



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

JULIO CESAR COELHO

**MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO DE  
TUMOR AVASCULAR INVASIVO**

---

Londrina  
2019

**JULIO CESAR COELHO**

**MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO DE  
TUMOR AVASCULAR INVASIVO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do Título de MESTRE em Matemática Aplicada e Computacional.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Neyva Maria Lopes Romeiro

Londrina  
2019

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina**

**Dados Internacionais de Catalogação -na-Publicação (CIP)**

S232c	<p>Coelho, Julio Cesar Modelo Matemático de Crescimento de Tumor Avascular Invasivo/ Julio Cesar Coelho. – Londrina, 2019. 82 f. : il.</p> <p>Orientadora: Dr<sup>a</sup> Neyva Maria Lopes Romeiro. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional, 2019.</p> <p>Inclui Bibliografia.</p> <p>1. Matemática aplicada - Teses. 2. Análise Numérica - Teses. 3. Equações diferenciais parciais - Teses. 4. Equação com difusão -Teses. 5. Modelo de cresci- mento do câncer - Teses. I. Romeiro, Neyva Maria Lopes. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">519.681-7</p>
-------	--

JULIO CESAR COELHO

**MODELO MATEMÁTICO DE CRESCIMENTO DE  
TUMOR AVASCULAR INVASIVO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do Título de MESTRE em Matemática Aplicada e Computacional.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Neyva Maria Lopes Romeiro  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera  
Universidade Estadual Paulista

---

Prof. Dr. Eliandro Rodrigues Cirilo  
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 22 de abril de 2019.

*Dedico este trabalho a minha esposa, minha filha,  
e a toda minha família*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pelo dom da vida, e pelas forças concedidas para vencer todos os obstáculos.

A minha esposa Katia do Nascimento Leite, pela compreensão e companheirismo em todos esses dias.

A minha filha Maria Julia Coelho, que sempre esteve ao meu lado me apoiando com seus sorrisos e companhia.

Aos meus pais, Darcio Coelho e Ivanir Businaro Coelho, por seus conselhos, ensinamentos e, principalmente, por me apoiarem em meus estudos.

A minha orientadora, Prof<sup>ta</sup>. Dr<sup>a</sup>. Neyva Maria Lopes Romeiro, por seu apoio, paciência, dedicação, orientações e todos os incentivos.

Aos professores integrantes da banca, pela disponibilidade, colaboração, contribuição para o melhoria deste trabalho.

Aos professores do PGMAC, pela disposição e pelas aulas ministradas onde puderam compartilhar seus conhecimentos.

Aos meus colegas do PGMAC, pelo companheirismo nos momentos mais difíceis, e as alegrias em cada conquista.

À CAPES, pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

*"O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis."*

*José de Alencar*

COELHO, Julio Cesar. **Modelo Matemático de Crescimento de Tumor Avascular Invasivo**.2019. 82 páginas. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

## RESUMO

Neste trabalho, será analisado, por meio de um modelo matemático, o crescimento de um tumor avascular invasivo, cujo único nutriente é o oxigênio disponível nos vasos sanguíneos distantes. Por meio de um estudo na biologia do câncer e nos modelos matemáticos, será utilizado um modelo com duas equações diferenciais parciais que descreve o crescimento do tumor. As simulações dos resultados são obtidos pelos métodos numéricos. Entre os métodos numéricos, utiliza-se o método explícito e o método de dois estágios. Analisa-se a consistência e a estabilidade dos métodos para verificar a convergência, no qual, constata que ambos os métodos no intervalo de estabilidade resultam em resultados similares obtidos na literatura. Verifica-se que os métodos apresentam a mesma ordem na norma euclidiana, porém o método de dois estágios não exige uma malha tão refinada. Ainda, com os resultados das simulações numéricas observa-se que o câncer tem um crescimento rápido em regiões que possuem grande quantidade de nutrientes, e com a escassez de nutrientes o tumor deixa de crescer, gerando duas regiões, a necrótica e a hipóxica. Sendo que a região necrótica é formada pelas células cancerosas mortas e a região hipóxica formada por células que sofrem mutações, para sobreviver com a baixa concentração de oxigênio.

**Palavras-chave:** Tumor Avascular. Hipóxia. Equação de Difusão. Diferença Finita. Métodos Numéricos.

COELHO, Julio Cesar. **Mathematical Model of Invasive Avascular Tumor Growth**. 2019. 82 pages. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

### ABSTRACT

In this work, we will analyze, by means of a mathematical model, the growth of an invasive avascular tumor, whose only nutrient is the available oxygen in the distant blood vessels. Through a study in cancer biology and mathematical models, a model with two partial differential equations describing tumor growth will be used. Simulations of the results are obtained by numerical methods. Among the numerical methods, the explicit method and the two-stage method are used. The consistency and stability of the methods to verify convergence are analyzed, in which it is verified that both methods in the stability interval result in similar results obtained in the literature. It turns out that the methods have the same order in the euclidean norm, but the two-stage method does not require such a refined mesh. Still, with the results of numerical simulations, it can be observed that the cancer has a fast growth in regions that have a great amount of nutrients, and with the nutrient scarcity the tumor stops growing, generating two necrotic and hypoxic regions. Being that the necrotic region is formed by the dead cancer cells and the hypoxic region formed by cells that undergo mutations, to survive with the low concentration of oxygen.

**Keywords:** Avascular Tumor. Hypoxia. Diffusion Equation. Finite Difference. Numerical methods.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1	BIOLOGIA DO CÂNCER . . . . .	15
1.2	BIOLOGIA CELULAR . . . . .	16
1.3	MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA POPULACIONAL . . . . .	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>MODELO MATEMÁTICO</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODO NUMÉRICO</b>	<b>37</b>
4.1	EQUAÇÕES ADIMENSIONAIS . . . . .	37
4.2	DIFERENÇAS FINITAS . . . . .	38
4.2.1	Diferenças finitas para função de uma variável . . . . .	39
4.2.2	Diferenças finitas para função de duas variáveis . . . . .	40
4.3	DISCRETIZAÇÃO DAS EQUAÇÕES . . . . .	43
4.3.1	Discretização pelo método explícito . . . . .	43
4.3.2	Discretização do método de dois estágios . . . . .	44
4.4	RESOLUÇÃO DE SISTEMAS LINEARES . . . . .	47
<b>5</b>	<b>ANÁLISE DA CONVERGÊNCIA</b>	<b>50</b>
5.1	CONSISTÊNCIA . . . . .	50
5.1.1	Análise da consistência no método explícito . . . . .	50
5.1.2	Análise da consistência no método de dois estágios . . . . .	53
5.2	ESTABILIDADE . . . . .	58
5.2.1	Análise da estabilidade do método explícito . . . . .	59
5.2.2	Análise da estabilidade no primeiro estágio - explícito . . . . .	61
5.2.3	Análise da estabilidade no segundo estágio - implícito . . . . .	65
5.3	CONVERGÊNCIA . . . . .	65
<b>6</b>	<b>ANÁLISE DOS RESULTADOS</b>	<b>66</b>
6.1	RESULTADOS NUMÉRICOS . . . . .	66
6.2	RESULTADOS SOBRE O CRESCIMENTO DO CÂNCER . . . . .	74
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>78</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>79</b>

## LISTA DE FIGURAS

1.1	Ciclo celular. . . . .	17
1.2	Divisão celular do câncer. . . . .	18
1.3	Célula normal . . . . .	18
1.4	Célula tumoral . . . . .	18
1.5	Modelo de Malthus considerando $r = 0.5$ e $r = -0.5$ com condições iniciais $N_0 = 20$ e $N_0 = 2000$ , respectivamente. . . . .	21
1.6	Modelo de Verhulst considerando $r = 0.5$ , $K = 1400$ e diferentes condições iniciais. . . . .	23
1.7	Modelo de Montroll considerando $r = 0.5$ , $K = 1400$ , $\theta = 0.5$ e diferentes condições iniciais. . . . .	24
1.8	Modelo de Gompertz considerando $r = 0.5$ , $K = 1400$ e diferentes condições iniciais. . . . .	25
1.9	Comparação do modelo de Malthus, Verhulst, Montroll e Gompertz, considerando $r = 0.5$ , $K = 1400$ , $C = 1400$ , $\theta = 0.5$ e $N_0 = 20$ . . . . .	26
3.1	Regiões do tumor. . . . .	34
4.1	Malha unidimensional. . . . .	39
4.2	Malha unidimensional considerando o nível $t_{j+1/2}$ . . . . .	40
4.3	Malha bidimensional - plano $(i, j)$ . . . . .	41
4.4	Estêncil do método explícito. . . . .	44
4.5	Estêncil do 1º estágio. . . . .	47
4.6	Estêncil do 2º estágio . . . . .	47
6.1	Densidade do câncer e da concentração de nutriente usando o método de dois estágios. . . . .	68
6.2	Densidade do câncer e da concentração de nutriente usando o método explícito. . . . .	69
6.3	Comparação do método explícito e dois estágios em $x = 0$ considerando $N_t = 2000$ , $N_x = 80$ , $D_a = 10$ , $D_n = 10000$ , $\Delta t = 0.1$ , $\Delta x = 45$ e $I_n = 3000$ . . . . .	69
6.4	Densidade do câncer e concentração de nutriente no método explícito. . . . .	71
6.5	Densidade do câncer e concentração de nutriente no método de dois estágios. . . . .	72
6.6	Densidade do câncer e da concentração de oxigênio pelo método de dois estágios. . . . .	74
6.7	Densidade do câncer e concentração de oxigênio considerando $x = 0$ e todos os valores de $t$ . . . . .	75
6.8	Variação na dispersão de oxigênio no tecido, com $\rho = 0$ , $\rho = 0.005$ , $\rho = 0.010$ e $\rho = 0.050$ . . . . .	76

## LISTA DE TABELAS

6.1	Valores de $\sigma_a$ e $\sigma_n$ de acordo com o método numérico considerando $N_t = 2000$ , $N_x = 80$ , $D_a = 10$ , $D_n = 10000$ , $\Delta t = 0.1$ , $\Delta x = 45$ e $I_n = 3000$ . . . . .	67
6.2	Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando $N_t = 2000$ fixo e variando $N_x$ . . . . .	70
6.3	Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando $N_x = 20$ fixo e variando $N_t$ . . . . .	72
6.4	Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando $N_x = 40$ fixo e variando $N_t$ . . . . .	73
6.5	Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando $N_x = 80$ fixo e variando $N_t$ . . . . .	73

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

$\beta$	Taxa de divisão das células cancerígenas.
$\Delta_x$	Tamanho do espaçamento no domínio espacial.
$\Delta_t$	Tamanho do espaçamento no domínio temporal.
$\mathcal{E}$	Constante de desvio característico da concentração de nutriente.
$\rho$	Taxa do decaimento da concentração de nutriente.
$\sigma_n$	Razão de $D_n \Delta t$ por $(\Delta x)^2$ .
$\sigma_a$	Razão de $D_a \Delta t$ por $(\Delta x)^2$ .
$\theta$	Indica com que rapidez a saturação é atingida.
$a(x, t)$	Células cancerígenas vivas.
$a_{max}$	Densidade máxima do tumor.
$D_a$	Taxa de difusão do câncer.
$D_n$	Taxa de difusão do nutriente.
EDOs	Equações diferenciais ordinárias.
EDPs	Equações diferenciais parciais.
EDFs	Equações de diferenças finitas.
$E_i$	Erro global.
ELT	Erro de truncamento local.
$i$	Pontos na malha que representam os valores da variável espacial.
$I$	$\sqrt{-1}$ é um número imaginário puro.
$I_n$	Quantidade de iterações.
$j$	Pontos na malha que representam os valores da variável temporal.
$K$	Nível de saturação da população.
$L$	Domínio positivo da variável espacial.
$L_0$	Tamanho inicial do tumor.
$m(x, t)$	Células cancerígenas mortas.
$N$	População de uma espécie.
$N_0$	Condição inicial de população.
$N_x$	Quantidade de espaçamento no domínio espacial.
$N_t$	Quantidade de espaçamento no domínio temporal.
NAN- ( <i>Not a number</i> )	Representa resultados das expressões inválidas.
$O(\Delta_t)^n$	Ordem $n$ do erro de truncamento local da variável temporal.
$O(\Delta_x)^n$	Ordem $n$ do erro de truncamento local da variável espacial.
$p$	$i\Delta x$ valor do erro em cada ponto no domínio de $i$
$P(n)$	Taxa de mortalidade das células cancerígenas em função de $n(x, t)$ .
$P_m$	Constante de mortalidade.

$q$	Taxa de absorção de nutriente pelas células cancerígenas.
$q_e$	$j\Delta t$ valor do erro em cada ponto no domínio de $j$ .
$r$	Taxa de crescimento da população.
$n(x, t)$	Concentração de nutrientes.
$n_{max}$	Concentração máxima de nutrientes.
$s$	Segundos.
$n_{crit}$	Constante da concentração mínima de nutriente.
$t$	Variável temporal.
$T$	Extremo a direita do intervalo do domínio da variável temporal.
$T_0$	Tempo do ciclo celular do tumor.
$x$	Variável espacial.
$y_{i,j}$	Valores numéricos calculados em $i$ e $j$ .
$y_{p,q_e}$	Valores dos erros calculados pela expansão da série de Fourier.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais mata no Brasil e no mundo. No Brasil as mortes aumentaram 31%, e no mundo, 22% nos últimos 15 anos, conforme os dados da OMS (Organização Mundial de Saúde). O INCA (Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva) e o Ministério da Saúde estimam a ocorrência de de 600 mil novos casos no Brasil a cada ano, sendo de 282.450 em mulheres e 300.140 em homens. Tais dados encontram-se relacionados com estudos que abrangem o biênio 2018-2019, e as estimativas para o ano de 2019 são as mesmas de 2018. Os principais tipos de câncer que afetam os seres humanos são o câncer de próstata no sexo masculino, de mama no sexo feminino e o de pele não-melanoma em ambos os sexos [2, 7, 47, 1].

O câncer é caracterizado como um crescimento desordenado de células que invadem os órgãos e os tecidos do corpo humano e o termo *tumor* é usado para definir uma colônia de células cancerosas. Para compreender o crescimento desordenado de células, além de resultados laboratoriais, muitos pesquisadores estão usando a modelagem matemática, que, por meio de equações diferenciais, por exemplo, torna possível uma descrição e análise das alterações que o tumor pode causar no corpo humano. Além disso, pode-se analisar efeito de tratamentos no câncer e como o câncer afeta as células saudáveis [39, 49, 50].

### 1.1 BIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer engloba um conjunto de doenças, cada uma com suas características e fatores de riscos próprios, tendo em comum a reprodução desordenada de células. O câncer é uma doença que pode se desenvolver por dois fatores: a hereditariedade e o ambiente. No Japão, por exemplo, o câncer de estômago é de seis a oito vezes maior que nos Estados Unidos. O câncer de mama nos Estados Unidos e no norte da Europa é seis vezes maior que na China, e também entre os americanos destacam-se uma grande ocorrência do câncer de próstata. Já na Nova Zelândia, a maior ocorrência é o câncer de ovário, e outros países em que o meio e a hereditariedade influenciam a ocorrência do câncer [49, 50].

Alguns conceitos sobre a biologia do câncer, é apresentado, para que se possa compreender o desenvolvimento do trabalho, sendo::

- Tumor - Colônia de células cancerosas que crescem de maneira desorganizada, cercadas por tecido normal.
- Tumores avasculares - Tumores sem a presença de vasos sanguíneos.
- Motilidade - Capacidade ou facilidade de se mover.
- Tumor invasivo - Tumores que crescem rapidamente em expansão, mas a fração de células cancerígenas no tecido é baixa.
- Vasos capilares - Vasos sanguíneos do sistema circulatório com forma de tubos de pequeníssimo calibre.

- Metástase - Formação de um novo tumor a partir de outro, mas sem continuidade física entre os sítios tumorais.
- Angiogênese tumoral - Processo de neovascularização no qual as células tumorais estimulam a formação de novos vasos sanguíneos.
- Necrose - Estado de morte de um tecido ou parte dele, ou de um órgão ou um grupo de células que compõem um organismo vivo.
- Apoptose - Forma de morte celular programada, diferente da necrose onde as células morrem por alguma lesão.
- Citocinese - Fim da divisão celular, com a formação de duas células filhas idênticas a célula mãe.

Sendo o estudo do câncer um assunto complexo, e tendo disponíveis alguns fundamentos biológicos, para uma melhor compreensão de seu crescimento faz-se necessário entender o processo da divisão celular, que será descrito na próxima seção.

## 1.2 BIOLOGIA CELULAR

As células do corpo humano possuem a habilidade de crescer e dividir mesmo depois do organismo formado, e essa habilidade de se proliferar permite a manutenção do tecido adulto ao longo da vida do indivíduo. Ao mesmo tempo em que as células possuem esta versatilidade e autonomia que traz benefícios para o organismo, surgem riscos, dos quais pode-se destacar as alterações no crescimento celular, levando ao crescimento de grandes populações de células, que não seguem às regras de construção e manutenção de um tecido normal [50].

No crescimento descontrolado surgem as células renegadas, que formam o tumor. Esse crescimento é resultado desenvolvido normalmente pelas células, mas de maneira incorreta. Mesmo com o mecanismo de defesa das células normais que combatem os descontroles, as células cancerosas encontram uma forma de sobreviver e realizar sua única função que é multiplicar-se. Enquanto isso, as células normais continuam sua função de formar o tecido normal e tornar possível a sobrevivência do organismo [49, 50].

Em meados do século XIX e início do século XX, entre as mais importantes descobertas sobre os organismos vivos, destaca-se que todo tecido normal é composto por células e produtos celulares, e que todas as células surgem a partir da divisão de uma célula preexistente. Com o avanço das pesquisas em biologia celular, foi esclarecido que o câncer não é uma doença que se adquire no meio em que se vive, isto é, algo que vem de fora para dentro [50]. Verificou-se que o surgimento das células cancerosas era desenvolvido no próprio tecido normal e que estava relacionado com o descontrole de crescimento das células. Antes do século XIX os tumores eram considerados como corpos estranhos que se instalavam em organismos de indivíduos debilitados [12, 50].

Em relação ao descontrole na multiplicação das células, foi observado que um dos motivos estava relacionado aos genes defeituosos, que levam ao mau funcionamento celular

fazendo com que as células interajam com o corpo de maneira descontrolada e proliferativa, gerando as células cancerosas. Observou-se ainda dois fatores que contribuíram para a existência do câncer: a hereditariedade e o ambiente. Por isso, diferentes populações podem carregar a possibilidade de ter câncer em condições diferentes. De maneira alternativa, o meio onde as pessoas vivem pode contribuir fortemente para as taxas de incidência do câncer. O ambiente inclui tanto o ar quanto a água consumida pelo organismo, assim como estilo de vida, escolha ao tabagismo, tipos de dietas e outros [49, 50].

Para compreender parte dessa interação, faz-se necessário conhecer o comportamento do ciclo de reprodução celular, conforme ilustra a Figura 1.1.

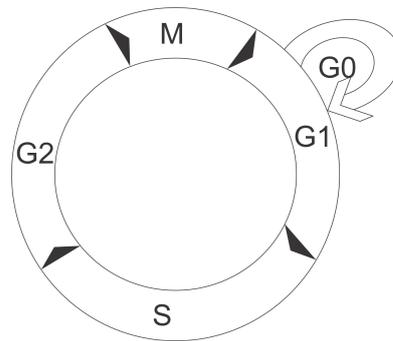


Figura 1.1: Ciclo celular.

Fonte: Adaptada de [50].

Do ciclo da reprodução celular, Figura 1.1, deve-se compreender que a divisão celular é regulada por uma série de estágios altamente organizados. No primeiro estágio do ciclo celular, G1, a célula cresce fisicamente, as proteínas são sintetizadas, novas organelas<sup>1</sup> são construídas e a célula se prepara para a replicação do DNA. Nesta fase, uma subfase G0 composta pelas células quiescentes<sup>2</sup>. Na fase S (síntese), o DNA é copiado e, na fase G2, preparações finais são feitas dentro do núcleo da célula para a divisão da célula. Na fase final M (mitose), as duas cópias do DNA são separadas e incorporadas em dois núcleos (mitose), e o citoplasma<sup>3</sup> e as organelas são divididas em duas células-filhas (citocinese) [35, 50].

Nas Figuras 1.2-1.4 pode-se observar a diferença entre a divisão de uma célula normal e uma célula cancerosa. Na Figura 1.2 a célula cancerosa é resultado de uma célula normal, em que no momento da divisão celular ocorreu alguma anomalia. Na Figura 1.3 é apresentada a divisão da célula normal, e na Figura 1.4, da célula cancerosa, a qual apresenta um rápido crescimento devido sua divisão descontrolada.

<sup>1</sup>Organelas ou Centríolos - Estruturas cilíndricas presente nas células eucarióticas com a função de auxiliar a separação do material genético na divisão celular.

<sup>2</sup>Células quiescentes - Células com baixa atividade de reprodução, que ficam aguardando que as condições externas sejam favoráveis à proliferação

<sup>3</sup>Citoplasma - Fluido gelatinoso, presente no interior das células onde se encontra o núcleo e as organelas que contém o material genético (DNA e RNA).

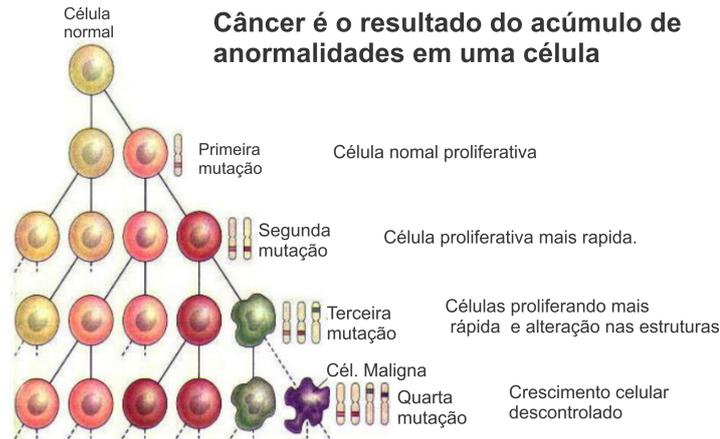


Figura 1.2: Divisão celular do câncer.

Fonte: Adaptada de [4].

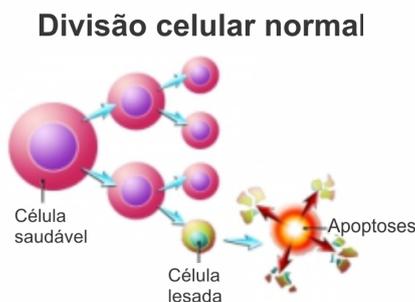


Figura 1.3: Célula normal

Fonte: Adaptada de [4].

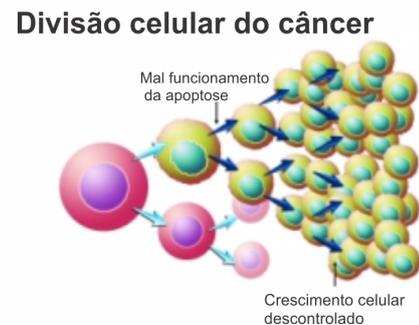


Figura 1.4: Célula tumoral

Fonte: Adaptada de [4].

Os ciclos celulares têm vários pontos de inspeção ao longo das fases, que permitem identificar danos causados no DNA e repará-los. Tais pontos de inspeção ainda tem a possibilidade de controlar e parar os ciclos celulares com problemas. As células que falham na reparação induzem a morte celular, ou o que chama-se de apoptose, isto é, processo em que retrai-se em torno da membrana, fazendo com que ocorra perda da matriz extracelular (estrutura complexa não celular, que rodeia e suporta as células do tecido conjuntivo) e das células vizinhas. As células que morrem por não terem sido restauradas formam os corpos apoptóticos, que são eliminados sem causar dano ao organismo. Já as células que não são removidas e nem recuperadas, sofrem mutações e são capazes de gerar o câncer [14, 50].

O processo das mutações genéticas das células que ocorre no processo de divisão, como ilustrado nas Figuras 1.2 e 1.4, é o que dá início ao câncer, chamado também de carcinogênese. Se uma célula sobrevive e a mutação escapa do mecanismo de reparação, a célula, com o passar do tempo, pode adquirir adicionais mutações para manter-se viva. Tais mutações permitem ignorar os processos normais de divisão e o controle interno da própria célula [50, 49].

Com o avanço das pesquisas, o tumor passou a ser visto como células que perderam suas habilidades para montar e criar tecidos, em outras palavras, o câncer passou a ser considerado como uma doença de mau funcionamento celular, perdendo o controle de quando e onde as células ao longo do corpo irão multiplicar-se [50].

Através do comportamento das células cancerosas foi possível identificar duas fases de crescimento do tumor: a fase benigna do crescimento do tumor avascular, no qual invade os tecidos adjacentes, e outra mais agressiva, que apresenta risco à vida e corresponde ao crescimento do tumor vascular que, por produzir angiogêneses e ter uma quantidade ilimitada de nutrientes, cujo crescimento é mais rápido, lesando o organismo [14, 49, 50]. Angiogênese é o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos pré existentes e, quando associada a tumores, é chamada angiogênese tumoral. Esses novos vasos sanguíneos são obtidos por meio de um mecanismo molecular no qual as células tumorais liberam fatores angiogênicos de tumor (*Tumoral Angiogenic Factors - TAFs*), e paralelamente reduzem os níveis de inibidores de angiogêneses, proporcionando a divisão das células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos. Além dos fatores pró-angiogênicos, os tumores são capazes de produzir proteínas específicas (*Tumor Inhibitor Factors, TIFs*), como a angiostatina e endostatina, que inibem o crescimento das células endoteliais [38, 50].

