



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

JESIKA MAGANIN

**SIMULAÇÃO DE UM MODELO MATEMÁTICO DE
CRESCIMENTO TUMORAL NA MAMA UTILIZANDO
MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS**

Londrina
2020

JESIKA MAGANIN

**SIMULAÇÃO DE UM MODELO MATEMÁTICO DE
CRESCIMENTO TUMORAL NA MAMA UTILIZANDO
MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS**

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^ª. Dra. Neyva Maria Lopes Romeiro

Londrina
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Maganin, Jesika.

Simulação de um modelo matemático de crescimento tumoral na mama utilizando método de diferenças finitas / Jesika Maganin. - Londrina, 2020. 73 f. : il.

Orientador: 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, 2020.

Inclui bibliografia.

1. Modelo matemático - Tese. 2. Equações diferenciais parciais - Tese. 3. Simulações numéricas - Tese. 4. Geometria da mama - Tese. I. Lopes Romeiro, Neyva Maria. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Computacional. III. Título.

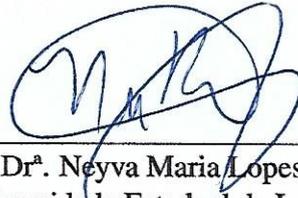
CDU 51

JESIKA MAGANIN

**SIMULAÇÃO DE UM MODELO MATEMÁTICO DE
CRESCIMENTO TUMORAL NA MAMA UTILIZANDO
MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS**

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. Dr. Neyva Maria Lopes Romeiro
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Eliandro Rodrigues Cirilo
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Marcio Augusto Villela Pinto
Universidade Federal do Paraná

Londrina, 06 de março de 2020.

À minha amada família.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por permitir que tudo isso acontecesse, por estar comigo em todos os momentos da minha vida, por me dar saúde e força para superar as dificuldades e a distância. Principalmente por Ele ter dado o melhor de mim: minha família.

Agradeço imensamente aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. São eles quem me fortalecem e fizeram com que tudo isso se tornasse realidade.

Aos meus irmãos Juliano e Jean Carlo, pois sem eles não sou nada, meu parceiro Fábio por entender minha ausência dedicada ao estudo e ser tão paciente e incrível. A todas as minhas amigas que também são minhas irmãs: Bárbara, Camila, Barbara, Carol, Bia, Julia, Tainá, Pamela, Talita, Luana, Gabi, por mesmo distantes continuarem tão próximas e por sempre esperarem ansiosas pelas visitas, quando possível.

A todos meus amigos de Londrina, que me receberam nessa cidade tão bem: Isa, Glauco, Indi, Dani, Pedro, em especial a Lara, pelo convite de morar com ela e dividir grandes momentos, e aos amigos do GOU.

À Universidade Estadual de Londrina pela oportunidade de fazer o curso de pós-graduação.

Agradeço a todos os professores do PGMAC, em especial à minha orientadora prof^a. Neyva, por me proporcionar o conhecimento, por sua disponibilidade, por tanto que se dedicou. Também não posso deixar de agradecer pela ótima companhia de viagem.

Aos amigos e parceiros de sala, Gabriel, Samuel, Eduardo, Romário, Thiago e Valdecir, com certeza o mestrado foi mais leve por conta de vocês, todos companheiros, ajudando-nos sempre que necessário, em especial ao Eduardo, meu parceiro de área. Aos demais amigos do PGMAC também, que fizeram da minha jornada ser muito mais divertida. Desejo sucesso para todos.

Agradeço ao Pedro, aluno de Ciências da Computação, por toda ajuda com o código realizado neste trabalho.

Um agradecimento especial ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

*"Se o homem soubesse as vantagens de ser bom,
seria homem de bem por egoísmo."*

Santo Agostinho

MAGANIN, Jesika. **Simulação de um modelo matemático de crescimento tumoral na mama utilizando método de diferenças finitas**. 2020. 73f. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

RESUMO

O presente trabalho expõe um estudo do modelo matemático não linear de crescimento tumoral, proposto por Kolev e Zubik-kowal (2011). O modelo é descrito por um sistema composto de quatro equações diferenciais parciais, que representam a evolução da densidade de células cancerígenas, densidade da matriz extracelular (MEC), concentração de enzima degradativa da matriz (EDM) e concentração dos inibidores teciduais de metaloproteinases. Para fins de simulações numéricas utiliza-se o método de diferenças finitas, em que os termos temporais das equações são discretizados utilizando técnica multiestágio, introduzindo um nível de tempo intermediário entre os níveis k e $k + 1$. Quanto aos termos espaciais utiliza-se diferenças finitas centrais. Como uma alternativa para evitar a necessidade da resolução de um sistema não linear em cada passo de tempo, aplica-se a expansão em série de Taylor, linearizando os termos quadráticos do modelo. Apresenta-se um estudo de convergência numérica para o esquema proposto, utilizando soluções analíticas fabricadas e também para o modelo considerando condições iniciais que descrevem a existência de um tumor, ambos em uma geometria retangular. Por fim, simulações do modelo de crescimento tumoral, utilizando uma malha não regular que representa a geometria de uma mama feminina, serão apresentadas.

Palavras-chave: Modelo matemático. Equações diferenciais parciais. Simulações numéricas. Tumor. Geometria da mama. Domínio não regular.

ABSTRACT

This work presents a study of the non-linear mathematical model of tumor growth, proposed by Kolev and Zubik-kowal (2011). The model is described by a system composed of four partial differential equations, which represent the evolution of cancer cell density, extracellular matrix density (ECM), matrix degradative enzyme concentration (MDE) and concentration of tissue metalloproteinase inhibitors. For the purposes of numerical simulations, the finite difference method is used, in which the temporal terms of the equations are discretized using a multistage technique, introducing an intermediate time level between the k and $k + 1$ levels. As for spatial terms, finite central differences are used. As an alternative to avoid the need to solve a nonlinear system at each time step, Taylor series expansion is applied, linearizing the quadratic terms of the model. A study of numerical convergence for the proposed scheme is presented, using manufactured analytical solutions and also for the model considering initial conditions that describe the existence of a tumor, both in a rectangular geometry. Finally, simulations of the tumor growth model, using a non-regular mesh that represents the geometry of a female breast, will be presented.

Keywords: Mathematical model. Partial differential equations. Numerical simulations. Tumor. Breast geometry. Non-regular domain.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	MODELO MATEMÁTICO	19
3	DISCRETIZAÇÃO DO MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL	22
3.1	MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS	22
3.2	TÉCNICA MULTIESTÁGIO	26
3.3	DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A DENSIDADE DAS CÉLULAS CANCERÍGENAS	27
3.4	DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A DENSIDADE DA MATRIZ EXTRACELULAR	32
3.5	DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A CONCENTRAÇÃO DE ENZIMAS DEGRADATIVAS DA MATRIZ	33
3.6	DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A CONCENTRAÇÃO DOS INIBIDORES TECIDUAIS DE METALOPROTEINASES	35
4	SIMULAÇÕES NUMÉRICAS	37
4.1	Verificação por meio do Método de Solução Fabricada	37
4.2	Simulação com tumor inicial	43
4.2.1	Análise numérica	50
5	SIMULAÇÕES DO TUMOR NA MAMA	53
6	CONCLUSÃO	61
A	ALGORITMOS	63

LISTA DE FIGURAS

3.1	Malha computacional bidimensional.	23
3.2	Esquema de uma malha com diferentes níveis de tempo.	26
3.3	Malha 2D regular de pontos para a solução numérica utilizando método de diferenças finitas, sendo a) posições (i,j) e b) posições utilizando pontos cardeais.	29
4.1	Análise do erro para diferentes partições no tempo.	41
4.2	Solução analítica fabricada e numérica para $M_x = M_y = 40$ e $M_t = 1280$	42
4.3	Condição inicial da densidade de células cancerígenas para diferentes valores de ϵ	44
4.4	Corte horizontal da condição inicial de densidade de células cancerígenas para diferentes valores de ϵ	44
4.5	Densidade de células cancerígenas para diferentes valores de ϵ em $t = 2.5$	45
4.6	Corte horizontal da densidade de células cancerígenas para $t = 2.5$ em diferentes valores de ϵ	45
4.7	Condições iniciais da densidade de células cancerígenas, densidade de MEC, concentração de EDM e TIMP.	46
4.8	Evolução espacial para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, densidade de MEC, concentração de EDM e TIMP, nas colunas a, b, c, d, respectivamente.	47
4.9	Densidade das células cancerígenas (vermelho), densidade da MEC (azul), concentração de MMP (preto) e concentração de TIMP (verde), para $t = 1, 5, 10, 15$	47
4.10	Densidade das células tumorais no plano bidimensional para $t = 0, 5, 10, 15$	48
4.11	Evolução espacial para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, densidade de MEC, concentração de EDM e TIMP, nas colunas a, b, c, d, respectivamente, para $\gamma = 0,005$	49
4.12	Corte horizontal para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, para $\gamma = 0,005$ em vermelho, e $\gamma = 0,01$ em azul.	49
4.13	Corte horizontal para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, para $\gamma = 0,005$ e $\mu_1 = 0,2$ em vermelho, e $\gamma = 0,01$ e $\mu_1 = 0,5$ em azul.	50
5.1	Contorno dado e aproximado de uma mama para diferentes M_x e M_y	54
5.2	Condição inicial de um tumor com diâmetro de 1 cm.	55
5.3	Condição inicial das variáveis n, f, m e u	56
5.4	Evolução do crescimento do tumor em diferentes tempos.	57
5.5	Comportamento das células cancerígenas e da MEC em diferentes tempos.	58
5.6	Evolução do crescimento do tumor para diferentes ϵ	59

LISTA DE TABELAS

4.1	Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $n(x, y, t)$.	39
4.2	Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $f(x, y, t)$.	39
4.3	Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $m(x, y, t)$.	40
4.4	Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $u(x, y, t)$.	40
4.5	Erro na norma L_2 para $M_x = M_y = 40$ e $t_f = 0, 25$.	41
4.6	Erro na norma L_2 para $M_t = 1280$ e $t_f = 0, 25$.	42
4.7	Comparação da solução de referência e numérica para diferentes M_t em $n(x, y, t)$.	50
4.8	Comparação da solução de referência e numérica para diferentes M_t em $f(x, y, t)$.	51
4.9	Comparação da solução de referência e numérica para diferentes M_t em $m(x, y, t)$.	51
4.10	Comparação da solução de referência e numérica para diferentes M_t em $u(x, y, t)$.	52
4.11	Erro na norma L_2 para $M_x = M_y = 40$ e $t_f = 15$.	52
5.1	Taxa de crescimento em dia para diferentes subtipos de tumores na mama.	57

LISTA DE SÍMBOLOS

n = Densidade de células tumorais.

f = Densidade da matriz extracelular.

m = Concentração de enzimas degradativas da MEC.

u = Concentração de inibidor tecidual de metaloproteinases.

t = Tempo.

M_x = Partição do espaço em x .

M_y = Partição do espaço em y .

M_t = Partição no tempo.

Δx = Espaçamento da malha em relação ao eixo x .

Δy = Espaçamento da malha em relação ao eixo y .

Δt = Espaçamento temporal.

L = Tamanho da malha.

∇ = Gradiente.

∇^2 = Laplaciano.

d_n = difusão da densidade de células tumorais.

γ = Taxa haptotática.

μ_1 = Taxa de proliferação de células tumorais.

η = Taxa de degradação.

μ_2 = Taxa de crescimento.

d_m = difusão da densidade de EDM.

α = Produção de EDM.

β = Decaimento de EDM.

θ = Neutralização de EDM.

d_u = Coeficiente de difusão do inibidor.

ξ = Produção do inibidor.

ρ = Decaimento do inibidor.

LISTA DE ABREVIACOES

MEC = Matriz extracelular.

EDM = Enzima degradativa da matriz.

MMP = Metaloproteinases.

TIMP = Inibidor tecidual de metaloproteinases.

EDO = Equação diferencial ordinária.

EDP = Equação diferencial parcial.

MDF = Método de diferenças finitas.

EDF = Equações de diferenças finitas.

ELT = Erro de truncamento local.

MSF = Método de soluções fabricadas.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial. Para o ano de 2030, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que haverá 27 milhões de casos novos, 17 milhões de mortes de câncer e 75 milhões de pessoas vivendo com ele. No Brasil, esta doença é a segunda causa de morte, atrás apenas das do aparelho circulatório. Portanto, compreender os mecanismos que atuam nessa doença é cada vez mais importante para a sua prevenção e tratamento (INCA, 2019).

O corpo humano é composto por trilhões de células vivas. Essas células normais crescem, se multiplicam por meio de um processo chamado divisão celular e morrem de forma ordenada. Em condições normais, esse processo é controlado e é responsável pela formação, crescimento e regeneração dos tecidos saudáveis do corpo. Por outro lado, existem situações, como mutações no DNA que podem perturbar os processos, nas quais estas células sofrem uma mudança e perdem a capacidade de limitar e controlar o seu próprio crescimento, passando então a multiplicarem-se muito rapidamente e sem nenhum controle. O crescimento e a proliferação descontrolada de células recebe o nome de câncer, um conjunto de mais de cem doenças que leva à formação de um tecido anormal, determinando a formação do tumor (INSTITUTO ONCOGUIA, 2019; IG, 2019).

A palavra tumor corresponde ao aumento de volume observado em uma parte qualquer do corpo. Quando o tumor se dá por crescimento do número de células, recebe o nome de neoplasia - que pode ser benigna ou maligna. As neoplasias benignas têm seu crescimento de forma organizada, em geral lento e apresentam limites bem nítidos. Ao contrário do câncer, que é neoplasia maligna, as células possuem a capacidade de se desprenderem do tumor e se deslocarem. Invadem inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar ao interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, por meio, disseminam-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando o que se chama de metástases (INCA, 2019).

Sendo assim, as células cancerosas apresentam quatro características que as distinguem das células normais: proliferação descontrolada, diferenciação e perda de função, poder de invasão e capacidade de sofrer metástases.

De acordo com Byrne (1999), inicialmente, os tumores sólidos são avasculares, ou seja, não possuem suprimento sanguíneo próprio, contam com a difusão de vasos próximos para fornecer oxigênio, nutrientes e para remover resíduos. À medida que o tumor cresce, a demanda de nutrientes aumenta, mas como o fluxo de nutrientes é pequeno para fornecer toda a massa de células, o tamanho do crescimento do tumor torna-se limitado. O crescimento pode ser retomado somente se o tumor tornar-se vascularizado, isto é, se for permeado por uma rede de capilares. Nessa fase, fragmentos de tumor que invadem o suprimento de sangue são transportados para outras partes do corpo em que, se as condições forem favoráveis, estabele-

cem tumores secundários ou metástases. Para fazer a transição do crescimento avascular para o vascular, o tumor sofre um processo conhecido como angiogênese.

A invasão local e o desenvolvimento de metástases estão associados diretamente à matriz extracelular (MEC), que é o ambiente no espaço entre as células, no qual oferece condições adequadas para o seu crescimento e diferenciação. A MEC serve como um suporte, onde as células podem se mover e, auxilia a ligação das células em tecidos. Sua estrutura é constituída por fibras, proteínas e colágeno.

A degradação da MEC torna-se fundamental para o crescimento de tumores malignos, invasão, metástase e angiogênese. Esta degradação se dá por ação de enzimas degradativas da matriz (EDMs), como as metaloproteinases (MMPs), que atuam desorganizando a matriz, através de processos que alteram as interações célula-célula e célula-matriz (PEREIRA *et al.*, 2005). Em contrapartida, os inibidores teciduais das MMPs (TIMPs) têm como principal função a inibição das enzimas, podendo neutralizar as EDMs. Alterações na homeostasia entre as MMPs e os TIMPs têm sido identificadas em doenças associadas à renovação não-controlada da MEC, como câncer e doenças cardiovasculares (RIBEIRO *et al.*, 2008).

Dada a complexidade do câncer, a construção de modelos matemáticos da doença ainda permanece um grande desafio (RODRIGUES; MANCERA, 2012). Por outro lado, é através do desenvolvimento e evolução dos modelos matemáticos que descrevem diferentes aspectos do crescimento tumoral e da aplicação de técnicas computacionais para simulação, que algumas características e detalhes da evolução do tumor podem ser descritas, bem como efetivamente utilizadas em laboratórios clínicos.

A fim de detectar a progressão do tumor em um tempo relativamente menor sem um enorme custo de experimentos de laboratório, vários modelos têm sido propostos na literatura. Esses modelos podem ser classificados em três categorias: modelos de equações diferenciais ordinárias (EDO), modelos de equações diferenciais parciais (EDP) e modelos discretos (ENDERLING; CHAPLAIN, 2014).

Há uma ampla bibliografia que trata do tema de modelos do sistema biológico com equações diferenciais. Em Spencer *et al.*, (2004), explora-se a progressão em várias etapas do câncer, como o balanço da angiogênese, taxas de morte celular, instabilidade genética e taxas de replicação, com um modelo de equação diferencial ordinária. Outros modelos matemáticos de crescimento e tratamento tumoral baseados em equações diferenciais ordinárias podem ser consultados em Guerrero *et al.* (2011), Nagy (2004) e Saches, Hlatky e Hahnfeldt (2001).

Modelo de equações diferenciais ordinárias é uma ferramenta útil para simular a evolução da célula tumoral ao longo do tempo. São modelos mais simples que formam a base da modelagem biológica aplicada na prática (SACHES; HLATKY; HAHNFELDT, 2001). A deficiência mais aparente desta abordagem dá-se pela não consideração de variáveis espaciais, pois além da invasão tumoral ocorre a metástase, que é a principal causa de mortalidade entre os pacientes com câncer. Essa disseminação de células cancerosas primárias para outras

partes do corpo precisa ser considerada nos modelos matemáticos para simular as observações clínicas, portanto, isso requer modelos de equações diferenciais parciais que venham a descrever, de forma mais realística a biologia do câncer.

Modelos matemáticos que descrevem a invasão de tecido celular por células cancerígenas, usando sistemas de equações diferenciais parciais podem ser encontrados em Anderson *et al.* (2000), Capelão e Lolas (2005), Gatenby e Gawlinski (2017), Kolev e Zubik-Kowal (2011) e Perumpanani *et al.* (1996).

O modelo apresentado neste trabalho é de Kolev e Zubik-Kowal (2011), descrito por um sistema de equações diferenciais parciais, com quatro variáveis envolvidas no processo de invasão de células tumorais, produzindo assim um modelo que descreve a evolução da densidade de células cancerígenas, densidade da matriz extracelular (MEC), a concentração das enzimas degradativas da matriz (EDM) e dos inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMP).

O trabalho de Kolev e Zubik-Kowal (2011) foi desenvolvido sobre o modelo contínuo de crescimento de tumor avascular investigado por Anderson *et al.* (2000), que consiste em um sistema de três equações diferenciais parciais, nos quais descreve a densidade das células tumorais e do tecido hospedeiro (matriz extracelular) e a concentração das enzimas degradativas da matriz. Os autores simularam numericamente o modelo, em uma e duas dimensões espaciais, no qual demonstram o impacto das interações entre células tumorais e a MEC. A quarta equação do modelo, foi proposta por Chaplain, Anderson e Preziosi (2003) que descreve a ação dos inibidores de tecido que são produzidos pela MEC como resposta aos EDMs.

Com base no modelo de Kolev e Zubik-Kowal (2011), Ganesan e Lingeshwaran (2017) propuseram um método de elementos finitos, no qual discretizaram as equações diferenciais parciais no espaço com elementos finitos de Galerkin e no tempo com método Crank-Nicolson. Trataram os termos não lineares semi-implicitamente no método de elementos finitos e realizaram um estudo de convergência para o esquema numérico com soluções analíticas. López, Ruiz e Castaño (2018) resolveram o modelo por meio do método dos elementos finitos e discretizaram o termo temporal com diferenças finitas, apresentaram soluções numéricas em uma e duas dimensões.

Neste trabalho emprega-se o método de diferenças finitas no modelo de Kolev e Zubik-Kowal (2011), em que os termos temporais são discretizados pela técnica multistágio e os termos espaciais, diferenças centrais. Quanto aos termos não lineares envolvidos no modelo, estes são linearizados aplicando a expansão em série de Taylor.

Neste contexto, tem-se como objetivo deste trabalho apresentar resultados de simulações numéricas, utilizando uma malha não regular que representa a geometria da mama feminina. Para isto, será apresentado resultados de simulações numéricas 2D usando o método de diferenças finitas. Será realizado um estudo da convergência numérica considerando soluções fabricadas e condições iniciais que descrevem a existência de um tumor em uma geometria regular.

Para atingir o objetivo proposto, organiza-se o trabalho da seguinte forma: as equações do modelo matemático que descreve a invasão e o crescimento tumoral são descritas no capítulo 2. No capítulo 3 mostra-se o método de diferenças finitas, a técnica multiestágio e as discretizações das equações diferenciais parciais do modelo. No capítulo 4 apresenta-se uma verificação do código por meio de uma solução fabricada, com resultados de simulações numéricas do modelo 2D e análise numérica da convergência do método. Simula-se também o modelo para uma condição inicial e de contorno proposta considerando um tumor localizado no centro de uma região retangular. No capítulo 5, apresenta-se uma análise do tumor em uma geometria não regular que representa a mama feminina com simulações do modelo. Finalmente, no capítulo 6 conclusões e previsões de continuidade do trabalho são propostas.

