



Análise de Modelos Matemáticos de Tumores de Câncer

Analysis of Mathematical Models of Cancer Tumors

Carlos Souza*

*Carlos Souza

Resumo

O câncer é um conjunto de doenças causadas pelo crescimento de células danificadas de forma desordenada, que por sua vez, invadem tecidos e órgãos gerando uma massa chamada de tumor. O tumor atua desviando o tráfego de sangue do corpo para poder se nutrir, como consequência prejudicando as outras funções vitais do corpo humano, podendo levar a morte.

O crescimento celular pode ser facilmente enquadrado ao de **dinâmica de crescimento populacional**. Com o auxílio da matemática é possível criar modelos por meio de Equações Diferenciais, que descrevem esse crescimento, sua reação perante a tratamentos, inserção de drogas e, até mesmo levando a possibilidade de cirurgias.

Nesse trabalho, daremos ênfase ao modelo de **Gompertz**, que pode ser usado tanto para o crescimento quanto para o tratamento do câncer. Mas antes abordaremos outros modelos matemáticos, desde o mais simples como o de **Malthus**, como os outros modelos foram surgindo a partir dele, até chegarmos aos modelos mais recentes, afim de compreender melhor essa dinâmica, e quais aspectos são relevantes na hora de avaliar e tomar resultados.

Palavras-chave: EDOs, Modelos, Dinâmica de crescimento, Câncer

Abstract

The Cancer is a number of diseases caused by the growth of damaged cells which invade tissues and organs generating a mass called tumor. This kind of tumor acts by diverting blood traffic in order to be nourished, as a consequence, it harms the vital functions of the human body and it can even lead to death. Cell growth can easily be within the population **Dynamics Growth**. With the help of mathematics it is possible to create models through Differential Equations that describe this growth, their reaction treatments, like drugs injections, even leading to the possibility of surgery.

In this essay, we will give focus to the **Gompertz** model, that can be used for both growth and cancer treatment. But before that, we will approach other mathematical models, from the simplest ones, such as **Malthus**, as the other models emerged from it, until we reach the most recent models in order to better understand this dynamic and identify which aspects are relevant to evaluate and take results.

Keywords: EDOs, Models, Dynamics Growth, Cancer

1 Introdução

A matemática é uma grande associada no estudo e na investigação do controle de doenças. No século XVIII uma das suas primeiras incentivos, com o médico, físico e matemático Daniel Bernoulli (1700–1782) para a erradicação da varíola na Europa (SANTOS, 2016). Pelo meio de modelos matemáticos que buscam descrever o comportamento, a evolução e a disseminação de determinadas doenças podemos estudar e fazer experimentos computacionais sem afetar diretamente animais e pessoas.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer “José de Alencar Gomes da Silva” - INCA (2020) “[...] o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países [...]”. As formas de diagnóstico e tratamento são inúmeras, como também as pesquisas para melhorar-los e garantir uma sobrevida aos pacientes.

Ainda segundo Instituto Nacional de Câncer – INCA (2018), o tumor é provocado por um desequilíbrio no sistema de divisão celular, ou seja, o crescimento exagerado de células anormais que acabam acarretando um aumento de tamanho em algum tecido do corpo, e assim atingindo algum órgão.

O presente trabalho apresenta alguns resultados de pesquisas elaboradas sobre modelos matemáticos aplicados aos estudos da dinâmica de crescimento de tumores sólidos, uma proposta para o ensino e aprendizagem de Equações Diferenciais Ordinárias.

Dessa forma, a pesquisa favorece as discussões que apontam que o ensino das Equações Diferenciais Ordinárias em cursos do Ensino Superior está passando por importantes transformações nesses últimos anos, no qual, autores como Almeida e Borssoi (2004), Dullius (2009), Habre (2003), Javaroni (2007), Rasmussen (2001) e Stephan e Rasmussen (2002) já vem apresentando estratégias que apontam dinamizar o ensino dessa disciplina além da forma tradicional, ou seja, ir além da resolução analítica dessas equações e assim passando para um olhar mais crítico-exploratório que impulse a interpretação desses resultados por meio de recursos didáticos que possibilitem uma melhor compreensão conceitual, principalmente quando são trabalhado modelos matemáticos no campo da Matemática Aplicada (FROTA; NASSER, 2009).

