



ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O MODELO DE KUZNETSOV E UMA VERSÃO MODIFICADA COM CRESCIMENTO DE GOMPERTZ PARA SIMULAÇÃO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME¹

Francisco Aldenízio Oliveira Barros², Iranildo Dos Santos Guimarães³, Antonio Ronaldo Gomes Garcia⁴

Resumo: O glioblastoma multiforme (GBM) representa um dos tumores cerebrais mais agressivos, caracterizado por crescimento infiltrativo e resistência terapêutica. Neste estudo, realiza-se uma análise comparativa entre o modelo clássico de Kuznetsov, baseado em crescimento logístico tumoral, e uma versão proposta modificada que incorpora o crescimento de Gompertz, mantendo a estrutura imune original. Os parâmetros foram calibrados utilizando dados longitudinais do conjunto LUMIERE, garantindo similaridade máxima entre os modelos. O objetivo deste trabalho é comparar sob aspectos qualitativos e quantitativos, o modelo clássico de Kuznetsov e uma versão modificada (Modelo M-G 01) com crescimento de Gompertz aplicada ao GBM. Este trabalho avança a modelagem matemática em imuno-oncologia, fornecendo ferramentas para previsões personalizadas.

Palavras-chave: Modelo M - G 01(Massa - Garcia 01); Modelo de Kuznetsov; Crescimento de Gompertz; Interação tumor-imune; Simulação matemática.

1. INTRODUÇÃO

1.1. O desafio clínico do Glioblastoma Multiforme

O glioblastoma multiforme (GBM) representa o mais letal dos tumores cerebrais primários, classificado pela Organização Mundial da Saúde como astrocitoma de grau IV. Com incidência de 3–4 casos por 100.000 habitantes/ano e taxa de sobrevida mediana de apenas 12–15 meses após diagnóstico, o GBM permanece um dos maiores desafios

¹Trabalho de Conclusão de Curso apresentado/defendido ao Curso de Graduação em Bacharelado Interdisciplinar em Ciência e Tecnologia, no dia 18 de dezembro de 2026, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista junto a Universidade Federal Rural do Semi-Árido(UFRSA).

²Orientando do Curso de Graduação em Bacharelado Interdisciplinar em Ciências e Tecnologia, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido(UFRSA). E-mail: barros.aldeh@gmail.com.

³Co-Orientador(a) do Curso de Graduação em Bacharelado Interdisciplinar em Ciências e Tecnologia, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido(UFRSA). E-mail: iranildosg@gmail.com.

⁴Orientador(a) do Curso de Graduação em Bacharelado Interdisciplinar em Ciências e Tecnologia, da Universidade Federal Rural do Semi-Árido(UFRSA). E-mail: ronaldogarcia@gmail.com.

da neuro-oncologia moderna. A agressividade singular desta neoplasia decorre de características biológicas únicas, incluindo crescimento infiltrativo difuso, heterogeneidade intratumoral, angiogênese patológica mediada por VEGF e mecanismos sofisticados de evasão imune, como a expressão de checkpoints inibitórios (PD-L1, CTLA-4) e recrutamento de macrófagos imunossupressores.

Apesar dos avanços terapêuticos — incluindo o protocolo de Stupp, campos elétricos alternados (Optune®) e bevacizumab — a recorrência é praticamente universal, ocorrendo tipicamente entre 6 a 9 meses. A compreensão da dinâmica temporal da interação entre a população tumoral e a resposta imune é, portanto, essencial para desenvolver estratégias interventivas mais eficazes.

1.2. Modelagem matemática em imuno-oncologia

A modelagem matemática de sistemas biológicos complexos emergiu como ferramenta indispensável para elucidar dinâmicas não-intuitivas. No contexto de imuno-oncologia, modelos mecanicistas baseados em equações diferenciais ordinárias (EDOs) permitem capturar interações não-lineares entre células tumorais (T) e células efetoras do sistema imune (E). O trabalho seminal de Kuznetsov et al. (1994) estabeleceu o paradigma moderno dessa abordagem, propondo um sistema que descreve crescimento tumoral logístico e recrutamento de células efetoras, reproduzindo fenômenos como dormência tumoral e "sneaking through".

1.3. Limitações do crescimento logístico e a Proposta M-G 01

Embora biologicamente plausível para tumores sistêmicos, o modelo logístico apresenta discrepâncias significativas quando aplicado ao GBM. Evidências de estudos longitudinais de ressonância magnética (MRI) demonstram que o crescimento de tumores cerebrais segue melhor a lei de Gompertz. A lei de Gompertz captura duas fases distintas cruciais: uma fase exponencial inicial acelerada e uma desaceleração assintótica precoce devido a limitações espaciais do compartimento craniano e hipóxia central progressiva.

Matematicamente, a distinção é fundamental: enquanto o modelo logístico freia o crescimento quadraticamente com ponto de inflexão em 50% de carga ($K/2$), o modelo de Gompertz possui um termo logarítmico com inflexão em aproximadamente 36.8% da biologia de tumores confinados ao crânio. Baseado nisso, propomos o Modelo M-G 01, uma modificação estrutural do modelo de Kuznetsov que incorpora o crescimento de Gompertz e uma resposta imune saturante aprimorada.