2 MODELO MATEMÁTICO

Neste capítulo será apresentado e explicado o modelo matemático desenvolvido em Kolev e Zubik-Kowal (2011), que descreve o crescimento de tumores sólidos genéricos no estágio avascular, com o objetivo de analisar as interações entre o tumor e o tecido circundante. O modelo apresenta quatro equações diferenciais parciais com as seguintes variáveis: densidade de células tumorais, densidade de MEC, concentração de EDM e concentração de inibidor endógeno TIMP, denotadas por n , f , m e u , respectivamente.

Neste trabalho serão expostos resultados considerando a evolução bidimensional no espaço (x, y) e no tempo t . O modelo apresentado pelas variáveis $n(x, y, t)$, $f(x, y, t)$, $m(x, y, t)$ e $u(x, y, t)$, é dado por

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{d_n \nabla^2 n}_{\text{difusão}} - \underbrace{\gamma \nabla \cdot (n \nabla f)}_{\text{haptotaxia}} + \underbrace{\mu_1 n (1 - n - f)}_{\text{proliferação}}, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = - \underbrace{\eta m f}_{\text{degradação}} + \underbrace{\mu_2 f (1 - n - f)}_{\text{renovação}}, \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{d_m \nabla^2 m}_{\text{difusão}} + \underbrace{\alpha n}_{\text{produção}} - \underbrace{\theta u m}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\beta m}_{\text{decaimento}}, \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{d_u \nabla^2 u}_{\text{difusão}} + \underbrace{\xi f}_{\text{inibe a produção}} - \underbrace{\theta u m}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\rho u}_{\text{decaimento}}, \quad (2.4)$$

com condições iniciais,

$$n(x, y, 0) = n_0(x, y) \quad (2.5)$$

$$f(x, y, 0) = f_0(x, y) \quad (2.6)$$

$$m(x, y, 0) = m_0(x, y) \quad (2.7)$$

$$u(x, y, 0) = u_0(x, y), \quad (2.8)$$

em que $(x, y) \in \Omega$, com funções dadas em pontos específicos n_0, f_0, m_0, u_0 em Ω . Condições de contorno são dadas,

$$n(x_0, y, t) = h_1(x, y, t) \quad (2.9)$$

$$n(x_f, y, t) = h_2(x, y, t) \quad (2.10)$$

$$n(x, y_0, t) = h_3(x, y, t) \quad (2.11)$$

$$n(x, y_f, t) = h_4(x, y, t) \quad (2.12)$$

$$f(x_0, y, t) = h_5(x, y, t) \quad (2.13)$$

$$f(x_f, y, t) = h_6(x, y, t) \quad (2.14)$$

$$f(x, y_0, t) = h_7(x, y, t) \quad (2.15)$$

$$f(x, y_f, t) = h_8(x, y, t) \quad (2.16)$$

$$m(x_0, y, t) = h_9(x, y, t) \quad (2.17)$$

$$m(x_f, y, t) = h_{10}(x, y, t) \quad (2.18)$$

$$m(x, y_0, t) = h_{11}(x, y, t) \quad (2.19)$$

$$m(x, y_f, t) = h_{12}(x, y, t) \quad (2.20)$$

$$u(x_0, y, t) = h_{13}(x, y, t) \quad (2.21)$$

$$u(x_f, y, t) = h_{14}(x, y, t) \quad (2.22)$$

$$u(x, y_0, t) = h_{15}(x, y, t) \quad (2.23)$$

$$u(x, y_f, t) = h_{16}(x, y, t) \quad (2.24)$$

para $t > 0$, $(x, y) \in \partial\Omega$, h_i em $\partial\Omega$ com $i = 1, \dots, 16$, são funções dadas em pontos específicos, sendo $\Omega = \{(x, y) | x_0 \leq x \leq x_f \text{ e } y_0 \leq y \leq y_f\}$ o domínio de interesse e $\partial\Omega$ o contorno.

As enzimas degradativas da matriz (EDMs) são importantes em muitos estágios de crescimento tumoral, invasão e metástase, e a maneira como interagem com inibidores endógenos, fatores de crescimento e células tumorais é muito complexa (CHAPLAIN; ANDERSON; PREZIOSI, 2003; RAMIS-CONDE; CHAPLAIN; ANDERSON, 2008). No modelo de equações (2.1)-(2.4), assumi-se que as células tumorais produzem EDMs que degradam a MEC localmente e que a MEC responde produzindo inibidores endógenos, os TIMPs. Para que as células tumorais se movam e degradem a MEC, o modelo estabelece que as células tumorais criam gradientes espaciais que direcionam a migração de células invasivas por um mecanismo denominado haptotaxia (CHAPLAIN; ANDERSON; PREZIOSI, 2003).

Segundo Chaplain, Anderson e Preziosi (2003), Kolev e Zubik-Kowal (2011) e Ganesan e Lingeshwaran (2017), na equação (2.1), a constante d_n refere-se a densidade de células tumorais, γ representa o coeficiente de motilidade aleatório da célula tumoral, que corresponde a taxa haptotática e a constante μ_1 é a taxa de proliferação das células tumorais.

As EDMs degradam a MEC ao entrarem em contato e, portanto, o processo de degradação é modelado pela equação (2.2), em que η é uma constante positiva que representa a taxa de degradação da MEC e μ_2 é a taxa de crescimento.

A equação que rege a evolução da concentração da EDM é dada por (2.3), onde d_m é uma constante positiva que representa a difusão da densidade de EDM, αn modela a produção de EDMs ativos pelas células tumorais, βm modela o decaimento de EDM e θum é uma função que modela a neutralização de EDM pelos inibidores endógenos.

Na última equação do modelo, equação (2.4), a MEC produz inibidores endógenos como resposta as EDMs. Os inibidores produzidos como resultado da degradação do tecido, difundem e decaem por todo o tecido e neutralizam as EDMs. Nesta equação d_u é uma constante positiva que representa o coeficiente de difusão do inibidor, ξf é uma função que modela a produção do inibidor, θ_{um} é uma função que modela a neutralização de EDMs e ρu representa o decaimento dos inibidores.

3 DISCRETIZAÇÃO DO MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL

Neste capítulo mostra-se as discretizações das equações diferenciais parciais do modelo, equações (2.1)-(2.4), cujas manipulações algébricas e simplificações foram obtidas utilizando o *Software Maple 18*.

Como usualmente não é possível obter soluções numéricas sobre uma região contínua, devido a infinidade de pontos, inicialmente o domínio é discretizado, isto é, substituído por um conjunto finito de pontos representativos. Somente nesses pontos é que as soluções serão obtidas.

O processo de discretização em equações diferenciais utiliza métodos como diferenças finitas, volumes finitos, elementos finitos, elementos de contorno, entre outros, de tal forma que a convergência das soluções numéricas encontra-se relacionada com a consistência e a estabilidade da equação discretizada (CUMINATO; MENEGUETTE, 2013). No modelo deste trabalho, a discretização das equações diferenciais é obtida usando o método das diferenças finitas (MDF), que consiste em substituir as derivadas presentes nas equações diferenciais por aproximações de diferenças finitas, no qual a fórmula de aproximação obtém-se da expansão em série de Taylor da função derivada.

As equações do modelo matemático, dado pelas equações (2.1)-(2.4) apresentam termos temporais e espaciais. Para discretizar os termos temporais utiliza-se a técnica multiestágios, introduzindo um nível de tempo intermediário entre os níveis k e $k + 1$, (DONEA; ROIG; HUERTA, 2000), similarmente ao método Crank-Nicolson.

A técnica multiestágios resulta em um estágio explícito e outro implícito, permitindo o uso de valores maiores de tempo para uma precisão de tempo global idêntica (DONEA; ROIG; HUERTA, 2000, SILVA, 2018). Quanto aos termos espaciais utiliza-se diferenças finitas centrais.

O esquema resultante das discretizações das equações de densidade das células cancerígenas e da densidade da matriz extracelular, representadas pelas variáveis n e f , respectivamente, resulta em um sistema implícito no nível de tempo $k + 1$ com termos quadráticos. Para evitar a necessidade da resolução do sistema não linear de equações, em cada passo do tempo, será aplicada uma técnica numérica por expansão da série de Taylor (SHEU; LIN, 2004) no qual lineariza-se os termos do sistema.

3.1 MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS

O método de diferenças finitas (MDF) é um método de discretização de equações diferenciais, que transforma uma função contínua em uma representação discreta.

A primeira etapa da aplicação do método de diferenças finitas consiste, exatamente, em definir o domínio discreto onde a solução será buscada. Para realizar a discretização

define-se uma malha, que é um conjunto finito de pontos pertencentes ao domínio, chamados nós da malha (FERREIRA; LIMA; CORRÊA, 2010).

A Figura 3.1 representa uma malha cartesiana em um plano xy subdividido em retângulos de lados Δx e Δy , onde qualquer ponto P de coordenada (x, y) fica representado na malha por (i, j) . Os índices i e j identificam um ponto na i -ésima coluna e j -ésima linha, respectivamente. Assim, um dado ponto (i, j) , possui coordenadas $(x_0 + i\Delta x, y_0 + j\Delta y)$, em que, (x_0, y_0) representa a origem do sistema de coordenadas. Os pontos vizinhos a (i, j) são representados por $(i \pm 1, j \pm 1)$, com i e j inteiros. Os valores de Δx e Δy são espaçamentos da malha em x e y , respectivamente. Sendo o espaçamento da malha igual para cada intervalo, a malha é denominada uniforme. Neste trabalho será usado, apenas, malhas uniformes.

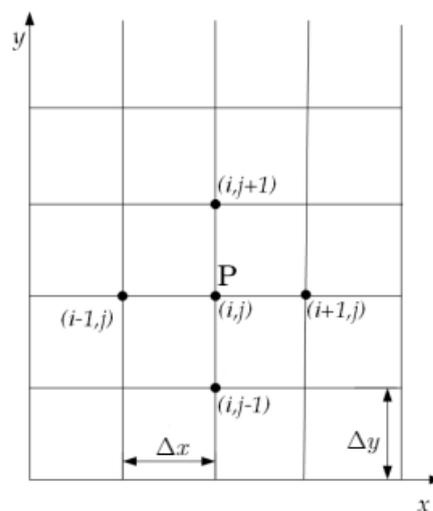


Figura 3.1: Malha computacional bidimensional.

Para resolver a equação diferencial numericamente, faz-se necessário encontrar, para os termos que aparecem no modelo, as respectivas expressões escrita em função dos pontos da malha. Essas expressões são denominadas de aproximações por diferenças finitas. O resultado final deste processo é uma equação algébrica, chamada equações de diferenças finitas (EDF), que é descrita para cada ponto da região discretizada, em que deseja calcular a solução do problema. Resolvendo-se as EDFs, encontra-se a solução aproximada do problema (FORTUNA, 2012).

As aproximações de diferenças finitas podem ser obtidas através da expansão em série de Taylor. Assim, considerando, inicialmente, uma função apenas de uma variável, apresenta-se o método da expansão em série de Taylor para obter as primeiras e segundas derivadas de uma função u .

Suponha que u seja contínua no intervalo $[a, b]$ de interesse e que possua derivadas até ordem N , contínuas nesse intervalo. o Teorema de Taylor diz que, para todo ponto $x \in [a, b]$, tem-se que

$$\mathbf{u}(x) = \mathbf{u}(x_0) + (\Delta x) \frac{d\mathbf{u}}{dx} \Big|_{x_0} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{d^2\mathbf{u}}{dx^2} \Big|_{x_0} + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{d^3\mathbf{u}}{dx^3} \Big|_{x_0} + \dots + R_N,$$

em que $\Delta x = x - x_0$ e R_N é o resto, definido como

$$R_N = \frac{(\Delta x)^N}{N!} \frac{d^N\mathbf{u}}{dx^N} \Big|_{\xi}, \xi \in [a, b]$$

Para determinar a primeira derivada de uma função \mathbf{u} no ponto $x_i = i\Delta x$, ao qual será denotada por $\frac{\partial\mathbf{u}}{\partial x} \Big|_i$, expande-se $\mathbf{u}(x_i + \Delta x)$ em série de Taylor em torno do ponto x_i

$$\mathbf{u}(x_i + \Delta x) = \mathbf{u}(x_i) + (\Delta x) \frac{\partial\mathbf{u}}{\partial x} \Big|_i + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2\mathbf{u}}{\partial x^2} \Big|_i + \frac{(\Delta x)^3}{3!} \frac{\partial^3\mathbf{u}}{\partial x^3} \Big|_i + \dots + R_N. \quad (3.1)$$

Isolando a primeira derivada, pode-se escrever

$$\frac{\partial\mathbf{u}}{\partial x} \Big|_i = \frac{\mathbf{u}(x_i + \Delta x) - \mathbf{u}(x_i)}{\Delta x} + ELT \quad (3.2)$$

onde

$$ELT = \left[-\frac{(\Delta x)}{2!} \frac{\partial^2\mathbf{u}}{\partial x^2} \Big|_i - \frac{(\Delta x)^2}{3!} \frac{\partial^3\mathbf{u}}{\partial x^3} \Big|_i - \dots \right]. \quad (3.3)$$

Ao conjunto dos termos, equação (3.3), dá-se o nome de erro de truncamento local (ELT). Esse erro aparece devido à utilização de um número finito de termos na série de Taylor. Observa-se que o ELT é de primeira ordem, pois o termo dominante de Δx aparece elevado à primeira potência.

Para simplificar a notação dada pela equação (3.2), utiliza-se $\mathbf{u}_{i\pm k}$ para $\mathbf{u}(x_i \pm k\Delta x)$, com isso

$$\frac{\partial\mathbf{u}}{\partial x} \Big|_i = \frac{\mathbf{u}_{i+1} - \mathbf{u}_i}{\Delta x} + O(\Delta x). \quad (3.4)$$

A expressão (3.4) é uma equação de diferenças finitas que representa uma aproximação de primeira ordem para a primeira derivada de \mathbf{u} , utilizando diferenças progressivas.

Uma segunda aproximação de diferenças finitas pode ser obtida a partir da expansão de $\mathbf{u}(x - \Delta x)$ em série de Taylor em torno de x_i , resultando em

$$\mathbf{u}(x_i - \Delta x) = \mathbf{u}(x_i) - (\Delta x) \frac{\partial\mathbf{u}}{\partial x} \Big|_i + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \frac{\partial^2\mathbf{u}}{\partial x^2} \Big|_i + O(\Delta x)^3. \quad (3.5)$$

Isolando a primeira derivada na equação (3.5), tem-se

$$\left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} \right|_i = \frac{\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_{i-1}}{\Delta x} + O(\Delta x), \quad (3.6)$$

que é outra aproximação de primeira ordem para a primeira derivada de \mathbf{u} , chamada de aproximação por diferenças regressivas.

Para obter uma aproximação de $O(\Delta x)^2$ para a primeira derivada de \mathbf{u} , manipula-se convenientemente as expansões em série de Taylor (3.1) e (3.5)

$$\mathbf{u}(x_i + \Delta x) - \mathbf{u}(x_i - \Delta x) = 2(\Delta x) \left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} \right|_i + O(\Delta x)^3,$$

assim

$$\left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} \right|_i = \frac{\mathbf{u}_{i+1} - \mathbf{u}_{i-1}}{2\Delta x} + O(\Delta x)^2. \quad (3.7)$$

Tem-se que a aproximação obtida em (3.7) é denominada como sendo a aproximação por diferenças centrais.

Ainda utilizando as expansões (3.1) e (3.5), manipula-se para que a primeira derivada seja eliminada e desta maneira, encontra-se a aproximação para derivadas de segunda ordem, dada por

$$\mathbf{u}(x_i + \Delta x) + \mathbf{u}(x_i - \Delta x) = 2\mathbf{u}(x_i) + (\Delta x)^2 \left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x^2} \right|_i + O(\Delta x)^4,$$

assim, tem-se

$$\left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x^2} \right|_i = \frac{\mathbf{u}_{i+1} - 2\mathbf{u}_i + \mathbf{u}_{i-1}}{(\Delta x)^2} + O(\Delta x)^2. \quad (3.8)$$

Para obter uma expressão que relacione a variação de \mathbf{u} com incrementos em x e y , deve-se utilizar a expansão em série de Taylor de funções de duas variáveis. Supondo que a função \mathbf{u} seja contínua e que apresente derivadas parciais contínuas até ordem N , com N maior que a derivada de maior ordem utilizada. O Teorema de Taylor, então, é dado por

$$\begin{aligned} \mathbf{u}(x_i + \Delta x, y_j + \Delta y) = & \mathbf{u}(x_i, y_j) + (\Delta x) \left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} \right|_{i,j} + (\Delta y) \left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial y} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x^2} \right|_{i,j} + \\ & 2 \frac{(\Delta x)(\Delta y)}{2!} \left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x \partial y} \right|_{i,j} + \frac{(\Delta y)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial y^2} \right|_{i,j} + R_N \end{aligned} \quad (3.9)$$

em que R_N é o resto.

Após algumas manipulações algébricas, utilizando a equação (3.9), que podem ser encontradas em Fortuna (2012), tem-se as fórmulas de diferenças finitas centradas, utilizadas para aproximar derivadas de primeira e segunda ordem de funções de duas variáveis, como sendo

$$\left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} \right|_{i,j} = \frac{\mathbf{u}_{i+1,j} - \mathbf{u}_{i-1,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x)^2, \quad (3.10)$$

$$\left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial y} \right|_{i,j} = \frac{\mathbf{u}_{i,j+1} - \mathbf{u}_{i,j-1}}{2\Delta y} + O(\Delta y)^2, \quad (3.11)$$

$$\left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x^2} \right|_{i,j} = \frac{\mathbf{u}_{i+1,j} - 2\mathbf{u}_{i,j} + \mathbf{u}_{i-1,j}}{(\Delta x)^2} + O(\Delta x)^2, \quad (3.12)$$

$$\left. \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial y^2} \right|_{i,j} = \frac{\mathbf{u}_{i,j+1} - 2\mathbf{u}_{i,j} + \mathbf{u}_{i,j-1}}{(\Delta y)^2} + O(\Delta y)^2. \quad (3.13)$$

3.2 TÉCNICA MULTIESTÁGIO

Nesta subsecção será detalhada a técnica multiestágio (DONEA; ROIG; HUERTA, 2000; LADEIA, 2012; SILVA, 2018), que é utilizada no processo de discretização dos termos temporais de (2.1)-(2.4). A técnica considera o nível de tempo $(k + \frac{1}{2})$, como pode ser observado na Figura 3.2, ou seja, é incluído um nível intermediário entre os níveis k e $k + 1$ da malha. O estágio intermediário no tempo é denotado por $u^{k+\frac{1}{2}}$.

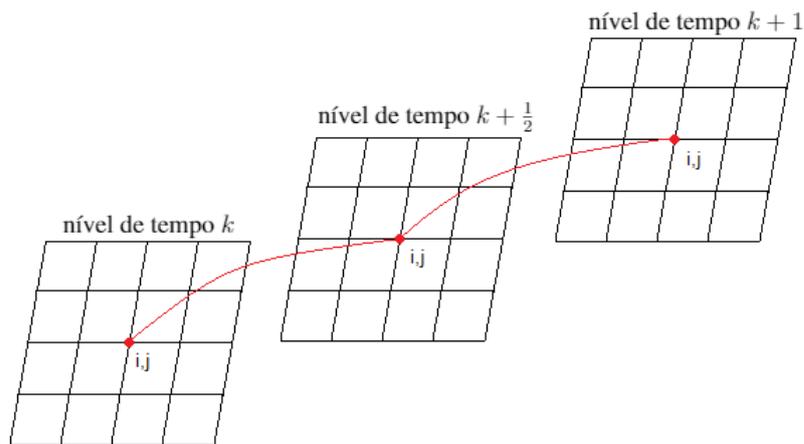


Figura 3.2: Esquema de uma malha com diferentes níveis de tempo.

Considerando os níveis k e $k + 1$, introduziu-se o conceito de um nível intermediário no tempo $k + \frac{1}{2}$ a partir das aproximações para a primeira derivada, utilizando diferenças finitas progressiva e regressiva, respectivamente, sendo

$$\left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right|^k = \frac{\mathbf{u}^{k+\frac{1}{2}} - \mathbf{u}^k}{\frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t), \quad (3.14)$$

$$\left. \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right|^{k+1} = \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} + O(\Delta t). \quad (3.15)$$

A vantagem da técnica multiestágio na discretização do termo temporal consiste na utilização de intervalos de tempo maiores em relação a métodos explícitos (COELHO, 2019; DONEA; ROIG; HUERTA, 2000; SILVA, 2018).

