



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 os 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, a fim 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.

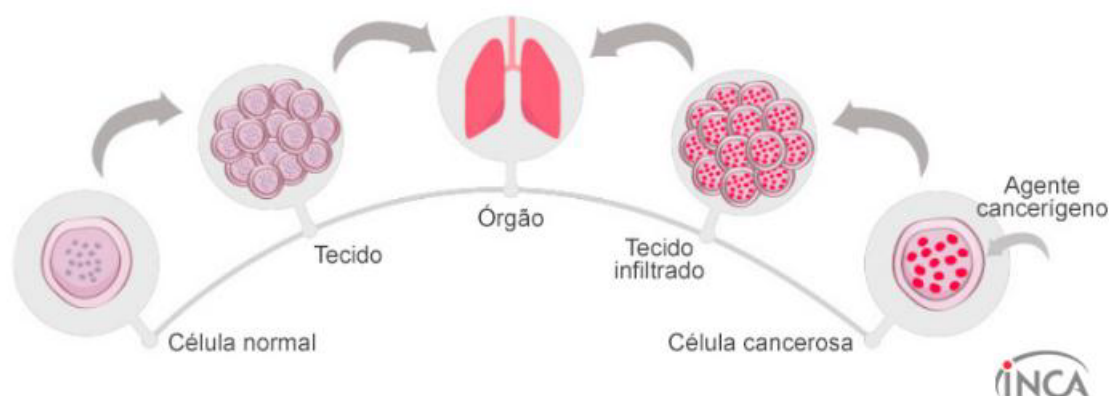
2 Aspectos Biológicos

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

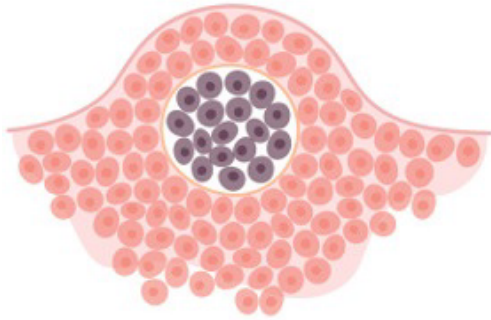
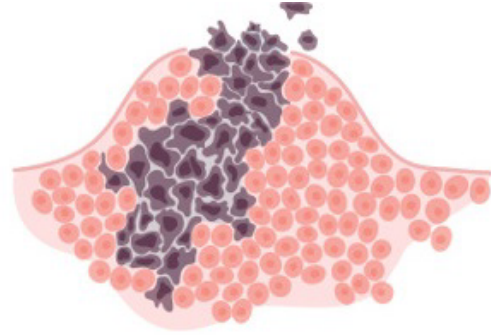


Figura 3 – Tumor Maligno



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.

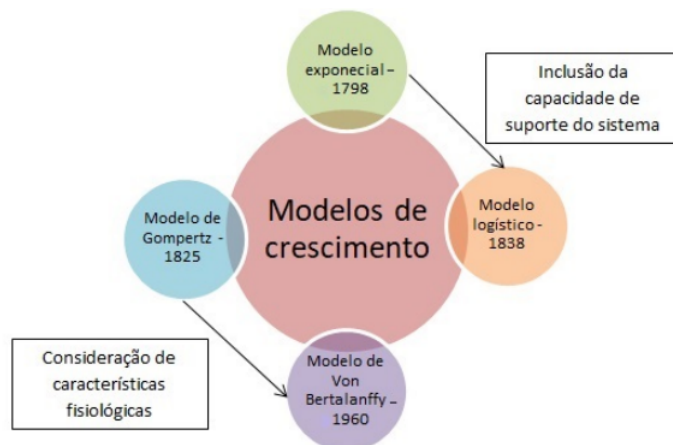
Quanto ao método, será utilizada a pesquisa do tipo bibliográfico. “A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos.” (GIL, 2019, p. 44). Serão acessados a base de dados da Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações 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 ,proeza , guerras até doenças , Malthus tentou provar que a popula humana cresceria de forma geometrica enquanto a de alimentos e recursos de forma aritimetica, 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