A maior parte dos tumores primários que aparecem em humanos são considerados benignos e, portanto, inofensivos ao seu hospedeiro. Porém, a maior causa de morte está relacionada ao tumor maligno, isto é, são as metástases espalhadas por esses tumores que são responsáveis por 90% dos óbitos causados pelo câncer [50].

Com o propósito de reduzir o número de mortes, os pesquisadores do final do século XIX e início do século XX, consideravam que a compreensão da origem das anomalias das células que geram o câncer, estava em desvendar os segredos do próprio câncer, conhecer o porquê de seu crescimento descontrolável e suas limitações, para assim criar métodos de tratamento e até mesmo cura do próprio câncer [50].

Com o crescimento descontrolado das células tumorais, além dos danos causados ao organismo humano, existe a questão de sobrevivência do câncer neste organismo, pois quanto maior a quantidade de células tumorais, mais nutrientes são necessários, e como os nutrientes no caso dos tumores avasculares são fornecidos por vasos sanguíneos distantes, a quantidade de oxigênio, sua única fonte de nutriente, começa a se tornar escassa. Com a escassez de oxigênio, ocorre uma diminuição ou até mesmo a parada no crescimento das células tumorais, e as células que estão mais distantes das fontes de alimentos sofrem mutações para sobreviver na condição de pouco nutriente. Essas mutações dão origem as células hipóxicas (células que vivem com baixa concentração de oxigênio), e as células tumorais que não sobrevivem devido a falta de oxigênio formam a região chamada de necrótica [50].

A hipóxia é definida pela redução de oxigênio ( $O_2$ ) nos tecidos. Essa falta de oxigênio é a causa de algumas doenças, como infarto do miocárdio (também chamado de ataque cardíaco), acidente avascular cerebral ou insuficiência respiratória. Esta mesma redução

de oxigênio pode ser encontrada no tumor quando existe um rápido crescimento e o oxigênio se torna escasso, o que pode ser notado nos tumores sólidos [3, 50].

A hipóxia pode ser causada por diversos fatores, entre eles a reduzida pressão parcial de  $O_2$  no sangue arterial, a reduzida capacidade no transporte de oxigênio como resultado de anemia, formação de tumores sólidos, envenenamento por monóxido de carbono, a redução local ou generalizada de sangue dos tecidos e a deterioração da geometria de difusão. Tais fatores estão relacionados com o tipo de hipóxia [3, 50, 49].

Entre os tipos de hipóxias causadas pelo crescimento descontrolado dos tumores tem-se a hipóxia aguda que está relacionada com a perfusão, isto é, um baixo fluxo sanguíneo no tecido. Esta perfusão pode desenvolver-se como resultado de uma contração dos vasos sanguíneos tumorais aberrantes (anormais) ou por compressão dos mesmos, causada pelo aumento da pressão do fluido intersticial (líquido incolor que preenche os espaços vazios entre as células ou tecidos). Assim, a perfusão característica da hipóxia aguda é originada pela desorganização das redes vasculares, paradas intermitentes, alterações nos vasos causados por alterações morfológicas, como dilatação, contornos difusos dos tumores e ausência de uma regularização do fluxo [3, 51].

Um outro tipo é a hipóxia crônica, causada por um aumento nas distâncias de difusão, resultantes da expansão tumoral. A hipóxia crônica desenvolve-se à medida que o tumor aumenta em volume, de tal modo que os vasos sanguíneos deixam de fornecer uma quantidade adequada de oxigênio a toda massa tumoral. Já a hipóxia anêmica é causada pela reduzida capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, subsequente à anemia associada ao tumor [3].

Em particular, a baixa concentração de oxigênio nos tecidos tumorais contribui para a progressão do tumor, o que faz das células tumorais hipóxicas ser de extrema importância para a compreensão da progressão tumoral. Na célula tumoral, a diminuição da concentração de oxigênio pode parar o ciclo celular, provocar apoptose, aumentar o metabolismo anaeróbico (fornecimento de nutrientes na falta de oxigênio), alterar os contatos intercelulares, alterar a remodelação dos tecidos, alterações na eventual adaptação na falta de oxigênio, angiogênese tumoral. Assim, a hipóxia pode induzir alterações nas proteínas que permitem que as células tumorais adaptem-se facilmente e sejam capazes de superar a privação de oxigênio e de nutrientes, sobrevivendo e se adaptando ao ambiente local [3, 50, 51].

Como a hipóxia é uma característica relacionada ao crescimento do tumor invasivo avascular, por crescerem rapidamente em expansão, e também por não ter a presença de vasos sanguíneos, e sendo nutrientes difundidos nas células cancerosas através de vasos sanguíneos distantes, faz com que o tumor crie condições de sobrevivência num ambiente de pouco oxigênio, o que torna um fator de importância as pesquisas imune aos tratamentos. Neste contexto, a modelagem matemática pode auxiliar na compreensão de muitos destes processos [3, 39].

### 1.3 MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA POPULACIONAL

Nesta seção, pretende-se analisar alguns modelos de crescimento populacional e verificar qual descreve melhor o crescimento do tumor avascular invasivo.

Muitos pesquisadores que atuam na dinâmica de crescimento populacional, seja ela animal ou vegetal, procuram compreender a natureza por meio das investigações científicas e a utilização da matemática na descrição, modelagem e previsão do mundo em todos os seus aspectos. A compreensão do crescimento, ou declínio das populações na natureza, e a luta das espécies para predominar uma sobre as outras tem sido um assunto de interesse há muito tempo. No século XVIII o modelo de crescimento populacional de Malthus (1798) foi destaque entre os pesquisadores que relacionavam modelos matemáticos aos fenômenos populacionais.

O modelo de Malthus é dado por uma equação diferencial ordinária (EDO), descrito por

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= rN, \\ N(0) &= N_0, \end{aligned} \quad (1.1)$$

em que  $N$  representa a população,  $r$  a taxa intrínseca de crescimento e  $N_0$  a condição inicial da população. A solução analítica de (1.1) é dada por

$$N(t) = N_0 e^{rt}. \quad (1.2)$$

Verifica-se no modelo de Malthus que a taxa de crescimento é proporcional à quantidade da população em função do tempo  $N(t)$ . Na Figura 1.5 observa-se o comportamento da curva ao variar o valor de  $r$ , isto é, ao considerar  $r > 0$  tem-se o crescimento da população, e quando  $r < 0$  um decrescimento da população.

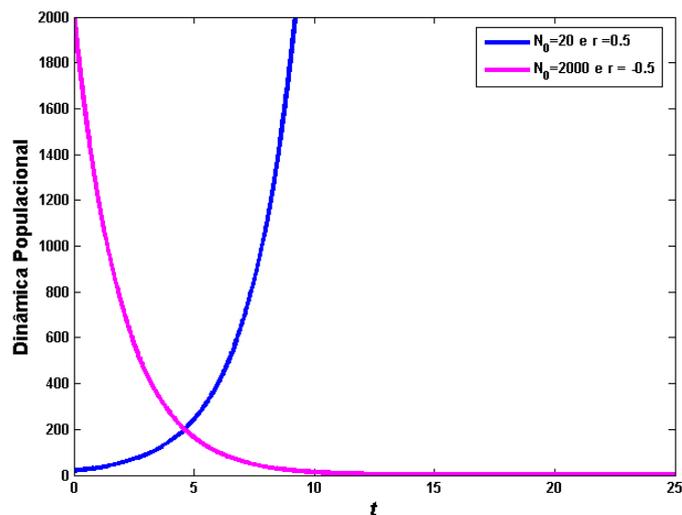


Figura 1.5: Modelo de Malthus considerando  $r = 0.5$  e  $r = -0.5$  com condições iniciais  $N_0 = 20$  e  $N_0 = 2000$ , respectivamente.

Sendo o crescimento populacional no modelo de Malthus proporcional a uma população a cada instante, o crescimento do tumor pode ser observado apenas nos estágios iniciais, quando a concentração de oxigênio é abundante. Considerando o tumor como um volume, observa-se o modelo de Malthus aplicado em seu crescimento, uma vez que o aumento de seu volume é proporcional ao aumento de células que se dividem em cada instante. Se existe uma abundância de oxigênio, então muitas células tumorais multiplicam-se e fazem com que o volume do tumor tenha um crescimento rápido, e se ocorre a escassez de oxigênio, poucas células multiplicam-se e o aumento do volume do tumor é lento [28, 38].

Com o passar do tempo, na busca por um modelo que descrevesse melhor o crescimento populacional, considerando outros fatores, como as restrições para o crescimento, reprodução, migração e mortalidade, os pesquisadores passaram melhorar os modelos que descrevem a dinâmica populacional. Assim, um outro modelo que ficou conhecido e que traz algumas considerações do meio é o de Verhulst (1838) que supõe que toda população é predisposta a sofrer inibições naturais em seu crescimento, devendo tender a um valor limite constante quando o tempo cresce. [28].

O modelo de Verhulst é, essencialmente, o modelo de Malthus modificado e é descrito por

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= rN \left(1 - \frac{N}{K}\right), \\ N(0) &= N_0, \end{aligned} \quad (1.3)$$

em que  $r > 0$  é a taxa intrínseca de crescimento da população,  $N$  representa a população,  $N_0$  é a condição inicial da população e  $K > 0$  é o nível de saturação da população, ou a capacidade suporte do ambiente para as espécies, determinado pelos recursos disponíveis.

De acordo com o modelo de Verhulst, observa-se que:

- Se  $N = K$ , tem-se  $\frac{dN}{dt} = 0$ , o que descreve uma condição estável da população;
- Se  $N < K$ , tem-se que  $\frac{dN}{dt} > 0$ , o que descreve um aumento na população;
- Se  $N > K$ , tem-se que  $\frac{dN}{dt} < 0$ , o que descreve um decréscimo na população.

Ainda, a solução analítica de (1.3), é dada por

$$N(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{N_0} - 1\right) e^{-rt}}. \quad (1.4)$$

Observa-se que o modelo de Verhulst supõe que uma população, vivendo num determinado meio, deverá crescer até um limite máximo sustentável, isto é, tende a se estabilizar. Desta forma, o modelo dado em (1.3) incorpora a queda de crescimento da população que deve estar sujeita a um fator inibidor de proporcionalidade  $K$ .

Assim, de (1.4) e considerando os parâmetros  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$  e as condições iniciais  $N_0 = 20$ ,  $N_0 = 200$  e  $N_0 = 2000$ , obtém-se a Figura 1.6. Observa-se que quando  $N_0 = 2000$ , tem-se  $N > K$ . Neste caso ocorre um declínio da população.

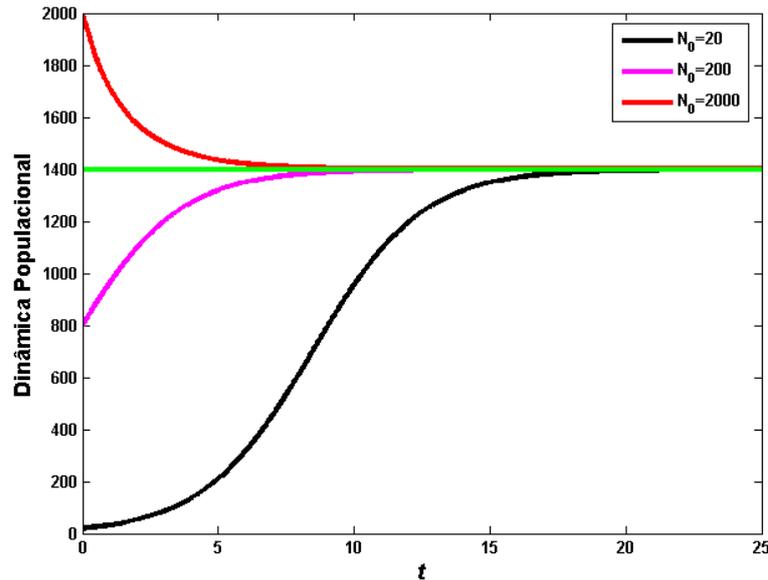


Figura 1.6: Modelo de Verhulst considerando  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$  e diferentes condições iniciais.

Fonte: Autor

Considerando que as células tumorais competem entre si por recursos vitais e oxigênio, verifica-se que o modelo de Verhulst é um modelo de dinâmica populacional que contempla tal interação. Neste caso, o modelo é válido apenas para tumores avasculares, nos quais a angiogênese não tenha ocorrido, e que possuem no máximo, em torno de 1 a 2mm de diâmetro [38].

Embora o modelo de Verhulst (1.3) contemple as inibições de crescimento populacional, uma das suas limitações está no fato de que o ponto de crescimento máximo (ponto de inflexão) da curva está sempre localizado em  $N = \frac{K}{2}$ , o que nem sempre acontece com a maioria das variáveis relacionadas a fenômenos com esta tendência assintótica [9, 38]. Há outros modelos assintóticos, mas com pontos de inflexão em outro valor.. Em 1971, Montroll propôs um modelo para generalizar o modelo de Verhulst, que incluiu um parâmetro que indica a posição do ponto de inflexão da curva de crescimento. Esse modelo também é conhecido como logístico generalizado, e é dado por

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= rN \left(1 - \frac{N}{K}\right)^\theta, \\ N(0) &= N_0, \end{aligned} \quad (1.5)$$

em que  $\theta$  define a rapidez na qual a saturação é atingida,  $N$  representa a população,  $N_0$  é a condição inicial da população,  $K > 0$  é o nível de saturação da população. Se  $\theta = 1$ , tem-se o modelo de Verhulst. A solução analítica do modelo dado em (1.5) é

$$N(t) = \frac{K}{\left(1 + \left(\left(\frac{K}{N_0}\right)^\theta - 1\right) e^{-rt}\right)^{\frac{1}{\theta}}}. \quad (1.6)$$

De (1.6) e considerando os parâmetros  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$  e as condições iniciais  $N_0 = 20$ ,  $N_0 = 200$ ,  $N_0 = 2000$  e  $\theta = 0.5$ , obtém-se a Figura 1.7. Observa-se que na Figura 1.7, semelhante ao modelo de Verhulst ilustrado na Figura 1.6, tem-se um declínio populacional quando considerado  $N_0 = 2000$ , resultando  $N > K$ .

Sendo o principal objetivo do modelo Montroll propor diferentes formas de crescimento, observa-se, na Figura 1.7, que a população atinge o nível de saturação em torno de  $t = 15$  para  $N_0 = 20$ , diferenciando para outros valores de  $N_0$ . A diferença entre o modelo Montroll e o de Verhulst está no fato de que se pode alterar o indicador do ponto de inflexão, isto é, o valor de  $\theta$ , tornando conveniente a outros tipos de populações. No caso do crescimento do câncer, o modelo de Montroll se faz presente ao comparar o crescimento do câncer com o aumento de células normais, uma vez que ambas as células competem por nutrientes.

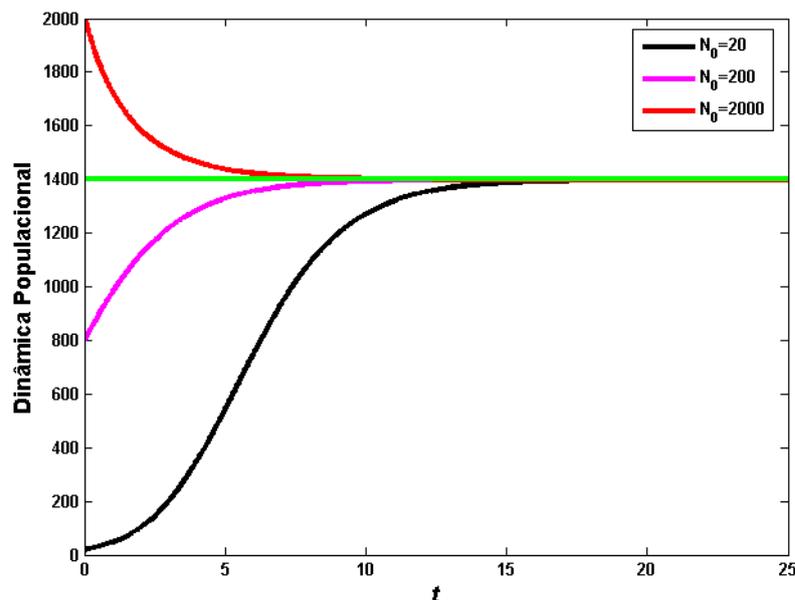


Figura 1.7: Modelo de Montroll considerando  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$ ,  $\theta = 0.5$  e diferentes condições iniciais.

Na busca de um modelo que descreva o crescimento tumoral, em que os valores obtidos aproximem-se dos dados experimentais, é de extrema importância adaptações nos modelos de Malthus, Verhulst e Montroll. Outro modelo matemático bastante usado na área biológica e que pode descrever o crescimento de células, plantas, bactérias, tumores, entre outras, é o modelo de Gompertz (1825). Gompertz, em seu modelo, propõe que a taxa de crescimento no início seja alta, mudando rapidamente para um crescimento mais lento, isto é, se considerar o crescimento de uma população  $N(t)$ , então seu decrescimento não terá um comportamento exponencial. O modelo de Gompertz é dado por

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= rN \ln\left(\frac{K}{N}\right), \\ N(0) &= N_0, \end{aligned} \quad (1.7)$$

em que  $r$  é a taxa intrínseca de crescimento,  $N$  representa a população,  $N_0$  é a condição inicial da população e  $K$  é o nível de saturação da população. A solução analítica do modelo (1.7) é dada por

$$N(t) = Ke^{\ln(N_0/K)e^{-rt}}. \quad (1.8)$$

Considerando os parâmetros  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$  e as condições iniciais  $N_0 = 20$ ;  $N_0 = 200$  e  $N_0 = 2000$  em (1.8), tem-se a Figura 1.8, no caso de  $N_0 = 2000$ ,  $N > K$ , resulta em um decrescimento populacional.

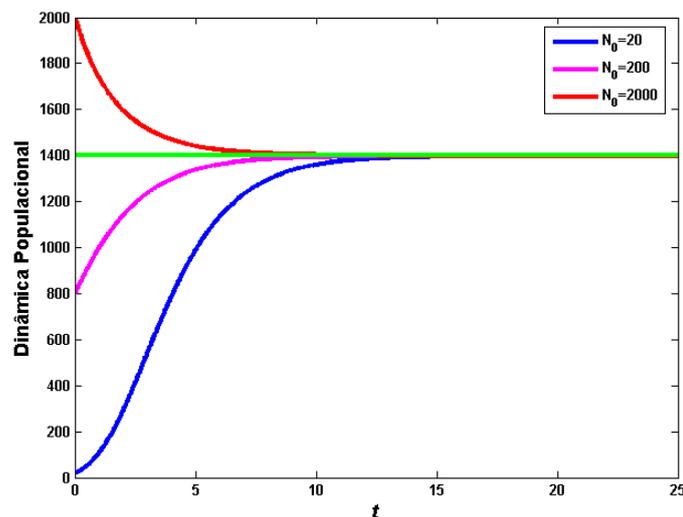


Figura 1.8: Modelo de Gompertz considerando  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$  e diferentes condições iniciais.

Fonte: Autor

O modelo de Gompertz é utilizado no crescimento de tumores sólidos, ao descrever o crescimento da massa tumoral devido o aumento das células tumorais quiescentes (células em repouso aguardando condições do meio para se proliferar), resultado da baixa concentração de oxigênio que inibe divisão das células [9].

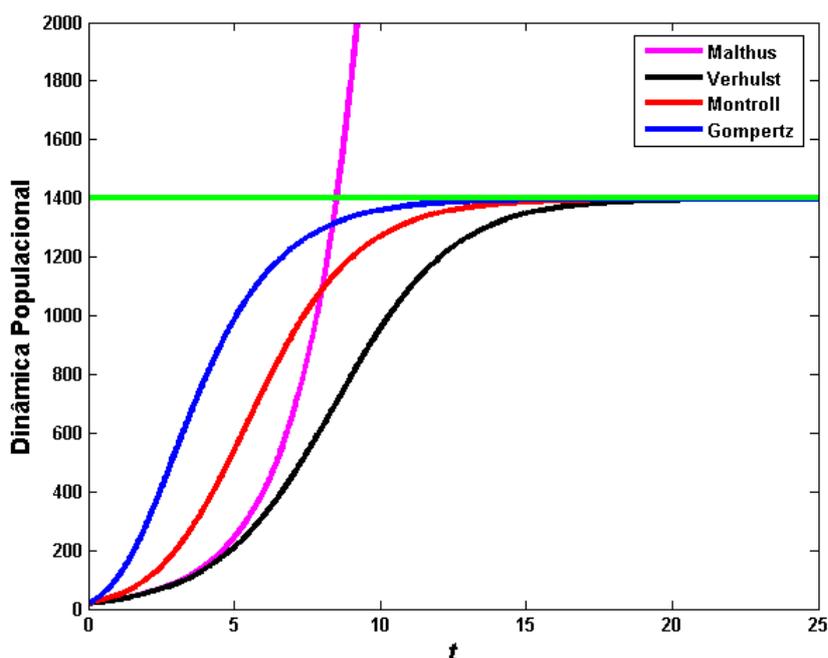


Figura 1.9: Comparação do modelo de Malthus, Verhulst, Montroll e Gompertz, considerando  $r = 0.5$ ,  $K = 1400$ ,  $C = 1400$ ,  $\theta = 0.5$  e  $N_0 = 20$ .

Fonte:Autor

Em relação aos modelos de crescimento dado pelas equações (1.2), (1.4),(1.6) e (1.8), observa-se que o Modelo de Malthus possui um crescimento mais rápido que os outros modelos, conforme ilustra a Figura 1.9. Isso se deve ao fato de não conter um coeficiente de saturação que controla o crescimento populacional, característica essa presente no modelo de Verhulst, Montroll e Gompertz. O modelo de Malthus pode ser aplicado na fase inicial do crescimento do tumor, onde o crescimento é rápido devido a quantidade de nutrientes disponível. Para Swanson et al. (2003), o modelo Malthus é utilizado para descrever o crescimento do tumor sólido. Kusama (1972) correlaciona o tempo de sobrevivência do câncer após a ressecção radical do câncer de mama com a taxa de crescimento exponencial. Uma outra característica do modelo de Malthus é o fato de não ser realístico num longo período de tempo [38, 45].

A introdução de um modelo que desacelera o crescimento, permite analisar o crescimento do tumor com mais propriedades e características, pois além da existência de competição celular e falta de nutrientes, é razoável pensar que um fator limitante pode estar associado à duplicação das células, ou seja, uma célula filha pode não ter a mesma propriedade de replicação da célula mãe [38, 45].

Visto que o câncer pode espalhar e invadir outras regiões (órgãos) do corpo humano e que algumas células do câncer morrem, os modelos matemáticos passaram a ser mais complexos que os modelos de crescimento simples, como o modelo de Malthus, Verhulst, Montroll e Gompertz. Neste caso, os modelos de crescimento de tumores sólidos tentam descrever

o crescimento da massa/volume de células em relação a algum metabolismo importante como oxigênio e taxa de natalidade/mortalidade, modelos com angiogênese que focam nas células endoteliais e há também a modelagem matemática de invasão e metástase, que incluem invasão de tecidos hospedeiros e crescimento de tumores decorrentes de metástase [38].

Os modelos de crescimento populacional, descritos por equações diferenciais ordinárias (EDOs), possuem uma única variável independente, a temporal  $t$ . Devido ao seu caráter contínuo, tem grande importância no estudo do crescimento do tumor, pois é possível identificar a essência das interações de cada célula da maneira mais completa. Por exemplo, o estudo de crescimento do câncer com tratamento, como descrito por Sachs (2001) e Rodrigues (2011), e outros fatores que influenciam no crescimento, como o fator de angiogêneses descritos por Yang (2012) e André (2012).

Mesmo com bons resultados obtidos com os modelos descritos por EDOs, sobre o câncer, faz-se necessário a inclusão de mais informações. Assim, para tornar mais realistas, estudos de modelos descritos por equações diferenciais parciais (EDPs) vem ganhando sua importância nos estudos do câncer [12, 18].

Os modelos de crescimento descritos por EDPs, normalmente, definem a geometria do câncer no formato de uma esfera, ou como na literatura, um esferoide, onde é possível definir o tumor em um tecido com três divisões, contendo as células proliferativas, as quiescentes e as células mortas. Tais condições contribuem para um estudo mais detalhado do crescimento do tumor, assim como Mantazaris (2004) que descreve o crescimento do tumor em relação aos nutrientes, porém considera o modelo multi-escala híbrido, Alarcón (2009) e Byrne (2009) analisam o crescimento do tumor considerando como nutrientes a glicose e o oxigênio, e o fator de angiogêneses. Outros autores consideram apenas o oxigênio disponível em redes capilares como nutriente, como Balding (1985), Kobolov (2009) e Sabir (2017).

Dentro deste contexto, este trabalho aborda um modelo dado por duas equações diferenciais parciais, que descreve o aumento do tumor relacionado com a concentração de oxigênio no tecido normal. Com essas duas equações, aplicam-se dois métodos numéricos para gerar os resultados. Entre os métodos numéricos, foram utilizados o método explícito e o de dois estágios. Analisa-se a consistência e a estabilidade dos métodos uma vez que o modelo não apresenta solução analítica.