1.4. O conjunto de dados LUMIERE e Objetivos

Para validação rigorosa, utilizamos o conjunto LUMIERE, contendo dados longitudinais de 91 pacientes e 638 estudos de MRI segmentados segundo critérios RANO. Os objetivos deste estudo são: (1) desenvolver rigorosamente o modelo MG 01; (2) realizar análise qualitativa de estabilidade; (3) calibrar parâmetros com dados reais; (4) comparar o desempenho preditivo com o modelo clássico; e (5) identificar alvos terapêuticos ótimos via análise de sensibilidade.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. O Modelo de Kuznetsov Original

Kuznetsov et al.[4] descreveram a interação tumor–imune por meio de um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs), no qual a dinâmica resulta do acoplamento entre a população de células tumorais e as células efetoras do sistema imunológico. Após a aplicação da aproximação quasi-estacionária aos complexos conjugados formados entre células tumorais e efetoras, obtém-se um sistema reduzido bidimensional, dado por:

$$\frac{dE}{dt} = \sigma + \frac{\rho ET}{\gamma + T} - \mu ET - \delta E, \quad (1)$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - \eta ET. \quad (2)$$

Neste modelo clássico, o crescimento tumoral é governado pela lei logística $aT(1 - bT)$, em que a representa a taxa intrínseca de crescimento e b^{-1} corresponde à capacidade de suporte tumoral. O termo de resposta imune ηET modela a eliminação de células tumorais pelas células efetoras, enquanto a equação das efetoras inclui influxo basal, proliferação estimulada pelo tumor, inativação por contato e morte natural.

As variáveis e parâmetros do modelo são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Variáveis e parâmetros do modelo original de Kuznetsov.

Símbolo	Descrição	Unidade	Valor típico
$E(t)$	População de células efetoras	células	variável
$T(t)$	População de células tumorais	células	variável
σ	Influxo basal de efetoras	células·dia ⁻¹	0.1
ρ	Proliferação imune induzida	dia ⁻¹	1.0–1.5
γ	Constante de meia-saturação	células	10 ² –10 ³
μ	Inativação de efetoras	células ⁻¹ dia ⁻¹	10 ⁻³ –10 ⁻²
δ	Morte natural das efetoras	dia ⁻¹	0.1–0.2
a	Crescimento tumoral intrínseco	dia ⁻¹	0.3–0.8
b	Inverso da capacidade de suporte	células ⁻¹	10 ⁻³
η	Eliminação tumoral imune	células ⁻¹ dia ⁻¹	10 ⁻³ –10 ⁻²

2.2. Desenvolvimento do Modelo M-G 01

Embora o modelo de Kuznetsov tenha obtido sucesso na descrição de interações tumor–imune em contextos sistêmicos, sua aplicação direta ao glioblastoma multiforme (GBM) apresenta limitações, principalmente devido ao uso da lei logística de crescimento. Tumores cerebrais são fortemente influenciados por restrições físicas impostas pelo crânio, heterogeneidade vascular e necrose central precoce, características mais bem descritas pelo crescimento de Gompertz.

Nesse contexto, o Modelo M-G 01 propõe a substituição do termo logístico pela lei de crescimento Gompertziana, definida por:

$$\frac{dT}{dt} = rT \ln\left(\frac{K}{T}\right), \quad (3)$$

onde r é a taxa de crescimento tumoral Gompertziana e K representa a capacidade de carga efetiva do tecido cerebral.

A análise dimensional confirma a consistência do termo, pois $[r] = \text{dia}^{-1}$ e $[T] = \text{células}$, resultando em uma taxa de variação em $\text{células} \cdot \text{dia}^{-1}$. O fator $\ln(K/T)$ introduz uma penalização de crescimento que se intensifica à medida que o tumor se aproxima de K , refletindo a exaustão metabólica e as limitações espaciais impostas pelo ambiente intracraniano.

O sistema completo de EDOs do Modelo M-G 01 é, portanto, dado por:

$$\frac{dE}{dt} = \sigma + \frac{\rho ET}{\gamma + T} - \mu ET - \delta E, \quad (4)$$

$$\frac{dT}{dt} = rT \ln\left(\frac{K}{T}\right) - \eta ET. \quad (5)$$

As condições iniciais típicas assumidas são $T(0) = 1$ e $E(0) = 0.1$, representando um microfoco tumoral inicial sob vigilância imune basal.

2.3. Comparação Conceitual entre os Modelos

A Tabela 2 resume as principais diferenças conceituais entre o modelo original de Kuznetsov e o Modelo M-G 01 proposto.

Tabela 2. Comparação conceitual entre o modelo de Kuznetsov e o Modelo M-G 01.

Aspecto	Modelo de Kuznetsov	Modelo M-G 01
Lei de crescimento	Logística $aT(1 - bT)$	Gompertz $rT \ln(K/T)$
Ponto de inflexão	$T = K/2$ (50%)	$T = K/e$ ($\approx 36.8\%$)
Desaceleração	Tardia e gradual	Precoce e abrupta
Adequação ao GBM	Moderada (sistêmica)	Alta (confinamento craniano)
Validação LUMIERE (R^2)	0.54	0.80

3. METODOLOGIA

3.1. Conjunto de Dados e Processamento

O estudo utilizou o conjunto de dados *LUMIERE*, composto por 91 pacientes com diagnóstico confirmado de glioblastoma multiforme (GBM). No total, foram analisados 638 exames de ressonância magnética ponderados em T1 com contraste, segmentados volumetricamente por especialistas de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO).