O processo de Crescimento Populacional, por exemplo, é uma aplicação que frequentemente é abordada em cursos de Equações Diferenciais Ordinárias – EDO, nos Cursos de Graduação em Licenciatura em Matemática. Logo no início do curso é apresentado definições e os diferentes tipos de EDO (1º Ordem, 2º Ordem etc) modelos necessários que descrevem o comportamento variante de uma determinada população são apresentados de modo a mostrar a operacionalização da Matemática no desenvolvimento conceitual das ciências físicas, biológicas, químicas, sociais e econômicas, contudo, na disciplina, o foco ainda se detém as resoluções analíticas dessas equações (BOYCE; DIPRIMA, 2002).

Conforme com Zill e Cullen (2001), a montagem de um modelo pode ser um processo simples, complexo ou até mesmo impossível, levando em conta que não basta apenas construir, como também, resolve-lo. Quanto mais aproximado for a descrição do modelo da vida real mais difícil será sua resolução.

Assim, nota-se que a dinâmica populacional já vem sendo estudada há vários anos por pesquisadores, não só da área de Matemática Pura e Aplicada, mas também por estudiosos de áreas afins na qual a Matemática pode ser aplicada e consequentemente proporciona bons resultados no mundo científico (BASSANEZI, 2002).

Portanto nesse artigo, estudamos a modelagem matemática do câncer juntamente com alguns de seus tratamentos, propondo um modelo matemático de crescimento tumoral com a interação das populações de células cancerosas, imunológicas e normais, a ação da quimioterapia e da dieta cetogênica, atuando como tratamentos principal e adjuvante (não farmacológico), respectivamente.

A partir da ação dos tratamentos estudados, temos como principal objetivo otimizarlos, de modo que seja possível reduzir ou eliminar a quantidade de células tumorais e minimizar os possíveis efeitos colaterais provenientes dos tratamentos.

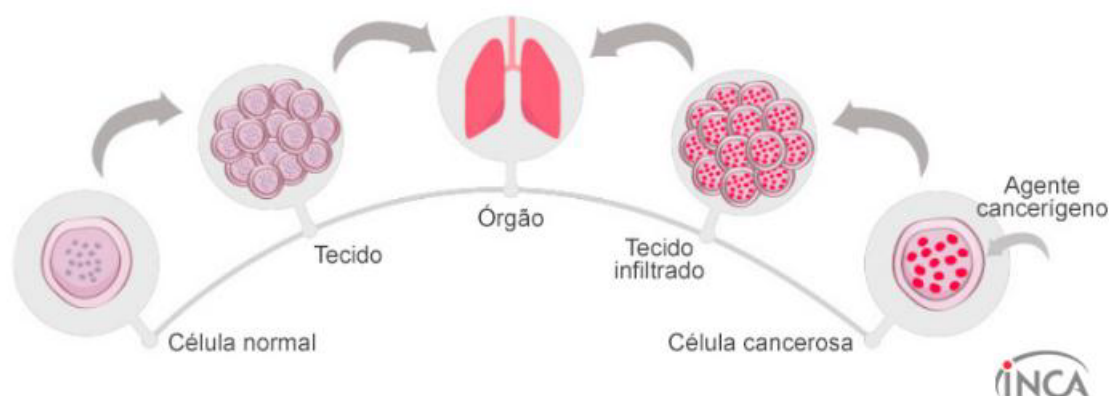
2 Aspectos Biológicos

Há algum anos atrás ser diagnosticado com câncer era apontado em uma sentença de morte, a doença não era muito abordada e existia até temor em falar seu nome. Entretanto, isto tem mudado extraordinariamente, graças aos estudos que vêm sendo desenvolvidos, aperfeiçoando as formas de diagnósticos e as terapias. Todavia, a cada ano a quantidade de pacientes diagnosticados com câncer vem crescendo, transformando em um dos maiores problemas de saúde pública no mundo (OMS, 2020). No Brasil, para cada ano do triênio 2020 – 2022 estima-se 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2020).