Assim, este trabalho encontra-se organizado no seguinte formato: No Capítulo 2 é apresentado uma revisão da literatura que relaciona a pesquisa sobre o crescimento do câncer, utilizando modelos descritos por EDOs e EDPs, que se diferenciam pelo fato dos modelos descritos por EDPs analisarem os fatores espaciais do tumor, da concentração de nutrientes, do tratamento e outros, conforme os trabalhos de Gatenby (1988), Nordmark (2001), Kobolov (2009) e outros. No Capítulo 3, descreve-se a modelagem do modelo de crescimento, considerando duas equações de difusão, uma relacionada a densidade do câncer com taxas de duplicação e de mortalidade das células cancerígenas, e a outra descreve a concentração de nutrientes com as taxas de consumo das células cancerosas e do decaimento do oxigênio. No

Capítulo 4, são adimensionalizadas as equações do modelo de crescimento e, após, é definido o método de diferenças finitas que será utilizado na discretização dos métodos explícito e dois estágios. No Capítulo 5, analisa-se a convergência dos métodos, isto é, analisa-se a consistência e a estabilidade. Para a consistência de ambos os métodos é utilizado a expansão em série de Taylor e, para análise da estabilidade, utiliza-se o critério de Von Neumann. No Capítulo 6 analisa-se os resultados numéricos e o crescimento do tumor. Nos resultados numéricos, faz-se à comparação entre o método explícito e o método de dois estágios em relação a região de estabilidade, no qual é apresentado alguns gráficos e tabelas de valores ilustrando o comportamento da densidade do câncer e da concentração de oxigênio. No crescimento do tumor é feita uma análise e relacionado com outros trabalhos presentes na literatura, como, por exemplo, o de Sherratt & Chaplin (2001), Kobolov (2009), Sabir (2009) e outros que analisam o crescimento do tumor avascular.

### **Objetivos**

Neste trabalho tem-se seguintes objetivos:

- Analisar o comportamento da densidade do câncer relacionado ao tumor avascular invasivo, descrita por duas equações diferenciais parciais;
- Comparar os métodos numéricos explícito e de dois estágio, discretizados pelo método de diferenças finitas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A modelagem matemática na pesquisa dos tumores avasculares tem um avanço a partir de 1955 com o trabalho de Thomlinson & Gray que, ao estudar os efeitos da radioterapia no pulmão de seres humanos, considera o tumor como um esferoide e relaciona as interfases do tumor conforme os tipos de células. Antes desta época, o estudo do tumor estava relacionado em duas categorias, uma que considerava o tumor como um esferoide, e outra que ganhou destaque com o trabalho de Greenspan (1972), onde considera o tumor de acordo com o tipo de célula sem se preocupar com as interfases [22, 41].

O trabalho de Tholinson & Gray (1955) impulsionou outras pesquisas que considera o tumor como um esferoide, como nos trabalhos de Muller-Klieser (1984), Groebe & Muller-Klieser (1996), Ward&King (1997) Swanson et al. (2003), Kobolov (2009) e outros, que consideram a divisão das células no tumor da seguinte forma, as células proliferativas ficam na região mais externa, as células mortas, que formam a região necrótica localizada na região central, e entre essas duas regiões as células quiescentes e hipóxicas. Também como primícias em seus estudos, consideram os tumores como uma colônia de células cancerosas (vivas e mortas), que se desenvolveu a partir de uma célula que sofreu modificações e passou a ter um crescimento desordenado.

No estudo do crescimento do tumor, ao considerar o crescimento desordenado das células cancerígenas, depara-se com dois tipos de tumores: o vascular e o avascular. A diferença está no fato dos tumores vasculares induzirem angiogêneses (novos vasos sanguíneos) para suprir a falta de oxigênio e continuar a crescer, enquanto que os tumores avasculares não induzem angiogêneses. Neste caso, os tumores vasculares possuem a vantagem nas células proliferativas, conforme os resultados encontrados nos trabalhos Freyer (1994), Grander (1998), Rodrigues (2011) e outros. Ainda em relação aos tipos de tumores tem-se a condição dos tumores serem sólidos ou invasivos, que diferenciam em relação a sua organização espacial. Os trabalhos de Ward & King (1997) e Byrne (1999) apresentam um estudo de tumores sólidos, onde o crescimento da massa é compacta e as fronteiras são definidas entre o tecido normal e as células cancerosas. Já os tumores invasivos, geralmente, abrangem áreas mais extensas, mas com uma menor fração de células cancerígenas ao comparar com os tumores sólidos, como apresentados nos trabalhos de Sherratt (2001), Swanson (2003) e Kobolov (2009).

Conhecendo as classificações dos tipos de tumores, para um estudo mais detalhado, utiliza-se também, além de dados experimentais, modelos matemáticos que descrevem o crescimento do tumor. Entres os modelos de crescimento populacional conhecidos, os mais utilizados são descritos por equações diferenciais ordinárias (EDOs) e equações diferenciais parciais (EDPs). Hindeya& Murthy (2016) em seu trabalho faz uma comparação com os modelos de EDOs, isto é, considera o modelo de Montroll, Gompertz e o monomolecular para verificar qual melhor descreve o crescimento do tumor conforme os dados experimentais. Observou que

os três modelos têm as mesmas características no início do crescimento por ser rápida, devido a alta concentração de nutrientes, e quando atinge o coeficiente de saturação diferenciam-se nas taxas das células quiescentes e necróticas. O trabalho de Laird (1964) apresenta o crescimento do tumor utilizando o modelo de Gompertz, com algumas alterações, onde tem-se que

$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{\alpha} \ln \left[ \frac{A}{\alpha \left( \frac{A}{\alpha} - \ln \frac{W}{W_0} \right)} \right], \quad (2.1)$$

considerando  $W$  o crescimento do tumor,  $t$  a variável temporal,  $W_0$  a condição inicial,  $\alpha$  a taxa intrínseca de crescimento e  $A$  a constante de saturação, ambas positivas. Observou-se que o modelo de Gompertz fornece uma boa descrição matemática para a proliferação celular, onde a taxa de crescimento do câncer não é constante, mesmo num curto período de tempo, mas diminui constantemente. Observou-se também que os tempos necessários para dobrar a massa tumoral aumentam de acordo com uma função exponencial. Domingues (2012) fez uma análise no crescimento do tumor, utilizando o modelo Gompertz acrescentando um termo de tratamento. O modelo é descrito por

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{K}{N} - \omega c(t)N, \quad (2.2)$$

em que  $N$  representa a população de células cancerígenas,  $r$  a constante de crescimento,  $K$  o coeficiente de saturação,  $\omega$  a taxa de inibição das células tumorais e  $c(t) = c_0 S t e^{-rt}$ , com  $c_0$  a concentração inicial do medicamento e  $S$  a função dada por

$$S = \begin{cases} 1, & \text{considerando tratamento,} \\ 0, & \text{desconsiderando tratamento.} \end{cases} \quad (2.3)$$

Considerando outras informações sobre a biologia do câncer, outros pesquisadores utilizam-se de modelos descritos por EDOs modificadas para analisar o crescimento do câncer, como no trabalho de Rodrigues (2011) que, em seu modelo de crescimento, considera a dinâmica da angiogênese e o tratamento com quimioterapia, isto é, uma pesquisa sobre o crescimento do tumor vascular com tratamento descrito por (EDOs). O modelo é dado pelas seguintes equações:

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k + L_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k + L_1} \right) - \underbrace{\frac{\mu N_1 Q}{a + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (2.4)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left( 1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \underbrace{\frac{\nu N_2 Q}{b + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (2.5)$$

$$\frac{dL_1}{dt} = \tau L_1 + \Gamma N_1 - \chi N_1 L_1 - \underbrace{\frac{\eta L_1 Q}{c + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (2.6)$$

$$\frac{dQ}{dt} = q(t) - \xi Q. \quad (2.7)$$

Na equação (2.4), tem-se que  $N_1$  representa as células cancerígenas,  $r_1$  a taxa de crescimento do câncer,  $\alpha_1$  é o coeficiente de competição entre as células do câncer e as células normais,  $k$  é a capacidade suporte do câncer na fase pré-vascular,  $L_1$  é o suporte da angiogênese,  $\mu$  a taxa de tratamento das células tumorais,  $a$  a taxa de resposta ao medicamento e  $Q$  é a quantidade do agente quimioterápico. Na equação (2.5), tem-se que  $N_2$  representa as células normais,  $r_2$  a taxa de crescimento da célula normal,  $\alpha_2$  é o coeficiente de competição entre as células normais e as cancerígenas,  $k_2$  a capacidade suporte das células normais,  $\nu$  a taxa de mortalidade das células normais devido o tratamento,  $b$  a taxa de resposta ao medicamento e  $Q$  é a quantidade do agente quimioterápico. Na equação (2.6), tem-se  $\tau$  a taxa de proliferação das células endoteliais,  $\Gamma$  o crescimento de  $L_1$  devido a liberação dos fatores de crescimento do tumor (TAF),  $\chi$  é a inibição da vascularização provocada pelo tumor (TIF),  $\eta$  modela de intensidade do efeito da quimioterapia metronômica,  $c$  a taxa de resposta ao medicamento,  $Q$  quantidade de agente quimioterápico. Na equação (2.7), tem-se  $Q$  a quantidade do agente quimioterápico,  $q$  é o fluxo de inversão do agente quimioterápico e  $\xi$  o decaimento do agente químico [38].

Por ser um modelo mais completo devido a quantidade de informações, Rodrigues faz algumas alterações retirando os fatores de tratamento das equações (2.4), (2.5), (2.6) e (2.7), obtendo um modelo de crescimento do tumor vascular devido a presença de angiogênese representada pela equação (2.6) [38]. Assim, esse novo modelo é dado por

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left( 1 - \frac{N_1}{k + L_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k + L_1} \right), \quad (2.8)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left( 1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right), \quad (2.9)$$

$$\frac{dL_1}{dt} = \tau L_1 + \Gamma N_1 - w N_1 L_1. \quad (2.10)$$

Resende (2012) considera um modelo de crescimento de tumor avascular em competição com as células normais, reescrevendo o modelo de Rodrigues por meio de uma EDP, no qual considera a variável espacial representada por  $x$  e os coeficientes de difusão representados por  $D_1$  e  $D_2$ . Os coeficientes  $D_1$  e  $D_2$  determinam mobilidade do tumor e das células normais, respectivamente [35, 38]. O modelo é dado por

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = \underbrace{D_1 \frac{\partial^2 N_1}{\partial x^2}}_{Difusão} + r_1 N_1 (1 - N_1 - \alpha_1 N_2), \quad (2.11)$$

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = \underbrace{D_2 \frac{\partial^2 N_2}{\partial x^2}}_{Difusão} + r_2 N_2 (1 - N_2 - \alpha_2 N_1), \quad (2.12)$$

Os modelos de EDOs não incluem um fator determinante no desenvolvimento dos tumores que é dado pela distribuição espacial das células. Na verdade, a quantidade de nutrientes, fatores de crescimento, drogas, etc., que chega até a célula depende da sua posição. Por isso, alguns pesquisadores utilizam modelos formulados com EDPs. Nesses modelos, normalmente define-se uma geometria, geralmente esférica, para os tumores. Então, a evolução e distribuição das diversas subpopulações de células cancerosas dentro deste tumor é estudada [31]. No trabalho de Hang Xie et al. (2018) descreve-se a vantagem de utilizar EDPs para analisar o efeito do tratamento nas células cancerosas, pois, além de fornecer a concentração do medicamento, também fornece a evolução temporal-espacial detalhada do mesmo em um tecido ou órgão. Nos trabalhos de Nicácio (2009) e Paiva (2007) observa-se os modelos descritos por EDPs para analisar o crescimento do tumor, considerando dois tipos de nutrientes, isto é, um essencial para a reprodução e outro para suporte de vida celular .

Outros pesquisadores como Byrne (1999), Swanson (2003), Kobolov (2009), utilizam EDPs para analisar o crescimento de tumores considerando apenas um nutriente, o oxigênio, em relação as condições espacial e temporal, diferenciado-se no caso dos tumores serem sólidos ou invasivos. Souza (2013) considera um sistema de EDPs para descrever o crescimento tumoral com tratamento, de uma forma mais complexa expressa os tipos de células do tumor, o fator de angiogênese e tratamento. Um dos diferenciais está no fato de considerar um fator decaimento de oxigênio que gera hipóxia, e que, de acordo com seus resultados, contribui para o um bom tratamento . Entre as equações de seu modelo, a equação da concentração de nutrientes é dada por

$$\frac{dw}{dt} = D_w \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \alpha_w m (w_{max} - w) - B_w (n + h + m) w - \underbrace{\gamma_w w}_{\text{decaimento}} , \quad (2.13)$$

em que  $w$  representa a concentração de oxigênio,  $D_w$  o coeficiente de difusão,  $\alpha$  a taxa de fornecimento de oxigênio,  $B$  a taxa de consumo de oxigênio e  $\gamma_w$  a taxa de decaimento de oxigênio que representa o consumo geral de todas as células no tecido.

Considerando os trabalhos de Kobolov (2009) e Sabir (2017), que consideram o crescimento do tumor avascular no formato de um esferoide, o oxigênio como única fonte de nutriente disponível por vasos sanguíneos distantes e que os tumores no tecido não são impedidos de se locomoverem e se multiplicarem, neste trabalho será analisado um modelo matemático descrito por uma EDP, com as variáveis espacial e temporal, considerando o coeficiente de difusão para a densidade do câncer diferente do coeficiente da concentração de nutrientes. Assim, o modelo que será estudado está relacionado com o crescimento do tumor invasivo avascular, conforme descrito no próximo capítulo.

### 3 MODELO MATEMÁTICO

Em relação aos modelos de crescimento tumoral, no capítulo anterior verificou-se um histórico na busca de um modelo que descreva de maneira mais realista o crescimento do tumor. Visto que as EDOs fornecem bons resultados, mas ainda falta uma análise nas condições espaciais das células, entre os modelos é escolhido um modelo descrito por EDPs, uma vez que possibilita as análises espaciais. Dentre os modelos de crescimento do tumor descrito por EDPs, será realizado um estudo no modelo sugerido por Kobolov (2009), que descreve o crescimento do tumor invasivo avascular dado por

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}} \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}} \quad (3.3)$$

em que  $P(n) = \frac{P_m}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n - n_{crit}}{\mathcal{E}} \right) \right]$ .

Na equação (3.1), tem-se  $x$  como a variável espacial,  $t$  como a variável temporal, a densidade do câncer determinada pelas células vivas representada por  $a(x, t)$  e as células mortas representada por  $m(x, t)$ . O crescimento da densidade do câncer está relacionado com o coeficiente de difusão dado por  $D_a$  e da taxa de multiplicação das células cancerosas dado por  $\beta$ . Também, há uma taxa de mortalidade dada por  $P(n)$  que esta relacionada com a concentração de nutrientes  $n(x, t)$ , sendo composta por uma constante de mortalidade dada por  $P_m$ , de uma concentração limite de oxigênio dado por  $n_{crit}$ , e uma constante  $\mathcal{E}$  que define o desvio característico da concentração de nutrientes. Nos três casos as constantes são consideradas positivas. A equação (3.2) descreve a densidade das células mortas relacionada com  $P(n)$ . A equação (3.3) descreve a concentração de nutriente no tecido através de um coeficiente de difusão dado por  $D_n$  e uma taxa de consumo de nutriente das células cancerígenas dada por  $q$  [26].

Com o modelo de crescimento proposto, para uma melhor compreensão do crescimento do tumor, faz-se necessário conhecer sua geometria. De acordo com a Figura 3.1 observa-se o tumor localizado em um tecido normal, o qual está dividido em regiões de acordo com os tipos de células cancerosas, isto é, uma região de células vivas, outra região de células hipóxicas e uma terceira região de células necróticas, e em torno do tumor observa-se a concentração de nutrientes disponível.

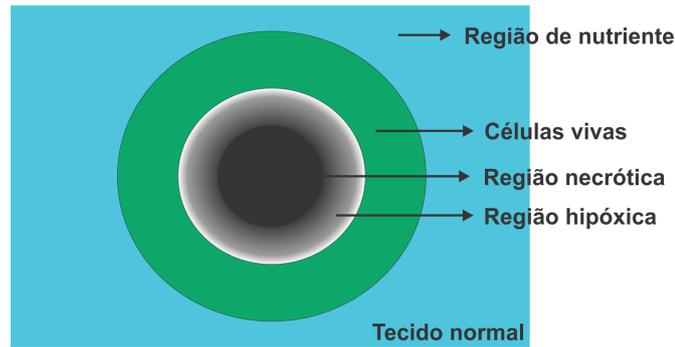


Figura 3.1: Regiões do tumor.

Fonte: Adaptada de [7, 39].

Como pretende-se analisar o crescimento do tumor, serão consideradas as células vivas dada por  $a(x, t)$ , que têm capacidade de se locomover e se multiplicar. Como as células mortas, dadas por  $m(x, t)$ , não influenciam na propagação e nem na multiplicação de novas células cancerígenas, isto é, permanecem estáveis formando uma região denominada necrótica, e ainda seu consumo de nutrientes é insignificante quando comparado com o consumo das células vivas [26, 39], pode-se simplificar o modelo de crescimento do tumor, dadas pelas equações (3.1)-(3.3), reescrevendo-o como

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}}, \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}}. \quad (3.5)$$

Na equação (3.4), entre as células vivas determinadas por  $a(x, t)$ , destaca-se as células proliferativas que tem a capacidade de multiplicar-se quando a concentração de nutrientes dada por  $n(x, t)$  supre o consumo de todas as células, e faz com que a densidade do tumor cresça. Com a variação de  $\beta$  é possível analisar a proporção da multiplicação de células proliferativas que influenciam no crescimento do tumor [26].

Para a sobrevivência das células cancerosas, a alta concentração de nutrientes dada por  $n(x, t)$  é essencial. Assim, na equação (3.5) a taxa  $q$  determina o consumo de nutrientes das células cancerosas, pois, quando ocorre a escassez de nutrientes, as células morrem, e as células proliferativas deixam de multiplicar e faz com que o crescimento do câncer tenha um declínio [50, 26]. Como a concentração de oxigênio disponível no tecido, está relacionada a vasos capilares ou também chamados de vasos sanguíneos distantes das células tumorais, a falta de oxigênio pode resultar na morte das células tumorais [50, 38].

Uma outra consequência relacionada a escassez de oxigênio no tecido normal está na formação da região hipóxica (células vivas que vivem com baixa concentração de oxigênio) no tumor. Essas células hipóxicas surgem de um processo de mutações para viver no tecido

com essa baixa concentração de oxigênio. Ao se comparar o consumo de nutrientes das células hipóxicas com o consumo de nutrientes das células proliferativas, observa-se que o consumo das células hipóxicas é insignificante [26, 39].

As células hipóxicas, diferentes das células tumorais mortas, são capazes de promoverem uma progressão e produzir metástase, isto é, espalham-se para outros órgãos do corpo por diversos mecanismos diretos e indiretos. Devido as mutações sofridas por essas células para se adaptarem ao novo ambiente, com pouco oxigênio, ao receber algum medicamento que causaria sua morte, essas células hipóxicas tem novas mutações para se adaptarem com esses medicamentos, portanto representam um impedimento significativo ao tratamento contra o câncer. Assim, o estudo das células hipóxicas tem um impacto muito significativo para o tratamento do câncer [3, 39].

Sendo a região de hipóxia formada pelas células que são capazes de sobreviver com pouco oxigênio, pode-se introduzir um taxa na equação que descreve a concentração de oxigênio, afim de analisar o crescimento do tumor quando ocorre a diminuição de oxigênio no tecido, como descrito no trabalho de Souza (2013), que acrescenta a taxa de decaimento de oxigênio para analisar o efeito do tratamento ao combate ao câncer.

Um modelo de crescimento do tumor invasivo avascular, segundo os trabalhos de Kobolov(2009), Avila (2013) e Sabir (2017), deve satisfazer as seguintes hipóteses:

**H1** - O ambiente do tumor, no tecido normal, não impede o movimento de células tumorais vivas e proliferativas;

**H2** - O crescimento do tumor, no tecido normal, é sem o desenvolvimento de vasos sanguíneos;

**H3** - O oxigênio é o único nutriente e sua falta causa a morte das células tumorais vivas;

**H4** - A difusão do oxigênio inicia-se em vasos sanguíneos distantes do tumor.

Sendo o objetivo de nosso trabalho descrever o crescimento do tumor invasivo avascular, considerando as hipóteses **H1**, **H2**, **H3** e **H4**, com a taxa de decaimento de oxigênio, tem-se que o modelo deste trabalho é dado pelas seguintes equações,

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}}, \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}} - \underbrace{\rho n}_{\text{Decaimento}}, \quad (3.7)$$

sujeito as condições iniciais dadas por

$$a(x, 0) = \alpha e^{\tau x^2}, \quad \forall x \in [-L, L], \quad (3.8)$$

$$n(x, 0) = c_0, \quad \forall x \in [-L, L], \quad (3.9)$$

e as de contorno dadas por

$$a(-L, t) = c_1, \quad a(L, t) = c_3, \quad \forall t \in [0, T], \quad (3.10)$$

$$n(-L, t) = c_2, \quad n(L, t) = c_4, \quad \forall t \in [0, T], \quad (3.11)$$

em que  $\alpha, \tau, c_i$  com  $i = 0, 1, 2, 3, 4$  são constantes. A variável temporal, será considerado o intervalo  $[0, T]$  e a variável espacial será considerado o intervalo  $[-L, L]$ . A equação (3.6) descreve a densidade do câncer relacionada a  $a(x, t)$  no tecido, que é composto por uma taxa de crescimento dado por  $\beta$  e também uma taxa de mortalidade dada por  $P(n)$ . A equação (3.7) descreve a concentração de nutrientes relacionada a  $n(x, t)$ , com a taxa de consumo das células tumorais dada por  $q$  e a taxa de decaimento de oxigênio dada por  $\rho$ , ou conforme a hipótese **H3**, pode-se considerar a equação da concentração de oxigênio.

Observa-se que este modelo não possui nenhum tratamento, como descritos nos trabalhos de Rodrigues (2011) e Domingues (2012). Além disso, não apresenta o fator de angiogênese e nem mesmo a equação que relaciona a angiogênese, como observa-se no trabalho de Rodrigues (2011). Devido a isso, tem-se que este modelo caracteriza-se por ser um modelo de crescimento do tumor avascular. Como no modelo de estudo tem-se que a taxa  $\rho$  descreve o decaimento de oxigênio, responsável pelo aumento das células hipóxicas e, sendo elas, as células que se movem em busca de novas fontes de alimentos, tem-se que este modelo caracteriza o fato de ser invasivo, por espalhar para outros locais do tecido normal [17, 32]. Assim, tem-se que as equações (3.6) e (3.7) descrevem o crescimento do tumor avascular invasivo.

Obtido o modelo de crescimento do tumor, no próximo capítulo será utilizado o método de diferenças finitas para discretização das equações (3.6) e (3.7) pelo método explícito e pelo método de dois estágios, que depois serão utilizadas na análise dos resultados.

## 4 MÉTODO NUMÉRICO

Para simplificar as análises e simulações das equações (3.6) e (3.7), as mesmas serão adimensionalizadas. Na sequência, serão descritas as equações de diferenças finitas (EDF), apresentando as aproximações das derivadas envolvendo as equações de uma e duas variáveis, para as resoluções numéricas onde serão utilizados o método explícito e o método de dois estágios.

### 4.1 EQUAÇÕES ADIMENSIONAIS

Considerando as equações (3.6) e (3.7), as unidades de medidas para densidade do câncer  $a(x, t)$  e para concentração de nutrientes  $n(x, t)$  dadas por  $a = [\text{células/cm}^3]$  e  $n = [\text{mol/cm}^3]$ , respectivamente,  $L_0$  em [cm] e  $t_0$  em [s]. Para a adimensionalização, serão consideradas as seguintes relações para variáveis dependentes e independentes,

$$x^* = \frac{x}{L_0}, \quad t^* = \frac{t}{T_0}, \quad a^* = \frac{a}{a_{max}} \quad \text{e} \quad n^* = \frac{n}{n_{max}},$$

em que  $L_0$  é o tamanho inicial do tumor,  $T_0$  é o tempo do ciclo celular do tumor,  $a_{max}$  a densidade máxima do câncer e  $n_{max}$  a concentração máxima de nutrientes. Os parâmetros que compõem o modelo de crescimento serão adimensionalizados por:

$$D_a^* = \frac{T_0 D_a}{L_0^2}, \quad D_n^* = \frac{T_0 D_n}{L_0^2}, \quad (4.1)$$

$$\beta^* = T_0 \beta, \quad P_m^* = T_0 P_m, \quad (4.2)$$

$$n_{crit}^* = \frac{n_{crit}}{n_{max}}, \quad \mathcal{E}^* = \frac{\mathcal{E}}{n_{max}}, \quad (4.3)$$

$$q^* = \frac{T_0 \times q \times a_{max}}{n_{max}}, \quad \rho^* = \rho. \quad (4.4)$$

Considerando a equação (3.6) relacionada à densidade do câncer  $a(x, t)$  dada por

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - P(n)a + \beta a, \quad (4.5)$$

reescrevendo a equação (4.5) na forma adimensional, conforme as condições das variáveis e dos parâmetros dados por (4.1)-(4.4), tem-se

$$\frac{\partial a^* a_{max}}{\partial t^* T_0} = D_a \frac{\partial^2 a^* a_{max}}{\partial (x^* L_0)^2} - P(n) a^* a_{max} + \frac{\beta^*}{T_0} a^* a_{max}. \quad (4.6)$$

Multiplicando ambos os lados da equação (4.6) por  $T_0$ , dividindo por  $a_{max}$ , considerando  $P(n) = \frac{P_m}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n - n_{crit}}{\mathcal{E}} \right) \right]$  e efetuando algumas operações algébricas, tem-se

$$\frac{\partial a^*}{\partial t^*} = T_0 D_a \frac{\partial^2 a^*}{\partial (x^* L_0)^2} - \frac{T_0 P_m}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n - n_{crit}}{\mathcal{E}} \right) \right] a^* + T_0 \beta a^*. \quad (4.7)$$

Substituindo os parâmetros adimensionais conforme (4.1) na equação (4.7), tem-se

$$\frac{\partial a^*}{\partial t^*} = D_a^* \frac{\partial^2 a^*}{\partial (x^*)^2} - \frac{P_m^*}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n^* - n_{crit}^*}{\mathcal{E}^*} \right) \right] a^* + \beta^* a^*, \quad (4.8)$$

e, enfim, sendo  $\frac{P_m^*}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n^* - n_{crit}^*}{\mathcal{E}^*} \right) \right] = P^*(n^*)$  na equação (4.8), segue que

$$\frac{\partial a^*}{\partial t^*} = D_a^* \frac{\partial^2 a^*}{\partial (x^*)^2} - P^*(n^*) a^* + \beta^* a^*. \quad (4.9)$$

Observa-se que a equação (4.9) resultante está na forma adimensionalizada, e se forem retirados os asteriscos (\*), tem-se a mesma equação (4.5) fornecida pelo modelo de crescimento tumoral.

