

# Análise de Modelos Matemáticos de Tumores de Câncer

Carlos Sousa <sup>1</sup>, Janaina Neres <sup>2</sup>

1. Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, Brasil  
2. Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, Brasil

## Resumo

O câncer é um conjunto de doenças causados pelo crescimento de células danificadas de formar desordenado, que por sua vez invadem tecidos e órgãos gerando uma massa chamada de tumor. Por sua vez, ela atua desviando o tráfego de sangue para poder se nutrir, como consequência prejudica as funções vitais do corpo humano, podendo levá-lo a morte.

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

Nesse trabalho, estudaremos o modelo de **Gompertz**, tanto para o crescimento quando para o tratamento do câncer. Mas antes abordaremos outros modelos matemáticos, desde o mais simples como o de **Malthus**, e 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 Chaves:** EDOs, Modelos, Dinâmica de crescimento, Câncer

cancer growth and treatment. But first, we will approach other mathematical models, from the simplest one like **Malthus**, and how the other models emerged from it, until we get to the most recent models, in order to better understand this dynamic, and which aspects are relevant when evaluating and taking results

**Keywords:** : EDOs, Models, Dynamics Growth, Cancer

## Introdução

A matemática é uma grande associada no estudo e na investigação do controle de doenças. No século XVIII uma das suas primeiras contribuições, foi com o médico, físico e matemático Daniel Bernoulli (1700–1782) para a erradicação da varíola na Europa (SANTOS, 2016). Por 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 melhorá-los e garantir uma sobrevivência 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 aplica-

## Abstract

Cancer is a set of diseases caused by the disordered growth of damaged cells, which in turn invade tissues and organs, generating a mass called a tumor. In turn, it acts by diverting blood traffic in order to nourish itself, as a consequence, it harms the vital functions of the human body, and can lead to death.

Cell growth can easily be framed with population growth dynamics. With the help of mathematics it is possible to create mathematical models through differential equations, that describe this growth, their reaction to drug and other treatments, even leading to the possibility of surgery.

In this work, we will study the **Gompertz** model, both for

dos 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 (1ª Ordem, 2ª 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 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 otimiza-los, de modo que seja possível reduzir ou eliminar a quantidade de células tumorais e minimizar os possíveis efeitos colaterais

provenientes dos tratamentos.

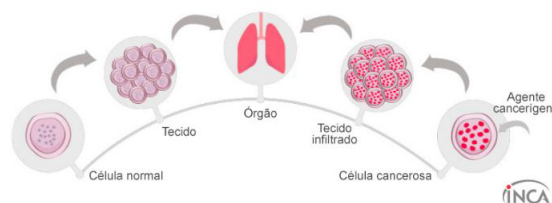
### Aspectos Biológicos

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.

Figure 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.

Figure 2: Tumor Benigno

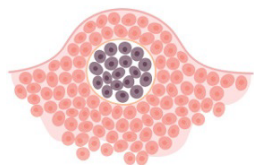
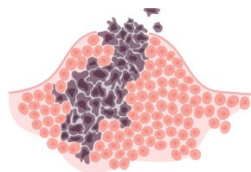


Figure 3: Tumor Maligno



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

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 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.

### 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.

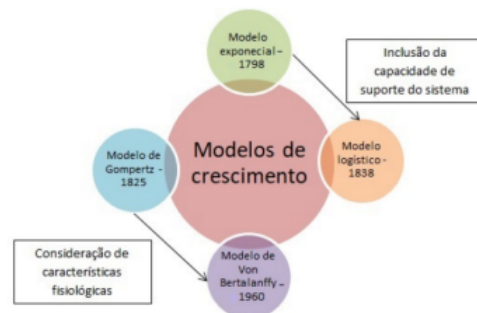
Quanto ao método, será utilizada a pesquisa do tipo bibliográfico. "A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos." (GIL, 2019, p. 44). Serão acessados a base de dados da Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações 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 EDOs, por meio de uma abordagem diferenciada dos modelos matemáticos aqui apresentados como, apenas, algumas aplicações dentre várias outras que também podem ser exploradas.