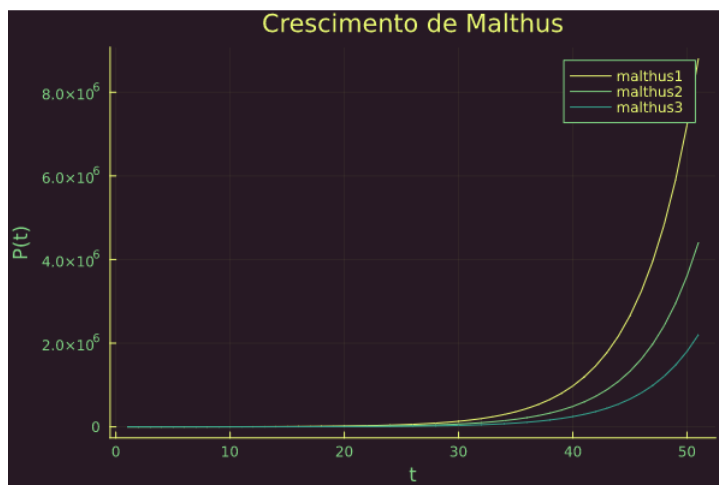
$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = k.P(t) \\ P(0) = P_0 \end{cases} \quad (1)$$

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

Figura 5 – Modelo de Malthus



Interessante observar que , para $k>0$, o crescimento será "positivo", ou seja , indica um aumento da populçã. 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 decaimento 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,

Modelos para o 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

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

A equação diferencial de Gompertz que tem a seguinte forma:

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

Que é um caso particular da curva logística generalizada

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

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_{∞} . Esta equação é solução da seguinte equação diferencial linear:

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

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 mm³ 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.

4 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:

4.0.1 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

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

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:

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

onde S é definida como função de degrau do seguinte tipo

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

4.0.2 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:

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

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 a 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($t_0 < t < t_f$)

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

5 Resultados

5.1 Gompertz

O modelo para epidemias como câncer é dado por :

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

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

5.1.1 Equilíbrio do Sistema

Para alcançar equilíbrio devemos ter : $\frac{dx}{dt} = 0$

Ou seja ,

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

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:

$$N \left[-r \ln\left(\frac{N}{K}\right) - a \right] = 0 \quad (11)$$

Assim temos solução para $N = 0$ ou

$$-r \ln\left(\frac{N}{K}\right) - a = 0 \rightarrow N = K e^{-\frac{a}{r}} \quad (12)$$

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

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

(b) Equilíbrio com doença com $N_1 = K e^{-\frac{a}{r}}$

5.2 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: $R_0 = K e^{-\frac{a}{r}}$ assim para a população inicial maior que R_0 implica $N(t)$ decrescente e se a população inicial for menor que R_0 a população será crescente :

```

#EDO simples
#Sem medica o com popula o abaixo do limite
using DifferentialEquations
r = 2
k = 1000
g = 0.3
c0 = 2*log(0.8)
#Equa o do modelo
f(n,p,t) = -r*n*log(n/k)-g*c0*n
#Condi es iniciais
u0 = 800
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="Solu o da EDO",
xaxis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="Gompertz")

```

aqui temos uma simula o do modelo:

Figura 6 – Gompertz simula o

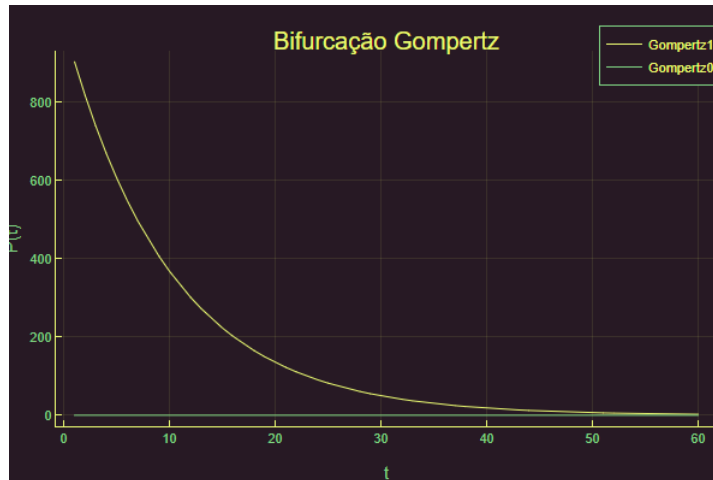


5.3 An lise de Bifurca o

Vimos que o equil brio ser a dado por N_0 e N_1 . O n u mero reprodutivo b a sico R_0 e o que determina se a doen a vai evoluir. Este limiar e $R_0 = N_1$, assim, se a popula o inicial for maior que R_0 implica $N(t)$ decrescente e se a popula o inicial for menor R_0 ent a o ela sera crescente.

As birfuga o es ser a o determinadas comparando so valores R_0 em fun a o dos equil brios N_0 e N_1 (j a calculados)

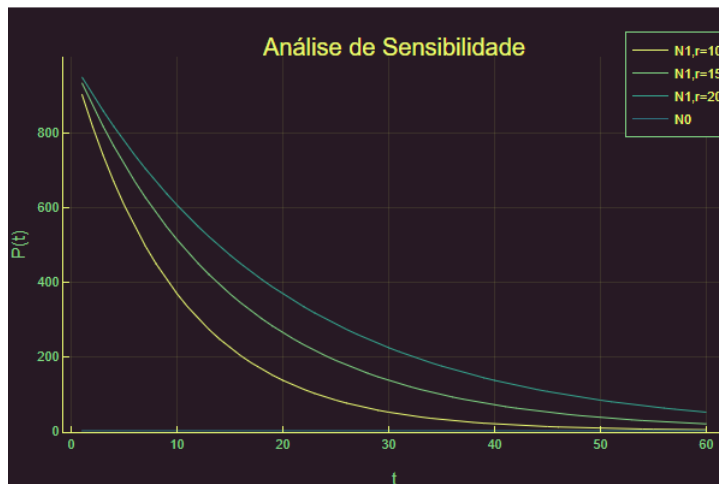
Figura 7 – Gompertz bifurcação



5.4 Análise de Sensibilidade

Basicamente a Sensibilidade verifica "como os parâmetros mudam a forma da curva", nesse caso fizemos simulação com 4 valores diferentes para a constante r :

Figura 8 – Gompertz Sensibilidade em r



5.5 Efeito da medicação sobre o tumor

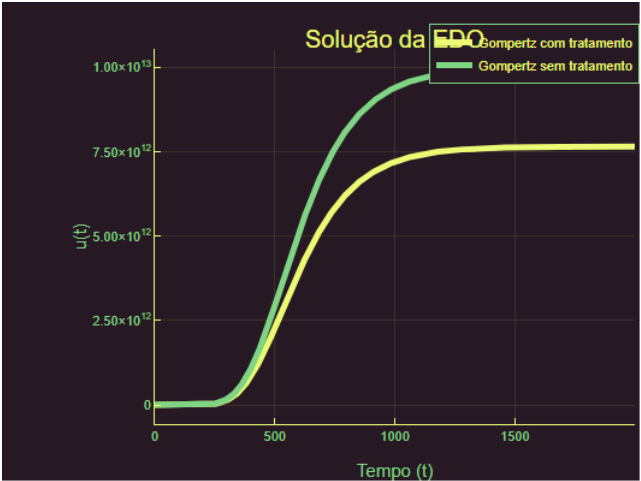
Considere que efeito da medicação sobre o tumor seja dada por :

$$c(t) = c_0 t e^{-0.1t}$$

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

Figura 9 – câncer tratado x câncer não tratado



efeito do remédio :