Analogamente, utilizando as expressões e valores adimensionalizados, pode-se denotar a equação que descreve a concentração de nutrientes relacionada pela variável  $n(x, t)$  na forma adimensional como

$$\frac{\partial n^*}{\partial t^*} = D_n \frac{\partial^2 n^*}{\partial (x^2)^*} - q a^* - \rho n^*. \quad (4.10)$$

Com isso, tem-se que o modelo de crescimento do tumor que será estudado é obtido pelas equações adimensionalizadas (4.9) e (4.10). Sem a notação dos asteriscos, tem-se

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}}, \quad (4.11)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}} - \underbrace{\rho n}_{\text{Decaimento}}. \quad (4.12)$$

## 4.2 DIFERENÇAS FINITAS

Para analisar numericamente o modelo de crescimento descrito pelas equações (4.11) e (4.12), será utilizado o método de diferenças finitas, substituindo as derivadas presentes nas equações, por aproximações [15, 19, 33]. Inicialmente, aborda-se o problema unidimensional por simplicidade. Na sequência, será apresentada uma generalização para as variáveis espacial e temporal de acordo com as equações (4.11) e (4.12).

### 4.2.1 Diferenças finitas para função de uma variável

Para a discretização da malha considere um número real  $t_0$  qualquer e  $\Delta t$  um número positivo. Define-se a malha unidimensional, conforme a Figura 4.1, de passo  $\Delta t$  associado ao valor de  $t_0$  como o conjunto de pontos dado por  $t_j = t_0 + j\Delta t$ , com  $j = 1, 2, 3, \dots, N_t$  [15, 19, 33].



Figura 4.1: Malha unidimensional.

Fonte: Adaptada de [19].

No ponto  $t_j$  da malha, calcula-se aproximações para a função  $y(t_j)$  e suas derivadas utilizando a expansão em série de Taylor. A série de Taylor relaciona valores da função com suas derivadas em um ponto  $t_j$ , com valores da função na vizinhança de  $t_j$ , isto é, com  $y(t_j + \Delta t)$  [15]. Desta forma, a expansão em série de Taylor de uma função  $y$  contínua num intervalo  $[a, b]$  que possui suas derivadas até a ordem  $n + 1$ , e contínuas neste intervalo é dada por

$$y(t_j + \Delta t) = y(t_j) + \Delta t \left. \frac{dy}{dt} \right|_j + \frac{\Delta t^2}{2!} \left. \frac{d^2y}{dt^2} \right|_j + \dots + \frac{\Delta t^n}{n!} \left. \frac{d^n y}{dt^n} \right|_j + \frac{\Delta t^{(n+1)}}{(n+1)!} \left. \frac{d^{n+1}y(\xi)}{dt^{n+1}} \right|_j \quad (4.13)$$

em que  $\frac{\Delta t^{(n+1)}}{(n+1)!} \left. \frac{d^{n+1}y(\xi)}{dt^{n+1}} \right|_j = O(\Delta t)^{n+1}$  representa o erro de aproximação da função  $y(t_j + \Delta t)$  e  $t_j < \xi < t_j + \Delta t$ .

Se  $n = 1$  em (4.13), tem-se uma aproximação para a derivada  $\left. \frac{dy}{dt} \right|_j$ , dada por

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_j = \frac{y(t_j + \Delta t) - y(t_j)}{\Delta t} - \frac{\Delta t}{2} \left. \frac{d^2y(\xi)}{dt^2} \right|_j, \quad (4.14)$$

com erro de ordem  $\Delta t$ . A notação utilizada para descrever a ordem do erro truncamento local é dada por  $O(\Delta t)^n$ , onde  $n$  define a ordem do erro [19, 43]. Assim, o erro de truncamento local da equação (4.14) é dado por,  $ETL = \frac{\Delta t}{2} \left. \frac{d^2y}{dt^2} \right|_j + \frac{\Delta t^2}{3!} \left. \frac{d^3y}{dt^3} \right|_j + \dots = O(\Delta t)$ , que aparece com a primeira potência.

Considerando  $y_j$  uma aproximação de  $y(t_j)$ , reescreve-se (4.14), obtendo-se a fórmula de diferença progressiva na forma simplificada, dada por

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_j \simeq \frac{y_{j+1} - y_j}{\Delta t}. \quad (4.15)$$

Similarmente, substituindo  $(\Delta t)$  por  $(-\Delta t)$  em (4.13) e considerando  $n = 1$ , obtém-se a fórmula regressiva, dada por

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_j \simeq \frac{y_j - y_{j-1}}{\Delta t}, \quad (4.16)$$

com ordem do erro  $O(\Delta t)$ .

Outras fórmulas também podem ser obtidas usando a expansão da série Taylor, como por exemplo a fórmula de diferenças centrais para primeira e segunda derivada, dadas por

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_j \simeq \frac{y_{j+1} - y_{j-1}}{2\Delta t}, \quad (4.17)$$

$$\left. \frac{d^2y}{dt^2} \right|_j \simeq \frac{y_{j+1} - 2y_j + y_{j-1}}{\Delta t^2}, \quad (4.18)$$

ambas com erro de ordem  $O(\Delta t)^2$ .

Procedimentos similares aos apresentados nas fórmulas (4.15) - (4.18) podem ser realizados inserindo o nível de tempo  $t_{i+1/2}$  entre os níveis  $t_i$  e  $t_{i+1}$  na malha da Figura 4.1, como ilustra a Figura 4.2.

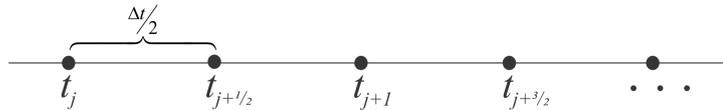


Figura 4.2: Malha unidimensional considerando o nível  $t_{j+1/2}$ .

Fonte: Autor.

Assim, considerando o caso unidimensional, na malha que contém o nível  $t_{j+1/2}$ , as fórmulas de diferenças progressiva em  $j$  e a regressiva em  $j + 1$  para a primeira derivada são, respectivamente,

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_j \simeq \frac{y_{j+1/2} - y_j}{\Delta t/2}, \quad (4.19)$$

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_{j+1} \simeq \frac{y_{j+1} - y_{j+1/2}}{\Delta t/2}, \quad (4.20)$$

com erros de ordem  $O(\Delta t)$ .

Na próxima subseção descreve-se o método de diferenças finitas para funções de duas variáveis.

#### 4.2.2 Diferenças finitas para função de duas variáveis

Uma malha no plano  $(x, t)$  descreve um conjunto de pontos  $(x_i, t_j) = (x_0 + i\Delta x, t_0 + j\Delta t)$ , sendo o espaçamento  $\Delta x$  em  $x$  e  $\Delta t$  em  $t$ , como mostra a Figura 4.3.

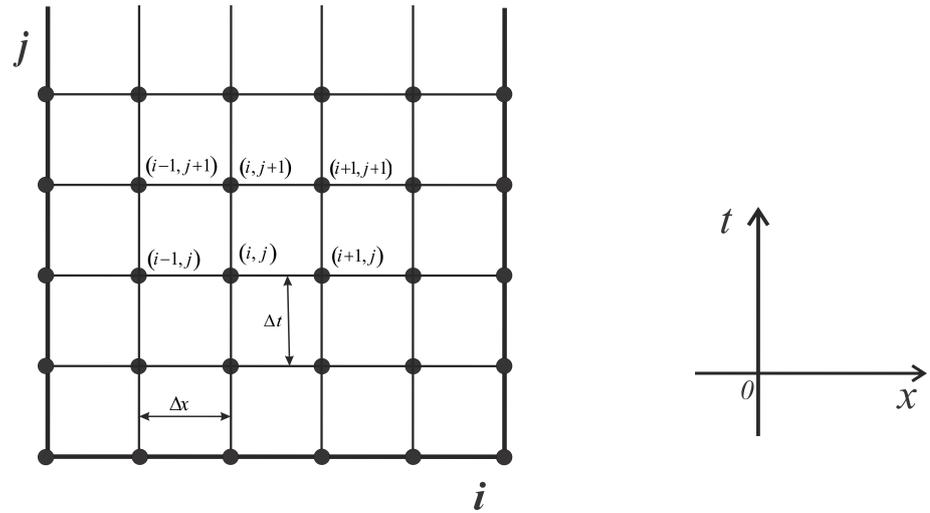


Figura 4.3: Malha bidimensional - plano  $(i, j)$ .

Fonte: Adaptada de [15].

Para a discretização de uma função envolvendo as variáveis espacial e temporal  $x$  e  $t$ , respectivamente, será utilizada a expansão em série de Taylor para duas variáveis descrita por

$$y_{i+1,j} = y_{i,j} + \Delta x \left. \frac{\partial y}{\partial x} \right|_{i,j} + \frac{\Delta x^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 y}{\partial x^2} \right|_{i,j} + \dots + \frac{\Delta x^n}{n!} \left. \frac{\partial^n y}{\partial x^n} \right|_{i,j} + \frac{\Delta x^{n+1}}{(n+1)!} \left. \frac{\partial^{n+1} y}{\partial x^{n+1}} \right|_{\xi,j}, \quad (4.21)$$

e

$$y_{i,j+1} = y_{i,j} + \Delta t \left. \frac{\partial y}{\partial t} \right|_{i,j} + \frac{\Delta t^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 y}{\partial t^2} \right|_{i,j} + \dots + \frac{\Delta t^n}{n!} \left. \frac{\partial^n y}{\partial t^n} \right|_{i,j} + \frac{\Delta t^{n+1}}{(n+1)!} \left. \frac{\partial^{n+1} y}{\partial t^{n+1}} \right|_{i,\zeta}, \quad (4.22)$$

em que  $\frac{\Delta x^{n+1}}{(n+1)!} \left. \frac{\partial^{n+1} y}{\partial x^{n+1}} \right|_{\xi,j} = O(\Delta x)^{n+1}$  representa o erro de aproximação da função  $y(x_i +$

$\Delta x, t)$  com  $x_i < \xi < x_i + \Delta x$  e  $\frac{\Delta t^{n+1}}{(n+1)!} \left. \frac{\partial^{n+1} y}{\partial t^{n+1}} \right|_{i,\zeta} = O(\Delta t)^{n+1}$  representa o erro de aproximação da função  $y(x, t_j + \Delta t)$  e  $t_j < \zeta < t_j + \Delta t$ .

Considerando a primeira derivada nas equações (4.21) e (4.22) obtém-se as fórmulas de diferenças progressiva, para as variáveis espacial e temporal, descritas por

$$\left. \frac{\partial y}{\partial x} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i+1,j} - y_{i,j}}{\Delta x}, \quad (4.23)$$

$$\left. \frac{\partial y}{\partial t} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i,j+1} - y_{i,j}}{\Delta t}, \quad (4.24)$$

com erros de ordem  $O(\Delta x)$  e  $O(\Delta t)$ . Similarmente, obtém-se as fórmulas de diferenças regressivas e centrais, dadas por:

*Regressivas*

$$\left. \frac{\partial y}{\partial x} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i,j} - y_{i-1,j}}{\Delta x}, \quad (4.25)$$

$$\left. \frac{\partial y}{\partial t} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i,j} - y_{i,j-1}}{\Delta t}. \quad (4.26)$$

com erros de ordem  $O(\Delta x)$  e  $O(\Delta t)$ , respectivamente.

*Centrais de primeira ordem*

$$\left. \frac{\partial y}{\partial x} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i+1,j} - y_{i-1,j}}{2\Delta x}, \quad (4.27)$$

$$\left. \frac{\partial y}{\partial t} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i,j+1} - y_{i,j-1}}{2\Delta t}. \quad (4.28)$$

com erros de ordem  $O(\Delta x)^2$  e  $O(\Delta t)^2$ , respectivamente.

*Centrais de segunda ordem*

$$\left. \frac{\partial^2 y}{\partial x^2} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i+1,j} - 2y_{i,j} + y_{i-1,j}}{\Delta x^2}, \quad (4.29)$$

$$\left. \frac{\partial^2 y}{\partial t^2} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i,j+1} - 2y_{i,j} + y_{i,j-1}}{\Delta t^2}, \quad (4.30)$$

com erros de ordem  $O(\Delta x)^2$  e  $O(\Delta t)^2$ , respectivamente. Sendo que um dos métodos a ser descrito neste trabalho refere-se ao método de dois estágios, no qual utiliza-se o nível intermediário  $j + \frac{1}{2}$  na variável temporal, tem-se que as expressões das fórmulas progressiva e regressiva em  $(i, j)$  e  $(i, j + 1)$  são dadas por

$$\left. \frac{\partial y}{\partial t} \right|_{i,j} \simeq \frac{y_{i,j+1/2} - y_{i,j}}{\Delta t/2}, \quad (4.31)$$

$$\left. \frac{\partial y}{\partial t} \right|_{i,j+1} \simeq \frac{y_{i,j+1} - y_{i,j+1/2}}{\Delta t/2}. \quad (4.32)$$

com erros de ordem  $O(\Delta t)$ .

### 4.3 DISCRETIZAÇÃO DAS EQUAÇÕES

Obtidas as aproximações das derivadas na Seção 4.2 e considerando o modelo matemático que descreve o crescimento do tumor avascular invasivo na forma adimensionalizada dada pelas equações de (4.11) e (4.12), utiliza-se dois métodos numéricos para simular o crescimento do tumor. Os métodos a serem utilizados referem-se ao método explícito e o método de dois estágios ou Padé  $R_{1,1}$ .

#### 4.3.1 Discretização pelo método explícito

Na discretização pelo método explícito será utilizada a fórmula progressiva dada por (4.24) na variável temporal  $t$  e a fórmula centrada de segunda ordem dada por (4.29) na variável espacial  $x$ .

Assim, considerando a equação que descreve a densidade do câncer em (4.11), que relaciona  $a(x, t)$  e substituindo (4.24) e (4.29), tem-se

$$\frac{a_{i,j+1} - a_{i,j}}{\Delta t} = D_a \left( \frac{a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} \right) - P(n_{i,j})a_{i,j} + \beta a_{i,j}, \quad (4.33)$$

$$\text{em que } P(n_{i,j}) = \frac{P_m}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n_{i,j} - n_{crit}}{\mathcal{E}} \right) \right].$$

Multiplicando ambos os lados da equação (4.33) por  $\Delta t$ , obtém-se

$$a_{i,j+1} - a_{i,j} = D_a \Delta t \left( \frac{a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} \right) - P(n_{i,j}) \Delta t a_{i,j} + \beta \Delta t a_{i,j}, \quad (4.34)$$

que após algumas operações algébricas, resulta em

$$a_{i,j+1} = a_{i,j} + \frac{D_a \Delta t}{(\Delta x)^2} (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}) - P(n_{i,j}) \Delta t a_{i,j} + \beta \Delta t a_{i,j}. \quad (4.35)$$

Definindo  $\sigma_a = \frac{D_a \Delta t}{(\Delta x)^2}$  e substituindo em (4.35), obtém-se a equação da densidade do câncer, discretizada pelo método explícito, dada por

$$a_{i,j+1} = \sigma_a (a_{i-1,j} + a_{i+1,j}) + [1 - 2\sigma_a - P(n_{i,j}) \Delta t + \beta \Delta t] a_{i,j}. \quad (4.36)$$

De maneira análoga, considerando a equação da concentração de oxigênio em (4.12) relacionada à  $n(x, t)$ , substituindo (4.24) e (4.29), tem-se

$$\frac{n_{i,j+1} - n_{i,j}}{\Delta t} = D_n \left( \frac{n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} \right) - q a_{i,j} - \rho n_{i,j}, \quad (4.37)$$

$$n_{i,j+1} = n_{i,j} + \frac{D_n \Delta t}{(\Delta x)^2} (n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}) - q \Delta t a_{i,j} - \rho \Delta t n_{i,j}. \quad (4.38)$$

Definindo  $\sigma_n = \frac{D_n \Delta t}{(\Delta x)^2}$  e substituindo em (4.38), obtém-se a equação da concentração de oxigênio, discretizada pelo método explícito, dada por

$$n_{i,j+1} = \sigma_n (n_{i-1,j} + n_{i+1,j}) + (1 - 2\sigma_n - \rho \Delta t) n_{i,j} - q \Delta t a_{i,j}. \quad (4.39)$$

Observa-se que o método explícito obtido em (4.36) e (4.39) consiste em calcular o valor da densidade do câncer e da concentração de oxigênio no nível  $(i, j + 1)$  conhecendo os valores nos níveis  $(i - 1, j)$ ,  $(i, j)$  e  $(i + 1, j)$  conforme mostra o estêncil da Figura 4.4.

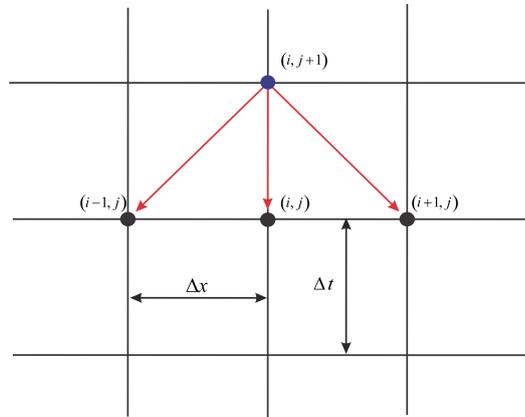


Figura 4.4: Estêncil do método explícito.

Fonte: Autor.

### 4.3.2 Discretização do método de dois estágios

Na discretização pelo método de dois estágios será considerado um nível de tempo  $t + 1/2$  entre os níveis  $t$  e  $t + 1$ , resultando em dois sistemas de duas equações a serem resolvidas, um pelo método explícito (primeiro estágio) e outro pelo implícito (segundo estágio).

#### Primeiro estágio - Explícito

Na discretização pelo primeiro estágio no nível de tempo  $j$ , será utilizada a fórmula centrada de segunda ordem dada por (4.29) na variável espacial  $x$  e (4.31) na variável temporal  $t$ . Assim, considerando a equação que descreve a densidade do câncer em (4.11) relacionada à  $a(x, t)$  e substituindo (4.29) e (4.31), tem-se

$$\frac{a_{i,j+\frac{1}{2}} - a_{i,j}}{\Delta t/2} = D_a \left( \frac{a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} \right) - P(n_{i,j})a_{i,j} + \beta a_{i,j}, \quad (4.40)$$

$$\text{em que } P(n_{i,j+1}) = \frac{P_m}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n_{i,j+1} - n_{crit}}{\mathcal{E}} \right) \right].$$

Multiplicando ambos os lados da equação (4.40) por  $\frac{\Delta t}{2}$ ,

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} - a_{i,j} = \frac{D_a \Delta t}{2} \left( \frac{a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} \right) - \frac{P(n_{i,j}) \Delta t}{2} a_{i,j} + \frac{\beta \Delta t}{2} a_{i,j}, \quad (4.41)$$

após algumas operações algébricas na equação (4.41), tem-se

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} = a_{i,j} + \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2} (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}) - \frac{P(n_{i,j}) \Delta t}{2} a_{i,j} + \frac{\beta \Delta t}{2} a_{i,j}. \quad (4.42)$$

Considerando  $\frac{\sigma_a}{2} = \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2}$  e substituindo em (4.42), obtém-se a equação da densidade do câncer, discretizada, explícita pelo primeiro estágio, dada por

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} = \frac{\sigma_a}{2} (a_{i-1,j} + a_{i+1,j}) + \left[ 1 - 2\frac{\sigma_a}{2} - (P(n_{i,j}) + \beta) \frac{\Delta t}{2} \right] a_{i,j}. \quad (4.43)$$

De maneira análoga, considerando a equação da concentração de oxigênio (4.12) relacionada  $n(x, t)$  e substituindo (4.29) e (4.31), tem-se

$$\frac{n_{i,j+\frac{1}{2}} - n_{i,j}}{\Delta t/2} = D_n \left( \frac{n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} \right) - q a_{i,j} - \rho n_{i,j}, \quad (4.44)$$

após algumas operações algébricas em (4.44), obtém-se

$$n_{i,j+\frac{1}{2}} = n_{i,j} + \frac{D_n \Delta t}{2(\Delta x)^2} (n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}) - \frac{q \Delta t}{2} a_{i,j} - \frac{\rho \Delta t}{2} n_{i,j}. \quad (4.45)$$

Considerando  $\frac{\sigma_n}{2} = \frac{D_n \Delta t}{2(\Delta x)^2}$  e substituindo em (4.45), obtém-se a equação da concentração de oxigênio, discretizada, explícita pelo primeiro estágio, dada por

$$n_{i,j+\frac{1}{2}} = \frac{\sigma_n}{2} (n_{i-1,j} + n_{i+1,j}) + \left( 1 - 2\frac{\sigma_n}{2} - \frac{\rho \Delta t}{2} \right) n_{i,j} - \frac{q \Delta t}{2} a_{i,j}. \quad (4.46)$$

### Segundo estágio - Implícito

Na discretização pelo segundo estágio no nível de tempo  $j + 1$  será utilizado a fórmula centrada de segunda ordem dada por (4.29) na variável espacial  $x$  e a fórmula regressiva de primeira ordem dada por (4.32) na variável temporal  $t$ . Assim, considerando a equação que descreve a densidade do câncer em (4.11) relacionada  $a(x, t)$  e substituindo (4.29) e (4.32), tem-se

$$\frac{a_{i,j+1} - a_{i,j+\frac{1}{2}}}{\Delta t/2} = D_a \left( \frac{a_{i-1,j+1} - 2a_{i,j+1} + a_{i+1,j+1}}{(\Delta x)^2} \right) - P(n_{i,j+1})a_{i,j+1} + \beta a_{i,j+1}, \quad (4.47)$$

em que  $P(n_{i,j+1}) = \frac{P_m}{2} \left[ 1 - \tanh \left( \frac{n_{i,j+1} - n_{crit}}{\mathcal{E}} \right) \right]$ .

Multiplicando ambos os lados da equação (4.47) por  $\frac{\Delta t}{2}$ ,

$$a_{i,j+1} = a_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{D_a \Delta t}{2} \left( \frac{a_{i-1,j+1} - 2a_{i,j+1} + a_{i+1,j+1}}{(\Delta x)^2} \right) - \frac{P(n_{i,j+1}) \Delta t}{2} a_{i,j+1} + \frac{\beta \Delta t}{2} a_{i,j+1}. \quad (4.48)$$

Agrupando os termos da equação (4.48) com os fatores  $a_{i,j+1}$  no lado esquerdo da igualdade, obtém-se

$$a_{i,j+1} + \frac{2D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2} a_{i,j+1} + \frac{P(n_{i,j+1}) \Delta t}{2} a_{i,j+1} - \frac{\beta \Delta t}{2} a_{i,j+1} = a_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{D_a \Delta t}{2} \left( \frac{a_{i-1,j+1} + a_{i+1,j+1}}{(\Delta x)^2} \right). \quad (4.49)$$

Considerando  $\frac{\sigma_a}{2} = \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2}$ , e substituindo em (4.49), obtém-se a equação da densidade do câncer, discretizada, implícita pelo segundo estágio, dada por

$$a_{i,j+1} = \left( \frac{1}{1 + 2\frac{\sigma_a}{2} + \frac{P(n_{i,j+1}) \Delta t}{2} - \frac{\beta \Delta t}{2}} \right) \left[ a_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{\sigma_a}{2} (a_{i-1,j+1} + a_{i+1,j+1}) \right]. \quad (4.50)$$

De maneira análoga, considerando a equação da concentração de oxigênio (4.12) relacionada  $n(x, t)$  e substituindo (4.29) e (4.32), tem-se

$$\frac{n_{i,j+1} - n_{i,j+\frac{1}{2}}}{\Delta t/2} = D_n \left( \frac{n_{i-1,j+1} - 2n_{i,j+1} + n_{i+1,j+1}}{(\Delta x)^2} \right) - q a_{i,j+1} - \rho n_{i,j+1}, \quad (4.51)$$

multiplicando ambos os lados da igualdade de (4.51) por  $\frac{\Delta t}{2}$ ,

$$n_{i,j+1} = n_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{\Delta t D_n}{2} \left( \frac{n_{i-1,j+1} - 2n_{i,j+1} + n_{i+1,j+1}}{(\Delta x)^2} \right) - \frac{\Delta t}{2} q a_{i,j+1} - \frac{\Delta t}{2} \rho n_{i,j+1}, \quad (4.52)$$

após algumas operações algébricas em (4.52), obtém-se

$$n_{i,j+1} = \left( \frac{1}{1 + \frac{2D_n\Delta t}{2(\Delta x)^2} + \frac{\rho\Delta t}{2}} \right) \left[ n_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{D_n\Delta t}{2(\Delta x)^2} (n_{i-1,j+1} + n_{i+1,j+1}) - \frac{q\Delta t}{2} a_{i,j+1} \right]. \quad (4.53)$$

Considerando  $\frac{\sigma_n}{2} = \frac{D_n\Delta t}{2(\Delta x)^2}$  e substituindo em (4.53), obtém-se a equação da concentração de oxigênio, discretizada, implícita pelo segundo estágio, dada por

$$n_{i,j+1} = \left( \frac{1}{1 + 2\frac{\sigma_n}{2} + \frac{\rho\Delta t}{2}} \right) \left[ n_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{\sigma_n}{2} (n_{i-1,j+1} + n_{i+1,j+1}) - \frac{q\Delta t}{2} a_{i,j+1} \right]. \quad (4.54)$$

Obtido o método de dois estágios, observa-se que o primeiro estágio descrito por (4.43) e (4.46) resulta na discretização do ponto da malha  $(i, t + 1/2)$ , que depende, em sua forma de recorrência, dos pontos  $(i - 1, j)$ ,  $(i, j)$  e do  $(i + 1, j)$ , como mostra a Figura 4.5. Por outro lado, o segundo estágio, descrito por (4.50) e (4.54), resulta na discretização do ponto da malha  $(i, j + 1)$ , que depende, em sua forma de recorrência, dos pontos  $(i - 1, j + 1)$ ,  $(i, j + 1/2)$  e do  $(i + 1, j + 1)$ , como mostra a Figura 4.6.