### Modelos Matemáticos para Crescimento do Câncer

O comportamento dos tumores cancerígenos é 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. Para isso vamos abordar os modelos mais comuns: Exponencial, Logísticos, Gompertz e Bertalanffy, como mostrado na figura:

Figura 4 – Modelos estudados



### Crescimento populacional: Modelo de Malthus

Proposto pelo economista inglês T.R Malthus. Foi o primeiro modelo de crescimento populacional. Contudo, bastante limitado, sem considerar fatores como fome, pobreza, guerras até doenças, Malthus tentou provar que a população humana crescerá de forma geométrica enquanto a de alimentos e recursos de forma aritmética, 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

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

com solução  $P(t) = P_0 e^{kt}$ .

Análise dimensional

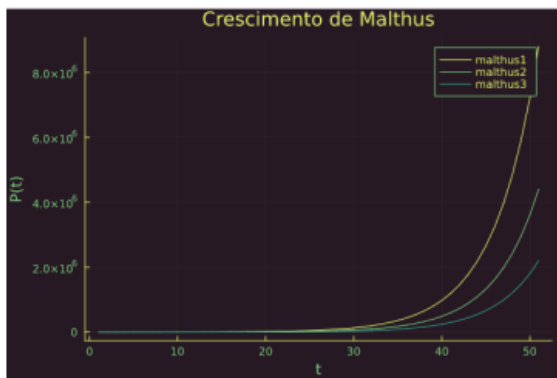
- $P(t)$  é a população no instante  $t$ ;
- $P(0)$  é a população no inicial
- $K$  é uma constante de proporcionalidade adimensional

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  $k < 0$  teríamos um decaimento de certa população.

Este modelo, mesmo apresentando falhas possibilitou a criação de modelos mais sofisticados e também pode ser aplicados à populações de bactérias e pragas.

Figura 5 – Modelo de Malthus



## Modelos para relacionados aos tumores de câncer

### Gompertz

O modelo de Gompertz é um tipo de modelo matemático de séries temporais nomeado após estudos de Benjamin Gompertz (1779-1865). A forma da curva de Gompertz é de uma sigmoide, uma curva semelhante a um S, que começa crescendo mais lentamente, tem um expressivo aumento de crescimento no meio do processo e volta ter um crescimento pequeno quando a população chega próxima a um limite superior.

A distribuição de Gompertz é assimétrica à direita e à esquerda, sendo uma generalização de outra distribuição de probabilidade, a distribuição exponencial. Esta distribuição é muito usado em muitos problemas aplicados, particularmente na análise de dados de vida. Citamos aplicações em análise de sobrevivência, em ciências como a gerontologia, computação, biologia e ciência do marketing [1]. Particularmente este modelo foi capaz de fornecer uma distribuição dos dados de pacientes de câncer em remissão. A forma da curva de Gompertz é dada pela expressão

$$y(t) = a \cdot e^{be^{ct}} \quad (2)$$

A equação diferencial de Gompertz que tem a seguinte forma:

$$X'(t) = \alpha \cdot \log\left(\frac{K}{X(t)}\right) X(t) \quad (3)$$

Que é um caso particular da curva logística generalizada

$$X'(t) = \alpha \cdot v \left(1 - \frac{X(t)^{1/v}}{K}\right) X(t) \quad (4)$$

Por outro lado a função de Bertalanffy, chamada assim em homenagem a Ludwig von Bertalanffy, é outra generalização da função logística, porém sem a forma de S. Muito comum em aplicações de ecologia, este modelo prevê uma estabilização da população ao alcançar um 'platô'. Nesse limite a taxa de crescimento tende a zero. A equação do modelo é dada por:

$$L(\alpha) = L_{\infty}(1 - e^{-k(a-t_0)}) \quad (5)$$

observe que, se  $a$  tende a infinito, então  $L(a)$  tende a  $L_{\infty}$ . Esta equação é solução da seguinte equação diferencial linear:

$$\frac{dL}{d\alpha} = k(L_{\infty} - L) \quad (6)$$

A partir dos dados de crescimento da população de alguma espécie ou mesmo no desenrolar de uma epidemia, podemos aproximar essa série temporal de alguns dos casos acima eventualmente [2]. Artigos como o [3] é sobre estudos longitudinais do volume do tumor, que usam curvas de crescimento tumoral baseadas em equações diferenciais. Assim seria possível construir uma ferramentas para prognóstico e terapia de tumores. Particularmente a equação de Bertalanffy-Pütter diferencial está sendo recomendada como um modelo macroscópico simples que pode preservar a complexidade em relação a modelos mais complexos.

