sua complexidade. Ambas as rotinas são fundamentais para resolver problemas numéricos complexos no software *Mathematica*, sendo amplamente utilizadas em aplicações científicas e de engenharia (WOLFRAM, 2022). Com isso, um algoritmo computacional no software *Wolfram Mathematica* foi elaborado para solucionar o modelo matemático proposto. Com o auxílio das rotinas `NDSolve` e `NIntegrate`, foram gerados resultados a partir de dados de entrada. O fluxograma da metodologia é representado pela Figura 3.7.

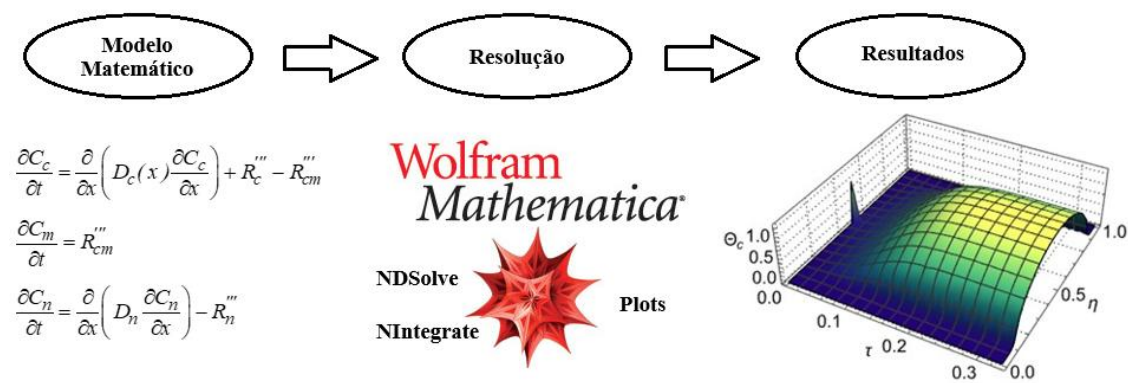


Figura 3.7 – Metodologia da resolução do modelo matemático proposto.

3.3.2. Dados de Entrada para a Simulação Computacional

Para realizar as simulações computacionais são necessários diversos dados de entrada. Muitos destes dados, foram obtidos da literatura e outros foram adotados como parâmetros de estudo (como: k_o e \tilde{K}_n). Na Tabela 3.1, são apresentados os parâmetros dimensionais e adimensionais utilizados na simulação computacional do modelo matemático, comparando os valores adotados no presente trabalho com referências anteriores. Os parâmetros dimensionais incluem grandezas fundamentais que governam a dinâmica do sistema, como os coeficientes de difusão das células tumorais (D_g) e das células quiescentes (D_w), além do domínio espacial da simulação (L) e os limites das regiões cinza (x_a) e branca (x_b). Esses parâmetros são fundamentais para a caracterização da propagação celular no microambiente tumoral.

A taxa específica de mobilidade inicial (r_o) foi adotada com o valor 0.012 dia^{-1} , representando um crescimento exponencial moderado da população celular ao longo do

tempo. A capacidade de carga máxima (C_{Tmax}) foi definida como 62.5 células/mm, servindo como um limitante para a densidade celular. Dentre os parâmetros adimensionais, destaca-se a relação entre as difusões nas regiões cinza e branca ($\gamma = 0.2$), essencial para a modelagem da heterogeneidade espacial do microambiente tumoral. O fator de escala da proliferação celular (α_{ro}) foi testado em diferentes cenários (0.02,200,2000), permitindo avaliar o impacto desse coeficiente na dinâmica celular. Além disso, a taxa de consumo de nutrientes (k_n) foi considerada em múltiplas condições (0.00001,10,100), de modo a analisar a influência dos nutrientes na viabilidade celular.

A parametrização do modelo inclui ainda o coeficiente de transição entre regiões do microambiente (w), que governa a suavização das fronteiras entre os diferentes compartimentos espaciais, e a constante do modelo de HILL (1910) (δ), responsável por modular a resposta celular à concentração de nutrientes. A definição dos valores críticos de nutrientes (C_{ncrit}) e células tumorais (C_{ccrit}) estabelece limiares para transições fenotípicas no sistema.

A escolha criteriosa desses parâmetros, baseada em referências sólidas e no refinamento do presente estudo, permite uma simulação robusta e realista da dinâmica tumoral, viabilizando a análise quantitativa do comportamento celular frente a diferentes condições ambientais e biofísicas.

Tabela 3.1 – Dados Dimensionais e Adimensionais.

Parâmetros Dimensionais	Referência	Parâmetros Adimensionais
$L = 50 \text{ mm}; x_a = 7.5 \text{ mm}; x_c = 25 \text{ mm}; x_b = 42.5 \text{ mm}; \delta = 17.5$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\eta_a = 0.15; \eta_b = 0.85; \eta_c = 0.5$
$D_g = 0.13 \text{ mm}^2/\text{dia}$ (Região Cinza)	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\gamma = 0.2$
$D_w = 0.65 \text{ mm}^2/\text{dia}$ (Região Branca)	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	
$D_n = 1.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s} = 10.368 \text{ mm}^2/\text{dia}$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\tilde{D}_n = 15.9508$
$\varepsilon = 0.01; C_{CO} = 1/(\varepsilon\sqrt{2\pi}) = 39.89 \text{ cel/mm}$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\alpha_\lambda = 20000$
$C_{Tmax} = 62.5 \text{ cel/mm}$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\theta_{Tmax} = 1.5668$
$a = 0, 10, 20, 50, 62.5$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\tilde{a} = 0; 0.2507; 0.5014; 1.2535; 1.5668$
$C_{nmax} = 3.45 \times 10^{-13} \text{ mol/mm}$	Presente Trabalho	$\alpha_w = 100; \varphi_n = 25; \varphi_c = 25$
$C_{ccrit} = 0.5C_{Tmax} \text{ e } 0.8C_{Tmax}$	Presente Trabalho	$\theta_{ccrit} = 0.5\theta_{Tmax} \text{ e } 0.8\theta_{Tmax}$
$C_{ncrit} = 0.3 C_{nmax}$	Presente Trabalho	$\theta_{ncrit} = 0.3$
$r_o = 0.012 \text{ dia}^{-1}$	Presente Trabalho	$\alpha_{r_o} = 46.154$
$k_o = 0.0000104; 0.104; 1.04$	Presente Trabalho	$\alpha_{k_o} = 0.02; 200; 2000$ – Parâmetro de estudo
$k_n = 6.52 \times 10^{-11}; 6.52 \times 10^{-5} \text{ e } 6.52 \times 10^{-4}$	Presente Trabalho	$\tilde{K}_n = 0.00001; 10; 100$ – Parâmetro de estudo

3.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A formulação matemática baseou-se em equações diferenciais parciais (EDPs) que descrevem a evolução espaço-temporal das populações celulares e da concentração de nutrientes no microambiente tumoral. A discretização espacial do domínio permitiu a implementação numérica das EDPs, possibilitando a simulação computacional dos processos biológicos modelados de forma acoplada e dinâmica. Essa abordagem permitiu a representação da dinâmica do sistema em termos de variáveis discretizadas, associadas a pontos específicos da malha espacial. Para a resolução eficiente do modelo matemático proposto, foi desenvolvido um algoritmo computacional robusto, capaz de garantir precisão

e estabilidade na solução numérica. Inicialmente, foi realizada uma análise de convergência da malha para um caso teste, considerando uma tolerância numérica de 10^{-6} , e partir deste adotou-se uma malha mínima com $N_V = 1000$. Todas as simulações das equações (3.49 – 3.58), para as variáveis $\theta_c(\tau, \eta)$, $\theta_m(\tau, \eta)$ e $\theta_n(\tau, \eta)$, foram realizadas a partir da formulação discretizada do modelo, assegurando a consistência numérica e a confiabilidade das soluções obtidas ao longo do tempo e do domínio espacial. Os resultados obtidos para as densidades populacionais de células cancerígenas, células mortas e concentração de nutrientes foram analisados e comparados com dados disponíveis na literatura, validando a abordagem proposta. Além disso, a evolução da população de células gliais (N_c) foi avaliada, proporcionando uma caracterização detalhada do comportamento dinâmico do microambiente tumoral.

3.4.1. População média de células gliais no microambiente (N_c)

Para garantir que o modelo matemático foi implementado corretamente no software e que ele está funcionando conforme especificado, realizou-se a verificação do modelo. Em outras palavras, a verificação é sobre confirmar que o modelo foi construído e codificado corretamente. Para esta finalidade foi realizada a comparação dos resultados do modelo proposto, em casos limites (para pequenos valores de α_{ko} e \tilde{K}_n), como resultados obtidos por (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020). Inicialmente são apresentados, na Tabela 3.2, os resultados da população média de células gliais, no instante $t = 1080$ dias, obtidos nos casos limites de $\tilde{K}_n = 10^{-5}$ (taxa específica adimensional de consumo de nutrientes) e $\alpha_{ko} = 0.2$ (taxa específica adimensional de morte celular), parâmetros estes que fazem com que o modelo proposto tende a se reduzir aos dos modelos apresentados nos trabalhos de (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020). Observa-se desta tabela uma razoável concordância dos resultados para $\rho = 0$ ($\rho = \alpha_{k0}$ - taxa proliferação) e $a = 0$ (capacidade de carga do meio varia espacialmente) e, já para a situação e $a = 62.5$ (capacidade de carga do meio constante) os resultados estão em perfeita concordância com os da literatura. No caso de $\rho = 0$ e $a = 0$ os resultados obtidos apresentam discrepâncias significativas em relação ao valor exato da população que o meio é capaz de sustentar. Isso ocorre porque, ao considerar $\rho = 0$, o modelo não incorpora um termo de crescimento líquido da população celular, implicando na ausência de proliferação significativa das células tumorais. De maneira análoga, na atribuição de $a = 0$, o parâmetro que poderia modular a interação com o meio também é nulo. Como consequência, a dinâmica populacional não se estabiliza

adequadamente, resultando em desvios expressivos em relação à capacidade de carga do sistema. A ausência desses parâmetros impede que o modelo represente corretamente os processos de crescimento e regulação da densidade celular, comprometendo a obtenção de um estado estacionário condizente com o equilíbrio esperado.

Já para $\rho = 0$ e $a = 62.5$ os resultados de N_c do regime permanente convergem para a capacidade de carga do meio. A inclusão da interação celular com intensidade máxima resultou em uma elevação significativa da população celular, atingindo 3124 células para um limiar crítico de 50% da capacidade de carga máxima e 2765 células para um limiar crítico de 80%, refletindo a importância da regulação da proliferação celular no microambiente tumoral.

Quando a taxa proliferação depende da concentração crítica de nutrientes a da população crítica de células gliais (i. e. $\rho = 1 \rightarrow i\% = \alpha_{\gamma_0} g_1(\theta_n) g_1(\theta_c)$), observa-se que esta população (N_c) fica bem abaixo do valor exato da população, devido só ocorrer proliferação em ambientes com concentração de nutrientes acima do valor crítico e população de células gliais abaixo do seu valor crítico (Figura 3.3.b). Portanto, se as células gliais apresentarem capacidade de se proliferar em ambientes com elevada densidade populacional ($\theta_{crit} = 0.8\theta_{Tmax}$) sua população será maior ainda.

Na configuração em que o parâmetro de escala da taxa de morte é igual a 2000 e a taxa de consumo de nutrientes assume valor 10, os valores da população celular permaneceram estáveis, reforçando a robustez do modelo frente a variações na taxa de proliferação e no consumo de nutrientes. O comportamento observado indica que, para taxas elevadas de consumo de nutrientes e altas taxas de morte celular, a regulação da população tumoral se torna mais efetiva, limitando a proliferação celular em comparação com o caso de baixa taxa de consumo. Assim, os resultados obtidos evidenciam a influência da competição por recursos metabólicos e das taxas de morte na dinâmica populacional das células tumorais, corroborando a relevância dos parâmetros de escala da taxa de morte e de consumo de nutrientes no controle da estabilidade do sistema. A comparação com os valores exatos da população celular máxima demonstra que a metodologia utilizada no presente trabalho fornece estimativas consistentes e alinhadas com os referenciais teóricos, garantindo a confiabilidade da abordagem matemática empregada. Além disso, a influência dos parâmetros críticos sobre a densidade celular no regime estacionário sugere que a modelagem proposta captura com fidelidade os mecanismos biológicos subjacentes à proliferação celular em ambientes restritos por limitações metabólicas.

Tabela 3.2 – Comparação para a população média de Células (N_c) no regime permanente.

Referência	$\alpha_{ko} = 0.02$ e $\tilde{K}_n = 10^{-5}$					
	$a = 0 \rightarrow \theta_T(\eta) = \theta_{Tmax} F_T(\eta)$			$a = 62.5 \rightarrow \theta_T(\eta) = \tilde{a}$		
	$\rho = 0$	$\rho = 1 \rightarrow i^{\circ} = \alpha_{r0} g_1 g_2$		$\rho = 0$	$\rho = 1 \rightarrow i^{\circ} = \alpha_{r0} g_1 g_2$	
	$i^{\circ} = \alpha_{r0}$	$\theta_{crit} = 0.5 \theta_{Tmax}$	$\theta_{crit} = 0.8 \theta_{Tmax}$	$i^{\circ} = \alpha_{r0}$	$\theta_{crit} = 0.5 \theta_{Tmax}$	$\theta_{crit} = 0.8 \theta_{Tmax}$
Presente Trabalho (Modelo I)	1645	1110	1561	3124	1904	2765
(SILVA e AVILA, 2020)	1752	---	---	3123	---	---
(ÖZUGURLU, 2015)	---	---	---	3126	---	---
Exato - N_{max}	2188.9	2188.9	2188.9	3125	3125	3125
	$\alpha_{ko} = 2000$ e $\tilde{K}_n = 10$					
Presente Trabalho (Modelo I)	1645	1110	1561	3124	1904	2765

Em resumo, a inclusão de um valor positivo significativo para a afeta a estabilidade e o equilíbrio do sistema, permitindo que os resultados numéricos do regime permanente se alinhem melhor à previsão teórica da capacidade de carga do meio e dos pontos críticos de concentração de nutrientes e densidade populacional.

Na Figura 3.8, é mostrada a evolução temporal da população média de células gliais (N_c) para $\tilde{K}_n = 10^{-5}$ e $\alpha_{ko} = 0.02$ e diferentes valores do parâmetro “ a ”, que influencia a capacidade de carga do sistema. As linhas contínuas representam os resultados obtidos no presente trabalho, enquanto os pontos discretos correspondem aos valores reportados por SILVA e AVILA (2020). Observa-se que, para valores menores de a (curva preta, $a = 0$), a população celular atinge um platô inferior, indicando uma menor capacidade de proliferação celular devido a restrições impostas pelo microambiente. À medida que o parâmetro a aumenta (curvas em marrom, cinza, azul e vermelho), há um crescimento mais expressivo de (N_c), refletindo um aumento na capacidade de suporte celular. Com $a = 62,5$ (curva vermelha) a capacidade de carga do MEV é máxima nas regiões branca e cinza, comportando um número maior de células conforme observado $0 < a < 62,5$ céls/mm. O traçado indica que valores maiores de a permitem um crescimento mais expressivo da população celular,

pois aumentam a capacidade de carga do microambiente tumoral (MEV). Observa-se uma boa concordância entre os resultados, principalmente na região de estado estacionário.

Diferentes valores do parâmetro a foram considerados, conforme indicado na legenda, evidenciando o impacto dessa variável na dinâmica populacional das células gliais. Essa abordagem possibilita uma avaliação quantitativa da adequação do modelo matemático à realidade biológica, contribuindo para uma melhor compreensão dos mecanismos que regulam o crescimento e a proliferação celular no microambiente tumoral. As pequenas discrepâncias observadas podem ser atribuídas a diferenças nos parâmetros de entrada e às formulações matemáticas adotadas. O crescimento celular é limitado pela disponibilidade de espaço e nutrientes, explicando a estabilização das curvas em diferentes patamares.

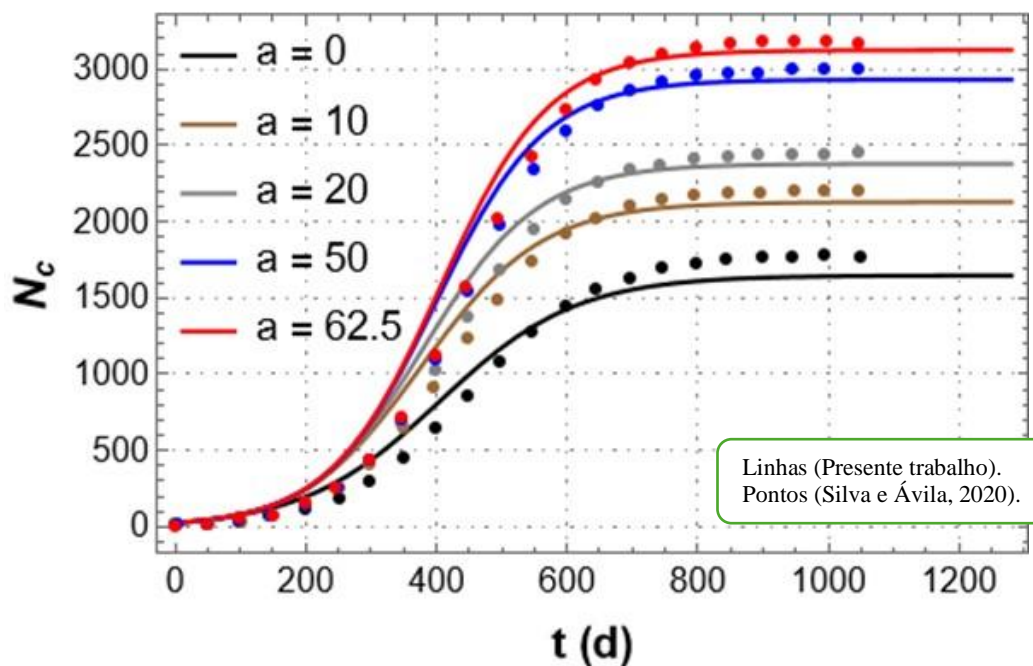


Figura 3.8 - População média de células gliais (N_c).

Na Figura 3.9, é mostrada a influência da taxa específica de morte celular (α_{ko}), da taxa de proliferação (\tilde{R}) e do parâmetro “ a ” na população média de células gliais (N_c). Em geral, poucas mudanças são observadas em $N_c(t)$ quando a taxa de morte (α_{ko}) aumenta. No entanto, quando a taxa de morte depende da concentração crítica de nutrientes e da população crítica de células gliais ($\rho = 1$), a população N_c é fortemente afetada. O parâmetro “ a ” tem grande influência na população média N_c . Observa-se que o tamanho da população média de células gliais (N_c) aumenta significativamente com o valor do parâmetro “ a ”. Como observado na Figura 3.4, a capacidade de carga é menor nas fronteiras do Mev (região cinza)

e maior na região central (região branca). Assim, quanto menor o valor de "a" no Mev, menor é a capacidade máxima de carga que ele suportará. Este fato, juntamente com a distinta capacidade de difusão nessas regiões, é o que determina a dinâmica da população média de células gliais (N_c). Nos gráficos são mostrados que o crescimento celular segue uma dinâmica previsível baseada na capacidade de carga do microambiente.

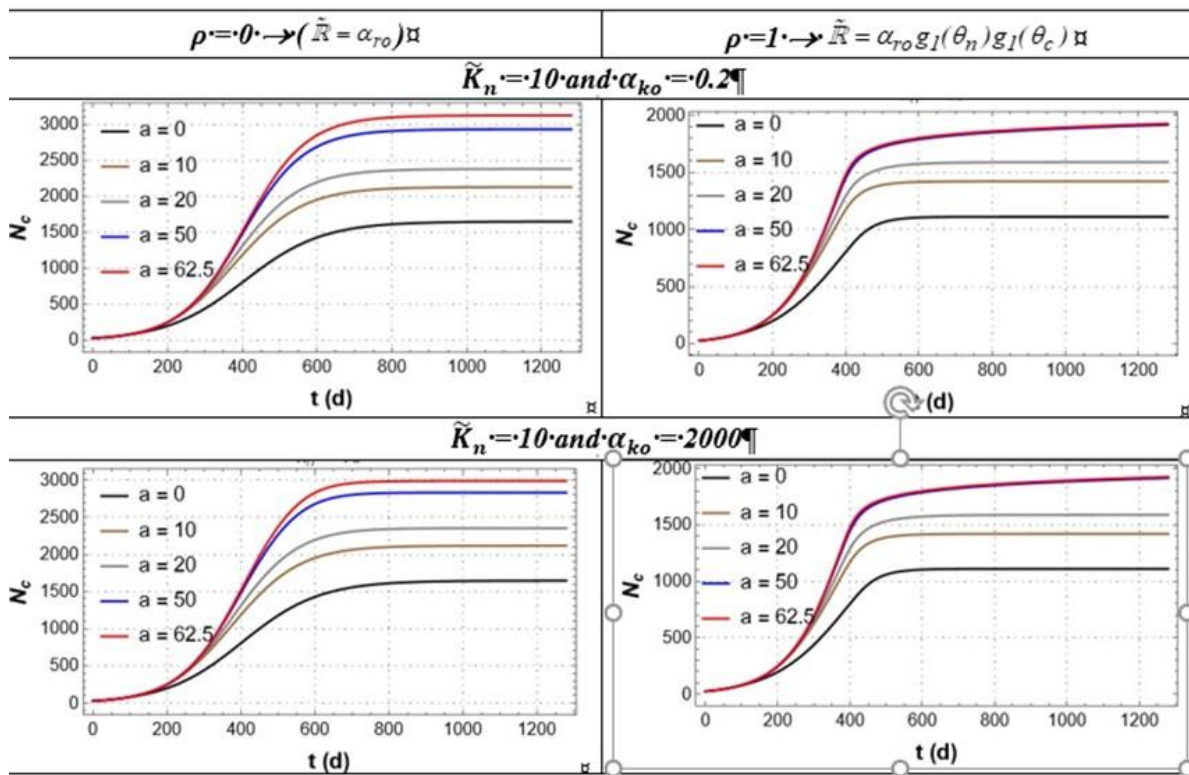


Figure 3.9 – Influência da taxa específica de morte celular (α_{ko}), taxa de proliferação (\tilde{R}) e do parâmetro “a” na população média de células gliais (N_c) no Mev.

As Figuras 3.10 e 3.11 mostram a evolução espaço-temporal das populações de células gliais ativas e células mortas, bem como a concentração de nutrientes no tumor Mev. SWANSON et al. (2000), desenvolveram um modelo matemático que incorpora a heterogeneidade espacial do tecido cerebral ao definir o coeficiente de difusão como uma função dependente da variável espacial, permitindo a distinção entre regiões de substância cinzenta e branca. Em suas análises, os autores demonstraram que a migração das células tumorais ocorre de maneira diferencial nesses dois compartimentos, evidenciando uma maior taxa de dispersão no tecido da substância branca em comparação à substância cinzenta, possivelmente devido às diferenças estruturais e à organização da matriz extracelular entre essas regiões. Este modelo considera que a disseminação das células de glioma pelo cérebro

ocorre por meio de um processo de reação-difusão, no qual o coeficiente de difusão pode apresentar variações dependendo da composição da substância cinzenta e branca na região cerebral em questão.

Para $a = 0$ (Figuras 3.10 e 3.11), a população de células gliais (θ_c) cresce e se espalha no Mev, sendo limitada pela menor capacidade de carga nas fronteiras (região cinza) e pelo baixo coeficiente de difusão na região cinza, de acordo com as Figuras 3.5 e 3.8. A densidade celular começa concentrada na região branca (maior difusividade e maior capacidade de carga). A população se dispersa rapidamente na região branca. Na região cinza a dispersão da população é menor e a capacidade de carga do MEV é menor. Assim, como o coeficiente de difusão é menor, o tecido oferece maior resistência ao processo de disseminação das células gliais. Portanto, a distribuição da população de células gliais se desenvolve de forma mais intensa na região central do Mev (região branca).

Também é observado que, para $a = 0$ e $62,5$, que a população de células mortas (θ_m) é maior na região central devido à alta densidade populacional de células gliais ativas e à baixa concentração de nutrientes. À medida que a população de células gliais se prolifera (região branca) há concorrência por nutrientes ocasionando maior taxa de morte celular. No caso de $\rho = 0$, a morte celular ocorre apenas pela falta de nutrientes. Enquanto para $\rho \neq 0$, a morte celular ocorre tanto pela falta de nutrientes quanto porque a região tem uma população próxima ao ponto crítico.

A concentração de nutrientes (θ_n) é menor na região central do Mev devido à maior interação da população de células gliais (θ_c) com os nutrientes que se difundem no ambiente. A competição por nutrientes é um fator chave na regulação da população tumoral. Como a taxa de consumo de nutrientes é modelada pela lei de ação das massas, podemos dizer que este é um resultado esperado.

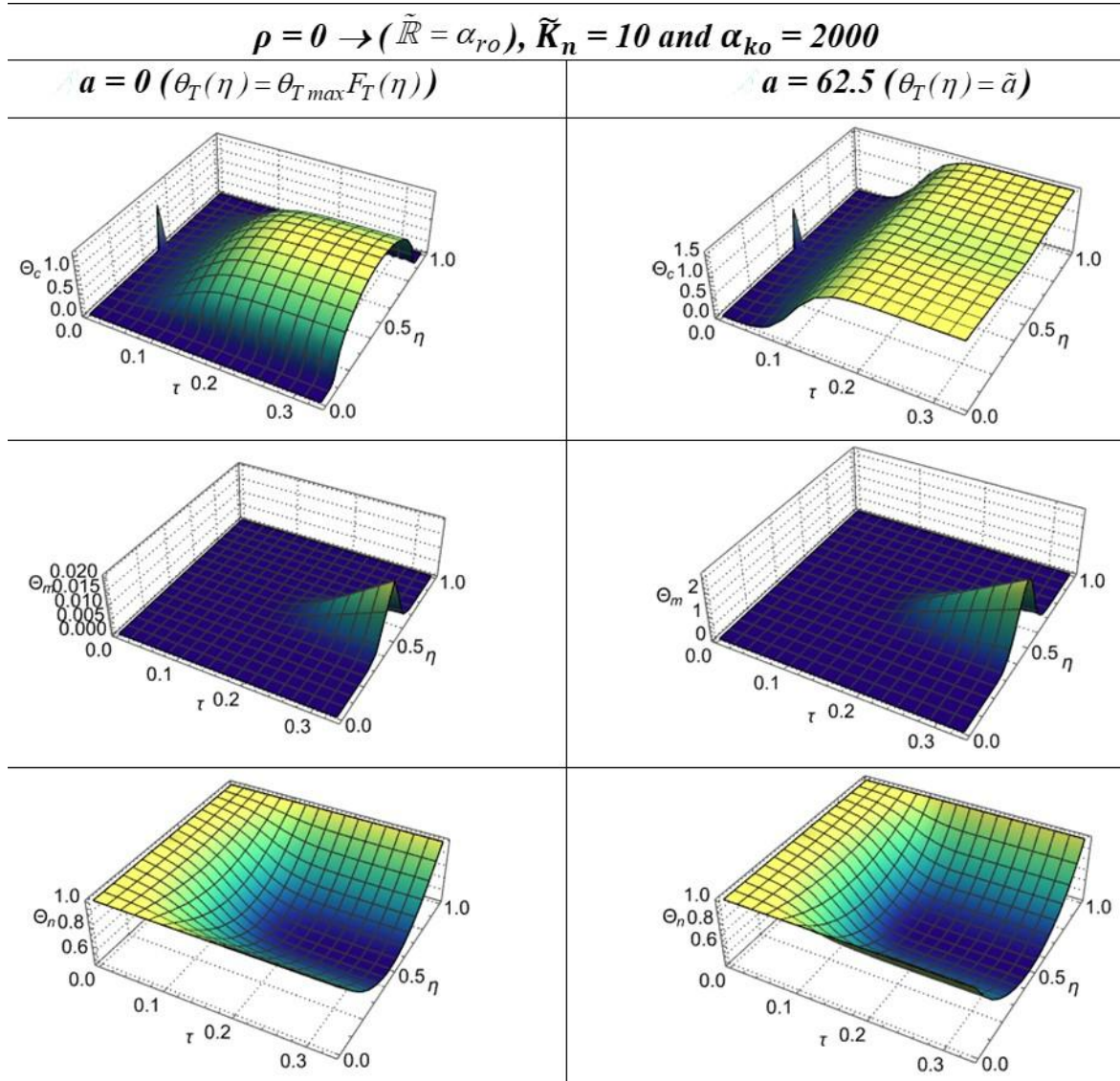


Figura 3.10 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_m , e θ_n para $\rho = 0$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{ko} = 2000$ e $a = 0$ e $a = 62.5$.

Em uma análise da influência de ρ sobre os resultados, de acordo com as Figuras 3.10 e 3.11, observa-se que quando $\rho = 0$, a taxa de proliferação (\tilde{R}) é constante, e quando $\rho = 1$, a taxa de proliferação depende das condições críticas de nutrientes (θ_{ncrit}) e da população crítica de células gliais (θ_{ccrit}) o que é demonstrado nas Figuras 3.3.a e 3.3.b. Neste último caso ($\rho = 1$), há mais limitação à proliferação, o que implica populações menores de células gliais (θ_c) no Mev.

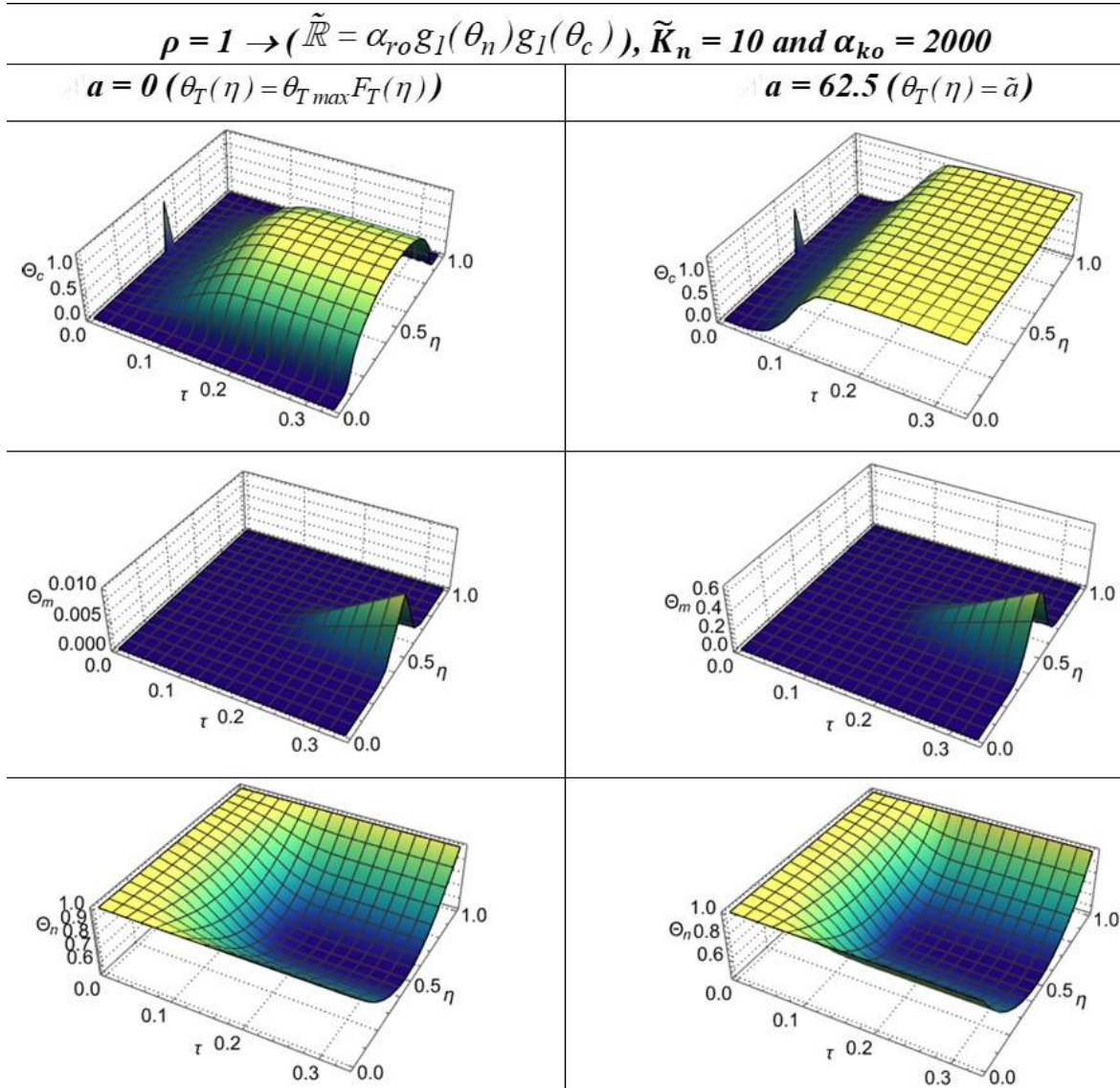


Figura 3.11 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_m , e θ_n para $\rho = 1$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{ko} = 2000$ e $a = 0$ e $a = 62.5$.

Os resultados obtidos nas simulações evidenciam a influência dos parâmetros de capacidade de carga, consumo de nutrientes e interação celular na dinâmica populacional do microambiente tumoral. Quando a capacidade de carga é máxima e constante, a população celular se espalha de forma intensa e homogênea nas regiões branca e cinza, permitindo uma distribuição estável da população glial no microambiente extracelular. Entretanto, quando há resistência à disseminação devido ao coeficiente de difusão nas fronteiras da região cinza, a dispersão da população se torna mais lenta, favorecendo a proliferação celular em condições mais estáveis.

A análise da taxa de morte celular demonstra que, à medida que a população de células gliais se prolifera, há um aumento na concorrência por nutrientes, resultando em

maior taxa de morte, especialmente na região central do domínio. No entanto, quando a proliferação celular é regulada, a taxa de morte se mantém reduzida, evidenciando que o controle da dinâmica celular está diretamente relacionado à disponibilidade de nutrientes.

A distribuição espaço-temporal da concentração de nutrientes mostra que o consumo é maior nas regiões de alta densidade celular, levando a uma redução gradual na disponibilidade de recursos metabólicos. Esse efeito é particularmente evidente na região branca, onde há maior número de células em proliferação, promovendo a formação de zonas hipóxicas.

A comparação entre os casos com e sem interação celular demonstra que, na presença de regulação proliferativa, a densidade celular tende a ser menor, reduzindo a competição por nutrientes e tornando a dinâmica tumoral mais estável. Em contrapartida, quando a interação celular é negligenciada, observa-se um crescimento celular exacerbado e maior consumo de nutrientes, intensificando o efeito da limitação metabólica. Assim, os resultados reforçam a importância da interação entre proliferação celular, disponibilidade de nutrientes e capacidade de carga do microambiente na regulação da dinâmica tumoral, destacando que a competição por recursos metabólicos desempenha um papel fundamental na estabilidade e evolução da população celular ao longo do tempo.

3.5. CONCLUSÃO

Os gliomas são tumores cerebrais primários altamente invasivos, correspondendo a aproximadamente 50% de todas as neoplasias intracranianas (ALVORD e SHAW, 1991). Estudos prévios (ALVORD e SHAW, 1991; SWANSON et al., 2000; CLATZ et al., 2005) demonstram que a progressão desses tumores é fortemente influenciada pelo microambiente em que estão inseridos, especialmente em regiões do sistema nervoso central com capacidade de carga constante, como a substância cinzenta e a substância branca. Essas áreas possuem características estruturais e fisiológicas distintas, que afetam diretamente os mecanismos de proliferação, migração e infiltração tumoral, influenciando significativamente a dinâmica do crescimento dos gliomas.

Neste trabalho, foi proposto um modelo matemático unidimensional de evolução espaço-temporal para prever o crescimento de gliomas. Este modelo considerou as interações da população de células gliais com os nutrientes no Mev. A morte celular foi considerada como uma função da população de células ativas (θ_c), com sua taxa de morte dependente da concentração de nutrientes em torno do ponto crítico para morte (θ_{crit}). A

taxa de proliferação ($\tilde{\mathbb{R}}$) foi modelada como uma função da concentração de nutrientes e da população de células gliais em torno de seu ponto crítico ($\theta_{ncrit}, \theta_{ccrit}$).

O modelo foi verificado para casos limitantes, mostrando aderência a modelos apresentados na literatura. Os resultados simulados para $\tilde{\mathbb{R}}(\theta_n, \theta_c)$ foram fisicamente coerentes com densidades populacionais menores do que \mathbb{R} (taxa de proliferação) constante e com variação no valor que determina a taxa específica de proliferação. Confirma-se que limitações ambientais (como a disponibilidade de nutrientes) afetam diretamente o crescimento tumoral.

Os resultados sugerem que a progressão tumoral é fortemente influenciada pela disponibilidade de nutrientes e pela interação entre as populações celulares, apresentando padrões de crescimento distintos conforme as condições iniciais e os parâmetros do modelo. O coeficiente de difusão anisotrópico demonstrou impacto significativo na propagação tumoral, refletindo diferenças nos padrões de crescimento em regiões cerebrais distintas. Esses achados reforçam a importância da modelagem computacional como ferramenta essencial para o estudo da dinâmica dos gliomas difusos, abrindo novas perspectivas para investigações futuras na área.