O nosso corpo é composto de diversos tipos de células que se reproduzem a todo momento de maneira controlada. No entanto, nesse procedimento o nosso material genético (DNA) pode sofrer transformações, causando o crescimento celular desordenado, levando a formação dos chamados tumores, o que caracteriza a classe de doenças consideradas como câncer. Segundo Rodrigues, Mancera e Pinho (2011) “[...] sua causa é essencialmente genética, hereditária ou não, e pode ser potencializada por agentes externos ao organismo hospedeiro, tais como radiação ionizante, substâncias cancerígenas e agentes virais”.

Na figura a seguir são explanados alguns dos elementos principais envolvidos na dinâmica populacional de crescimento de um tumor.

Figura 1 – Formação de um tumor



Fonte: Página do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020).

Nem todo tumor é câncer. Existem inúmeros tipos de classificações, as mais utilizadas levam em consideração dois aspectos básicos: o comportamento biológico e a histogênese, denominando-os como benignos e malignos representados na Figura 2 e Figura 3.

Os tumores benignos são reconhecidos pelo crescimento anormal das células maduras, costumam expor limites bem definidos, e quando removidos não voltam a crescer, tais como o lipoma e o mioma. Já os malignos são capazes de destruir os tecidos saudáveis, invadir os vizinhos e desenvolverem metástases (propagação do câncer de uma parte para outra).

Nesse sentido, quando o tumor é classificado clinicamente pode ser tratado com cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia com anticorpos monoclonais, drogas antiangiogênicas, dieta cetogênica, viroterapia, entre outros tratamentos. Essas terapias são empregadas com o objetivo de cura, prolongamento da vida útil e melhora da

Figura 2 – Tumor Benigno

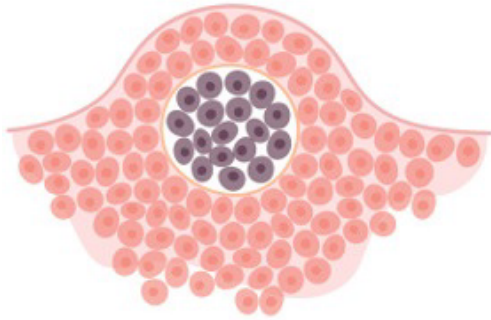
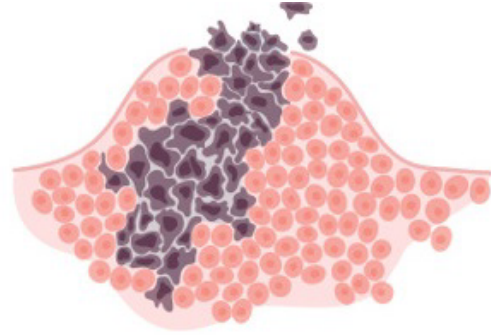


Figura 3 – Tumor Maligno



Fonte: Página Mundo Educação (Mundo Educação, 2020).

qualidade de vida do paciente, como visto em (INCA, 2019). É importante observar que a escolha da terapia depende do tipo de câncer, localização, idade e estado do paciente.

3 Metodologia

Este artigo pontua passos de um estudo teórico, se caracterizando como uma revisão da literatura, no intuito de aprofundar, investigar, analisar e sintetizar pesquisas acerca do Estudo - ensino de Equações Diferenciais na Educação Superior, especificamente na Licenciatura em Matemática, conectando temas como Modelagem Matemática na perspectiva da Educação Matemática e da Matemática Aplicada, as Tecnologias da Informação e Comunicação, e a aplicação desenvolvida sobre dinâmica do crescimento populacional de tumores.