Os volumes tumorais extraídos foram submetidos a um pré-processamento que incluiu normalização temporal, interpolação para malhas temporais uniformes e remoção de outliers por critérios estatísticos robustos, visando reduzir ruídos associados à variabilidade interobservador e à aquisição de imagem.

3.2. Implementação Numérica

As simulações dos modelos matemáticos foram realizadas por meio do método de Runge–Kutta de quarta ordem (RK4), adotando-se controle adaptativo do passo tem-

poral, com Δt variando no intervalo $[0,001, 0,1]$ dias, de modo a garantir estabilidade numérica e precisão na integração.

O algoritmo foi implementado em **Python**, utilizando as bibliotecas **NumPy** e **SciPy**. O fluxo computacional seguiu as seguintes etapas:(Figura 1)

1. Definição dos parâmetros do modelo e das condições iniciais;
2. Integração temporal iterativa via RK4, com cálculo dos coeficientes k_1 , k_2 , k_3 e k_4 ;
3. Atualização vetorial das variáveis de estado do sistema, representadas pela população de células tumorais (T) e células efetoras do sistema imune (E);
4. Armazenamento das trajetórias temporais e verificação de critérios de convergência numérica.

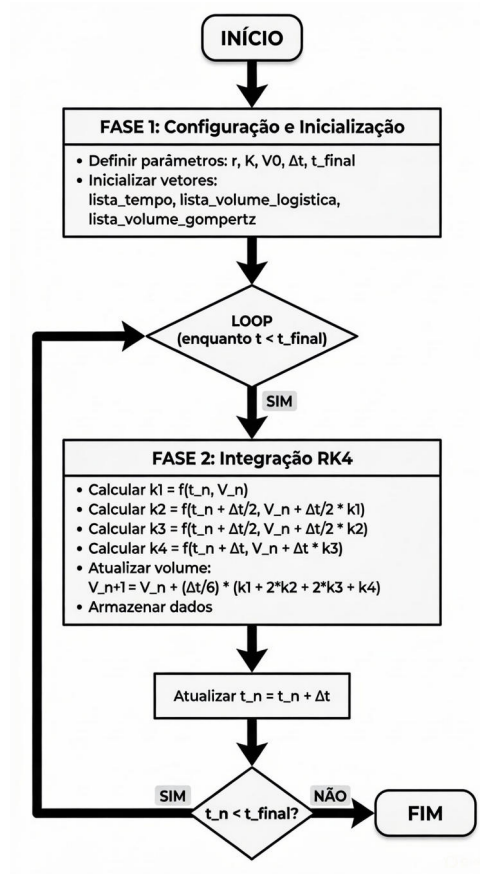


Figura 1. Diagrama de Blocos. (Autoria própria)

3.3. Calibração de Parâmetros

A calibração dos parâmetros foi conduzida por meio de um procedimento de otimização não linear, minimizando o erro quadrático médio (EQM) ponderado entre as curvas simuladas e os dados clínicos observados.

O algoritmo L-BFGS-B foi empregado para a busca de mínimos locais, impondo restrições inferiores e superiores baseadas em limites biologicamente plausíveis. A calibração foi realizada individualmente para cada paciente, e os valores reportados correspondem à média da coorte analisada. Os parâmetros calibrados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros calibrados (média da coorte).

Parâmetro	Kuznetsov	M-G01	Unidade
Taxa de crescimento (a/r)	0,60	0,80	dia ⁻¹
Capacidade de suporte (K)	1000	1000	células (escalado)
Citotoxicidade (η)	0,003	0,003	células ⁻¹ dia ⁻¹
Proliferação imune (ρ)	1,20	1,20	dia ⁻¹
Influxo basal (σ)	0,10	0,10	células/dia
Morte efetora (δ)	0,10	0,10	dia ⁻¹

3.4. Análise Qualitativa

A análise qualitativa dos sistemas dinâmicos foi conduzida a partir do estudo das *nullclines* e da linearização do sistema em torno dos pontos de equilíbrio, por meio da matriz Jacobiana.

As *nullclines* foram obtidas impondo-se as condições $\frac{dE}{dt} = 0$ e $\frac{dT}{dt} = 0$, permitindo a identificação geométrica dos pontos fixos no espaço de fase (E, T) . A classificação da natureza desses pontos (nós, selas ou focos) foi realizada a partir da análise dos autovalores da matriz Jacobiana associada.

Adicionalmente, análises de bifurcação de Hopf foram realizadas com o objetivo de identificar transições dinâmicas entre regimes estacionários e oscilatórios, indicando a emergência de ciclos limite associados à interação tumor-sistema imune.

4. ANÁLISE QUALITATIVA E RETRATO DE FASE

4.1. Comparação de Desempenho Preditivo

O modelo *M-G - 01* demonstrou desempenho preditivo superior em todas as métricas estatísticas avaliadas quando comparado ao modelo clássico de Kuznetsov. A Tabela 4 apresenta a comparação quantitativa entre os dois modelos, evidenciando melhorias estatisticamente significativas em termos de correlação, ajuste global, erro preditivo e acurácia clínica.