Como propostas futuras, incluiremos no Mev as interações de células gliais e mortas com novo compartimento de células quiescentes (células em estado de dormência proliferativa, caracterizadas por uma fase G0 do ciclo celular, na qual cessam temporariamente a divisão, mas mantêm a capacidade de reativação sob estímulos específicos) e a concentração de nutrientes. A capacidade de carga do MEV pode ser um fator crítico para controlar a progressão tumoral.

CAPÍTULO 4 – MODELO DE CRESCIMENTO DE GLIOMA EM MEIO ANISOTRÓPICO – INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES DE CÉLULAS DOENTES, QUIESCENTES, MORTAS E DE NUTRIENTES NO MICROAMBIENTE

4.1. MODELO MATEMÁTICO PROPOSTO II

Neste capítulo, propõe-se um modelo matemático para o crescimento de gliomas em meio anisotrópico, considerando a influência das interações entre células tumorais proliferativas, quiescentes e necróticas em interação entre si e com a disponibilidade de nutrientes no microambiente tumoral.

Em muitos trabalhos, a modelagem matemática de gliomas tem sido amplamente explorada na literatura, sendo abordada por meio de simulações discretas, que representam o comportamento individual das células, ou de análises contínuas, que descrevem a evolução das densidades celulares no tumor (BYRNE, 2003; CLATZ et al., 2005; BYRNE, 2012; ALVAREZ et al., 2016). Modelos discretos, embora úteis para simular dinâmicas celulares individuais, tornam-se computacionalmente inviáveis para tumores de tamanho clinicamente significativo, pois o número inicial de células pode ser elevado, o que exige recursos computacionais robustos para a simulação de grandes escalas. Em razão dessas limitações, diversos autores têm desenvolvido modelos baseados em formulações contínuas para a evolução de gliomas (CLATZ et al., 2005; JIANG et al., 2005; PAPADOGIORGAKI et al., 2013; ÖZUGURLU, 2015; KIM et al., 2017; SILVA e AVILA, 2020), permitindo análises mais abrangentes e viáveis para simulações de longo prazo.

Outros autores, adotam modelos de difusão-reação que tem sido amplamente empregado para descrever a dispersão e proliferação celular no tecido cerebral, adicionalmente, a função logística é frequentemente utilizada para representar o crescimento tumoral, considerando a capacidade de carga do microambiente (SILVA e AVILA, 2020).

No presente trabalho, adotam-se as seguintes hipóteses para a formulação do modelo: assume-se um tumor de glioma com dimensões clinicamente detectáveis, consistindo em uma quantidade significativa de células tumorais. Considera-se, inicialmente, um tumor de formato esférico e sua evolução esférica. Para $t = 0$, supõe-se uma distribuição normal de células tumorais em torno de uma posição espacial inicial " x_c ". Para a formulação,

$C_{ci}(x) = C_{co} e^{-\lambda(x-x_c)^2}$ em coordenadas cartesianas ($\rho = 0$) assume-se $x_c = \frac{L}{2}$, ($L = 50$)

mm), enquanto para a formulação em coordenadas esféricas ($\rho = 2$), considera-se $x_c = 0$ ($L = 25$ mm).

Além disso, este estudo irá estudar as múltiplas interações celulares-microambientais, conforme representado no diagrama compartimental da Figura 4.1, com o objetivo de prever a evolução espaço-temporal do tumor. As interações entre células tumorais, células quiescentes do microambiente e a disponibilidade de nutrientes desempenham papel fundamental na progressão do glioma e são formalizadas por meio do modelo matemático proposto.

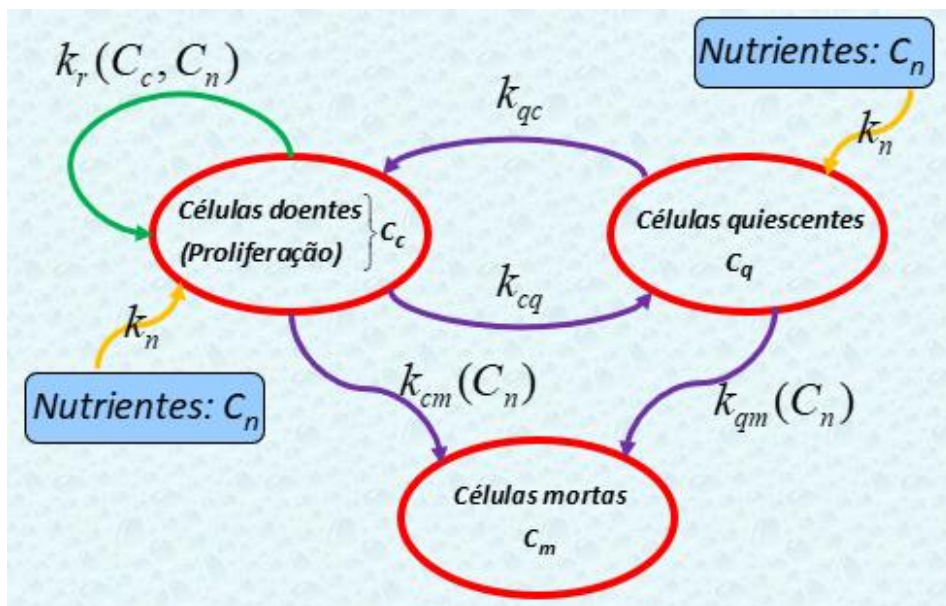


Figura 4.1 – Diagrama Compartimental das interações de populações celulares com o microambiente.

Fonte: Adaptado de BYRNE (2003).

Conforme Figura 4.1 são adotadas três populações de células interagindo entre si e com o microambiente. São elas: Células gliais “ C_c ” e Células quiescentes “ C_q ” que interagindo com os nutrientes “ C_n ” do microambiente dão origem a população de células mortas “ C_m ”. Os nutrientes necessários para as células (i. e. $C_n =$ Oxigênio e Glicose) afetam principalmente a motilidade e morte das células cancerígenas e quiescentes. A taxa específica de reprodução das células cancerígenas (k_r), que é descrita por um modelo logístico, depende das concentrações de células doentes e de nutrientes, assim como da capacidade de carga do glioma ($C_T(x)$). Neste trabalho, adota-se uma formulação baseada

nos modelos matemáticos descritos em ÖZUGURLU (2015) e SILVA e AVILA (2020) com uma modificação na taxa específica “ k_r ” que é será função de “ C_n ” e “ C_c ” em torno de seus valores críticos no microambiente, os quais tratam da dinâmica de crescimento de gliomas considerando a influência de variáveis ambientais e bioquímicas. Como esse modelo é uma extensão do apresentado no capítulo 3, as equações para R_c''' , k_r , $C_T(x)$, $f_T(x)$, k_n , k_{cm} , $D_c(x)$ serão as mesmas já apresentadas.

A taxa de morte de células quiescentes (k_{qm}) também deve depender da concentração de nutrientes (C_n) e da concentração crítica de nutrientes (C_{ncrit}). Entretanto, as células proliferativas, devido à sua alta atividade mitótica, são mais propensas a sofrer apoptose em resposta a danos no DNA ou sinais de estresse, enquanto células quiescentes, que estão em uma fase de repouso do ciclo celular, apresentam maior resistência a esses estímulos apoptóticos (ROBERTIS Jr.,2003). Então, considerando que as células em proliferação têm maior suscetibilidade a apoptose do que as células quiescentes (i. e. $k_{cm} > k_{qm} \rightarrow k_{oc} > k_{oq}$) podemos adotar as seguintes taxas de morte para as duas populações:

$$R_{cm}''' = k_{cm}C_c; \quad k_{cm}(C_n) = k_{oc} \left\{ 1 - k_I \times \operatorname{tgh} \left(\frac{C_n - C_{ncrit}}{\sigma} \right) \right\} \quad (4.1.a, b)$$

$$R_{qm}''' = k_{qm}C_q; \quad k_{qm}(C_n) = k_{oq} \left\{ 1 - k_I \times \operatorname{tgh} \left(\frac{C_n - C_{ncrit}}{\sigma} \right) \right\} \quad (4.2.a, b)$$

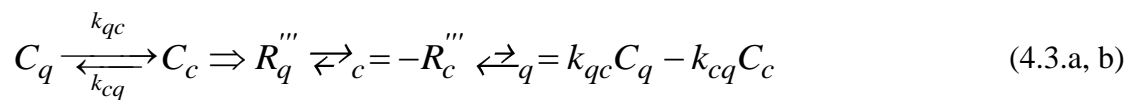
Em modelos biomatemáticos de gliomas (SWANSON et al., 2000), as taxas de morte de células proliferativas variam em função das condições locais, como disponibilidade de oxigênio e glicose. Em ambientes hipóxicos, a taxa pode se aproximar de uma taxa máxima. A taxa de morte de células quiescentes (k_{oq}) em gliomas costuma ser mais baixa do que a das células proliferativas, devido à sua menor suscetibilidade à apoptose (ROBERTIS JR., 2003). Para propósito desse modelo a taxa de morte de células quiescentes será aproximadamente dez vezes menor que de células proliferativas ($k_{oq} = k_{oc}/10$).

Via de regra, as células cancerígenas geralmente não retornam ao estado de quiescência com facilidade. Na maioria dos tumores, as células cancerígenas tendem a escapar da quiescência (um estado de repouso ou dormência) e a se manter em proliferação ativa, o que contribui para o crescimento descontrolado do tumor. Essa característica está

diretamente ligada a um dos chamados “*hallmarks of cancer*” que é a capacidade de manter sinais proliferativos constantes. Entretanto, há exceções e nuances importantes que podemos discorrer:

1. Quando células cancerígenas podem entrar em quiescência: a) Em ambiente hostil ou pobre em nutrientes as células podem entrar em quiescência como uma estratégia de sobrevivência; b) Pressão terapêutica - alguns tratamentos induzem quiescência como forma de resistência. As células param de se dividir temporariamente, tornando-se menos sensíveis à quimioterapia; c) Metástase latente - células tumorais podem migrar e ficar quiescentes por anos antes de “acordar” e formar novos focos tumorais.
2. Nos gliomas, especialmente os glioblastomas (GBM), a quiescência celular tem um papel crítico na resistência ao tratamento e na recidiva tumoral. Aqui estão alguns pontos importantes: a) Células-tronco de glioma (GSCs) e quiescência - Subpopulações de células-tronco tumorais em gliomas podem entrar em quiescência para escapar da quimioterapia e radioterapia. Essas células quiescentes sobrevivem ao tratamento e, após um tempo, podem retornar ao ciclo celular, repopulando o tumor; b) Quiescência como mecanismo de dormência tumoral - Em GBM, células em nichos hipóxicos (baixa oxigenação) frequentemente entram em estado quiescente. A dormência tumoral está ligada à recidiva anos após o tratamento, pois essas células escapam da ação citotóxica dos fármacos.
3. Implicações terapêuticas: a) Estratégias que forçam células quiescentes a retornar ao ciclo celular podem torná-las vulneráveis à quimioterapia; b) Alternativamente, estudos vêm buscando alvos moleculares específicos de células quiescentes para eliminá-las diretamente.

Após essa discussão, e considerando que para representar matematicamente as taxas de transferência de populações de células gliais (C_c) para quiescentes (C_q) ou vice-versa, vamos assumir que esse comportamento pode ser modelado como se fosse uma cinética de primeira ordem reversível, dado por:



Assim sendo, assumindo que células gliais possuem pouca probabilidade de retorno ao compartimento quiescente (pelos argumentos apresentados), então podemos considerar

que: $k_{qc} \gg k_{cq} \rightarrow k_{eq} = \frac{k_{qc}}{k_{cq}} \gg 1$, com isso a equação (4.3.b) toma a seguinte forma:

$$R_q''' \rightleftharpoons_c = -R_c''' \leftarrow_q = k_{cq} (k_{eq} C_q - C_c) \quad (4.4)$$

Considerando que após o início do ciclo celular as células se proliferam independente de estímulos externos, assim a passagem de células do compartimento proliferativo para o não proliferativo (quiescente) é menos provável (i. e. $k_{cm} > k_{qm}$). O consumo de nutrientes pelas células tumorais proliferativas e quiescentes, para reprodução natural, pode ser entendido como uma cinética de segunda ordem. Nesta cinética, as populações de células gliais ou quiescentes interagem com o microambiente consumindo nutrientes essenciais para sua reprodução natural. Aqui, vamos propor que a taxa k_n é a taxa específica de consumo de nutrientes para reprodução celular, quando da sua interação com as células doentes e quiescentes, será representada pelas equações (4.5) e (4.6).

$$C_n + C_c \xrightarrow{k_n} C_c \Rightarrow R_{cn}''' = k_n C_n C_c \quad (4.5)$$

$$C_n + C_q \xrightarrow{k_n} C_q \Rightarrow R_{qn}''' = k_n C_n C_q \quad (4.6)$$

Considerando que a evolução do glioma pode ser descrita por um balanço de espécies presentes no microambiente (através de uma análise contínua das densidades populacionais interagindo com os nutrientes do microambiente), a equação de difusão de reação conforme (ÖZUGURLU, 2015, KIM, et al., 2017) pode ser usada para as populações de células cancerosas (C_c), quiescentes (C_q), mortas (C_m) e para a concentração de nutrientes (C_n).

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \tilde{\mathbf{J}}_i + R_{pi}'''(C_i) - R_{di}'''(C_i), \quad i = c, q, m, n \quad (4.7)$$

Para as populações de células doentes e quiescentes o termo $\tilde{\mathbf{J}}_i$ representa o fluxo (ou a motilidade) das células tumorais e quiescentes, R_{pi}''' representa sua proliferação ou reprodução líquida e R_{di}''' é taxa referente à morte de células cancerígenas e quiescentes

devido a condições microambientais e/ou as taxas de transferência de uma população para outra. A motilidade das células tumorais e quiescentes pode ser expressa como resultado de quatro fluxos diferentes $\tilde{\mathbf{J}}_i = \mathbf{J}_i^{Rand} + \mathbf{J}_i^{Hap} + \mathbf{J}_i^{Quim} + \mathbf{J}_i^{Ades}$, nomeadamente a difusão Browniana, difusão devida a haptotaxia, a quimiotaxia e adesão célula a célula (STEIN, *et al.*, 2007, KIM, *et al.*, 2009). Sendo $\mathbf{J}_i^{Rand} = -D_i(x)\nabla C_i$ refere-se à difusão celular aleatória, que vamos considerar a matriz celular anisotrópica [com regiões cinza/*gray* e branca/*white* – $D_i(x)$]. Neste modelo, o coeficiente $D_i(x)$ é modelado matematicamente de acordo com (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020) apresentado no capítulo 3.

Considerando o comportamento biológico celular homogêneo tanto para células em divisão (cancerígenas) ou não (quiescentes), vamos admitir que ambas compartilham coeficientes difusivos idênticos, ou seja, $D_c(x) = D_q(x)$. Essa suposição simplifica a modelagem ao eliminar possíveis variações na difusão associadas ao estado funcional da célula, tornando o sistema mais tratável matematicamente (LORENZI *et al.* 2016).

A haptotaxia, $\mathbf{J}_i^{Hap} = -D_i^{Hap}C_i\nabla f$, é a motilidade das células em direção a um gradiente de moléculas (f – Concentração de moléculas) ligadas ao substrato (matriz extracelular - ECM). Embora, esse seja um evento importante na dinâmica populacional de gliomas, no presente trabalho vamos considerar que tais efeitos da haptotaxia serão negligenciados em comparação aos processos difusivos randômicos ($\mathbf{J}_i^{Hap} \ll \mathbf{J}_i^{Rand}$), permitindo uma abordagem mais simplificada da dinâmica celular. Essa decisão metodológica é justificada em sistemas onde o transporte celular é amplamente dominado pela difusão passiva em detrimento de mecanismos direcionais (BYRNE *et al.*, 2006). Já a Quimiotaxia, $\mathbf{J}_i^{Quim} = -D_i^{Quim}C_i\nabla g$, é a motilidade das células cancerígenas em direção a um gradiente de nutrientes (por exemplo, glicose = g), também será negligenciada quando comparados aos efeitos randômicos ($\mathbf{J}_i^{Quim} \ll \mathbf{J}_i^{Rand}$). E por fim o fluxo devido a adesão, $\mathbf{J}_i^{Ades} = C_iK_{Ades}(C_i)$, que corresponde ao movimento devido à adesão célula a célula, segundo a qual as células aderem umas às outras quando estão próximas, enquanto se afastam quando estão muito comprimidas. Neste modelo o termo $K_{Ades}(C_i)$ representa a força adesiva das células tumorais. Aqui neste contexto, vamos negligenciar esses efeitos no modelo, quando comparados aos efeitos randômicos ($\mathbf{J}_i^{Ades} \ll \mathbf{J}_i^{Rand}$).

As células cancerígenas são capazes de degradar o tecido circundante, ou seja, a matriz extracelular (ECM), que constitui uma parte crucial do processo invasivo, o correlato biológico da malignidade. Essa degradação é conseguida por meio das enzimas de degradação da matriz (MDEs - metaloproteases) que são produzidas pelas células. Entretanto, vamos desprezar as influências dos gradientes de concentração de metaloproteases (∇C_{mtp}) e do seu processo de transporte no microambiente na dinâmica populacional do glioma. Dessa forma, ao focarmos nos efeitos randômicos, buscamos enfatizar o impacto da difusão estocástica (movimento browniano) na dinâmica populacional celular, refletindo a influência predominante de interações locais e movimentação aleatória em determinados contextos tumorais.

Conforme proposto por BYRNE (2003) e BYRNE (2012), a distribuição espacial de nutrientes no microambiente tumoral exerce um papel determinante na regulação das taxas locais de proliferação celular (C_c) e morte celular (C_m) em todos os pontos do tumor. A variação dessas taxas em função da disponibilidade de recursos bioquímicos influencia diretamente a dinâmica de crescimento e regressão da massa tumoral. Dessa forma, é possível aplicar o princípio de conservação de massa para modelar a evolução temporal da dimensão do tumor, levando em conta a interação entre proliferação celular, quiescência celular, morte celular e transporte de nutrientes. A formulação matemática resultante captura a interface dinâmica entre a expansão tumoral e as restrições impostas pelo microambiente, permitindo uma descrição quantitativa do crescimento da neoplasia sob diferentes condições fisiológicas.

Com o objetivo de tornar o modelo mais realístico, vamos assumir que a difusão de nutrientes no microambiente também sofre influência da anisotropia da estrutural da ECM. Essa anisotropia foi considerada na motilidade das células gliais e quiescentes. Para os nutrientes vamos assumir a mesma função para descrever o coeficiente de difusão, proposto aqui como segue:

$$D_n(x) = D_{n0} \frac{D_c(x)}{D_w} \quad (4.8)$$

Sendo $D_c(x)$ dado pelas equações (3.15-17), no capítulo 3, já a relação $\frac{D_c(x)}{D_w}$ será referida como função de anisotropia difusional.

Com as hipóteses estabelecidas, o modelo unidimensional transiente para a dinâmica de crescimento de glioma em meio anisotrópico é apresentado pelas equações que se seguem:

$$\frac{\partial C_c}{\partial t} = \frac{1}{x^p} \frac{\partial}{\partial x} \left[x^p D_c(x) \frac{\partial C_c}{\partial x} \right] + R_c''' + R_q''' \rightleftharpoons_c -R_{cm}'''; \quad t > 0; \quad 0 < x < L \quad (4.9)$$

$$\frac{\partial C_q}{\partial t} = \frac{1}{x^p} \frac{\partial}{\partial x} \left[x^p D_q(x) \frac{\partial C_q}{\partial x} \right] + R_c''' \leftarrow_q -R_{qm}'''; \quad (4.10)$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = R_{cm}''' + R_{qm}'''; \quad (4.11)$$

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \frac{1}{x^p} \frac{\partial}{\partial x} \left[x^p D_n(x) \frac{\partial C_n}{\partial x} \right] - (R_{cn}''' + R_{qn}'''); \quad (4.12)$$

$$t = 0 \Rightarrow C_c = C_{ci}(x); \quad C_q = 0; \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \quad (4.13)$$

$$p = 0 \rightarrow \begin{cases} x = 0 \Rightarrow \frac{\partial C_c}{\partial x} = \frac{\partial C_q}{\partial x} = 0; \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \\ x = L \Rightarrow \frac{\partial C_c}{\partial x} = \frac{\partial C_q}{\partial x} = 0; \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \end{cases} \quad (4.14 - 4.21)$$

$$p = 2 \rightarrow \begin{cases} x = 0 \Rightarrow \frac{\partial C_c}{\partial x} = \frac{\partial C_q}{\partial x} = \frac{\partial C_m}{\partial x} = \frac{\partial C_n}{\partial x} = 0 \\ x = L \Rightarrow \frac{\partial C_c}{\partial x} = \frac{\partial C_q}{\partial x} = 0; \quad C_m = 0; \quad C_n = C_{nmax} \end{cases} \quad (4.22 - 4.29)$$

4.2. ADIMENSIONALIZAÇÃO DO MODELO PROPOSTO II

Para reduzir a o número de variáveis de estudo envolvidas nessa dinâmica, realizou-se um processo de adimensionalização dessas variáveis nas equações governantes. A escolha dos grupos adimensionais baseia-se nas escalas características do problema, preservando as relações físicas e biológicas, permitindo a generalização do modelo e facilitando sua análise matemática e computacional. Desta forma, seguem os grupos adimensionais:

$$\begin{aligned}
n &= \frac{x}{L}; n_a = \frac{x_a}{L}; n_b = \frac{x_b}{L}; n_c = \frac{x_c}{L}; \tau = \frac{tD_w}{L^2}; \theta_c = \frac{C_c}{C_{co}}; a = \frac{a}{C_{co}} \\
\theta_{ci} &= \frac{C_{ci}(x)}{C_{co}}; \theta_q = \frac{C_q}{C_{co}}; \theta_m = \frac{C_m}{C_{co}}; \theta_n = \frac{C_n}{C_{nmax}}; \theta_{T(\eta)} = \frac{C_T(x)}{C_{co}} \\
\theta_{Tmax} &= \frac{C_{Tmax}}{C_{co}}; \theta_{ncrit} = \frac{C_{ncrit}}{C_{nmax}}; \theta_{ccrit} = \frac{C_{ccrit}}{C_{co}}; \gamma = \frac{D_g}{D_w}; \gamma_n = \frac{D_{n0}}{D_w} \\
\psi &= \frac{C_{nmax}}{C_{co}}; \tilde{D}_c = \frac{D_c(x)}{D_w}; \tilde{D}_q = \frac{D_q(x)}{D_w}; \tilde{D}_n = \gamma_n \frac{D_q(x)}{D_w} = \gamma_n \tilde{D}_c
\end{aligned} \tag{4.30}$$

$$\begin{aligned}
\mathfrak{R}_c''' &= \frac{L^2 R_c'''}{D_w C_{co}}; \mathfrak{R}_q''' \rightleftarrows_c = \frac{L^2 R_q''' \rightleftarrows_c}{D_w C_{co}}; \mathfrak{R}_c''' \leftrightarrow_q = \frac{L^2 R_q''' \leftrightarrow_q}{D_w C_{co}}; \alpha_w = wL \\
\mathfrak{R}_{cm}''' &= \frac{L^2 R_{cm}'''}{D_w C_{co}}; \mathfrak{R}_{qm}''' = \frac{L^2 R_{qm}'''}{D_w C_{co}}; \mathfrak{R}_{cn}''' = \frac{L^2 R_{cn}'''}{D_w C_{co}}; \mathfrak{R}_{qn}''' = \frac{L^2 R_{qn}'''}{D_w C_{co}} \\
\tilde{K}_r &= \frac{L^2 k_r}{D_w}; \tilde{K}_{cq} = \frac{L^2 k_{cq}}{D_w}; \tilde{K}_{cm} = \frac{L^2 k_{cm}}{D_w}; \tilde{K}_{qm} = \frac{L^2 k_{qm}}{D_w}; \varphi_n = \frac{C_{nmax}}{\sigma} \\
\tilde{K}_n &= \frac{L^2 k_n C_{co}}{D_w}; \alpha_\lambda = \lambda L^2; \alpha_{ro} = \frac{r_o L^2}{2D_w}; \alpha_{koc} = \frac{k_{oc} L^2}{2D_w}; \alpha_{koq} = \frac{k_{oq} L^2}{2D_w}
\end{aligned} \tag{4.31}$$

Aplicando os grupos adimensionais nas Equações Diferenciais Parciais (EDPs) e nas condições de contorno, tem-se:

$$\frac{\partial \theta_c}{\partial \tau} = \frac{1}{\eta^p} \frac{\partial}{\partial \eta} \left[\eta^p D_c(\eta) \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} \right] + \mathfrak{R}_c''' + \mathfrak{R}_q''' \rightleftarrows_c - \mathfrak{R}_{cm}'''; t > 0; 0 < \eta < 1 \tag{4.32}$$

$$\frac{\partial \theta_q}{\partial \tau} = \frac{1}{\eta^p} \frac{\partial}{\partial \eta} \left[\eta^p D_q(\eta) \frac{\partial \theta_q}{\partial \eta} \right] + \mathfrak{R}_c''' \leftrightarrow_q - \mathfrak{R}_{qm}''' \tag{4.33}$$

$$\frac{\partial \theta_m}{\partial \tau} = \mathfrak{R}_{cm}''' + \mathfrak{R}_{qm}''' \tag{4.34}$$

$$\frac{\partial \theta_n}{\partial \tau} = \frac{1}{\eta^p} \frac{\partial}{\partial \eta} \left[\eta^p D_n(\eta) \frac{\partial \theta_n}{\partial \eta} \right] - \left(\mathfrak{R}_{cn}''' + \mathfrak{R}_{qn}''' \right) \tag{4.35}$$

$$t = 0 \Rightarrow \theta_c = \theta_{ci}(\eta); \theta_q = 0; \theta_m = 0; \theta_n = 1 \tag{4.36}$$

$$p=0 \rightarrow \begin{cases} \eta=0 \Rightarrow \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} = \frac{\partial \theta_q}{\partial \eta} = 0; \theta_m = 0; \theta_n = 1 \\ \eta=1 \Rightarrow \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} = \frac{\partial \theta_q}{\partial \eta} = 0; \theta_m = 0; \theta_n = 1 \end{cases} \quad (4.37 - 4.44)$$

$$p=2 \rightarrow \begin{cases} \eta=0 \Rightarrow \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} = \frac{\partial \theta_q}{\partial \eta} = \frac{\partial \theta_m}{\partial \eta} = \frac{\partial \theta_n}{\partial \eta} = 0 \\ \eta=1 \Rightarrow \frac{\partial \theta_c}{\partial \eta} = \frac{\partial \theta_q}{\partial \eta} = 0; \theta_m = 0; \theta_n = 1 \end{cases} \quad (4.45 - 4.52)$$

Em que,

$$\theta_{ci}(\eta) = e^{-\alpha_\lambda(\eta-\eta_c)^2}; \quad \mathfrak{R}_c''' = \tilde{K}_r \theta_c; \quad \tilde{K}_r = \mathbb{R}_0 \left(1 - \frac{\theta_c}{\theta_T(\eta)} \right) \quad (4.53.a-c)$$

$$\mathbb{R}_0 = \alpha_{ro} [\rho g_I(\theta_n) g_I(\theta_c) + (1-\rho)] \quad (4.53.d)$$

$$g_I(\theta_n) = \frac{1}{1 + e^{-\varphi_n(\theta_n - \theta_{ncrit})}}; \quad g_2(\theta_c) = 1 - \frac{1}{1 + e^{-\varphi_c(\theta_c - \theta_{ccrit})}} \quad (4.53.e, f)$$

$$\theta_T(\eta) = (\theta_{Tmax} - \tilde{a}) F_T(\eta) + \tilde{a}; \quad F_T(\eta) = \frac{\delta^{50}}{\delta^{50} + L^{50}(\eta - \eta_c)^{50}} \quad (4.53.g, h)$$

$$\mathfrak{R}_{q \leftrightarrow c}''' = -\mathfrak{R}_{c \leftrightarrow q}''' = \tilde{K}_{cq} (k_{eq} \theta_q - \theta_c); \quad \mathfrak{R}_{cm}''' = \tilde{K}_{cm} \theta_c; \quad \mathfrak{R}_{qm}''' = \tilde{K}_{qm} \theta_q \quad (4.53.i-k)$$

$$\tilde{K}_{cm} = \alpha_{koc} \{ 1 - \text{tgh}[\varphi_n(\theta_n - \theta_{ncrit})] \} \quad (4.53.l)$$

$$\tilde{K}_{qm} = \alpha_{koq} \{ 1 - \text{tgh}[\varphi_n(\theta_n - \theta_{ncrit})] \} \quad (4.53.m)$$

$$p=0 \rightarrow \begin{cases} D_c(\eta) = \gamma + (1-\gamma)F_a(\eta) - (1-\gamma)F_a(\eta)F_b(\eta) \\ F_a(\eta) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_w(\eta-\eta_a)}}; \quad F_b(\eta) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_w(\eta-\eta_b)}} \end{cases} \quad (4.53.n-p)$$

$$p=2 \rightarrow \begin{cases} D_c(\eta) = 1 - (1-\gamma)F_a(\eta); \quad F_a(\eta) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_w(\eta-\eta_a)}} \end{cases} \quad (4.53.q, r)$$

$$D_q(\eta) = D_c(\eta); \quad D_n(\eta) = \gamma_n D_c(\eta) \quad (4.53.s, t)$$

4.3. METODOLOGIA DE SOLUÇÃO II

4.3.1. Dados de Entrada para a Simulação Computacional

A execução das simulações computacionais exige a definição de um conjunto estruturado de dados de entrada, fundamentais para a modelagem e análise dos fenômenos estudados. Esses dados foram obtidos, predominantemente, a partir de fontes bibliográficas previamente estabelecidas na literatura científica, garantindo embasamento teórico e confiabilidade na parametrização do modelo. Adicionalmente, alguns parâmetros foram determinados especificamente para a presente análise, levando em consideração critérios metodológicos e a natureza do problema abordado.

A Tabela 4.1 apresenta, de forma sistematizada, os valores dos parâmetros empregados nas simulações, segmentando-os conforme suas respectivas fontes e contextos de aplicação. Essa abordagem permite a reprodutibilidade dos experimentos numéricos e possibilita uma avaliação comparativa entre diferentes cenários modelados, contribuindo para a robustez das inferências extraídas a partir dos resultados computacionais. Os parâmetros apresentados desempenham um papel fundamental na modelagem matemática da dinâmica tumoral, permitindo a calibração e a validação das simulações numéricas em consonância com estudos prévios, como ÖZUGURLU (2015), SILVA e AVILA (2020) e KIM et al. (2009).

Os parâmetros apresentados desempenham um papel fundamental na modelagem matemática da dinâmica tumoral, permitindo a calibração, a validação e a reprodutibilidade das simulações numéricas nos diferentes cenários biológicos em consonância com estudos prévios, como RONG et al. (2006), ÖZUGURLU (2015), SILVA e AVILA (2020) e KIM et al. (2009).

Tabela 4.1 - Dados para Simulação

Parâmetros Dimensionais	Referência	Parâmetros Adimensionais
$L = 50 \text{ mm}; x_a = 7.5 \text{ mm}; x_c = 25 \text{ mm}; x_b = 42.5 \text{ mm}; \delta = 17.5$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\eta_a = 0.15; \eta_b = 0.85; \eta_c = 0.5$
$D_g = 0.13 \text{ mm}^2/\text{dia}$ (Região Cinza)	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\gamma = 0.2$
$D_w = 0.65 \text{ mm}^2/\text{dia}$ (Região Branca)	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	
$D_n = 1.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s} = 10.368 \text{ mm}^2/\text{dia}$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\tilde{D}_n = 15.9508$
$\varepsilon = 0.01; C_{CO} = 1/(\varepsilon\sqrt{2\pi}) = 39.89 \text{ cel/mm}$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\alpha_\lambda = 20000$
$C_{Tmax} = 62.5 \text{ cel/mm}$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\theta_{Tmax} = 1.5668$
$a = 0, 10, 20, 50, 62.5$	(ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020)	$\tilde{a} = 0; 0.2507; 0.5014; 1.2535; 1.5668$
$C_{nmax} = 3.45 \times 10^{-13} \text{ mol/mm}$	Presente Trabalho	$\alpha_w = 100; \varphi_n = 25; \varphi_c = 25$
$C_{ccrit} = 0.5C_{Tmax} \text{ e } 0.8C_{Tmax}$	Presente Trabalho	$\theta_{ccrit} = 0.5\theta_{Tmax} \text{ e } 0.8\theta_{Tmax}$
$C_{ncrit} = 0.3 C_{nmax}$	Presente Trabalho	$\theta_{ncrit} = 0.3$
$r_o = 0.012 \text{ dia}^{-1}$	Presente Trabalho	$\alpha_{ro} = 46.154$
$k_{oc} = 1.04 \times 10^{-4} \text{ e } 1.04 \times 10^{-2}$	Presente Trabalho	$\alpha_{koc} = 0.2 \text{ e } 20 - \text{Parâmetro de estudo}$
$k_{oq} = k_{oc}/10$	Presente Trabalho	$\alpha_{koq} = \alpha_{koc}/10 - \text{Parâmetro de estudo}$
$k_n = 6.52 \times 10^{-11}; 6.52 \times 10^{-5} \text{ e } 6.52 \times 10^{-4}$	Presente Trabalho	$\tilde{K}_n = 0.00001; 10; 100 - \text{Parâmetro de estudo}$
$k_{qc} = 10^{-2}, k_{cq} = 5 \times 10^{-5}, k_{eq} = 200$	Presente Trabalho	$\alpha_{kqc} = 0.19; 38.5; 769230 \text{ Parâmetro de estudo}$

4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O segundo modelo foi obtido a partir da formulação original das equações diferenciais parciais (EDPs), por meio de um processo sistemático de discretização espacial que resultou em um sistema acoplado de equações diferenciais ordinárias (equações 4.38 a 4.58), mantendo as propriedades fundamentais da dinâmica tumoral modelada. Para a resolução numérica, foi implementado um algoritmo computacional robusto, desenvolvido

para garantir elevada precisão, estabilidade e eficiência na integração das equações ao longo do tempo. As simulações do sistema não linear foram realizadas para as variáveis $\theta_c(\tau, \eta)$, $\theta_q(\tau, \eta)$, $\theta_m(\tau, \eta)$ e $\theta_n(\tau, \eta)$. Os perfis temporais e espaciais das densidades populacionais de células cancerígenas, células quiescentes, células mortas, bem como da concentração de nutrientes, foram analisadas quantitativamente e confrontados com dados previamente reportados na literatura, o que permitiu validar a abordagem proposta. Adicionalmente, a evolução dinâmica da população de células gliais (N_c) foi avaliada, possibilitando uma caracterização aprofundada das interações e comportamentos no microambiente tumoral.

4.4.1. População média de células gliais no microambiente (N_c)

De modo análogo ao procedimento adotado para o primeiro modelo, foi realizado a verificação, confirmando que o modelo foi construído e codificado corretamente. Comparando os resultados obtidos em casos limites (para pequenos valores de α_{koc} , α_{koq} , α_{kqc} e \tilde{K}_n), no qual outros autores chegaram a tais resultados como (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020). Inicialmente, são apresentados na Tabela 4.2 os resultados da população média de células gliais, no instante $t = 1080$ dias, obtidos nos casos limites de $\tilde{K}_n = 10^{-5}$ (taxa específica adimensional de consumo de nutrientes), variando a taxa específica adimensional de morte de células gliais de $\alpha_{koc} = 0.2$ e $\alpha_{koc} = 20$, para comparar com os resultados obtidos na literatura.

A análise dos resultados revela que, sob condições de elevada taxa de morte de células gliais ($\alpha_{koc} = 20$), observa-se uma redução significativa na média da população tumoral. Isso indica uma limitação mais acentuada na proliferação celular quando comparado a cenários com baixas taxas de morte glial, nos quais as médias populacionais tumorais foram mais elevadas. Esses achados demonstram a influência direta da intensidade da mortalidade glial sobre a dinâmica populacional tumoral, ressaltando a importância dos parâmetros relacionados à taxa de morte no contexto de um consumo constante de nutrientes — fator determinante para a estabilidade do sistema. Além disso, a comparação entre os valores simulados e os referenciais teóricos da população celular máxima evidencia a robustez e a precisão da metodologia adotada, reforçando a confiabilidade da formulação matemática proposta neste estudo. Por fim, a análise dos parâmetros críticos sobre a densidade celular no estado estacionário confirma que o modelo desenvolvido é capaz de representar adequadamente os processos biológicos fundamentais que regulam a

proliferação celular sob condições de restrição metabólica, oferecendo uma descrição consistente e biologicamente plausível da interação entre os mecanismos de morte celular e a dinâmica populacional tumoral.

Tabela 4.2 – Comparação para a população média de Células (N_c) no regime permanente.