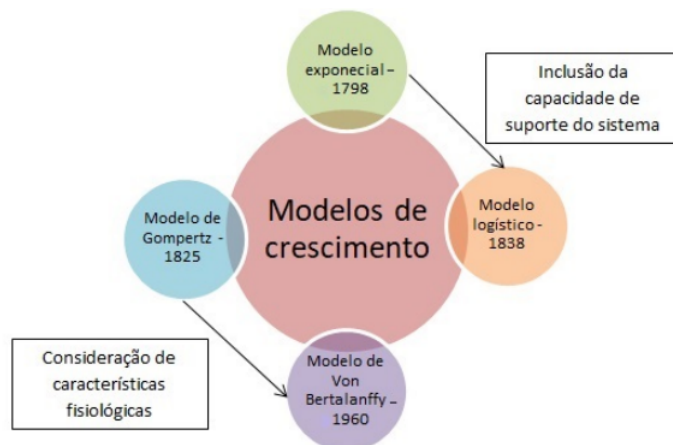
Quanto ao método, será utilizada a pesquisa do tipo bibliográfico. “A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos.” (GIL, 2019, p. 44). Serão acessados a base de dados da Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações em busca de trabalhos já produzidos sobre a temática a fim de que seja elaborado um plano de estudos sobre o assunto.

Objetiva-se, que a partir dessa discussão possa-se trazer e apresentar possíveis possibilidades de ensino para a aprendizagem de EDO, por meio de uma abordagem diferenciada dos modelos matemáticos aqui apresentados como, apenas, algumas aplicações dentre várias outras que também podem ser exploradas.

3.1 Modelos matemáticos para crescimento do câncer

O crescimento de um tumor tem comportamento semelhante à dinâmica de crescimento populacional. Uma vez que é possível estudar populações da célula ,moléculas , micro-organismos assim como sociedades .Com o Auxílio da matemática é possível modelar esse crescimento por meio de Equações diferenciais , e como tratá-los.Nessa secção vamos aborda os modelos mais comuns de dinâmica de população e como eles foram adaptados de forma a conseguimors manipulá-los por meio de EDOS. Os modelos em destaque serão ; **Exponencial , Logísticos ,Gompertz e Bertalanffy , como mostrado na figura :**

Figura 4 – Modelos estudados



Modelo Exponencial: Malthus

Proposto pelo economista inglês T.R Malthus .Foi o primeiro modelo de crescimento populacional. Contudo , bastante limitado , sem considerar fatores como fome ,prézeza , guerras até doenças , Malthus tentou provar que a popula humana cresceria de forma geometrica enquanto a de alimentos e recursos de forma aritímetica, ou seja , a quantidade de recursos não seria o suficiente para sustentar toda a humanidade. O que não aconteceu , pois Malthus também não considerou o fato do avanço tecnológico e salto de produção. Este modelo avalia a variação da população em função do tempo

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = k.P(t) \\ P(0) = P_0 \end{cases} \quad (1)$$

com solução $P(t) = P_0 e^{kt}$

Análise Dimensional

- $P(t)$ é a população no instante t ;
- $P(0)$ é a população no inicial
- K é uma constante de proporcionalidade adimensional

Interessante observar que , para $k>0$, o crescimento será "positivo", ou seja , indica um aumento da população. Contudo, uma vez que o tempo é muito grande $t \rightarrow \infty$ temos que $P(t) \rightarrow \infty$, ou seja , terias um crescimento infinito da população, não possui fator limitante. Por outro lado , se $k<0$ teriamos um decaimiento de certa população. Este modelo , mesmo apresentando falhas possibilitou a criação de modelos mais sofisticados e e também pode ser aplicados à populações de bactérias e pragas,

Modelo de Gompertz

Sao modelos que descrevem crescimento lentos no início do estudo e lentos no final. Com o objetivo de descrever o crescimento de tumores sólidos . A primeira aplicação em crescimento tumoral a partir do modelo de Gompertz, desenvolvida por Benjamin Gompertz, no ano de 1938, desenvolveu uma equação muito famosa, pois mesmo como matemático, se interessou em realizar um estudo que até então naquela época era pesquisado apenas em áreas biológicas. Um