$$\frac{dv}{dt}(t) = pv(t^a - qv(t)^b) \quad (7)$$

Esta equação descreve o volume do tumor  $v(t)$  em 3mm ao longo do tempo  $t$  em dias, usando os parâmetros que são exibidos nas equações  $a$ ,  $b$ ,  $p$  e  $q$ . Exige-se ainda que  $a < b$  na equação.

### Modelos matemáticos no Tratamento: Via Quimioterapia

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 liquor (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:

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

$$\frac{dN}{dt} = -rN\left[\ln\left(\frac{N}{k}\right) - \gamma c(t)N\right] \quad (8)$$

Análise Dimensional

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

que por sua vez é determinada por:

$$c(t)N = c_0 S t e^{-rt} \quad (9)$$

onde S é definida como função de degrau do seguinte tipo

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

#### 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 um proporção e não uma quantidade fixa de células, a magnitude das células tumorais mortas é dada por um função logarítmica. Por exemplo: uma dose de 3log-kill é capaz de reduzir uma população de 1012 para 109 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 um quantidade fixa de células, representados por  $-ws$  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:

$$\frac{dN}{dt} = -rN\left[\ln\left(\frac{N}{k}\right) - c(t)N\right] - w_s I_{t=t_s} N \quad (10)$$

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

$$I_{t=t_s} = \begin{cases} 1, & t = t_s \\ 0, & t \neq t_s \end{cases} \quad (11)$$

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:

$$N(t) = k \frac{N_0}{k} e^{-rt} \quad (12)$$

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

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

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:

$$N(t) = k e^{e^{-rt_f}[(c_1(t)) + \ln \frac{N_0}{k}]} - w_s \quad (13)$$

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

$$N(t) = k e^{w_s \left(\frac{N_0}{k}\right) e^{-rt_0}} \quad (14)$$



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

$$N(t) = ke^{e^{-rt_f}[(c_1(t)) + \ln \frac{N_0}{k}]} - w_s^{rt_0} \quad (15)$$

## Resultados

### Gompertz

O modelo para epidemias como câncer é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rP \ln\left(\frac{K}{P}\right) - \gamma c(t)P \\ P(0) = p_0 \\ a > 0 \\ R > 0 \end{cases}$$

Introduzimos um parâmetro  $c(t)$  que controla o nível de medicamento aplicado no tumor  $P' = -r \ln(P) - c(t)P$ .

### Equilíbrio do Sistema

Para alcançar equilíbrio devemos ter :

$$\frac{dN}{dt} = 0$$

Ou seja,

$$\frac{dN}{dt} = -rN \left[ \ln\left(\frac{N}{k}\right) \right] - aN = 0 \quad (16)$$

Neste caso, o problema pressupõe um tamanho de infectados  $N$  onde a doença tende a anular a tendência de crescimento.

O equilíbrio da equação se dá quando a taxa de variação é  $dN/dt = 0$ , ou seja,  $N = C_0$  é uma solução constante:

$$N \left[ -r \ln\left(\frac{N}{k}\right) - a \right] = 0 \quad (17)$$

Assim temos solução para  $N = 0$  ou

$$-r \ln\left(\frac{N}{k}\right) - a = 0 \rightarrow N = ke^{-\frac{a}{r}} \quad (18)$$

O equilíbrio livre de doença é  $N = 0$  e o equilíbrio com a doença presente é  $N = ke^{-\frac{a}{r}}$ . Ou seja, os equilíbrios são dados quando:

(a) Equilíbrio livre de doenças ou seja  $N_0 = 0$  (b) Equilíbrio com doença com  $N_1 = ke^{-\frac{a}{r}}$