Figura 10 – Efeito da mediação



5.5.1 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 $N_1 = ke^{\frac{-a}{r}}$ e

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

O modelo completamente adimensional é dado por
 $\frac{dn}{dt} = rn \cdot \ln(\frac{N_1}{K}n) - an = rn \ln(\frac{N_1}{K}) - \ln(n)$

$$an = rn \cdot \ln(n)$$

$$\text{Em resumo: } \frac{dn}{dt} = rn \ln(n)$$

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:

$$s' = k - ks - ksl\ln(s + i + r) - csi$$

$$i' = csi - (\gamma + k)i - kil\ln(s + i + r)$$

$$r' = \gamma i - krl\ln(s + i + r) - kr$$

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:

$$E_0(\frac{1}{R_1}, \frac{k}{c}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{k}{c}(R_0 - 1))$$

5.6 Von Bertalanffy

Agora, vamos aplicar a mesma simulação mas para o modelo de Bertalanffy:

5.7 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:

$$N^\alpha(a - bN^{(\beta-\alpha)}) = 0 \quad (13)$$

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 $N_0 = 0$

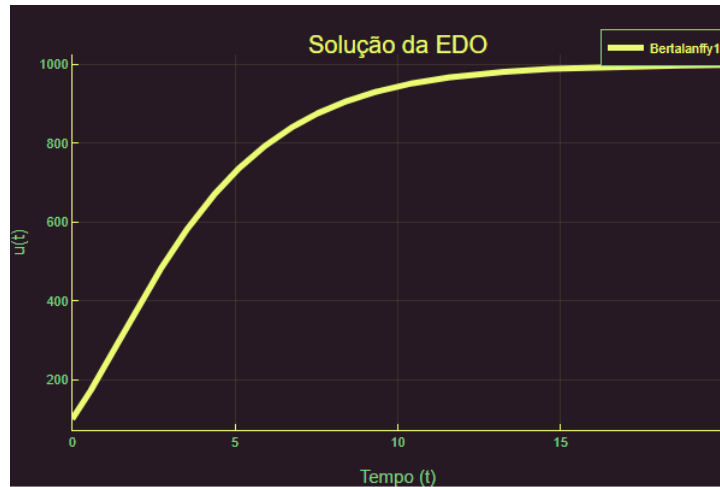
(b) Equilíbrio com doença com $N_1 = (\frac{a}{b})^{\frac{1}{\beta-\alpha}}$