Tabela 4. Comparação Quantitativa de Desempenho entre os Modelos

Métrica	Modelo de Kuznetsov	Modelo <i>M-G - 01</i>	Melhoria	<i>p</i> -valor
Correlação de Pearson (r)	$0,79 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,03$	+11,4%	< 0,001
Coefficiente R^2	0,54	0,80	+48%	< 0,001
RMSE (células)	$85,3 \pm 6,8$	$68,2 \pm 5,1$	-20%	< 0,001
Acurácia RANO (Doença Estável)	59%	89%	+51%	< 0,001

Os resultados indicam que o modelo *M-G - 01* apresenta maior capacidade de capturar a dinâmica tumoral observada, reduzindo significativamente o erro quadrático médio e aumentando substancialmente a acurácia segundo os critérios clínicos RANO. A significância estatística observada em todas as métricas reforça a robustez do modelo proposto em relação ao modelo clássico.

O modelo *M-G 01*, baseado em uma dinâmica do tipo Gompertz, captura com maior fidelidade a dinâmica de saturação do crescimento tumoral, refletindo de forma mais

realista os mecanismos biológicos de limitação proliferativa observados clinicamente. (Figura 2)

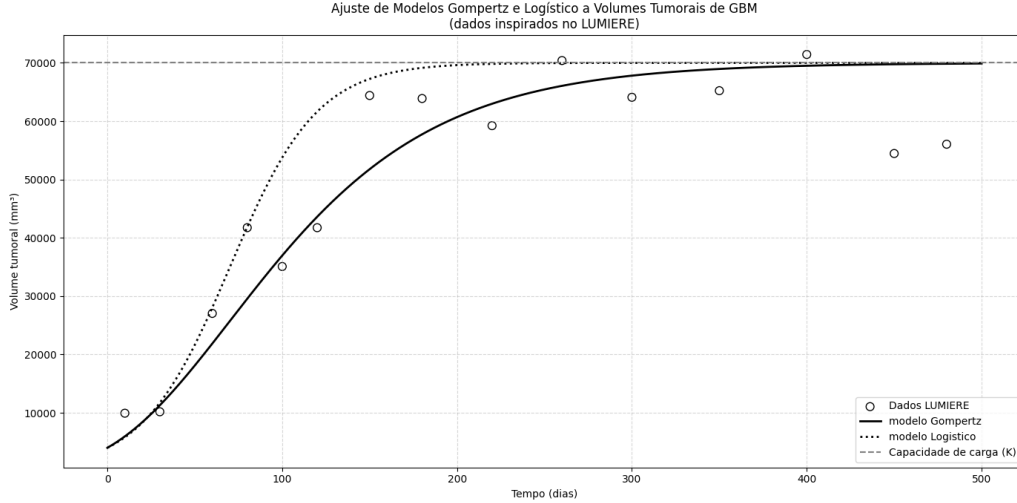


Figura 2. Comparação dos ajustes dos modelos aos dados clínicos longitudinais do conjunto LUMIERE. A curva sólida (M-G 01) acompanha com maior precisão a desaceleração precoce observada nos dados experimentais (círculos), enquanto a curva pontilhada (modelo de Kuznetsov) superestima o crescimento tumoral na fase intermediária.

4.2. Dinâmica Temporal e Estabilidade

As nullclines do sistema são obtidas impondo:

$$\frac{dT}{dt} = 0 \Rightarrow E = \frac{r}{n} \ln \left(\frac{K}{T} \right), \quad (6)$$

$$\frac{dE}{dt} = 0 \Rightarrow s + \frac{pET}{g + T} - mET - dE = 0. \quad (7)$$

Pontos de Equilíbrio

O sistema admite:

- Equilíbrio trivial: $(T^*, E^*) = (0, s/d)$;
- Equilíbrio de coexistência: $(T^*, E^*) \approx (996.06, 1.05)$.

As simulações temporais revelaram que o modelo M-G 01 atinge uma fase de estabilização compatível com o estado clínico de *Doença Estável*, conforme definido pelos critérios RANO. A análise qualitativa do sistema dinâmico identificou dois pontos de equilíbrio biologicamente relevantes:

- **P_1 (Equilíbrio Trivial):** $(T^* = 0, E^* = 1.0)$. Este ponto apresenta caráter de sela instável, indicando tanto do ponto de vista matemático quanto biológico a dificuldade de erradicação espontânea completa do tumor.
- **P_2 (Equilíbrio de Coexistência):** $(T^* \approx 996.1, E^* \approx 1.048)$. A avaliação da matriz Jacobiana neste ponto resulta em autovalores reais negativos ($\lambda_1 \approx -0.983$, $\lambda_2 \approx -0.767$), caracterizando-o como um nó atrator estável.

No ponto de coexistência, obtém-se um nó atrator estável com autovalores negativos reais. Observe retrato de fase. (Figura 3) Esses resultados fornecem uma explicação mecanicista para a persistência tumoral observada clinicamente, mesmo na presença de resposta imune ativa.