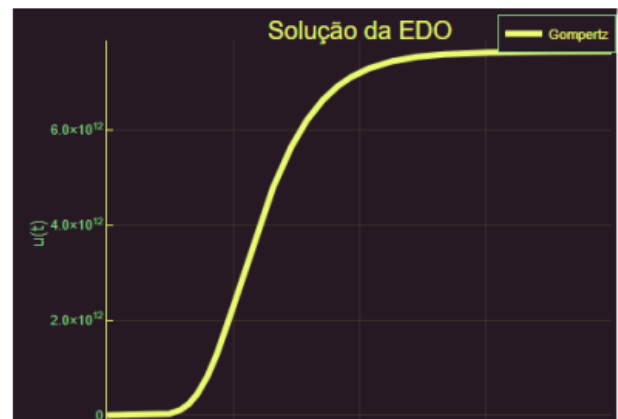
### Limiar de Permanência da doença

O número reprodutivo básico ( $R_0$ ) é o que determinar se a doença ter um crescimento positivo ou negativo. Este limiar é dado por:  $R_0 = ke - a/r$  assim para a população inicial maior que  $R_0$  implica  $N(t)$  decrescente e se a população inicial foi menor que  $R_0$  a população será crescente :

```
#EDO simples
#Sem medicao com populacao abaixo
do limite
using Differential Equations
r = 2
k = 1000
g = 0.3
c0 = 2*log(0.8)
#Equação do modelo
f(n, p, t) = -r*n*log(n/k) - g*c0*n
#Condições iniciais
u0 = 800
range = (0.0, 20.0)
prob = ODEProblem(f, u0, range)
sol = solve(prob, Tsit5(),
    reltol=1e-8, abs
    tol=1e-8)
#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly()
plot(sol, line_width=5,
    title="Sol. da EDO",
    xaxis="Tempo ( t )", yaxis="u ( t )",
    label="Gompertz ")
```

aqui temos uma simulação do modelo:

Figura 6 – Gompertz simulação



### Análise de Bifurcação

Vimos que o equilíbrio será dado por  $N_0$  e  $N_1$ . O número reprodutivo básico  $R_0$  é o que determina se a doença vai evoluir. Este limiar é  $R_0 = N_1$ , assim, se a população inicial for maior que  $R_0$  implica  $N(t)$  decrescente e se a população inicial for menor  $R_0$  então ela será crescente. As bifurcações serão determinadas comparando só os valores de  $R_0$  em função dos equilíbrios  $N_0$  e  $N_1$  (já calculados)

### Análise de Sensibilidade

Basicamente a sensibilidade verifica "como os parâmetros mudam a forma da curva", nesse caso fizemos simulação

Figura 7 – Gompertz bifurcação

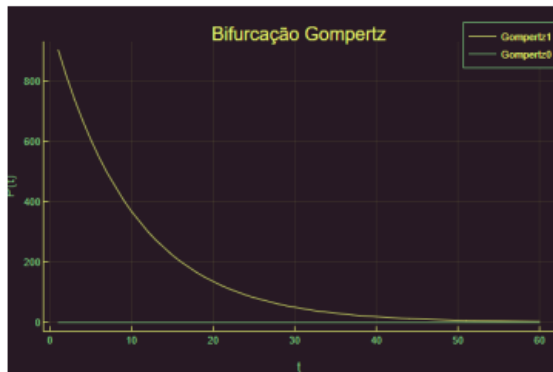
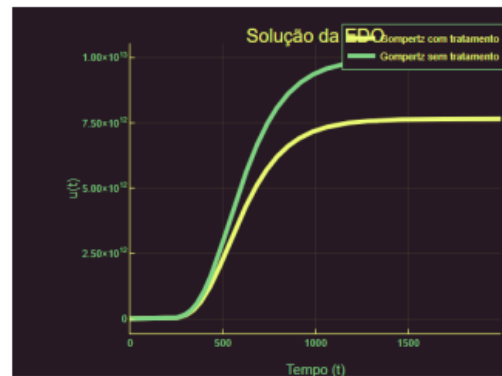
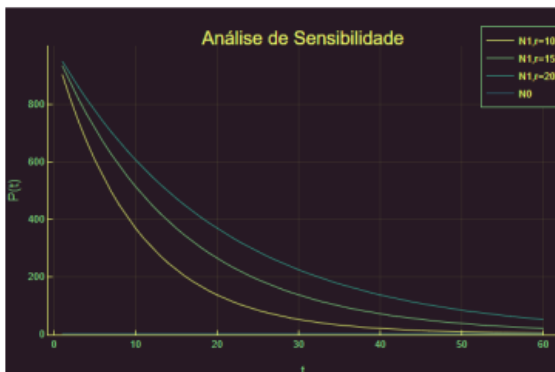