As fórmulas de diferenças finitas, equações (3.10)-(3.15), são aproximações contínuas de derivadas. Para que seja possível realizar a implementação computacional dessas fórmulas, é necessário ignorar o erro de truncamento para representá-las por meio de operações aritméticas, de modo que o computador possa executar.

3.3 DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A DENSIDADE DAS CÉLULAS CANCERÍGENAS

A equação definida em (2.1), que descreve a componente de células cancerígenas, pode ser reescrita na forma

$$n_t - d_n(n_{xx} + n_{yy}) + \gamma(n_x f_x + n f_{xx} + n_y f_y + n f_{yy}) - \mu_1 n(1 - n - f) = 0. \quad (3.16)$$

Os termos da equação (3.16) são discretizados no ponto (i, j) no nível de tempo k . O termo temporal n_t é aproximado pela técnica multiestágio, dado por

$$n_t|_{i,j}^k \simeq \frac{n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - n_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (3.17)$$

Nos termos espaciais de primeira ordem da equação (3.16), com relação as variáveis x e y de n e f , utilizam-se diferenças centrais, em que o subíndice x representa a primeira derivada em relação a coordenada espacial x e o subíndice y representa a primeira derivada em relação a coordenada espacial y , resultando em

$$n_x|_{i,j}^k \simeq \frac{n_{i+1,j}^k - n_{i-1,j}^k}{2\Delta x}, \quad (3.18)$$

$$f_x|_{i,j}^k \simeq \frac{f_{i+1,j}^k - f_{i-1,j}^k}{2\Delta x}, \quad (3.19)$$

$$n_y|_{i,j}^k \simeq \frac{n_{i,j+1}^k - n_{i,j-1}^k}{2\Delta y}, \quad (3.20)$$

$$f_y|_{i,j}^k \simeq \frac{f_{i,j+1}^k - f_{i,j-1}^k}{2\Delta y}, \quad (3.21)$$

e nos termos espaciais de segunda ordem, o subíndice xx representa a segunda derivada em relação a coordenada espacial x e yy a segunda derivada em relação a coordenada espacial y , como segue

$$n_{xx}|_{i,j}^k \simeq \frac{n_{i+1,j}^k - 2n_{i,j}^k + n_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (3.22)$$

$$f_{xx}|_{i,j}^k \simeq \frac{f_{i+1,j}^k - 2f_{i,j}^k + f_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (3.23)$$

$$n_{yy}|_{i,j}^k \simeq \frac{n_{i,j+1}^k - 2n_{i,j}^k + n_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}, \quad (3.24)$$

$$f_{yy}|_{i,j}^k \simeq \frac{f_{i,j+1}^k - 2f_{i,j}^k + f_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}. \quad (3.25)$$

Substituindo as discretizações (3.17)-(3.25) na equação (3.16), resulta-se em

$$\begin{aligned} & \frac{n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - n_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} - d_n \left(\frac{n_{i+1,j}^k - 2n_{i,j}^k + n_{i-1,j}^k}{\Delta x^2} + \frac{n_{i,j+1}^k - 2n_{i,j}^k + n_{i,j-1}^k}{\Delta y^2} \right) + \\ & \gamma \left(\frac{n_{i+1,j}^k - n_{i-1,j}^k}{2\Delta x} \frac{f_{i+1,j}^k - f_{i-1,j}^k}{2\Delta x} + n_{i,j}^k \frac{f_{i+1,j}^k - 2f_{i,j}^k + f_{i-1,j}^k}{\Delta x^2} + \frac{n_{i,j+1}^k - n_{i,j-1}^k}{2\Delta y} \frac{f_{i,j+1}^k - f_{i,j-1}^k}{2\Delta y} \right. \\ & \quad \left. + n_{i,j}^k \frac{f_{i,j+1}^k - 2f_{i,j}^k + f_{i,j-1}^k}{\Delta y^2} \right) - \mu_1 n_{i,j}^k (1 - n_{i,j}^k - f_{i,j}^k) = 0, \end{aligned} \quad (3.26)$$

onde M_x , M_y e M_t são partições no espaço x e y e partições no tempo t , respectivamente, $i = 2, \dots, M_x - 1$ e $j = 2, \dots, M_y - 1$ e $k = 1, \dots, M_t$.

Com o objetivo de simplificar os esquemas resultantes das discretizações por diferenças finitas do modelo de equações (2.1)-(2.4), será adotada a notação envolvendo os pontos cardeais.

Assim, reagrupa-se os termos da equação (3.26) pelos indicadores das posições dos pontos discretos, $(i+1, j)$, $(i-1, j)$, $(i, j+1)$ e $(i, j-1)$ em relação ao ponto central (i, j) , Figura 3.3.a. Utiliza-se a notação envolvendo os pontos cardeais N (norte), S (sul), E (leste) e W (oeste) em relação ao ponto central P (FORTUNA, 2012), ilustrado na Figura 3.3.b, como subíndice para identificar a posição dos termos que multiplica cada uma das posições dos pontos discretos resultantes das discretizações por diferenças finitas. Por exemplo, os termos que multiplicam $n_{i,j}^k$ em (3.26) será identificado por n_P , similarmente para as demais posições, $(i+1, j)$, $(i-1, j)$, $(i, j+1)$ e $(i, j-1)$, será n_E , n_W , n_N , e n_S , respectivamente.

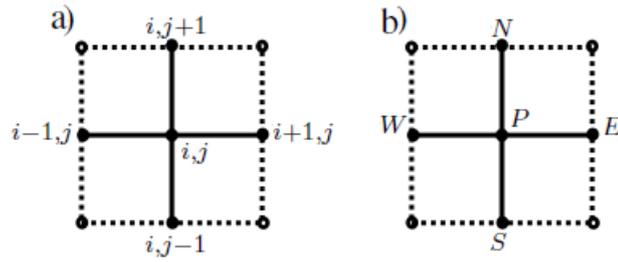


Figura 3.3: Malha 2D regular de pontos para a solução numérica utilizando método de diferenças finitas, sendo a) posições (i,j) e b) posições utilizando pontos cardeais.

Desta forma, o estágio explícito da técnica multiestágio no tempo, é obtido isolando $n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}$ em equação (3.26), resultando em

$$n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} = n_P n_{i,j}^k + n_N n_{i,j+1}^k + n_E n_{i+1,j}^k + n_W n_{i-1,j}^k + n_S n_{i,j-1}^k, \quad (3.27)$$

onde

$$n_P = 1 + \left(\left(-\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{1}{\Delta y^2} \right) d_n + \left(-\frac{\mu_1}{2} + \left(\frac{1}{\Delta x^2} + \frac{1}{\Delta y^2} \right) \gamma \right) f_{i,j}^k + \left(-\frac{n_{i,j}^k}{2} + \frac{1}{2} \right) \mu_1 + \left(-\frac{f_{i+1,j}^k + f_{i-1,j}^k}{2\Delta x^2} - \frac{f_{i,j+1}^k + f_{i,j-1}^k}{2\Delta y^2} \right) \gamma \right) \Delta t,$$

$$n_E = \left(-\frac{\gamma(f_{i+1,j}^k - f_{i-1,j}^k)}{8\Delta x^2} + \frac{d_n}{2\Delta x^2} \right) \Delta t,$$

$$n_W = \left(\frac{\gamma(f_{i+1,j}^k - f_{i-1,j}^k)}{8\Delta x^2} + \frac{d_n}{2\Delta x^2} \right) \Delta t,$$

$$n_N = \left(-\frac{\gamma(f_{i,j+1}^k - f_{i,j-1}^k)}{8\Delta y^2} + \frac{d_n}{2\Delta y^2} \right) \Delta t,$$

$$n_S = \left(\frac{\gamma(f_{i,j+1}^k - f_{i,j-1}^k)}{8\Delta y^2} + \frac{d_n}{2\Delta y^2} \right) \Delta t.$$

O esquema resultante da discretização da equação (3.16) dada em (3.27), exige o cálculo de n no nível $(k + \frac{1}{2})$ a partir dos nós de posições $(i \pm 1, j)$, (i, j) e $(i, j \pm 1)$ no nível k , resultando em um conjunto de equações explícitas.

Discretizando no ponto (i, j) os termos da equação (3.16) no nível de tempo $k + 1$, o termo temporal n_t é aproximado por

$$n_t|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{n_{i,j}^{k+1} - n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (3.28)$$

Nos termos espaciais da equação (3.16), utilizam-se diferenças finitas centrais no nível de tempo $k + 1$, para as derivadas de primeira e segunda ordem obtém-se

$$n_x|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{n_{i+1,j}^{k+1} - n_{i-1,j}^{k+1}}{2\Delta x}, \quad (3.29)$$

$$f_x|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{f_{i+1,j}^{k+1} - f_{i-1,j}^{k+1}}{2\Delta x} \quad (3.30)$$

$$n_y|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{n_{i,j+1}^{k+1} - n_{i,j-1}^{k+1}}{2\Delta y}, \quad (3.31)$$

$$f_y|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{f_{i,j+1}^{k+1} - f_{i,j-1}^{k+1}}{2\Delta y}, \quad (3.32)$$

$$n_{xx}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{n_{i+1,j}^{k+1} - 2n_{i,j}^{k+1} + n_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (3.33)$$

$$f_{xx}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{f_{i+1,j}^{k+1} - 2f_{i,j}^{k+1} + f_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (3.34)$$

$$n_{yy}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{n_{i,j+1}^{k+1} - 2n_{i,j}^{k+1} + n_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}, \quad (3.35)$$

$$f_{yy}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{f_{i,j+1}^{k+1} - 2f_{i,j}^{k+1} + f_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}. \quad (3.36)$$

Substituindo as discretizações (3.28)-(3.36) na equação (3.16), tem-se

$$\begin{aligned} & \frac{n_{i,j}^{k+1} - n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} - d_n \left(\frac{n_{i+1,j}^{k+1} - 2n_{i,j}^{k+1} + n_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{n_{i,j+1}^{k+1} - 2n_{i,j}^{k+1} + n_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) \\ & + \gamma \left(\frac{n_{i+1,j}^{k+1} - n_{i-1,j}^{k+1}}{2\Delta x} \frac{f_{i+1,j}^{k+1} - f_{i-1,j}^{k+1}}{2\Delta x} + n_{i,j}^k \frac{f_{i+1,j}^{k+1} - 2f_{i,j}^{k+1} + f_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{n_{i,j+1}^{k+1} - n_{i,j-1}^{k+1}}{2\Delta y} \frac{f_{i,j+1}^{k+1} - f_{i,j-1}^{k+1}}{2\Delta y} \right. \\ & \left. + n_{i,j}^k \frac{f_{i,j+1}^{k+1} - 2f_{i,j}^{k+1} + f_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) - \mu_1 n_{i,j}^{k+1} + \mu_1 (n^2)_{i,j}^{k+1} + \mu_1 n_{i,j}^{k+1} f_{i,j}^{k+1} = 0. \end{aligned} \quad (3.37)$$

A equação (3.37), apresenta um termo quadrático no nível de tempo $k + 1$, resultando no cálculo de um sistema não linear implícito em cada passo de tempo. Para evitar a necessidade da resolução do sistema não linear em cada passo de tempo, lineariza-se o termo $(n^2)_{i,j}^{k+1}$, aplicando a expansão em série de Taylor, ou seja

$$\begin{aligned} (n^2)_{i,j}^{k+1} &= (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial}{\partial t} (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + \dots \\ &= (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + 2n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} \frac{\Delta t}{2} \frac{\partial}{\partial t} n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + \dots \end{aligned} \quad (3.38)$$

Utilizando diferenças progressiva na derivada temporal de (3.38), ou seja, $n_t|_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} \simeq \frac{n_{i,j}^{k+1} - n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}$, tem-se

$$\begin{aligned} (n^2)_{i,j}^{k+1} &\simeq (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + 2n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} \frac{\Delta t}{2} \left(\frac{n_{i,j}^{k+1} - n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} \right) \\ &\simeq (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + 2n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} n_{i,j}^{k+1} - 2(n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}, \end{aligned}$$

logo

$$(n^2)_{i,j}^{k+1} \simeq -(n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + 2n_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} n_{i,j}^{k+1}. \quad (3.39)$$

Substituindo (3.39) e isolando o termo $n_{i,j}^{k+1}$, na equação (3.37), tem-se o estágio implícito do método de multiestágio, pois exige-se o cálculo de n no nível $k + \frac{1}{2}$ conhecido, e os nós de posição no nível $k + 1$ que não são conhecidos, resultando em um sistema implícito, conforme equação (3.40). No nível $k + 1$, utilizando a notação envolvendo os pontos cardiais como subíndice, denota-se os termos que multiplicam cada uma das posições dos pontos discretos por n_{1P} , n_{1E} , n_{1W} , n_{1N} e n_{1S} , logo tem-se

$$\begin{aligned} n_{i,j}^{k+1} = -\frac{1}{n_{1P}} \left(n_{1E} n_{i+1,j}^{k+1} + n_{1W} n_{i-1,j}^{k+1} + n_{1N} n_{i,j+1}^{k+1} + n_{1S} n_{i,j-1}^{k+1} + \frac{\mu_1 \Delta t (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{2} \right. \\ \left. + (n^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} \right), \end{aligned} \quad (3.40)$$

em que

$$\begin{aligned} n_{1P} = \left(-\frac{\mu_1}{2} + \left(\frac{1}{\Delta x^2} + \frac{1}{\Delta y^2} \right) \gamma \right) \Delta t f_{i,j}^{k+1} - 1 + \left(\left(-\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{1}{\Delta y^2} \right) d_n + \left(\frac{1}{2} - n_{i,j}^{k+1} \right) \mu_1 + \right. \\ \left. \left(-\frac{f_{i+1,j}^{k+1} + f_{i-1,j}^{k+1}}{2\Delta x^2} - \frac{f_{i,j+1}^{k+1} + f_{i,j-1}^{k+1}}{2\Delta y^2} \right) \gamma \right) \Delta t, \end{aligned}$$

$$n_{1E} = \left(\frac{d_n}{2\Delta x^2} - \frac{(f_{i+1,j}^{k+1} - f_{i-1,j}^{k+1})\gamma}{8\Delta x^2} \right) \Delta t,$$

$$n_{1W} = \left(\frac{d_n}{2\Delta x^2} + \frac{(f_{i+1,j}^{k+1} - f_{i-1,j}^{k+1})\gamma}{8\Delta x^2} \right) \Delta t,$$

$$n_{1N} = \left(\frac{d_n}{2\Delta y^2} - \frac{(f_{i,j+1}^{k+1} - f_{i,j-1}^{k+1})\gamma}{8\Delta y^2} \right) \Delta t,$$

$$n_{1S} = \left(\frac{d_n}{2\Delta y^2} + \frac{(f_{i,j+1}^{k+1} - f_{i,j-1}^{k+1})\gamma}{8\Delta y^2} \right) \Delta t.$$

3.4 DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A DENSIDADE DA MATRIZ EXTRACELULAR

De modo análogo ao procedimento descrito na seção 3.2, a equação definida em (2.2), que descreve a componente da densidade da matriz extracelular, MEC, pode ser reescrita na forma

$$f_t + \eta m f - \mu_2 f(1 - n - f) = 0. \quad (3.41)$$

Os termos da equação (3.41) são discretizados no ponto (i, j) no nível de tempo k . O termo temporal f_t é aproximado por

$$f_t|_{i,j}^k \simeq \frac{f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - f_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (3.42)$$

Substituindo a discretização (3.42) na equação (3.41), obtém-se

$$\frac{f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - f_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}} + \eta m_{i,j}^k f_{i,j}^k - \mu_2 f_{i,j}^k (1 - n_{i,j}^k - f_{i,j}^k) = 0. \quad (3.43)$$

Isolando $f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}$ na equação (3.43), o estágio explícito do método de multistágio é reescrito na notação simplificada por

$$f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} = f_P f_{i,j}^k, \quad (3.44)$$

onde

$$f_P = 1 + \left((1 - f_{i,j}^k - n_{i,j}^k) \frac{\mu_2}{2} - \frac{\eta}{2} m_{i,j}^k \right) \Delta t.$$

Agora, os termos da equação (3.41) são discretizados no ponto (i, j) no nível de tempo $k + 1$. O termo temporal f_t é aproximado por

$$f_t|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{f_{i,j}^{k+1} - f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (3.45)$$

Logo, substituindo (3.45) em (3.41), tem-se

$$\frac{f_{i,j}^{k+1} - f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} + \eta m_{i,j}^{k+1} f_{i,j}^{k+1} - \mu_2 f_{i,j}^{k+1} + \mu_2 f_{i,j}^{k+1} n_{i,j}^{k+1} + \mu_2 (f^2)_{i,j}^{k+1} = 0. \quad (3.46)$$

A equação (3.46) apresenta o termo quadrático $(f^2)_{i,j}^{k+1}$, que, aplicando a expansão em série de Taylor, analogamente ao descrito para obter (3.39), lineariza-se resultando em

$$(f^2)_{i,j}^{k+1} = -(f^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + 2f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} f_{i,j}^{k+1}. \quad (3.47)$$

Isolando o termo $f_{i,j}^{k+1}$ e substituindo o termo quadrático pelo linearizado (3.47) em (3.46), conclui-se o estágio implícito do método de multistágio, como sendo

$$f_{i,j}^{k+1} = -\frac{1}{f_{1P}} \left(\frac{\Delta t \mu_2 (f^2)_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{2} + f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} \right), \quad (3.48)$$

onde

$$f_{1P} = -1 + \left(\left(-f_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + \frac{1}{2} - \frac{n_{i,j}^{k+1}}{2} \right) \mu_2 - \frac{\eta m_{i,j}^{k+1}}{2} \right) \Delta t.$$

3.5 DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A CONCENTRAÇÃO DE ENZIMAS DEGRADATIVAS DA MATRIZ

A equação definida em (2.3), que descreve a concentração de enzimas degradativas da matriz, EDM, pode ser reescrita na forma

$$m_t - d_m(m_{xx} + m_{yy}) - \alpha n + \theta um + \beta m = 0. \quad (3.49)$$

Os termos da equação (3.49) são discretizados no ponto (i, j) no nível de tempo k . O termo temporal m_t é aproximado por

$$m_t|_{i,j}^k \simeq \frac{m_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - m_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (3.50)$$

Nos termos espaciais da equação (3.49), utilizam-se diferenças centrais

$$m_{xx}|_{i,j}^k \simeq \frac{m_{i+1,j}^k - 2m_{i,j}^k + m_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (3.51)$$

$$m_{yy}|_{i,j}^k \simeq \frac{m_{i,j+1}^k - 2m_{i,j}^k + m_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}. \quad (3.52)$$

Substituindo as discretizações (3.50)-(3.52) na equação (3.49) e isolando o termo $m_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}$, obtém-se

$$m_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} = m_P m_{i,j}^k + m_E m_{i+1,j}^k + m_W m_{i-1,j}^k + m_N m_{i,j+1}^k + m_S m_{i,j-1}^k + \frac{\Delta t}{2} \alpha n_{i,j}^k, \quad (3.53)$$

onde

$$m_P = 1 + \left(\left(-\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{1}{\Delta y^2} \right) d_m - \frac{\beta}{2} - \frac{\theta}{2} u_{i,j}^k \right) \Delta t,$$

$$m_E = m_W = \frac{\Delta t d_m}{2 \Delta x^2},$$

$$m_N = m_S = \frac{\Delta t d_m}{2\Delta y^2}.$$

De maneira análoga, o estágio implícito da equação (3.49) é calculado no ponto (i, j) e no nível de tempo $k + 1$, onde o termo temporal m_t é aproximado por

$$m_t|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{m_{i,j}^{k+1} - m_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (3.54)$$

e os termos espaciais no nível $k + 1$ são aproximados por

$$m_{xx}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{m_{i+1,j}^{k+1} - 2m_{i,j}^{k+1} + m_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (3.55)$$

$$m_{yy}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{m_{i,j+1}^{k+1} - 2m_{i,j}^{k+1} + m_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}. \quad (3.56)$$

Logo, substituindo (3.54)-(3.56) em (3.49), tem-se

$$\begin{aligned} \frac{m_{i,j}^{k+1} - m_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}} - d_m \left(\frac{m_{i+1,j}^{k+1} - 2m_{i,j}^{k+1} + m_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2} + \frac{m_{i,j+1}^{k+1} - 2m_{i,j}^{k+1} + m_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2} \right) \\ - \alpha n_{i,j}^{k+1} + \theta u_{i,j}^{k+1} m_{i,j}^{k+1} + \beta m_{i,j}^{k+1} = 0. \end{aligned} \quad (3.57)$$