Consideramos o modelo de Gompertz de referências (BOYCE; DIPRIMA, 2002), porém levando em conta algumas modificações em relação à notação de parâmetros, que também é colocada segundo nossa referência de aplicação, Domingues (2011), dada pelo problema de valor inicial:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right) \\ N(0) = n_0 \end{cases} \quad (2)$$

Análise Dimensional

- $N(t)$ é a população de células tumorais no instante t ;
- t é o instante considerado para cada quantidade de população de células;
- r é a constante de crescimento intrínseca das células,(a velocidade com que as células se multiplicam) com $r > 0$.
- K é o tamanho máximo que o tumor pode atingir com os nutrientes disponíveis((Sachs et al., 2001)) ou seja, nossa capacidade de suporte.com

Vamos determinar uma solução para o modelo usando alguns métodos para a resolução analítica de uma EDO. Dada à equação (1), fazendo uma mudança de variável e seguindo usando a definição de logaritmo, tem-se:

$$u = \ln\left(\frac{N}{K}\right) \Rightarrow N = K \cdot e^u,$$

Derivando em relação a t , obtemos

$$\frac{dN}{dt} = K \cdot e^u \cdot \frac{du}{dt}, \quad (3)$$

igualando a equação (3) com (2):

$$\begin{aligned} K \cdot e^u \cdot \frac{du}{dt} &= -r \cdot u \cdot K \cdot e^u \\ \frac{du}{dt} &= -r \cdot u. \end{aligned}$$

Separando as variáveis e integrando em ambos os lados, tem-se:

$$\begin{aligned}\int \frac{du}{u} &= -\int r \cdot dt \\ \ln(u) &= -rt + C \\ u &= e^{-rt+C} \\ \ln\left(\frac{N}{K}\right) &= e^{-rt+C} \\ N &= K \cdot e^{e^{-rt+C}}\end{aligned}$$

E sendo $N(0) = N_0$, uma condição inicial, logo

$$N(t) = k\left(\frac{N_0}{k}\right)e^{-rt}$$

que é solução para a EDO.

Com o desenvolvimento da angiogênese*, o valor da população $N(t)$ tende a desse modo:

Angiogênese* é o processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existent, que ocorre em condições fisiológicas e patológicas.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K$$

Desse modo , podemos concluir que equação possui apenas um ponto crítico , que será seu máximo global.

$$N = K/e$$

Como consequência , seu valor máximo é obtido quando:

$$V_{max} = r.K/e$$

3.1.1 Verhulst : Modelo Logístico

Surge o biólogo e matemático Pierre François Verhulst, um matemático belga que iniciou a equação de crescimento logístico onde a população deverá crescer até um limite máximo sustentável, ou seja, ela tende a se estabilizar num determinado valor. O modelo de Verhulst é, fundamentalmente, o modelo de Malthus modificado, considerando a variação de crescimento dependendo da própria população em cada instante e satisfazendo algumas propriedades (BASSANEZI, 2002).

Em nossa referência conceitual, Bassanezi (2002), encontra-se o modelo de crescimento logístico, também denominado por Equação de Verhulst, dada por:

$$\frac{dP}{dt} = P(a - bP), \quad \text{com } k > 0,$$

onde a e b são constantes positivas, as quais complementam a equação do crescimento populacional exponencial proposto por Malthus que produz taxas infinitas de populações com o crescimento do tempo que pode vir a descrever bem inicialmente, mas, para tempos suficientemente grandes foge da realidade das populações reais.

Abordaremos, Domingues (2011), usaremos o modelo de crescimento logístico, apresentado por Verhulst em 1838, contudo adaptado nos moldes de nossa aplicação, crescimento de tumores, que é dado pelos seguintes termos:

$$\frac{dN}{dt} = r \left(1 - \frac{N}{K} \right) N,$$

Análise Dimensional :

- $N(t)$ é a população no instante t
- r é a taxa intrínseca de crescimento que é representa o crescimento sem nenhum fator limitante;
- K é a população limite , ou seja quando $k = P$ sua taxa de crescimento é nula

Cuja a solução da EDO é :

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

Tomado uma observação assintótica temos que : $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = k$

Ou seja, para intervalos de tempo muito grandes , a população atinge um valor máximo , se mantendo constante.
outra observação , se K for muito maior do que N , então o modelo esse modelo converge para o Modelo de Malthus.