5.8 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 medicina com população abaixo do limite
using DifferentialEquations
a = 10
b = 1
alpha = 2/3
beta = 1
#Equação 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="Solução da EDO",
xaxis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="Bertalanffy1")
```

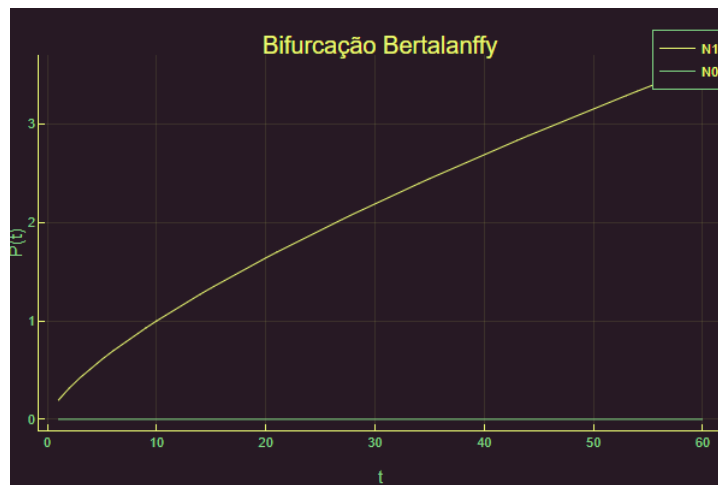
Figura 11 – simulação para Bertalanffy



5.9 Análise de Bifurcação

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

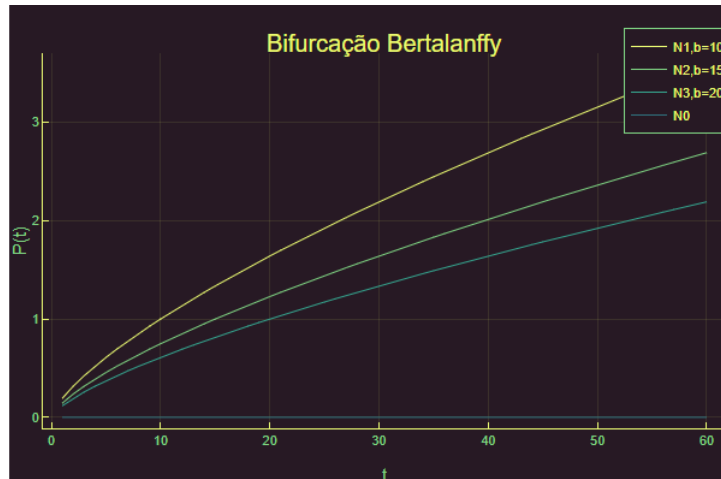
Figura 12 – Bifurcação para N_0 e N_1 encontrados



5.10 Análise de Sensibilidade

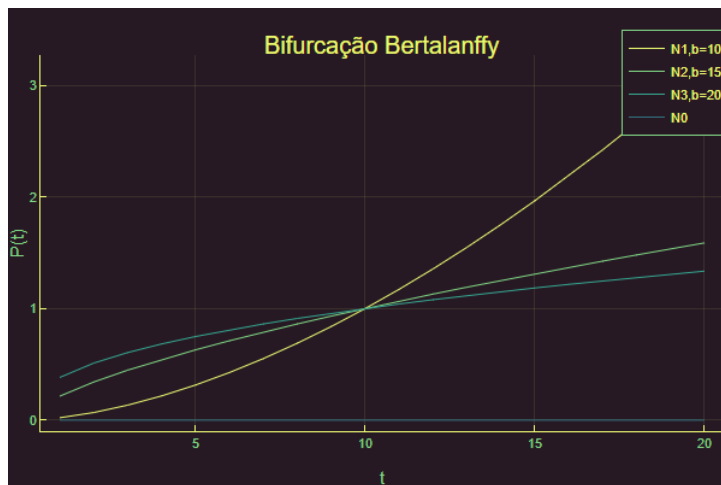
Além disso, simulando sua sensibilidade para valores de b temos:

Figura 13 – Sensibilidade para valores de b



Por outro lado, temos também uma simulação modificando os valores de β

Figura 14 – Sensibilidade para valores de β

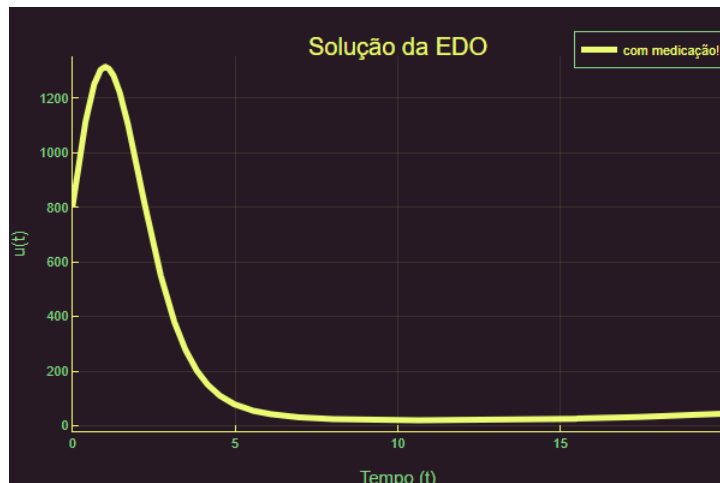


5.10.1 Efeito da medicação sobre o tumor