Isolando o termo $m_{i,j}^{k+1}$ em (3.57), obtém-se o estágio implícito, dado por

$$\begin{aligned} m_{i,j}^{k+1} = -\frac{1}{m_{1P}} \left(m_{1E} m_{i+1,j}^{k+1} + m_{1W} m_{i-1,j}^{k+1} + m_{1N} m_{i,j+1}^{k+1} + m_{1S} m_{i,j-1}^{k+1} \right. \\ \left. + m_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + \frac{\Delta t \alpha n_{i,j}^{k+1}}{2} \right), \end{aligned} \quad (3.58)$$

onde

$$m_{1P} = -1 + \left(\left(-\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{1}{\Delta y^2} \right) d_m - \frac{\theta u_{i,j}^{k+1}}{2} - \frac{\beta}{2} \right) \Delta t,$$

$$m_{1E} = m_{1W} = \frac{\Delta t d_m}{2\Delta x^2},$$

$$m_{1N} = m_{1S} = \frac{\Delta t d_m}{2\Delta y^2}.$$

3.6 DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO PARA A CONCENTRAÇÃO DOS INIBIDORES TECIDUAIS DE METALOPROTEINASES

A equação definida em (2.4), que representa a concentração dos inibidores teciduais de metaloproteinasas, TIMP, pode ser reescrita na forma

$$u_t - d_u(u_{xx} + u_{yy}) - \xi f + \theta um + \rho u = 0. \quad (3.59)$$

Os termos da equação (3.59) são discretizados no ponto (i, j) no nível de tempo k . O termo temporal u_t é aproximado por

$$u_t|_{i,j}^k \simeq \frac{u_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} - u_{i,j}^k}{\frac{\Delta t}{2}}. \quad (3.60)$$

Nos termos espaciais da equação (3.59), utilizam-se diferenças centrais, resultando em

$$u_{xx}|_{i,j}^k \simeq \frac{u_{i+1,j}^k - 2u_{i,j}^k + u_{i-1,j}^k}{\Delta x^2}, \quad (3.61)$$

$$u_{yy}|_{i,j}^k \simeq \frac{u_{i,j+1}^k - 2u_{i,j}^k + u_{i,j-1}^k}{\Delta y^2}. \quad (3.62)$$

Substituindo as discretizações (3.60)-(3.62) na equação (3.59) e isolando o termo $u_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}$, o estágio explícito é descrito por

$$u_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} = u_P u_{i,j}^k + u_E u_{i+1,j}^k + u_W u_{i-1,j}^k + u_N u_{i,j+1}^k + u_S u_{i,j-1}^k + \frac{\Delta t}{2} \xi f_{i,j}^k, \quad (3.63)$$

onde

$$u_P = 1 + \left(\left(-\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{1}{\Delta y^2} \right) d_u - \frac{\theta}{2} m_{i,j}^k - \frac{\rho}{2} \right) \Delta t,$$

$$u_E = u_W = \frac{\Delta t d_u}{2\Delta x^2},$$

$$u_N = u_S = \frac{\Delta t d_u}{2\Delta y^2}.$$

O estágio implícito da equação (3.59) é calculado no ponto (i, j) e no nível de tempo $k + 1$, onde o termo temporal u_t é aproximado por

$$u_t|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{u_{i,j}^{k+1} - u_{i,j}^{k+\frac{1}{2}}}{\frac{\Delta t}{2}}, \quad (3.64)$$

e os termos espaciais no nível $k + 1$, por

$$u_{xx}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{u_{i+1,j}^{k+1} - 2u_{i,j}^{k+1} + u_{i-1,j}^{k+1}}{\Delta x^2}, \quad (3.65)$$

$$u_{yy}|_{i,j}^{k+1} \simeq \frac{u_{i,j+1}^{k+1} - 2u_{i,j}^{k+1} + u_{i,j-1}^{k+1}}{\Delta y^2}. \quad (3.66)$$

Logo, substituindo (3.64)-(3.66) em (3.59) e isolando o termo $u_{i,j}^{k+1}$, tem-se o estágio implícito, dado por

$$u_{i,j}^{k+1} = -\frac{1}{u_{1P}} \left(u_{1E}u_{i+1,j}^{k+1} + u_{1W}u_{i-1,j}^{k+1} + u_{1N}u_{i,j+1}^{k+1} + u_{1S}u_{i,j-1}^{k+1} + u_{i,j}^{k+\frac{1}{2}} + \frac{\xi f_{i,j}^{k+1}}{2} \right) \quad (3.67)$$

onde

$$u_{1P} = \left(-\frac{1}{\Delta x^2} - \frac{1}{\Delta y^2} \right) \Delta t d_u - 1 + \left(-\frac{\theta m_{i,j}^{k+1}}{2} - \frac{\rho}{2} \right) \Delta t,$$

$$u_{1E} = u_{1W} = \frac{\Delta t d_u}{2\Delta x^2},$$

$$u_{1N} = u_{1S} = \frac{\Delta t d_u}{2\Delta y^2}.$$

Portanto, no processo de discretização das equações do modelo (2.1)-(2.4), utilizou-se o método de diferenças finitas, no qual resultou na resolução de conjuntos de equações não lineares explícitos e sistemas implícitos a cada passo de tempo. Quanto aos termos não lineares envolvidos em dois dos sistemas de equações implícitos, equações (3.37) e (3.46), aplicou-se a expansão em série de Taylor linearizando-os.

Para resolver sistemas implícitos, a cada ciclo computacional, aplica-se um método iterativo. O método de Gauss-Seidel obtém a solução de um sistema linear $Ax = b$ com N equações por uma sequência de operações aplicadas a uma aproximação inicial $x^{(0)}$ do vetor solução x . A partir da aproximação inicial $x^{(0)}$, este método gera uma sequência de vetores $x^{(1)}$, $x^{(2)}$, ..., $x^{(n)}$, que converge para a solução do sistema linear a medida que $n \rightarrow \infty$ (BURDEN; FAIRES, 2008).

Neste trabalho, utiliza-se o método de Gauss-Seidel para resolver iterativamente os sistemas de equações implícitos (3.40), (3.48), (3.58) e (3.67).

4 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Neste capítulo as simulações numéricas, para o modelo de equações (2.1)-(2.4) são realizadas no domínio do quadrado unitário $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$. O esquema numérico é implementado em *GNU Octave* (versão 5.1.0). As simulações são obtidas usando a CPU Intel (R) Core (TM) i7-7500U com 3.5 GHZ e 8 GB de RAM. No Apêndice A, Algoritmo 1, encontra-se o algoritmo referente a descrição do código implementado, que descreve as iterações entre as variáveis do modelo de crescimento tumoral.

Para resolver o sistema numericamente, considera-se as equações diferenciais parciais adimensionalizadas, conforme descrito em Anderson *et al.*, (2000), Capelão e Lolas (2005), Chaplain, Anderson e Preziosi (2003) e Ganesan e Lingeswaran (2017). As variáveis e parâmetros nas equações do sistema do modelo e suas condições de contorno, associadas, são transformados em quantidades adimensionais, observando que alguns parâmetros não são avaliados devido a dificuldade de serem obtidos experimentalmente (ANDERSON *et al.*, 2000). Redimensiona-se a distância com uma escala de comprimento apropriada, $L = 1 \text{ cm}$ (por exemplo, a distância máxima de invasão das células cancerígenas nesse estágio inicial da invasão $0,1 - 1 \text{ cm}$) e a unidade de tempo de referência, denominada τ por

$$\tau = \frac{L^2}{D}, \quad (4.1)$$

em que D é um coeficiente de difusão química, de referência $10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. As variáveis do tempo e espaço são adimensionalizadas de forma que, $\bar{t} = \frac{t}{\tau}$ e $\bar{x} = \frac{x}{L}$, no qual \bar{t} e \bar{x} são variáveis sem dimensão.

Para analisar o erro obtido no procedimento numérico, descrito no trabalho, utiliza-se a norma do erro relativo L_2 , definida por

$$\|E\|_2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^N |x_i - \tilde{x}_i|^2}{\sum_{i=0}^N |x_i|^2}}, \quad (4.2)$$

sendo o erro relativo representado por E , N o número de pontos na malha, \tilde{x} e x o valor numérico e o de referência, respectivamente (LIMA, 2010; MATSUBARA, 2017). Como o modelo utilizado, juntamente com as respectivas condições iniciais e de contorno, não possui solução analítica, utiliza-se como solução de referência as soluções fabricadas e uma solução obtida utilizando um refinamento de malha, descritas nas seções 4.1 e 4.2, respectivamente.

4.1 VERIFICAÇÃO POR MEIO DO MÉTODO DE SOLUÇÃO FABRICADA

Devido à existência de soluções analíticas, somente, para modelos envolvendo equações mais simples, a principal dificuldade em estimar o erro de discretização é encontrar

uma maneira de estimar a solução analítica para EDP's e assim obter maior confiabilidade na análise (VARGAS, 2013).

Um passo inicial na construção da confiança da simulação é a verificação de código. Um código verificado está provavelmente livre de erros de programação que afetam a ordem de precisão teórica do algoritmo numérico (SHUNN; HAM, 2017).

Uma técnica que pode ajudar a verificar o código é o método de soluções fabricadas (MSF). Soluções fabricadas são soluções exatas para um conjunto de equações que foram modificadas com termos obrigatórios (VARGAS, 2013). Assim, verificar um código por uma solução fabricada consiste em demonstrar que o código resolve corretamente suas equações matemáticas.

Desta forma, apresenta-se um estudo da convergência de (2.1)-(2.4), utilizando (4.2). Considera-se como soluções de referências as soluções exatas como apresentadas em Ganesan e Lingeshwaran (2017). Observa-se que Ganesan e Lingeshwaran (2017) utilizaram o modelo envolvendo apenas as equações (2.1)-(2.3). Devido as características comuns de crescimento, utiliza-se a solução de referência para (2.4) como sendo a mesma de (2.1) e (2.3).

Assim, considera-se o modelo de crescimento tumoral, (2.1)-(2.4), acoplado aos termos fontes

$$\frac{\partial n}{\partial t} - d_n \Delta n + \gamma \nabla(n \nabla f) - \mu_1 n(1 - n - f) = f_n, \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \eta m f - \mu_2 f(1 - n - f) = f_f, \quad (4.4)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} - d_m \Delta m - \alpha n + \theta u m + \beta m = f_m, \quad (4.5)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} - d_u \Delta u - \xi f + \theta u m + \rho u = f_u. \quad (4.6)$$

Os termos fontes f_n , f_f , f_m e f_u são obtidos de forma que as equações (4.3)-(4.6) satisfaçam as soluções analíticas $n(x, y, t) = m(x, y, t) = u(x, y, t) = e^t \sin(2\pi x) \sin(2\pi y)$ e $f(x, y, t) = e^{-t} \sin(2\pi x) \sin(2\pi y)$. Este procedimento, caracteriza o processo de soluções fabricadas.

Para a análise do estudo da convergência será considerado os parâmetros adimensionais $d_n = 0,001$, $d_m = 0,001$ e $d_u = 0,001$, $\gamma = 0,01$, $\mu_1 = 0,5$, $\eta = 10$, $\mu_2 = 0,1$, $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,07$, $\theta = 0,05$, $\xi = 0,03$ e $\rho = 0,07$ (LÓPEZ; RUIZ; CASTAÑO, 2018). Condições iniciais e de contorno são obtidas utilizando as soluções analíticas de n , f , m e u . O domínio $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$ é dividido com espaçamento da malha $\Delta_x = \Delta_y = 0,025$ para diferentes valores de Δt considerando tempo final, $t_f = 0,25$.

As Tabelas 4.1-4.4 mostram valores das soluções de referências, ou valores das soluções fabricadas, de $n(x, y, t)$, $f(x, y, t)$, $m(x, y, t)$ e $u(x, y, t)$ e os respectivos valores das soluções numéricas, para $x = y$.

Tabela 4.1: Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $n(x, y, t)$.

$x = y$	Sol. anal.	M_t						
		20	40	80	160	320	640	1280
0,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,1	0,44362	0,44547	0,44472	0,44434	0,44415	0,44405	0,44401	0,44398
0,2	1,16141	1,16711	1,16429	1,16276	1,16203	1,16166	1,16148	1,16139
0,3	1,16141	1,16711	1,16429	1,16276	1,16203	1,16166	1,16148	1,16139
0,4	0,44362	0,44547	0,44472	0,44434	0,44415	0,44405	0,44401	0,44398
0,5	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,6	0,44362	0,44547	0,44472	0,44434	0,44415	0,44405	0,44401	0,44398
0,7	1,16141	1,16711	1,16429	1,16276	1,16203	1,16166	1,16148	1,16139
0,8	1,16141	1,16711	1,16429	1,16276	1,16203	1,16166	1,16148	1,16139
0,9	0,44362	0,44547	0,44472	0,44434	0,44415	0,44405	0,44401	0,44398
1,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Tabela 4.2: Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $f(x, y, t)$.

$x = y$	Sol. anal.	M_t						
		20	40	80	160	320	640	1280
0,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,1	0,26907	0,26791	0,26848	0,26877	0,26892	0,26899	0,26902	0,26905
0,2	0,70443	0,70435	0,70438	0,70439	0,70441	0,70441	0,70441	0,70441
0,3	0,70443	0,70435	0,70438	0,70439	0,70441	0,70441	0,70441	0,70441
0,4	0,26907	0,26791	0,26848	0,26877	0,26892	0,26899	0,26902	0,26905
0,5	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,6	0,26907	0,26791	0,26848	0,26877	0,26892	0,26899	0,26902	0,26905
0,7	0,70443	0,70435	0,70438	0,70439	0,70441	0,70441	0,70441	0,70441
0,9	0,26907	0,26791	0,26848	0,26877	0,26892	0,26899	0,26902	0,26905
1,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Observa-se nas Tabelas 4.1-4.4 que, conforme aumenta o refinamento em t , as soluções numéricas se aproximam das soluções analíticas fabricadas. Verifica-se resultados para $M_t = 1280$, na última coluna das tabelas, como sendo o maior refinamento proposto. Os resultados para este refinamento aproximam-se dos resultados das soluções fabricadas, convergindo numericamente.

Pode-se confirmar os resultados apresentados nas Tabelas 4.1-4.4, comparando os erros das soluções analíticas com os resultados gerados numericamente em função do refinamento da malha em Δt . Estes resultados encontram-se apresentados na Tabela 4.5, onde os erros são obtidos usando a norma do erro relativo, equação (4.2), considerando uma malha fixa com $M_x = M_y = 40$, e variando $M_t = 2^n \times 20$, para $n = 0, \dots, 6$, com $t_f = 0, 25$.

Tabela 4.3: Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $m(x, y, t)$.

$x = y$	Sol. anal.	M_t						
		20	40	80	160	320	640	1280
0,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,1	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,443667
0,2	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,3	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,4	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,443667
0,5	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,6	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,443667
0,7	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,8	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,9	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,443667
1,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Tabela 4.4: Comparações entre soluções fabricada e numérica, para diferentes M_t em $u(x, y, t)$.

$x = y$	Sol. anal.	M_t						
		20	40	80	160	320	640	1280
0,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,1	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,44367
0,2	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,3	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,4	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,44367
0,5	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,6	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,44367
0,7	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,8	1,16141	1,16587	1,16368	1,16257	1,16201	1,16173	1,16159	1,16152
0,9	0,44362	0,44527	0,44446	0,44405	0,44385	0,44374	0,44369	0,44367
1,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Verifica-se que com o refinamento temporal, Tabela 4.5, os erros tornaram-se menores. Estes resultados, podem ser melhores visualizados graficamente. A Figura 4.1, apresenta o esboço do gráfico no plano $logy$.

Observa-se que para o tempo final, $t_f = 0, 25$, Figura 4.1, os erros tornam-se menores, quando aumenta-se o número de elementos da malha em M_t . Consequentemente, a amplitude da ordem de erro diminuiu em todas as funções, por exemplo, em $u(x, y, t)$ para um $M_t = 20$ o erro se encontra na casa de 10^{-4} e para $M_t = 1280$ o erro é de 10^{-6} , verificando que a técnica multiestágios e a linearização dos termos quadráticos do modelo (2.1)-(2.4), mostraram-se satisfatórios quando comparado com soluções analíticas e análise de erros.

Tabela 4.5: Erro na norma L_2 para $M_x = M_y = 40$ e $t_f = 0,25$.

M_t	Erro n	Erro f	Erro m	Erro u
20	0,03432	0,02618	0,00047	0,00023
40	0,02516	0,01289	0,00033	0,00012
80	0,02047	0,00639	0,00026	$5,83755 \times 10^{-5}$
160	0,01809	0,00317	0,00022	$2,89802 \times 10^{-5}$
320	0,01689	0,00157	0,00019	$1,42573 \times 10^{-5}$
640	0,01629	0,00077	0,00018	$6,88934 \times 10^{-6}$
1280	0,01599	0,00036	0,00018	$3,20376 \times 10^{-6}$

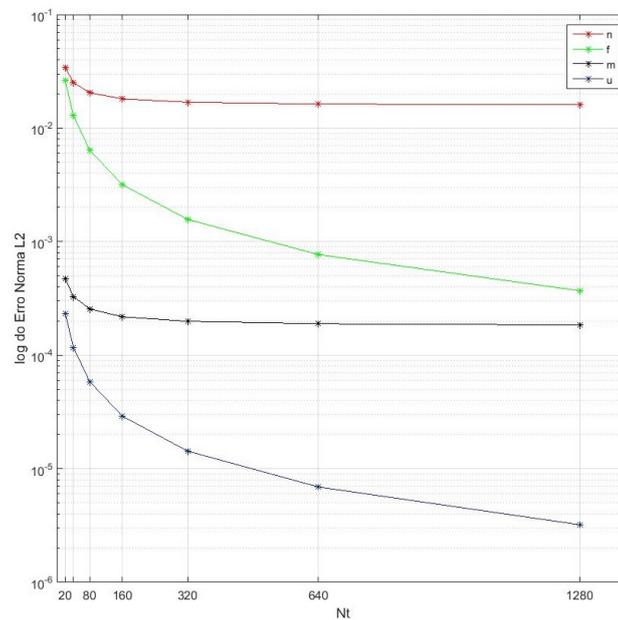


Figura 4.1: Análise do erro para diferentes partições no tempo.

A Figura 4.2 apresenta o gráfico das funções n , f , m e u com a solução analítica fabricada na primeira linha e numérica na segunda linha para $M_x = M_y = 40$ e $M_t = 1280$. Observa-se que as soluções em cada equação apresentam semelhanças quando comparadas.

Todos os resultados apresentados descrevem-se as análises realizadas sob a influência do passo de tempo, em que as partições no espaço foram fixadas. Avalia-se ainda a influência da malha para partição no tempo fixo, $M_t = 1280$, e partições no espaço variando em $M_x = M_y = 10, 20, 30, 40, 50$, conforme Tabela 4.6.

Pode-se observar, nas Tabelas 4.5 e 4.6, que os resultados numéricos melhoraram, quando aumentado o número de elementos na malha. Na Tabela 4.5, apresentou-se o erro para o método em função do refinamento do tempo, enquanto na Tabela 4.6 o erro foi em função do refinamento do espaço, com mesmo $t_f = 0,25$. Observa-se que, os resultados obtidos convergem. Portanto, verifica-se que o código através da solução fabricada, resolve corretamente suas equações matemáticas.

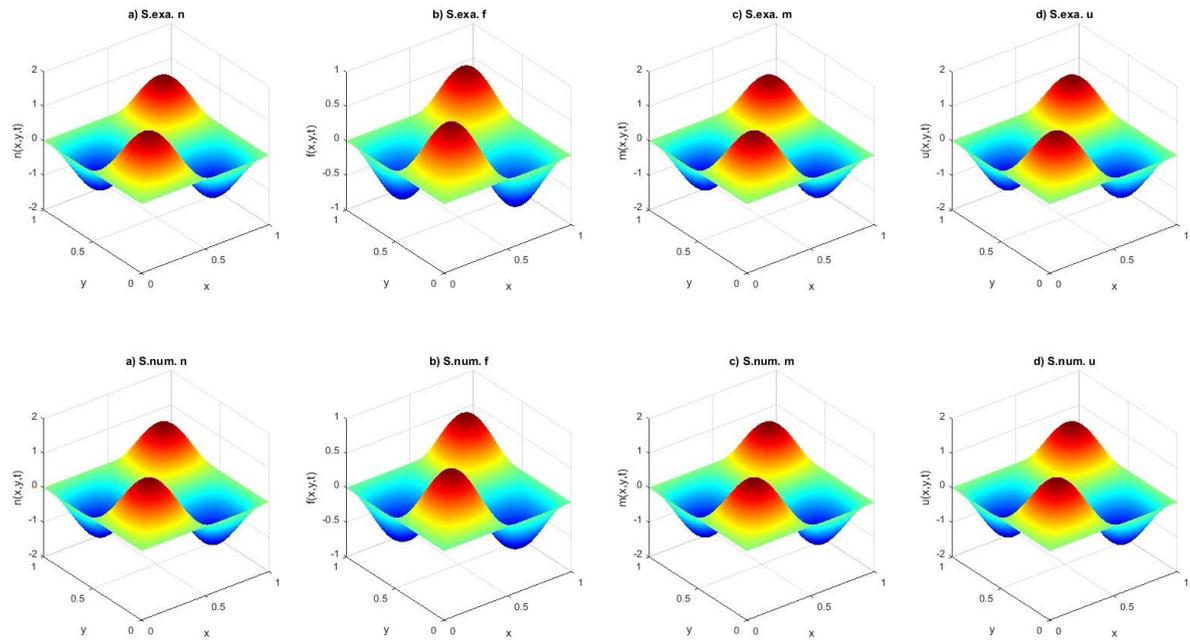


Figura 4.2: Solução analítica fabricada e numérica para $M_x = M_y = 40$ e $M_t = 1280$.