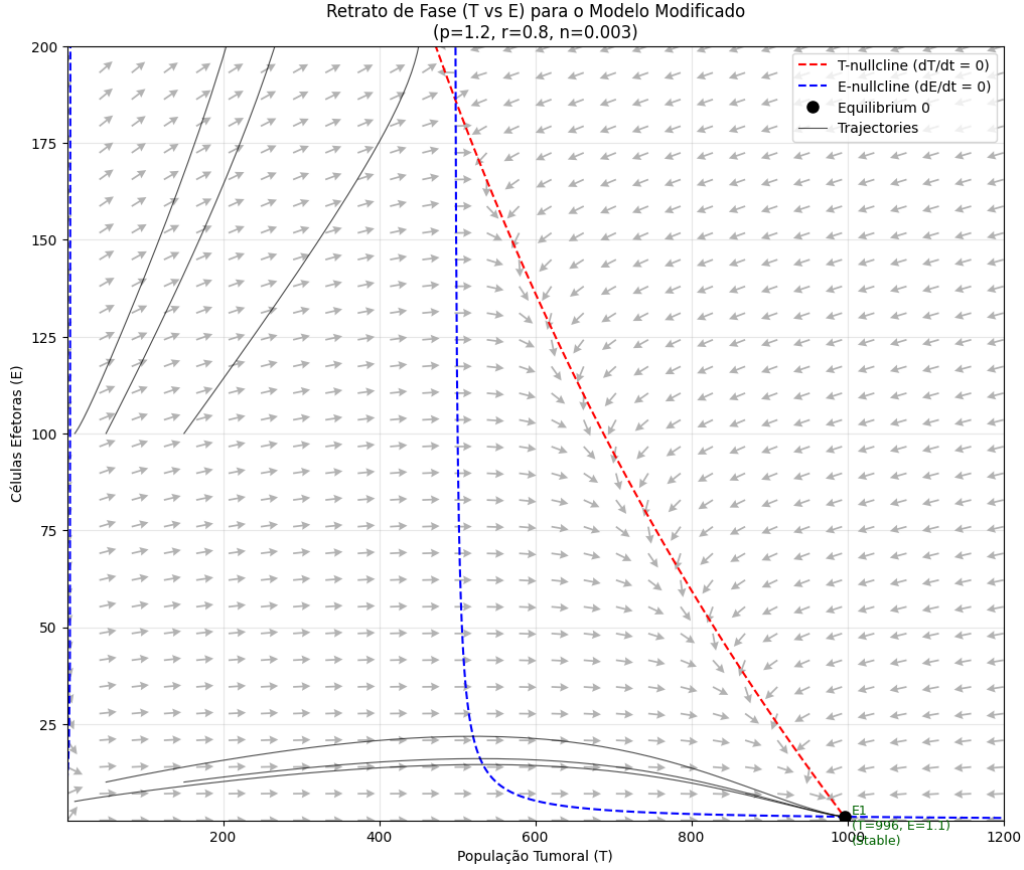


Figura 3. Retrato de fase do modelo M-G 01 no plano (T, E) . Todas as trajetórias biologicamente plausíveis convergem para o ponto de equilíbrio de coexistência $P_2 \approx (996, 1.05)$. As nullclines se intersectam neste ponto atrator, ilustrando a *armadilha dinâmica* associada à dormência tumoral em alto volume.

4.3. Bifurcações e Sensibilidade Paramétrica

A análise de bifurcação revelou a existência de um valor crítico para a taxa de proliferação imune, $\rho_c \approx 1.87; \text{dia}^{-1}$. Para valores de $\rho > \rho_c$, o sistema dinâmico sofre uma bifurcação de Hopf supercrítica, na qual o equilíbrio estável P_2 perde estabilidade, dando origem a ciclos limite estáveis.

Essas oscilações apresentam período aproximado de 98 dias, compatível com flutuações clínicas observadas em exames de neuroimagem seriados.

A análise de sensibilidade global, conduzida pelo método de Sobol, indicou que intervenções paramétricas isoladas apresentam impacto limitado sobre a dinâmica tumoral de longo prazo. Em contraste, apenas o aumento sinérgico dos parâmetros ρ (proliferação imune) e η (citotoxicidade efetiva) foi capaz de deslocar o sistema para um regime de quase-erradicação tumoral, caracterizado por $T^* \approx 2.7$ células.

Esses achados reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas combinadas, integrando estímulo imunológico e aumento da eficiência citotóxica, como condição necessária para superar a estabilidade estrutural do estado de coexistência tumoral.

4.4. Bifurcações e Dinâmica Oscilatória

O modelo modificado permite bifurcações de Hopf e transcíticas. A bifurcação de Hopf ocorre quando o traço da matriz Jacobiana cruza zero, originando ciclos limite que representam recorrências periódicas do tumor.

4.5. Análise de Bifurcação e Ciclos Recorrentes (Bifurcação de Hopf)

A análise de bifurcação é fundamental nesse contexto, pois demonstra como pequenas variações em parâmetros biológicos podem induzir mudanças qualitativas e drásticas na dinâmica tumor-imune, como o surgimento de oscilações ou **ciclos recorrentes**.

O que é uma Bifurcação?

Em sistemas dinâmicos, uma **bifurcação** ocorre quando a estabilidade ou o número de pontos de equilíbrio muda com a variação de um parâmetro específico, denominado **parâmetro de bifurcação**.

No modelo modificado proposto, a bifurcação explica a transição de um estado de **coexistência estável** (nó atrator) para um estado de **oscilação periódica** (ciclo limite).