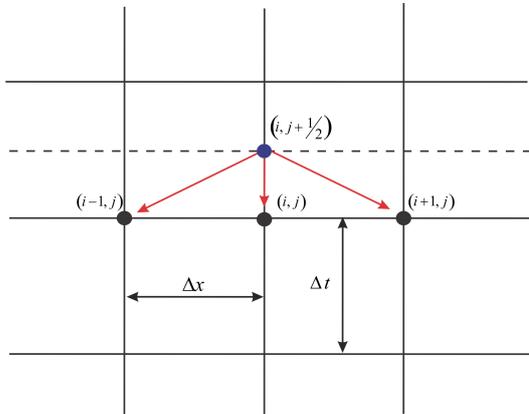


Figura 4.5: Estêncil do 1º estágio.

Fonte: Autor.

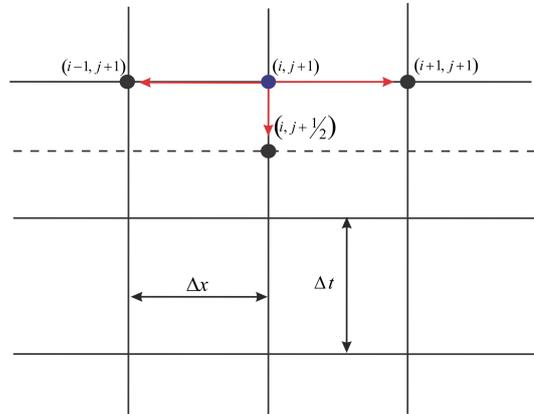


Figura 4.6: Estêncil do 2º estágio

Fonte: Autor.

#### 4.4 RESOLUÇÃO DE SISTEMAS LINEARES

Para resolução do método de dois estágios, no estágio implícito faz-se o uso do método de Gauss-Seidel para resolver um sistema de equações descrito por uma matriz tridiagonal. Para isso será apresentado alguns resultados que garante que o método Gauss-Seidel fornecerá uma sequência de vetores que converge para a solução do sistema de equações.

Dado um sistema de equações na forma  $Ax = b$ , determinar o conjunto de soluções aproximadas pelo método de Gauss-Seidel, consiste em considerar um vetor inicial  $x^{(0)}$ , para calcular  $x^1, x^2, \dots, x^k, \dots$ , por

$$x_i^k = \frac{1}{a_{ii}} \left( - \sum_{j=1}^{i-1} a_{ij} x_j^{(k)} - \sum_{j=i+1}^n a_{ij} x_j^{(k-1)} \right), \quad (4.55)$$

para cada  $i = 1, 2, 3, \dots, n$ . Isto é, para calcular  $x^{(k)}$  usa-se todos os valores  $x_1^k, x_2^k, \dots, x_{j-1}^k$ , já calculados, e os valores  $x_{i+1}^{k-1}, \dots, x_n^{k-1}$  restantes.

Para o critério de convergência do método de Gauss-Seidel, será usado o critério de Sassenfeld, para isso faz-se necessário alguns resultados.

**Definição 4.1.** *Uma matriz  $A$  de ordem  $n$  é estritamente diagonal dominante quando*

$$|a_{ii}| > \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |a_{i,j}| \quad \text{é válido para cada } i = 1, 2, \dots, n.$$

**Definição 4.2.** *Uma matriz  $A$ , de ordem  $n$ , é não singular (ou inversível) se existe uma matriz  $A^{-1}$ , de ordem  $n$ , tal que  $AA^{-1} = A^{-1}A = I$ . A matriz  $A^{-1}$  é chamada de matriz inversa.*

**Teorema 4.3.** *Se  $A$  é uma matriz diagonalmente dominante, então  $A$  é não-singular. Neste caso o sistema  $Ax = b$  possui uma única solução.*

*Demonstração* - Para os detalhes da demonstração ver [10].

**Definição 4.4.** *Uma matriz simétrica  $A$  é definida positiva, se cada uma das suas submatrizes principais dominantes tiver um determinante positivo.*

**Definição 4.5.** *Uma matriz quadrada de ordem  $n$  é chamada matriz de banda <sup>1</sup> se existirem números inteiros  $p$  e  $q$ , com  $p > 1$  e  $q < n$ , com a propriedade que  $a_{ij} = 0$  sempre que  $p \leq j - i$  ou  $q \leq i - j$ . A largura de banda de uma matriz de banda é definida como  $\omega = p + q - 1$ .*

**Definição 4.6.** *Uma matriz quadrada é dita matriz tridiagonal se  $A$  for uma matriz banda com largura de banda  $\omega = 3$  com  $p = 2$  e  $q = 2$ , em que  $p$  é o número de diagonais acima incluindo a diagonal principal e  $q$  o número de diagonais abaixo incluindo a diagonal principal.*

**Teorema 4.7.** *Suponha que  $A = [a_{ij}]$  seja tridiagonal com  $a_{i,i-1}a_{i,i+1} \neq 0$ , para cada  $i = 2, 3, \dots, n - 1$ . Se  $|a_{11}| > |a_{12}|, |a_{ii}| > |a_{i,i-1}| + |a_{i,i+1}|$  para cada  $i = 2, 3, \dots, n - 1$  e  $|a_{nn}| > |a_{n,n-1}|$ , então  $A$  é não-singular.*

*Demonstração* - Para os detalhes da demonstração ver [10].

---

<sup>1</sup>Matriz de banda - O nome matriz de banda vem do fato de que todos os elementos diferentes de zero ficam em uma banda ou faixa, a qual é centrada na diagonal principal.

**Definição 4.8.** *Seja  $A$  uma matriz quadrada de ordem  $n$ . Considere  $\beta_i$ , com  $i = 1, 2, 3, \dots, n$  dados por*

$$\beta_1 = \sum_{j=2}^n \frac{|a_{1j}|}{|a_{11}|}, \quad (4.56)$$

$$\beta_i = \sum_{j=1}^{i-1} \frac{|a_{1j}| \beta_j}{|a_{ii}|} + \sum_{j=i+1}^n \frac{|a_{ij}|}{|a_{ii}|}. \quad (4.57)$$

Se  $\beta = \max_{1 \leq i \leq n} |\beta_i| < 1$ , então o método de Gauss-Seidel gera uma sequência de vetores  $x^k$  convergente, qualquer que seja a aproximação inicial.

**Definição 4.9.** *Uma norma de matriz no conjunto de todas as matrizes de ordem  $n$ , associa cada matriz a um número real,  $\|\cdot\|$ , satisfazendo as seguintes propriedades. Para todas as matrizes  $A$  e  $B$  de ordem  $n$ , e todos os números reais:*

i)  $\|A\| > 0$ ,

ii)  $\|A\| = 0$ , se e somente se  $A = 0_{n \times n}$ , isto é, todos os elementos da matriz

forem nulos,

iii)  $\|\alpha A\| = |\alpha| \|A\|$ ,

iv)  $\|A + B\| \geq \|A\| + \|B\|$ ,

v)  $\|AB\| \leq \|A\| \|B\|$ .

**Definição 4.10.** *Se  $A = (a_{ij})$  for uma matriz de ordem  $n$ , então*

$$\|A\|_\infty = \max_{1 \leq i \leq n} \sum_{j=1}^n |a_{ij}| \quad (4.58)$$

isto é, máximo da soma dos valores absolutos das colunas.

**Definição 4.11.** *Se  $A = (a_{ij})$  for uma matriz de ordem  $n$ , então*

$$\|A\|_1 = \max_{1 \leq j \leq n} \sum_{i=1}^n |a_{ij}| \quad (4.59)$$

isto é, máximo da soma dos valores absolutos das linhas.

**Definição 4.12.** *Se  $A = (a_{ij})$  for uma matriz de ordem  $n$ , então*

$$\|A\|_2 = \left( \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n |a_{ij}|^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.60)$$

isto é, norma euclidiana, que representa o valor singular máximo de  $A$ .

## 5 ANÁLISE DA CONVERGÊNCIA

Obtidas as equações discretizadas do método explícito e do método de dois estágios na Seção 4.3, o próximo procedimento é a implementação para simulação dos resultados, mas antes, será analisada a convergência dos métodos.

A convergência é extremamente importante. Em geral, utiliza-se uma técnica baseada no Teorema de Equivalência de Lax, que garante para um problema de valor inicial bem-posto e um método de discretização consistente, estabilidade é condição necessária e suficiente para a convergência [19], isto é,

$$\textit{Consistencia} + \textit{Estabilidade} \rightarrow \textit{Convergência}$$

Assim, para analisar a convergência do método explícito e o de dois estágios, primeiro será analisada a consistência e depois a estabilidade. Sendo as duas condições satisfeitas, pelo Teorema da Equivalência de Lax, tem-se que os métodos serão convergentes.

### 5.1 CONSISTÊNCIA

Na análise da convergência dos métodos numéricos, o estudo da consistência é feito sobre os valores de  $\Delta x$  e  $\Delta t$ , valores presentes no erro de truncamento local que compõem a discretização, e também define o tamanho do passo das variáveis espacial e temporal na malha. Para isso, aplica-se a expansão em série de Taylor na equação de diferenças finitas, e depois faz  $\Delta t$  e  $\Delta x$  tenderem a zero, isto é,  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$ . Se o resultado for a própria EDP, tem-se que o método é considerado consistente [15, 19].

Assim, considerando as equações do modelo de crescimento (4.11) e (4.12) na forma discretizada pelas equações (4.35), (4.38), (4.42), (4.45), (4.48) e (4.52), será analisada a consistência do método explícito e do método de dois estágios.

#### 5.1.1 Análise da consistência no método explícito

Considerando a primeira equação do modelo (4.11) relacionada  $a(x, t)$ , discretizada na forma explícita, deseja-se analisar a consistência, isto é, fazendo  $\Delta t$  e  $\Delta x$  da equação (4.35) de diferenças finitas tenderem a zero. Assim, tem-se

$$a_{i,j+1} = a_{i,j} + \frac{\Delta t D_a}{(\Delta x)^2} (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}) - \Delta t P(n_{i,j}) a_{i,j} + \Delta t \beta a_{i,j}, \quad (5.1)$$

que aplicando a expansão da série de Taylor nas variáveis temporal e espacial, conforme o nível de cada termo, tem-se

$$a_{i,j+1} = a|_{i,j} + \Delta t \left. \frac{\partial a}{\partial t} \right|_{i,j} + O(\Delta t)^2, \quad (5.2)$$

$$a_{i-1,j} = a|_{i,j} - \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4, \quad (5.3)$$

$$a_{i+1,j} = a|_{i,j} + \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4. \quad (5.4)$$

Substituindo as equações (5.2), (5.3) e (5.4) em (5.1), obtém-se

$$\begin{aligned} a|_{i,j} + \Delta t \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} + O(\Delta t)^2 &= a|_{i,j} + \frac{D_a \Delta t}{(\Delta x)^2} \left[ a|_{i,j} - \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} \right. \\ &- \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4 - 2 a|_{i,j} + a|_{i,j} + \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} \\ &\left. + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4 \right] - \Delta t P(n_{i,j}) a|_{i,j} + \Delta t \beta a|_{i,j}. \end{aligned} \quad (5.5)$$

Somando os termos em comum na equação (5.5) e isolando o fator  $\Delta t \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j}$ , tem-se

$$\Delta t \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} = -O(\Delta t)^2 + \frac{D_a \Delta t}{(\Delta x)^2} \left[ \frac{2(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + 2O(\Delta x)^4 \right] - \Delta t P(n_{i,j}) a|_{i,j} + \Delta t \beta a|_{i,j}. \quad (5.6)$$

Dividindo ambos os lados da igualdade de (5.6) por  $\Delta t$ , aplicando a distributiva e efetuando algumas operações algébricas na equação, tem-se

$$\frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + 2D_a O(\Delta x)^2 - P(n_{i,j}) a|_{i,j} + \beta a|_{i,j} - O(\Delta t). \quad (5.7)$$

Reorganizando os fatores da equação (5.7), obtém-se

$$\underbrace{\frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - P(n_{i,j}) a|_{i,j} + \beta a|_{i,j}}_{EDP} + \underbrace{+ 2D_a O(\Delta x)^2 - O(\Delta t)}_{ETL}. \quad (5.8)$$

Fazendo  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$  em (5.8), observa-se que o erro de truncamento local (ETL) tende a zero, resultando na consistência da primeira equação do sistema (4.11).

Considerando a segunda equação do modelo de crescimento (4.12), relacionada a  $n(x, t)$  discretizada na forma explícita, deseja-se analisar a consistência, isto é, fazendo  $\Delta x$  e  $\Delta t$  da equação (4.38) de diferenças finitas tender a zero. Assim, tem-se

$$n_{i,j+1} = n_{i,j} + \frac{D_n \Delta t}{(\Delta x)^2} (n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}) - \Delta t q a_{i,j} - \Delta t \rho n_{i,j}, \quad (5.9)$$

que aplicando a expansão da série de Taylor nas variáveis temporal e espacial, conforme o nível de cada termo, tem-se

$$n_{i,j+1} = n|_{i,j} + \Delta t \left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j} + O(\Delta t)^2, \quad (5.10)$$

$$n_{i-1,j} = n|_{i,j} - \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j} + O(\Delta x)^4, \quad (5.11)$$

$$n_{i+1,j} = n|_{i,j} + \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j} + O(\Delta x)^4. \quad (5.12)$$

Substituindo as equações (5.10), (5.11) e (5.12) na equação (5.9), obtém-se

$$\begin{aligned} n|_{i,j} + \Delta t \left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j} + O(\Delta t)^2 &= n|_{i,j} + \frac{D_n \Delta t}{(\Delta x)^2} \left[ n|_{i,j} - \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j} \right. \\ &- \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j} + O(\Delta x)^4 - 2n|_{i,j} + n|_{i,j} + \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j} \\ &\left. + O(\Delta x)^4 \right] - \Delta t q a|_{i,j} - \Delta t \rho n|_{i,j}. \end{aligned} \quad (5.13)$$

Somando os termos em comum na equação (5.13) e isolando o fator  $\Delta t \left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j}$ , tem-se

$$\Delta t \left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j} = -O(\Delta t)^2 + \frac{D_n \Delta t}{(\Delta x)^2} \left[ \frac{2(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j} + 2O(\Delta x)^4 \right] - \Delta t q a|_{i,j} - \Delta t \rho n|_{i,j}. \quad (5.14)$$

Dividindo ambos os lados da igualdade de (5.14) por  $\Delta t$ , aplicando a distributiva e efetuando algumas operações algébricas, tem-se

$$\left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j} = D_n \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j} + 2D_n O(\Delta x)^2 - q a|_{i,j} - \rho n|_{i,j} - O(\Delta t). \quad (5.15)$$

Reorganizando os fatores da equação (5.15), obtém-se

$$\underbrace{\frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - qa \Big|_{i,j} - \rho n \Big|_{i,j}}_{EDP} \underbrace{+ 2D_n O(\Delta x)^2 - O(\Delta t)}_{ETL}. \quad (5.16)$$

Fazendo  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$  em (5.16), observa-se que o ETL tende a zero, resultando na consistência da equação (4.12) do modelo de crescimento.

### 5.1.2 Análise da consistência no método de dois estágios

Como o método de dois estágios na variável temporal tem um nível de tempo  $j + 1/2$  entre os níveis de tempo  $j$  e  $j + 1$ , a análise da consistência é efetuada nos dois estágios. Mesmo que o primeiro estágio resulte na discretização explícita, que já foi analisada sua consistência, devido a diferença do nível entre os métodos na variável temporal, faz-se necessário uma nova análise.

#### Primeiro estágio - Explícito

Considerando a equação do modelo (4.11) relacionada  $a(x, t)$ , discretizada no primeiro estágio, deseja-se analisar a consistência, isto é, fazendo  $\Delta t$  e  $\Delta x$  da equação (4.42) de diferenças finitas tenderem a zero. Assim, tem-se

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} = a_{i,j} + \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2} (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}) - \frac{P(n_{i,j}) \Delta t}{2} a_{i,j} + \frac{\beta \Delta t}{2} a_{i,j}, \quad (5.17)$$

que aplicando a expansão da série de Taylor nas variáveis temporal e espacial, conforme o nível de cada termo, tem-se

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} = a \Big|_{i,j} + \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} + O(\Delta t)^2, \quad (5.18)$$

$$a_{i-1,j} = a \Big|_{i,j} - \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4, \quad (5.19)$$

$$a_{i+1,j} = a \Big|_{i,j} + \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4. \quad (5.20)$$

Substituindo as equações (5.18), (5.19) e (5.20) em (5.17), obtém-se

$$\begin{aligned}
a|_{i,j} + \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} + O(\Delta t)^2 &= a|_{i,j} + \frac{\Delta t D_a}{2(\Delta x)^2} \left[ a|_{i,j} - \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} \right. \\
&- \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4 - 2 a|_{i,j} + a|_{i,j} + \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j} \\
&\left. + O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) a \Big|_{i,j} + \frac{\Delta t}{2} \beta a \Big|_{i,j}. \tag{5.21}
\end{aligned}$$

Somando os termos em comum da equação (5.21) e isolando o fator  $\frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j}$ , tem-se

$$\begin{aligned}
\frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} &= -O(\Delta t)^2 + \frac{\Delta t D_a}{2(\Delta x)^2} \left[ \frac{2(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + 2O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) a \Big|_{i,j} \\
&+ \frac{\Delta t}{2} \beta a \Big|_{i,j}. \tag{5.22}
\end{aligned}$$

Multiplicando ambos os lados por  $\frac{2}{\Delta t}$ , aplicando a distributiva e efetuando algumas operações algébricas em (5.22), segue que

$$\frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + 2D_a O(\Delta x)^2 - P(n_{i,j}) a \Big|_{i,j} + \beta a \Big|_{i,j} - O(\Delta t). \tag{5.23}$$

Reorganizando os fatores da equação (5.23), obtém-se

$$\underbrace{\frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - P(n_{i,j}) a \Big|_{i,j} + \beta a \Big|_{i,j}}_{EDP} \underbrace{+ 2D_a O(\Delta x)^2 - O(\Delta t)}_{ETL}. \tag{5.24}$$

Fazendo  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$  em (5.24), observa-se que ELT tende a zero resultando na consistência equação (4.11) do modelo de crescimento.

Considerando a equação (4.12) relacionada a  $n(x, t)$ , discretizada no primeiro estágio, deseja-se analisar a consistência, isto é, fazendo  $\Delta x$  e  $\Delta t$  da equação (4.45) de diferenças finitas tenderem a zero. Assim, tem-se

$$n_{i,j+\frac{1}{2}} = n_{i,j} + \frac{D_n \Delta t}{2(\Delta x)^2} (n_{i-1,j} - 2n_{i,j} + n_{i+1,j}) - \frac{q \Delta t}{2} a_{i,j} - \frac{\rho \Delta t}{2} n_{i,j}, \tag{5.25}$$

aplicando a expansão da série de Taylor na variável temporal e espacial, conforme nível de cada termo, tem-se

$$n_{i,j+\frac{1}{2}} = n|_{i,j} - \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j} + O(\Delta t)^2, \quad (5.26)$$

$$n_{i-1,j} = n|_{i,j} - \Delta x \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4, \quad (5.27)$$

$$n_{i+1,j} = n|_{i,j} + \Delta x \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4. \quad (5.28)$$

Substituindo as equações (5.26), (5.27) e (5.28) em (5.25), obtém-se

$$\begin{aligned} n|_{i,j} + \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j} + O(\Delta t)^2 &= n|_{i,j} + \frac{\Delta t D_n}{2(\Delta x)^2} \left[ n|_{i,j} - \Delta x \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} \right. \\ &- \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \Big|_{i,j} + O(\Delta x)^4 - 2n|_{i,j} + n|_{i,j} + \Delta x \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \Big|_{i,j} \\ &\left. + O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} qa \Big|_{i,j} - \frac{\Delta t}{2} \rho n \Big|_{i,j}. \end{aligned} \quad (5.29)$$

Somando os termos em comum da equação (5.29) e isolando o fator  $\frac{\Delta t}{2} \frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j}$ , tem-se

$$\frac{\Delta t}{2} \frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j} = -O(\Delta t)^2 + \frac{\Delta t D_n}{2(\Delta x)^2} \left[ \frac{2(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + 2O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} qa \Big|_{i,j} - \frac{\Delta t}{2} \rho n \Big|_{i,j}. \quad (5.30)$$

Multiplicando ambos os lados da igualdade por  $\frac{2}{\Delta t}$ , aplicando a distributiva e efetuando algumas operações algébricas na equação (5.30), segue que

$$\frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} + 2D_n O(\Delta x)^2 - qa|_{i,j} - \rho n|_{i,j} - O(\Delta t). \quad (5.31)$$

Reorganizando os fatores da equação (5.31), obtém-se

$$\underbrace{\frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j}}_{EDP} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j} - qa|_{i,j} - \rho n|_{i,j}}_{ETL} + \underbrace{2D_n O(\Delta x)^2 - O(\Delta t)}_{ETL}. \quad (5.32)$$

Fazendo  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$  em (5.32), observa-se que ETL tende a zero, resultando na consistência equação (4.12) do modelo de crescimento.

### Segundo estágio - Implícito

Considerando a equação (4.11) relacionada  $a(x, t)$ , discretizada no segundo estágio, deseja-se analisar a consistência, isto é, fazendo  $\Delta t$  e  $\Delta x$  da equação (4.48) de diferenças finitas tenderem a zero. Assim, tem-se

$$a_{i,j+1} = a_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2} (a_{i-1,j+1} - 2a_{i,j+1} + a_{i+1,j+1}) - \frac{P(n_{i,j+1})\Delta t}{2} a_{i,j+1} + \frac{\beta \Delta t}{2} a_{i,j+1}, \quad (5.33)$$

aplicando a expansão série de Taylor nas variáveis temporal e espacial, conforme o nível de cada termo, tem-se

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} = a|_{i,j+1} - \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j+1} + O(\Delta t)^2, \quad (5.34)$$

$$a_{i-1,j+1} = a|_{i,j+1} - \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4, \quad (5.35)$$

$$a_{i+1,j+1} = a|_{i,j+1} + \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4. \quad (5.36)$$

Substituindo as equações (5.34), (5.35) e (5.36) na equação (5.33), obtém-se

$$\begin{aligned} a|_{i,j+1} &= a|_{i,j+1} - \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j+1} + O(\Delta t)^2 + \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2} \left[ a|_{i,j+1} - \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j+1} \right. \\ &+ \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4 - 2 a|_{i,j+1} + a|_{i,j+1} + \Delta x \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{i,j+1} \\ &\left. + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3 a}{\partial x^3} \Big|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j+1}) a \Big|_{i,j+1} + \frac{\Delta t}{2} \beta a \Big|_{i,j+1}. \end{aligned} \quad (5.37)$$

Somando os termos em comum da equação (5.37) e isolando o fator

$$\frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j+1}, \text{ tem-se}$$

$$\begin{aligned} \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial a}{\partial t} \Big|_{i,j+1} &= \frac{D_a \Delta t}{2(\Delta x)^2} \left[ \frac{2(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} + 2O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j+1}) a \Big|_{i,j+1} \\ &+ \frac{\Delta t}{2} \beta a \Big|_{i,j+1} + O(\Delta t)^2. \end{aligned} \quad (5.38)$$

Multiplicando ambos os lados da igualdade por  $\frac{2}{\Delta t}$ , aplicando a distributiva e efetuando algumas operações algébricas na equação (5.38), segue que

$$\left. \frac{\partial a}{\partial t} \right|_{i,j+1} = D_a \left. \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \right|_{i,j+1} + 2D_a O(\Delta x)^2 - P(n_{i,j+1})a|_{i,j+1} + \beta a|_{i,j+1} + O(\Delta t). \quad (5.39)$$

Reorganizando os fatores da equação (5.39), obtém-se

$$\underbrace{\left. \frac{\partial a}{\partial t} \right|_{i,j+1} = D_a \left. \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \right|_{i,j+1} - P(n_{i,j+1})a|_{i,j+1} + \beta a|_{i,j+1}}_{EDP} \underbrace{+ 2D_a O(\Delta x)^2 + O(\Delta t)}_{ETL}. \quad (5.40)$$

Fazendo  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$  em (5.40), observa-se que ELT tende a zero, resultando na equação (4.11) do modelo de crescimento.