Tabela 4.6: Erro na norma L_2 para $M_t = 1280$ e $t_f = 0, 25$.

$M_x = M_y$	Erro n	Erro f	Erro m	Erro u
10	$1,27109 \times 10^{-2}$	$4,71994 \times 10^{-3}$	$9,31082 \times 10^{-5}$	$5,00830 \times 10^{-5}$
20	$1,18981 \times 10^{-2}$	$5,24219 \times 10^{-4}$	$1,05045 \times 10^{-4}$	$6,25598 \times 10^{-6}$
30	$9,63640 \times 10^{-3}$	$2,02847 \times 10^{-4}$	$8,14169 \times 10^{-5}$	$2,28747 \times 10^{-6}$
40	$7,97177 \times 10^{-3}$	$5,69737 \times 10^{-4}$	$6,84278 \times 10^{-5}$	$7,42206 \times 10^{-6}$
50	$6,77067 \times 10^{-3}$	$8,70388 \times 10^{-4}$	$6,47031 \times 10^{-5}$	$1,25153 \times 10^{-6}$

4.2 SIMULAÇÃO COM TUMOR INICIAL

Na Seção 4.1 as simulações foram realizadas para verificação do código assumindo solução analítica fabricada. Nesta seção simula-se o modelo considerando condições iniciais com tumor presente e condições de contorno.

Para avaliar a influência entre a densidade das células tumorais n , densidade da matriz extracelular f , as enzimas degradativas da matriz m e do inibidor endógeno u , considera-se que as interações ocorrem em um sistema isolado, apresentando condições de contorno do tipo Dirichlet, de tal forma que se tenha valores nulo no contorno para n , f , m e u .

Assume-se inicialmente que há um nódulo de células presente, em um domínio $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$, onde a densidade inicial do tumor em duas dimensões encontra-se centrada no ponto $(0,5; 0,5)$, ou seja, o tumor degradou alguns dos seus tecidos circundantes e, portanto, as condições iniciais são dadas por (CHAPLAIN; ANDERSON; PREZIOSI, 2003; KOLEV; ZUBIK-KOWAL, 2011)

$$n(x, y, 0) = \exp\left(-\frac{c^2}{\epsilon}\right), \quad (4.7)$$

$$f(x, y, 0) = 1 - 0,5n(x, y, 0), \quad (4.8)$$

$$m(x, y, 0) = 0,5n(x, y, 0), \quad (4.9)$$

$$u(x, y, 0) = 0, \quad (4.10)$$

sendo $(x, y) \in \Omega$ e c é definido no centro da geometria por $c = \sqrt{(x - 0,5)^2 + (y - 0,5)^2}$. Para as simulações numéricas utiliza-se os parâmetros descritos na seção 4.1, $M_x = M_y = 80$, $M_t = 1280$ e $t_f = 15$.

Inicialmente, faz-se um estudo do parâmetro ϵ , dado na condição inicial da equação (4.7). Este estudo possibilita definir diferentes raios para o tamanho inicial do tumor. Considerando $\epsilon = 0,001$, $0,0025$, $0,005$ e $0,01$, apresenta-se na Figura 4.3 as soluções das densidades cancerígenas para $t = 0$, ou seja, a condição inicial de $n(x, y, 0)$. Na primeira linha da Figura (4.3), tem-se as superfícies das soluções, na segunda, o seu domínio no plano xy .

A Figura 4.4 apresenta um corte horizontal no centro do domínio $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$, das soluções apresentadas na Figura 4.3, para que se possa ter uma percepção do tamanho do raio de células cancerígenas.

De acordo com a Figura 4.4, conforme eleva-se o valor do ϵ , aumenta-se a densidade de células cancerígenas. Por exemplo, para $\epsilon = 0,001$ (vermelho) o raio da densidade de células cancerígenas é $r = 0,075$, para $\epsilon = 0,0025$ (azul) o raio é $r = 0,125$, $\epsilon = 0,005$ (preto) o raio é $r = 0,175$ e para $\epsilon = 0,01$ (verde) o raio da densidade de células cancerígenas é $r = 0,2625$. Logo o valor de ϵ define a densidade de células cancerígenas que a condição inicial propõe. Com esta condição, torna-se possível, realizar simulações para diferentes raios iniciais do tumor.

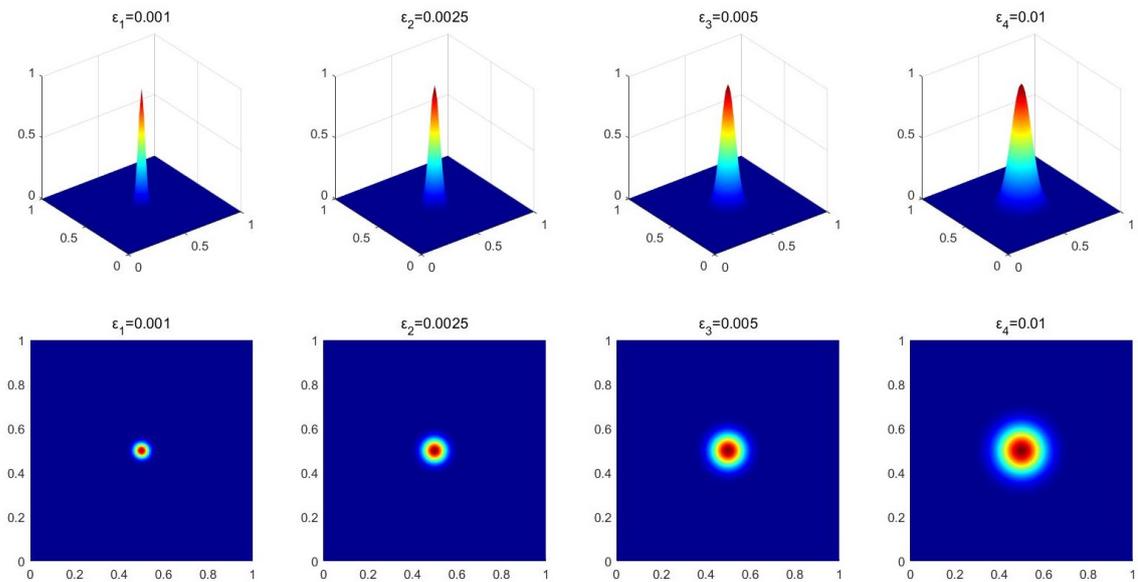


Figura 4.3: Condição inicial da densidade de células cancerígenas para diferentes valores de ϵ .

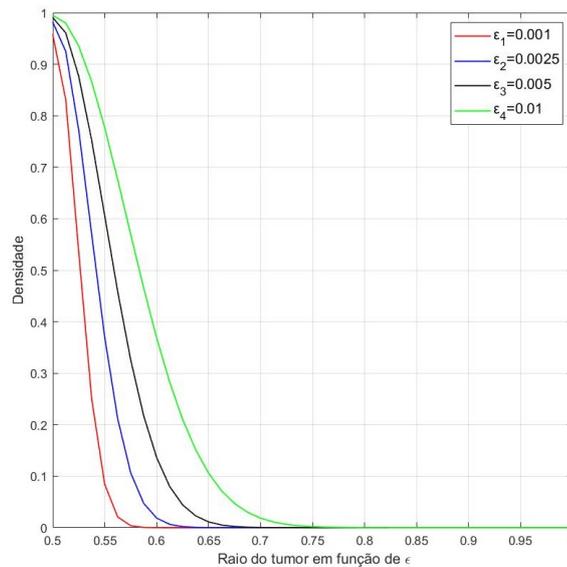


Figura 4.4: Corte horizontal da condição inicial de densidade de células cancerígenas para diferentes valores de ϵ .

Analisa-se nas Figuras 4.5 e 4.6 o comportamento da densidade de células cancerígenas para $t = 2, 5$, aproximadamente 30 dias, para diferentes valores de ϵ .

Pode-se observar que em 30 dias, o tumor apresenta aumento da densidade de células cancerígenas e com o $\epsilon = 0,01$ o avanço foi ainda maior. Para $\epsilon = 0,001$ (vermelho) o raio da densidade de células cancerígenas é aproximadamente $r = 0,07625$, para $\epsilon = 0,0025$ (azul) o raio é $r \approx 0,3$, $\epsilon = 0,005$ (preto) o raio é $r \approx 0,3375$ e para $\epsilon = 0,01$ (verde) o raio é $r \approx 0,3875$.

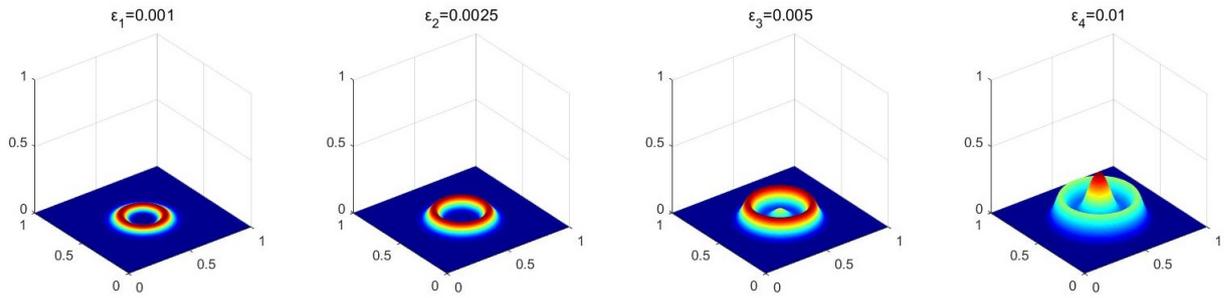


Figura 4.5: Densidade de células cancerígenas para diferentes valores de ϵ em $t = 2.5$.

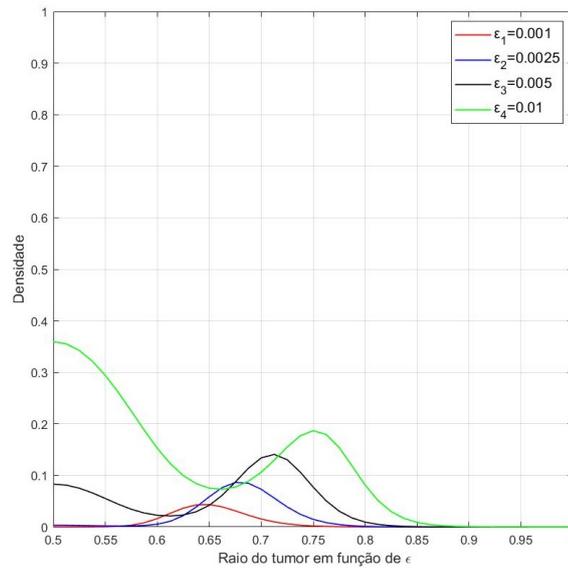


Figura 4.6: Corte horizontal da densidade de células cancerígenas para $t = 2.5$ em diferentes valores de ϵ .

Assim, se o tumor inicial for detectado precocemente, isto é, se ϵ for pequeno, após 30 dias, apresentará poucas formações de pequenos aglomerados de células tumorais, definido como "clusters", como resultado da difusão e migração por haptotaxia. A formação dos clusters pode ser observado na Figura 4.6 que, para valores maiores de ϵ , estes clusters tornam-se muito mais visíveis.

Para as demais simulações numéricas será considerado o valor do $\epsilon = 0,01$, conforme Ganesan e Lingeswaran (2017), Kolev e Zubik-Kowal (2011) e López, Ruiz e Castaño (2018). Assim, utilizando uma geometria retangular no domínio Ω , as condições iniciais dadas em (4.7)-(4.10) são ilustradas graficamente na Figura 4.7. Na primeira linha tem-se as superfícies das soluções e na segunda os respectivos domínios das superfícies. Verifica-se que inicialmente existe o tumor, pois há células tumorais e perda da matriz extracelular.

Com o objetivo de avaliar o comportamento das variáveis $n(x, y, t)$, $f(x, y, t)$, $m(x, y, t)$ e $u(x, y, t)$ no espaço e no tempo, simula-se numericamente o sistema de equações (2.1)-(2.4), utilizando $M_x = M_y = 40$, $M_t = 1280$ e $t_f = 15$.

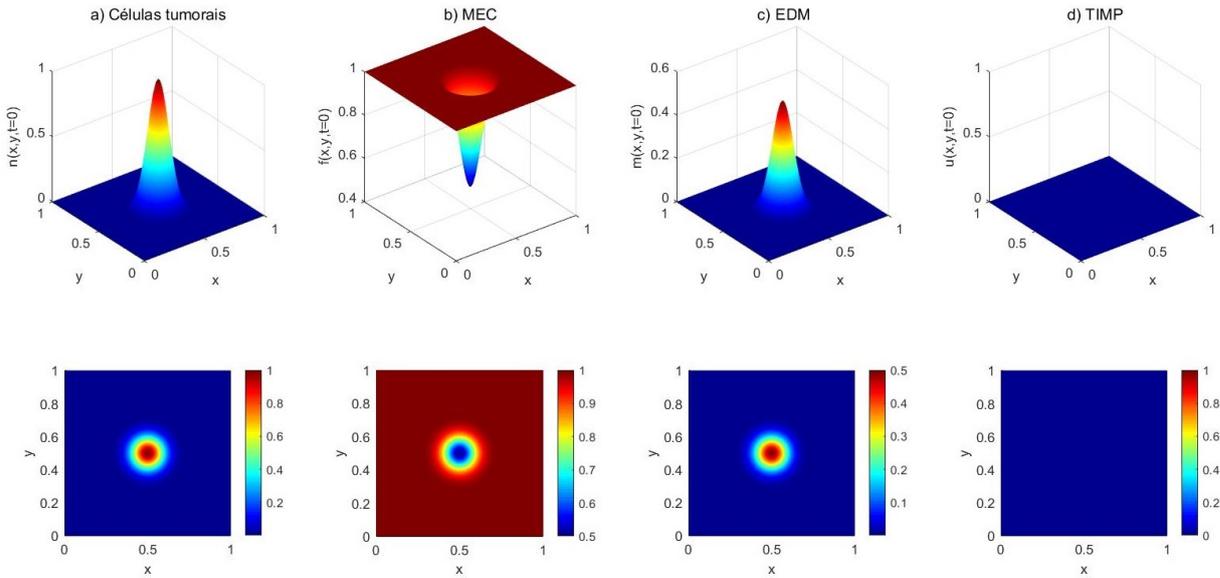


Figura 4.7: Condições iniciais da densidade de células cancerígenas, densidade de MEC, concentração de EDM e TIMP.

Os resultados das simulações, ilustrados na Figura 4.8, descrevem as interações entre as células tumorais, matriz extracelular (MEC), enzimas degradativas da matriz (EDM) e células endógenas inibidoras (TIMP), para os tempos $t = 1, 5, 10, 15$, que correspondem a aproximadamente 12 dias, 58 dias, 116 dias e 174 dias, respectivamente. A aproximação dos dias é obtida, usando a equação (4.1), de acordo com a unidade de tempo $\tau = 1000000 s$ e escala de comprimento apropriada $L = 1 cm$. Por exemplo, para $\bar{t} = 1$, tem-se, $1 = \frac{t}{1000000 s}$, logo $t \approx 12$ dias, de maneira análoga para os demais tempos.

Observa-se na Figura 4.8, em $t = 1$ (≈ 12 dias), a baixa existência da densidade de células tumorais. A matriz extracelular encontra-se pouco degradada pelo efeito das enzimas degradativas da matriz que iniciaram o processo de degradação forçando o aparecimento da TIMP para inibir o seu efeito, que apresentava inicialmente concentração nula. Conforme a evolução do tempo $t = 5$ (≈ 58 dias), $t = 10$ (≈ 116 dias) e $t = 15$ (≈ 174 dias), há o aumento da densidade de células tumorais em áreas onde a MEC foi degradada, ou seja, o tumor cresce invadindo e tomando o lugar da MEC, como pode ser visto na segunda coluna o seu decréscimo. Com o processo de invasão das células cancerígenas, ativa-se uma série de enzimas, entre elas EDM e a TIMP, enquanto a EDM na terceira coluna aumenta, pois esta é responsável por degradar a MEC, a quarta coluna apresenta o TIMP, este que tenta inibir o efeito da EDM.

Realiza-se um corte horizontal no centro do domínio, ao longo do eixo bidimensional para uma percepção dos resultados analisados e apresentados na Figura 4.8, gerando os perfis das soluções na Figura 4.9.

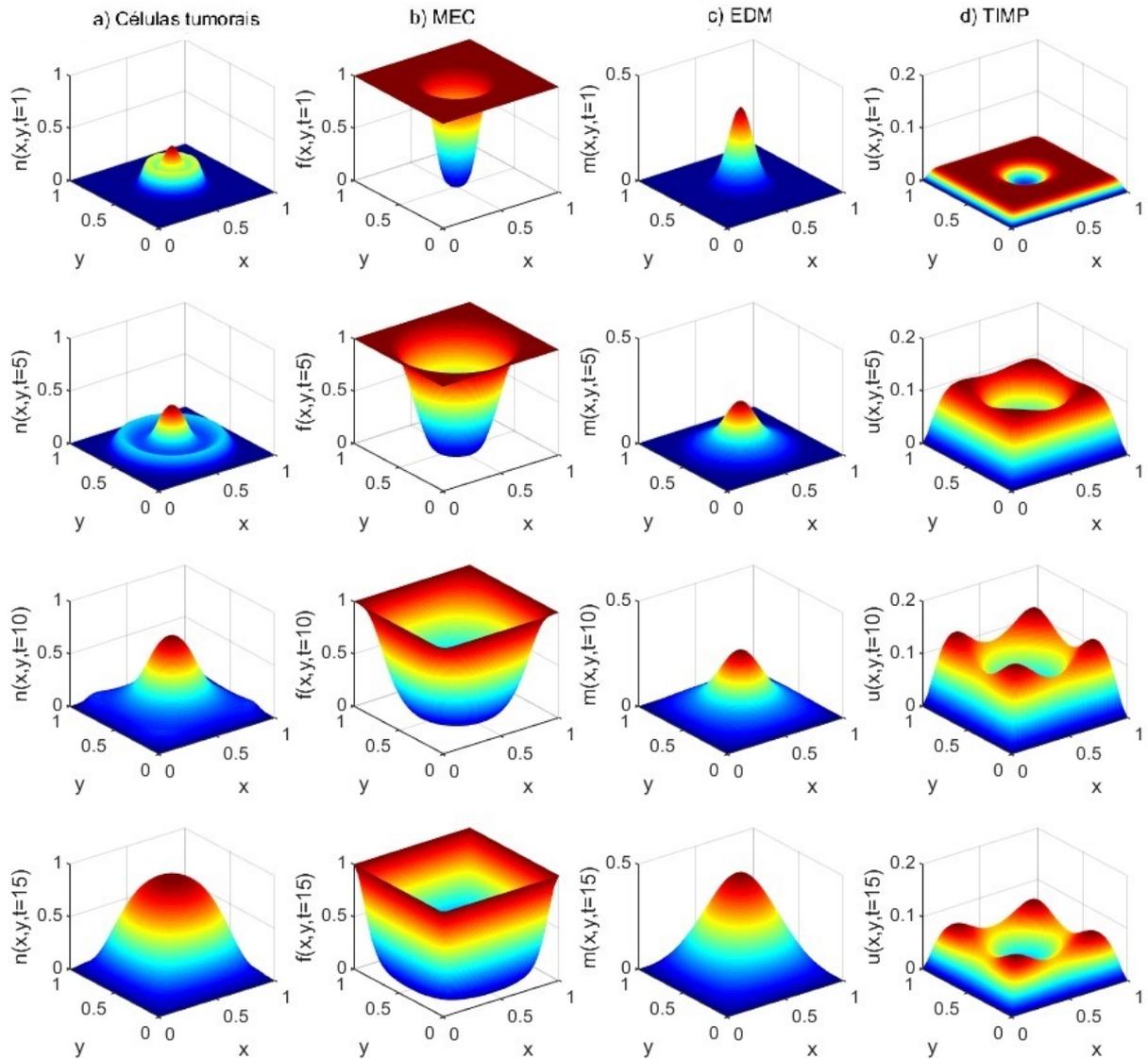


Figura 4.8: Evolução espacial para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, densidade de MEC, concentração de EDM e TIMP, nas colunas a, b, c, d, respectivamente.