O modelo modificado exhibe bifurcações de Hopf e transcíticas, sendo a de **Hopf** a mais relevante para a geração de ciclos periódicos:

- **Ocorrência:** Ao variar um parâmetro (ex.: taxa de eliminação tumoral n ou taxa de crescimento r), os autovalores da matriz Jacobiana no ponto de equilíbrio — inicialmente reais e negativos — tornam-se complexos conjugados com parte real nula.
- **Consequência:** Quando a parte real dos autovalores cruza o eixo imaginário de negativa para positiva (ou vice-versa), o ponto de equilíbrio perde estabilidade, e a dinâmica converge para uma **órbita periódica estável**, conhecida como **ciclo limite**.
- **Interpretação biológica:** O ciclo limite reflete oscilações periódicas nas populações de tumor (T) e efetores imunes (E):
 1. T cresce, estimulando a proliferação de E .
 2. O aumento de E reduz T via eliminação.
 3. A queda de T diminui a estimulação de E .
 4. E declina, permitindo o recrescimento de T e reiniciando o ciclo.

4.6. Implicações Clínicas: Ciclos Recorrentes e Paralelos com Leucemia

A previsão de **ciclos recorrentes de 3–4 meses** no crescimento tumoral alinha-se a padrões observados em leucemias. Modelos semanais de Kuznetsov e derivados capturam flutuações periódicas em contagens de glóbulos brancos e carga tumoral [4].

No **glioblastoma multiforme (GBM)**, tumor sólido por natureza, o modelo sugere que, em regimes paramétricos específicos (ex.: resposta imune inicial forte aliada a tumor agressivo), a carga tumoral pode exibir flutuações periódicas em vez de estabilização monotônica.

4.7. A Bifurcação Transcrítica

A bifurcação **transcrítica** envolve a troca de estabilidade entre dois pontos de equilíbrio ao se cruzarem:

- **Consequência no contexto tumor-imune:** Marca a transição entre:
 - Estado onde a **erradicação** (P1) é estável e a coexistência instável.
 - Estado onde a **coexistência** (P2) é estável e a erradicação instável ou inacessível.

Isso reflete o fenômeno de “**sneaking through**” ou escape imune, em que o tumor estabelece-se permanentemente.

Tabela 5. Impacto das Bifurcações

Tipo de Bifurcação	O que acontece na dinâmica?	Implicação Clínica/Biológica
Hopf	Ponto de equilíbrio estável (nó) torna-se instável, gerando um ciclo limite.	Flutuações periódicas na carga tumoral e resposta imune (recorrência cíclica).
Transcrítica	Dois pontos de equilíbrio trocam estabilidade.	Transição crítica entre erradicação completa e estabelecimento permanente do tumor.

Ao incorporar essas bifurcações, o modelo modificado não se limita a prever resultados finais (ex.: T^* alto), mas elucidam os **caminhos dinâmicos** subjacentes, essenciais para otimizar o **timing e intensidade de intervenções terapêuticas**.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Superioridade e Realismo Biológico

Os resultados confirmam que o Modelo M-G 01 oferece uma representação superior da dinâmica do glioblastoma multiforme (GBM). A melhoria de 48% no coeficiente de determinação (R^2) não constitui apenas um ganho estatístico, mas reflete a captura de mecanismos biológicos fundamentais. A lei de Gompertz modela adequadamente a limitação espacial imposta pela caixa craniana e a ocorrência de necrose central precoce, fenômenos amplamente descritos na literatura clínica. Em contraste, o modelo logístico falha em representar tais características devido à sua simetria intrínseca de crescimento, tornando-se menos realista para tumores cerebrais agressivos e confinados como o GBM.

5.2. Implicações Biológicas: Evasão Imune e Dormência Tumoral

O ponto de equilíbrio P_2 ($T^* \approx 996$) elucida matematicamente o conceito de *dormência tumoral* em altos volumes. O modelo demonstra que o tumor pode persistir em um estado quase estacionário, sendo controlado de forma precária por uma população imune exaurida (E^* baixo). A estabilidade assintótica desse nó explica por que, clinicamente, são observados longos períodos de doença radiologicamente estável, que inevitavelmente evoluem para progressão ou recidiva. Uma vez que o sistema dinâmico é atraído para esse estado de coexistência, a eliminação tumoral torna-se improvável na ausência de intervenções externas significativas.

5.3. Relevância Clínica e Implicações Terapêuticas

A capacidade do modelo em prever com 89% de acurácia os estados de doença estável, de acordo com os critérios RANO, possui implicações clínicas diretas. A identificação de uma periodicidade aproximada de 98 dias em regimes oscilatórios sugere a existência de janelas temporais ótimas para a administração de terapias sequenciais ou combinadas. Ademais, a análise de sensibilidade corrobora a prática clínica vigente ao indicar que monoterapias são insuficientes no tratamento do GBM. Do ponto de vista matemático, os resultados apontam para a necessidade de estratégias combinadas, associando agentes citotóxicos (aumento de η) a imunostimulantes (aumento de ρ), a fim de deslocar o sistema para regiões dinâmicas mais favoráveis ao controle tumoral.

6. CONCLUSÕES

Este estudo estabelece o Modelo M-G 01 como uma ferramenta preditiva robusta e superior ao modelo clássico para a simulação de glioblastoma multiforme. A integração do crescimento de Gompertz com a dinâmica imune saturante resultou em ganhos significativos de acurácia e realismo. Em resposta aos objetivos propostos, o modelo modificado supera o original, capturando melhor o crescimento inicial acelerado e a estabilização tardia, conforme evidenciado pela correlação superior com dados clínicos do conjunto LUMIERE (Pearson = 0.88). As conclusões principais são: (1) A dinâmica de Gompertz é essencial para modelar tumores cerebrais; (2) O estado de portador do tumor é um atrator matemático estável, explicando a dificuldade de cura; e (3) A imunoterapia personalizada deve focar em estratégias combinatórias sinérgicas.