Considerando equação (4.12) relacionada a  $n(x, t)$  discretizada no segundo estágio, deseja-se analisar a consistência, isto é, fazendo  $\Delta x$  e  $\Delta t$  da equação (4.52) de diferenças finitas tenderem a zero. Assim, tem-se

$$n_{i,j+1} = n_{i,j+\frac{1}{2}} + \frac{D_n \Delta t}{2(\Delta x)^2} (n_{i-1,j+1} - 2n_{i,j+1} + n_{i+1,j+1}) - \frac{q \Delta t}{2} a_{i,j+1} - \frac{\rho \Delta t}{2} n_{i,j+1}, \quad (5.41)$$

aplicando a expansão da série de Taylor nas variáveis temporal e espacial, conforme o nível de cada termo, tem-se

$$n_{i,j+\frac{1}{2}} = n|_{i,j+1} - \frac{\Delta t}{2} \left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j+1} + O(\Delta t)^2, \quad (5.42)$$

$$n_{i-1,j+1} = n|_{i,j+1} - \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j+1} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4, \quad (5.43)$$

$$n_{i+1,j+1} = n|_{i,j+1} + \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4. \quad (5.44)$$

Substituindo as equações (5.42), (5.43) e (5.44) em (5.41), obtém-se

$$\begin{aligned} n|_{i,j+1} &= n|_{i,j+1} - \frac{\Delta t}{2} \left. \frac{\partial n}{\partial t} \right|_{i,j+1} + O(\Delta t)^2 + \frac{D_n \Delta t}{2(\Delta x)^2} \left[ n|_{i,j+1} - \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j+1} \right. \\ &+ \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j+1} - \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4 - 2 n|_{i,j+1} + n|_{i,j+1} + \Delta x \left. \frac{\partial n}{\partial x} \right|_{i,j+1} \\ &\left. + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right|_{i,j+1} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \left. \frac{\partial^3 n}{\partial x^3} \right|_{i,j+1} + O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} qa|_{i,j+1} - \frac{\Delta t}{2} \rho n|_{i,j+1}. \end{aligned} \quad (5.45)$$

Somando os termos em comum da equação (5.45) e isolando o fator  $\frac{\Delta t}{2} \frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j}$ , tem-se

$$\begin{aligned} \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j+1} &= O(\Delta t)^2 + \frac{\Delta t D_n}{2(\Delta x)^2} \left[ \frac{2(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} + 2O(\Delta x)^4 \right] - \frac{\Delta t}{2} qa \Big|_{i,j+1} \\ &- \frac{\Delta t}{2} \rho n \Big|_{i,j+1}. \end{aligned} \quad (5.46)$$

Multiplicando ambos os lados da igualdade por  $\frac{2}{\Delta t}$ , aplicando a distributiva e efetuando algumas operações algébricas na equação (5.46), tem-se

$$\frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j+1} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} + 2D_n O(\Delta x)^2 - qa \Big|_{i,j+1} - \rho n \Big|_{i,j+1} + O(\Delta t). \quad (5.47)$$

Reorganizando os fatores da equação (5.47), obtém-se

$$\underbrace{\frac{\partial n}{\partial t} \Big|_{i,j+1} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \Big|_{i,j+1} - qa \Big|_{i,j+1} - \rho n \Big|_{i,j+1}}_{EDP} \underbrace{+ 2D_n O(\Delta x)^2 + O(\Delta t)}_{ETL}. \quad (5.48)$$

Fazendo  $\Delta t \rightarrow 0$  e  $\Delta x \rightarrow 0$  em (5.48), observa-se que ELT tende a zero, resultando na consistência da equação (4.12) do modelo de crescimento.

## 5.2 ESTABILIDADE

A estabilidade está relacionada ao crescimento ou decrescimento dos erros decorrentes das várias operações aritméticas associadas com a solução das equações algébricas. Para verificar a estabilidade de um método numérico, tem-se como ferramenta matemática o critério de Von Neumann que expressa os valores iniciais nos pontos da malha ao longo de  $t = 0$  em termos de uma série finita de Fourier. Com esse critério obtém-se condições necessárias, mas não suficientes para a estabilidade do esquema de diferenças [15, 25].

O critério de Von Neumann é baseado no princípio de superposição, isto é, o erro global é a soma de erros mais simples, também conhecidos por harmônicos. Esse método considera o crescimento do erro global de uma função que se reduz para essa série em  $t = 0$ , por um método de separação de variáveis idêntico aos usados para resolver EDP. A série de Fourier pode ser expressa em termos de senos e cossenos e também em termos de exponencial complexa, o que facilita os cálculos [13, 15]. Considerando  $E_i$ , com  $i = 0, 1, 2, \dots, N$ , o erro global em cada ponto ao longo da primeira linha  $t = 0$ ,  $N$  o número de espaçamento  $\Delta x$ , tem-se

$$E_i = \sum_{n=0}^N a_n e^{I\alpha_n i \Delta x}, \quad i = 0, 1, 2, \dots, N \quad (5.49)$$

com  $\alpha_n = \frac{n\pi}{L}$  e  $N\Delta x = L$ , que constitui um sistema linear com  $N + 1$  incógnitas  $a_n$  e  $N + 1$  equações que pode ser resolvido de maneira única para determinar  $a_n$ . Assim, em um método numérico, obtém-se a condição de estabilidade, majorando o fator de ampliação do erro  $a_n$ , para todo  $n$ , isto é,

$$|a_n| \leq 1, \quad \forall n = 0, 1, 2, \dots, N. \quad (5.50)$$

A dependência no tempo do erro é incluída assumindo que a amplitude do erro  $a_n$  está em função do tempo. Assim, de (5.49) tem-se que

$$E_i^j = \sum_{n=0}^N e^{\lambda_j} e^{I\alpha_n i \Delta x} \quad (5.51)$$

em que  $E_i^j$  é o erro global em cada ponto do passo  $j = 0, 1, 2, \dots, M$ , sendo  $M$  o número de espaçamento  $\Delta t$ .

Encontrado o erro no passo inicial, para analisar a sua propagação ao longo dos passos subsequentes, observa-se a propagação de um harmônico genérico  $e^{\lambda_j} e^{IB\Delta x}$ , em que  $B$  é um número real e  $\lambda$  um número complexo, ambos arbitrários. Assim para o estudo da estabilidade, em uma EDP com uma variável espacial e uma temporal, utiliza-se a forma do harmônico dada por (5.51) [15, 36].

No critério de Von Neumann substitui  $y_{i,j}$  por um  $y_{p,q_e} = (p\Delta x, q_e\Delta t)$  em termos de uma série de Fourier, com  $y_{p,q_e} = e^{\lambda_j} e^{IB\Delta x}$ . Neste capítulo, será analisada pelo critério de Von Neumann a estabilidade das equações adimensionalizadas, discretizadas em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes. Admitindo que haja solução da EDP por meio de um método numérico, tem-se a seguinte expansão de Fourier:

$$y_{i,j} = e^{\lambda_j} e^{I\phi i} = e^{\lambda_j} [\cos \phi(i) + I \sin \phi(i)], \quad (5.52)$$

com  $I = \sqrt{-1}$ .

### 5.2.1 Análise da estabilidade do método explícito

Considerando a equação (4.11) relacionada a  $a(x, t)$ , discretizada na forma explícita conforme a equação (4.35), tem-se

$$a_{i,j+1} = a_{i,j} + \frac{\Delta t D_a}{(\Delta x)^2} (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}) - \Delta t P(n_{i,j}) a_{i,j} + \Delta t \beta a_{i,j}, \quad (5.53)$$

sendo  $\sigma_a = \frac{\Delta t D_a}{(\Delta x)^2}$  a expansão de Fourier de (5.53) é

$$e^{\lambda(j+1)} e^{I\phi i} = e^{\lambda_j} e^{I\phi i} + \sigma_a (e^{\lambda_j} e^{I\phi(i-1)} - 2e^{\lambda_j} e^{I\phi i} + e^{\lambda_j} e^{I\phi(i+1)}) - \Delta t P(n_{i,j}) e^{\lambda_j} e^{I\phi i} + \Delta t \beta e^{\lambda_j} e^{I\phi i}. \quad (5.54)$$

Dividindo ambos os lados de (5.54) por  $e^{\lambda_j} e^{I\phi_i}$ , após algumas operações algébricas, tem-se

$$e^\lambda = 1 + \sigma_a (e^{-I\phi} - 2 + e^{I\phi}) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta \quad (5.55)$$

$$= 1 + \sigma_a \cos(\phi) - 2\sigma_a + \sigma_a \cos(\phi) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta \quad (5.56)$$

$$= 1 + 2\sigma_a (\cos(\phi) - 1) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta \quad (5.57)$$

$$= 1 - 4\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta. \quad (5.58)$$

Para que a equação seja estável é preciso impor que  $|e^\lambda| \leq 1$ , isto é

$$|e^\lambda| = \left| 1 - 4\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta \right| \leq 1, \quad (5.59)$$

$$-1 \leq -4\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta \leq 1, \quad (5.60)$$

$$-2 \leq -4\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta t P(n_{i,j}) + \Delta t \beta \leq 0. \quad (5.61)$$

Sendo  $\sigma_a = \frac{\Delta t D_a}{(\Delta x)^2}$  e multiplicando a inequação (5.61) por  $(-1)$ , obtém-se

$$0 \leq 4 \frac{\Delta t D_a}{(\Delta x)^2} \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \Delta t P(n_{i,j}) - \Delta t \beta \leq 2 \quad (5.62)$$

$$0 \leq \Delta t \left[ 4 \frac{D_a}{(\Delta x)^2} \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + P(n_{i,j}) - \beta \right] \leq 2 \quad (5.63)$$

$$0 \leq \Delta t \left[ 4D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \Delta x^2 (P(n_{i,j}) - \beta) \right] \leq 2\Delta x^2 \quad (5.64)$$

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{2\Delta x^2}{4D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \Delta x^2 (P(n_{i,j}) - \beta)} \quad (5.65)$$

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{2} (P(n_{i,j}) - \beta)}. \quad (5.66)$$

Assim, a região de estabilidade do método explícito é dada por

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{2} (P(n_{i,j}) - \beta)}.$$

De modo análogo, a primeira equação relacionada a densidade do câncer, a análise da estabilidade da segunda equação relacionada a concentração de nutrientes dada por  $n(x, t)$ , discretizada na forma explícita conforme a equação (4.38), resulta em

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D_n \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{2}(q + \rho)},$$

que separa a região de estabilidade em que os erros decrescem, da região de instabilidade em que os erros crescem.

### 5.2.2 Análise da estabilidade no primeiro estágio - explícito

Considerando a primeira equação relacionada à densidade do câncer dada por  $a(x, t)$ , discretizada na forma do primeiro estágio conforme a equação (4.42), tem-se

$$a_{i,j+\frac{1}{2}} = a_{i,j} + \frac{\Delta t D_a}{2(\Delta x)^2} (a_{i-1,j} - 2a_{i,j} + a_{i+1,j}) - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) a_{i,j} + \frac{\Delta t}{2} \beta a_{i,j}. \quad (5.67)$$

Sendo  $\sigma_a = \frac{\Delta t D_a}{(\Delta x)^2}$  e considerando a expansão de Fourier na equação (5.67) tem-se

$$e^{\lambda(j+\frac{1}{2})} e^{I\phi i} = e^{\lambda j} e^{I\phi i} + \frac{\sigma_a}{2} (e^{\lambda j} e^{I\phi(i-1)} - 2e^{\lambda j} e^{I\phi i} + e^{\lambda j} e^{I\phi(i+1)}) - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) e^{\lambda j} e^{I\phi i} \quad (5.68)$$

$$+ \frac{\Delta t}{2} \beta e^{\lambda j} e^{I\phi i},$$

dividindo ambos os lados de (5.68) por  $e^{\lambda j} e^{I\phi i}$ , e após algumas operações algébricas, obtém-se

$$e^{\frac{\lambda}{2}} = 1 + \frac{\sigma_a}{2} (e^{-I\phi} - 2 + e^{I\phi}) - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) + \frac{\Delta t}{2} \beta \quad (5.69)$$

$$= 1 + \frac{\sigma_a}{2} \cos(\phi) - 2\frac{\sigma_a}{2} + \frac{\sigma_a}{2} \cos(\phi) - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) + \frac{\Delta t}{2} \beta \quad (5.70)$$

$$= 1 + 2\frac{\sigma_a}{2} \cos(\phi) - \sigma_a - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) + \frac{\Delta t}{2} \beta \quad (5.71)$$

$$= 1 + \sigma_a (\cos(\phi) - 1) - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) + \frac{\Delta t}{2} \beta. \quad (5.72)$$

$$e^{\frac{\lambda}{2}} = 1 - 2\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \frac{\Delta t}{2} P(n_{i,j}) + \frac{\Delta t}{2} \beta. \quad (5.73)$$

Elevando ambos os lados da equação (5.73) ao quadrado, tem-se

$$(e^{\frac{\lambda}{2}})^2 = \left[ 1 - 2\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta t}{2} (\beta - P(n_{i,j})) \right]^2 \quad (5.74)$$

$$e^\lambda = 1 - 4\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \Delta t (\beta - P(n_{i,j})) + 4\sigma_a^2 \sin^4\left(\frac{\phi}{2}\right) - 2\sigma_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) \Delta t (\beta - P(n_{i,j}))$$

$$+ \frac{\Delta t^2}{4} (\beta - P(n_{i,j}))^2. \quad (5.75)$$

Para que a equação seja estável é preciso impor que  $|e^\lambda| \leq 1$ , isto é,

$$|e^\lambda| = \left| 1 - 4\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) + \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + 4\sigma_a^2 \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) - 2\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + \frac{\Delta t^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))^2 \right| \leq 1. \quad (5.76)$$

$$-1 \leq 1 - 4\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) + \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + 4\sigma_a^2 \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) - 2\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + \frac{\Delta t^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))^2 \leq 1. \quad (5.77)$$

$$-2 \leq -4\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) + \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + 4\sigma_a^2 \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) - 2\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + \frac{\Delta t^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))^2 \leq 0. \quad (5.78)$$

Para resolver a inequação (5.78), serão considerados dois casos conforme as desigualdades:

$$-2 \underbrace{\leq}_1 -4\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) + \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + 4\sigma_a^2 \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) - 2\sigma_a \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + \frac{\Delta t^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))^2 \underbrace{\leq}_2 0. \quad (5.79)$$

Efetuada os cálculos do Caso 1 e sendo  $\sigma_a = \frac{D_a \Delta t}{\Delta x^2}$ , tem-se

$$-4 \frac{D_a \Delta t}{\Delta x^2} \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) + \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + 4 \frac{D_a^2 \Delta t^2}{\Delta x^4} \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) - 2 \frac{D_a \Delta t^2}{\Delta x^2} \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) (\beta - P(n_{i,j})) + \frac{\Delta t^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))^2 \geq -2. \quad (5.80)$$

Após algumas operações algébricas, obtém-se

$$-16D_a \Delta t \Delta x^2 \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) + 4\Delta t \Delta x^4 (\beta - P(n_{i,j})) - 8D_a \Delta t^2 \Delta x^2 \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) (\beta - P(n_{i,j})) + 16D_a^2 \Delta t^2 \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) + \Delta x^4 \Delta t^2 (\beta - P(n_{i,j}))^2 + 8\Delta x^4 \geq 0. \quad (5.81)$$

$$\Delta t^2 \left[ +16D_a^2 \sin^4 \left( \frac{\phi}{2} \right) - 8D_a \Delta x^2 \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) (\beta - P(n_{i,j})) + \Delta x^4 (\beta - P(n_{i,j}))^2 \right] + \Delta t \left[ 4\Delta x^4 (\beta - P(n_{i,j})) - 16D_a \Delta x^2 \sin^2 \left( \frac{\phi}{2} \right) \right] + 8\Delta x^4 \geq 0. \quad (5.82)$$

Observa-se que a inequação (5.82) tem grau dois, assim para resolvê-la será utilizado o resultado Bhaskara que analisa os valores de delta ( $\Delta$ ), onde dada a inequação na forma geral  $ax^2 + bx + c \geq 0$  tem-se  $\Delta = b^2 - 4ac$ . Assim, tem-se

$$\Delta = -16\Delta x^8 (\beta - (Pn_{i,j}))^2 - 320D_a\Delta x^6 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) (\beta - P(n_{i,j})) - 256\Delta x^4 D_a^2 \sin^4\left(\frac{\phi}{2}\right) \quad (5.83)$$

Como, neste caso,  $\Delta < 0$  e o fator que  $\Delta t^2 > 0$ , tem-se que o conjunto solução do Caso 1 é dado por todos os reais positivos. Assim, tem-se que  $\Delta t > 0$ .

Efetuada os cálculos do Caso 2 e sendo  $\sigma_a = \frac{D_a\Delta t}{\Delta x^2}$ , tem-se

$$\begin{aligned} & -4\frac{D_a\Delta t}{\Delta x^2} \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \Delta t(\beta - P(n_{i,j})) + 4\frac{D_a^2\Delta t^2}{\Delta x^4} \sin^4\left(\frac{\phi}{2}\right) \\ & -2\frac{D_a\Delta t^2}{\Delta x^2} \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) (\beta - P(n_{i,j})) + \frac{\Delta t^2}{4} (\beta - P(n_{i,j}))^2 \leq 0, \end{aligned} \quad (5.84)$$

multiplicando por  $(-1)$  e após algumas operações algébricas na equação (5.84), obtém-se

$$\begin{aligned} & 16D_a\Delta t\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - 4\Delta t\Delta x^4(\beta - P(n_{i,j})) + 8D_a\Delta t^2\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) (\beta - P(n_{i,j})) \\ & - 16D_a^2\Delta t^2 \sin^4\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta x^4\Delta t^2(\beta - P(n_{i,j}))^2 \geq 0, \end{aligned} \quad (5.85)$$

$$\begin{aligned} & -\Delta t^2 \left[ 16D_a^2 \sin^4\left(\frac{\phi}{2}\right) - 8D_a\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) (\beta - P(n_{i,j})) + \Delta x^4(\beta - P(n_{i,j}))^2 \right] \\ & + \Delta t \left[ 16D_a\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - 4\Delta x^4(\beta - P(n_{i,j})) \right] \geq 0, \end{aligned} \quad (5.86)$$

$$\begin{aligned} & \frac{-\Delta t^2}{\Delta x^4} \left[ 16\Delta x^4 D_a^2 \sin^4\left(\frac{\phi}{2}\right) - 8D_a\Delta x^6 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) (\beta - P(n_{i,j})) + \Delta x^8(\beta - P(n_{i,j}))^2 \right] \\ & + 4\Delta t \left[ 4D_a\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta x^4(\beta - P(n_{i,j})) \right] \geq 0, \end{aligned} \quad (5.87)$$

$$\begin{aligned} & \frac{-\Delta t^2}{\Delta x^4} \left[ 4D_a\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta x^4(\beta - P(n_{i,j})) \right]^2 \\ & + 4\Delta t \left[ 4D_a\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta x^4(\beta - P(n_{i,j})) \right] \geq 0. \end{aligned} \quad (5.88)$$

Considerando  $y = 4D_a\Delta x^2 \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \Delta x^4(\beta - P(n_{i,j}))$  em (5.88), tem-se

$$\frac{-\Delta t^2}{\Delta x^4} y^2 + 4\Delta t y \geq 0, \quad (5.89)$$

$$\Delta t y \left( \frac{-\Delta t}{\Delta x^4} y + 4 \right) \geq 0, \quad (5.90)$$

como  $\Delta t y \geq 0$  resulta em  $\Delta t \geq 0$ , e

$$\frac{-\Delta t}{\Delta x^4} + 4 \geq 0, \quad \text{resultando em} \quad \Delta t \leq \frac{4\Delta x^4}{y}, \quad (5.91)$$

substituindo  $y$  na inequação (5.91) e simplificando, tem-se

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \frac{\Delta x^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))}. \quad (5.92)$$

Assim, a região de estabilidade no primeiro estágio do método é dada por

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) - \frac{\Delta x^2}{4}(\beta - P(n_{i,j}))},$$

separando a região de estabilidade em que os erros decrescem, da região de instabilidade em que os erros crescem. De modo análogo, a análise da estabilidade da segunda equação (4.12) relacionada à concentração de nutrientes dada por  $n(x, t)$ , discretizada no primeiro estágio conforme a equação (4.45), resulta no intervalo

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{D_n \sin^2\left(\frac{\phi}{4}\right) - \frac{\Delta x^2}{2}(q + \rho)},$$

separando a região de estabilidade em que os erros decrescem, da região de instabilidade em que os erros crescem.

Assim em relação a estabilidade dos métodos, tem-se que ambas foram determinadas em relação ao tempo, isto é, o método explícito é dada pelo intervalo

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{2}(P(n_{i,j}) - \beta)}$$

e o método de dois estágio pelo intervalo

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{4}(P(n_{i,j}) - \beta)}.$$

Observa-se, que ao colocar o dois (2) em evidência no denominador da expressão do método explícito, a expressão em evidência é exatamente o denominador da expressão do método de dois estágios, com isso, tem-se que a região do método de dois estágio é o dobro da região do método explícito. Como os intervalos foram dados em relação ao tempo, tem-se que quanto maior os valores de  $\Delta t$  mais pontos na malha são preciso e, com isso, aumenta o tempo de processo para obter os resultados.

### 5.2.3 Análise da estabilidade no segundo estágio - implícito

Considerando as equações (4.11) e (4.12) que descrevem a densidade do câncer e a concentração de nutrientes dadas por  $a(x, t)$  e  $n(x, t)$ , respectivamente, na forma discretizada no segundo estágio implícita, conforme as equações (4.48) e (4.52), pode-se verificar que o método é incondicionalmente estável [15, 19, 43].

## 5.3 CONVERGÊNCIA

O teorema de equivalência de Lax [19] garante que toda solução numérica de um problema de valor inicial bem posto, obtida por uma discretização consistente e estável é convergente. Assim, considerando os resultados das Seções 5.1 e 5.2, que mostram que o método explícito é consistente e condicionalmente estável, e que o método de dois estágios também é consistente (tanto o primeiro estágio, quanto o segundo) e é condicionalmente estável, no primeiro estágio e incondicionalmente estável na parte implícita no segundo estágio, como ambos os métodos satisfazem a condição de estabilidade, logo convergem.

## 6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Neste capítulo será feita uma análise numérica em relação ao método explícito e o método de dois estágios. Para isso, serão utilizadas as equações discretizadas pelo método de diferenças finitas relacionadas à densidade do câncer e a concentração de nutrientes, uma vez que as equações discretizadas são convergentes, conforme foi apresentado nas Seções 5.1 e 5.2. Após esta análise numérica, será feita uma análise no crescimento do tumor considerando as equações discretizadas, relacionadas ao modelo de crescimento do tumor avascular invasivo dado por

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{P(n)a}_{\text{Mortalidade}} + \underbrace{\beta a}_{\text{Divisão}}, \quad (6.1)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Difusão}} - \underbrace{qa}_{\text{Absorção}} - \underbrace{\rho n}_{\text{Decaimento}}, \quad (6.2)$$

sujeito as condições iniciais dadas por

$$a(x, 0) = 0.1e^{-0.0025x^2}, \quad \forall x \in [-L, L], \quad (6.3)$$

$$n(x, 0) = 1, \quad \forall x \in [-L, L], \quad (6.4)$$

e as de contorno dadas por

$$a(-L, t) = 0, \quad a(L, t) = 0, \quad \forall t \in [0, T], \quad (6.5)$$

$$n(-L, t) = 0, \quad n(L, t) = 1, \quad \forall t \in [0, T], \quad (6.6)$$

em que a variável temporal, será considerado o intervalo  $[0, T]$  com  $T = 200$  e a variável espacial será considerado o intervalo  $[-L, L]$  com  $L = 1800$ .

### 6.1 RESULTADOS NUMÉRICOS

Para a análise dos resultados, serão utilizadas as equações (4.11) e (4.12) adimensionalizadas, conforme os cálculos efetuados no Capítulo 4, e definir os valores que serão utilizados nos parâmetros. Desta forma, serão considerados os mesmos valores e unidades de medidas utilizados por Sabir (2017), e que também podem ser encontrados em Kobolov (2009) e Avila (2013), isto é,  $D_a = 2.5 \times 10^{-9}[\text{cm}^2/\text{s}]$ ,  $D_n = 2.5 \times 10^{-5}[\text{cm}^2/\text{s}]$ ,  $\beta = 10^{-7}[\text{1/s}]$ ,  $P_m = 0.2 \times 10^{-6}[\text{1/s}]$ ,  $n_{crit} = 0.3 \times 10^{-7}[\text{mol}/\text{cm}^3]$ ,  $\mathcal{E} = 10^{-9}[\text{cm}^3/\text{mol}]$  e  $q = 10^{-20}[\text{mol}/\text{s.cél}]$  [7, 26, 39].