Figura 9 – câncer tratado x câncer não tratado



com 4 valores diferentes para a constante  $r$ :

Figura 8 – Gompertz Sensibilidade em  $r$



#### Efeito da medicação sobre o tumor

Considere que efeito da medicação sobre o tumor seja dada por:  $c(t) = c_0 t e^{-0.1t}$ . Assim, a longo prazo o valor da medicação tende a zero quando  $t$  tende ao infinito. Caso implementemos um processo de medicação que segue o  $c(t)$  sugerido acima, as curvas sofrerão alterações. Primeiro podemos observar que um tumor que cresce segundo o modelo tende a se estabilizar em um certo tamanho por ter dificuldade de obter recursos. No caso medicado, temos uma morte induzida de células provocadas pela quimioterapia ou outros tratamentos

efeito do remédio:

Figura 10 – Efeito da mediação



#### Número reprodutivo básico $R_0$

Parte 1: adimensionamento do modelo O modelo pode ser transformado em adimensional, considerando que este é tomado em relação a  $N_1 = K e^{-\frac{a}{r}}$

$$n' = \frac{1}{N-1} N' = \frac{1}{N_1} N [-r \ln(\frac{N}{K}) - a] = n [-r \ln(\frac{N_1}{K} n) - a]$$

O modelo completamente adimensional é dado por

$$\frac{dn}{dt} = rn \cdot \ln(\frac{N_1}{K} n) - rn \cdot \ln(n) = rn \cdot \ln(\frac{N_1}{K}) - \ln(n)$$

Em resumo:

$$\frac{dn}{dt} = rn \cdot \ln(n)$$

Parte 2: cálculo do  $R_0$  Considerando que o valor de  $n$  tenha sido normalizado como antes e que valha que  $s + i + r = 1$  (modelo SIR / Suscetível, Infectados e Recuperados) nos leva a:

$$\begin{cases} s' = k - ks - ks \ln(s + i + r) - csi \\ i' = csi - (\gamma + k)i - ki \ln(s + i + r) \\ r' = \gamma i - kr \ln(s + i + r) - kr \end{cases}$$

Note que  $n = s + i + r = k(s + i + r) \ln(s + i + r) = kn \ln(n)$  e temos que  $n$  tende a 1 quando o tempo vai a infinito.

Assim a segunda equação nos mostra que:

$$ci[s - \frac{\gamma + K}{c} - \frac{k}{c} \ln(s + i + r)] = 0$$

Com isso, fazendo  $R_0 = \frac{c}{\gamma + k}$

temos:

$$s = \frac{1}{R_0}, i = \frac{k}{c}(R_0 - 1)$$

Ou seja, definimos  $R_0 := \frac{c}{\gamma + k}$  pois teremos os seguintes resultados:

(a) Se  $R_0 < 1$ , temos a convergência para o equilíbrio sem doença denotado por:  $E_0(1, 0, 0)$  e (b) Se  $R_0 > 1$ , temos a convergência para o equilíbrio com doença denotado por:  $E_0(\frac{1}{R_0}, \frac{k}{c}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{k}{c}(R_0 - 1))$ .