	$\alpha_{koc} = 0.02; \quad \alpha_{koq} = 10^{-12}; \quad \tilde{K}_n = 10^{-12}; \quad \tilde{K}_{cq} = 10^{-12}; \quad D_n = \gamma_n$					
	$a = 0 \rightarrow \theta_T(\eta) = \theta_{Tmax} F_T(\eta)$			$a = 62.5 \rightarrow \theta_T(\eta) = \tilde{a}$		
	$\rho = 0$ $\mathbb{R} = \alpha_{ro}$	$\rho = 1 \rightarrow \mathbb{R} = \alpha_{ro} g_1 g_2$		$\rho = 0$ $\mathbb{R} = \alpha_{ro}$	$\rho = 1 \rightarrow \mathbb{R} = \alpha_{ro} g_1 g_2$	
		$\theta_{ccrit} = 0.5 \theta_{Tmax}$	$\theta_{ccrit} = 0.8 \theta_{Tmax}$		$\theta_{ccrit} = 0.5 \theta_{Tmax}$	$\theta_{ccrit} = 0.8 \theta_{Tmax}$
Modelo I	1645	1110	1561	3124	1904	2765
Modelo II	1645	1110	1561	3124	1904	2765
(SILVA e AVILA, 2020)	1752	---	---	3123	---	---
(ÖZUGURLU, 2015)	---	---	---	3126	---	---
Exato - N_{max}	2188.9	2188.9	2188.9	3125	3125	3125
	$\alpha_{koc} = 2000; \quad \alpha_{koq} = 10^{-12}; \quad \tilde{K}_n = 10; \quad \tilde{K}_{cq} = 10^{-12}, \quad D_n = \gamma_n$					
Modelo I	1643	1109	1561	2832	1893	2642
Modelo II	1643	1109	1561	2832	1893	2642

A análise da evolução temporal da população média de células gliais (N_c) fica mais clara quando demonstrado na Figura 4.2. Para a taxa de consumo de nutrientes (\tilde{K}_n) variando de 10^{-5} e 10, assim como, a taxa de morte de células gliais (α_{koc}) de 0.2 e 20. São apresentados diferentes valores do parâmetro “a”, que influencia a capacidade de carga do sistema. Observa-se que, para valores menores de a (curva preta, $a = 0$), a população celular atinge um valor inferior, indicando uma menor capacidade de proliferação celular devido a restrições impostas pelo microambiente. À medida que o parâmetro a aumenta (curvas em marrom, cinza, azul e vermelho), há um crescimento mais expressivo de (N_c), indicando uma maior capacidade de suporte celular.

Para o valor de $a = 62,5$ (curva representada em vermelho), verifica-se que a capacidade de carga do microambiente tumoral (MEV) atinge seu valor máximo nas regiões branca e cinza, comportando um número maior de células, conforme o intervalo $0 < a < 62,5$ *céls/mm*. A tendência observada indica que incrementos no parâmetro ocorre uma expansão

mais pronunciada da população celular, uma vez que promovem o aumento da capacidade de suporte do MEV. Além disso, destaca-se a consistência dos resultados obtidos, especialmente na região correspondente ao estado estacionário do sistema

Foram analisados distintos valores do parâmetro a , conforme especificado na legenda da Figura 4.2, a fim de evidenciar a influência dessa variável sobre a dinâmica populacional das células gliais. Tal abordagem permite uma avaliação quantitativa da capacidade do modelo matemático em representar a complexidade do sistema biológico, favorecendo uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos que regulam o crescimento e a proliferação celular no microambiente tumoral. As pequenas discrepâncias identificadas entre as curvas podem ser atribuídas a variações nos parâmetros de entrada, bem como às particularidades das formulações matemáticas empregadas. Ressalta-se que o crescimento celular é restringido pela limitação de espaço e disponibilidade de nutrientes, o que justifica a estabilização das curvas em diferentes níveis.

A verificação dos modelos matemáticos propostos foi realizada por meio da comparação entre os resultados obtidos a partir do Modelo II e aqueles gerados pelo Modelo I, além de dados teóricos de referência disponíveis na literatura, notadamente os trabalhos de ÖZUGURLU (2015) e SILVA e ÁVILA (2020). Em todos os cenários testados, os resultados do Modelo II mostraram-se numericamente consistentes com os do Modelo I em seus respectivos limites, reforçando a correção matemática e computacional da formulação adotada. A Tabela 4.2 ilustra essa concordância, apresentando valores médios da população de células gliais (N_c) no regime permanente para diferentes configurações de parâmetros, com excelente aproximação aos valores exatos de saturação teórica (N_{max}), mesmo sob variações extremas nas taxas de morte celular (α_{koc}), limiares de quiescência e mobilidade celular. Adicionalmente, a simulação de cenários com $\alpha_{koc} = 2000$ demonstrou redução significativa da população glial viva, efeito fisiologicamente coerente diante da intensificação do processo apoptótico. Já em configurações com $\rho = 1$ e alta capacidade de carga ($a = 62.5$), os resultados convergiram para os limites superiores esperados, compatíveis com padrões de crescimento agressivo. A análise dos efeitos isolados de cada parâmetro — taxa de morte, mobilidade e quiescência — confirmou sua influência sobre o comportamento estacionário do tumor, consolidando a robustez da formulação matemática para descrever a proliferação celular sob restrições metabólicas e estruturais.

Tais evidências numéricas e qualitativas atestam a validação interna e externa do modelo, assegurando sua aplicabilidade como ferramenta preditiva e confiável para o estudo da dinâmica de gliomas difusos.

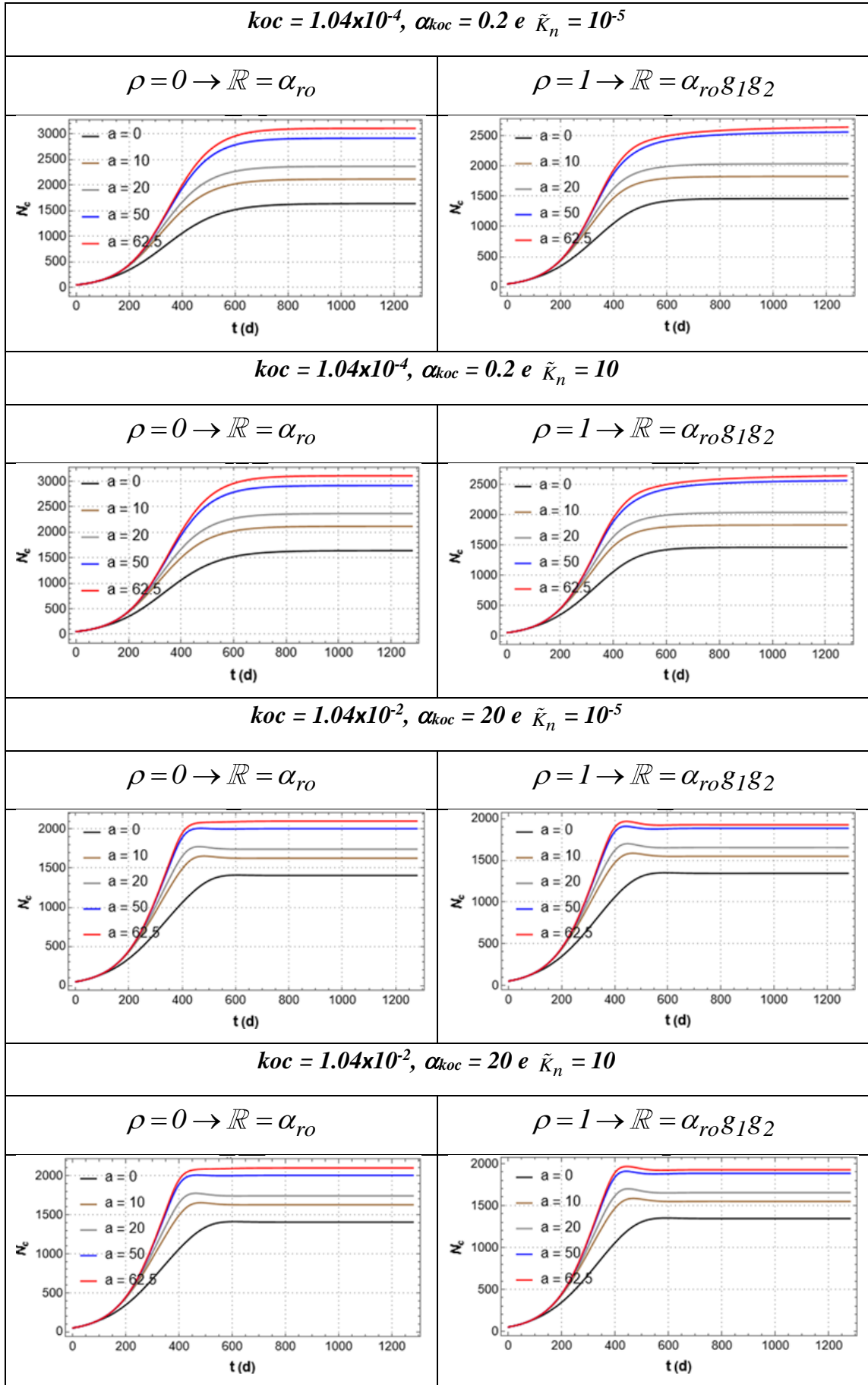


Figura 4.2 – Influência da taxa específica de morte celular (α_{koc}), taxa de proliferação (\tilde{R}) e do parâmetro “ a ” na população média de células gliais (N_c) no Mev.

Observa-se que a população média de células gliais (N_c) apresenta variações relativamente discretas quando analisada em função da taxa específica de morte celular (α_{koc}), da taxa de proliferação (\tilde{R}), e da taxa de consumo de nutrientes. Contudo, quando a taxa de morte celular passa a depender diretamente da concentração crítica de nutrientes e da densidade crítica da população glial (condição $\rho = 1$), verifica-se uma alteração nos valores de N_c , demonstrando a elevada sensibilidade do sistema a tais fatores regulatórios. O parâmetro “ a ”, associado à capacidade de carga do microambiente tumoral (MEV), exerce papel determinante na população média N_c . De modo semelhante, a condição inicial atribuída à taxa de mortalidade das células gliais (koc) influencia de maneira significativa o comportamento do sistema.

Os resultados indicam que, à medida que o parâmetro “ a ” atinge seu valor máximo ($a = 62,5$), há um incremento expressivo na população média de células gliais. Este fenômeno está relacionado à heterogeneidade espacial da capacidade de carga dentro do MEV: nas regiões periféricas (representadas pela região cinza), a capacidade de suporte é substancialmente menor, enquanto na região central (região branca) atinge valores máximos, favorecendo uma maior densidade populacional. Assim, verifica-se que quanto menor o valor de “ a ” em determinada região do MEV, mais limitada será a capacidade máxima de carga e, conseqüentemente, o potencial proliferativo das células gliais. Essa interação espacial entre capacidade de carga e difusão de nutrientes e células é um dos principais determinantes da dinâmica observada para N_c . De fato, a distinta capacidade de difusão nas diferentes regiões do MEV, aliada à variação na capacidade de suporte, define a distribuição e a estabilização da população celular ao longo do tempo. Os gráficos resultantes corroboram esse comportamento, evidenciando que o crescimento da população celular segue uma dinâmica previsível, diretamente relacionada aos limites impostos pela capacidade de carga espacialmente variável do microambiente tumoral.

A análise dos resultados revela que a população de células gliais (θ_c) e quiescentes (θ_q) apresenta crescimento inicial concentrado na região central do MEV (região branca), favorecido pela maior capacidade de carga e coeficiente de difusão. Essa configuração permite rápida expansão celular, enquanto a dispersão para a região periférica (região cinza) é limitada pelas condições físico-químicas menos favoráveis, resultando em uma distribuição heterogênea. As células quiescentes acompanham esse padrão, acumulando-se

principalmente em áreas com maior estresse nutricional, atuando como reserva celular e potencialmente contribuindo para a resistência tumoral.

A dinâmica espaço-temporal do tumor caracteriza-se, assim, por uma alta densidade central, com gradiente decrescente em direção às bordas. Além disso, a população de células mortas (θ_m) concentra-se na região central devido à elevada densidade celular e à consequente depleção de nutrientes, sendo a morte celular regulada tanto pela escassez nutricional ($\rho = 0$) quanto pela aproximação ao limite crítico populacional ($\rho = 1$). A concentração de nutrientes (θ_n) é reduzida no centro do MEV, reflexo do maior consumo pelas células gliais ativas, caracterizando a competição por nutrientes como um regulador chave da dinâmica tumoral. Em síntese, a análise conjunta dos padrões espaciais e das dinâmicas populacionais evidencia que a heterogeneidade físico-química do microambiente tumoral condiciona fortemente o comportamento proliferativo, a distribuição espacial das células ativas e quiescentes, bem como os mecanismos de morte celular, configurando um padrão característico de tumores agressivos com zonas de alta densidade celular, depleção nutricional, acúmulo de células quiescentes e consequente necrose central.

Foram realizadas simulações computacionais com o objetivo de analisar a influência de parâmetros-chave na dinâmica populacional do microambiente tumoral, com foco específico nas populações de células gliais, quiescentes e mortas. Os parâmetros avaliados incluem a capacidade de carga do sistema, o consumo de nutrientes e as interações celulares. Os resultados dessas simulações são apresentados nas Figuras 4.3 a 4.4, que ilustram a variação da capacidade de carga, representada pelo parâmetro a , com valores de $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$. Com a taxa de proliferação de ($\rho = 0$). Além disso, variou-se a taxa de mortalidade das células gliais em um intervalo de 0.2 até 20, com o intuito de capturar diferentes regimes de comportamento dinâmico, desde cenários de baixa até alta letalidade celular. Essa abordagem permitiu a investigação de como tais parâmetros modulam o equilíbrio entre proliferação, quiescência e morte celular, na evolução do microambiente tumoral.

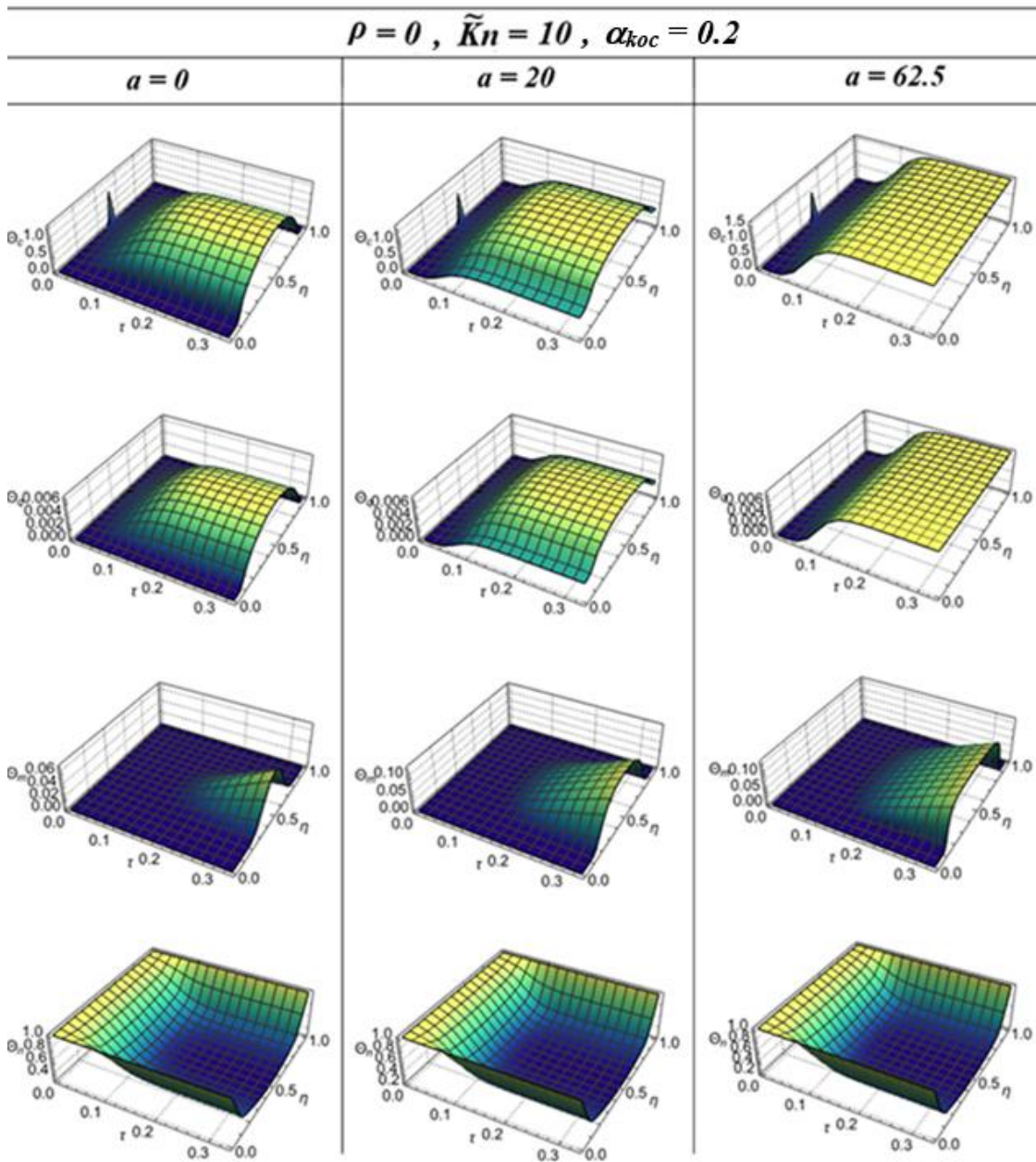


Figura 4.3 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 0$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 0.2$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$.

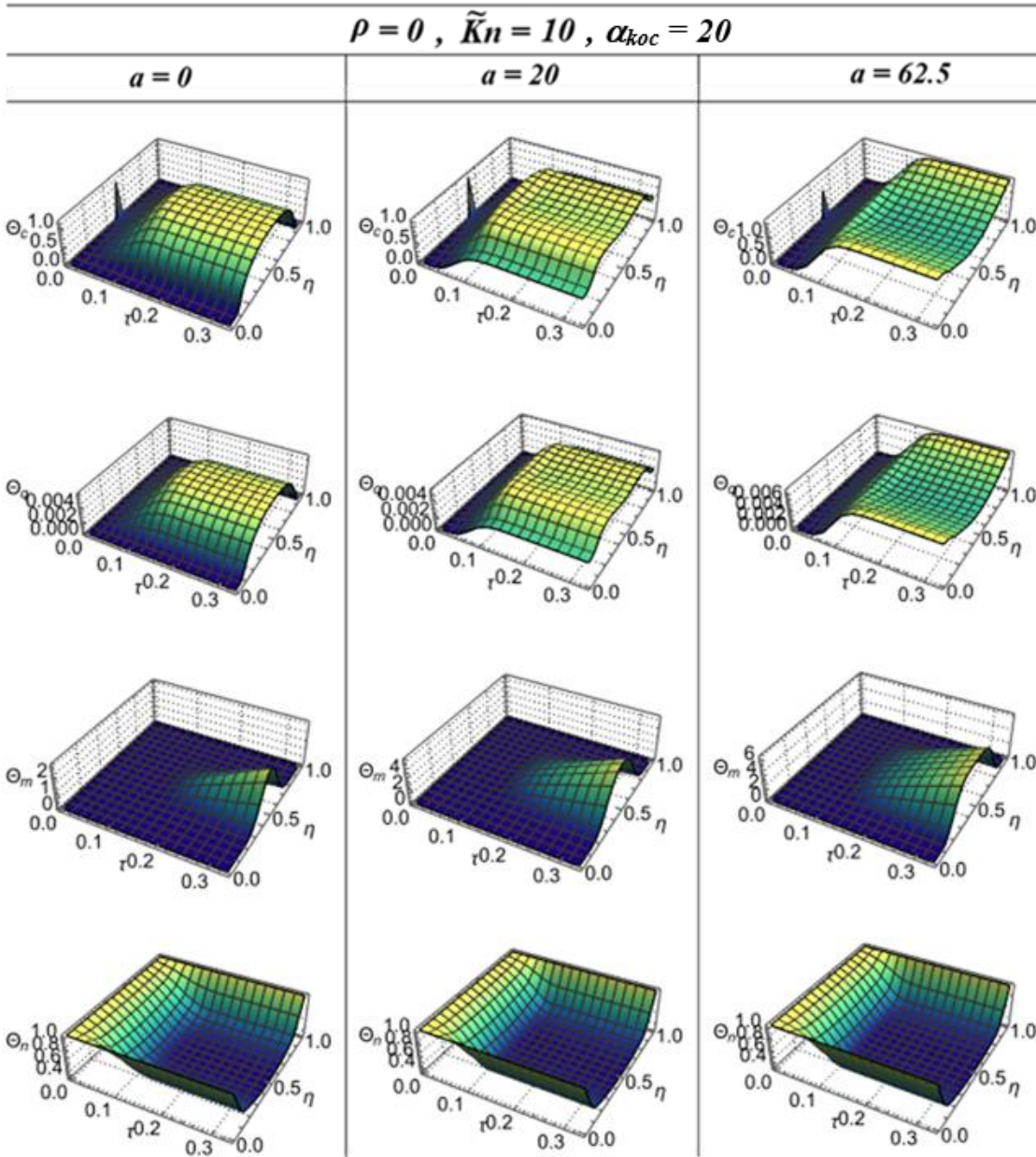


Figura 4.4 – Evolução espaço-temporal de $\theta_c, \theta_q, \theta_m,$ e θ_n para $\rho = 0, \tilde{K}_n = 10, \alpha_{koc} = 20$ e $a = 0, a = 20$ e $a = 62.5$.

Os resultados obtidos por meio das simulações computacionais revelam padrões característicos na dinâmica populacional das células glias sob diferentes regimes de capacidade de carga no microambiente tumoral. Quando a capacidade de carga atinge seu valor máximo e constante ($a = 62.5$), observa-se uma expansão intensa e homogênea da população celular nas regiões branca e cinza, favorecendo a formação de um perfil espacial estável, no qual predominam células glias ativas e quiescentes. Entretanto, quando há resistência à disseminação devido ao coeficiente de difusão nas fronteiras da região cinza, a expansão celular ocorre de maneira mais lenta, concentrando-se preferencialmente nas

regiões centrais do domínio, onde as condições de estabilidade são mais favoráveis à proliferação. Para $a = 20$, nota-se uma suavização nas superfícies branca e cinza no crescimento de células glias e quiescentes, caracterizando o comportamento de um sistema intermediário.

A análise do impacto da taxa de morte celular revela efeitos significativos sobre a dinâmica populacional. Em condições de elevada taxa de morte ($\alpha_{koc} = 20$), a proliferação exacerbada das células glias intensifica a competição por nutrientes, resultando em um aumento expressivo na mortalidade celular, especialmente nas regiões centrais do domínio, onde a densidade celular é mais elevada. Por outro lado, quando a taxa de proliferação é reduzida ($\alpha_{koc} = 0.2$), a mortalidade celular permanece baixa, evidenciando que o controle da dinâmica populacional está fortemente condicionado pela disponibilidade de nutrientes e pela intensidade da competição metabólica.

A análise espaço-temporal da concentração de nutrientes demonstra que o consumo é maximizado nas regiões de maior densidade celular, ocasionando um gradiente de depleção progressiva dos recursos metabólicos. Esse fenômeno é particularmente pronunciado na região branca, onde a elevada atividade proliferativa induz à formação de zonas hipóxicas, caracterizadas por uma oferta insuficiente de nutrientes e oxigênio. Tal efeito é consistente com a literatura sobre heterogeneidade intratumoral e desenvolvimento de microambientes hipóxicos, frequentemente associados à progressão tumoral e à resistência terapêutica.

Adicionalmente, foram conduzidas simulações considerando uma taxa específica de proliferação de $\rho = 1$, cujos resultados estão apresentados nas Figuras 4.5 e 4.6. Demonstrando a influência da capacidade de carga (a) com valores variados. Paralelamente, a taxa de mortalidade das células glias foi implementada no intervalo de 0,2 a 20, visando explorar distintos regimes dinâmicos. De maneira análoga à abordagem anteriormente descrita, estas simulações buscaram identificar e caracterizar os principais parâmetros que modulam o equilíbrio dinâmico entre os processos de proliferação, quiescência e morte celular, no contexto da evolução espaço-temporal do microambiente tumoral. Tal análise é fundamental para compreender os mecanismos que regulam a heterogeneidade celular e a adaptação tumoral frente às variações nas condições ambientais.

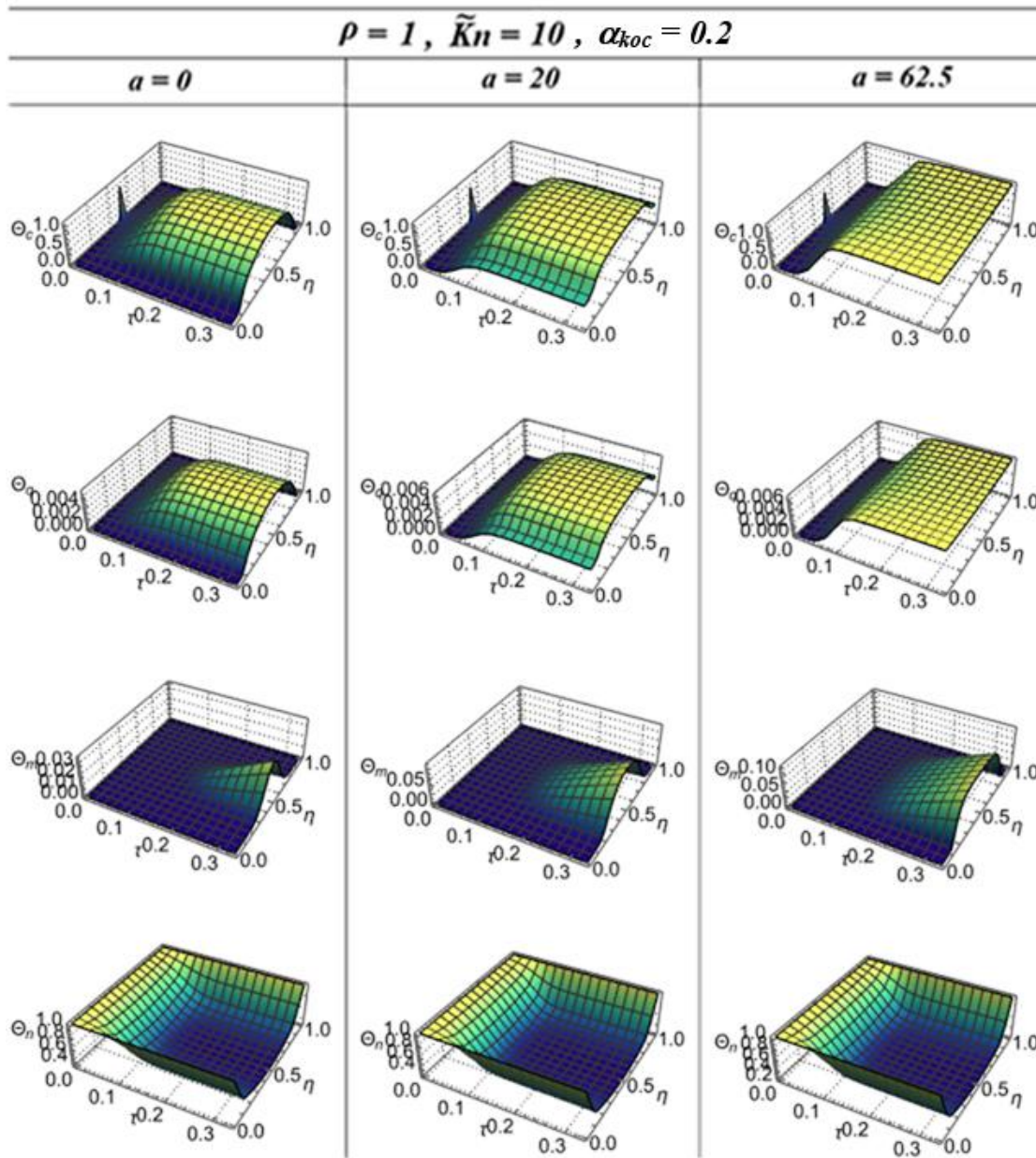


Figura 4.5 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 1$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 0.2$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$.

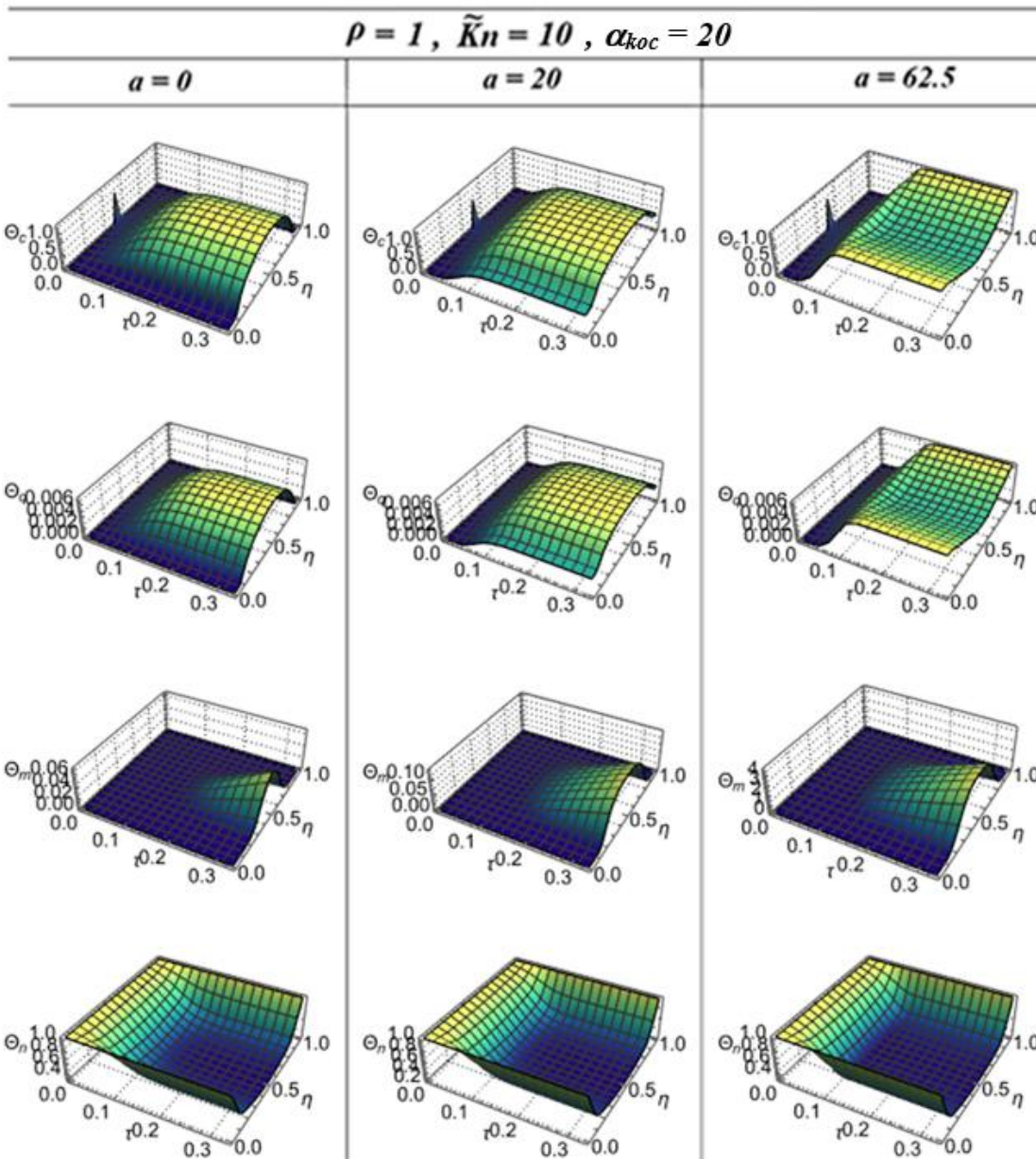


Figura 4.6 – Evolução espaço-temporal de θ_c , θ_q , θ_m , e θ_n para $\rho = 1$, $\tilde{K}_n = 10$, $\alpha_{koc} = 20$ e $a = 0$, $a = 20$ e $a = 62.5$.

Em ambos os cenários, observa-se que o aumento da capacidade de carga do microambiente tumoral promove alterações significativas na dinâmica das populações celulares. Para $\alpha_{koc} = 0.2$, a população de células gliais apresenta uma expansão gradual à medida que a capacidade de carga aumenta, refletindo maior suporte do microambiente para a proliferação tumoral. Consequentemente, a população de células quiescentes também se amplia, indicando uma maior quantidade de células em estado de latência. A distribuição da população de células mortas revela uma tendência de acúmulo periférico nas regiões de menor disponibilidade nutricional, principalmente para maiores valores da capacidade de

carga (a). Este comportamento evidencia a limitação imposta pela competição metabólica, modulada pelo parâmetro \tilde{K}_n . Por fim, a distribuição espacial dos nutrientes mostra um gradiente decrescente da periferia para o centro tumoral, intensificado com o aumento da capacidade de carga, sinalizando o esgotamento progressivo dos recursos conforme o tumor se expande.

Ao considerar um aumento significativo de α_{ko} para 20, nota-se uma intensificação na taxa de mortalidade das células gliais, impactando diretamente a morfologia e a densidade das populações tumorais. A população de células gliais sofre uma redução expressiva em relação ao cenário anterior, especialmente nas regiões centrais, enquanto a população de células mortas aumenta consideravelmente, refletindo o efeito do aumento da taxa máxima de mortalidade. Interessantemente, a população de células quiescentes mantém um padrão espacial semelhante, mas com densidade reduzida, indicando que o incremento na taxa de mortalidade inibe a transição celular para estados de quiescência prolongada.

A distribuição de nutrientes (θ_n), por sua vez, evidencia uma maior preservação dos recursos no microambiente, atribuída à redução da massa tumoral ativa e consequente diminuição do consumo metabólico. De maneira geral, os resultados destacam a influência determinante dos parâmetros (α_{koc}) e (a) na modelagem espaço-temporal do crescimento tumoral, demonstrando que a capacidade de carga do microambiente e a taxa máxima de mortalidade das células gliais atuam como fatores críticos na dinâmica das populações celulares, com implicações relevantes para estratégias terapêuticas que visem modular o ambiente tumoral e restringir a progressão da doença.

4.5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi desenvolvido e analisado um modelo matemático unidimensional de evolução espaço-temporal para o crescimento de gliomas, que incorporou de forma integrada as principais interações entre as populações celulares — células gliais, quiescentes e mortas — e a disponibilidade de nutrientes no microambiente tumoral (Mev). O modelo proposto apresentou resultados promissores, demonstrando capacidade de capturar com precisão a dinâmica complexa do crescimento tumoral, considerando a influência crítica da limitação nutricional e das taxas de morte celular dependentes do estado fisiológico das células e das condições ambientais.

As simulações evidenciaram que o modelo é eficiente ao prever padrões espaço-temporais coerentes com observações experimentais e descrições teóricas presentes na literatura, validando sua robustez por meio da verificação em casos limitantes. A dependência funcional da taxa de proliferação e da mortalidade celular em relação à concentração de nutrientes e à densidade celular foi essencial para descrever adequadamente os diferentes regimes de evolução tumoral, incluindo a formação de zonas centrais de necrose associadas à depleção nutricional. Além disso, o modelo demonstrou elevada sensibilidade à variação de parâmetros fundamentais, como a capacidade de carga do Mev e o coeficiente de difusão anisotrópico, que impactaram diretamente os padrões de crescimento e a distribuição espacial das populações celulares. Tais resultados confirmam que a heterogeneidade estrutural do tecido cerebral e a disponibilidade local de recursos metabólicos são determinantes críticos para a progressão tumoral, ressaltando o potencial do modelo para análises personalizadas de gliomas em diferentes contextos clínicos.

A influência do parâmetro “ a ”, que regula a capacidade de carga, mostrou-se central na definição da densidade celular e na morfologia do tumor. Resultados numéricos indicaram que, para $a = 0$, há limitação acentuada no crescimento celular, enquanto valores elevados como $a = 62,5$ células/mm favoreceram a expansão tumoral homogênea e sustentada, especialmente nas regiões de substância branca e cinzenta. A evolução espaço-temporal demonstrou que o aumento de “ a ” promove maior densidade de células ativas (θ_c) e quiescentes (θ_q), com predomínio das primeiras e redução da dormência celular, evidenciando um ambiente mais permissivo à proliferação. As células mortas (θ_m), por sua vez, concentraram-se no início da simulação e nas bordas do domínio, mesmo sob baixa taxa de morte celular ($\alpha_{koc} = 0.2$), sugerindo necrose periférica associada à carência nutricional. A estabilização das curvas no tempo indicou a formação de um regime estacionário caracterizado pelo equilíbrio entre proliferação, dormência, apoptose e limitação ambiental. A verificação do modelo também demonstrou excelente concordância com soluções exatas e dados da literatura, consolidando sua precisão matemática e aplicabilidade biológica.

O modelo proposto mostrou-se, portanto, uma ferramenta eficiente e de grande potencial para o estudo e a compreensão da dinâmica dos gliomas difusos, fornecendo subsídios quantitativos para a análise da progressão tumoral e, eventualmente, para o planejamento terapêutico. A abordagem adotada possibilitou a incorporação natural de novos componentes como as células quiescente no processo biológico, mantendo uma estrutura matemática flexível e adaptável. Em síntese, este trabalho reforça a relevância da modelagem matemática como instrumento indispensável para o avanço do conhecimento

sobre a biologia tumoral, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas no tratamento de gliomas difusos.

CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 – CONCLUSÕES GERAIS.

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento, análise e validação de modelos matemáticos voltados à descrição da evolução espaço-temporal do microambiente tumoral, com foco específico nos gliomas difusos. Foram elaborados dois modelos complementares: o primeiro voltado à dinâmica de nutrientes e o segundo incorporando a heterogeneidade espacial do tecido cerebral, incluindo a diferenciação entre substâncias branca e cinzenta e a interação entre distintas populações celulares — células gliais ativas (θ_c), células quiescentes (θ_q) e células mortas (θ_m). Os modelos foram formulados por meio de equações diferenciais parciais (EDPs), resolvidas numericamente com o auxílio do software Wolfram Mathematica, utilizando as rotinas *NDSolve* e *NIntegrate*. A formulação incorporou parâmetros fisiológicos e físico-químicos fundamentais, como a capacidade de carga do microambiente tumoral (a), a taxa de mortalidade celular máxima (α_{koc}), a taxa de proliferação celular (ρ), além dos coeficientes de difusão anisotrópicos, variando conforme a composição tecidual da região afetada.