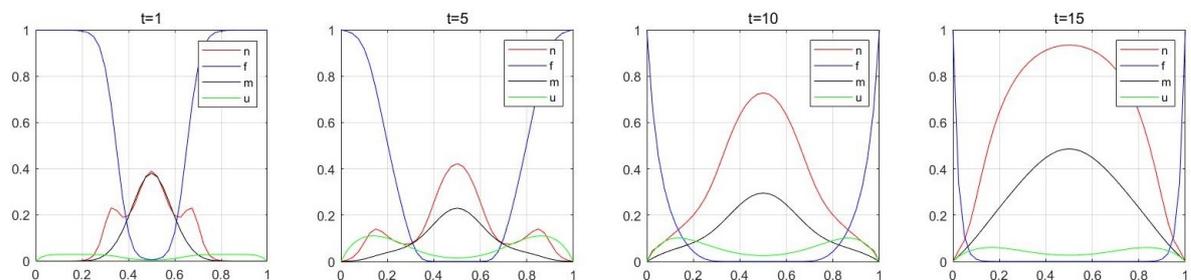


Figura 4.9: Densidade das células cancerígenas (vermelho), densidade da MEC (azul), concentração de MMP (preto) e concentração de TIMP (verde), para $t = 1, 5, 10, 15$.

Os perfis apresentados com a variação do tempo $t = 1, 5, 10, 15$, Figura 4.9, mostram que, com o avanço do tempo as células tumorais, representadas por n , se dispersam ao longo do eixo x e a concentração de EDM, descrita por m aumenta nos locais onde as células cancerígenas migram. O decaimento da MEC, representada por f , produz inibidores endógenos u , sendo que a maior concentração de u encontra-se localizada nas regiões onde a MEC não está totalmente degradada e concentrações menores em regiões onde a degradação já está efetivamente desenvolvida. Por fim, pode-se observar que para $t = 15$, a MEC tomou conta de quase toda a região, conseqüentemente o valor da concentração de TIMP diminuiu.

As simulações realizadas no domínio Ω , onde a escala de comprimento corresponde a $L = 1 \text{ cm}$, refere-se que, em 174 dias o crescimento do tumor apresenta um diâmetro próximo a 1 centímetro, conforme mostra a Figura 4.10, a distribuição espaço-temporal da densidade das células tumorais ao longo do tempo $t = 1$ até $t = 15$.

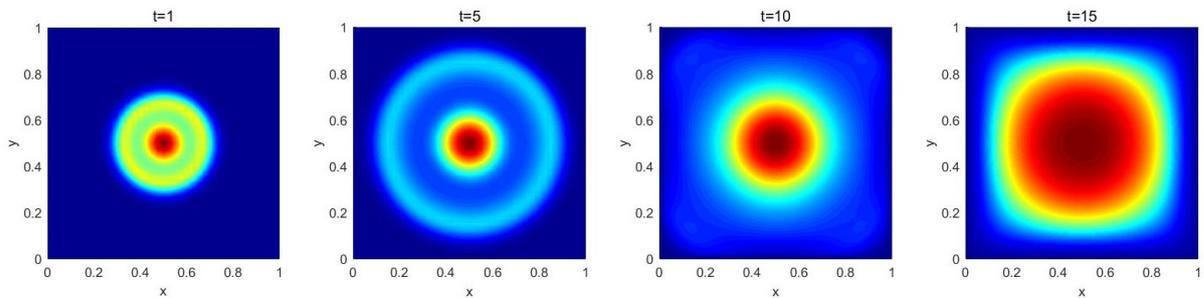


Figura 4.10: Densidade das células tumorais no plano bidimensional para $t = 0, 5, 10, 15$.

Foram realizadas simulações, considerando os parâmetros da Seção 4.1, com $\gamma = 0,01$, este que corresponde a taxa haptotática, ou seja, taxa que modela a migração de células invasivas. Faz-se um estudo do parâmetro, considerando um $\gamma = 0,005$.

Observa-se na Figura 4.11, que as células cancerígenas apresentaram menor formação de cluster, quando comparada a Figura 4.8.

Realiza-se um corte horizontal no centro do domínio, Figura 4.12, onde apresenta os perfis da densidade das células cancerígenas, ao longo do tempo, $t = 0, 5, 10$ e 15 , para visualizar o seu comportamento, com valores de $\gamma = 0,01$ e $\gamma = 0,005$.

Na Figura 4.12 pode-se avaliar o efeito causado pelo processo de difusão e a influência da migração por haptotaxia. Observa-se que o valor de γ em azul é o dobro do γ em vermelho, conseqüentemente, o processo de invasão é acelerado.

Os resultados numéricos, para $\gamma = 0,01$ mostram clusters mais acentuados, Figura 4.12, como resposta da difusão e migração por haptotaxia. Se considerar a taxa de proliferação de células cancerígenas μ_1 menor, pode-se observar na Figura 4.13, a difusão das células cancerígenas por causa do coeficiente haptotático $\gamma = 0,005$ com $\mu_1 = 0,2$, linha vermelha, comparado com os parâmetros da Seção 4.1, $\gamma = 0,01$ e $\mu_1 = 0,5$, linha azul, que, com a haptotaxia menor e menor proliferação de células cancerígenas apresenta-se mais suavidade na difusão, e menor densidade.

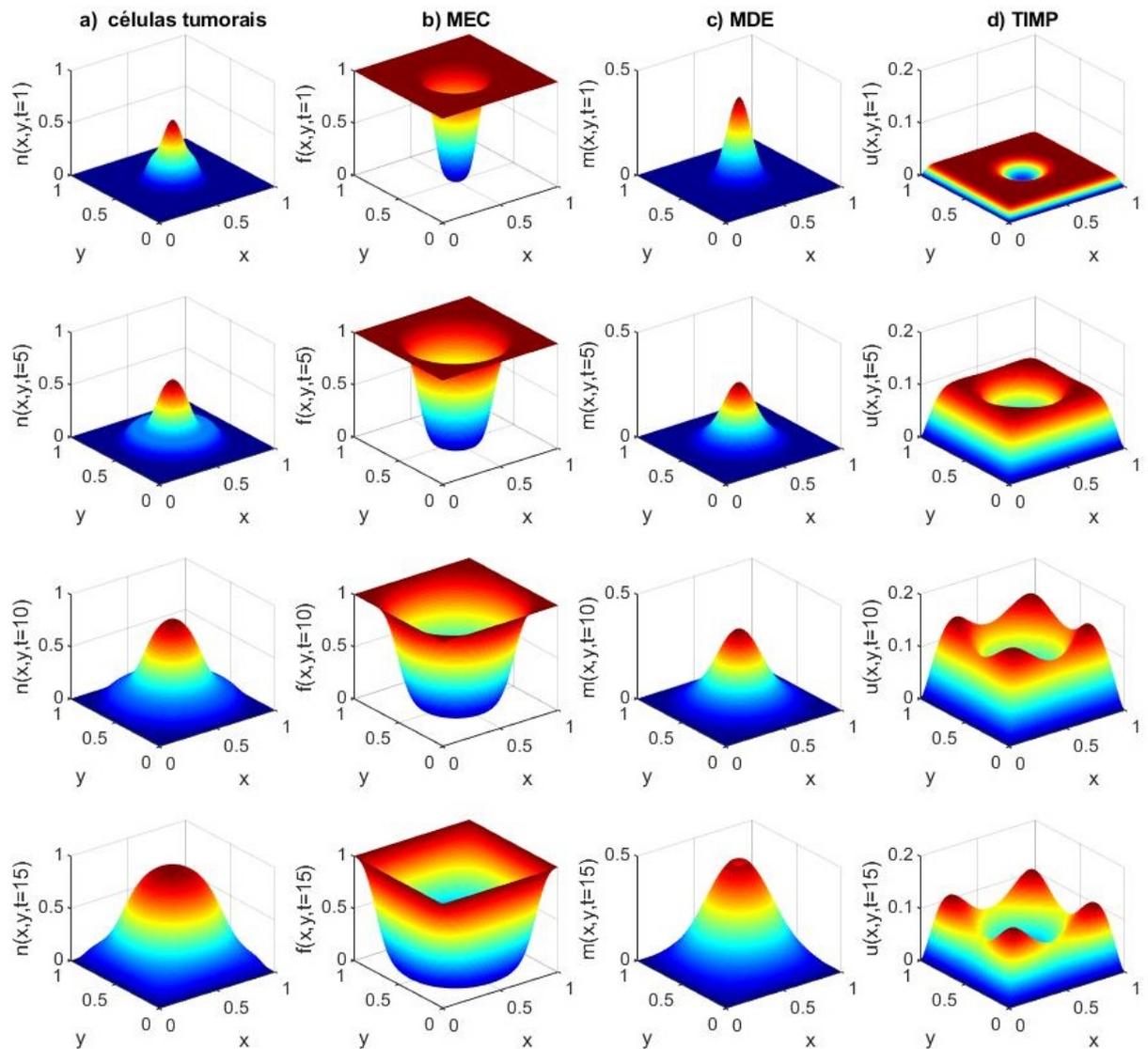


Figura 4.11: Evolução espacial para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, densidade de MEC, concentração de EDM e TIMP, nas colunas a, b, c, d, respectivamente, para $\gamma = 0,005$.

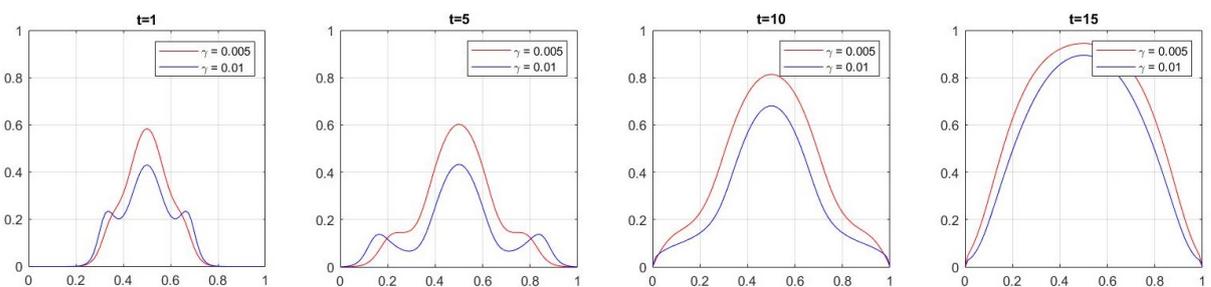


Figura 4.12: Corte horizontal para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, para $\gamma = 0,005$ em vermelho, e $\gamma = 0,01$ em azul.

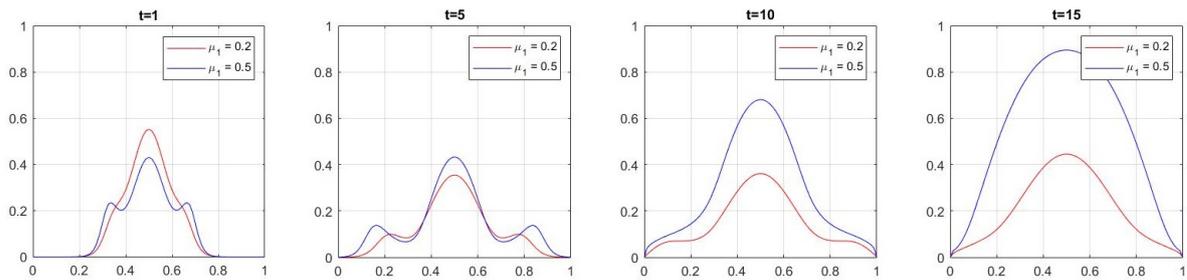


Figura 4.13: Corte horizontal para diferentes tempos da densidade de células cancerígenas, para $\gamma = 0,005$ e $\mu_1 = 0,2$ em vermelho, e $\gamma = 0,01$ e $\mu_1 = 0,5$ em azul.

4.2.1 Análise numérica

Para a análise do estudo da convergência numérica, com os parâmetros da Seção 4.1, as Tabelas 4.7-4.10 apresentam as soluções do modelo para diferentes M_t , com tempo final igual a 15, considerando espaçamento fixo $M_x = M_y = 40$, com condições de contorno nulas e condições iniciais dadas em (4.7)-(4.10).

Tabela 4.7: Comparação da solução de referência e numérica para diferentes M_t em $n(x, y, t)$.

$x = y$	M_t							
	80	160	320	640	1280	2560	5120	20480
0,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,1	0,10557	0,07842	0,07439	0,07595	0,07767	0,07877	0,07938	0,07987
0,2	0,11002	0,17983	0,24916	0,29912	0,32912	0,34550	0,35406	0,36064
0,3	0,25515	0,42776	0,55872	0,63299	0,67105	0,69007	0,69955	0,70664
0,4	0,61643	0,74412	0,81705	0,85343	0,87108	0,87968	0,88392	0,88707
0,5	0,78263	0,85478	0,89540	0,91566	0,92552	0,93035	0,93273	0,93449
0,6	0,61643	0,74412	0,81705	0,85343	0,87108	0,87968	0,88392	0,88707
0,7	0,25515	0,42776	0,55872	0,63299	0,67105	0,69007	0,69955	0,70664
0,8	0,11002	0,17983	0,24916	0,29912	0,32912	0,34550	0,35406	0,36064
0,9	0,10557	0,07842	0,07439	0,07595	0,07767	0,07877	0,07938	0,07987
1,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Como o modelo, equações (2.1)-(2.4), não possui solução analítica, utiliza-se a solução de referência em uma grade muito fina com $M_t = 20480$. Assim, pode-se observar nas Tabelas 4.7-4.10 que conforme aumenta o refinamento do tempo, por exemplo na coluna do $M_t = 5120$ os valores nos pontos informados encontram-se próximos do valor de $M_t = 20480$ quando comparados aos demais M_t , logo, os valores convergem para a solução de referência estipulado em todas as funções.

A Tabela 4.11 apresenta resultados da norma do erro relativo L_2 , equação (4.2). Pode-se observar, que os resultados numéricos melhoraram quando aumenta-se o número de elementos na malha, verificando que os resultados obtidos convergem para os valores das soluções de referência definida para $M_t = 20480$.

Tabela 4.10: Comparação da solução de referência e numérica para diferentes M_t em $u(x, y, t)$.

$x = y$	M_t							
	80	160	320	640	1280	2560	5120	20480
0,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
0,1	0,11128	0,09932	0,08848	0,08181	0,07817	0,07627	0,07531	0,07458
0,2	0,12463	0,11269	0,10220	0,09559	0,09192	0,08999	0,08901	0,08826
0,3	0,07706	0,07369	0,06997	0,06733	0,06578	0,06493	0,06449	0,06415
0,4	0,03524	0,03741	0,03790	0,03784	0,03769	0,03758	0,03752	0,03747
0,5	0,02068	0,02422	0,02589	0,02659	0,02687	0,02699	0,027052	0,02709
0,6	0,03524	0,03741	0,03790	0,03784	0,03769	0,03758	0,03752	0,03747
0,7	0,07706	0,07369	0,06997	0,06733	0,06578	0,06493	0,06449	0,06415
0,8	0,12463	0,11269	0,10220	0,09559	0,09192	0,08999	0,08901	0,08826
0,9	0,11128	0,09932	0,08848	0,08181	0,07817	0,07627	0,07531	0,07458
1,0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Tabela 4.11: Erro na norma L_2 para $M_x = M_y = 40$ e $t_f = 15$.

M_t	Erro n	Erro f	Erro m	Erro u
80	0,5502	0,5655	1,4109	4,1864
160	0,3463	0,2552	0,9630	2,9738
320	0,1906	0,1164	0,5761	1,7409
640	0,0980	0,0547	0,3136	0,9278
1280	0,0483	0,0259	0,1599	0,4669
2560	0,0227	0,0119	0,0766	0,2222
5120	0,0098	0,0051	0,0333	0,0961
10240	0,0033	0,0017	0,0112	0,0322

5 SIMULAÇÕES DO TUMOR NA MAMA

Observa-se que na prática, raramente os problemas possuem domínios retangulares (CUMINATO; MENEGUETTE, 2013), da forma como foi apresentado na seção 4.2, em que o modelo que descreve o tumor foi analisado em um domínio $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$. Portanto, o objetivo deste trabalho encontra-se na simulação e análise do modelo de crescimento tumoral em uma malha não regular, que representa a geometria de uma mama feminina, simulando um problema próximo a realidade.

A geometria da mama a ser utilizada encontra-se ilustrada em Foucher, Ibrahim e Saad (2018). Os autores utilizam um esquema de elementos finitos de volume de controle não linear (CVFE), para resolver um modelo de desenvolvimento de câncer de mama. O modelo inclui equações diferenciais ordinárias e equações de convecção-difusão-reação, modelando as mutações graduais de uma célula-tronco da mama normal para uma célula de tumor. Ainda, simulam o tumor na geometria da mama, para análise do desenvolvimento do tumor em diferentes tempos. De maneira análoga, neste trabalho, apresenta-se simulações, considerando o MDF no modelo descrito em (2.1)-(2.4), utilizando a mesma geometria da mama e apresenta-se uma análise do desenvolvimento do tumor no modelo.

Os pontos do contorno da geometria da mama foram coletados utilizando o programa *WebPlotDigitizer 4.2*. O contorno encontra-se ilustrado na Figura 5.1, considerando três tipos de refinamento de malha, isto é, $M_x = M_y = 20$, $M_x = M_y = 80$ e $M_x = M_y = 100$, para uma mama com, aproximadamente, 14 cm de largura por 18 cm de altura. Observa-se que os pontos da geometria na primeira coluna da Figura 5.1, contorno dado, cor azul, não fazem parte da malha, logo, emprega-se a técnica que consiste em aproximar o contorno do domínio por segmentos de malha (CUMINATO; MENEGUETTE, 2013). O contorno aproximado encontra-se na segunda coluna da Figura 5.1, cor vermelha. Na terceira coluna, apresenta-se uma comparação entre os contornos.

Para aproximar o contorno do domínio por segmentos de malha, desenvolve-se um código no qual se encontra descrito em forma de algoritmos, apresentado no Apêndice A, Algoritmos 2-6. O código localiza os pontos mais próximos do vértice na malha em relação ao ponto de contorno dado, resultando coordenadas dos vértice na escala da malha, gerando o contorno aproximado. Para obter o contorno aproximado, dividiu-se o código em partes, onde:

- i) determina-se em que parte da figura o ponto encontra-se localizado, direita, esquerda, acima ou abaixo do ponto de contorno dado;
- ii) localiza-se todos os pontos próximos do contorno aproximado;
- iii) verifica-se a variação entre o ponto de contorno aproximado e a dado, finalmente,
- iv) calcula-se pontos entre dois vértices com variações nas direções x e y .

Assim, o modelo passa a ser resolvido considerando o novo domínio, no qual supõe-se que as condições de contorno aplicam-se sob o novo contorno, e o modelo (2.1)-(2.4) será resolvido nos pontos internos da geometria, ilustrados pela cor verde na última coluna da Figura 5.1.

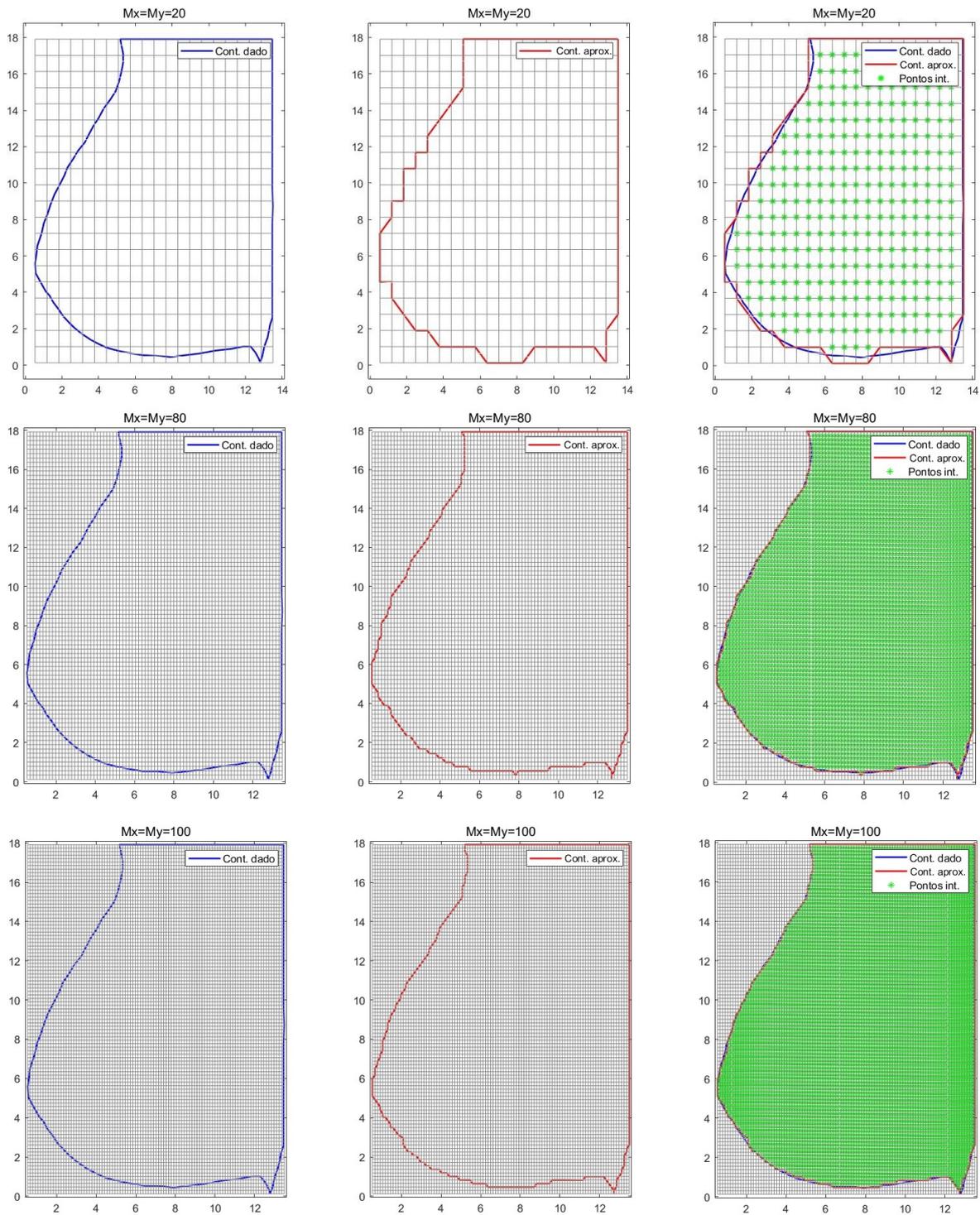


Figura 5.1: Contorno dado e aproximado de uma mama para diferentes M_x e M_y .