### Equilíbrio do sistema

Nesta seção, vamos avaliar o equilíbrio no caso de coeficientes constantes para o modelo de Bertalanffy. A equação diferencial é dada por (13) supondo que  $\alpha < \beta$ , esta equação tem um equilíbrio em:

$$N^\alpha(a - bN^{(\beta-\alpha)}) = 0 \quad (19)$$

O equilíbrio ocorre quando  $N_0 = 0$  ou  $N_1 = \frac{a}{b} \frac{1}{\beta-\alpha}$ . Assim, o valor de  $N_1$  é um limiar e, se  $N > N_1$  a função  $N(t)$  é decrescente, caso contrário  $N < N_1$  a função é crescente. Em resumo teremos os seguintes equilíbrios:

(a) Equilíbrio livre de doenças, ou seja  $N_0 = 0$

(b) Equilíbrio com doença com  $N_1 = \frac{a}{b} \frac{1}{\beta-\alpha}$

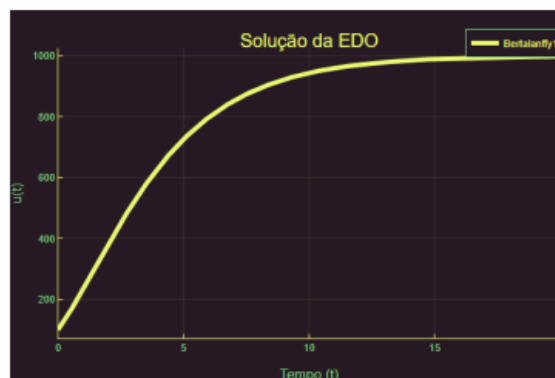
### Limiar de Permanência de doenças

A rotina a seguir sugerida pelo artigo, tomamos  $a = 10$ ,  $b = 1$  e  $\alpha = 2/3$  e  $\beta = 1/3$  para construir o gráfico, com  $N_0 = 100$  temos o seguinte processo de evolução

```
#EDO simples
#Sem medicacao com populacao abaixo do limite
using Differential Equations
a = 10
b = 1
alpha = 2/3
beta = 1
#Equacao do modelo
f(n,p,t) = a*n^(alpha) - b*n^(beta)
#Condições iniciais
```

```
u0 = 100
range = ( 0.0 , 20.0 )
prob = ODEProblem( f , u0 , range )
sol = solve( prob , Tsit5(), reltol=1e-8, abstol=1e-8)
#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly()
plot(sol, linewidth=5,
title="Sol. da EDO",
xaxis="Tempo ( t )", yaxis="u ( t )"
, label="Bertalanffy1" )
```

Figura 11 – simulação para Bertalanffy



### Análise de Bifurcação

A partir do equilíbrio encontrado nas equações (13), fixando os valores  $b = 10$ ,  $\beta = 3.4$ ,  $\alpha = 1.0$  e variando  $a$  entre  $0 < a < 20$  temos:

Figura 12 – Bifurcação para  $N_0$  e  $N_1$  encontrados

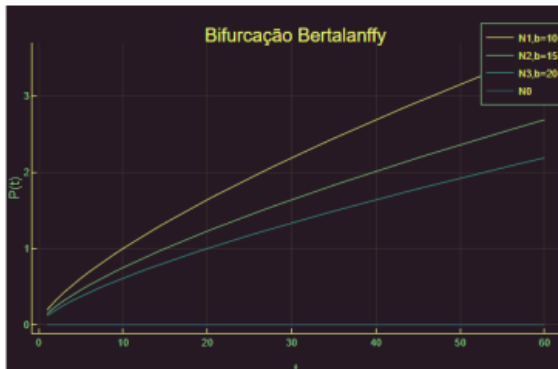




### Análise de Sensibilidade

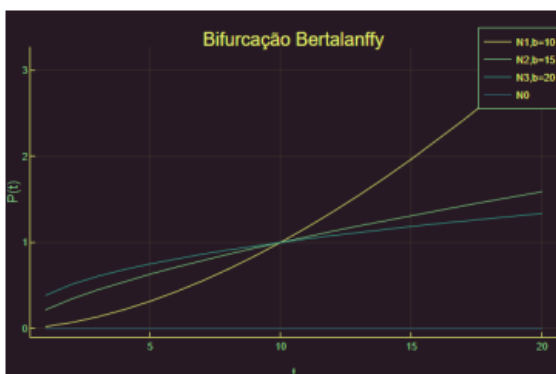
Além disso, simulando sua sensibilidade para valores de  $b$  temos:

Figura 13 – Sensibilidade para valores de  $b$



Por outro lado, temos também uma simulação modificando os valores de  $\beta$

Figura 14 – Sensibilidade para valores de  $\beta$



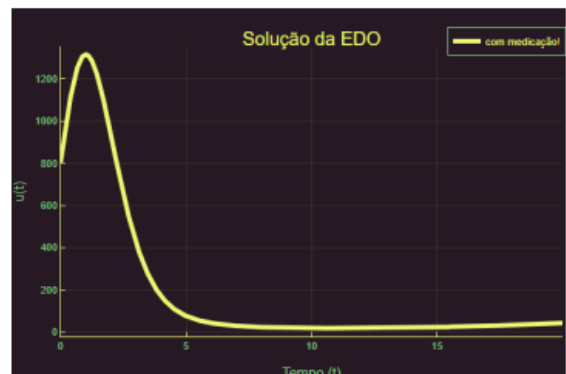
### Efeito da medicação sobre o tumor

```
#EDO sim pl e s
#Com medicaca com populacao abaixo
do limite
12
using Differential Equations
a = 10
b = 1
alph a = 2/3
be t a = 1
#E q u a o do modelo
f ( n , p , t ) = a*n^( alpha )-
b*t*exp ( -0.1* t ) *n^( beta )
#Codigoes iniciais
u0 = 800
r an ge = ( 0 . 0 , 2 0 . 0 )
prob = ODEProblem ( f , u0 ,range )
sol = solve( prob , Tsit 5 ( ),
```

```
reitol=1e -8, abstol=1e-8)
#Plotagem do Modelo
using Plots
plotly ( )
plot ( sol , linewidth =5, title ="Sol da EDO",
xaxis="Tempo ( t ) " ,
yaxis ="u ( t ) ",label ="com medicacao! ")
```

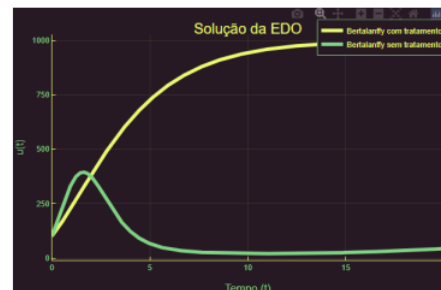
Como simulação temos:

Figura 15 – Efeito da medicação



Comparando os dois modelos, podemos ver:

Figura 16 – comparação em o crescimento com medicação e sem medicação



### Número Reprodutivo Básico $R_0$

Parte 1: Adimensionamento do Modelo: Para tornar o sistema de Bertalanffy adimensional, começamos considerando que o equilíbrio com população é dado por:

$$N_1 = \frac{a}{b} \frac{1}{\beta - \alpha}$$

. A adaptação da equação nos leva a

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{N_1} \cdot \frac{dN}{dt} = \frac{b}{a} \frac{1}{\beta - \alpha} (aN^\alpha - bN^\beta) = N_1^{-1} [aN_1^\alpha n^\alpha - bN_1^\beta n^\beta] \quad (20)$$

Aprimorando mais as equações, temos

$$\frac{dn}{dt} = (aN_1^{-1}N_1^\alpha(1 - n^{\beta-\alpha}))n^\alpha \quad (21)$$

Se chamamos de  $r = aN_1^{-1}N_1\alpha$ , resulta na EDO adimensional dada por:

$$\frac{dn}{dt} = r(1 - n^{\beta-\alpha})n^\alpha$$

O valor de  $n$  representa a fração da população  $N_1$  que a população atual representa.

Parte 2: Cálculo do  $R_0$  Considerando que o valor de  $n$  tenha sido normalizado como antes e que valha que  $s + i + r = 1$  nos leva a

$$\begin{cases} s' = \mu - \mu \cdot s - cs(1 - i^{(\beta-\alpha)})i^\alpha \\ i' = c[s(1 - i^{(\beta-\alpha)}) - \frac{(\gamma+\mu)}{c}i^{1-\alpha}]i^\alpha \end{cases}$$

A segunda equação nos mostra que :

$$c[s(1 - i^{(\beta-\alpha)}) - (\gamma+\mu)i^{1-\alpha}]i^\alpha \rightarrow s = \frac{1}{K_0} \frac{i(1 - \alpha)}{(K_0(1 - i^{(\beta-\alpha)}))}$$