Os resultados obtidos foram consistentes com dados experimentais disponíveis na literatura e confirmam a robustez do modelo mesmo diante de amplas variações paramétricas. Quando a taxa de proliferação celular foi nula ($\rho = 0$), observou-se maior estabilidade da população celular para valores reduzidos de taxa de mortalidade ($\alpha_{koc} = 0.2$), com gradientes de nutrientes menos acentuados e menor incidência de necrose. Por outro lado, valores elevados de α_{koc} ($\alpha_{koc} = 20$) induziram intensa mortalidade central, reflexo de competição nutricional exacerbada, resultando em acúmulo de células mortas (θ_m) e redução expressiva da população de células gliais ativas (θ_c). As células quiescentes (θ_q), por sua vez, concentraram-se preferencialmente em regiões de estresse nutricional, atuando como reserva funcional e contribuindo para a heterogeneidade espacial do sistema tumoral. Com a introdução de proliferação celular ($\rho = 1$), a influência da capacidade de carga tornou-se particularmente evidente: valores elevados de capacidade de suporte ($a = 62.5$) favoreceram a expansão celular uniforme e proporcionaram maior suporte à proliferação, ao passo que valores reduzidos de “ a ” limitaram o crescimento periférico e acentuaram os efeitos de depleção nutricional.

De forma integrada, a interação entre os processos de proliferação, quiescência e morte celular demonstrou que os parâmetros “ a ” (capacidade de carga) e α_{koc} (taxa máxima

de mortalidade celular) são determinantes críticos da dinâmica de evolução tumoral, sendo responsáveis pela configuração de padrões espaciais característicos, como regiões centrais densamente povoadas, zonas de hipoxia e necrose, e áreas periféricas com menor densidade celular. As simulações realizadas demonstraram que os modelos propostos são capazes de reproduzir padrões espaço-temporais complexos, em consonância com dados teóricos e empíricos previamente descritos na literatura. A dependência funcional das taxas de proliferação e de morte celular em relação à concentração de nutrientes e à densidade celular mostrou-se essencial para caracterizar adequadamente diferentes regimes de evolução tumoral, incluindo a formação de nichos centrais de necrose associados à depleção metabólica. Além disso, a elevada sensibilidade do modelo à variação de parâmetros-chave reforça sua aplicabilidade em contextos clínicos personalizados.

A incorporação da população de células quiescentes, com comportamento dinâmico dependente de condições nutricionais, possibilitou uma representação mais realista da heterogeneidade tumoral, compatível com observações clínicas e histopatológicas. A estrutura anisotrópica do meio, ao refletir as diferenças entre substância branca e cinzenta, demonstrou ser um fator determinante na configuração espacial do tumor e na direção de sua expansão.

O modelo final mostrou-se, portanto, uma ferramenta matemática robusta, eficiente e promissora para a análise quantitativa da progressão dos gliomas difusos. Sua flexibilidade estrutural permite a incorporação de novos mecanismos biológicos e o ajuste a diferentes contextos clínicos, oferecendo subsídios importantes tanto para a compreensão dos mecanismos de resistência e invasividade quanto para o planejamento terapêutico racional. Ao integrar aspectos biológicos, físico-químicos e topológicos do microambiente tumoral, esta abordagem contribui significativamente para o avanço da neuro-oncologia computacional e para o fortalecimento da interface entre a biomedicina e a engenharia matemática. Nesse sentido, alinha-se aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da ONU, especialmente os ODS 3 (Saúde e Bem-Estar) e 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), ao oferecer soluções inovadoras para um problema de alta relevância em saúde pública. Por fim, destacam-se as dificuldades técnicas enfrentadas, como o ajuste de parâmetros em sistemas não lineares sensíveis, a escassez de dados empíricos regionais e os desafios computacionais da resolução numérica em meios anisotrópicos. Essas limitações foram contornadas por meio de adaptações metodológicas e validação com dados da literatura, mas indicam caminhos promissores para aprimoramentos futuros.

CAPÍTULO 6 – SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Com base nas limitações encontradas e nos potenciais de expansão do presente trabalho, propõem-se as seguintes direções para investigações futuras: (i) aplicar a técnica da Transformada Integral Generalizada (GITT) na resolução do modelo, permitindo uma análise semianalítica robusta e comparação mais precisa com resultados numéricos e dados empíricos, visando maior eficiência computacional e estabilidade numérica; (ii) incorporar fenômenos adicionais, como haptotaxia, quimiotaxia e adesão célula-célula, que desempenham papel crucial na migração e invasividade tumoral, de modo a avaliar o impacto desses mecanismos sobre a difusão browniana em meios anisotrópicos, especialmente nas transições entre substâncias branca e cinzenta; (iii) validar o modelo com dados clínicos reais de pacientes com glioma, utilizando exames de imagem, como ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons (PET), para estimar parâmetros fisiológicos diretamente do tecido tumoral; (iv) expandir o modelo para dimensões 2D e 3D, com o objetivo de simular estruturas tumorais mais realistas e investigar a influência de gradientes espaciais complexos em ambientes cerebrais completos; e (v) simular intervenções terapêuticas hipotéticas, como a inibição seletiva de vias metabólicas ou estratégias de reoxigenação, com vistas a testar hipóteses terapêuticas *in silico* antes de sua experimentação *in vivo*.

CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS

ALVAREZ, G. B., GARCIA, V. S., CHRISTO, E. S., NEVES, T. A., NÚÑEZ, Y. R. LOBÃO, D. C. DA SILVA, J. J., DE JESUS, J. C., DE SOUZA, E. B., *Alguns Aspectos na Modelagem Matemática e Computacional de Gliomas: A experiência da UFF em Volta Redonda*. Edição do Autor, 2016. Disponível em: <<https://www.professores.uff.br/gbenitez/wp-content/uploads/sites/98/2017/08/gustavo-glioma-lncc-2016.pdf>>. Acesso em: 23 de fev. 2023, 10:39:00.

ALVORD JR, E. C., SHAW, C. M., “Neoplasms Affecting the Nervous System of the Elderly,” In: S. Duckett, Ed., *The Pathology of the Aging Human Nervous System*, Lea and Fabiger, Philadelphia, 1991, pp. 210-286.

BREWARD CJ, BYRNE HM, LEWIS CE. The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth. *J Math Biol.* 2002 Aug;45(2):125-52. doi: 10.1007/s002850200149. PMID: 12181602.

BYRNE, H. M.; 2003, “Modelling Avascular Tumour Growth”. In: PREZIOSI, L. (ed). *Cancer Modelling and Simulation*, Boca Raton, Florida. Chapman & Hall/CRC. DOI: 10.1201/9780203494899.ch4.

BYRNE, H. M., 2012, “Mathematical biomedicine and modeling avascular tumor growth”. In: ANTONIOUK, A. V., e MELNIK, A. R. V. (eds.), *Mathematics and Life Sciences*, chapter 12, Germany, De Groyter.

CLATZ, O., SERMESANT, M., BONDIAU, P. Y., DELINGETTE, H., WARFIELD, S. K., MALANDAIN, G., AYACHE, N., 2005, “Realistic simulation of the 3D growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 24(10), pp. 1334–1346. Doi: 10.1109/TMI.2005.857217

COELHO, J. C., 2019, *Modelo Matemático De Crescimento De Tumor Avascular Invasivo*. Dissertação M.Sc., Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

CORRÊA, R. S., *Papel do gene supressor de tumor RECK na invasão celular de gliomas humanos*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade de São Paulo; 2005. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/USP_61f8e61ef4c6ab1c28be127c46a349ad. Acesso em: 25 fev. 2025.

DEISBOECK, T. S., STAMATAKOS, G. S., 2011, *Multiscale cancer modeling*. Boca Raton, Florida. 1ª Edição. Chapman & Hall CRC Press: Mathematical & Computational Biology.

DREYFUSS JL, OLIVEIRA S.F., 2008, “Matriz extracelular e enzimas degradativas na hematopoese e doenças onco-hematológicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.*; v. 30, pp. 371-381. Doi: 10.1590/S1516-84842008000500008.

GATENBY, R. A., MAINI, P.K., 2003, “Mathematical oncology: a summary of cancer”, *Nature*. pp. 421:321.

GEAR, C. W., 1967, "The Numerical Integration of Ordinary Differential Equations", *Mathematics of Computation*, v. 21, pp. 146–156. doi:10.2307/2004155. JSTOR 2004155.

HANAHAN, D., WEINBERG, R. A., 2000, “The hallmarks of cancer”. *Cell*, v. 100, pp. 57-70. Doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

HANAHAN, D., WEINBERG, R.A., 2011, “Hallmarks of cancer: the next generation”, *Cell*, v. 144, pp. 646-674. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

HARPOLD, H. L. P., ALVORD JR, E. C., SWANSON, K. R., 2007, “The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion”, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 66, n. 1, p. 1–9. DOI: 10.1097/nen.0b013e31802d9000.

HILL, A. V., 1910, "The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves", *Journal of Physiology*, v. 40, pp. iv-vii.

HILLEN, T., PAINTER, K. J., 2013, "Transport and anisotropic diffusion models for movement in oriented habitats", *Springer Lecture Notes in Mathematics*, v. 2071, p. 177–222. DOI: 10.1007/978-3-642-35497-7_7.

HOLLAND, E.C., 2000, "Glioblastoma multiforme: the terminator", *Proc Natl Acad Sci USA*. v. 97(12), pp. 6242-6244. Doi: 10.1073/pnas.97.12.6242.

HOLLAND, E.C., CELESTINO, J., DAI, C., SCHAEFER, L., SAWAYA, R.E., FULLER, G.N., 2000 "Combined activation of Ras and Akt in neural progenitors induces glioblastoma formation in mice", *Nat Genet*. v. 25(1), pp. 55-57. Doi: 10.1038/75596.

HOLLAND, E.C., HIVELY, W.P., DEPINHO, R.A., VARMUS, H.E., 1998, "A constitutively active epidermal growth factor receptor cooperates with disruption of p53 in astrocyte transformation", *Mol Cell Biol*, v. 18(9), pp. 6081-6090. Doi: 10.1128/MCB.18.9.6081.

HOLLAND, E.C., 2001, "Progenitor cells and glioma formation", *Curr Opin Neurol*, v. 14(6), pp. 683-688. Doi: 10.1097/00019052-200112000-00006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios*. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/ambiente-trabalho-e-cancer-aspectos-epidemiologicos-toxicologicos-e-regulatorios>>. Acesso em: 08 set. 2023, 14:21:00.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa/2023: Incidência de câncer no brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 15 abril 2024, 09:37:00.

JIANG, Y., PJESIVAC-GRBOVIC, J., CANTRELL, C., FREYER, J. P., 2005, “A multiscale model for avascular tumor growth”, *Biophysical Journal*, v. 89, pp. 3884–3894. Doi: 10.1529/biophysj.105.060640.

JIN, C., 2024, “The roles of nonlinear diffusion, haptotaxis and ECM remodelling in determining the global solvability of a cancer invasion model”, *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh: Section A Mathematics*, pp. 1-32. doi:10.1017/prm.2024.70

KIM, Y., LAWLER, S., NOWICKI, M. O., CHIOCCA, E. A., FRIEDMAN, A., 2009, “A mathematical model for pattern formation of glioma cells outside the tumor spheroid core” *Journal of Theoretical Biology*, v. 260, pp. 359–371. Doi: 10.1016/j.jtbi.2009.06.025.

KIM, Y., JEON, H., OTHMER, H., 2017, "The Role of the Tumor Microenvironment in Glioblastoma: A Mathematical Model," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 64, n. 3. pp. 519-527, Doi: 10.1109/TBME.2016.2637828

KOLOBOV, A.V., GUBERNOV, V.V., POLEZHAEV, A. A., 2009, “Autowaves in a model of invasive tumor growth”, *Biophysics*, v. 54, pp. 232–237. Doi: <https://doi.org/10.1134/S0006350909020195>

LORENZI, T., CHISHOLM, R.H. & CLAIRAMBAULT, J. Tracking the evolution of cancer cell populations through the mathematical lens of phenotype-structured equations. *Biol Direct* **11**, 43 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13062-016-0143-4>

MASCHERONI, P., STIGLIANO, C., CARFAGNA, M., BOSO, D. P., PREZIOSI, L., DECUZZI, P., SCHREFLER, B. A., 2016, “Predicting the growth of glioblastoma multiforme spheroids using a multiphase porous media model”, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, v. 15, pp. 1215–1228. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-015-0755-0>

MICHOR, F., IWASA, Y., NOWAK, M.A., 2004, “Dynamics of cancer progression”, *Nat Rev Cancer*, v. 4, pp. 197-205.

MURRAY, J. D., 2002, *Mathematical Biology: An Introduction*. 3rd ed. New York: Springer, DOI: 10.1007/b98868

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Câncer*. OPAS, 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 19 de maio 2024, 10:12:00

ÖZUGURLU, E., 2015, “A note on the numerical approach for the reaction-diffusion problem to model the density of the tumor growth dynamics”, *Computers and Mathematics with Applications*, v. 69, pp. 1504-1517. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2015.04.018>

PAPADOGIORGAKI M., KOLIOU P., KOTSIAKIS X., ZERVAKIS M. E., 2013, “Mathematical modelling of spatio-temporal glioma Evolution”, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, v. 10, doi: 10.1186/1742-4682-10-47

PARK, Y.W., VOLLMUTH, P., FOLTYN-DUMITRU, M., SAHM, F., AHN, S.S., CHANG, J.H., KIM, S.H., 2023, “The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 1—Key Points of the Fifth Edition and Summary of Imaging Findings on Adult-Type Diffuse Gliomas”. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 58, pp. 677-689. <https://doi.org/10.1002/jmri.28743>

PATANKAR, S., 1980, *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*. Boca Raton, Florida. 1ª Edição. Taylor & Francis. Doi: <https://doi.org/10.1201/9781482234213>

POIANA, A. DULF, E. H. KOVACS, L. 2023. “Fractional calculus in mathematical oncology”. *J Math Biol*. v. 82 (6). pp.1-19. Doi: 10.1038/s41598-023-37196-9.

PERFORCE, 2011, *IMSL Numerical Libraries (Versão 8.0)*. Software de análise numérica. Disponível em: <<https://www.roguewave.com/products-services/imsl-numerical-libraries>>. Acesso em: 21 de jun. 2024, 11:32:00.

RASMUSSEN, B.K., HANSEN, S., LAURSEN, R.J., KOSTELJANETZ, M., SCHULTZ, H., NORGARD, B. M., GULDBERG, R., GRADEL, K.O., 2017, “Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the

Danish Neuro-Oncology Registry”, *Journal of Neuro-Oncology*, v. 135, pp. 571–579.
<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>

REIFENBERGER, G., WIRSCHING, HG., KNOBBE-THOMSEN, C. B., WELLER M., 2017, “Advances in the molecular genetics of gliomas — implications for classification and therapy”. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 14, pp. 434–452.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.204>

REMAT. Dinâmica de um glioma com coeficiente de difusão descontínuo e capacidade de carga variável. *Revista de Matemática Aplicada e Teórica*, v. 6, n. 2, p. e4003, 2020.

ROBERTIS JR, D.E, 2003 *Biologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

ROCKNE, R., ALVORD, E.C., ROCKHILL, J.K., ET AL., 2009, “A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy”, *J. Math. Biol*, v.58, pp. 561–578.
<https://doi.org/10.1007/s00285-008-0219-6>

RONG, Z., CHEEMA, U., VADGAMA, P., 2006. “Needle enzyme electrode based glucose diffusive transport measurement in a collagen gel and validation of a simulation model”, *Analyst Journal*, 131 (7), 816–821. Doi: <https://doi.org/10.1039/B600334F>

SILBERGELD, D. L., CHICOINE, M. R., 1997, “Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain”. *Journal of Neurosurgery*, v. 86, pp. 525–531. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0525>

SILVA, G. C. P., AVILA, J. A. J., 2020, “Modelo matemático 1D da dinâmica de um glioma com coeficiente de difusão descontínuo e capacidade de carga variável”, *REMAT: Revista Eletrônica da Matemática*, v. 6, n. 2, pp. 4003.

STEIN, A. M., DEMUTH, T., MOBLEY, D., BERENS, L., SANDER, L. M., 2007, “A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional In Vitro experiment”, *Biophysical Journal*, v. 92, pp. 356–365. Doi: [10.1529/biophysj.106.093468](https://doi.org/10.1529/biophysj.106.093468)

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R.L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A., BRAY, F., 2021 “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”, *CA Cancer J Clin*, v. 71(3), pp. 209–249. doi:10.3322/caac.21660.

SUTHERLAND, R.M., 1988, “Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model”. *Science*, v. 240(4849), pp. 177-84. doi: 10.1126/science.2451290. PMID: 2451290.

SWANSON, K.R., ALVORD JR, E.C., MURRAY, J.D., 2000, “A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter”, *Cell proliferation*, v. 33, pp. 317-329. doi:10.1046/j.1365-2184.2000.00177.x

SWANSON, K. R., ALVORD, E. C., MURRAY, J. D., 2003, “Virtual resection of gliomas: Effect of extent of resection on recurrence”, *Mathematical and Computer Modelling*, v. 37, pp. 1177-1190. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00129-8)

WELLER, M., WICK, W., ALDAPE, K. BRADA, M., PFISTER, S. M., NISHIKAWA, R., ROSENTHAL, M., WEN, P. Y., STUPP, R., REIFENBERGER, G., 2015, “Glioma”, *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, n. 15017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.17>

WILD, C. P., WEIDERPASS, E., STEWART, B. W., 2020, *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon, França: International Agency for Research on Cancer.

WOLFRAM, Inc. *Mathematica*, versão 13.1. Champaign, IL: Wolfram Research, 2022.

ZHAO, Z., ZHANG, KN., WANG, Q., LI, G., ZENG, F., ZHANG, Y., WU, F., CHAI, R., WANG, Z., ZHANG, C., ZHANG, W., BAO, Z., JIANG, T., 2021, “Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA): A Comprehensive Resource with Functional Genomic Data from Chinese Glioma Patients”, *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, v. 19, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2020.10.005>

APÊNDICE I

Nesta tese, a inclusão de um apêndice justifica-se pela necessidade de apresentar informações suplementares que, embora relevantes, poderiam interromper o fluxo principal do texto caso estivessem no corpo do trabalho. As simulações (“testes”) realizadas envolvem múltiplas combinações de parâmetros e a análise de diferentes condições experimentais ($\rho = 0$ e $\rho = 1$), gerando um volume considerável de dados que, se inseridos no texto principal, comprometeriam sua fluidez e tornariam a leitura mais técnica e densa. Além disso, os resultados são representados na forma de superfícies de resposta para três concentrações populacionais, demandando o uso de gráficos tridimensionais e tabelas extensas, os quais, ao serem alocados no apêndice, evitam sobrecarregar a argumentação central da tese. A inclusão dessas simulações também contribui para a reprodutibilidade e validação dos modelos utilizados, possibilitando que outros pesquisadores repliquem os experimentos e compreendam melhor as variações nos parâmetros analisados sem prejudicar a clareza da exposição dos principais achados.

Outro aspecto relevante é a separação entre a discussão e os detalhes técnicos, permitindo que o texto principal se concentre na análise e interpretação dos resultados, enquanto informações metodológicas, como tabelas, descrições de condições iniciais e equações diferenciais, fiquem disponíveis no apêndice para consulta detalhada.

Dessa forma, a estrutura adotada nesta tese visa manter o equilíbrio entre a apresentação dos resultados e a acessibilidade às informações técnicas, garantindo uma organização adequada do trabalho e facilitando a leitura tanto para especialistas quanto para um público mais amplo dentro da área de pesquisa.

Seguem algumas simulações realizadas para as diversas combinações das Tabelas I.1 e I.2 utilizando taxa de proliferação constante ($\rho = 0$) e ($\rho = 1$):

$$\tilde{R} = \alpha_{ro} \{ \rho g_I(\theta_n) g_I(\theta_c) + (1 - \rho) \} \quad (\text{I. 1})$$

Tabela I.1 – Testes para $\rho = 0$

Testes para $\rho = 0 \rightarrow \tilde{R} = \alpha_{r0}$							
$\alpha_{ko} = 0.0001$							
1°	2°		3°		4°		
\tilde{K}_n	A	\tilde{K}_n	A	\tilde{K}_n	a	\tilde{K}_n	a
0.01	0	0.1	0	10	0	100	0
0.01	10	0.1	10	10	10	100	10
0.01	20	0.1	20	10	20	100	20
0.01	50	0.1	50	10	50	100	50
0.01	62.5	0.1	62.5	10	62.5	100	62.5
$\alpha_{ko} = 0.1$							
1°	2°		3°		4°		
0.01	0	0.1	0	10	0	100	0
0.01	10	0.1	10	10	10	100	10
0.01	20	0.1	20	10	20	100	20
0.01	50	0.1	50	10	50	100	50
0.01	62.5	0.1	62.5	10	62.5	100	62.5
$\alpha_{ko} = 1$							
1°	2°		3°		4°		
0.01	0	0.1	0	10	0	100	0
0.01	10	0.1	10	10	10	100	10
0.01	20	0.1	20	10	20	100	20
0.01	50	0.1	50	10	50	100	50
0.01	62.5	0.1	62.5	10	62.5	100	62.5

Tabela I.2 – Testes para $\rho = 1$

Testes para $\rho = 1 \rightarrow \tilde{R} = \alpha_{r0} g_I(\theta_n) g_I(\theta_c)$							
$\alpha_{ko} = 0.0001$							
1°	2°		3°		4°		
\tilde{K}_n	a	\tilde{K}_n	A	\tilde{K}_n	a	\tilde{K}_n	a
0.01	0	0.1	0	10	0	100	0
0.01	10	0.1	10	10	10	100	10
0.01	20	0.1	20	10	20	100	20
0.01	50	0.1	50	10	50	100	50
0.01	62.5	0.1	62.5	10	62.5	100	62.5
$\alpha_{ko} = 0.1$							
1°	2°		3°		4°		
0.01	0	0.1	0	10	0	100	0
0.01	10	0.1	10	10	10	100	10
0.01	20	0.1	20	10	20	100	20
0.01	50	0.1	50	10	50	100	50
0.01	62.5	0.1	62.5	10	62.5	100	62.5
$\alpha_{ko} = 1$							
1°	2°		3°		4°		
0.01	0	0.1	0	10	0	100	0
0.01	10	0.1	10	10	10	100	10
0.01	20	0.1	20	10	20	100	20
0.01	50	0.1	50	10	50	100	50
0.01	62.5	0.1	62.5	10	62.5	100	62.5

Os resultados dos testes referentes à Tabela I.1 para uma taxa de proliferação de células tumorais constante e igual a $r_0 = 0.012 \text{ dia}^{-1}$ são mostrados a seguir nas Figuras (I.1 – I.3) para os casos extremos da constante positiva (a) da capacidade de carga do glioma C_T , $a=0$ e $a=62.5$, e para valores crescentes de k_n e k_0 . Teste 1, $k_0 = 0.0001$.

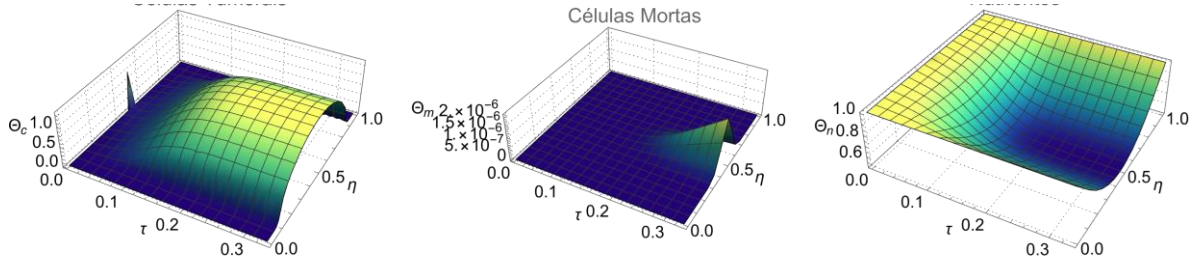


Figura I.1 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 0$.

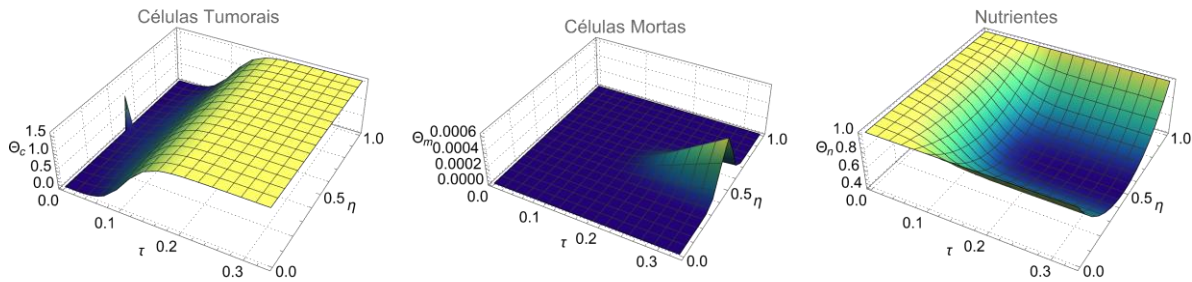


Figura I.2 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 62.5$

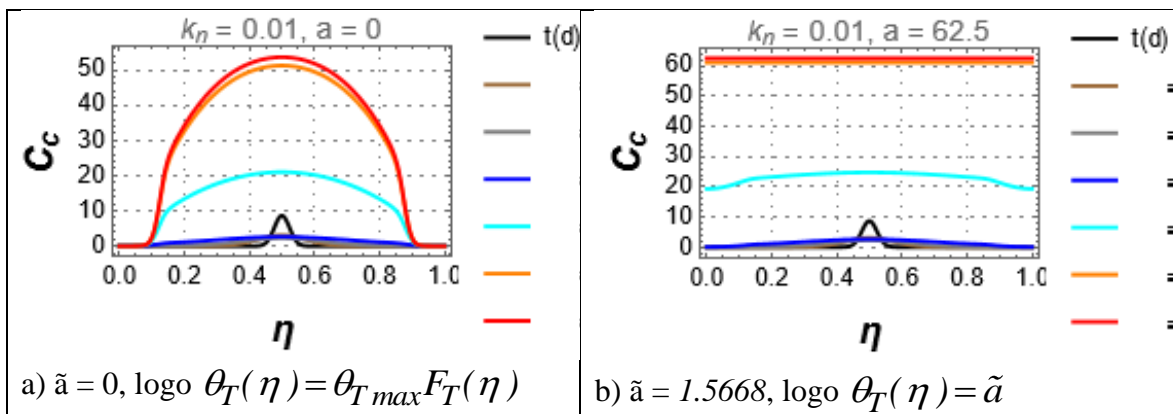


Figura I.3 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

É possível notar pela análise da Figura (I.1 – I.3) que a quantidade de células tumorais tende a crescer em função da quantidade de oxigênio até um certo limite e então estagna devido sua escassez, enquanto a quantidade de células cancerosas convertidas a células mortas passa a aumentar pela falta de oxigênio. Isso é evidenciado pelas zonas em amarelo

e azuis das Figuras I.1 e I.2. Nota-se também que a variação da capacidade de carga do glioma utilizada altera a distribuição da concentração de células cancerígenas de forma diferente no microambiente tumoral. Quando a capacidade de carga é constante, caso em que $a = 62.5$, as células doentes tendem a atingir o estado estacionário com o passar do tempo e não variam espacialmente de acordo com a Figura I.3. Quando $a = 0, 10, 20$, ou 50 , casos em que a capacidade de carga é variável, nota-se que quando se atinge o estado estacionário há variação espacial dentro do microambiente o que implica que a capacidade máxima do microambiente não é atingida assim como foi observado por (ÖZUGURLU, 2015, SILVA e AVILA, 2020). São realizados os testes 2, $k_0 = 0.0001$, casos extremos das constantes positivas da capacidade de carga do glioma, $a = 0$ e $a = 62.5$. Teste 3, $k_0 = 0.0001$, casos extremos das constantes positivas da capacidade de carga do glioma, $a = 0$ e $a = 62.5$. Teste 4, $k_0 = 0.0001$, casos extremos das constantes positivas da capacidade de carga do glioma, $a = 0$ e $a = 62.5$.

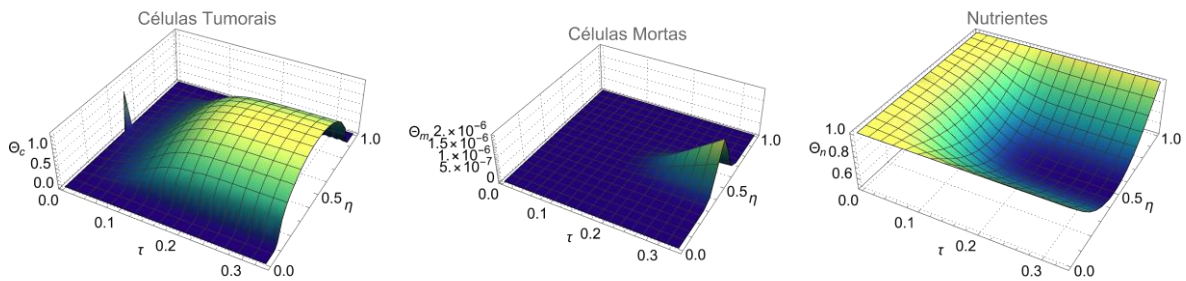


Figura I.4 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 0$.

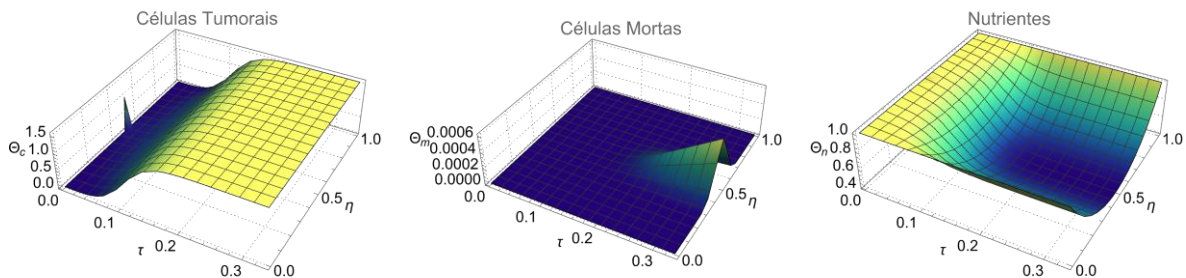


Figura I.5 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 62.5$.

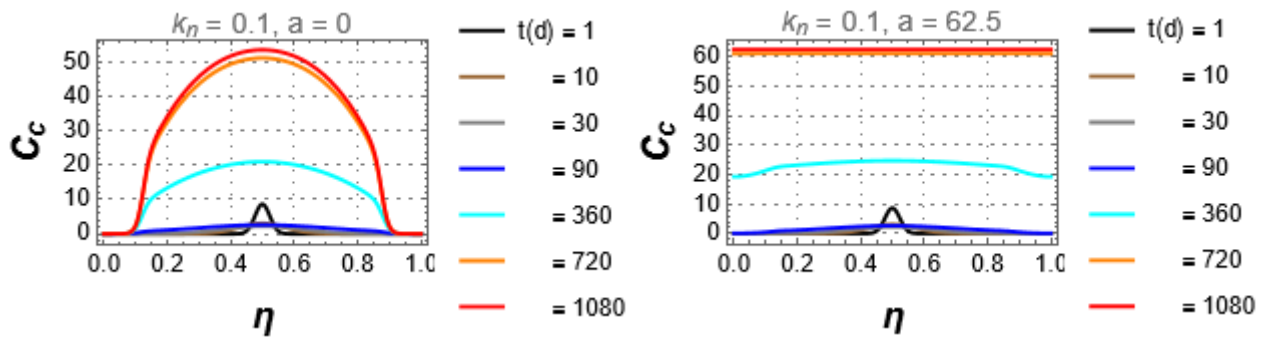


Figura I.6 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

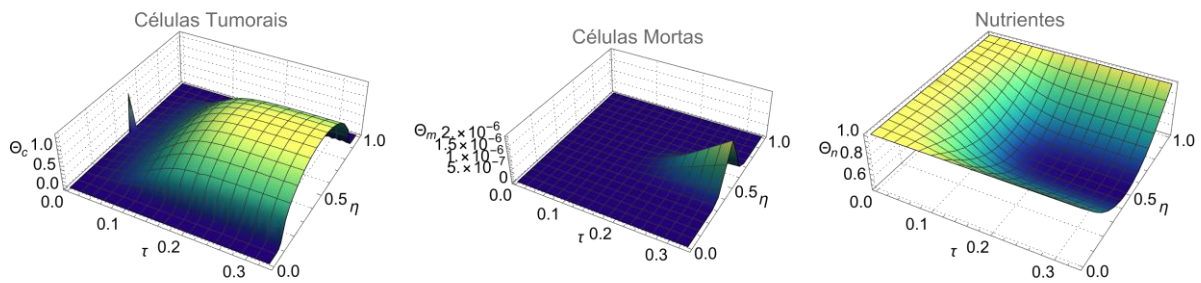


Figura I.7 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 0$.

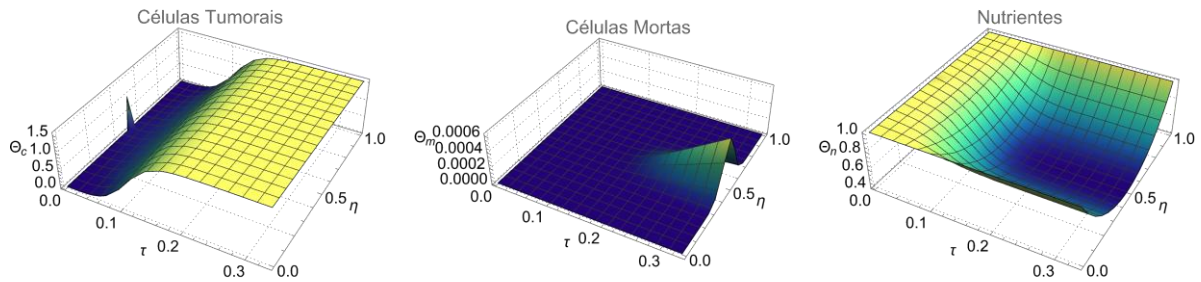


Figura I.8 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 62.5$.

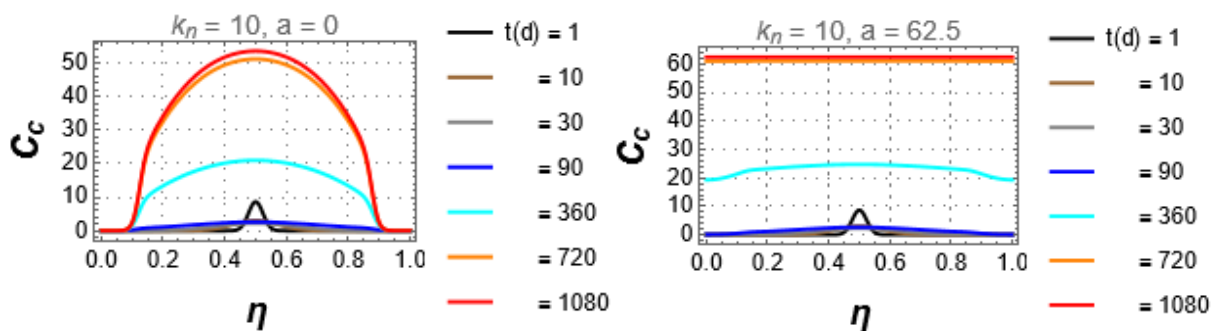


Figura I.9 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

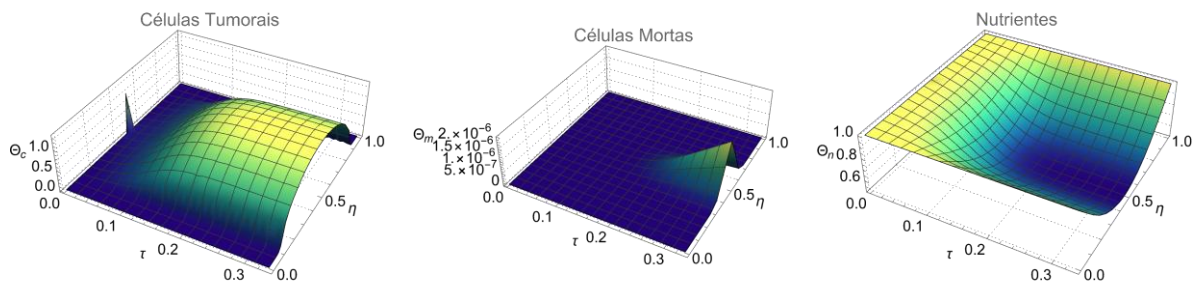


Figura I.10 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 0$.