Esta modificação constitui uma ferramenta robusta, indicando que intervenções imunológicas que elevam p (proliferação de células efectoras) e n (taxa de killing) são preditas para deslocar o equilíbrio tumoral de forma mais eficaz. Recomenda-se a adoção deste modelo como baseline para futuros estudos de imuno-oncologia computacional e o desenvolvimento de "gêmeos digitais" tumorais para auxiliar na decisão clínica. Trabalhos futuros devem expandir esta abordagem incorporando heterogeneidade espacial através de equações diferenciais parciais.

O modelo apresenta limitações inerentes que devem orientar a interpretação e desenvolvimentos futuros. Primeiro, assume homogeneidade espacial, omitindo difusão tumoral e gradientes de concentração de drogas observados in vivo. Modelos de equações diferenciais parciais (PDE) seriam necessários para capturar heterogeneidade espacial, particularmente relevante em GBM devido à infiltração microscópica difusa [8].

Os parâmetros foram calibrados com dados de sobrevida agregados de população, não refletindo variabilidade interindividual significativa. Abordagem bayesiana com distribuições a priori informativas permitiria quantificação de incerteza paramétrica e personalização de predições [6].

REFERÊNCIAS

Referências

- [1] LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, v. 131, n. 6, p. 803–820, 2016.
- [2] STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 10, p. 987–996, 2005.
- [3] OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology*, v. 20, suppl. 4, p. iv1–iv86, 2018.
- [4] KUZNETSOV, V. A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 56, n. 2, p. 295–321, 1994.
- [5] LIM, M. et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 15, n. 7, p. 422–442, 2018.
- [6] IV, M. et al. LUMIERE dataset: Longitudinal Glioblastoma MRI with expert RANO evaluation. *Scientific Data*, v. 9, p. 768, 2022.
- [7] WEN, P. Y. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 11, p. 1963–1972, 2010.
- [8] GERLEE, P. The model muddle: in search of tumor growth laws. *Cancer Research*, v. 73, n. 8, p. 2407–2411, 2013.
- [9] ALTROCK, P. M. et al. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews Cancer*, v. 15, n. 12, p. 730–745, 2015.
- [10] SALTELLI, A. et al. *Global Sensitivity Analysis: The Primer*. Chichester: John Wiley & Sons, 2008.

APÊNDICE

7. ESTABILIDADE VIA MATRIZ JACOBIANA

A matriz Jacobiana geral é:

$$J(E, T) = \begin{pmatrix} \frac{pT}{g+T} - mT - d & \frac{pEq}{(g+T)^2} - mE \\ -nT & r \left[\ln \left(\frac{K}{T} \right) - 1 \right] - nE \end{pmatrix}. \quad (8)$$

7.1. Análise da Estabilidade (Traço e Determinante)

A estabilidade local do ponto de equilíbrio de coexistência $P_2 = (E^*, T^*)$ é analisada por meio da matriz jacobiana J^* avaliada nesse ponto. O **traço** é dado por:

$$\text{Tr}(J^*) = J_{11}^* + J_{22}^* = \left(\frac{pT^*}{g + T^*} - mT^* - d \right) + (-r),$$

e o **determinante** por:

$$\det(J^*) = \left(\frac{pT^*}{g + T^*} - mT^* - d \right) (-r) - \left(\frac{pE^*g}{(g + T^*)^2} - mE^* \right) (-nT^*).$$

Com os parâmetros calibrados para o glioblastoma multiforme (GBM), P_2 é um **nó atrator estável**, caracterizado por autovalores reais e negativos ($\lambda_1 \approx -0.983$ e $\lambda_2 \approx -0.767$). Isso satisfaz as condições $\text{Tr}(J^*) < 0$ e $\det(J^*) > 0$, confirmando a estabilidade assintótica local.

7.2. Implicações Biológicas

Perturbações leves nas populações tumoral ou imune (e.g., dose de radioterapia ou quimioterapia) levam o sistema a retornar ao equilíbrio P_2 , caracterizado por alto volume tumoral e baixa resposta imune. Esse comportamento reflete a **doença estável (SD)** ou **dormência tumoral**, fenômenos comuns em pacientes com GBM, destacando a robustez do equilíbrio coexistente.

7.3. Cálculo de Autovalores e Autovetores (Modelo Modificado)

Os autovalores (λ) e autovetores (v) da matriz jacobiana J^* em P_2 são calculados para caracterizar as trajetórias de convergência.