O equilíbrio dinâmico é a solução de

$$\begin{cases} 0 = \mu - \mu \frac{1}{K_0} \frac{i^{(1-\alpha)}}{(1 - i^{(\beta-\alpha)})} - \frac{c}{K_0} i \\ \rightarrow \frac{\mu}{K_0} [K_0 - \frac{i^{(1-\alpha)}}{1 - i^{(\beta-\alpha)}}] - \frac{c}{K_0} i = 0 \end{cases} \quad (22)$$

A relação acima define onde se encontra o  $i$  do equilíbrio. Observe que:

$$\mu - c \frac{1}{K_0} i < 0 \rightarrow i = \frac{\mu}{c} K_0 = \mu R_0 \quad (23)$$

Ou seja, definimos  $R_0 = \frac{1}{\gamma+\mu}$  pois teremos os seguintes resultados:

- (a) Se  $R_0 < 1$ , temos para todo  $*i > 0$  onde  $\frac{di}{dt}$  é decrescente sempre, a doença é extinta.
- (b) Se  $R_0 > 1$ , temos para todo  $*i > 0$  onde  $\frac{di}{dt}$  é crescente sempre, a doença permanece.

## Discussão

Os parâmetros  $k$ ,  $b$ , são responsáveis pela concavidade dos gráficos, quanto maior os parâmetros, os gráficos ficaram com aparências de retas, por isso para determinar os valores nos modelos foram necessários vários testes a fim de determinar esses valores para se adequarem aos modelos no modelo de Bertalanffy, devido a dificuldade de encontrar o parâmetro (b) foram feitos vários teste.

## Conclusão e considerações finais

Modelos matemáticos são ferramentas muito úteis para representar fenômenos biológicos e também descrever seus mecanismo que ocorrem durante seu desenvolvimento Nesse parte do trabalho, estudamos problemas de crescimento e combate ao câncer. Analisamos modelos matemáticos já existente afim 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. Os modelos de Gompertz e Bertalanffy têm um movimento semelhante para o crescimento do tumor. A sutileza pode ser percebida apenas nos formatos da curva como se pode observar nos casos a seguir (figura10 e figura 11), ainda sim 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. As medicações usadas contra o câncer são bastante debilitantes, portanto elas devem ser aplicadas por um intervalo pequeno de tempo de modo a otimizar o tratamento. Um uso abusivo da medida poderá trazer colaterais mais arriscados que a própria vantagem do tratamento. Assim os modelos são extremamente importantes para o estudo do tratamento mais efetivo da doença Ao incorporar Equações Ordinárias nesses eventos, facilita sua modelagem e o compreensão, até mesmo de "manipular" ou prever resultados com maior segurança e precisão. Por fim, essa primeira parte do trabalho proporcional o estudo e conhecimento de diversos modelos matemáticos para descrever dinâmica de população. Note ainda que o tratamento aplicado em uma doença que se comporta como o modelo de Gompertz diminui o tamanho do tumor até um tamanho controlado tumor. Já um modelo de Bertalanffy implica que o tumor chegaria até bem perto da extinção. Isto se deve ao fato do modelo de Gompertz ter um crescimento mais agressivo. A parte do resultado e discussão foi construída com base nas planilhas; Aula 1-Analizando EDOs, Aula 2 - Analizando EDOs parte 2, Aula 3 - Análise de Estabilidade Linear, Aula 4 - Espalhamento de epidemias Aula 13- Análise de sensibilidade Aula 14- Estimando Parâmetros. Contudo, para isso algumas partes do artigo original tiveram que sofrer mudanças devido aos modelos aplicados, de formar a melhorar a fluidez desse artigo. Embora não tivesse domínio no assunto, a realização de artigo foi bem prazerosa e satisfatória, pois, além de aprender um pouco mais sobre modelos biológicos tivemos a oportunidade de estudar EDOs por uma nova visão além de aprender uma nova linguagem de programação, nesse caso linguagem JULIA.

## 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.

JULIA. The Julia Programming Language, 20 de jun. de 2018. Disponível em: «<https://julialang.org/>» . Acesso em: 20 de Out. de 2022.