Observe que se usássemos o modelo de crescimento de tumor pelo estudo de Malthus seria:

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N.$$

O qual tem como solução, por separação de variáveis, e sendo sua condição inicial $N(0) = N_0$, a função:

$$N(t) = n_0 \cdot e^{rt}.$$

3.1.2 Modelo Von Bertalanffy

Karl Ludwig von Bertalanffy foi um biólogo e matemático Austríaco ,conhecido por ser um dos autores da *Teoria Geral do Sistema*.Em 1957 propos um modelo como base as leis quantitativas do metabolismo e crescimento do corpo de seres vivos. Se focando na base da lei da alometria , a taxa que esses processos podem ser expressos em função da massa do corpo,prope que a taxa de crescimento de um corpo deve se a diferença entre o processo de construção e destruição desse corpo , que por sua vez tende a um valor máximo constante. Podendo ser expresso por :

$$\frac{dP}{dt} = aP^\alpha - bP^\beta$$

Análise Dimensional

- $P(t)$ é a população no instante t
- a é a constante de anabolismo ;
- b é a constante de catabolismo , a e b são responsáveis pelo ganho e perda de massa da corpo;
- α e β representam "poder de peso"

Para seu desenvolvimento Bertalanffy considerou os fatores $\alpha = 2/3$ e $\beta = 1$. Com isso chegamos no seguinte problema de valor inicial :

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = aP^{2/3} - bP \\ P(0) = p_0 \end{cases}$$

com solução:

$$P(t) = \{1 + [((\frac{P_0}{K} - 1)e^{\frac{bt}{3}})]\}^3$$

3.1.3 Modelo Generalizado

Outro modelo interessante a ser estudado é o modelo Generalizado pois, pois, nesse modelo é possível derivar os modelos de Gompertz e Logístico já visto antes a partir de um modelo mais genérico.

Proposto em 1959, tomou como base um modelo de crescimento empírico de plantas de Richard Goodwin. Elaborado partindo da função de logaritmo generalizada, esse modelo pode ser escrito da seguinte forma:

$$\frac{dP}{dt} = rP \frac{(1 - \frac{P}{K})^q}{q}$$

Análise Dimensional

- $P(t)$ é a população
- K é a capacidade máxima ;
- q é um parâmetro que relaciona a taxa metabólica e massa dos indivíduos com estruturas fractais das ramificações sanguíneas dos seres vivos (Geoffrey West H. Brown)

Note que: quando $q = 1$ esse modelo tornasse o modelo Logístico e quando $q \rightarrow 0$ temos um modelo de Gompertz.

3.1.4 Modelo Bassanezi

É um modelo melhorado do **Bertalanffy**, apresenta uma forma generalizada para o crescimento de uma população ou forma de vida qualquer:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = \alpha P^\gamma - \beta P \\ P(0) = p_0 \end{cases}$$

Análise Dimensional

- P é a peso do animal
- α e β são constante de anabolismo e catabolismo
- γ é um parâmetro que depende da taxa de poder do corpo do animal, que percente ao intervalo $(0,1)$.

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = aP^{2/3} - bP \\ P(0) = p_0 \end{cases} \quad (4)$$

com solução:

$$P(t) = \{1 + [(\frac{P_0}{K} - 1)e^{\frac{bt}{3}}]\}^3$$

Dos modelos citados vamos optar desenvolver o Modelo de Gompertz , represtando da seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = k.P(t) \\ N(0) = n_0 \end{cases} \quad (5)$$

com solução $P(t) = P_0 e^{kt}$

3.2 Modelos matemáticos no Tratamento: Via Quimioterapia

Uma breve apresentação:

A quimioterapia é um dos tratamentos anticâncer mais trabalhados. Ela relaciona um ou mais agentes quimioterápicos (fármacos) em uma administração padronizada para combater o câncer. Esses fármacos são carregados pela corrente sanguínea a todas as partes do corpo, eliminando as células cancerosas e impedindo-as, de se espalharem. Conforme o (INCA, 2020) ela pode ser administrada:

- Via oral: São comprimidos, cápsulas e líquidos, que podem ser tomados em casa.
- Intravenosa: A medicação é aplicada na veia ou por meio de cateter (tubo colocado na veia), na forma de injeções ou dentro do soro.
- Intramuscular: A medicação é aplicada por meio de injeções no músculo.
- Subcutânea: A medicação é aplicada por meio de injeção no tecido gorduroso acima do músculo.
- Intratecal (pela espinha dorsal): É pouco comum, sendo aplicada no líquido (líquido da espinha), administrada pelo médico, em uma sala própria ou no centro cirúrgico.
- Tópica (sobre a pele): O medicamento, que pode ser líquido ou pomada, é aplicado na pele.

Nesse contexto e com base no que vimos nos outros modelos que; um modelo de crescimento populacional pode considerar diversos fatores que influenciam a população a chegar no seu máximo. Para população celular devemos considerar fatores como anabolismo e o catabolismo.

Contudo, para o tratamento do câncer, devemos levar em consideração a inserção de drogas, para e combater tais células, além também outras intervenções como o cirurgias, se elas serão necessárias ou não, com a finalidade de reduzir tal população de células. Nesse caso apresentaremos alguns modelos aplicados, explicando seu funcionamento, contudo, vamos focar no modelo de Gompertz:

3.2.1 Modelo para drogas ciclo-inesperado

Com base no modelo de Gompertz, vamos inserir um fator tratamento com a finalidade de reduzir o crescimento das células cancerígenas

$$\frac{dN}{dt} = -rN[\ln(\frac{N}{k})] - \gamma c(t)N \quad (6)$$

Análise Dimensional

- $N(t)$ - número de células cancerígenas
- γ grau de efeito do medicamento
- $c(t)$ - concentração do medicamento no instante t

que por sua vez é determinada por:

$$c(t)N = c_0 S t e^{-rt}$$

onde S é definida como função de degrau do seguinte tipo

- $S=1$ - considerando o tratamento
- $S=0$ - não considerando o tratamento

3.2.2 Modelo de Kohandel: *log-kill*

Também com base no modelo de Gompertz ,esse modelo é caracterizado pela eliminação de células tumorais via proporção constante a cada infusão de um agente quimioterápico. Desse modo cada agente anticâncer mata uma proporção e não uma quantidade fixa de células, a magnitude das células tumorais mortas é dada por uma função logarítmica.

Por exemplo: uma dose de 3log-kill é capaz de reduzir uma população de 10^{12} para 10^9 das células com tumor. Isso corresponde a 99,9% . A infusão do agente quimioterápico se dá por meio de cirurgias, o processo de cirurgia consiste em eliminar uma quantidade fixa de células , representados por $-w_s$ que por sua vez corresponde a uma porcentagem das células eliminadas. Como a taxa de crescimento também depende da concretização de drogas $c(t)$ e da cirurgia, seguindo o modelo de Gompertz teremos:

$$\frac{dN}{dt} = -rN[\ln(\frac{N}{k})] - c(t)N - w_s I_{t=ts} N \quad (7)$$

Análise Dimensional

seguindo os mesmos fatores do modelo anterior com inclusão do fator $I_{t=ts}$:

$$I_{t=ts} = \begin{cases} 1, & t = ts \\ 0, & t \neq ts \end{cases}$$

onde t_s é o instante em que a cirurgia acontece. Com isso , esse modelo tornasse um pouco mais delicado e completo que os outros , pois devemos avaliar os instantes que ocorreram as cirurgias e o tratamento.