O refinamento de malha $M_x = M_y = 100$ descreveu de forma muito próxima os contornos, terceira coluna e última linha da Figura 5.1, quando comparado aos refinamento $M_x = M_y = 20$ e $M_x = M_y = 80$, porém, nas simulações realizadas a serem apresentadas, considera-se $M_x = M_y = 80$ devido ao tempo computacional.

Para resolver o modelo dentro da geometria da mama, considera-se as condições iniciais descritas em (4.7)-(4.10), para um tumor de 1 centímetro de diâmetro, pois segundo o INCA (2019), é o tamanho mínimo do tumor que o auto-exame de mamas ou o exame clínico, realizado pelo médico consegue detectar. Para encontrar tumores menores, que ainda não são palpáveis, os especialistas optam pela mamografia, que consegue identificar nódulos com 5 milímetros.

Simula-se o modelo (2.1)-(2.4) nos pontos internos da geometria da mama, com os parâmetros adimensionais $d_n = 0,001$, $d_m = 0,001$ e $d_u = 0,001$, $\gamma = 0,01$, $\mu_1 = 0,5$, $\eta = 10$, $\mu_2 = 0,1$, $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,07$, $\theta = 0,05$, $\xi = 0,03$ e $\rho = 0,07$ (LÓPEZ; RUIZ; CASTAÑO, 2018) e $\epsilon = 0,07$. A escolha do valor de $\epsilon = 0,07$ foi para que o tumor apresentasse 1 centímetro de diâmetro em $t = 0$. Nas simulações, será avaliado o crescimento do tumor até 5 centímetros, pois a partir disto o tumor poderá apresentar metástases e, o modelo matemático não descreve tumores no estágio vascular.

A Figura 5.2 apresenta a posição inicial do tumor, centrado em aproximadamente $(6,85; 4,33)$. O tumor na geometria da mama encontra-se com aproximadamente 1 centímetro de diâmetro, apresentado na malha com $M_x = M_y = 80$ e $Mt = 1280$, conforme ilustra a circunferência vermelha, para $t = 0$. A circunferência, em azul, apresenta o limite máximo que o tumor pode atingir no estágio avascular, 5 centímetros. Quanto às condições de contorno, considera-se apenas condições do tipo de Dirichlet, de tal forma que tenha valores nulos para n , m e u . Os valores dos pontos no contorno para f foram considerados iguais a 1.

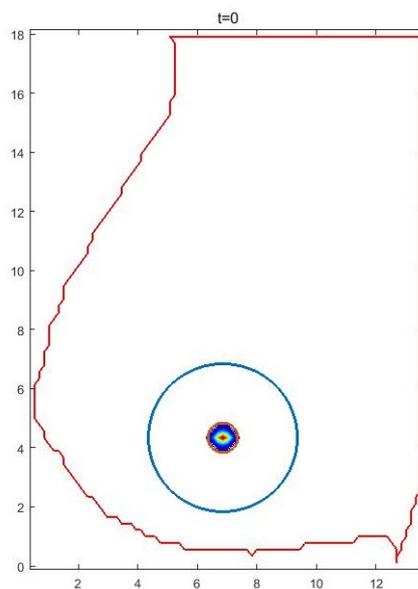


Figura 5.2: Condição inicial de um tumor com diâmetro de 1 cm.

A Figura 5.3 descreve a condição inicial das variáveis n , f , m e u , considerando os parâmetros apresentados (LÓPEZ; RUIZ; CASTAÑO, 2018) e $\epsilon = 0,07$.

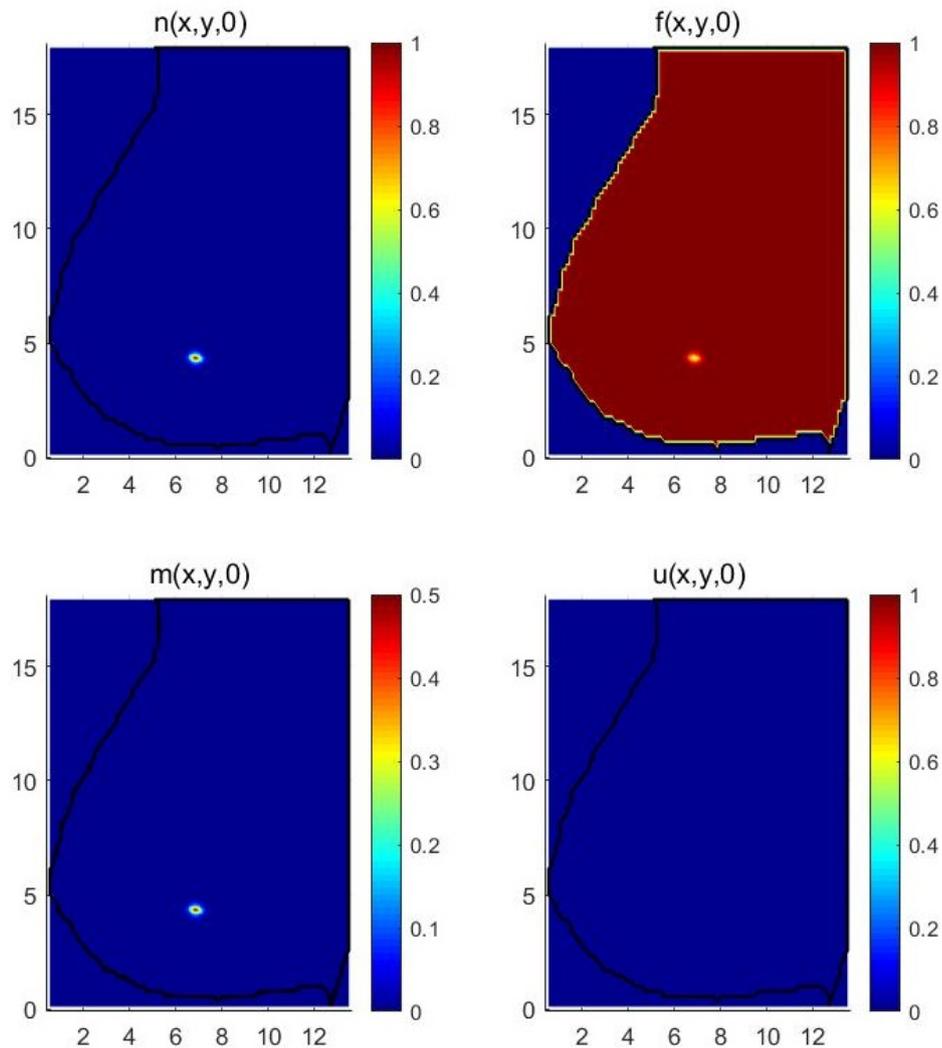


Figura 5.3: Condição inicial das variáveis n , f , m e u .

Observa-se na Figura 5.3, que as condições iniciais das variáveis do modelo, apresentam a presença de células tumorais, resultando em uma perda da densidade da matriz extra-celular e o surgimento de enzimas degradativas da matriz. Apenas a variável $u(x, y, t)$ que representa os inibidores endógenos, não contém concentração quando $t = 0$.

Para analisar o crescimento do tumor, encontra-se em Lee *et al.*, (2016), um estudo que avaliou a taxa de crescimento tumoral do câncer de mama, durante o tempo de espera para cirurgia, utilizando a ultrassonografia realizada em 323 mulheres. Através deste estudo, os autores apresentaram a taxa de crescimento tumoral, ao dia, para três subtipos de tumores, como descrito na Tabela 5.1.

Os tumores com subtipos moleculares agressivos, na Tabela 5.1, chamado de Tipo A, apresentam uma taxa de crescimento de 1,003%/dia. Esta taxa será considerada neste trabalho, para analisar o modelo de crescimento tumoral, em dias, na geometria da mama.

Tabela 5.1: Taxa de crescimento em dia para diferentes subtipos de tumores na mama.

Tipo	taxa/dia	$t = 0$	$t = 40$	dias
A	1,003%	1 cm	5 cm	161
B	0,859%	1 cm	5 cm	188
C	0,208%	1 cm	5 cm	775

Ainda, considerando a taxa do subtipo A, observa-se que o tumor atingiria 5 centímetros de diâmetro em aproximadamente 161 dias.

A Figura 5.4 apresenta a evolução do crescimento das células tumorais para os tempos $t = 0, 5, 10, 20, 30, 40$, que utilizando a taxa de crescimento do tumor equivalente a 1,003%, corresponde aproximadamente, 0, 53, 69, 110, 128, 161 dias respectivamente.

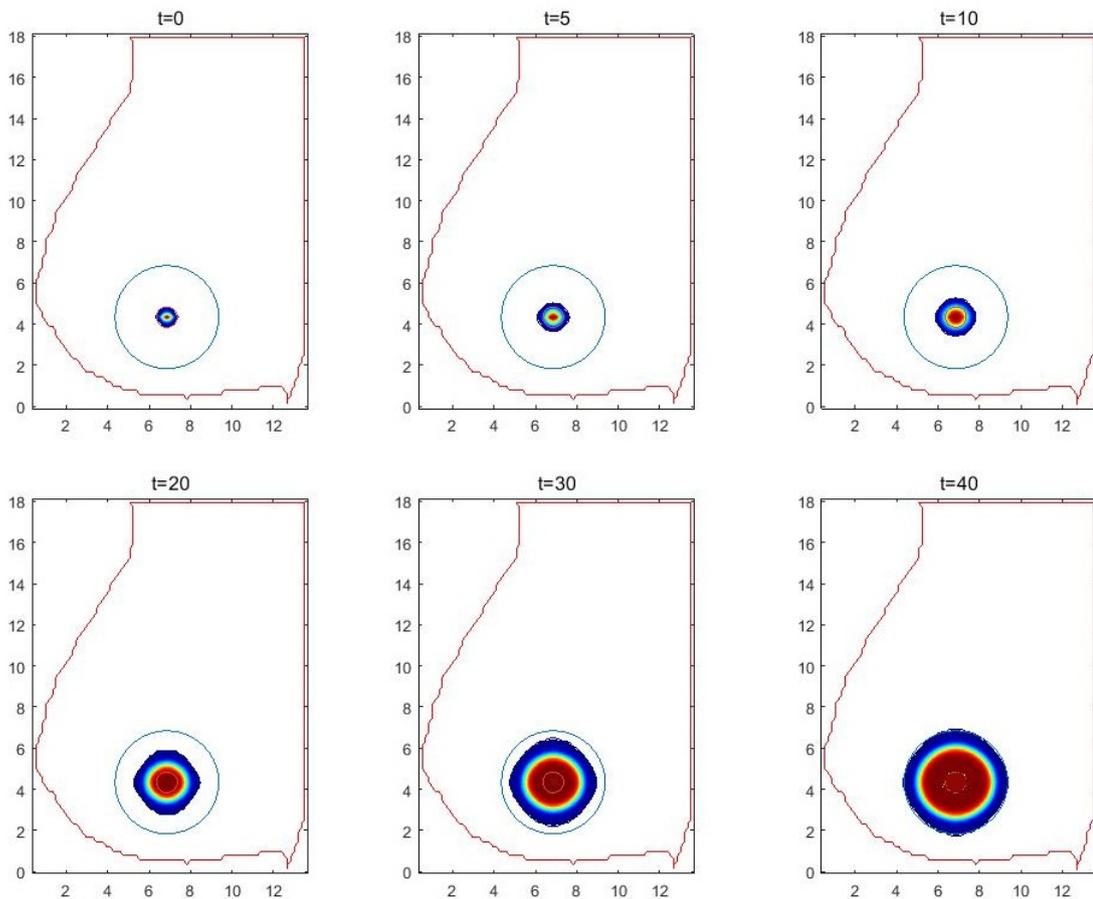


Figura 5.4: Evolução do crescimento do tumor em diferentes tempos.

A Figura 5.5 apresenta-se a evolução do crescimento das células tumorais e, conseqüentemente a perda da densidade da matriz extracelular para os tempos $t = 0, 10, 20, 30, 40$.

Pode-se observar, Figura 5.5, que o modelo descreve as interações prevista na modelagem, ou seja, a evolução do crescimento das células tumorais implica na perda da densidade das matriz extracelular.

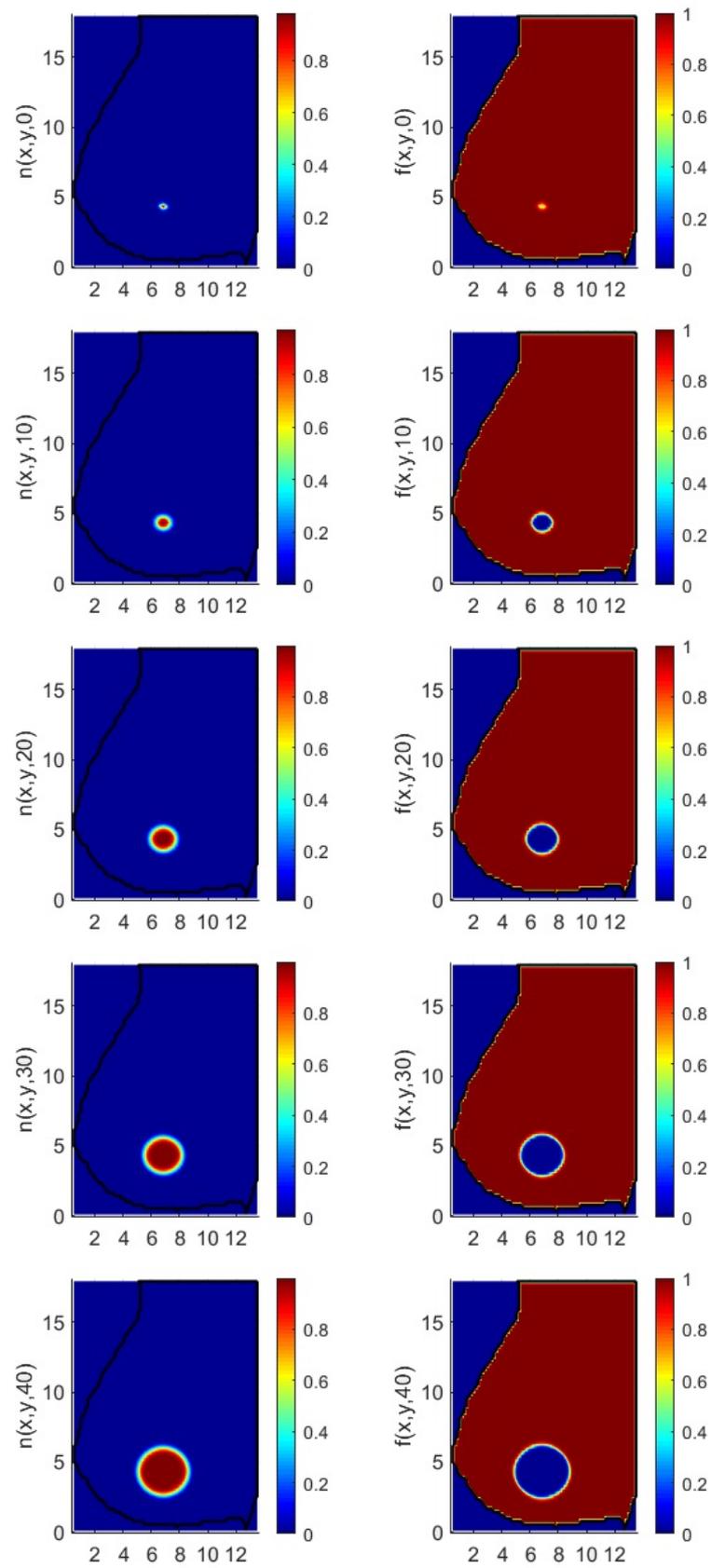


Figura 5.5: Comportamento das células cancerígenas e da MEC em diferentes tempos.

A análise apresentada nesta seção refere-se à condição de que o tumor tenha sido descoberto de forma precoce, com o tamanho mínimo detectável no auto-exame. Apresenta-se, então, uma segunda análise para o modelo, no qual pressupõe-se que o tumor tenha sido detectado em um estágio mais avançado, com diâmetro superior a 1 centímetro. Como abordado, no Capítulo 4, o parâmetro ϵ refere-se ao termo no qual torna-se possível determinar o tamanho inicial do tumor.

Para a análise, será considerado, $\epsilon = 0, 1, 1, 0$ e $3, 0$, que corresponde aos valores de aproximadamente, 1, 6, 5 e 7, 46 em centímetros, para $t = 0$, respectivamente. Também, a posição inicial do tumor, terá um deslocamento para a direita em x , ou seja estará centrada aproximadamente no ponto $(3, 61; 4, 33)$.

Na Figura 5.6, tem-se os resultados da evolução do tumor para os diferentes ϵ . Na primeira coluna os resultados referem-se a $t = 0$, e na segunda coluna, $t = 30$.

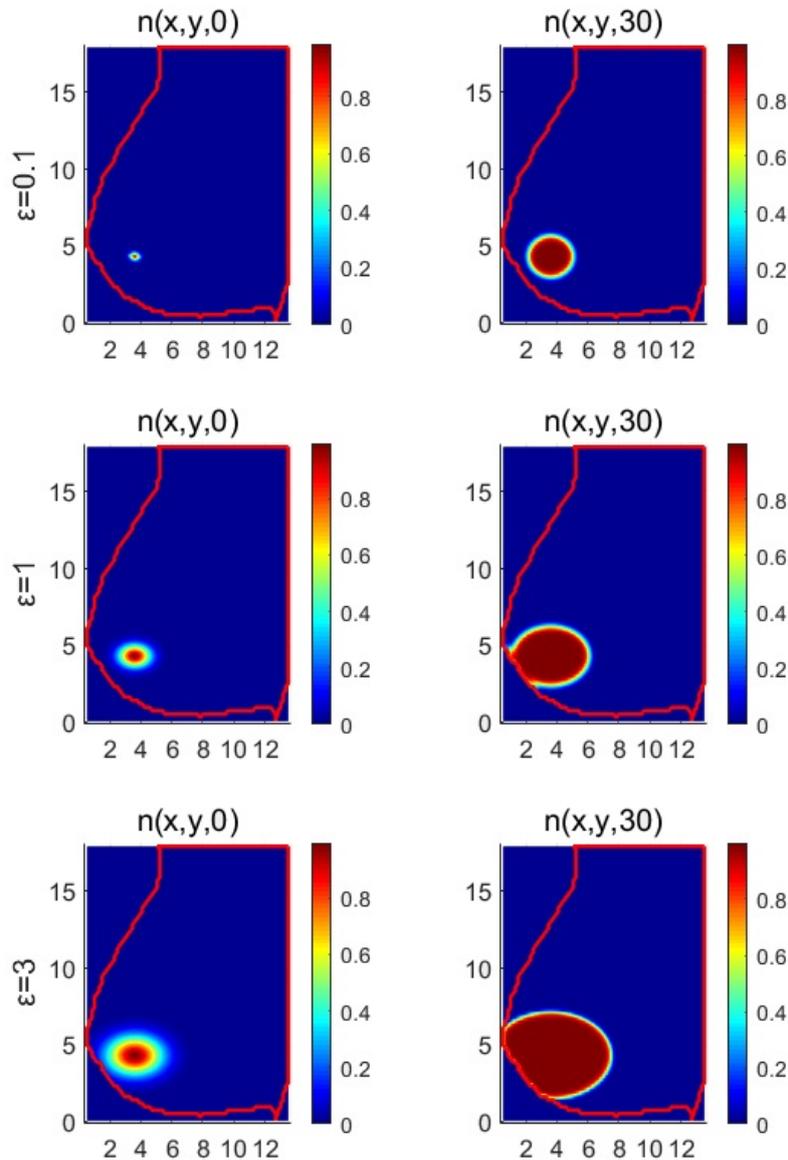


Figura 5.6: Evolução do crescimento do tumor para diferentes ϵ .