```
#EDO simples
#Com medicação com população abaixo do limite
12
using DifferentialEquations
a = 10
b = 1
alpha = 2/3
beta = 1
#Equação do modelo
f(n,p,t) = a*n^(alpha)-b*t*exp(-0.1*t)*n^(beta)
#Condições iniciais
u0 = 800
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="Solução da EDO",
axis="Tempo (t)",yaxis="u(t)",label="com medicação!")
```

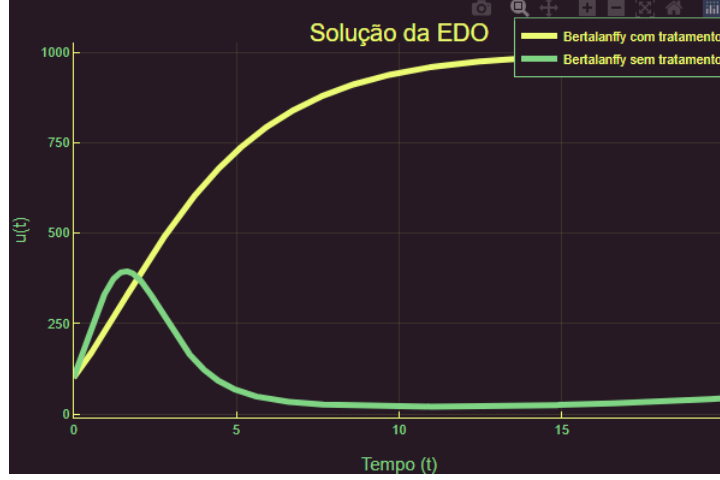
Como simulação temos:

Figura 15 – Efeito da medicação



Comparando os dois modelos , podemos ver :

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



5.10.2 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: $N_1 = \frac{a(\frac{1}{\beta-\alpha})}{b}$.

A adaptação da equação nos leva a

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{N_1} \cdot \frac{dN}{dt} = \left(\frac{b}{a}\right)^{\frac{1}{\beta-\alpha}} (aN^\alpha - bN^\beta) = N_1^{-1} [aN_1^\alpha n^\alpha - bN_1^\beta n^\beta] \quad (14)$$

Aprimorando mais as equações, temos

$$\frac{dn}{dt} = (aN_1^{-1}N_1^\alpha(1 - n^{\beta-\alpha})n^\alpha \quad (15)$$

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

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

$$0 = \mu - \mu \frac{1}{K_0} \frac{i^{1-\alpha}}{(1 - i^{(\beta-\alpha)})} - \frac{c}{K_0} i \rightarrow \frac{\mu}{K_0} [K_0 - \frac{i^{1-\alpha}}{(1 - i^{\beta-\alpha})}] - \frac{c}{K_0} i = 0 \quad (16)$$

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

$$\mu - c \frac{1}{K_0} i < 0 \rightarrow i = \frac{\mu}{c} K_0 = \mu \frac{K_0}{c} = \mu \cdot R_0 \quad (17)$$

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.

6 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 a fim de se adequarem aos modelos No modelo de Bertalanffy , devido a dificuldade de encontrar o parâmetro (b) foram feitos vários testes

7 Conclusão e considerações finais

Modelos matemáticos são ferramentas muito úteis para representar fenômenos biológicos e também descrever seus mecanismos que ocorrem durante seu desenvolvimento. Nesse 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. Os modelos de Gompertz e Bertalanffy têm um movimento semelhante para o crescimento do tumor. A sutileza pode ser percebida apenas no formato da curva como se pode observar nos casos a seguir

(figura 10 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 a 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.

7.1 Considerações Finais

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 forma 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.