Uma observação interessante é que; Caso a cirurgia e a quimioterapia não aconteçam, a solução para o problema de valor inicial será a mesma solução da equação de Gompertz.:

$$N(t) = k(\frac{N_0}{k})e^{-rt}$$

Como primeiro caso vamos avaliar ,durante o intervalo que a cirurgia não ocorreu ,mas a terapia foi realizada temos o seguinte:

$$N(t) = ke^{e^{-rt}(c_1(t) + \ln \frac{N_0}{k})}$$

onde c_1 é dado por:

$$c_1(t) = - \int_{t_0}^t c(t)e^{-rt} dt$$

Segundo caso a ser avaliado é quando a cirurgia ocorre depois da quimioterapia no tempo $t = t_f$.Com isso chegamos em :

$$N(t) = ke^{e^{-rt_f}[(c_1(t) + \ln \frac{N_0}{k})] - w_s}$$

Terceiro caso :Quando a cirurgia ocorre antes da quimioterapia o número de células após cirurgia no instante t_0 será dado por:

$$N(t) = ke^{w_s(\frac{N_0}{k})e^{-rt_0}}$$

Quando a cirurgia ocorre mas o tratamento ainda está ocorrendo, ou seja no intervalo($t_0 < t < t_f$)

$$N(t) = ke^{e^{-rt_f}[(c_1(t)+\ln\frac{N_0}{k})]-w_s^{rt_0}}$$

4 Considerações

Modelos matemáticos são ferramentas muito úteis para representar fenômenos biológicos e também descrever seus mecanismos que ocorrem durante seu desenvolvimento. Nessa parte do trabalho, estudamos problemas de crescimento e combate ao câncer. Analisamos modelos matemáticos já existentes a fim de interpretar melhor seu funcionamento.

O Modelo exponencial de Malthus não pode ser aplicado ao crescimento de câncer, uma vez que não possui fator limitante, contudo, foi muito importante para o desenvolvimento dos outros a frente.

Nos modelos Logísticos e de Gompertz chegamos a uma realidade mais próxima das células, mas ainda assim eles não são completos, uma vez que eles não incluem medidas de tratamento. Porém, a partir deles foi possível a criação dos modelos de droga ciclo-inesperada e Kohandel, para combater o crescimento do tumor, que além de incluir o fator de inserção de drogas, também inclui o fator de cirurgia, que remove as células danificadas, em função do tempo de tratamento.

Ao incorporar Equações Ordinárias nesses eventos, facilita sua modelagem e a compreensão, até mesmo de "manipular" ou prever resultados com maior segurança e precisão. Por fim, essa primeira parte do trabalho proporcional ao estudo e conhecimento de diversos modelos matemáticos para descrever a dinâmica de população. Contudo a parte de **Resultados e desenvolvimento** vamos deixar para a segunda parte, onde faremos as simulações e experimentos visualizando o Modelo de Gompertz, pois aparenta ser um modelo melhor adaptável às situações.

Referências

ALVES, Jéssica Correia Santos. Análise de Controle Ótimo de um Modelo de Crescimento Tumoral com Quimioterapia e Dieta Cetogênica. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Matemática, 2020.

BASSANEZI, R. C. Equações Diferenciais Ordinárias - Um curso introdutório. São Paulo: UFABC, 2002.

BASSANEZI, R.C. Ensino-aprendizagem com Modelagem Matemática: uma nova estratégia. São Paulo: Editora Contexto, 2002.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno. Tradução de Horacio Macedo. 6. ed. rev. Rio de Janeiro: LTC, 1999.

DOMINGUES, J. S. Modelo matemático e computacional do surgimento da angiogênese em tumores e sua conexão com as células-tronco. In. Dissertação de Mestrado - Belo Horizonte - MG. CEFET, 2010.

DOMINGUES, J. S. Análise do modelo de gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento. Biomatemática IMECC - Unicamp, Campinas, n. 21, p. 103–112, 2011.

MELO, Igor Raphael Silva de, SILVA, Noemita Rodrigues da, HUANCA, Roger Ruben Huaman. A dinâmica de crescimento de um tumor: uma proposta para o Ensino de Equações Diferenciais Ordinárias na Licenciatura em Matemática. Tecnologia, investigação, sustentabilidade e os desafios do século XXI... Campina Grande: Realize Editora, 2020. p. 13-32. Disponível em: <<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/64911>>. Acesso em: 10/09/2022.