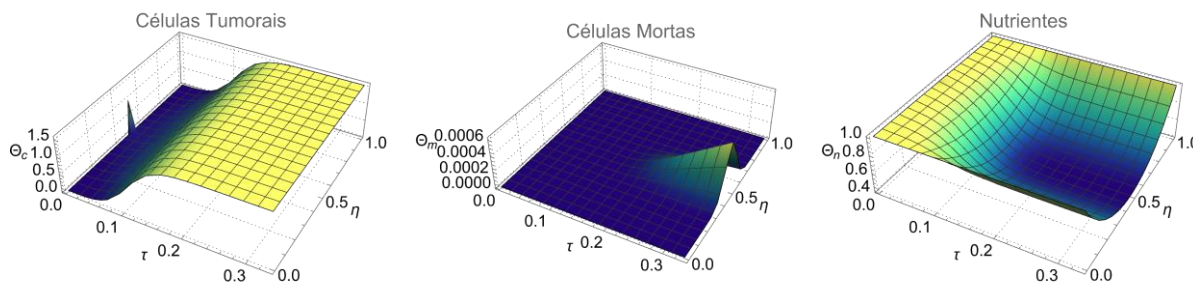


Figura I.11 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 62.5$.

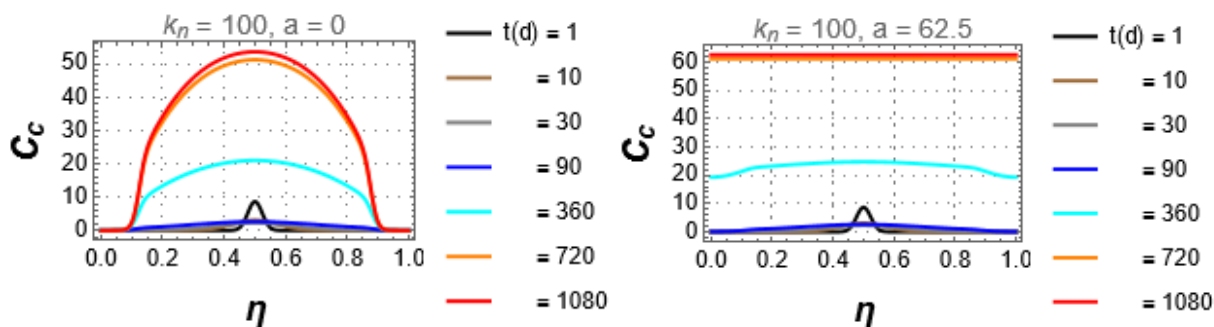


Figura I.12 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

Comparando-se os 4 testes referentes a $\alpha_{k0} = 0.0001$, nota-se que a variação da taxa de consumo de oxigênio do microambiente (k_n) não afeta a concentração de células cancerígenas independentemente do valor da capacidade de carga utilizado. Obteve simulações para os testes de $\alpha_{k0} = 0.1$ para os casos extremos da constante positiva da capacidade de carga do glioma, $a=0$ e $a=62.5$ de acordo com as Figuras (I.13 – I.24).

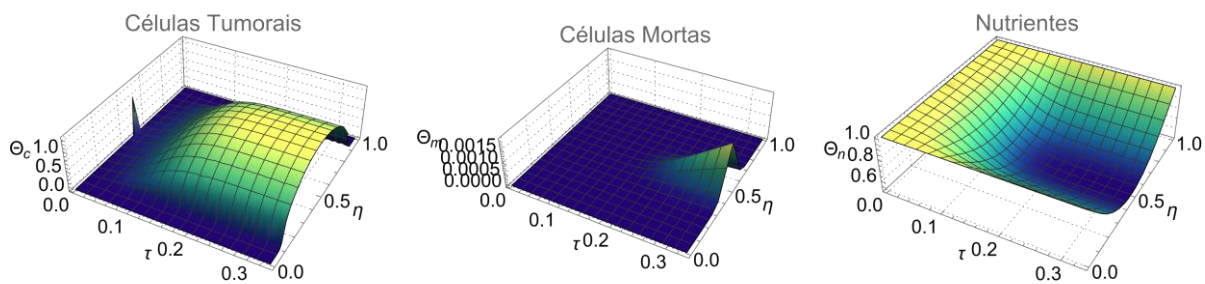


Figura I.13 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 0$.

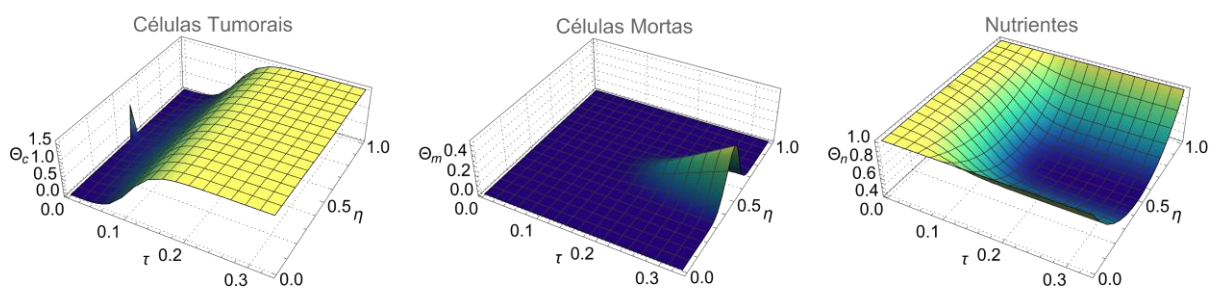


Figura I.14 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 62.5$.

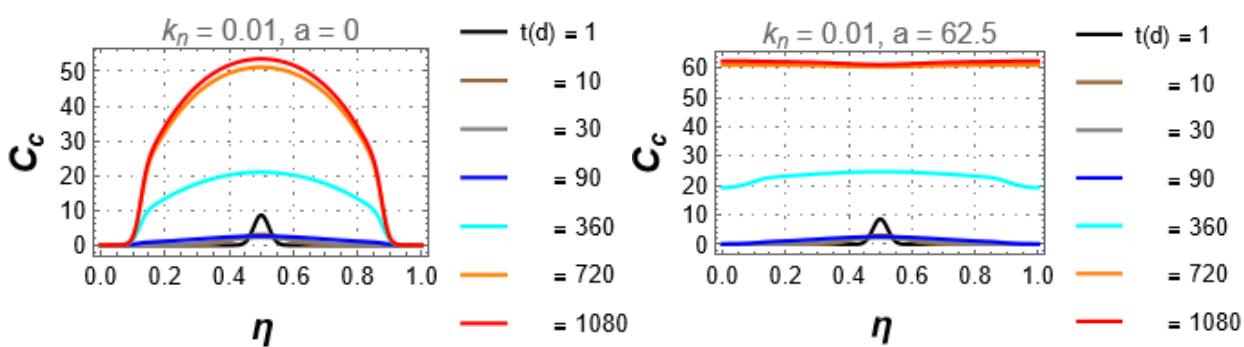


Figura I.15 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

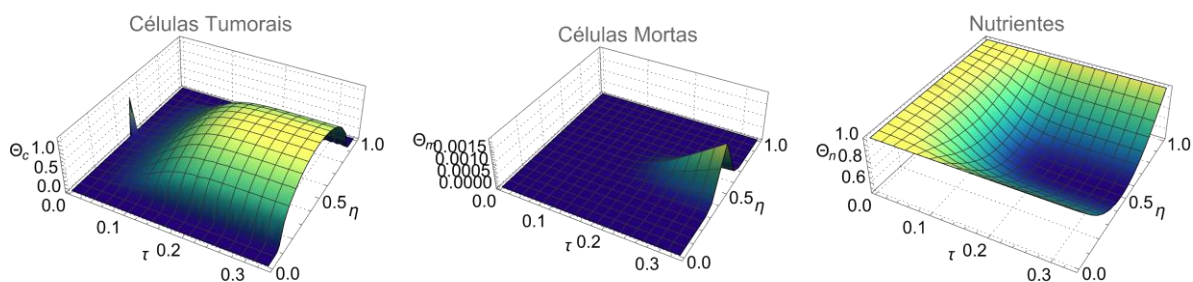


Figura I.16 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 0$.

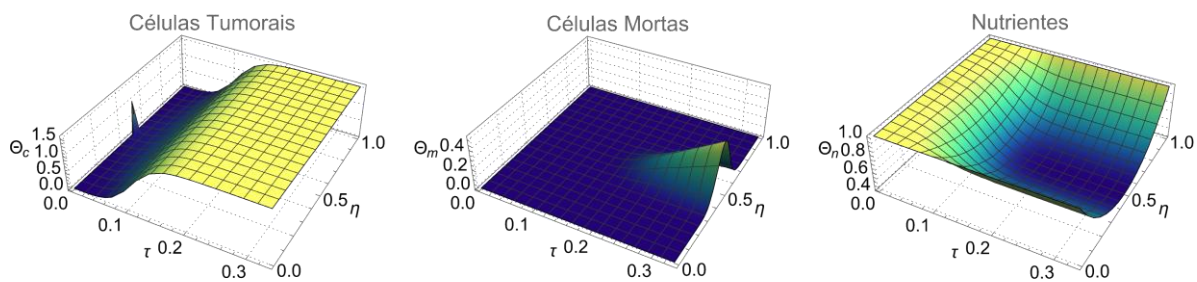


Figura I.17 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 62.5$.

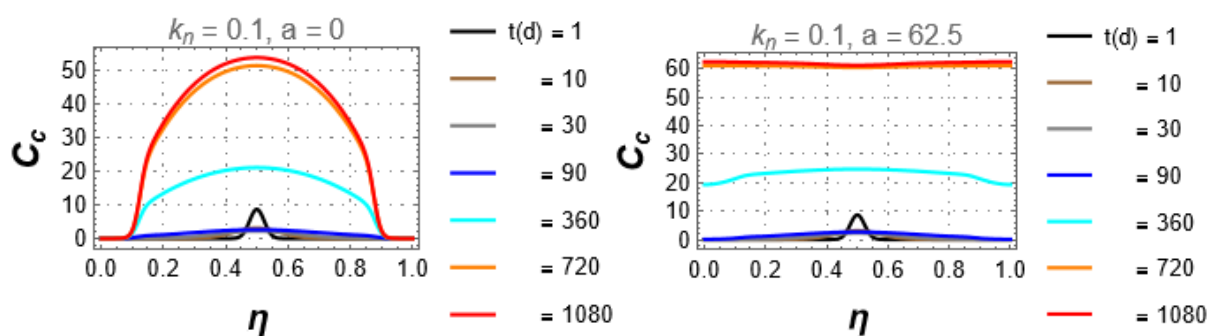


Figura I.18 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

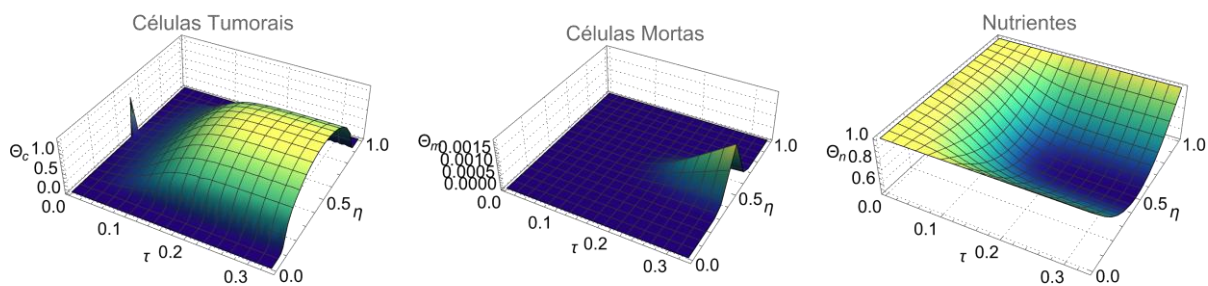


Figura I.19 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 0$.

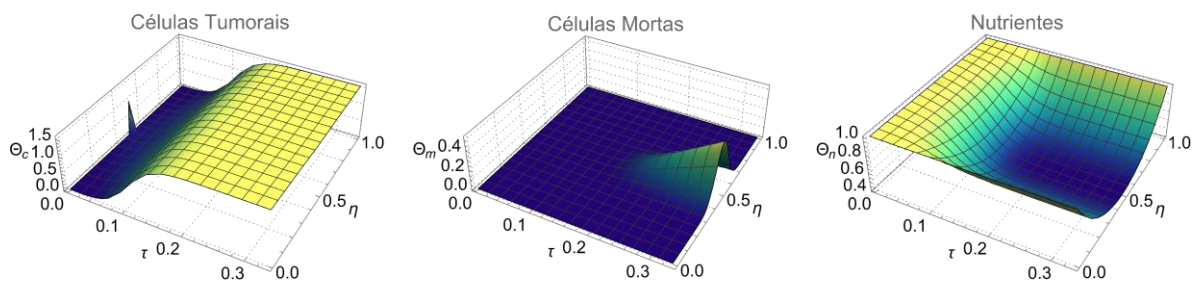


Figura I.20 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 62.5$.

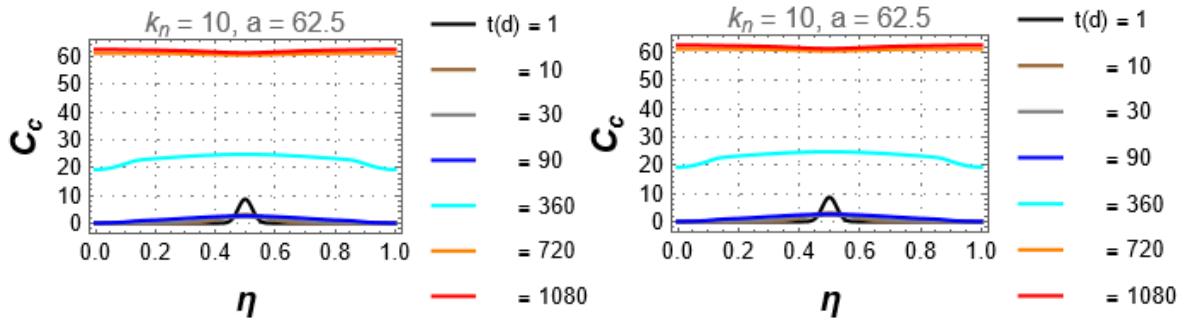


Figura I.21 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

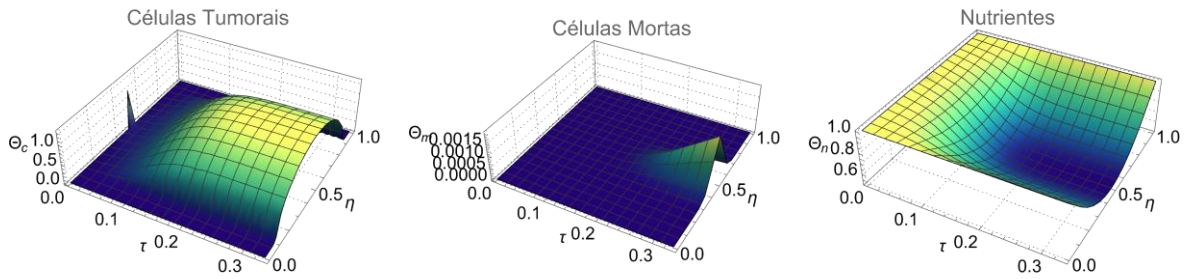


Figura I.22 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 0$.

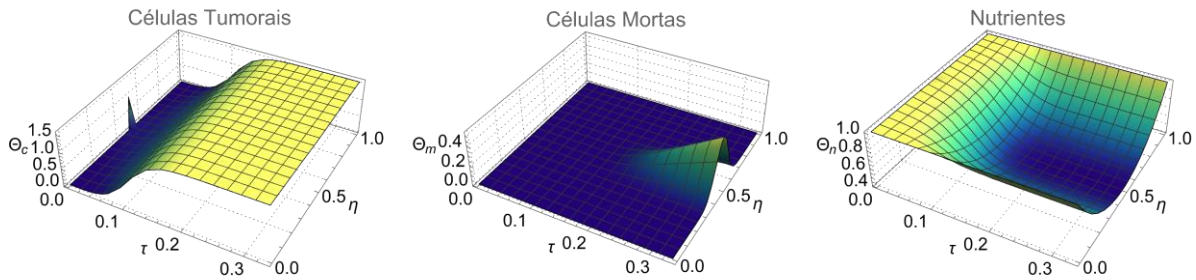


Figura I.23 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 62.5$.

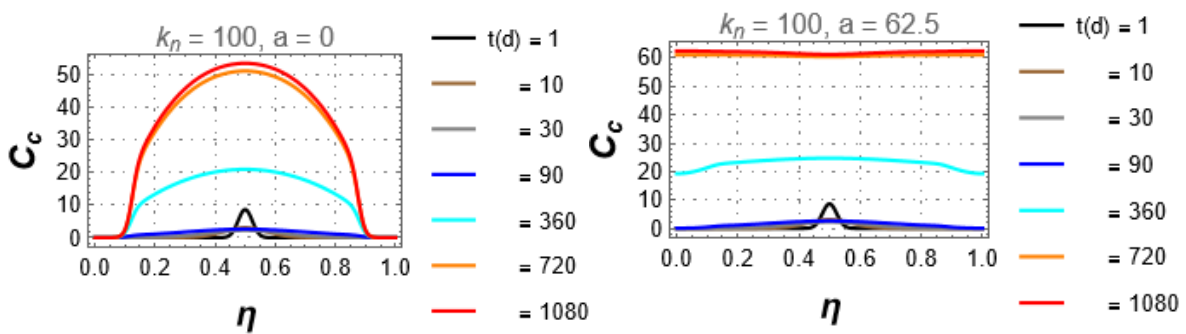


Figura I.24 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

Comparando os testes para $\alpha_{k0} = 0.1$ observa-se que novamente a alteração de k_n não implica alteração sobre a concentração de células cancerosas. Por outro lado, o aumento da taxa de morte das células tumorais resulta em uma pequena diminuição da concentração quando se utiliza capacidade de carga constante, de acordo com as Figuras I.13 – I.24. Obteve simulações para os testes de $\alpha_{k0} = 1$ para os casos extremos da constante positiva da capacidade de carga do glioma, $a = 0$ e $a = 62.5$ de acordo com as Figuras (I.25 – I.36).

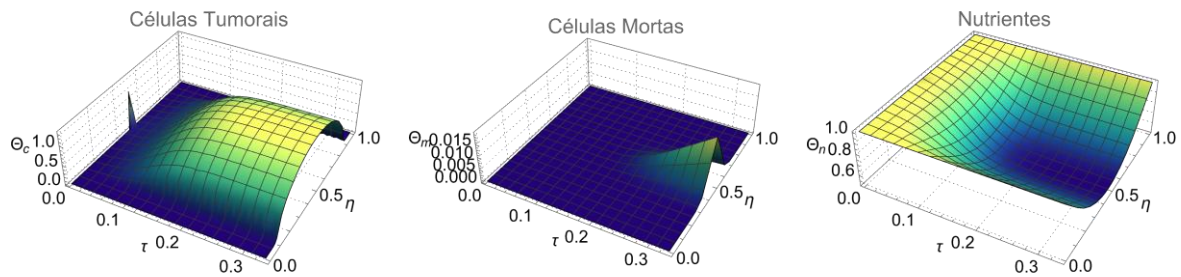


Figura I.25 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 0$.

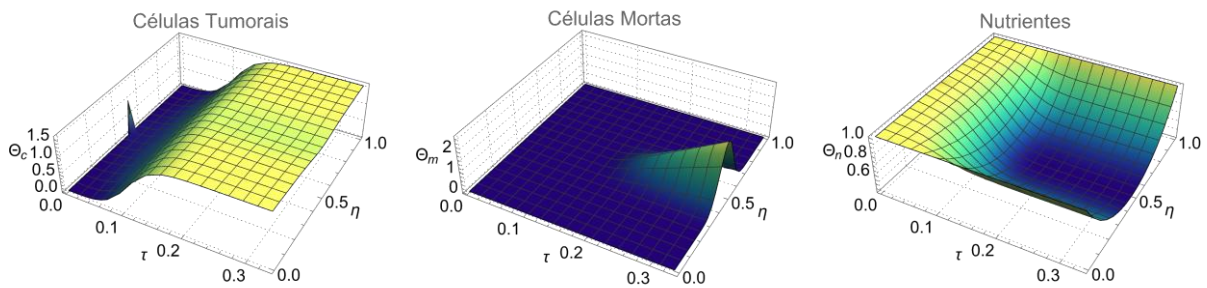


Figura I.26 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 62.5$.

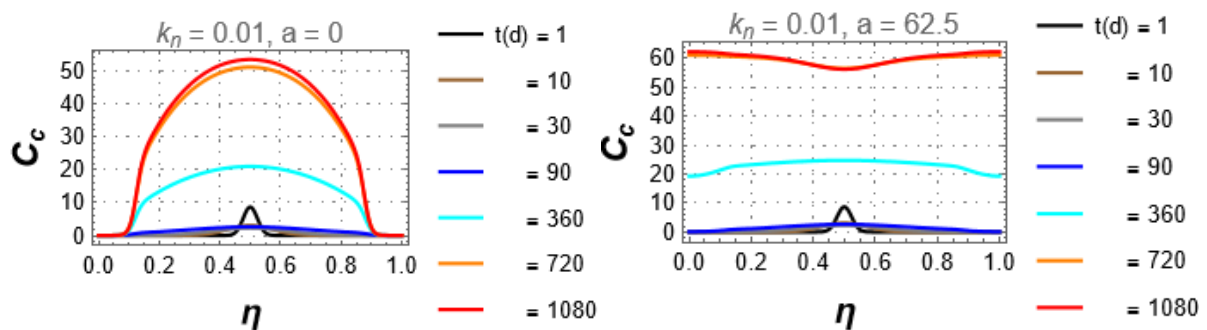


Figura I.27 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 1$.

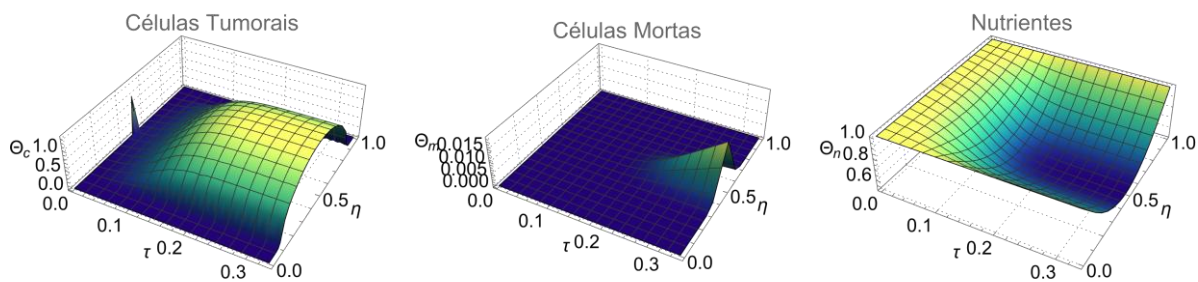


Figura I.28 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 0$.

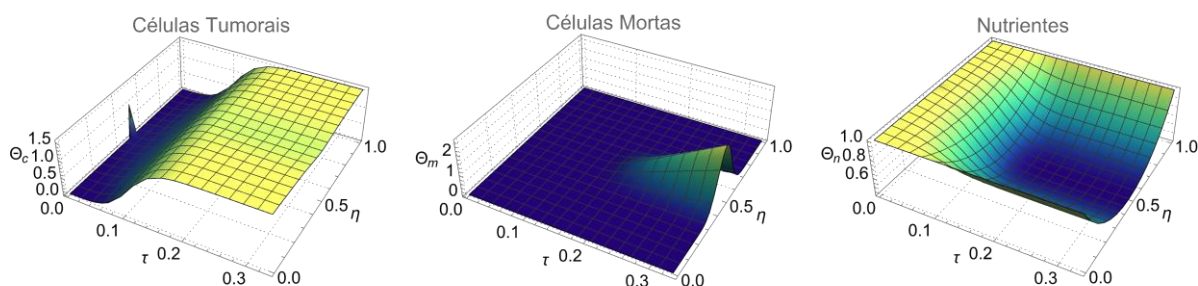


Figura I.29 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 62.5$.

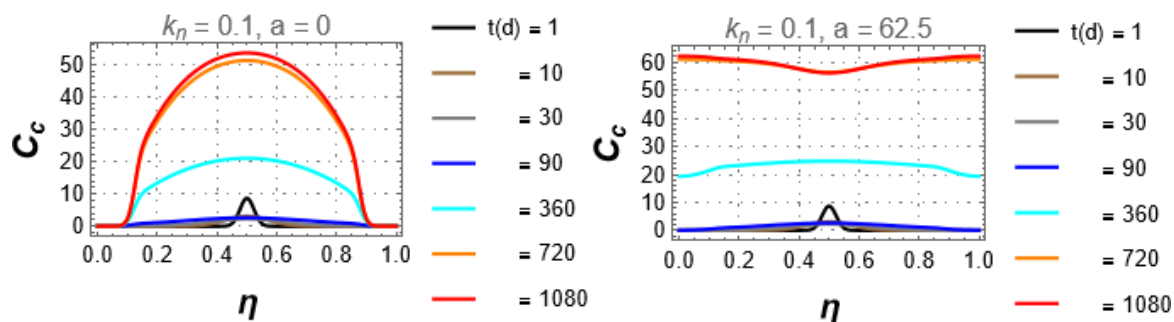


Figura I.30 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 1$.

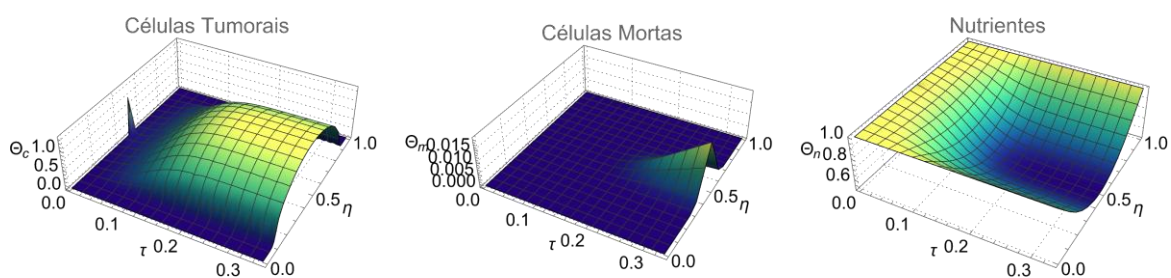


Figura I.31 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 0$.

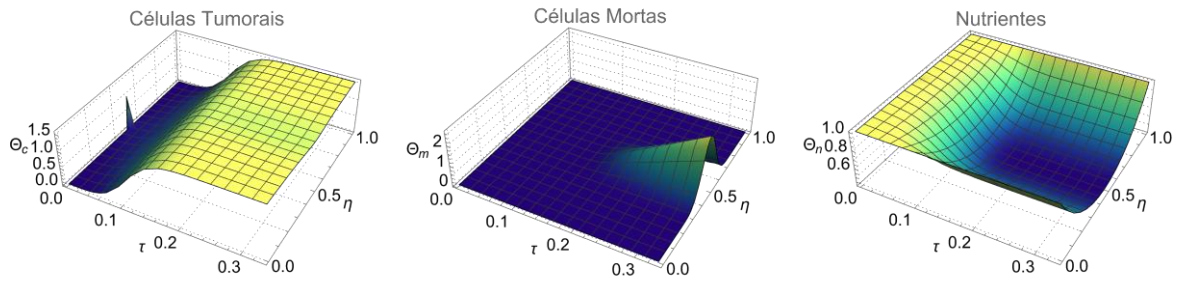


Figura I.32 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_\eta = 10$ e $\tilde{a} = 62.5$.

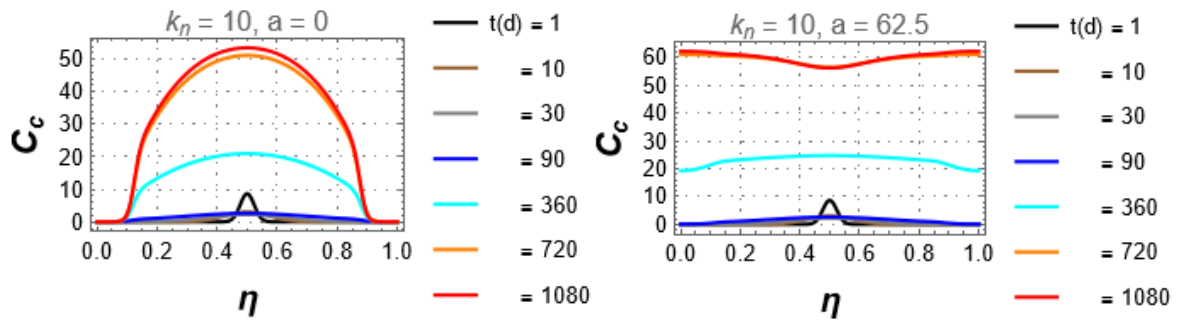


Figura I.33 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 1$.

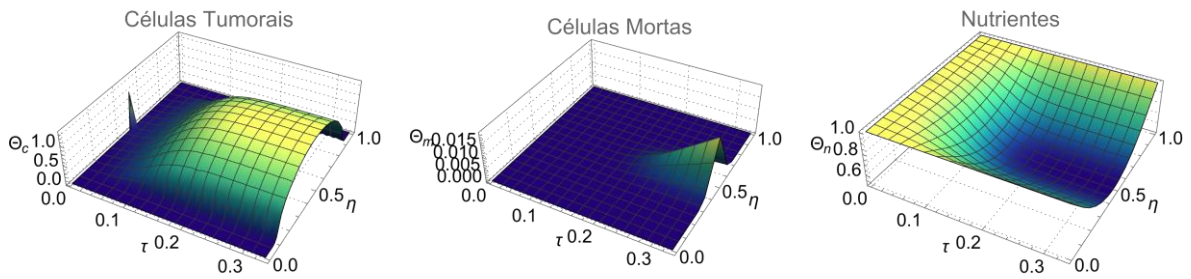


Figura I.34 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_\eta = 100$ e $\tilde{a} = 0$.

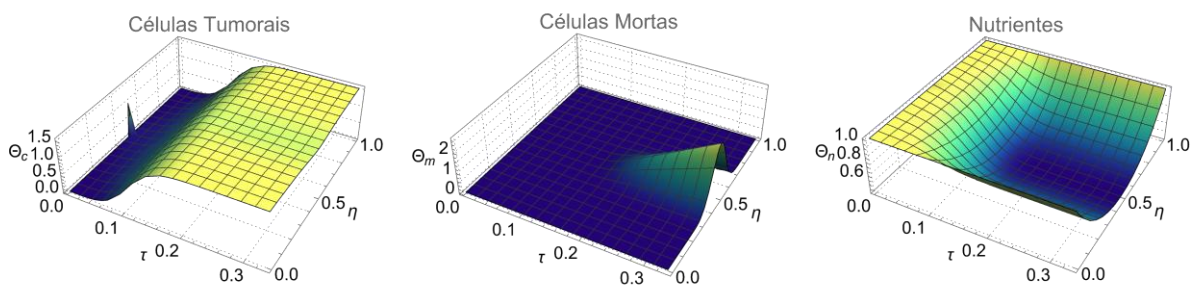


Figura I.35 – Resultados para $\rho = 0$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_\eta = 100$ e $\tilde{a} = 62.5$.

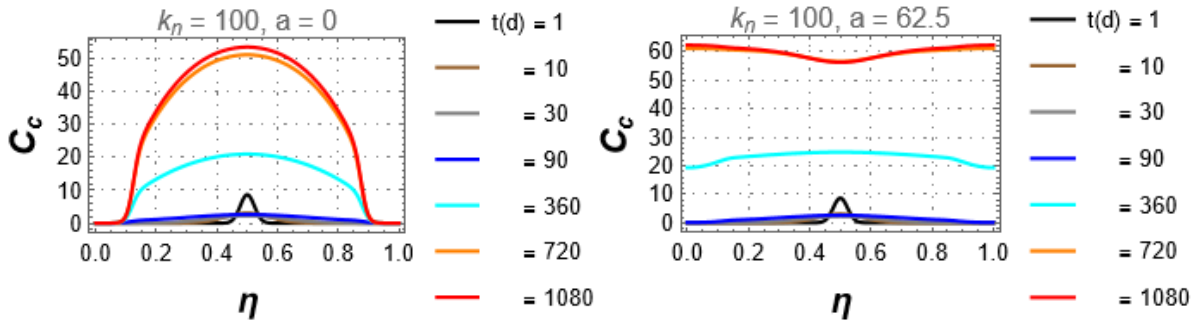


Figura I. 36 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 0$ e $\alpha_{ko} = 1$.

Nos testes $k_0 = 1$, é notável que a taxa de células mortas influenciou na diminuição da concentração de células tumorais, que agora conforme as Figuras (I.25 – I.36) apresentam uma queda de concentração em volta da posição inicial da população de células doentes lembrando uma gaiivota e novamente o aumento da taxa de consumo de nutrientes k_n não resultou em mudanças no perfil de concentração das células tumorais. Os resultados dos testes referentes à Tabela I.2 para uma taxa de proliferação de células tumorais variável são mostrados a seguir para os casos extremos da constante positiva da capacidade de carga do glioma C_T , $a = 0$ e $a = 62.5$, e para valores crescentes de k_n e k_0 . Como é demonstrado pela Figura I.37 – I.39 para $k_0 = 0.0001$.

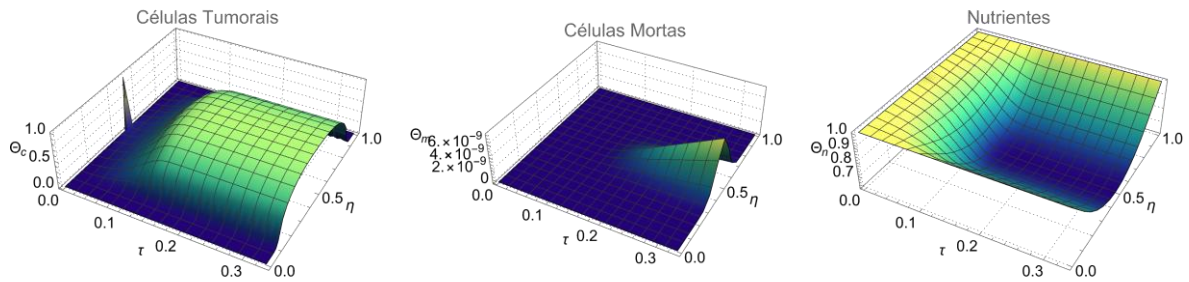


Figura I.37 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 0$.

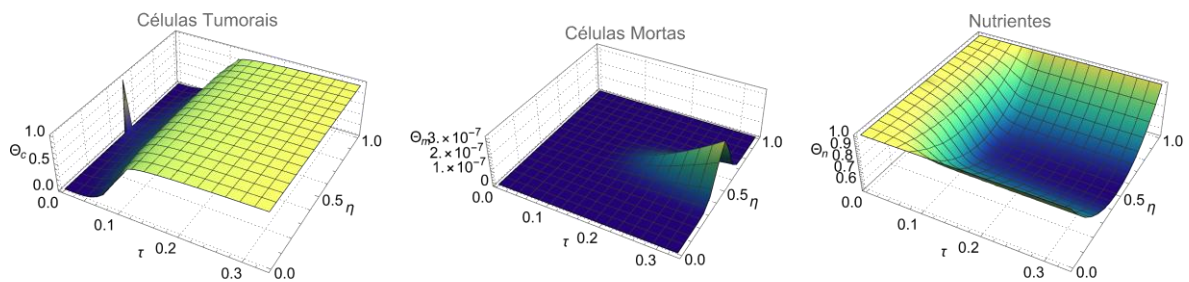


Figura I.38 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 62.5$.

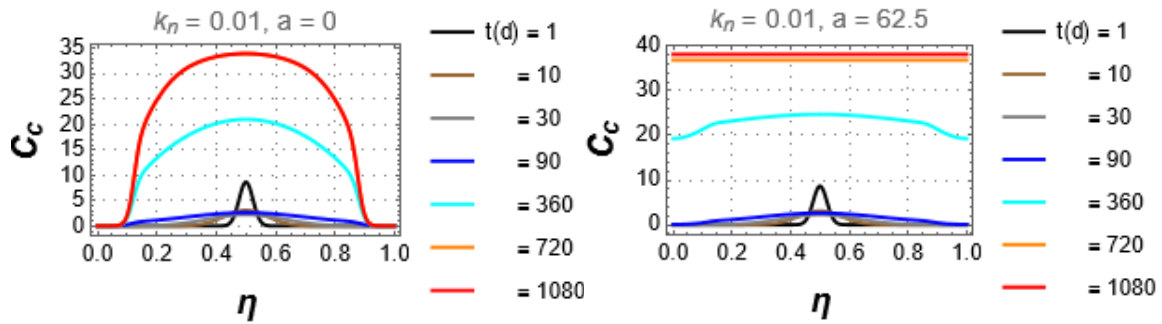


Figura I.39 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

Analisando as Figuras I.37 – I.39, já é perceptível a mudança quantitativa no número de células tumorais do microambiente com o passar do tempo. Percebe-se que houve uma queda considerável em relação aos testes da Tabela I.1 obtidos utilizando-se taxa de proliferação constante, é notável através das zonas amarelas pouco predominantes e zonas verdes mais presentes nas superfícies das figuras I.37 e I.38 em comparação com as figuras anteriores. Assim como para os casos da Tabela I.1, nota-se que quando distribuição de células tumorais atinge o estado estacionário inicia-se o aumento da população da região necrótica em virtude da condição limitada de oxigênio. Nota-se também, que novamente a concentração tumoral tende a sua carga máxima para $a = 62.5$ enquanto nos demais casos varia espacialmente depois que atinge o estado estacionário. Outros casos foram simulados de acordo com as Figuras I.40 – I.48.