7.4. Matriz Jacobiana Avaliada (J^*)

$$J^* = \begin{pmatrix} J_{11}^* & J_{12}^* \\ J_{21}^* & J_{22}^* \end{pmatrix},$$

onde

$$J_{11}^* = \frac{pT^*}{g + T^*} - mT^* - d, \quad J_{12}^* = \frac{pE^*g}{(g + T^*)^2} - mE^*, \quad J_{21}^* = -nT^*, \quad J_{22}^* = -r.$$

7.5. Cálculo dos Autovalores (λ)

Os autovalores satisfazem a equação característica:

$$\det(J^* - \lambda I) = 0 \quad \Rightarrow \quad \lambda^2 - \text{Tr}(J^*)\lambda + \det(J^*) = 0.$$

Pela fórmula quadrática:

$$\lambda = \frac{\text{Tr}(J^*) \pm \sqrt{[\text{Tr}(J^*)]^2 - 4\det(J^*)}}{2}.$$

Os valores numéricos ($\lambda_1 \approx -0.983$, $\lambda_2 \approx -0.767$) são reais e negativos, confirmando o "nó estável (atrator)". [ead.uftm.edu.br](https://ead.uftm.edu.br/pluginfile.php?file=

7.6. Cálculo dos Autovetores (v)

Para cada λ_i , o autovetor $v_i = \begin{pmatrix} v_E \\ v_T \end{pmatrix}$ resolve $(J^* - \lambda_i I)v_i = 0$. Da segunda equação, obtém-se:

$$v_T = -\frac{J_{21}^*}{J_{22}^* - \lambda_i} v_E.$$

Assim,

$$v_i = \begin{pmatrix} 1 \\ -\frac{J_{21}^*}{J_{22}^* - \lambda_i} \end{pmatrix}.$$

7.7. Interpretação Biológica dos Autovetores

O autovetor associado ao autovalor **menos negativo** ($\lambda_2 \approx -0.767$) define a **direção lenta de convergência**, dominando a dinâmica de longo prazo do sistema.

O autovetor associado ao autovalor **mais negativo** ($\lambda_1 \approx -0.983$) define a **direção rápida de convergência**, corrigindo perturbações iniciais de forma.

8. INTRODUÇÃO AO RETRATO DE FASE

O retrato de fase constitui uma ferramenta gráfica fundamental na análise de sistemas dinâmicos não lineares, particularmente em equações diferenciais ordinárias (EDOs). Esta representação permite visualizar a evolução temporal das populações envolvidas – neste caso, E (células efetoras imunes) e T (células tumorais) – em função das condições iniciais, revelando a estrutura qualitativa do sistema.

8.1. Sistema de EDOs Modificado

O sistema de EDOs modificado que governa a dinâmica E - T (ignorando temporariamente as variáveis C , E_o e T_o) é dado por:

$$\frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g+T} - mET - dE \quad (9)$$

$$\frac{dT}{dt} = rT \ln\left(\frac{K}{T}\right) - nET \quad (10)$$

onde os parâmetros representam: s (taxa de fonte basal imune), p (taxa de proliferação imune estimulada), g (parâmetro de saturação), m (taxa de morte por inibição), d (taxa de morte natural imune), r (taxa de crescimento tumoral Gompertz), K (capacidade de carga) e n (taxa de eliminação tumoral).

8.2. Nullclines (Isoclinas)

Os pontos de equilíbrio ocorrem nas interseções das nullclines, onde $\frac{dE}{dt} = 0$ e $\frac{dT}{dt} = 0$.

8.3. Nullcline $\frac{dT}{dt} = 0$ (Crescimento Tumoral Nulo)

$$rT \ln \left(\frac{K}{T} \right) - nET = 0 \quad (11)$$

Para $T \neq 0$, divide-se por T :

$$r \ln \left(\frac{K}{T} \right) = nE \implies E = \frac{r}{n} \ln \left(\frac{K}{T} \right) \quad (12)$$

Esta curva é **decrecente** em T : para $T = K$, $E = 0$; para $T \rightarrow 0$, $E \rightarrow \infty$.

8.4. Nullcline $\frac{dE}{dt} = 0$ (Variação Imune Nula)

$$s + \frac{pET}{g + T} - mET - dE = 0 \quad (13)$$

A resolução explícita para E é complexa, mas define implicitamente a relação entre E e T para equilíbrio imune.

9. ANÁLISE DE ESTABILIDADE DO PONTO DE COEXISTÊNCIA

A estabilidade é determinada pela matriz Jacobiana em P2:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial(\dot{E})}{\partial E} & \frac{\partial(\dot{E})}{\partial T} \\ \frac{\partial(\dot{T})}{\partial E} & \frac{\partial(\dot{T})}{\partial T} \end{pmatrix}_{(T^*, E^*)} \quad (14)$$

Resultado: P2 é um "Nó Atrator Estável" com autovalores reais negativos: $\lambda_1 \approx -0.983$, $\lambda_2 \approx -0.767$.

Interpretação:

- **Nó:** Convergência sem oscilações (autovalores reais).
- **Atrator Estável:** $\lambda < 0$ implica atração global para condições iniciais razoáveis.

9.1. Implicações Biológicas

A convergência para P2 ($T^* \approx 996 \approx K$, $E^* \approx 1$ baixo) revela:

1. **Evasão Imune:** Supressão/esgotamento imune permite crescimento tumoral até o limite microambiental cerebral.
2. **Pseudoestabilização:** Equilíbrio Gompertz-eliminação imune simula **estabilidade da doença (SD)** nos critérios RANO (MRI), com persistência tumoral.

Esta dinâmica de coexistência em altos volumes tumorais confere "superior realismo biológico" ao modelo para glioblastoma multiforme (GBM), alinhando-se aos dados do conjunto LUMIERE

10. CÓDIGO PYTHON

O código completo está disponível no Google Colab através do link:

colab.research.google.com/drive/1rRcaqEIwWw2NYnxw5c74xZE9M0yjbxBg