Para determinar os valores adimensionais, serão consideradas as seguintes escalas:

Escala de comprimento	–	$L_0 = 5 \times 10^{-2}[\text{cm}]$ .
Escala de tempo	–	$T_0 = 10^6[\text{s}]$ .
Escala de densidade	–	$a_{max} = 10^7[\text{cél}/\text{cm}^3]$ .
Escala de concentração	–	$n_{max} = 10^{-7}[\text{mol}/\text{cm}^3]$ .

Utilizando as relações adimensionais dos parâmetros do Seção 4.1 e os valores das escalas, obtém-se os valores na forma adimensional dados por  $D_a^* = 10$ ,  $D_n^* = 10^4$ ,  $\beta^* = 0.1$ ,  $P_m^* = 0.2$ ,  $n_{crit}^* = 0.3$ ,  $\mathcal{E}^* = 10^{-2}$ ,  $q^* = 1$  e  $\rho^* = 0$ . Neste capítulo, todos os valores dos parâmetros serão considerados sem o asterisco (\*), assim os parâmetros adimensionalizados são denotados por  $D_a = 10$ ,  $D_n = 10^4$ ,  $\beta = 0.1$ ,  $P_m = 0.2$ ,  $n_{crit} = 0.3$ ,  $\mathcal{E} = 10^{-2}$ ,  $q = 1$  e  $\rho = 0$ .

Para analisar os resultados que serão obtidos pelos métodos explícito e pelo método de dois estágios, faz-se necessário observar a região de convergência de ambos os métodos, que é obtida pela região de estabilidade apresentada na Seção 5.2, isto é, a região de estabilidade do método explícito foi dada por

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{2}(P(n_{i,j}) - \beta)}$$

e a região de estabilidade do método de dois estágios dada por

$$0 \leq \Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{D_a \sin^2\left(\frac{\phi}{2}\right) + \frac{\Delta x^2}{4}(P(n_{i,j}) - \beta)}.$$

Com isto, observa-se que a região de estabilidade do método de dois estágios é duas vezes a região de estabilidade do método explícito.

No modelo de crescimento do tumor, constata-se que os coeficientes de difusão são diferentes, sendo que o coeficiente da concentração de oxigênio é muito grande em relação ao coeficiente da densidade do câncer. Definindo  $\sigma = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2}$ , no qual  $\Delta t$  esteja na região de estabilidade do método explícito e dois estágios e considerando os valores dos coeficientes de difusão que devido a suas diferenças, influenciam nos resultados, em que os valores de  $\sigma$  relacionados a densidade do câncer terá uma ordem de grandeza  $10^{-3}$  ao relacionar com a ordem de grandeza da concentração de oxigênio, como pode-se observar na Tabela 6.1.

Tabela 6.1: Valores de  $\sigma_a$  e  $\sigma_n$  de acordo com o método numérico considerando  $N_t = 2000$ ,  $N_x = 80$ ,  $D_a = 10$ ,  $D_n = 10000$ ,  $\Delta t = 0.1$ ,  $\Delta x = 45$  e  $I_n = 3000$ .

Método Explícito		Método de Dois Estágios	
$\sigma_a$	0.49383E-003	$\sigma_a/2$	0.24691E-003
$\sigma_n$	0.49383E+000	$\sigma_n/2$	0.24691E+000

Sendo  $\sigma_a$  relacionado a densidade do câncer e  $\sigma_n$  relacionado a concentração de oxigênio, os valores de  $\sigma_n$  são maiores que os valores de  $\sigma_a$  conforme a Tabela 6.1. Observa-se também que o valor de  $\sigma_n$  do método explícito é o dobro do  $\sigma_n$  do método de dois estágios. Assim, para análise dos resultados será utilizado o de maior valor, que é dado por  $\sigma_n$  do método explícito. Se  $\sigma_n$  do método explícito estiver na região de estabilidade, os outros três valores que são menores que  $\sigma_n$  também estarão. Caso  $\sigma_n$  não esteja na região de estabilidade, tem-se que seus resultados influenciarão os valores da densidade do câncer do método explícito. Em relação ao método de dois estágios, é preciso analisar o valor de  $\frac{\sigma_n}{2}$  sobre o intervalo de estabilidade.

Assim, considerando as equações discretizadas da densidade do câncer e da concentração de oxigênio,  $N_t = 2000$ ,  $N_x = 80$ ,  $\Delta t = 0.1$ ,  $\Delta x = 45$  e  $I_n = 3000$  (iterações), obtém-se as Figuras 6.1 e 6.2.

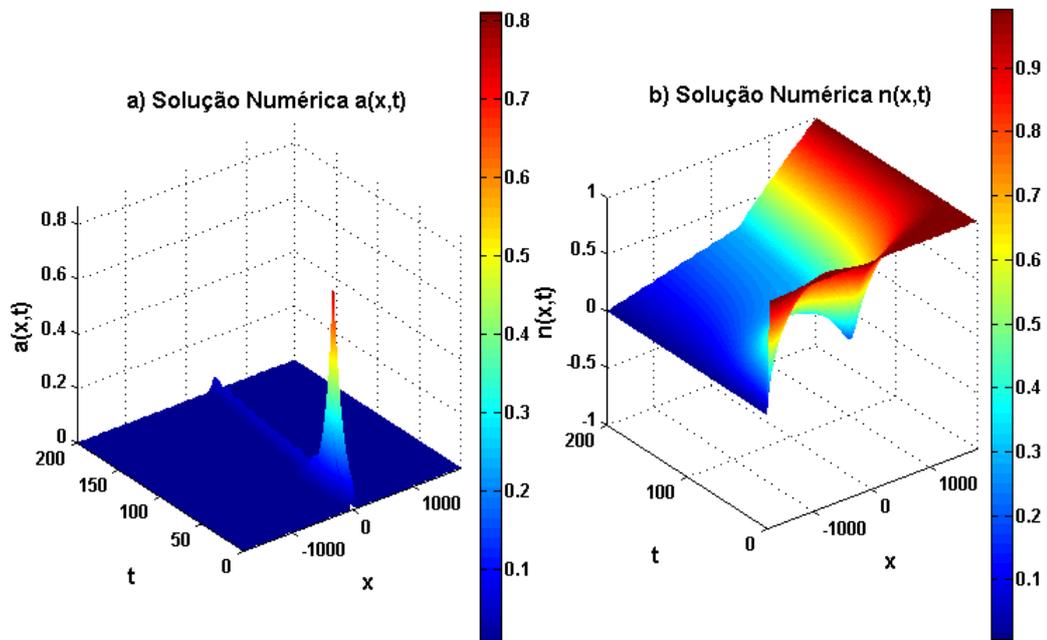


Figura 6.1: Densidade do câncer e da concentração de nutriente usando o método de dois estágios.

Fonte: Autor.

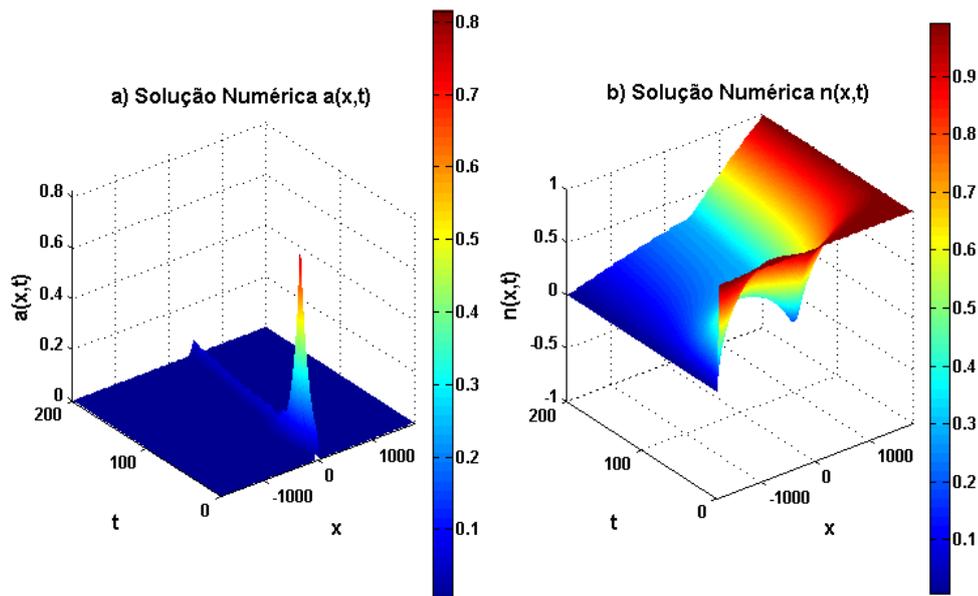


Figura 6.2: Densidade do câncer e da concentração de nutriente usando o método explícito.

Fonte: Autor.

Observa-se nas Figuras 6.1 e 6.2, que as soluções são similares, porém outra maneira de visualizar esses resultados é fazer um corte nos gráficos das Figuras 6.1 e 6.2 no ponto médio do domínio, ou seja, em  $x = 0$ , e considerar todos os valores para variável temporal. Assim, na Figura 6.3 apresenta-se os resultados dos métodos, em relação a densidade do câncer e da concentração de oxigênio, em que os dois métodos descrevem comportamentos similares.

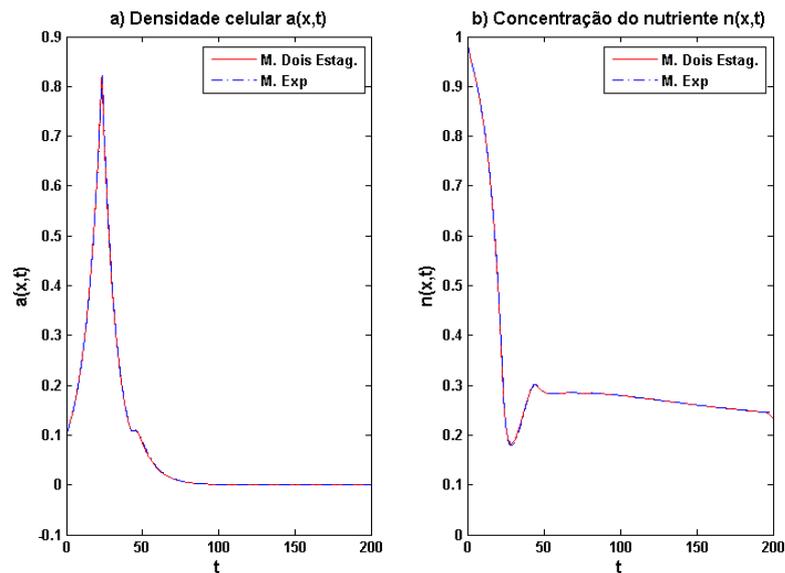


Figura 6.3: Comparação do método explícito e dois estágios em  $x = 0$  considerando  $N_t = 2000$ ,  $N_x = 80$ ,  $D_a = 10$ ,  $D_n = 10000$ ,  $\Delta t = 0.1$ ,  $\Delta x = 45$  e  $I_n = 3000$ .

Fonte: Autor.

Outra maneira de visualizar o comportamento dos métodos numéricos em relação a solução da EDP, é verificar pelo cálculo da norma. Considerando  $D_n = 10000$ ,  $I_n = 3000$ ,  $\Delta t = 0.1$ , e valores de  $\Delta x$  variando de acordo com os valores de  $N_x$ , apresenta-se a norma obtida para diferentes valores de  $\sigma_n$ , conforme a Tabela 6.2.

Tabela 6.2: Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando  $N_t = 2000$  fixo e variando  $N_x$ .

$N_x$	$N_t$	$\sigma_n$	Met. Explícito		Met. Dois Estágios	
			$a(x, t)$	$n(x, t)$	$a(x, t)$	$n(x, t)$
56	2000	0,24198	3.3173e-010	4.7664e-005	3.3458e-010	4.5071e-005
60	2000	0.27778	3.5379E-010	2.2295E-005	3.5624E-010	2.0475E-005
64	2000	0.31605	3.8240E-010	2.6623E-005	3.8240E-010	3.1252E-005
68	2000	0.35679	4.2257E-010	3.9090E-005	4.1771E-010	3.6337E-005
72	2000	0.4000	4.8029E-010	2.5191E-005	4.6981E-010	2.3664E-005
76	2000	0.44568	5.3439E-010	2.6855E-005	5.2567E-010	3.3762E-005
80	2000	0.49383	5.7028E-010	3.3864E-005	5.6526E-010	4.3018E-004
84	2000	0.5444	4.2554E-004	6.3991E+136	5.9006E-010	2.3171E-004
88	2000	0.59753	3.1244E-004	1.3275E+281	6.0847E-010	4.1288E-005
92	2000	0.65309	NAN	NAN	6.1014E-010	1.2437E-005
96	2000	0.71111	NAN	NAN	5.5435E-010	2.4438E-005
100	2000	0.77160	NAN	NAN	5.5240E-010	1.2706E-005
104	2000	0.83457	NAN	NAN	5.4547E-010	1.6297E-005
108	2000	0.9000	NAN	NAN	4.7170E-010	3.4700E-005
112	2000	0.96790	NAN	NAN	4.5494E-010	1.7048E-004
116	2000	1.0383	NAN	NAN	7.3132E-006	4.9518E+027
120	2000	1.1111	NAN	NAN	5.6323E-005	3.0061E+110
124	2000	1.1864	NAN	NAN	NAN	NAN
128	2000	1.2642	NAN	NAN	NAN	NAN

Observa-se na Tabela 6.2 que, para os primeiros valores de  $N_x$ , variando entre 56 e 80, os valores de  $\sigma_n$  estão na região de estabilidade dos dois métodos. Consequentemente, a norma da densidade do câncer estão na ordem  $10^{-10}$  e a norma da concentração de oxigênio na ordem  $10^{-05}$ . Ainda, para  $N_x = 64$ , os valores das normas da densidade do câncer nos dois métodos são iguais, isto é,  $3.8240E-10$ . Observando que, para valores de  $N_x$  maiores que 80, os valores de  $\sigma_n$  ficam maiores que 0.5000 e, com isso, o método explícito sai da região de estabilidade e a norma calculada no método explícito começa a crescer, com um crescimento rápido no intervalo em que  $\sigma_n$  está entre 0.5444 e 0.59753, como verifica-se os valores e o avanço na ordem de grandeza de  $10^{-05}$  para  $10^{+281}$  na concentração de oxigênio. Observa-se depois um outro crescimento maior que faz com que os valores se tornem muito grandes a partir

de  $\sigma_n = 0.65309$ , enquanto que, no método de dois estágios para  $\sigma_n \geq 0.5000$ , os valores das normas mantêm a mesma ordem,  $10^{-10}$  e  $10^{-05}$ , que no intervalo em que  $\sigma_n$  esta entre 0 e 0.5000, o que se constata que a região de estabilidade do método de dois estágios é maior do que a do método explícito, como demonstrado na Seção 5.2.

Observa-se na Tabela 6.2, que aparece o termo *NAN*, isto é, *Not a number* em algumas linhas, no qual esse termo *NAN* é utilizado para descrever resultados das expressões inválidas, e com isso, os gráficos de ambos os métodos deixam de ser representados. Assim, para ilustrar o comportamento dos resultados numéricos quando saem da região de estabilidade, considera-se o exemplo onde  $N_x = 86$ ,  $N_t = 2000$ ,  $\Delta x = 418605$ ,  $\Delta t = 0.1$  e  $I_n = 3000$ , e obtém a Figura 6.4.

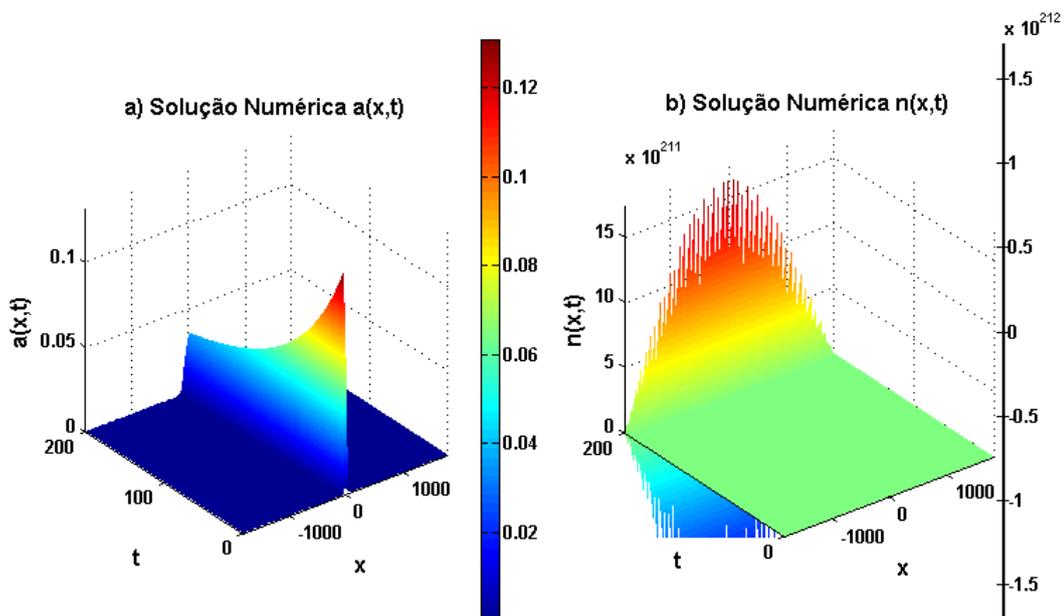


Figura 6.4: Densidade do câncer e concentração de nutriente no método explícito.

Fonte: Autor.

Observa-se que, os gráficos da Figura 6.4, as soluções *a)* e *b)* do método explícito encontram-se deformados, devido ao valor de  $\sigma_n = 0.57067$  estar fora da região de estabilidade, e ao comparar com os resultados da Figura 6.2. Sendo a equação da densidade do câncer relacionada com a concentração de nutrientes, e a concentração de nutrientes resultando em valores grandes, tem-se os valores da densidade do câncer alterados, distanciando-se da solução da EDP. Considerando os valores de  $N_x \geq 92$ , esses valores são maiores que  $10^{+282}$ , resultando na expressão *NAN* e, com isso, os gráficos da densidade do câncer e da concentração de nutrientes utilizando o método explícito não são representados.

Considerando  $N_x = 86$ ,  $N_t = 2000$ ,  $\Delta x = 418605$ ,  $\Delta t = 0.1$  e  $I_n = 3000$ , e obtém a Figura 6.5.

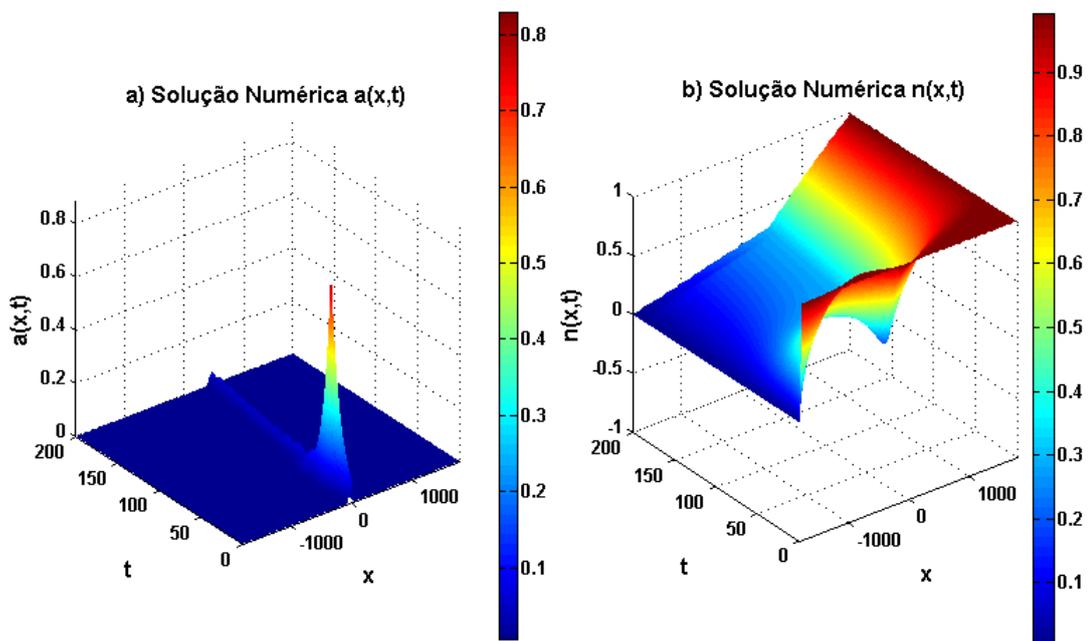


Figura 6.5: Densidade do câncer e concentração de nutriente no método de dois estágios.

Fonte: Autor.

Em relação a Figura 6.5, nos itens *a*) e *b*) referentes ao método de dois estágios, observa-se que os gráficos não foram alterados, mantendo-se similares aos da Figura 6.1, devido o valor de  $\sigma_n = 0.57067$  estar na região de estabilidade do método de dois estágios.

Nos resultados até aqui apresentados foi considerado  $N_t = 2000$  fixo e variou-se o valor de  $N_x$ , observando que, na região de estabilidade, os métodos possuem resultados similares e que a região de estabilidade do método explícito é menor que a região de estabilidade do método de dois estágios, como visto na Seção 5.2. A próxima análise está relacionada a manter-se o valor de  $N_x$  fixo e variar o valor de  $N_t$ . Assim, considerando  $D_n = 10000$ ,  $I_n = 3000$ ,  $N_x = 20$  e os valores de  $N_t$  variando, tem-se a Tabela 6.3.

Tabela 6.3: Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando  $N_x = 20$  fixo e variando  $N_t$ .

$N_x$	$N_t$	$\sigma_n$	Met. Explícito		Met. Dois Estágios	
			$a(x, t)$	$n(x, t)$	$a(x, t)$	$n(x, t)$
20	4000	1.5432E-002	5.7679E-011	1.0641E-005	0	0
20	2000	3.0864E-002	1.1454E-010	2.0767E-005	1.1673E-010	2.1866E-005
20	1000	6.1728E-002	2.2596E-010	4.0037E-005	2.3445E-010	4.3679E-005
20	500	1.2346E-001	4.4106E-010	7.8612E-005	4.7240E-010	8.7208E-005
20	250	2.4691E-001	8.1401E-010	1.7074E-004	9.6344E-010	1.7439E-004
20	130	4.7483E-001	1.6073E-009	2.0136E-004	1.6802E-009	3.3929E-004
20	65	9.4967E-001	NAN	NAN	3.7634E-009	7.3879E-004

Considerando  $D_n = 10000$ ,  $I_n = 3000$ ,  $N_x = 40$ , e valores de  $N_t$  variando, tem-se a Tabela 6.4.

Tabela 6.4: Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando  $N_x = 40$  fixo e variando  $N_t$ .

$N_x$	$N_t$	$\sigma_n$	Met. Explícito		Met. Dois Estágios	
			$a(x, t)$	$n(x, t)$	$a(x, t)$	$n(x, t)$
40	4000	6.1728E-002	1.0892E-010	9.0768E-006	0	0
40	2000	1.2346E-001	2.2100E-010	1.6541E-005	2.1625E-010	1.9806E-005
40	1000	2.4691E-001	4.5565E-010	2.7453E-005	4.3500E-010	3.9389E-005
40	500	4.9383E-001	9.4306E-010	4.0261E-005	8.8642E-010	7.7701E-005
40	250	9.8765E-001	NAN	NAN	1.9130E-009	1.4915E-004
40	130	1.8993E+000	NAN	NAN	3.7313E-005	1.8999E+036
40	65	3.7987E+000	NAN	NAN	5.8082E-006	2.2221E+032

Observa-se nas Tabelas 6.3 e 6.4 que os valores das normas de  $a(x, t)$  em ambos os métodos tem ordem de  $10^{-10}$  e a norma de  $n(x, t)$  tem ordem de  $10^{-05}$ , quando os valores de  $\sigma_n$  estão na região de estabilidade dos métodos explícito e dois estágios. E que na Tabela 6.3 observa-se uma maior região de estabilidade em ambos os métodos.

Considerando  $D_n = 10000$ ,  $I_n = 3000$ ,  $N_x = 80$ , e valores de  $N_t$  variando, tem-se a Tabela 6.5.

Tabela 6.5: Norma em relação a densidade do câncer e da concentração de nutrientes considerando  $N_x = 80$  fixo e variando  $N_t$ .

$N_x$	$N_t$	$\sigma_n$	Met. Explícito		Met. Dois Estágios	
			$a(x, t)$	$n(x, t)$	$a(x, t)$	$n(x, t)$
80	4000	2.4691E-001	2.8316E-010	1.6639E-005	0	0
80	2000	4.9383E-001	5.7028E-010	3.3864E-005	5.6526E-010	4.3018E-004
80	1200	8.2305E-001	NAN	NAN	9.4518E-010	5.4194E-005
80	1000	9.8765E-001	NAN	NAN	1.1365E-009	6.5072E-005
80	500	1.9753E+000	NAN	NAN	2.3399E-004	4.9901E+213
80	250	3.9506E+000	NAN	NAN	NAN	NAN
80	130	7.5973E+000	NAN	NAN	NAN	NAN

Verifica-se na Tabela 6.5 uma similaridade de valores com as Tabelas 6.3 e 6.4, isto é, para  $\sigma_n \geq 0.5000$ , o método explícito sai da região de estabilidade e suas soluções atingem valores muito grandes, conforme a Figura 6.4. Porém, o método de dois estágios permanece na região de estabilidade, conforme demonstrado na Seção 5.2, e como observa-se nos valores de  $\sigma_n$  próximos de 0.5000, no qual a norma da concentração de nutrientes  $n(x, t)$ , são menores no método de dois estágios, mantendo-se na ordem de  $10^{-05}$ . Também, a maior

vantagem do método de dois estágios encontra-se relacionada ao tamanho do passo no tempo, ou seja, observa-se, ainda na Tabela 6.5, que para  $N_t = 4000$  no método explícito,  $N_t = 1200$  no método de dois estágios e  $N_x = 80$ , ambas as soluções de  $a(x, t)$  têm a mesma ordem de  $10^{-10}$ , ocasionando um menor esforço computacional ao considerar  $N_t = 1200$ .