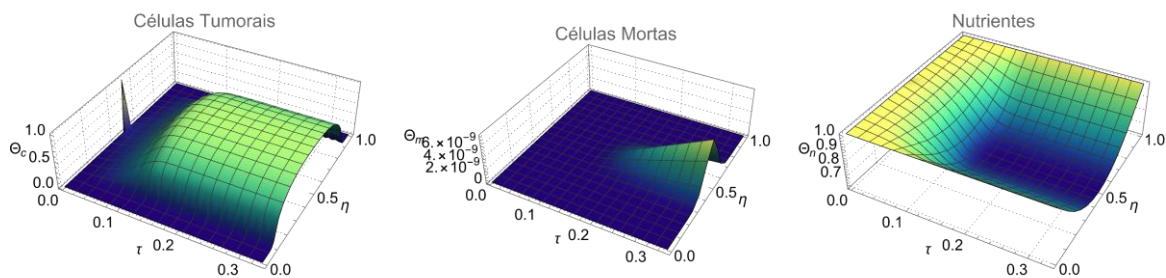


Figura I.40 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 0$.

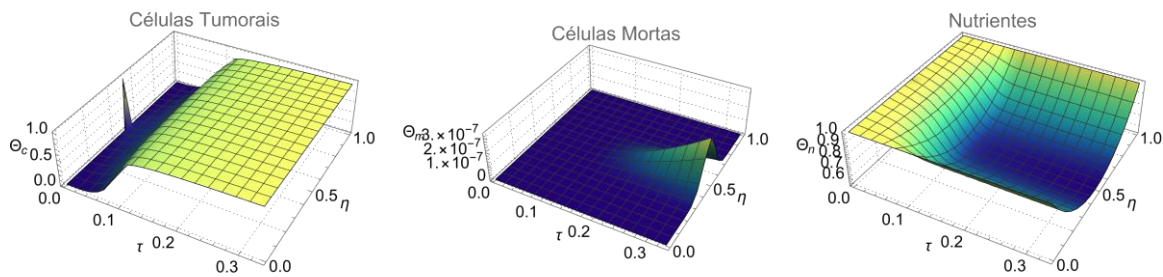


Figura I.41 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 62.5$.

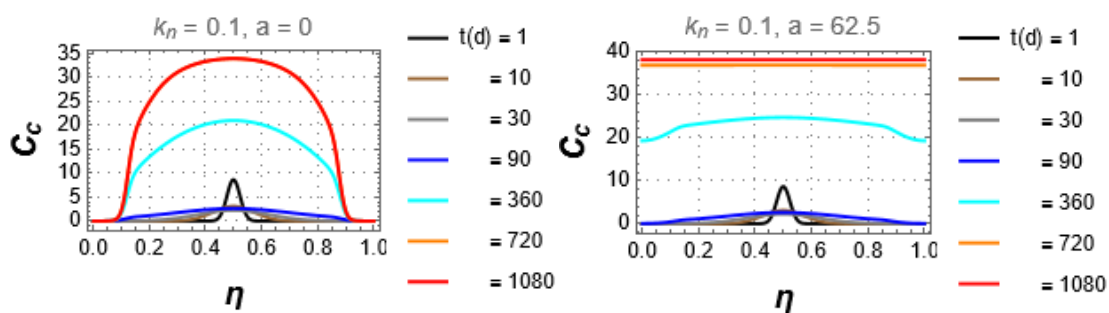


Figura I.42 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

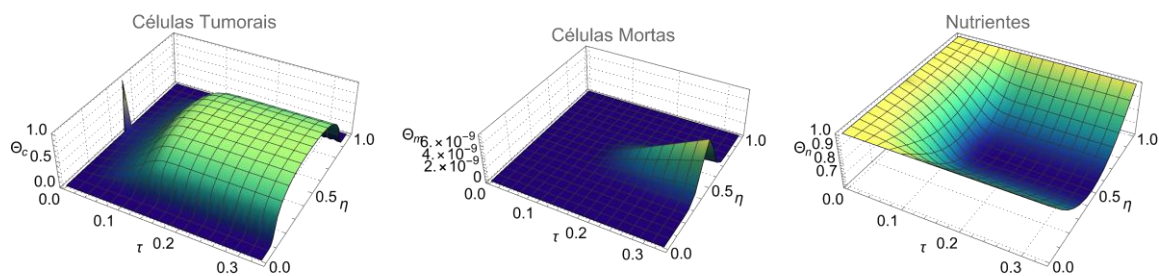


Figura I.43 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 0$.

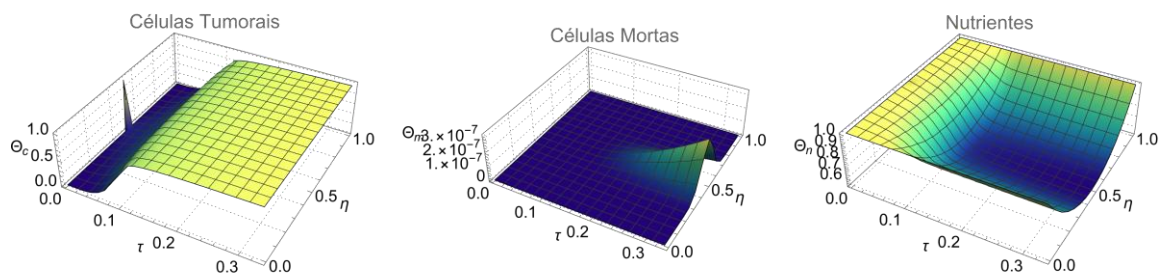


Figura I.44 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 62.5$.

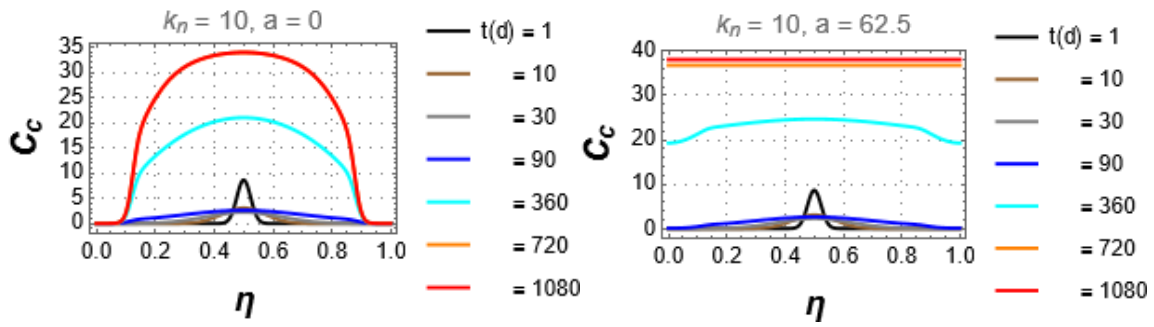


Figura I.45 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

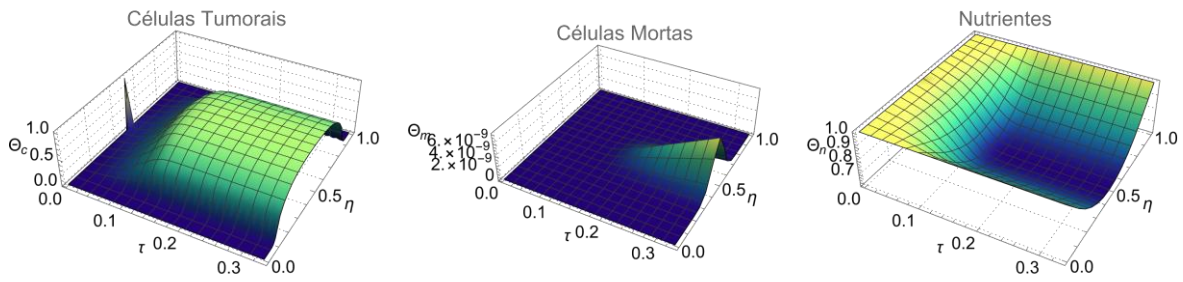


Figura I.46 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 0$.

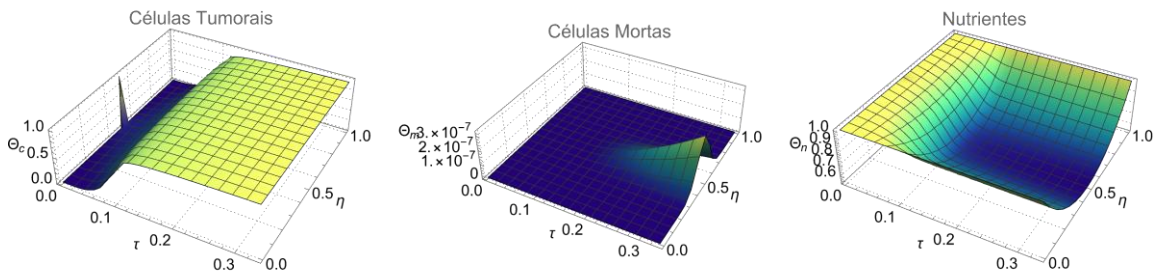


Figura I.47 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.0001$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 62.5$.

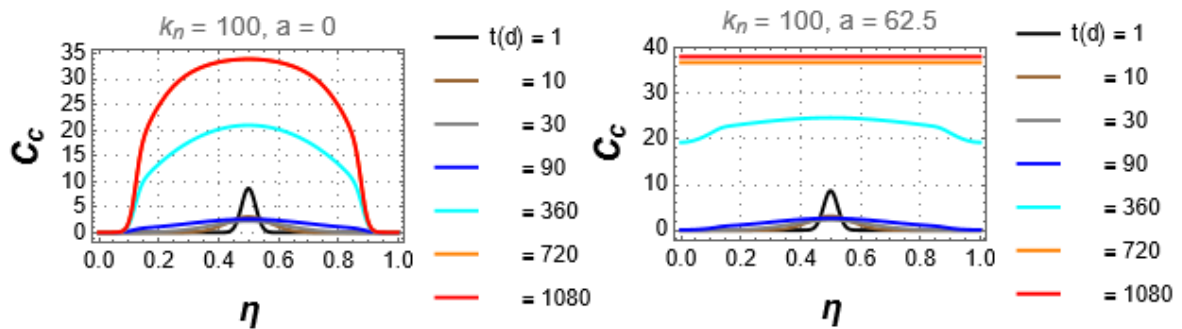


Figura I.48 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.0001$.

Em comparação com o primeiro teste, o teste 4 demonstra que o aumento de k_n não exerce influência significativa nas distribuições de células tumorais no microambiente, conforme observado nos resultados das simulações apresentados na Tabela I.1.

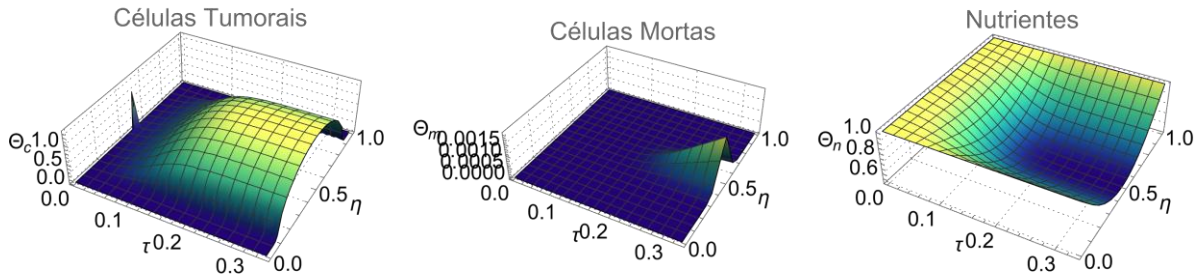


Figura I.49 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 0$.

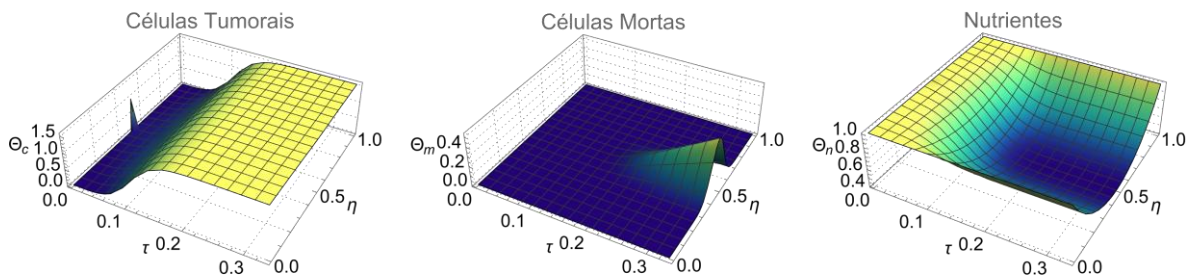


Figura I.50 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 62.5$.

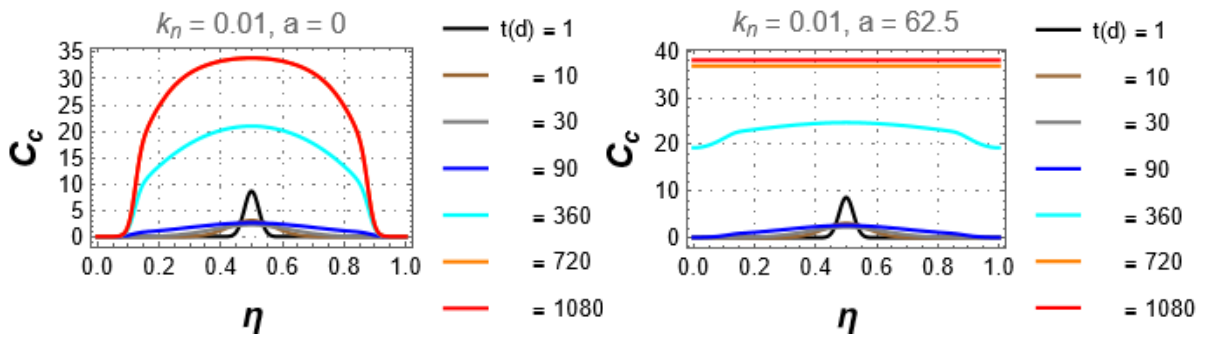


Figura I.51 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

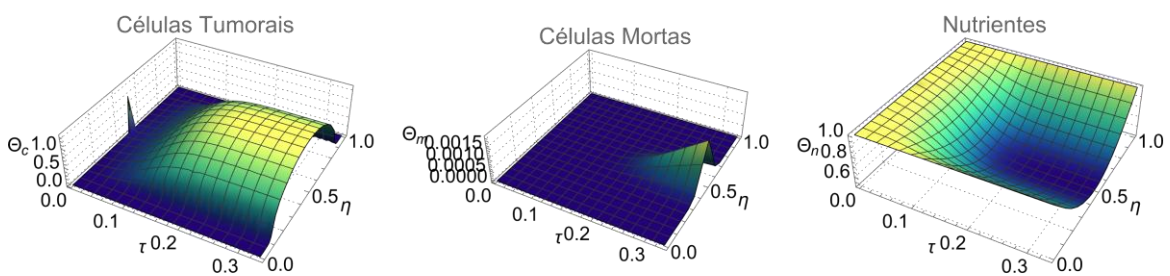


Figura I.52 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 0$.

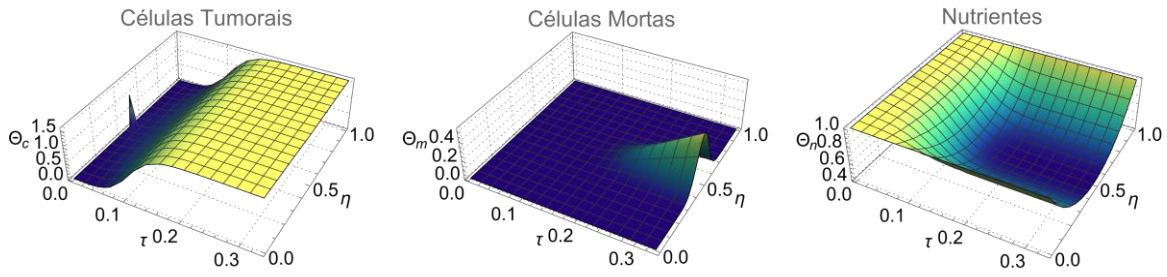


Figura I.53 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 0.1$ e $\tilde{a} = 62.5$.

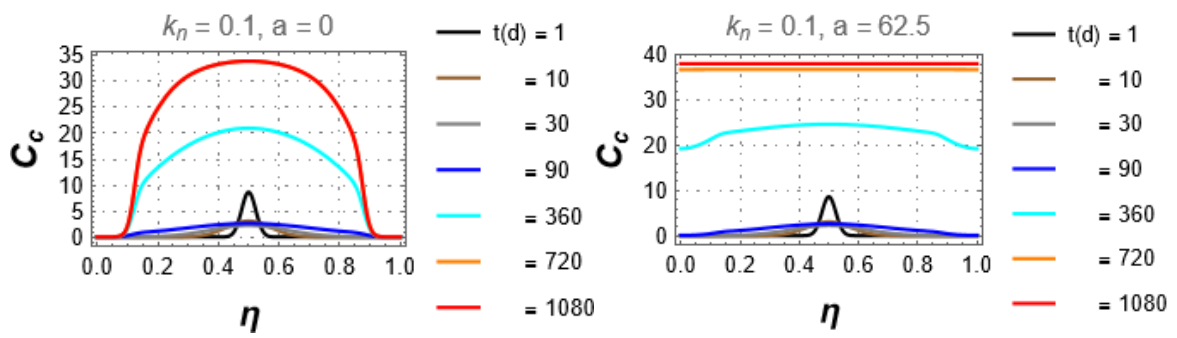


Figura I.54 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

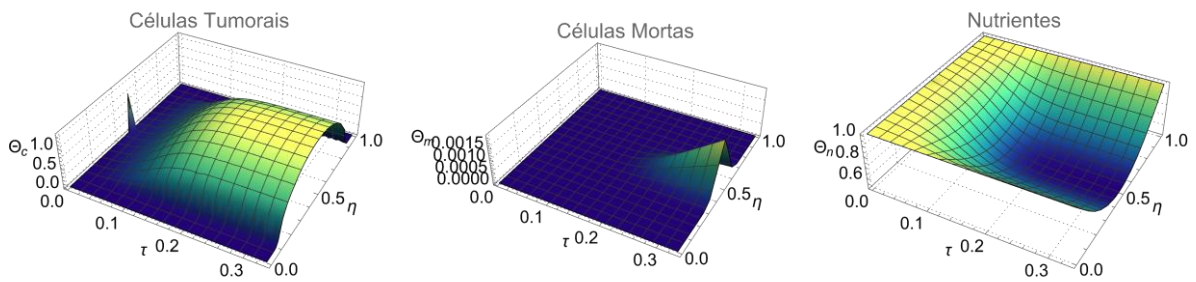


Figura I.55 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 0$.

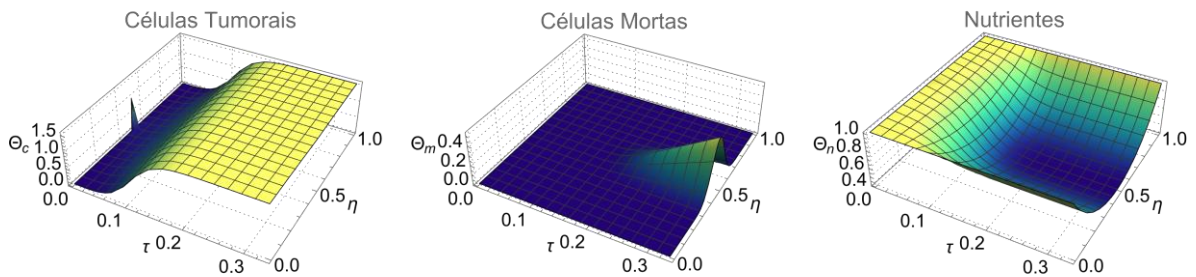


Figura I.56 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 62.5$.

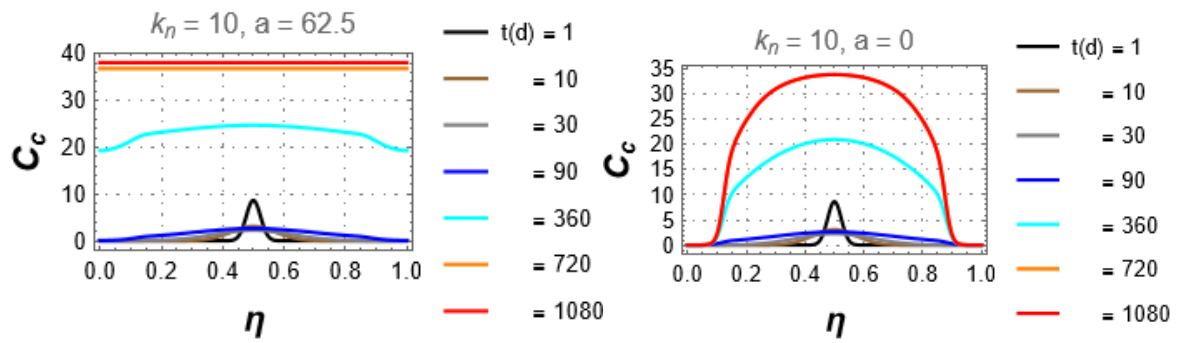


Figura I.57 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

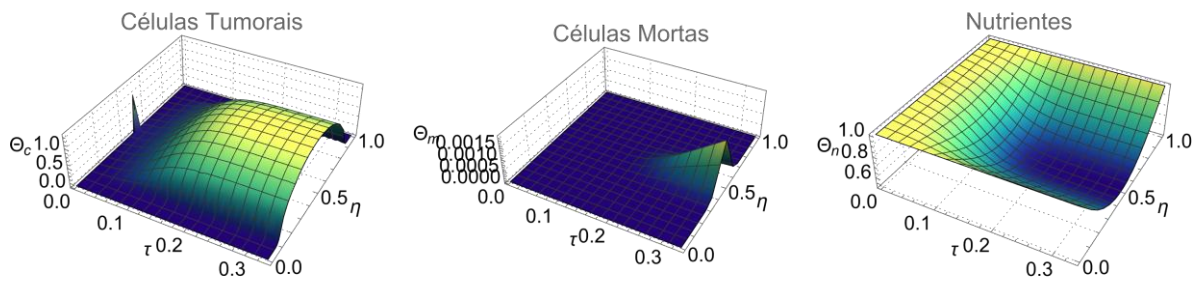


Figura I.58 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 0$.

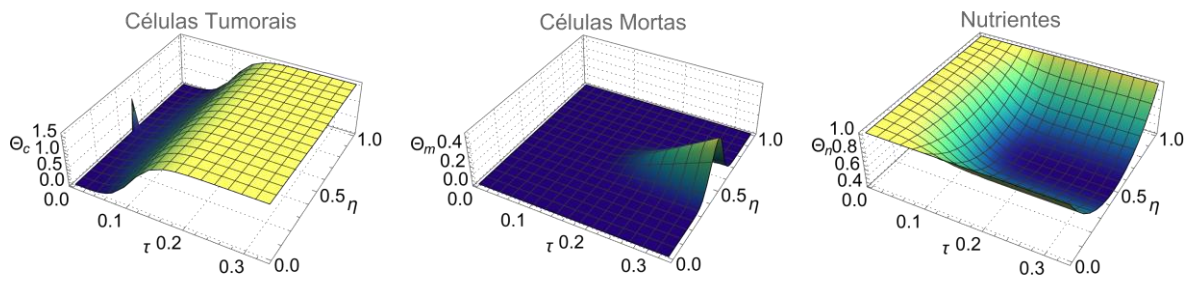


Figura I.59 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 0.1$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 62.5$.

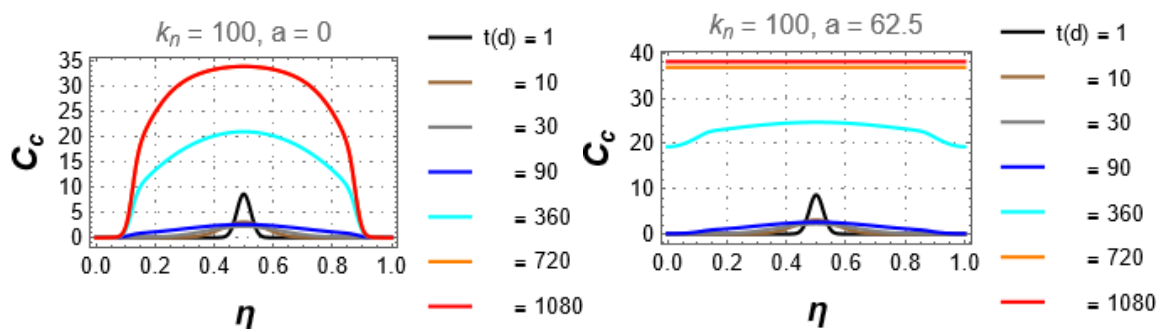


Figura I.60 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 0.1$.

Nos testes com $\alpha_{ko} = 0.1$, observa-se um discreto aumento no número de células cancerígenas, evidenciado pelo surgimento de regiões amarelas nas superfícies de concentração adimensional de células tumorais. Contudo, esse crescimento é bem ínfimo quando analisado nas concentrações ao longo do tempo adimensional.

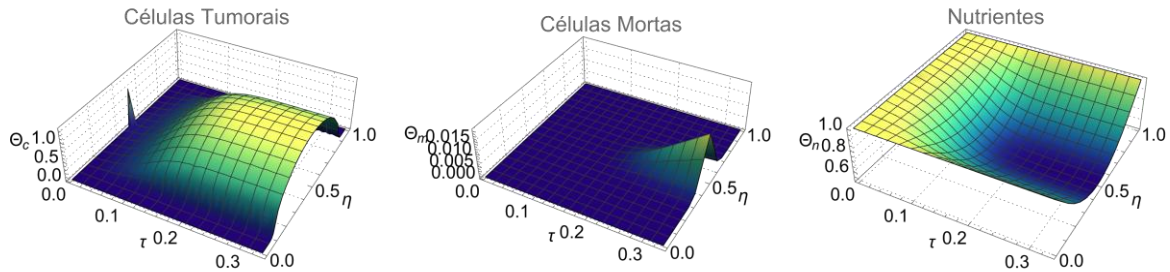


Figura I.61 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 0$.

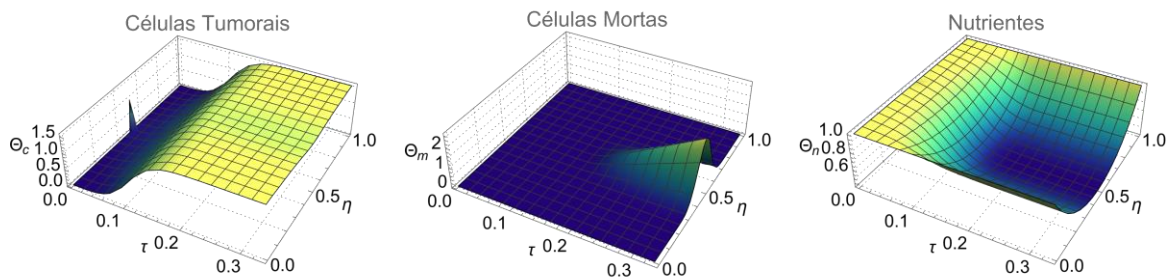


Figura I.62 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 0.01$ e $\tilde{a} = 62.5$.

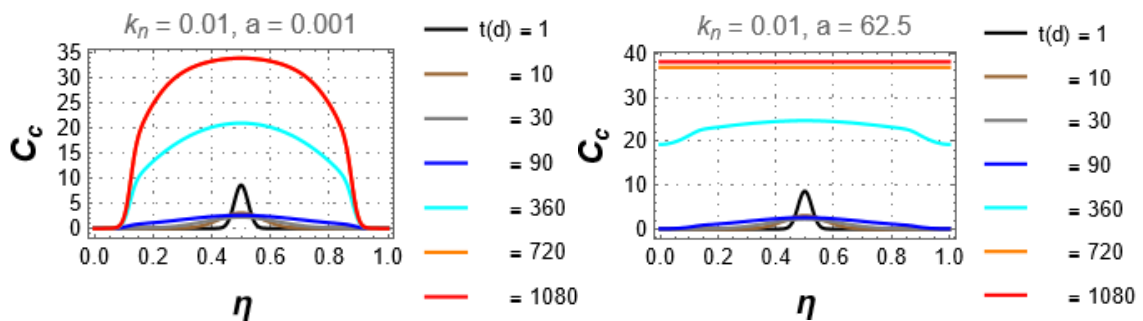


Figura I.63 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 1$.

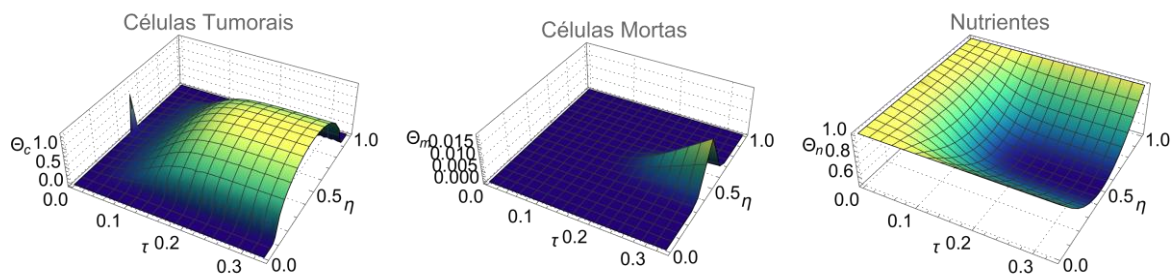


Figura I.64 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_\eta = 0.1$ e $\tilde{a} = 0$.

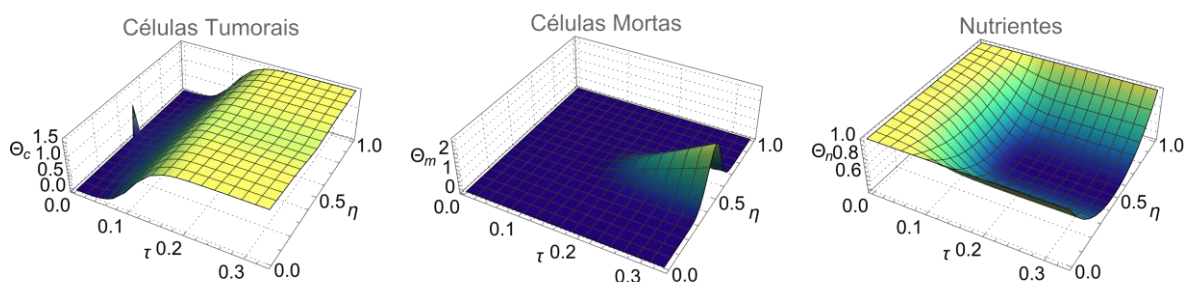


Figura I. 65 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_\eta = 0.1$ e $\tilde{a} = 62.5$.

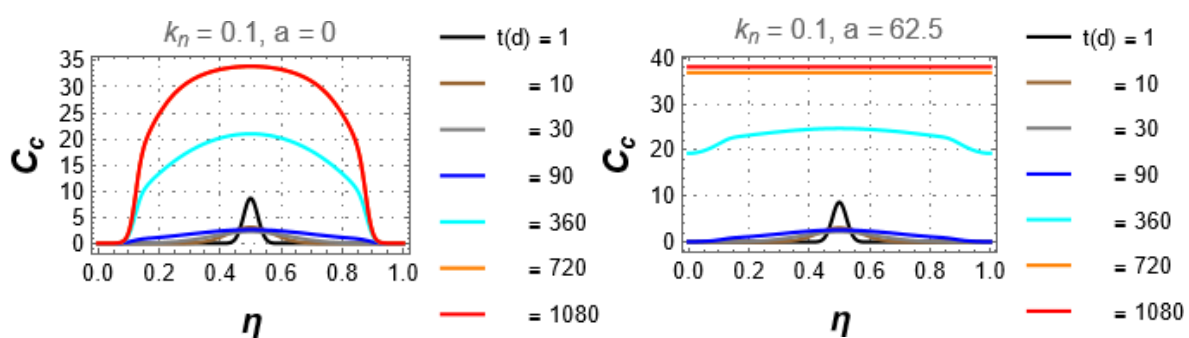


Figura I.66 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 1$.

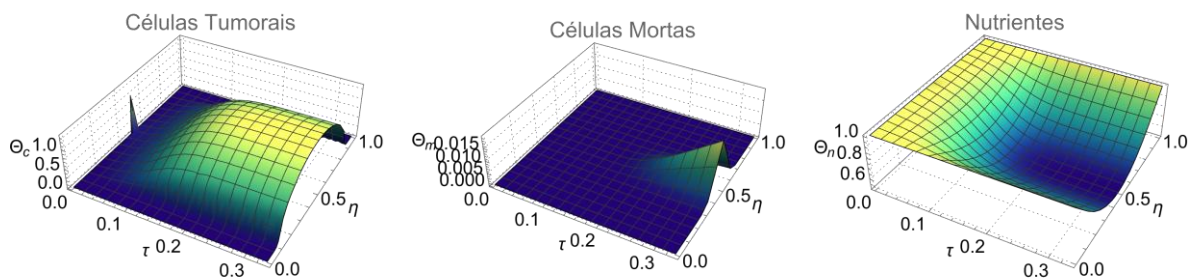


Figura I.67 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_\eta = 10$ e $\tilde{a} = 0$.

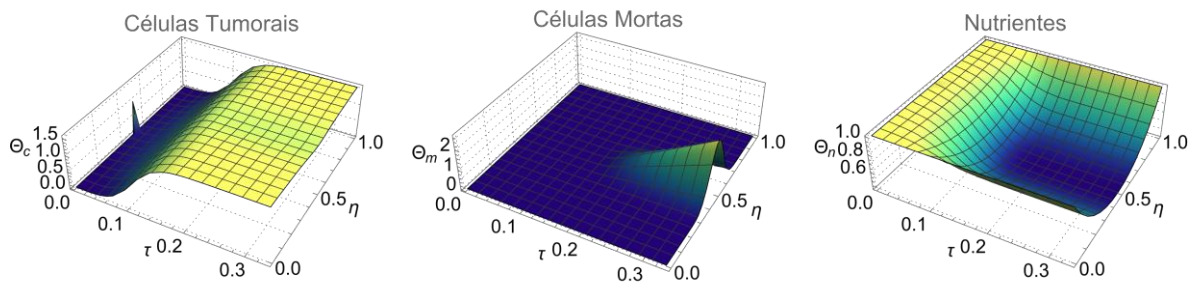


Figura I.68 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 10$ e $\tilde{a} = 62.5$.

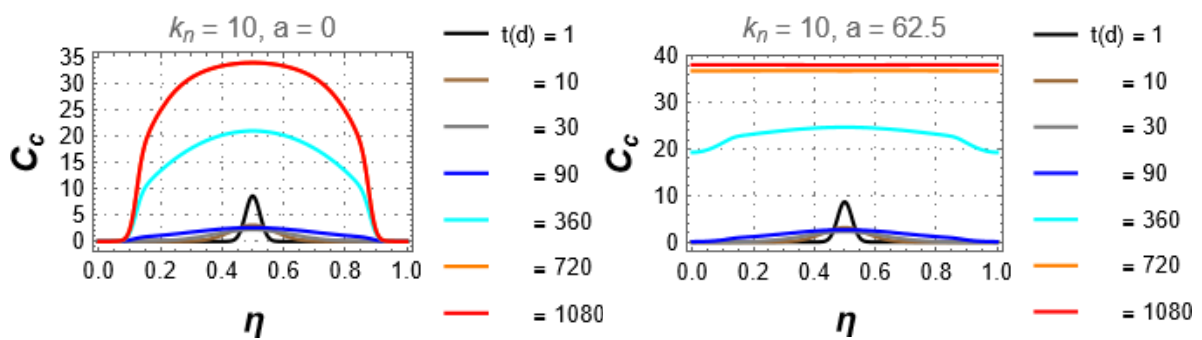


Figura I.69 – Resultados da população de células glias “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{ko} = 1$.

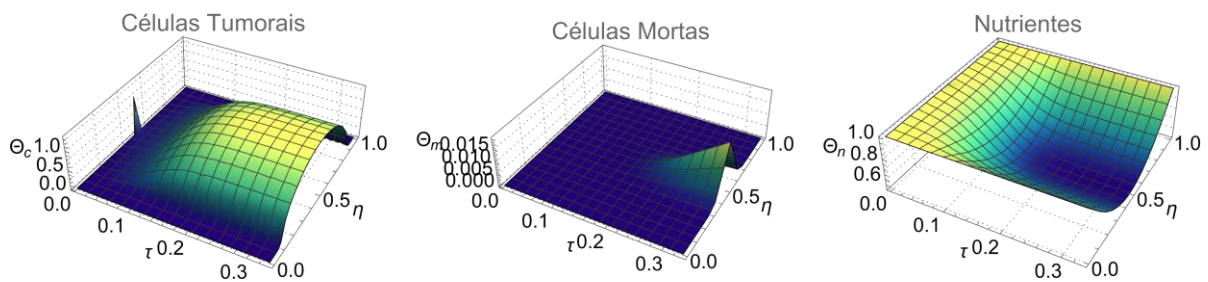


Figura I.70 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 0$.