Considerando diferentes valores para ϵ e a posição do tumor mais próxima do contorno esquerdo da geometria da mama, tornou-se possível verificar como encontra-se a distribuição da evolução do tumor, Figura 5.6. Observa-se que para um ϵ maior, a densidade das células tumorais, para $t = 30$, perde a forma circular, visto que a condição de contorno é nula na fronteira, e não há presença de células tumorais fora da região da mama.

6 CONCLUSÃO

A proposta deste trabalho foi realizar um estudo do modelo matemático de crescimento tumoral de Kolev e Zubik-Kowal (2011). Este consiste em um sistema de equações diferenciais parciais não lineares, que descreve as interações entre as células tumorais, matriz extracelular, enzimas degradativas da matriz e inibidores endógenos.

Construiu-se um algoritmo numérico para calcular as soluções do modelo exposto, no qual o sistema de equações foi discretizado através do método de diferenças finitas, que resultou na resolução de sistemas de equações não lineares explícitas e implícitas a cada passo de tempo. Nos termos quadráticos de equações implícitas, aplicou-se a expansão em série de Taylor, linearizando-os.

Simulou-se o modelo inicialmente, em um geometria retangular, a partir de uma solução fabricada para garantir a confiança do código. Um estudo da convergência numérica foi realizado, verificando que o código através da solução fabricada, resolve de maneira satisfatória as equações do modelo.

A partir de condições iniciais, que descreve a existência de um tumor, e de condições de contorno do tipo Dirichlet, simulou-se o código, na geometria retangular. As simulações demonstraram que o modelo apresenta características importantes das interações entre as células tumorais e o tecido circundante, visto que, conforme há o aumento das células cancerígenas ocorre a perda de matriz extracelular, esta que é responsável pela adesão celular, comunicação de célula-a-célula e diferenciação. Além de, as simulações apresentarem a concentração de enzimas degradativas, que tem o papel de auxiliar as células tumorais no processo de degradação da MEC, e dos inibidores endógenos tentarem diminuir o efeito dessas enzimas degradativas.

Outras características do modelo foram estudadas, a partir dos parâmetros, como ϵ , que descreve o tamanho inicial do tumor, além dos parâmetros γ que apresenta a difusão e o espalhamento das células tumorais, e que acompanha sua taxa de proliferação μ_1 . Para o caso de condições iniciais que descrevem o início de um tumor, pode-se fazer um estudo da convergência numérica concluindo, com os testes realizados a eficiência do método, para estimar as soluções numéricas.

Finalmente, em um domínio não regular, simulou-se o modelo de crescimento tumoral em uma geometria que representa a mama feminina, sendo o principal objetivo deste trabalho. Para a geometria da mama, utilizou-se a técnica que consiste em aproximar o contorno do domínio por segmentos de malha, para isto, foi realizado um código que localiza os pontos mais próximos do vértice na malha em relação ao ponto de contorno dado, resultando um contorno aproximado na malha. O código reconhece os pontos internos e externos do contorno, e resolve o modelo, considerando as condições iniciais que descrevem a existência de um tumor, nos pontos internos. Por fim, uma análise da evolução do tumor na mama foi realizado.

Como sugestões de trabalhos futuros, pode-se utilizar outras técnicas para discretizar o modelo apresentado e compara-las, por exemplo, Crank-Nicolson. Realizar testes de interferência do tumor com diferentes parâmetros para avaliar o efeito causado. Considerar condição de contorno de Neumann para analisar o contorno interno da mama, além de aperfeiçoar a técnica de aproximação do domínio da geometria não regular.

A ALGORITMOS

Algoritmo 1: Solução numérica pelo método multiestágio**Entrada:** $M_x, M_y, M_t, inter$ **Saída:** Soluções do método para as equações do modelo de crescimento tumoral

```

1 início
2   Condições de contorno
3   para  $k \leftarrow 1:M_t$  faça
4     |   Calcule as condições de contorno
5   fim
6   Condições iniciais
7   para  $i \leftarrow 1:M_x$  faça
8     |   para  $j \leftarrow 1:M_y$  faça
9       |   Calcule as condições iniciais
10    |   fim
11   fim
12   Cálculo numérico: Diferenças finitas - método multiestágios
13   para  $k \leftarrow 1:M_t$  faça
14     |   para  $i \leftarrow 2:M_x - 1$  faça
15       |   para  $j \leftarrow 2:M_y - 1$  faça
16         |   Encontre as soluções no estágio de tempo  $k + \frac{1}{2}$ 
17           |   utilizando as discretizações dadas em (3.27), (3.44),
18             |   (3.53) e (3.63).
19           |   fim
20         |   fim
21       |   para  $itr \leftarrow 1:inter$  faça
22         |   para  $i \leftarrow 2:M_x - 1$  faça
23           |   para  $j \leftarrow 2:M_y - 1$  faça
24             |   Encontre as soluções no estágio de tempo  $k + 1$ 
25               |   utilizando as discretizações dadas em (3.40), (3.48),
26                 |   (3.58) e (3.67).
27             |   fim
28           |   fim
29         |   fim
30       |   fim
31     |   fim
32   fim

```

O Algoritmo 1, refere-se a descrição do código resultante da implementação do modelo de crescimento tumoral, considerando:

1. Soluções fabricadas: acrescenta-se as soluções exatas obtidas para as equações do modelo, (2.1)-(2.4), para verificação do código desenvolvido. As condições iniciais e de contorno são obtidas utilizando as soluções analíticas fabricadas,
2. Nódulo inicial - geometria quadrada: exclui-se as soluções analíticas do código e considera condições de contorno do tipo Dirichlet, de tal forma que se tenha valor nulo no contorno. Condições iniciais definidas nas equações (4.6)-(4.9),
3. Nódulo inicial - geometria da mama: Considera condições de contorno do tipo Dirichlet, de tal forma que se tenha valor nulo no contorno de n , m e u e 1 para f . Condições iniciais definidas nas equações (4.6)-(4.9). Também, nesta parte o código realiza a leitura do contorno aproximado, obtido através do código gerador de malhas, como descrito nos **Algoritmos 2-6**.

Algoritmo 2: Localiza os pontos mais próximos do vértice na escala

Entrada: Δx , Δy , contorno dado, x e y dos vértices e seus valores mínimos

Saída: Contorno aproximado incompleto

```

1 início
2   para  $i \leftarrow 2$ ;  $i < \text{tamanho do vetor do contorno dado}$ ;  $i++$  faça
3     algoritmo para verificar em que parte da figura o ponto atual
4       encontra-se localizado;
5     calcule o valor excedente do ponto atual em relação à escala
6       formada por  $\Delta x$  e  $\Delta y$ 
7     se Ponto estiver na parte superior então
8       arredonde o valor de  $y$  para o primeiro valor inferior dentro da
9       escala;
10      se intervalo de  $y$  ( $\Delta y$ ) - valor excedente > limite máximo
11        então
12          some um  $\Delta y$ , obtendo o primeiro ponto fora da figura;
13        fim
14      senão
15        arredonde o valor de  $y$  para o primeiro valor superior dentro
16        da escala;
17        se valor excedente > limite máximo então
18          subtraia um  $\Delta y$ , obtendo o primeiro ponto fora da figura;
19        fim
20      fim
21    se Ponto estiver na parte direita então
22      arredonde o valor de  $x$  para o primeiro valor inferior dentro
23      da escala;
24      se intervalo de  $x$  ( $\Delta x$ ) - valor excedente > limite máximo
25        então
26          some um  $\Delta x$ , obtendo o primeiro ponto fora da figura;
27        fim
28      senão
29        arredonde o valor de  $x$  para o primeiro valor superior dentro
30        da escala;
31        se valor excedente > limite máximo então
32          subtraia um  $\Delta x$ , obtendo o primeiro ponto fora da figura;
33        fim
34      fim
35    fim
36  fim
37  igualar o primeiro ponto da coordenada ao último;
  
```

Algoritmo 3: Algoritmo para determinar em que parte da figura o ponto atual encontra-se localizado

Entrada: Contorno dado e o índice do ponto atual

Saída: flags para indicar em que parte da figura o ponto atual encontra-se localizado

```
1 início
2   calcule a diferença entre o vértice atual e o anterior da figura;
3   se diferença de  $x > 0$  então
4     defina que o ponto atual encontra-se localizado na parte superior
       da figura (observa-se que os vértices são ordenados no sentido
       anti-horário);
5   senão se diferença de  $x < 0$  então
6     defina que o ponto atual encontra-se localizado na parte inferior
       da figura;
7   senão se diferença de  $y > 0$  então
8     defina que o ponto atual encontra-se localizado na direita da
       figura;
9   senão se diferença de  $y < 0$  então
10    defina que o ponto atual encontra-se localizado na esquerda da
       figura;
11 fim
```

Algoritmo 4: Localiza todos os pontos do contorno da figura

Entrada: Contorno aproximado incompleto, δx e δy
Saída: Contorno aproximado

```

1 início
2   adicione o primeiro ponto do contorno incompleto ao contorno
   aproximado;
3   para  $i \leftarrow 2; i < \text{tamanho do contorno aproximado incompleto}; i++$ 
   faça
4     calcule a diferença do ponto atual e do anterior, para  $x$  e para  $y$ ;
5     algoritmo para calcular as variáveis auxiliares;
6     se  $nx == 0$  então
7       para  $j \leftarrow 1; j < ny; j++$  faça
8         defina  $x$  do ponto do contorno aproximado igual ao
           anterior;
9         defina  $y$  do ponto do contorno aproximado igual ao
           anterior +  $\Delta y$ ;
10      fim
11     senão se  $ny == 0$  então
12       para  $j \leftarrow 1; j < nx; j++$  faça
13         defina  $x$  do ponto do contorno aproximado igual ao
           anterior +  $\Delta x$ ;
14         defina  $y$  do ponto do contorno aproximado igual ao
           anterior;
15      fim
16     senão se  $ny == nx$  então
17       para  $j \leftarrow 1; j < ny; j++$  faça
18         defina  $x$  do ponto do contorno aproximado igual ao
           anterior +  $\Delta x$ ;
19         defina  $y$  do ponto do contorno aproximado igual ao
           anterior +  $\Delta y$ ;
20      fim
21     senão se  $ny > nx$  então
22       algoritmo para calcular pontos entre variações de X e Y
           diferentes, considerando  $w = y, z = x$  e  $\text{flag} = -auxz$ ;
23     fim
24     senão se  $nx > ny$  então
25       algoritmo para calcular pontos entre variações de X e Y
           diferente, considerando  $w = x, z = y$  e  $\text{flag} = auxx$ ;
26     adicione ao vetor do contorno aproximado o ponto atual do
           contorno aproximado incompleto;
27   fim
28 fim

```

Algoritmo 5: Algoritmo para calcular as variáveis auxiliares

Entrada: variação entre o ponto atual e o anterior, contorno aproximado incompleto e índice do ponto atual

Saída: $auxx$, $auxy$, nx , ny

```
1 início
2   se diferença de  $X > 0$  então
3     | defina auxiliar de  $x$  ( $auxx$ ) como  $\Delta x$  (intervalo de  $x$ );
4   senão
5     | defina auxiliar de  $x$  ( $auxx$ ) como  $-\Delta x$  (intervalo de  $x$ );
6   fim
7   se diferença de  $y > 0$  então
8     | defina auxiliar de  $y$  ( $auxy$ ) como  $\Delta y$  (intervalo de  $y$ );
9   senão
10    | defina auxiliar de  $y$  ( $auxy$ ) como  $-\Delta y$  (intervalo de  $y$ );
11  fim
12  calcule  $nx$ , número de valores de  $x$  presentes na escala entre os dois
    vértices, com base na diferença entre eles e  $\Delta x$ ;
13  refaça o processo anterior para  $y$ , obtendo  $ny$ ;
14 fim
```

Algoritmo 6: Algoritmo para calcular pontos entre dois vértices
com variações diferente em x e y

Entrada: vetor dos contorno aproximado incompleto, $flag$, w , z , δw , δz ,
 nw e nz

Saída: vetor do contorno aproximado

```

1 início
2   cálculo do coeficiente angular da reta formada pelo ponto atual e
   anterior da reta dos vértices ( $w(z)$ );
3   defina como variável o intervalo que recebe  $auxw$ ;
4   para  $j \leftarrow 1$ ;  $j < nz$ ;  $j++$  faça
5     calcule  $y$  do ponto da reta definida para  $x = j$ ;
6     enquanto valor de  $w$  calculado  $>$  intervalo  $+\Delta z$  faça
7       defina  $z$  do ponto atual do contorno aproximado como igual o
       anterior  $+j*auxz$ ;
8       defina  $w$  do ponto atual do contorno aproximado como igual
       o anterior  $+$  intervalo;
9       some no valor de intervalo  $auxw$ ;
10      se  $flag > 0$  então
11        some no valor do intervalo  $auxz$ ;
12        (essa parte é necessária pois na parte esquerda estaria
        considerando o primeiro ponto fora da figura, o que é
        corrigido com esta condição);
13      fim
14    fim
15  fim
16 fim

```

REFERÊNCIAS

ANDERSON, A.R.; CHAPLAIN, M. A.; NEWMAN, E. L.; STEELE, R. J.; THOMPSON, A. M. - *Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis*. Computational and mathematical methods in medicine, v. 2, n. 2, p. 129-154, 2000.

BURDEN, R. L.; FAIRES, J. D. - *Análise numérica*. Cengage Learning, 2008.

BYRNE, H. - *Using mathematics to study solid tumor growth*. In: Proceedings of the 9th General Meetings of European Women in Mathematics, p. 81–107, 1999.

CAPELÃO, M.A.J.; LOLAS, G. - *Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system*. Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, v. 15, n. 11, p. 1685-1734, 2005.

CHAPLAIN, M. A.; ANDERSON, A.R. - *Biological inferences from a mathematical model for malignant invasion*. In Cancer modelling and simulation (pp. 269-297). Chapman & Hall/CRC, 2003.

CHAPLAIN, M.; ANDERSON, A.; PREZIOSI, L - *Cancer modelling and simulation*. Mathematical Modelling of Tissue Invasion, p. 269-297, 2003.

COELHO, J. C. - *Modelo Matemático de Crescimento de Tumor Avascular Invasivo*. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

CUMINATO, J. A.; MENEGUETTE, M. - *Discretização de equações diferenciais parciais: técnicas de diferenças finitas*. Sociedade Brasileira de Matemática, 2013.

DONEA, J.; ROIG, B.; HUERTA, A. - *High-order accurate time-stepping schemes for convection-diffusion problems*. Computer methods in applied mechanics and engineering, v. 182, n. 3-4, p. 249-275, 2000.

ENDERLING, H.; CHAPLAIN, M.A.J. - *Mathematical modeling of tumor growth and treatment*. Current pharmaceutical design, v. 20, n. 30, p. 4934-4940, 2014.

FERREIRA, V. G.; DE LIMA, G. A. B.; CORRÊA, L. - *Simulação Computacional de Alguns Problemas em Dinâmica dos Fluidos*. In: Proceedings of the 9th Brazilian Conference on Dynamics Control and their Applications. 2010. p. x2.

FORTUNA, A. O. - *Técnicas computacionais para dinâmica dos fluidos: conceitos básicos e aplicações*. 2. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2012.

FOUCHER, F.; IBRAHIM, M.; SAAD, M. - *Convergence of a positive nonlinear Control Volume Finite Element scheme for solving an anisotropic degenerate breast cancer development model*. Computers & Mathematics with Applications, v. 76, n. 3, p. 551-578, 2018.

FUNDAÇÃO DO CÂNCER. - *Principais Causas do Câncer*. Disponível em: <www.cancer.org.br/principais-causas-do-cancer/>. Acesso em: 05, agosto 2019.

GANESAN, S.; LINGESHWARAN, S. - *Galerkin finite element method for cancer invasion mathematical model*. Computers & Mathematics with Applications, v. 73, n. 12, p. 2603-2617, 2017.

GATENBY, R. A.; GAWLINSKI, E. T. - *A reaction-diffusion model of cancer invasion*. Cancer research, v. 56, n. 24, p. 5745-5753, 1996.

GROSSMANN, C.; ROOS, H.; STYNES, M. - *Numerical treatment of partial differential equations*. Berlin: Springer, 2007.

GUERRERO, E. Z.; GONZÁEZ, A. G.; LOPEZ-GUEDE, J. M.; GORDILLO, I. C. - *Simulación basada en SMA de sistemas representados originalmente por EDO*. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI, v. 8, n. 4, p. 323-333, 2011.

IG. - *Câncer: principais causas, tipos, prevenção, tratamento*. Disponível em: <www.saude.ig.com.br/cancer/>. Acesso em: 05, agosto 2019.

INCA. - *Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde*. Disponível em: <www.inca.gov.br/o-que-e-cancer/>. Acesso em: 05, agosto 2019.

INSTITUTO ONCOGUIA. - *O que é Câncer*. Disponível em: <www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/>. Acesso em: 05, agosto 2019.

KOLEV, M.; ZUBIK-KOWAL, B. - *Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumour cells*. Computational and mathematical methods in medicine, v. 2011, 2011.

LADEIA, C. A. - *Formulação semi-discreta aplicada as equações 1D de convecção-difusão-reação e de Burgers*. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

LEE, S. H.; KIM, Y. S.; HAN, W.; RYU, H. S.; CHANG, J. M.; CHO, N.; MOON, W. K. - *Tumor growth rate of invasive breast cancers during wait times for surgery assessed by ultrasonography*. Medicine, v. 95, n. 37, 2016.

LIMA, G. B. - *Desenvolvimento de estratégias de captura de descontinuidades para leis de conservação e problemas relacionados em dinâmica dos fluidos*. MS thesis, Dissertação de mestrado, Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, São Carlos, SP (2010).

LÓPEZ, L. G.; RUIZ, C. A.; CASTAÑO, A. P. - *Numerical simulation of tumor growth and cell migration in 1d and 2d*. Revista Argentina de Bioingeniería, v. 22, n. 1, p. 60-66, 2018.

MATSUBARA JR, T. - *Esquema de linearização para resolução de equações diferenciais parciais bidimensionais*. Dissertação (Mestrado em matemática aplicada e Computacional) - Universidade Estadual de Londrina, CCE, 2017.

MALISKA, C. R. - *Transferência de calor e mecânica dos fluidos computacional: fundamentos e coordenadas generalizadas*. LTC, São Paulo, 1995.

NAGY, J. D. - *Competition and natural selection in a mathematical model of cancer*. Bulletin of mathematical biology, v. 66, n. 4, p. 663-687, 2004.

PEREIRA, A. L.; VERAS, S. S.; SILVEIRA, E. J.; SEABRA, F. R.; PINTO, L. P.; SOUZA, L. B.; FREITAS, R. A. - *O papel das proteínas da matriz extracelular e das metaloproteinases em carcinomas de cabeça e pescoço: uma atualização bibliográfica*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 71, n. 1, p. 81-86, 2005.

PERUMPANANI, A. J. ET AL. - *Mathematical modelling of tissue invasion*. Invasion and metastasis, v. 16, n. 4-5, 1996.

RAMIS-CONDE, I.; CHAPLAIN, M.A.J; ANDERSON, A.R.A. - *Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue*. Mathematical and Computer Modelling, v. 47, n. 5-6, p. 533-545, 2008.

RIBEIRO, R. I. M. D. A.; BORGES JR, P. C.; CARDOSO, S. V.; CANDELORI, I.; ESPÍNDOLA, F. S.; CASSALI, G. D.; LOYOLA, A. M. - *Expressão de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares*. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 44, n. 2, p. 115-121, 2008.

RODRIGUES, D. S.; PINHO, S.T.R; MANCERA, P. F.A. - *Um modelo matemático em quimioterapia*. *TEMA (São Carlos)*, v. 13, n. 1, p. 01-12, 2012.

SACHS, R. K.; HLATKY, L. R.; HAHNFELDT, P. - *Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment*. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 33, n. 12-13, p. 1297-1305, 2001.

SHEU, T.W.H.; LIN, R.K. - *Newton linearization of the incompressible Navier–Stokes equations*. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, v. 44, n. 3, p. 297-312, 2004.

SHUNN, L.; HAM, F. - *Method of manufactured solutions applied to variable-density flow solvers*. *Annual Research Briefs-2007*, Center for Turbulence Research, p. 155-168, 2007.

SILVA, E. B. - *Método de discretização multiestágios através dos aproximantes de Padé*. *Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018*.

SPENCER, S. L.; BERRYMAN, M. J.; GARCÍA, J. A.; ABBOTT, D. - *An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer*. *Journal of Theoretical Biology*, v. 231, n. 4, p. 515-524, 2004.

STRIKWERDA, J. C. - *Finite difference schemes and partial differential equations*. *Siam*, 2004.

THOMAS, J. W. - *Numerical partial differential equations: finite difference methods*. *Springer*, New York, 1995.

VARGAS, A. P. S. - *Multiextrapolação de Richardson e esquemas de 1a e 2a ordens, mistos e Crank-Nicolson sobre as equações 2D de advecção-difusão e Fourier*. 2013.