Após essas análises, observa-se que ambos os métodos na região de estabilidade geram a solução da EDP, pois ambos são convergentes, segundo o Teorema de Lax, por serem consistente e estável. Notou-se também que ambos os métodos numéricos na região de estabilidade tiveram resultados similares, porém o método de dois estágios é mais eficaz que o método explícito, pois é possível ter os mesmos resultados utilizando uma malha menos refinada, como mostram as Tabelas 6.3 a 6.5.

## 6.2 RESULTADOS SOBRE O CRESCIMENTO DO CÂNCER

Após as análises numéricas efetuadas na Seção 6.1, e verificado que na região de estabilidade ambos os métodos possuem resultados satisfatórios, e que o método de dois estágios não precisa de uma malha tão refinada quanto ao método explícito, para análise do crescimento do tumor será utilizado o método de dois estágios.

Sendo o modelo de crescimento dado pelas equações 4.11 e 4.12 para análise da densidade do câncer, será considerado o oxigênio como único nutriente. Assim, para o método de dois estágios com  $N_t = 1200$ ,  $N_x = 80$ ,  $\Delta x = 45$ ,  $\Delta t = 0.1667$  e  $I_n = 3000$  e o valor de  $\rho = 0$ , têm-se as Figuras 6.6 e 6.7, onde, nos itens a) e b) da Figura 6.7 foram feitos cortes no ponto médio do domínio espacial, isto é,  $x = 0$ , mantendo todos os valores da variável temporal.

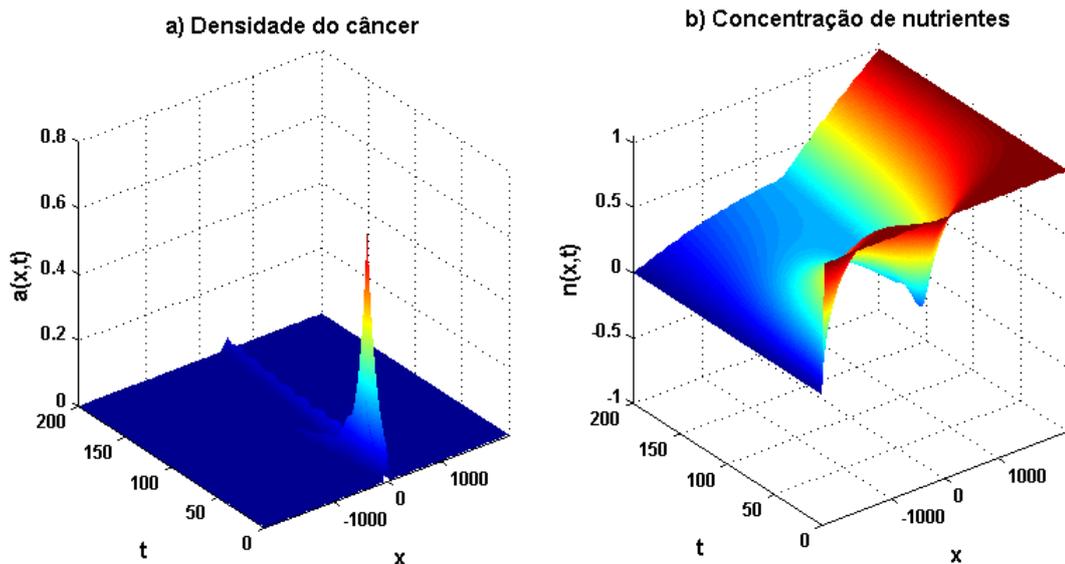


Figura 6.6: Densidade do câncer e da concentração de oxigênio pelo método de dois estágios.

Fonte: Autor.

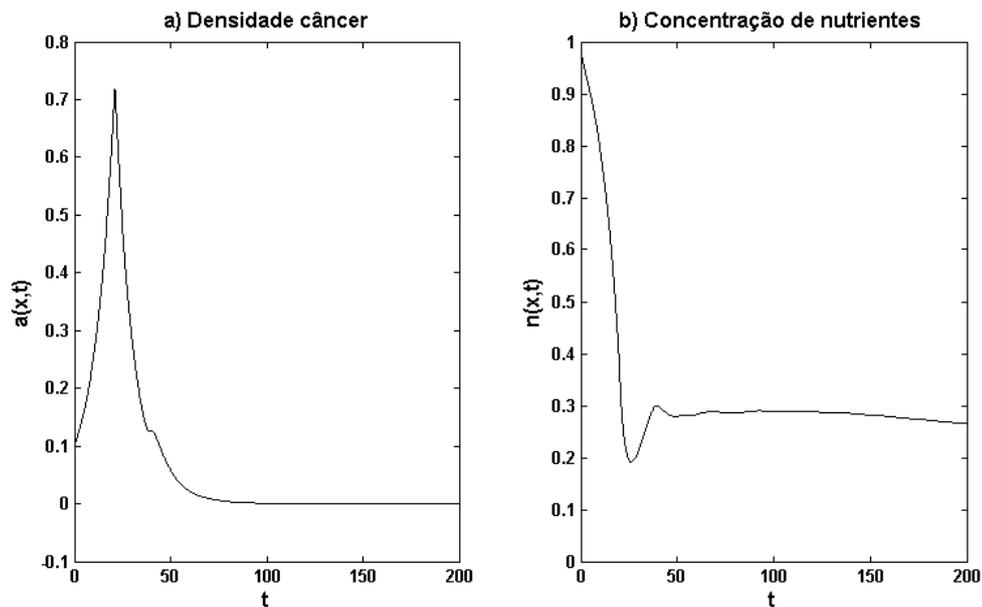


Figura 6.7: Densidade do câncer e concentração de oxigênio considerando  $x = 0$  e todos os valores de  $t$

Fonte: Autor.

No item *a)* das Figuras 6.6 e 6.7, observa-se que a densidade do câncer no início tem um crescimento muito rápido, que pode ser considerado um crescimento exponencial até o nível do tempo  $t = 20$ . Depois disso, o crescimento tem um declínio até o tempo  $t = 60$  e, após este valor, a curva estabiliza-se até o tempo  $t = 200$ . Analisando o gráfico da concentração de nutrientes no item *b)* das Figuras 6.6 e 6.7, observa-se um grande consumo de nutrientes no tempo inicial até o nível de tempo  $t = 20$ . Após ocorre uma pequena variação em torno de  $t = 20$  até  $t = 50$  e estabiliza-se até  $t = 200$ .

Observa-se que, no período de  $t = 0$  até  $t = 20$  na Figura 6.6 *a)*, um intervalo em que as células tumorais multiplicam-se, devido a atuação significativa das células proliferativas no tumor, o que reflete no mesmo período um declínio na curva da concentração de oxigênio conforme ilustrado na Figura 6.6 item *b)*, confirmando com outros resultados encontrado na literatura, no qual o consumo de oxigênio pelas células tumorais proliferativas durante a divisão é maior do que o consumo de oxigênio relacionado com as outras células vivas [39, 48, 50].

No intervalo de tempo de  $t = 20$  e  $t = 40$  no gráfico das Figuras 6.6 e 6.7 no item *a)* que descreve a densidade tumoral, tem um declínio na curva que representa uma parada na divisão celular das células tumorais, isto porque o nível de oxigênio disponível no tecido chegou a um limite crítico, no qual a concentração de oxigênio não é mais suficiente para continuar a multiplicação das células cancerígenas, conforme observa-se no gráfico da concentração de oxigênio dado pelas Figuras 6.6 e 6.7 no item *b)*. Neste caso, as células que eram proliferativas passaram a ficar em repouso aguardando condições suficientes de nutrientes para continuar o processo de multiplicação. Estas células tumorais que estão em repouso recebem o nome de células quiescentes.

Como estão sendo considerados os tumores avasculares, tem-se que esses tumores não possuem a capacidade de induzirem angiogênese, isto é, formação de novos vasos sanguíneos, como é o caso dos tumores vasculares. Neste caso, devido a baixa concentração de oxigênio, como observa-se na Figura 6.7 *b* após o tempo  $t = 50$ , com o valor próximo da concentração crítica, e devido ao grande número de células tumorais, as células sofrem mutações para sobreviver com pouco oxigênio. Como a quantidade de células tumorais é grande, após a mutação algumas células morrem e formam a região necrótica, e as células que sobrevivem após as mutações são denominadas de células hipóxicas, que sobrevivem em ambientes com o baixo nível de oxigênio.

Em relação à concentração de oxigênio disponível no tecido para a sobrevivência do tumor, na equação da concentração de nutrientes (4.12), a taxa  $\rho$  representa o decaimento de oxigênio. Com essa taxa pode-se analisar o crescimento da densidade do câncer de acordo com a concentração de oxigênio disponível no tecido normal. Assim, considerando  $N_t = 1200$ ,  $N_x = 80$ ,  $I_n = 3000$ ,  $\Delta x = 45$ ,  $\Delta t = 0.1667$ ,  $\rho = 0.000$ ,  $\rho = 0.005$ ,  $\rho = 0.010$  e  $\rho = 0.050$ , tem-se a Figura 6.8.

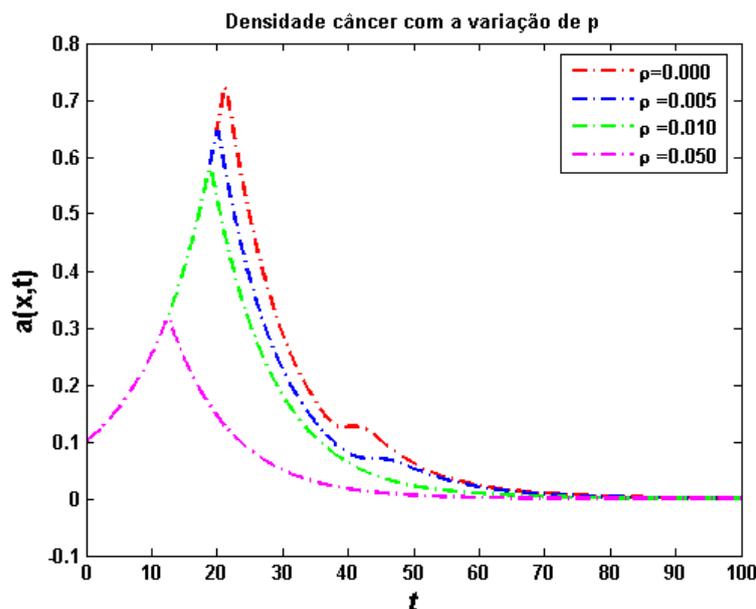


Figura 6.8: Variação na dispersão de oxigênio no tecido, com  $\rho = 0$ ,  $\rho = 0.005$ ,  $\rho = 0.010$  e  $\rho = 0.050$ .

Fonte: Autor.

Assim, pela Figura 6.8 tem-se que a densidade tumoral está acima do valor de 0.7 quando  $\rho = 0$ , já quando aumenta-se os valores de  $\rho$ , observa-se que ocorre uma diminuição na densidade tumoral, isto é, se considerar  $\rho = 0.05$ , a densidade do tumor é aproximadamente 0.3, o que mostra que o oxigênio é fundamental para o crescimento tumoral.

Observa-se também na variação dos valores de  $\rho$ , conforme a Figura 6.8, que em torno de  $t = 50$  a densidade do câncer estabiliza-se para todos os casos, após ter um cresci-

mento rápido e depois um decrescimento. Resultados de uma proliferação de células cancerosas quando a concentração de nutrientes é alta e uma adaptação das mesmas que sobreviveram após algumas mutações, devido o baixo índice de nutrientes.

Considerando a Figura 3.1 do Capítulo 4 que descreve as regiões do tumor e os valores fornecidos pela Figura 6.8, tem-se que, quando  $\rho = 0$ , a densidade do câncer está próxima de 0.7. Neste caso, a região das células vivas é maior do que na região das células hipóxicas, e quando  $\rho = 0.050$  com a densidade do câncer próximo do valor 0.3, tem-se que a região das células vivas são menores do que a região das células hipóxicas, fato esse relacionado à baixa concentração de oxigênio que é fundamental na divisão das células cancerosas [39].

Conforme Sabir (2017), Rockwell (2009) e Wigerup (2016), a hipóxia tornou um fator importante nas pesquisas de tratamento do câncer, pois o fato das células tumorais sofrerem mutações para adaptar-se com pouco oxigênio, essas mesmas células, após receberem os medicamentos do tratamento no combate do câncer, passaram a sofrer novas mutações para adaptarem-se no tecido com a presença dos medicamentos. Com essas adaptações das células tumorais aos medicamentos, os tratamentos não tiveram os resultados esperados na diminuição ou até mesmo na eliminação do câncer [3, 32, 39].

## 7 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica em relação aos modelos de dinâmica populacional para obter um modelo que descrevesse o crescimento do tumor avascular invasivo. O modelo utilizado foi descrito por duas equações diferenciais parciais, uma relacionada a densidade do câncer e a outra a concentração de nutrientes.

Para compreender o crescimento do tumor, foi feita uma pesquisa sobre a biologia do câncer para conhecer o processo da divisão celular das células tumorais, na qual constatou-se uma divisão desordenada das células cancerígenas devido às mutações sofridas pela célula, resultando em um crescimento rápido e desordenado do tumor. Após esses estudos, foram utilizados dois métodos numéricos, o explícito e o de dois estágios para análise dos resultados, discretizados pelo método de diferenças finitas. Após as discretizações, foi realizada uma análise na convergência dos métodos, utilizando-se a expansão em série de Taylor para a análise da consistência, e o critério de Von Neumann na análise da estabilidade.

A análise de resultados foi dividida em duas partes. A primeira fez um estudo comparando os métodos explícito e o de dois estágios e, a segunda, uma análise no crescimento do tumor conforme o modelo estudado. Na primeira, observou-se que o método de dois estágios tem mais vantagens do que o método explícito, uma vez que a região de estabilidade do método explícito é menor que a região do método de dois estágios, como observado na Tabela 6.2. Isto é, o método de dois estágios manteve a ordem de grandeza  $10^{-10}$  na densidade do câncer, e  $10^{-5}$  na concentração de nutrientes, utilizando uma malha menos refinada, enquanto que no método explícito os valores começaram a crescer muito rapidamente divergindo da solução nas mesmas condições.

Na segunda parte, em relação ao câncer, foi observado um crescimento rápido, semelhante ao crescimento de uma função exponencial em locais onde a concentração de nutrientes é abundante e, com falta de nutrientes, ocorre um declínio populacional até uma concentração crítica. Neste estágio, a densidade do câncer é estável, pois as únicas células vivas são as células quiescentes e as células hipóxicas. Em relação a concentração de nutrientes, foi observado um declínio no mesmo intervalo em que houve um crescimento rápido do tumor, fato esse relacionado ao consumo das células proliferativas. Após o decréscimo da concentração de nutriente houve uma pequena variação e depois uma estabilização, de acordo com as Figuras 6.6 e 6.7. Observa-se também que a concentração de oxigênio disponível no tecido é essencial para o desenvolvimento do tumor, como ilustra a Figura 6.8, pois, ao variar a concentração de oxigênio, observa-se que a região hipóxica é maior que a região das células proliferativas.

Como sugestões para novos trabalhos, pode-se relacionar o modelo estudado com fatores de tratamento do câncer, analisar a densidade do câncer com a presença de células normais devido a competição por oxigênio e, como o método de dois estágios possui resultados satisfatórios, pode-se analisar outros métodos, e até mesmo uma análise no caso 2D.

## REFERÊNCIAS

- [1] Mortes por câncer aumentaram 31% no Brasil em 15 anos, diz OMS, 2018. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2017/mortes\\_por\\_cancer\\_aumentaram\\_31\\_no\\_brasil\\_em\\_15\\_anos\\_diz\\_oms](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2017/mortes_por_cancer_aumentaram_31_no_brasil_em_15_anos_diz_oms)>. Acessado em: 10 Abril 2018.
- [2] Inca estima cerca de 600 mil casos novos de câncer para 2018, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/noticias/inca-estima-cerca-600-mil-casos-novos-cancer-para-2018>>. Acessado em: 10 abril 2018.
- [3] ABRANTES, A. M. C. *Hipoxia tumoral–metabonômica e imagem estudo experimental*. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2013.
- [4] ALAN, R. Câncer renal. Disponível em: <<https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/cancer-renal/>>. Acessado em: 10 abril 2018.
- [5] ALARCÓN, T. Modelling tumour-induced angiogenesis: A review of individual-based models and multiscale approaches. *Contemporary Mathematics* 492 (2009), 1–31.
- [6] ANDRE, N., BARBOLOSI, D., BILLY, F., CHAPUISAT, G., HUBERT, F., GRENIER, E., AND ROVINI, A. Mathematical model of cancer growth controlled by metronomic chemotherapies. In *ESAIM: Proceedings* (2013), vol. 41, EDP Sciences, pp. 77–94.
- [7] AVILA, J., AND LOZADA-CRUZ, G. On a model for the growth of an invasive avascular tumor. *Applied Mathematics & Information Sciences* 7, 5 (2013), 1857–1863.
- [8] BALDING, D., AND MCELWAIN, D. A mathematical model of tumour-induced capillary growth. *Journal of Theoretical Biology* 114, 1 (1985), 53–73.
- [9] BASSANEZI, R. C. *Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia*, 3ª ed. Editora Contexto, 2002.
- [10] BURDEN, R. L., AND FAIRES, J. D. *Análise numérica*, 8ª ed. Cengage Learning, 2008.
- [11] BYRNE, H. M. A weakly nonlinear analysis of a model of avascular solid tumour growth. *Journal of Mathematical Biology* 39, 1 (1999), 59–89.
- [12] BYRNE, H. M. Using mathematics to study solid tumour growth. *Proceedings of the 9th General Meetings of European Women in Mathematics* (2010), 81–107.
- [13] CORDÓVA, P. N. G. *Análise de estabilidade de métodos numéricos para modelos lineares de ondas internas*. Dissertação de Mestrado, UFPR - Universidade Federal do Paraná, 2011.

- [14] CRISTINI, V., AND LOWENGRUB, J. *Multiscale modeling of cancer: an integrated experimental and mathematical modeling approach*. Cambridge University Press, 2010.
- [15] CUMINATO, J. A., AND MENEGUETTE JR, M. *Discretização de equações diferenciais parciais: técnicas de diferenças finitas*. SBM, 2013.
- [16] DOMINGUES, J. S. Modelagem matemática de um tratamento de câncer usando o modelo de gompertz. *Revista Ciência e Tecnologia* 15, 27 (2012), 9–14.
- [17] ERLER, J. T., BENNEWITH, K. L., COX, T. R., LANG, G., BIRD, D., KOONG, A., LE, Q.-T., AND GIACCIA, A. J. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 15, 1 (2009), 35–44.
- [18] FERREIRA JR, S. C. *Modelos de reação difusão para o crescimento de tumores*. Tese de Doutorado, Instituto de Ciências Exatas, UFMG, 2003.
- [19] FORTUNA, A. D. O. *Técnicas computacionais para dinâmica dos fluidos: Conceitos básicos e aplicações*, 2<sup>a</sup> ed. Edusp, 2012.
- [20] FREYER, J. P. *Rates of oxygen consumption for proliferating and quiescent cells isolated from multicellular tumor spheroids*. Oxygen Transport to Tissue XV. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 345, Springer, 1994, pp. 335–342.
- [21] GRANDÉR, D. How do mutated oncogenes and tumor suppressor genes cause cancer? *Medical Oncology* 15, 1 (1998), 20–26.
- [22] GREENSPAN, H. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Studies in Applied Mathematics* 51, 4 (1972), 317–340.
- [23] GROEBE, K., AND MUELLER-KLIESER, W. On the relation between size of necrosis and diameter of tumor spheroids. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 34, 2 (1996), 395–401.
- [24] HINDEYA, B. H., AND MURTHY, S. N. Application of growth functions to describe the dynamics of avascular tumor in human body. *Applied and Computational Mathematics* 5, 2 (2016), 83–90.
- [25] HIRSCH, C. *Numerical Computation of internal and external flows - fundamentals of numerical discretization*, vol. 1.
- [26] KOLOBOV, A., GUBERNOV, V., AND POLEZHAIEV, A. Autowaves in a model of invasive tumor growth. *Biophysics* 54, 2 (2009), 232–237.
- [27] LAIRD, A. K. Dynamics of tumour growth. *British Journal of Cancer* 18, 3 (1964), 490–502.

- [28] MAGALHÃES, M. L. A., AND LEITE, N. M. G. Equações diferenciais aplicadas a dinâmica populacional. In *Anais do Congresso de Matemática Aplicada e Computacional - CMAC, IFNMG-Campus Januária* (2012), CNMAC Nordeste, pp. 351–353.
- [29] MANTZARIS, N. V., WEBB, S., AND OTHMER, H. G. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Journal of Mathematical Biology* 49, 2 (2004), 111–187.
- [30] MUELLER-KLIESER, W. Method for the determination of oxygen consumption rates and diffusion coefficients in multicellular spheroids. *Biophysical Journal* 46, 3 (1984), 343–348.
- [31] NICÁCIO, W. P. J. S. C. *Modelo difusivo-advectivo para o crescimento de tumores avasculares em ambiente com nutrientes e células normais*. Dissertação de Mestrado, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, 2009.
- [32] NORDSMARK, M., ALSNER, J., KELLER, J., NIELSEN, O. S., JENSEN, O., HORSMAN, M., AND OVERGAARD, J. Hypoxia in human soft tissue sarcomas: adverse impact on survival and no association with p53 mutations. *British Journal of Cancer* 84, 8 (2001), 1070–1075.
- [33] NOYE, J. *Finite difference techniques for partial differential equations*, vol. 83. North-Holland Mathematics Studies, 1984.
- [34] PAIVA, L. R. *Modelagem de tumores avasculares: Autômatos celulares a modelos multi-escala*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Viçosa, 2007.
- [35] RESENDE, A. C. *Modelagem e simulação de problemas de crescimento tumoral*, TCC, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2014.
- [36] RITCHMYER, R. D., AND NORTON, K. *Diference methods for initial-value problems*, 2<sup>a</sup> ed. Interscience Publishers, New York, 1967.
- [37] ROCKWELL, S., DOBRUCKI, I. T., KIM, E. Y., MARRISON, S. T., AND VU, V. T. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Current molecular medicine* 9, 4 (2009), 442–458.
- [38] RODRIGUES, D. S. *Modelagem matemática em câncer: dinâmica angiogênica e quimioterapia anti-neoplásica*. Dissertação de Mestrado, Repositório Institucional UNESP - Botucatu, 2011.
- [39] SABIR, M., SHAH, A., MUHAMMAD, W., ALI, I., AND BASTIAN, P. A mathematical model of tumor hypoxia targeting in cancer treatment and its numerical simulation. *Computers & Mathematics with Applications* 74, 12 (2017), 3250–3259.

- [40] SACHS, R., HLATKY, L., AND HAHNFELDT, P. Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling* 33, 12-13 (2001), 1297–1305.
- [41] SHERRATT, J. A., AND CHAPLAIN, M. A. A new mathematical model for avascular tumour growth. *Journal of Mathematical Biology* 43, 4 (2001), 291–312.
- [42] SILVA, E. B. *Métodos de discretização multiestágios através dos aproximantes de Padé*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Londrina, 2018.
- [43] SMITH, G. D. *Numerical solution of partial differential equations: finite difference methods*. Oxford university press, 1985.
- [44] SOUZA, R. *Modelos de crescimento tumoral espacialmente heterogêneos com aplicação de quimioterapia*. Dissertação de Mestrado, LNCC - Laboratório Nacional de Computação Científica, 2013.
- [45] SWANSON, K. R., BRIDGE, C., MURRAY, J., AND ALVORD JR, E. C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences* 216, 1 (2003), 1–10.
- [46] THOMLINSON, R., AND GRAY, L. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *British Journal of Cancer* 9, 4 (1955), 539–552.
- [47] TURMERO, P. Ciclo celular y cancer. Disponível em: <<https://www.monografias.com/trabajos105/ciclo-celular-y-cancer/ciclo-celular-y-cancer.shtml>>. Acessado em: 10 abril 2018.
- [48] WARD, J. P., AND KING, J. Mathematical modelling of avascular-tumour growth. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA* 14, 1 (1997), 39–69.
- [49] WEINBERG, R. A. *Uma Célula Renegada: Como o Câncer Começa*. Rocco, Rio de Janeiro, 2000.
- [50] WEINBERG, R. A. *A Biologia do Câncer*. Porto Alegre, 2008.
- [51] WIGERUP, C., PÅHLMAN, S., AND BEXELL, D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. *Pharmacology & Therapeutics* 164 (2016), 152–169.
- [52] XIE, H., JIAO, Y., FAN, Q., HAI, M., YANG, J., HU, Z., YANG, Y., SHUAI, J., CHEN, G., LIU, R., ET AL. Modeling three-dimensional invasive solid tumor growth in heterogeneous microenvironment under chemotherapy. *PloS one* 13, 10 (2018).
- [53] YANG, H. M. Mathematical modeling of solid cancer growth with angiogenesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 9:2, 1 (2012), 1–39.