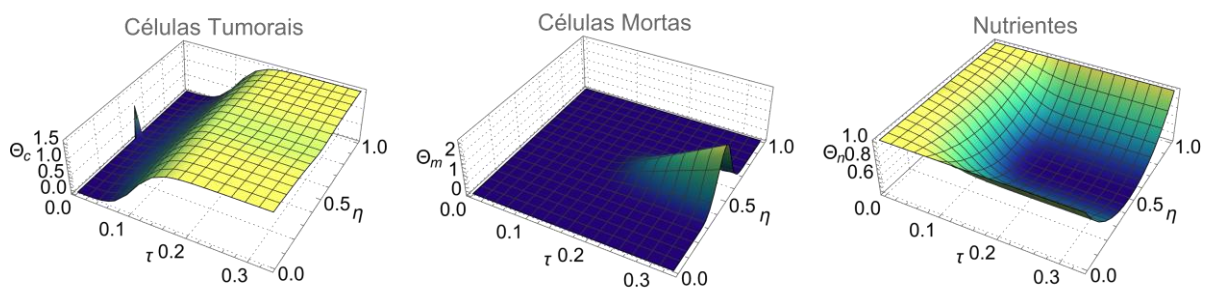


Figura I.71 – Resultados para $\rho = 1$, $\alpha_{ko} = 1$, $\tilde{K}_n = 100$ e $\tilde{a} = 62.5$.

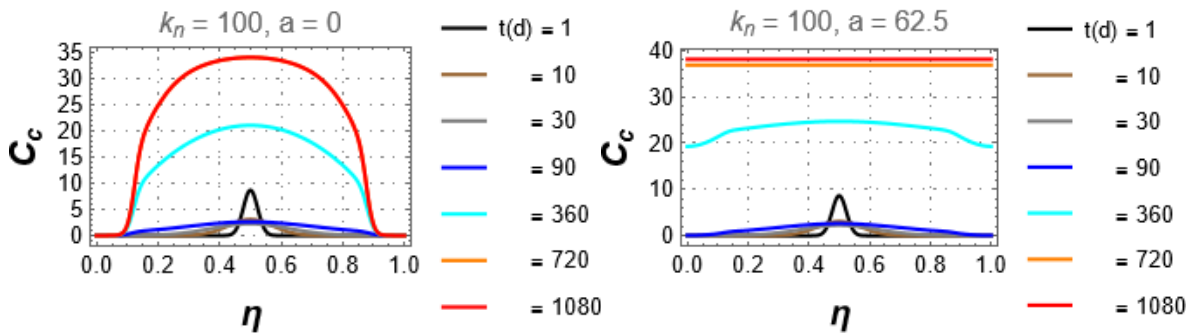


Figura I.72 – Resultados da população de células gliais “ C_c ” para $\rho = 1$ e $\alpha_{k_0} = 1$.

Os testes para $k_0 = 1$ indicam que a quantidade de células tumorais não apresenta mudança significativa de perfil para valores crescentes das taxas k_{cm} e k_n dentro dos intervalos estudados. De forma geral, a tendência da concentração de células cancerosas que se proliferam a uma taxa constante é diminuir para valores crescentes de k_0 e variam espacialmente quando atingem o estado estacionário dependentes da carga do glioma se ela é constante ou variável, porém independem da taxa de consumo de oxigênio. Uma queda considerável foi mostrada quando a taxa de proliferação do glioma torna-se variável e α_{k_0} cresce, mas novamente a taxa de consumo de oxigênio não interferiu na concentração das células cancerígenas.

APÊNDICE II

A As simulações correspondentes ao Modelo Proposto II abrangem múltiplas combinações de parâmetros e a avaliação sob distintas condições experimentais ($\rho = 0$ e $\rho = 1$), resultando em um volume expressivo de dados. A inserção integral desses resultados no corpo principal do texto comprometeria a fluidez narrativa, tornando a leitura excessivamente técnica e sobrecarregada. A apresentação dessas simulações em material suplementar, entretanto, favorece a reprodutibilidade e a validação do modelo adotado, ao permitir que outros pesquisadores repliquem os experimentos e analisem detalhadamente as variações paramétricas, sem comprometer a clareza e a objetividade na exposição dos principais achados.

Complementarmente aos resultados apresentados neste trabalho, foram conduzidas simulações adicionais com o objetivo de aprofundar a análise do desempenho do Modelo Proposto II. Ao todo, foram considerados oito cenários distintos, conforme especificado na Tabela II.1, nos quais se variaram parâmetros-chave do sistema. Essas simulações visam caracterizar o comportamento dinâmico do modelo, bem como a resposta da população de células gliais frente a diferentes condições evolutivas do microambiente tumoral ao longo do tempo.

Tabela II. 1 – Casos simulados para o modelo proposto II.

Parâmetros	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
<i>P</i>	0	0	0	0	1	1	1	1
<i>α_{koc}</i>	0.2	20	0.2	20	0.2	20	0.2	20
<i>koc</i>	10^{-4}	10^{-2}	10^{-4}	10^{-2}	10^{-4}	10^{-2}	10^{-4}	10^{-2}
<i>θ_{crit}</i>	–	–	–	–	0.5	0.5	0.8	0.8

Caso 1.

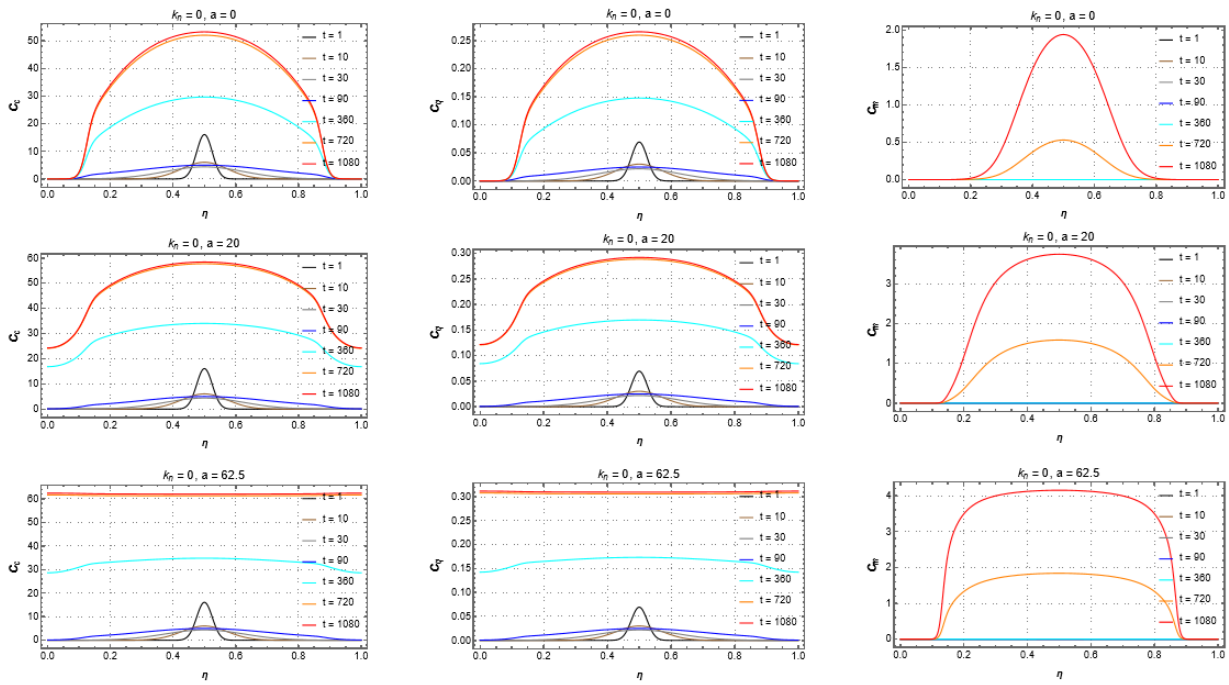


Figura II.1 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

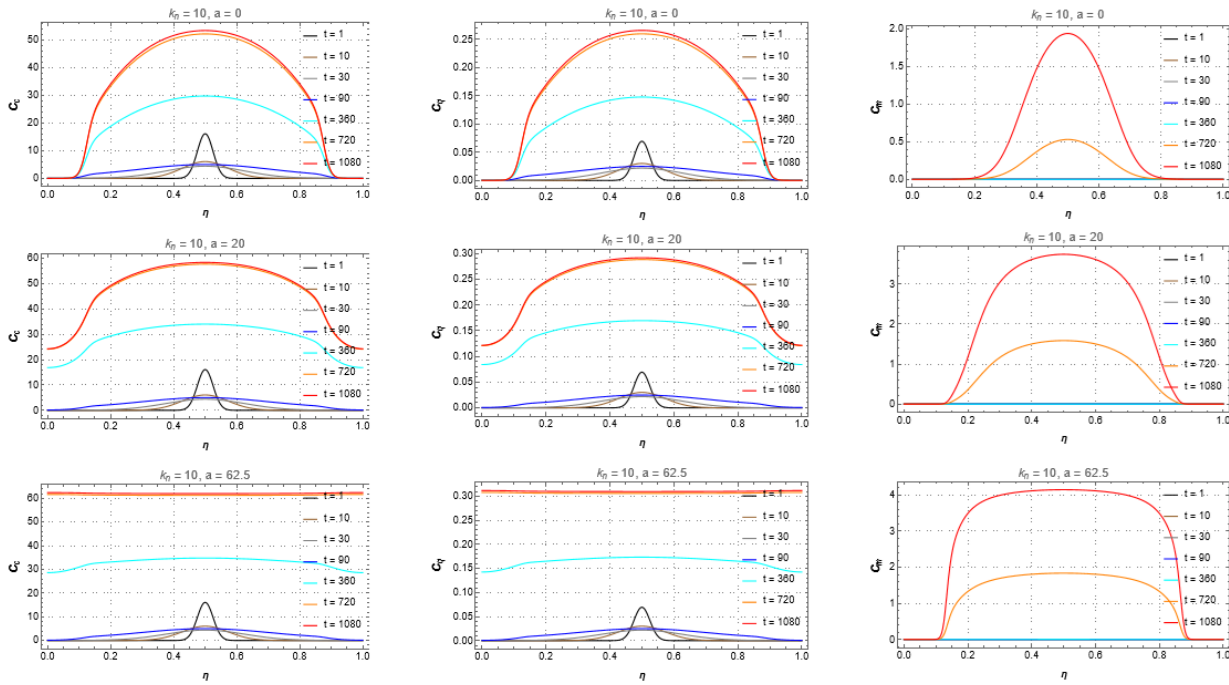


Figura II.2 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

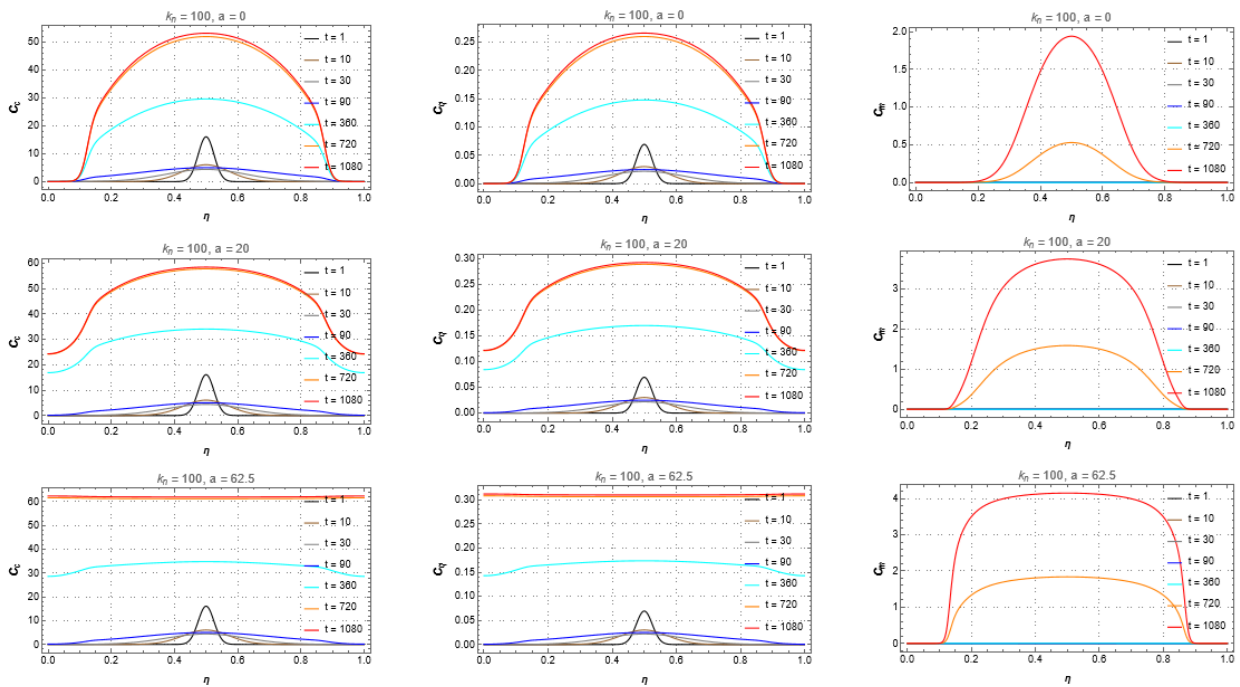


Figura II.3 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 2.

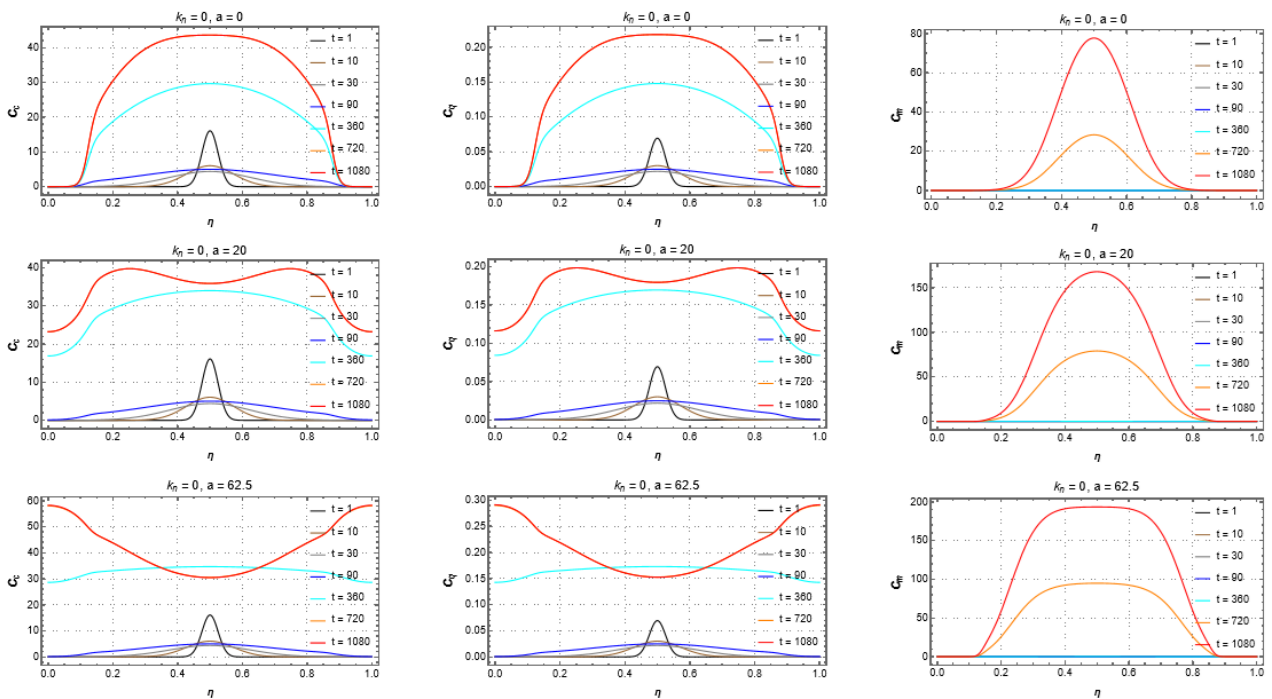


Figura II.4 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

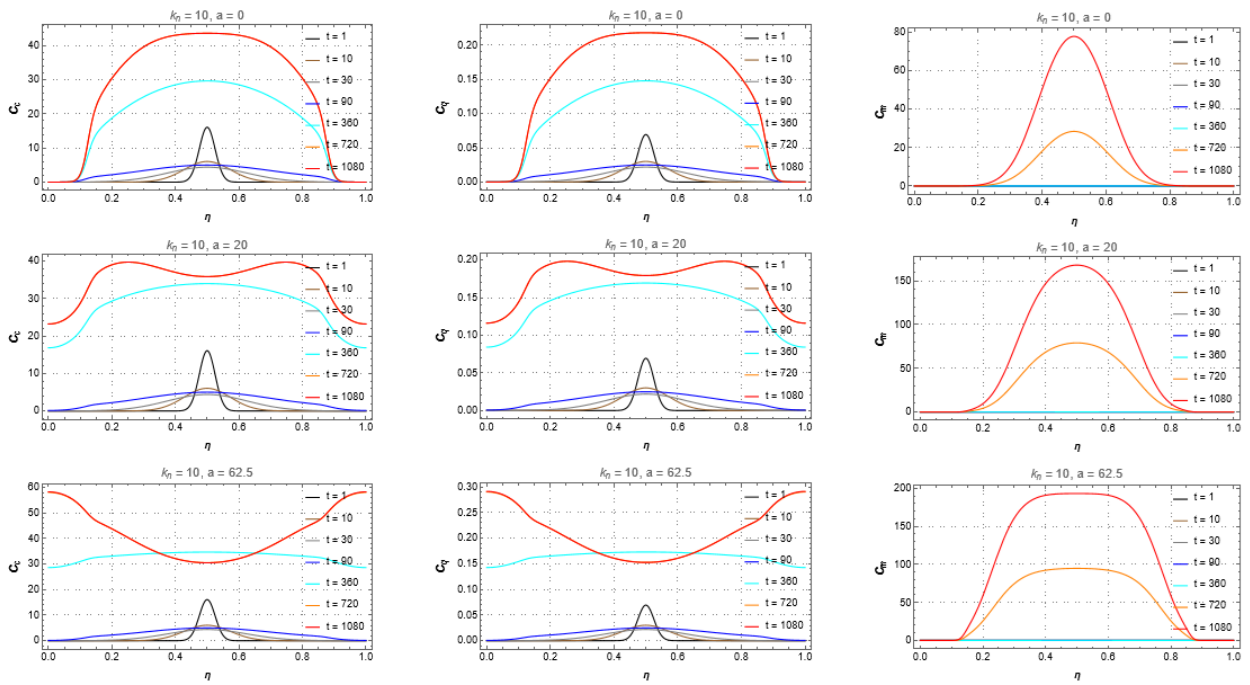


Figura II.5 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

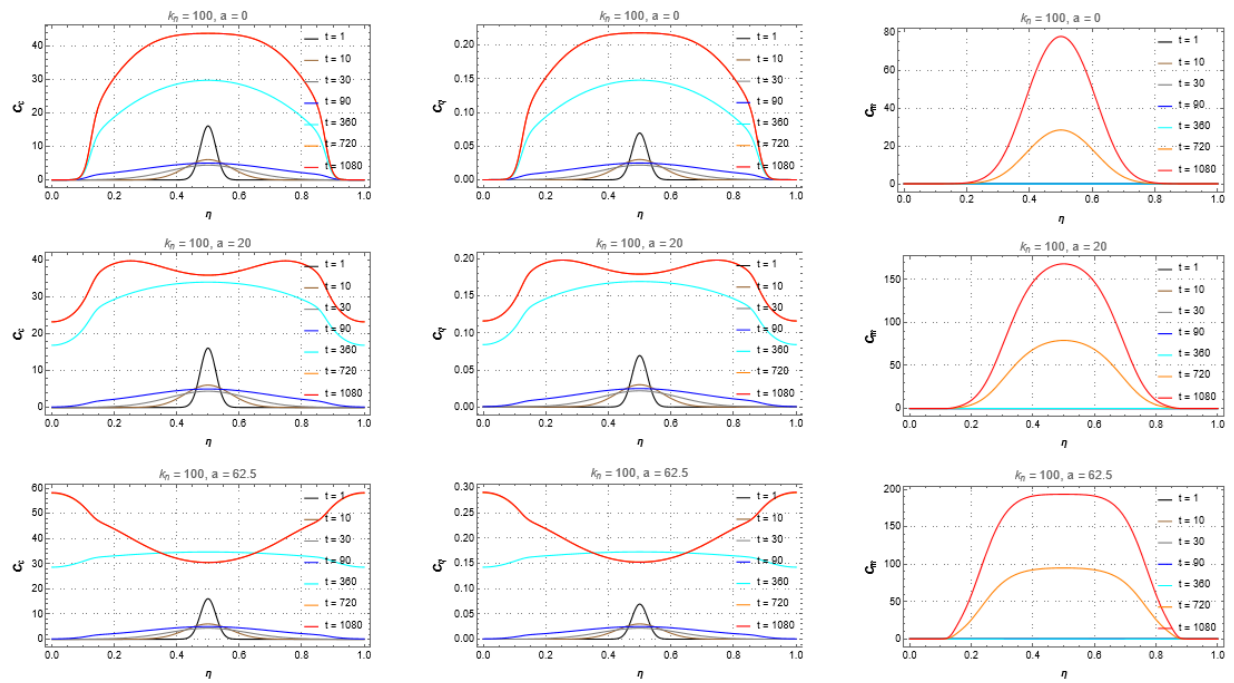


Figura II.6 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 3.

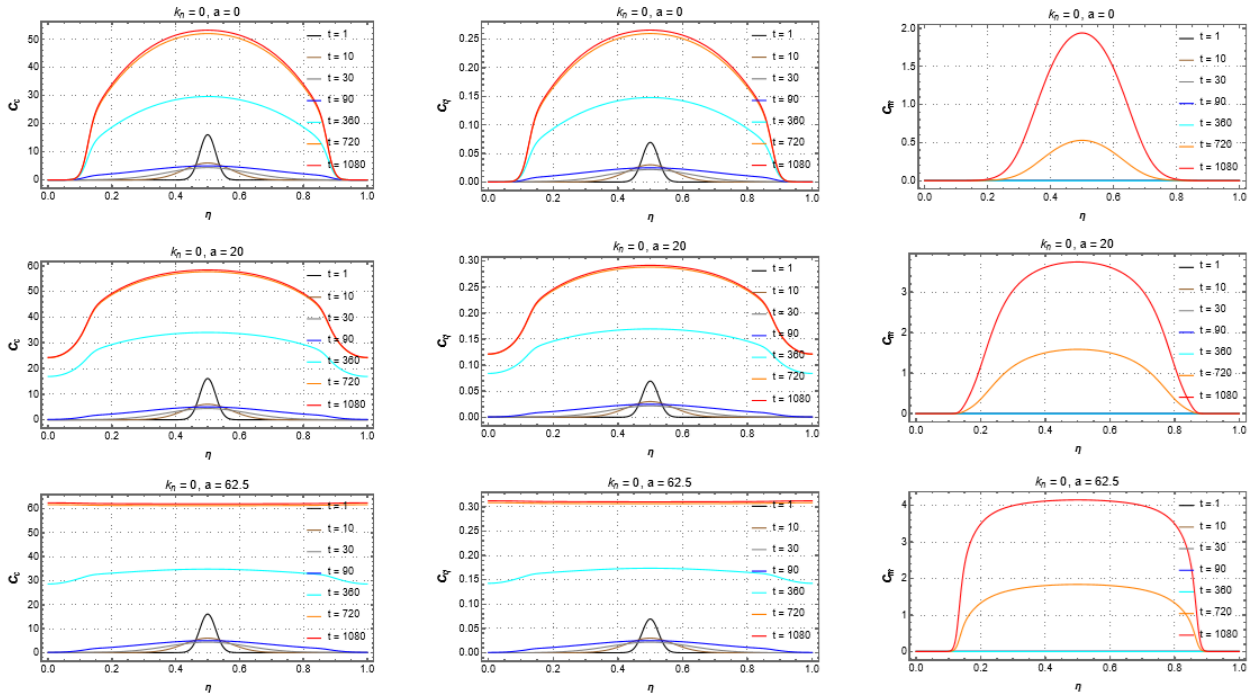


Figura II.7 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

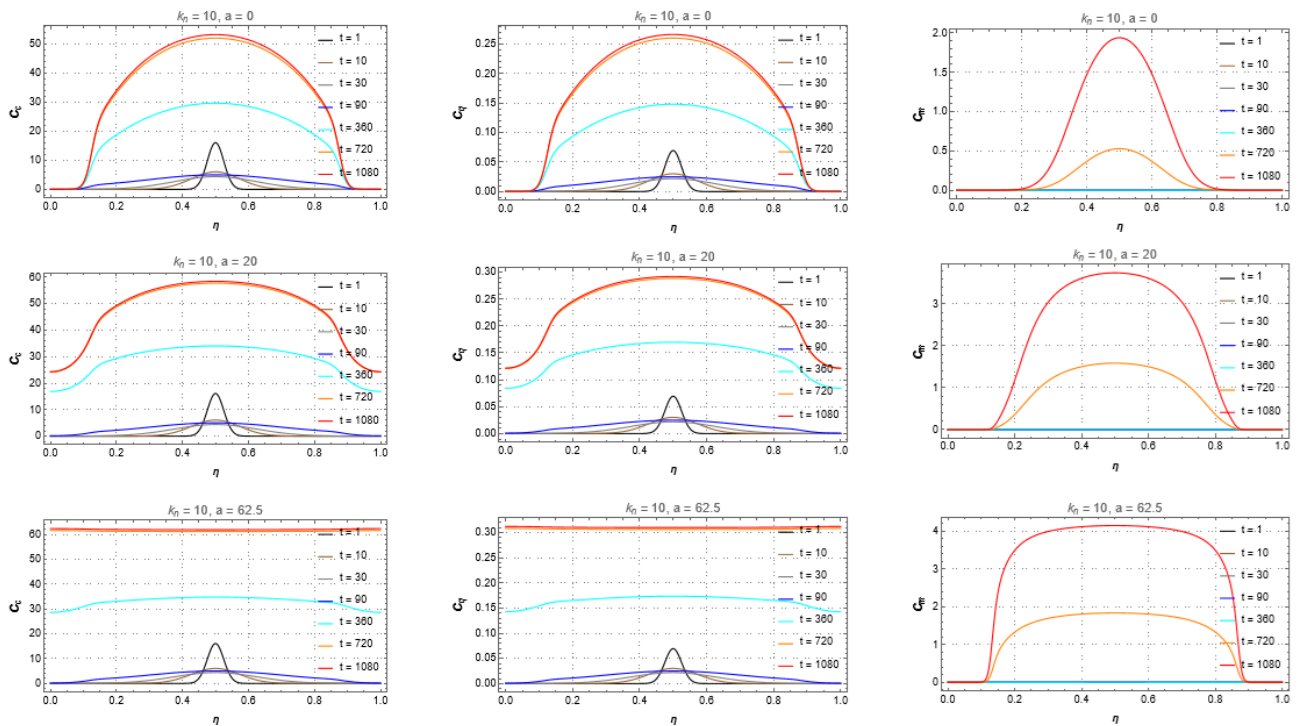


Figura II.8 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

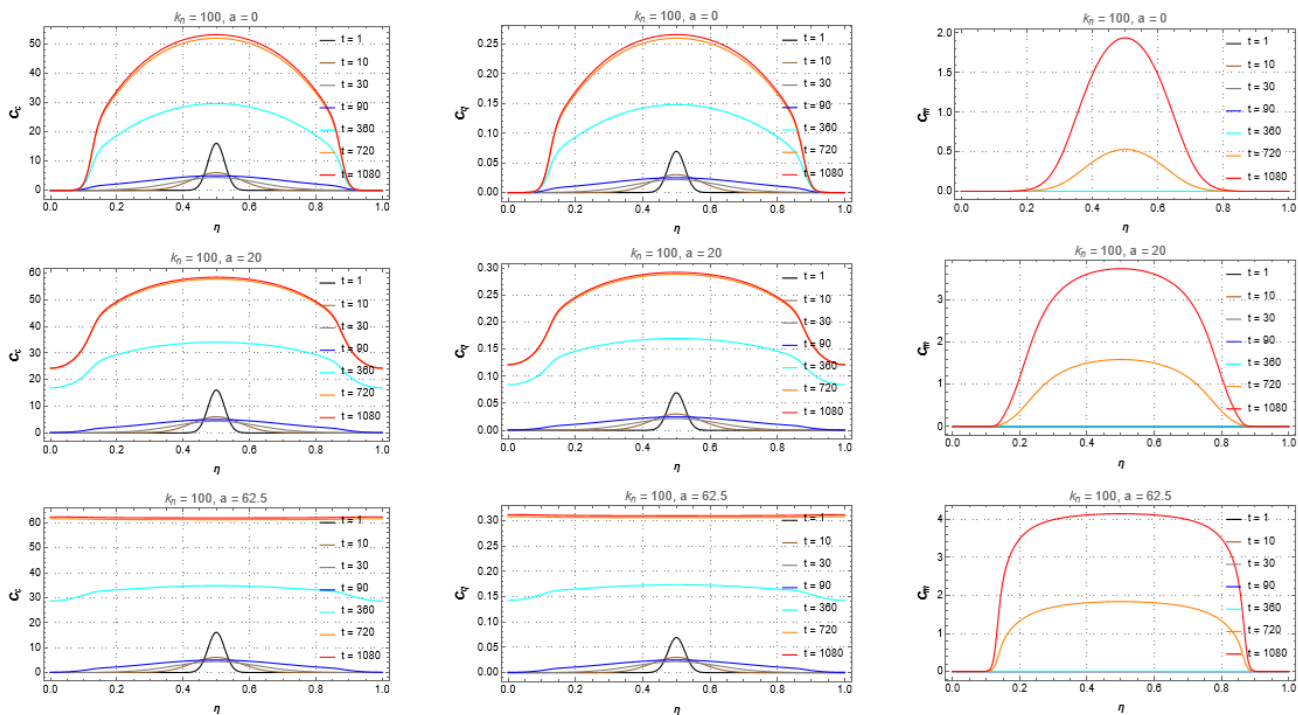


Figura II.9 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 4.

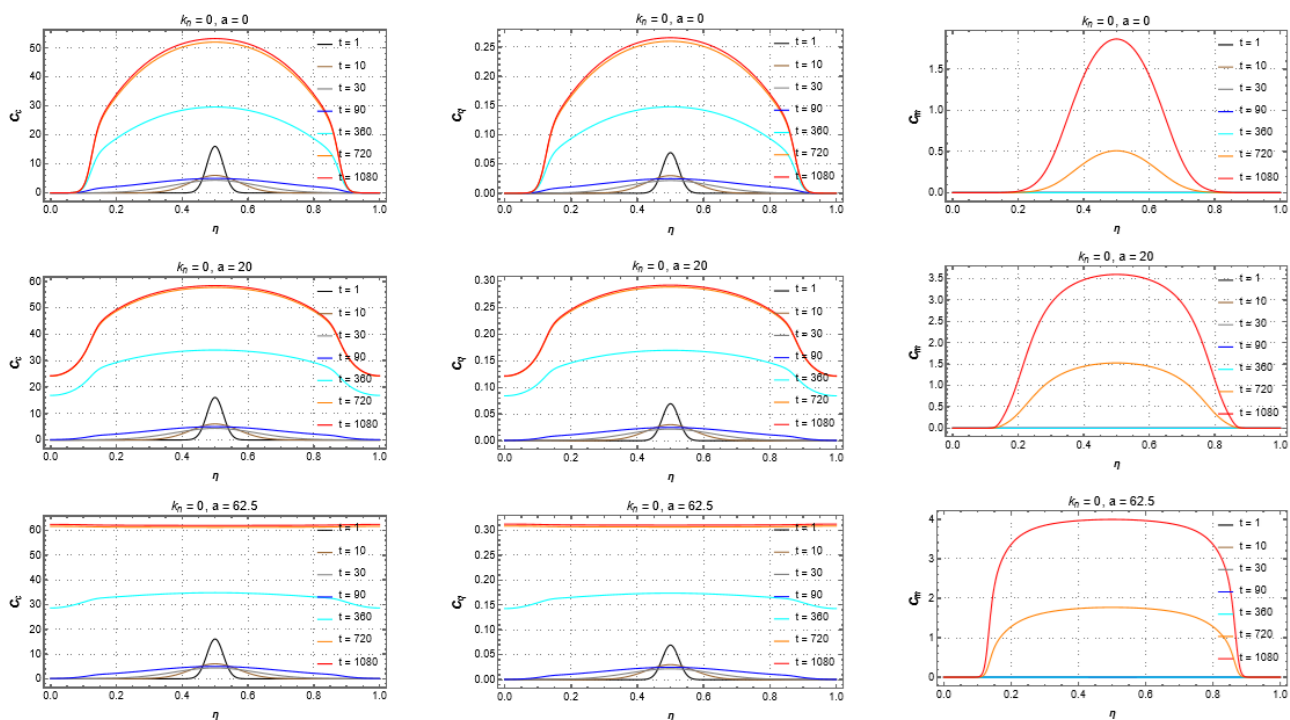


Figura II.10 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

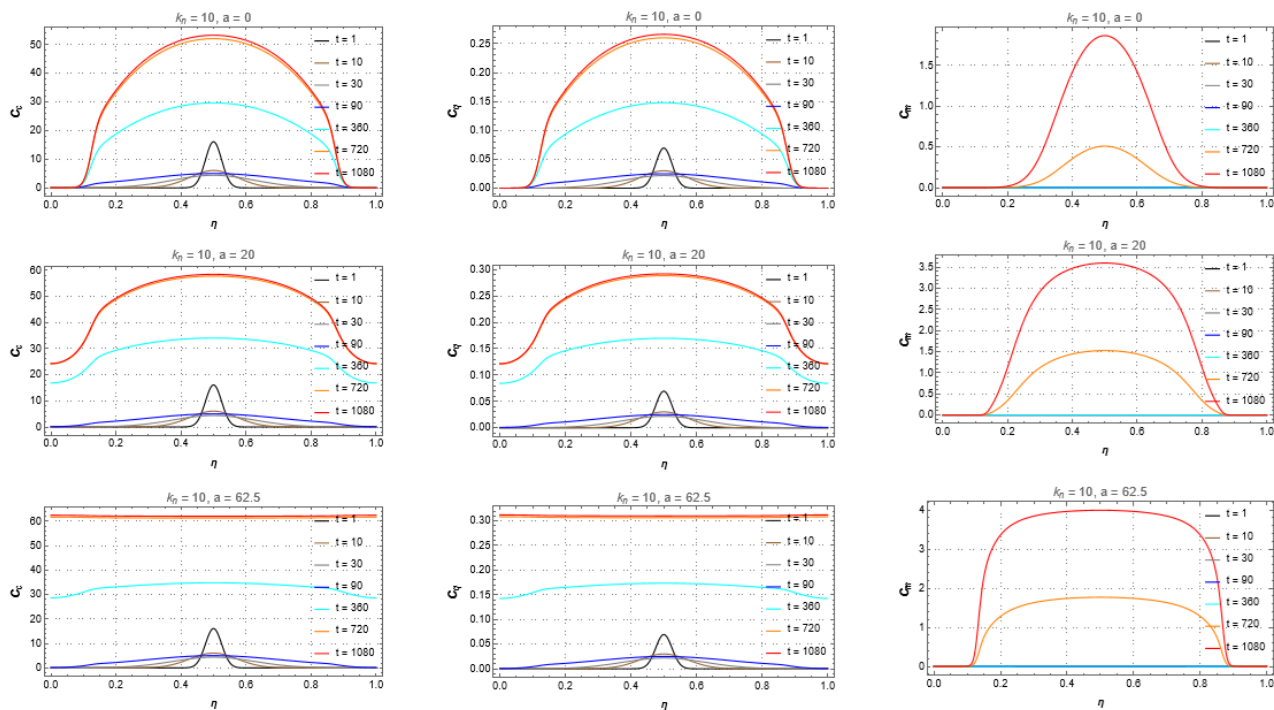


Figura II.11 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

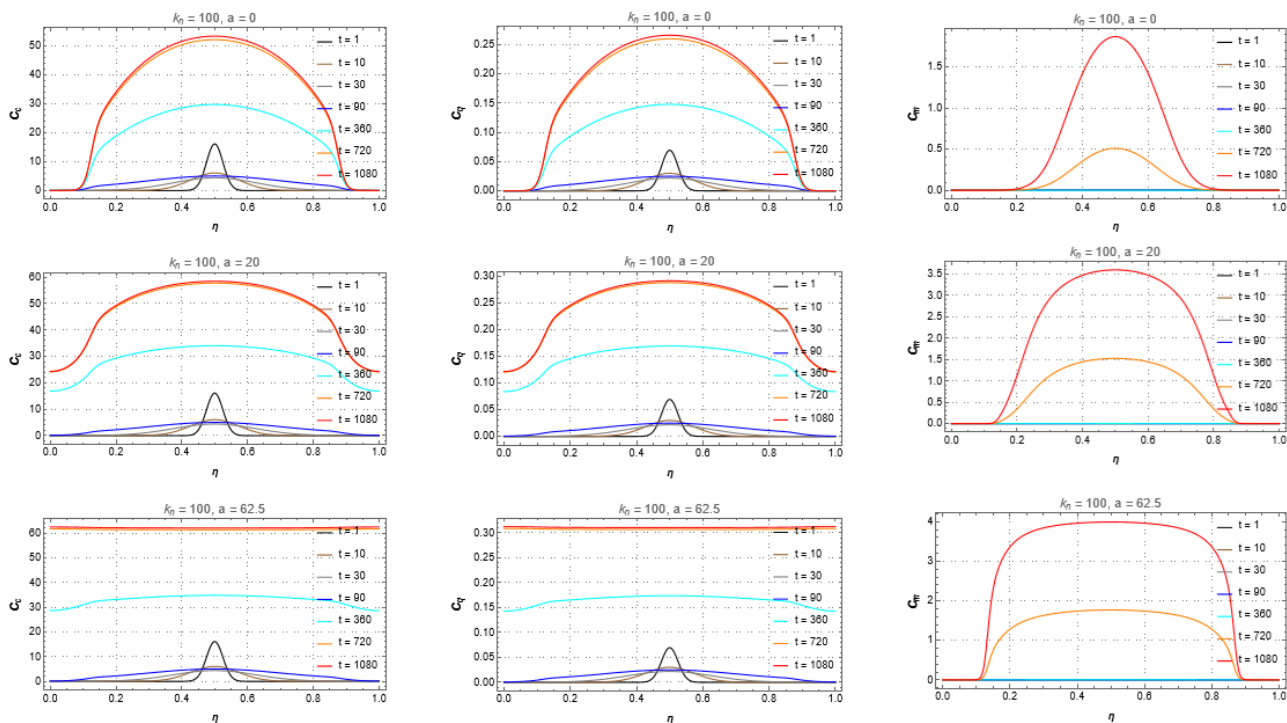


Figura II.12 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 5.

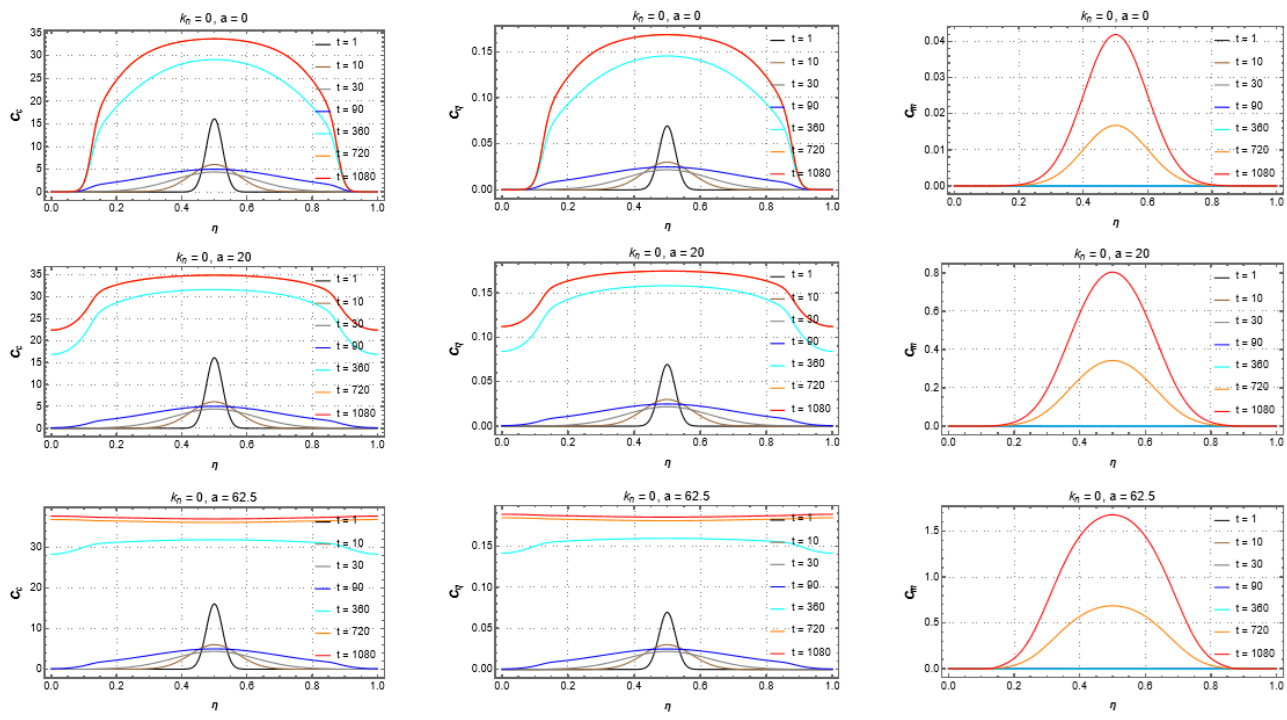


Figura II.13 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

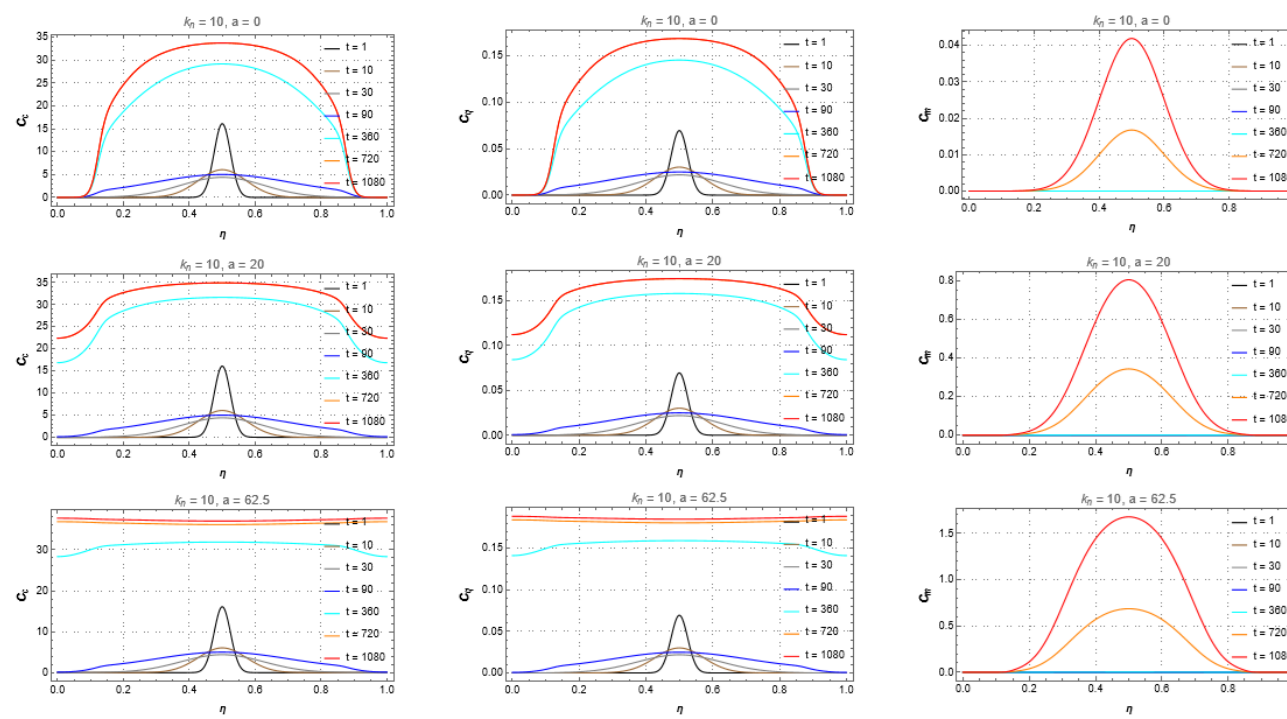


Figura II.14 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

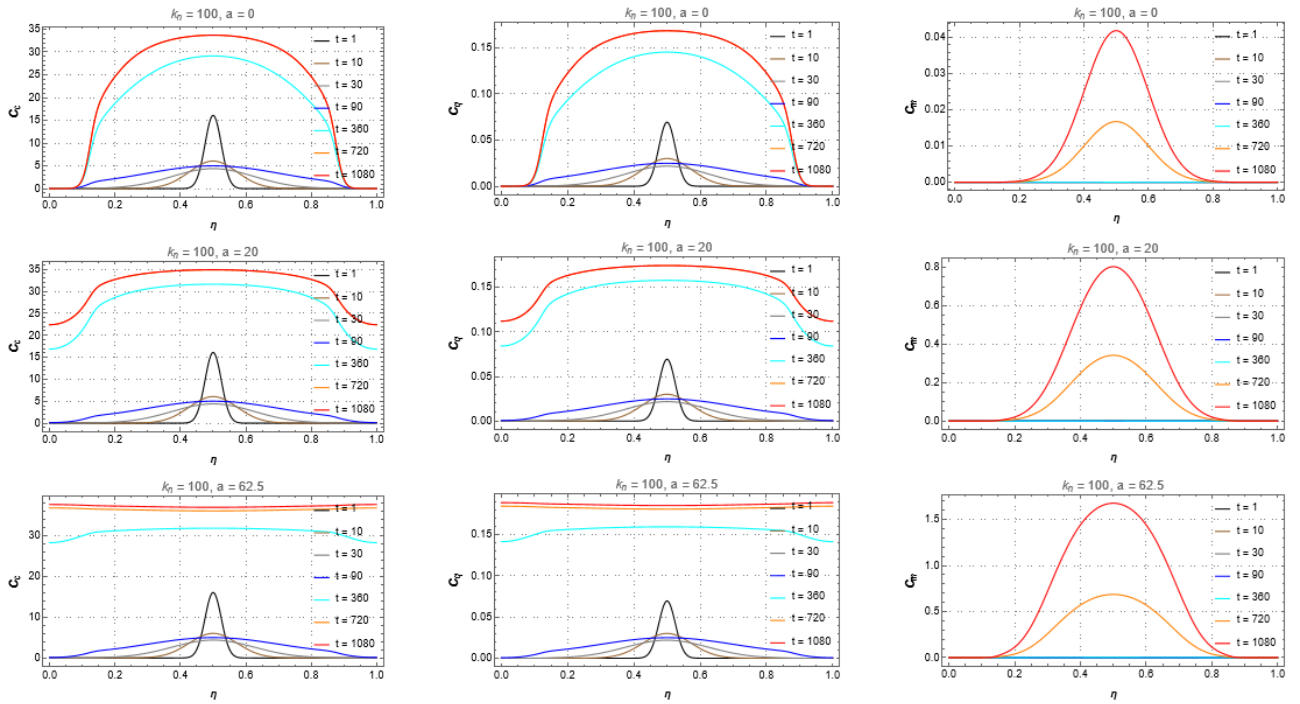


Figura II.15 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 6.

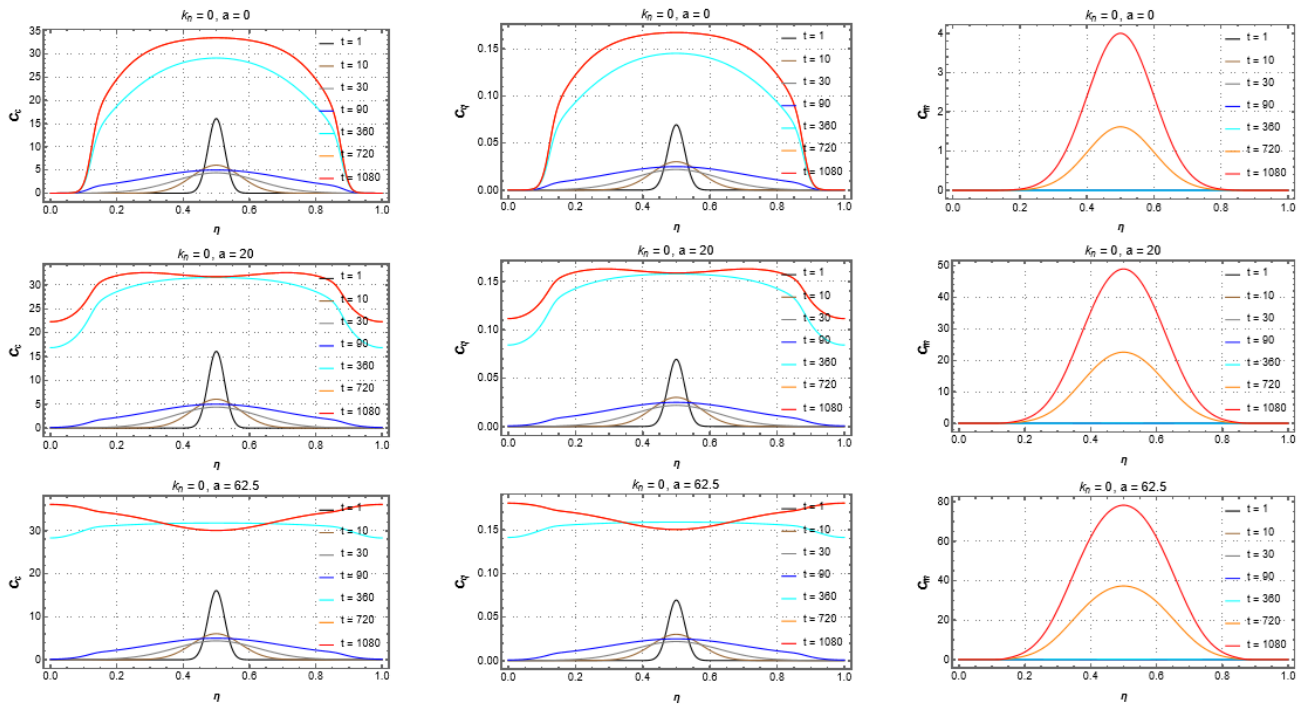


Figura II.16 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

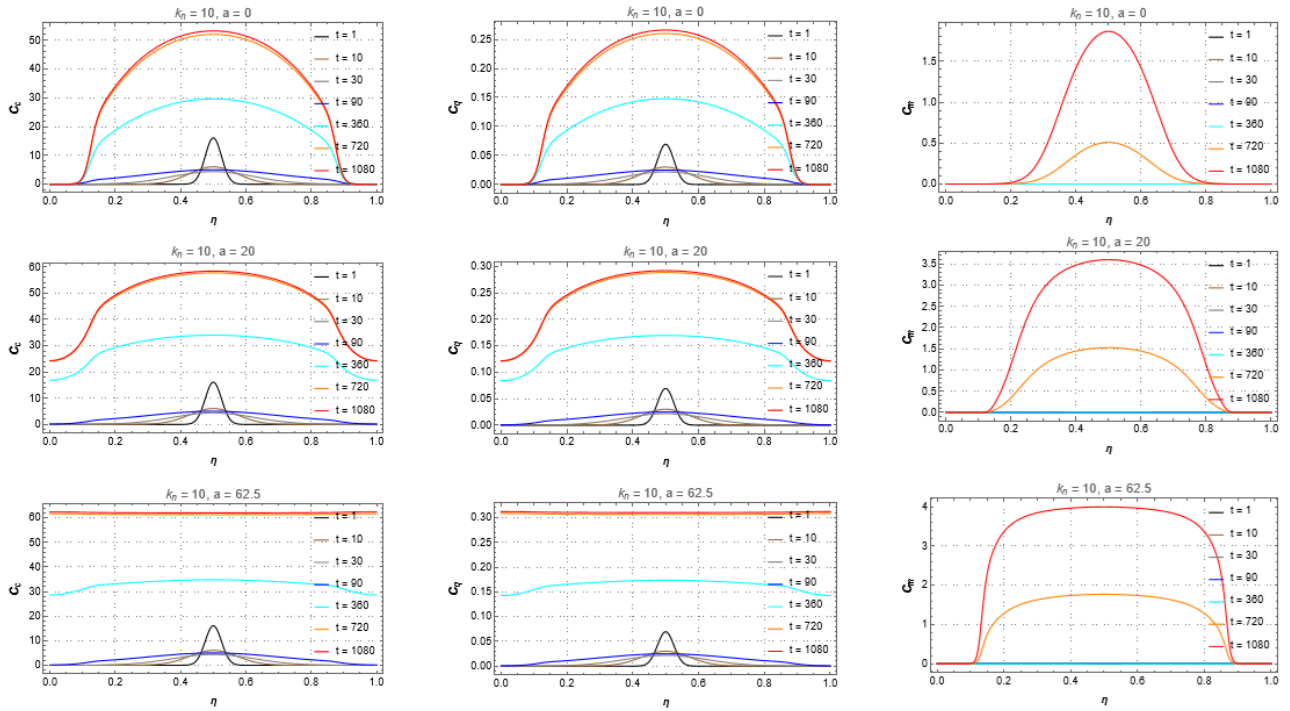


Figura II.17 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

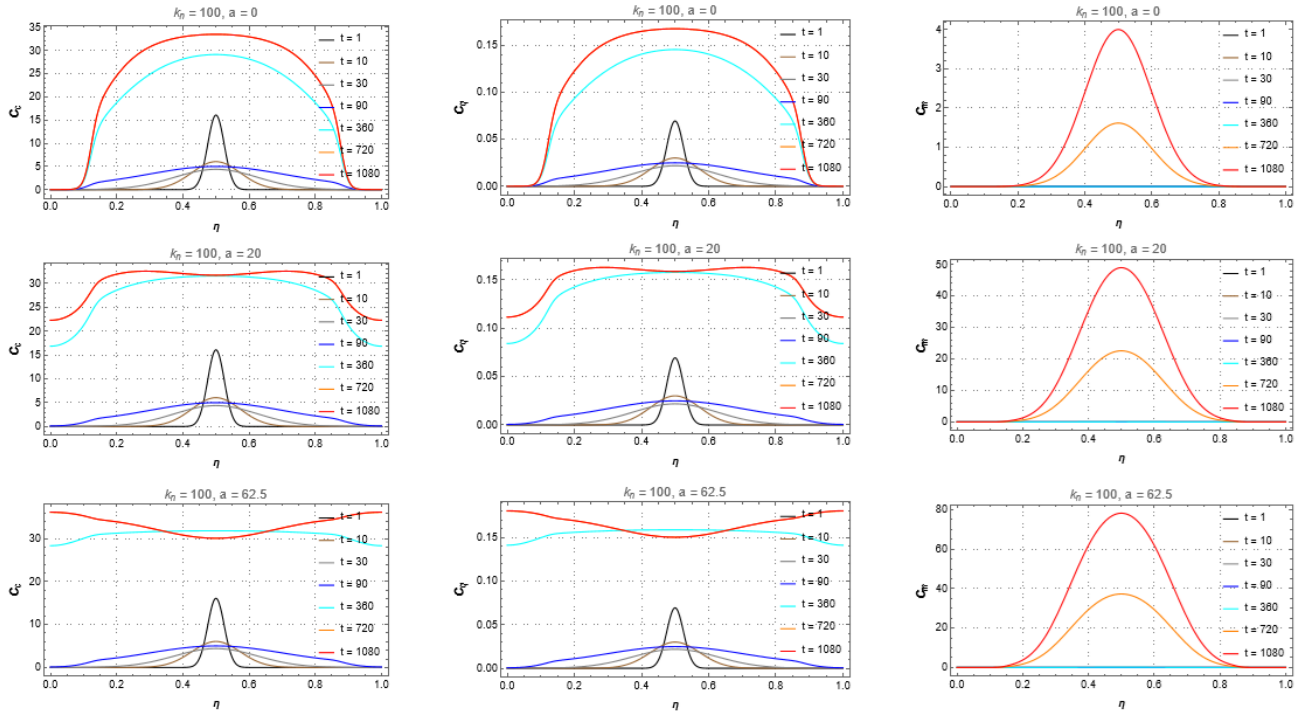


Figura II.18 – Resultados da população de células glias, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 7.

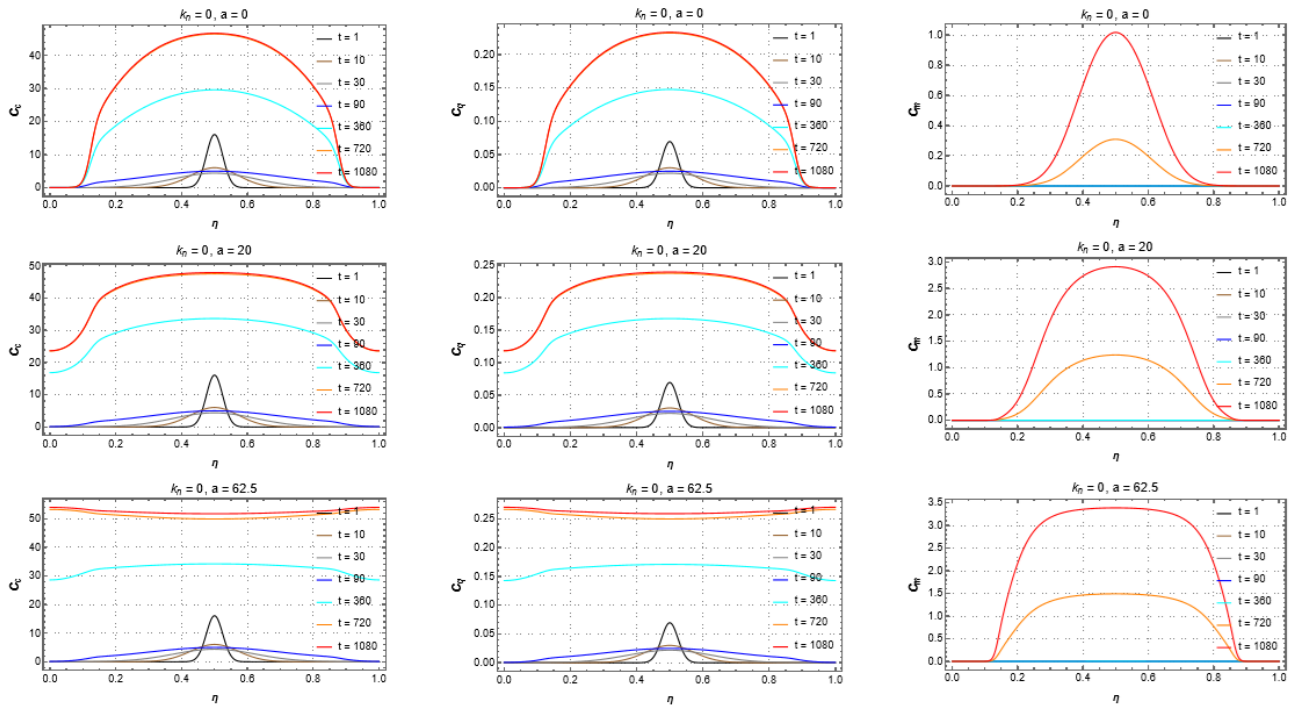


Figura II.19 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

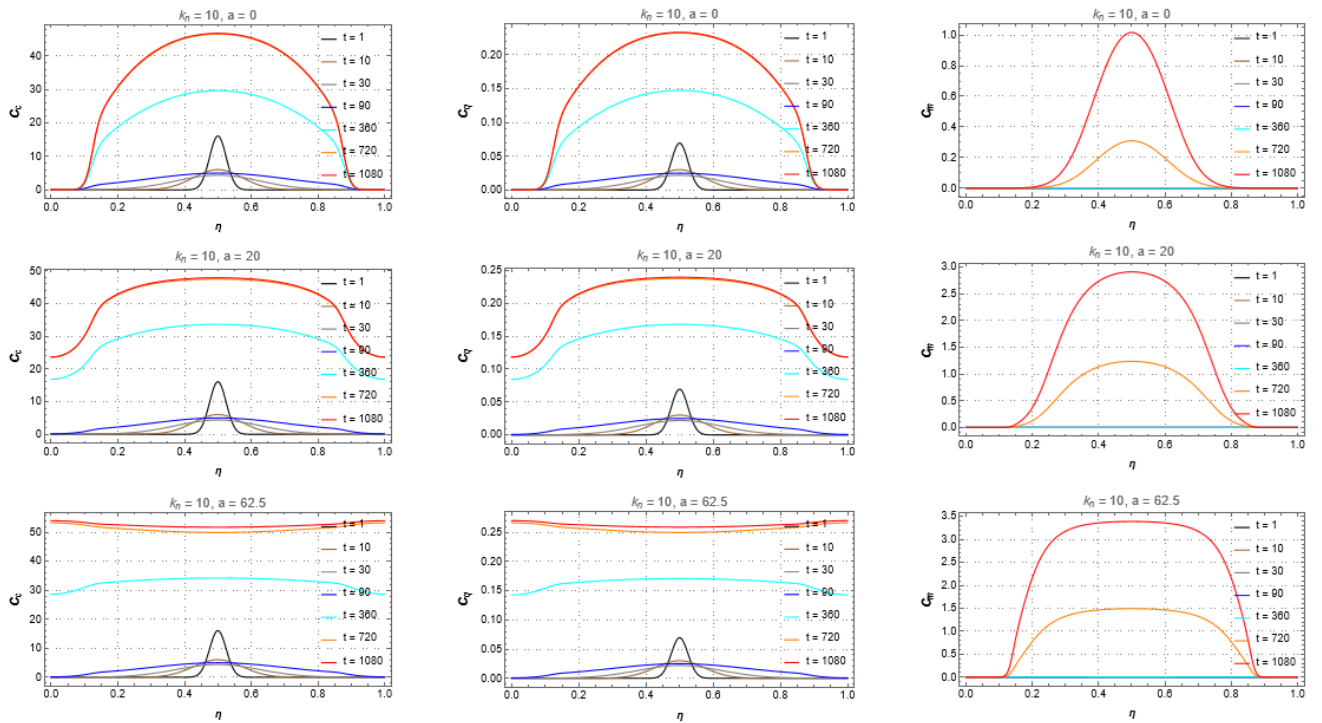


Figura II.20 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

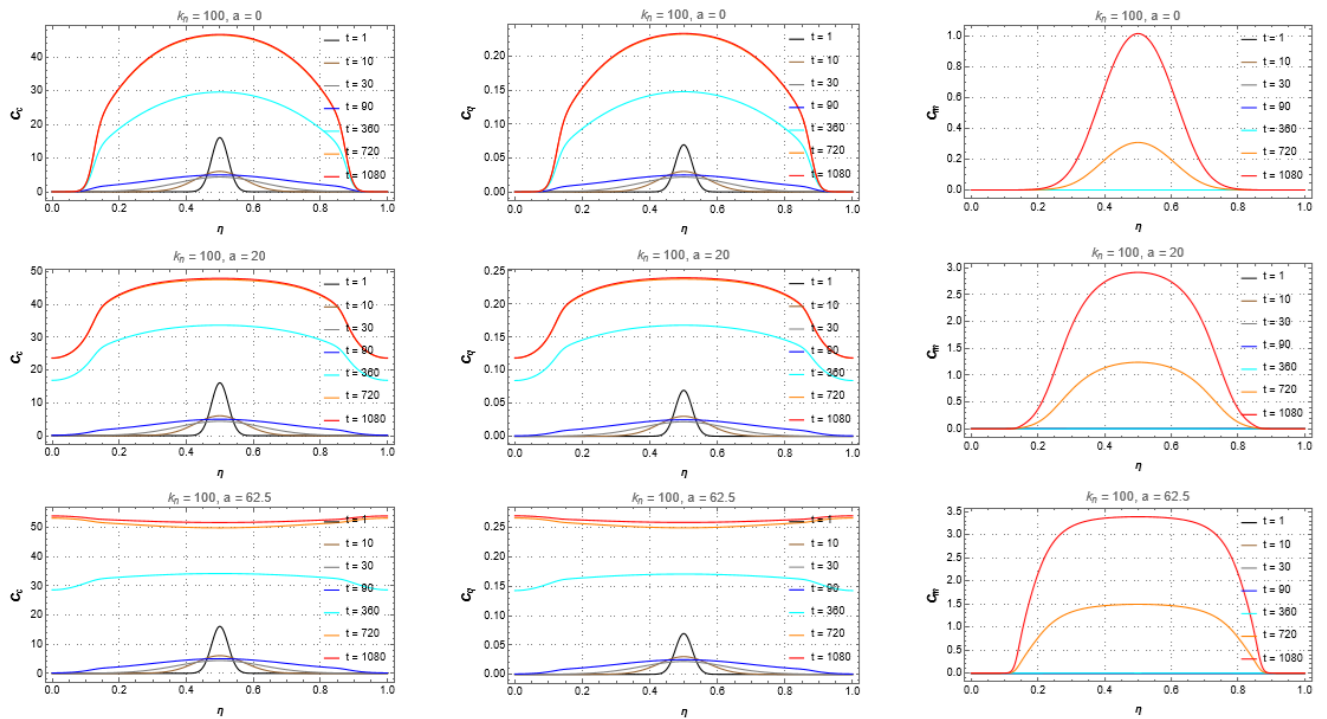


Figura II.21 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.

Caso 8.

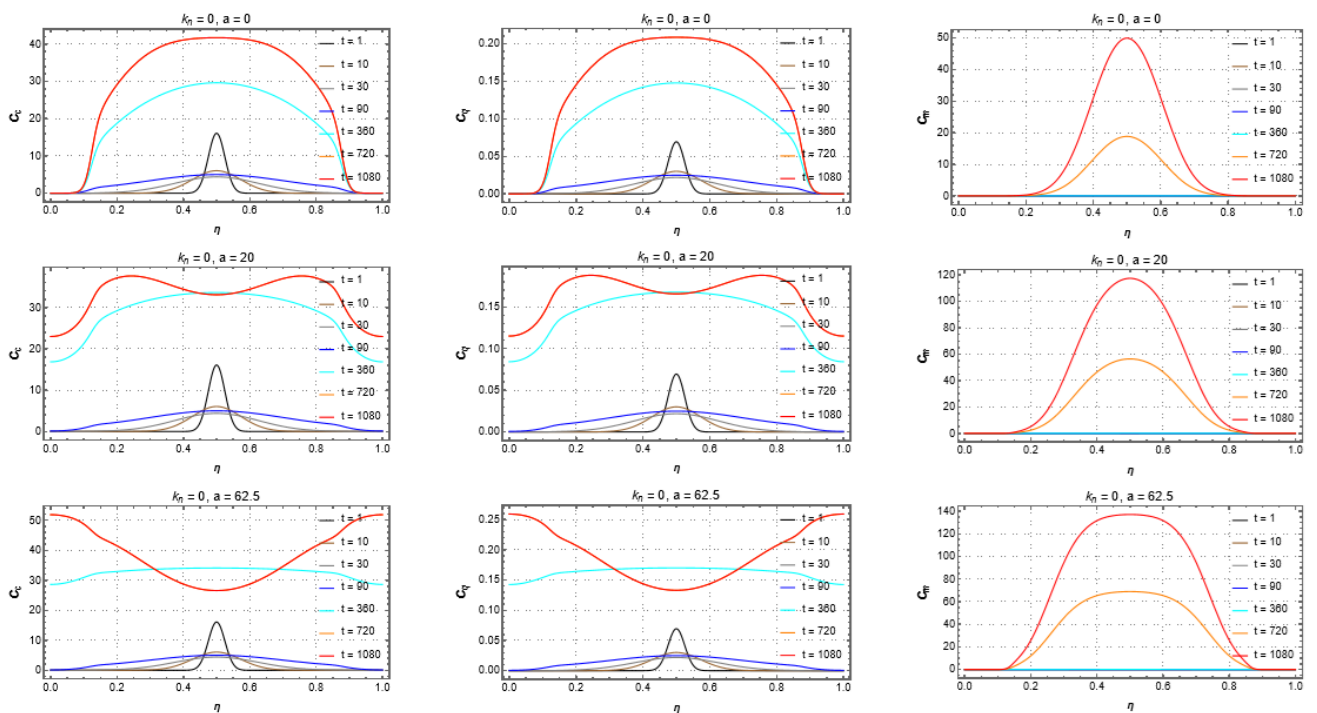


Figura II.22 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 0$.

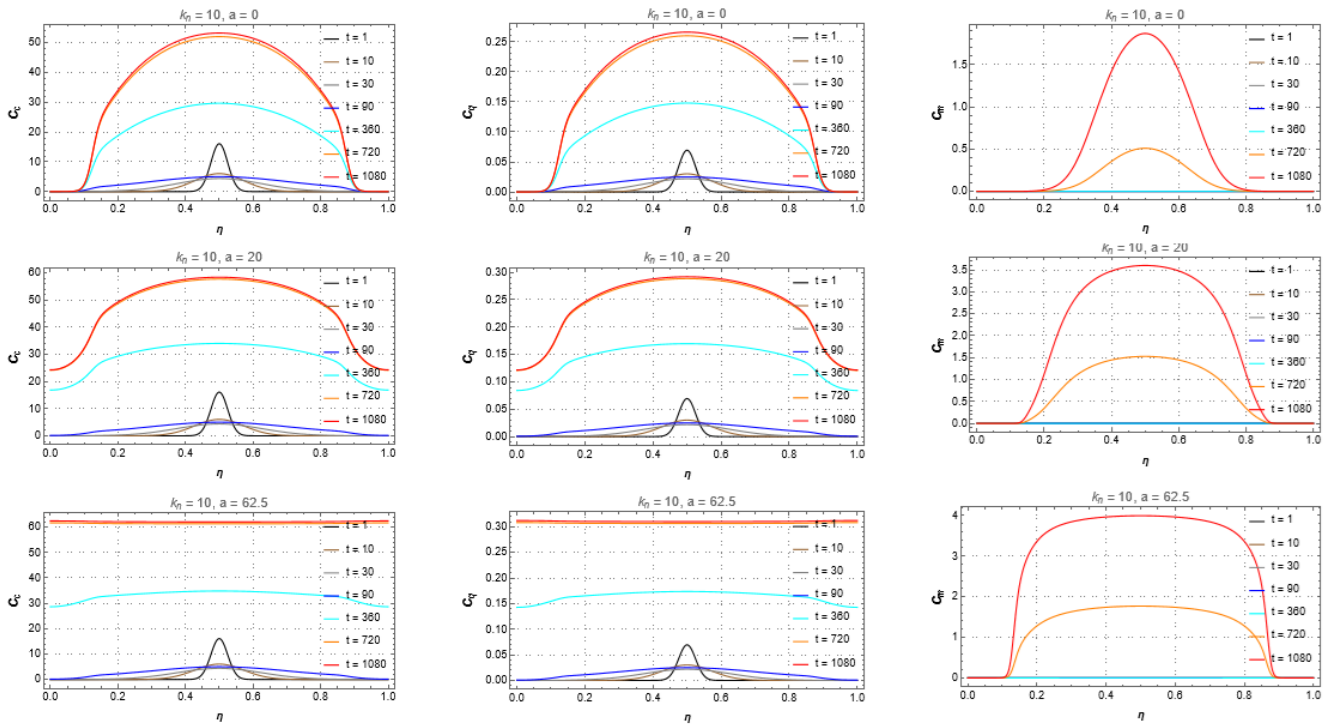


Figura II.23 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 10$.

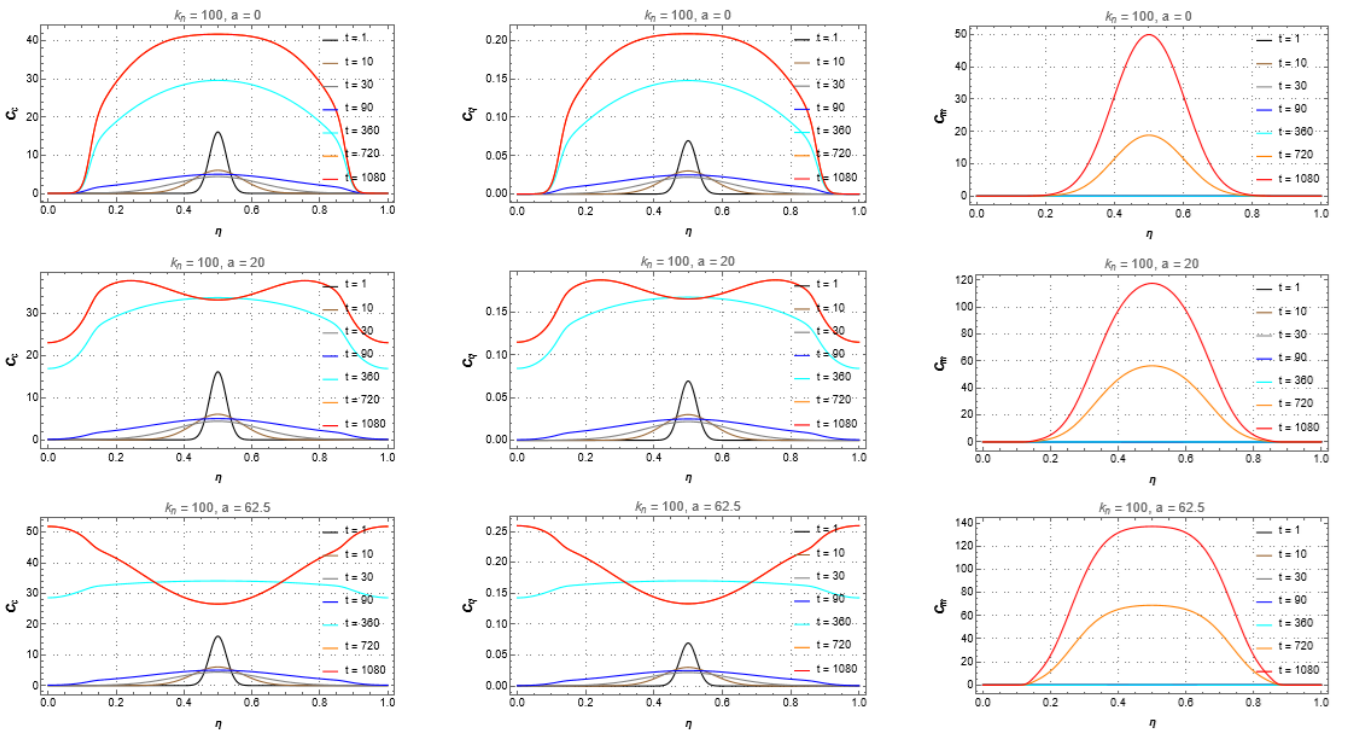


Figura II.24 – Resultados da população de células gliais, quiescentes e mortas. $Kn = 100$.