
Estudo do Câncer via Equações diferenciais ordinárias

Diego dos Santos Carneiro

d13go.santos@hotmail.com

Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil

Thiago Fontes Santos

santostf@iceb.ufop.br

Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil

Resumo

O câncer pode ser compreendido como um conjunto de doenças em que há um crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos e corroboram as funções vitais do corpo humano, podendo levar à morte caso não seja tratado da devida maneira. Portanto, são necessários estudos que ajudem a compreender o comportamento das células tumorais ao longo do tempo no organismo com objetivo de buscar um tratamento rápido e adequado. Dessa maneira, a biomatemática é de grande utilidade uma vez que um dos seus ramos de abordagem é o da dinâmica populacional que estuda populações de células, moléculas, micro-organismos e sociedades humanas. E com auxílio de conceitos da biomatemática, foi possível realizar modelagens matemáticas através de equações diferenciais, que descreveriam como se daria a evolução das células cancerosas no corpo humano e a influência de drogas e outros tipos de tratamentos para a atenuação da população dessas células. Para encontrar um modelo adequado, foram estudados modelos de crescimento populacional, desde os primeiros como o modelo de Malthus, em que a população cresceria exponencialmente ao longo do tempo, até modelos mais recentes como o de Rodney Bassanezi ou o de Diego Samuel Rodrigues, este último estuda a influência da quimioterapia no crescimento populacional de células. No intuito de encontrar um modelo mais realístico, foi utilizada uma tabela de crescimento da população brasileira de 1940 a 1991 e a partir desses dados, foram traçadas as curvas de vários modelos, na tentativa de encontrar qual curva se assemelha mais ao comportamento da população, e tal modelo poderia ser utilizado para população de células. Entretanto, alguns dos modelos não apresentavam fatores de inibição externa como inserção de drogas e cirurgias, e por isso foi feita uma segunda parte do estudo, que teve como foco estudar modelos realistas que continham a influência de tratamentos externos no retardamento do crescimento populacional de células tumorais.

Palavras-chave

Modelagem matemática, câncer, equações diferenciais.

1 Introdução

Neste trabalho, foi feita estudo de equações diferenciais ordinárias aplicadas à dinâmica de crescimento populacional, mas com intuito de compreender como se desenvolve o câncer no organismo humano e as formas de tratamento possíveis.

A princípio, foram abordados modelos mais primitivos como o de Malthus[11] que estabelece uma proporcionalidade entre a taxa de variação populacional e a população em um determinado instante. Em seguida foi abordado o Modelo Logístico[21] que estabelece uma taxa de variação da população nula quando esta atinge um valor limite. O Modelo de Gompertz [13] além de incluir um fator limitador no crescimento populacional, é um modelo em que a taxa de variação é proporcional ao logaritmo da população em um instante. Foram feitos gráficos demonstrando como se daria o crescimento de alguma população de acordo com cada modelo.

Foram estudados alguns modelos mais sofisticados, que lidam com as taxas de catabolismo e anabolismo de células. Tais formas de modelagem podem ser observadas nos trabalhos de Von Bertalanfy[22], ou no modelo de Richards [15]. Bassanezi[10] utilizou o modelo de Bertalanfy para elaborar um modelo direcionado ao crescimento de suínos de corte.

Entretanto o estudo desses modelos se fez necessário para a compreensão de modelos voltados para o câncer, pois estes em sua maioria, trabalham com sistemas de equações diferenciais, em que as taxas de crescimento populacional seguem pelo menos um desses modelos acima citados. Dessa maneira, realizou-se a análise de modelos como o de Byrne [3] em que o tumor sem tratamento cresce em uma curva logística e a há inserção de uma droga quimioterápica e os modelos para quimioterapia antineoplásica, apresentados na dissertação de mestrado de Diego Samuel Rodrigues[16].

2 Modelos de crescimento populacional

Os modelos matemáticos para crescimento populacional se baseiam no conceito da Biomatemática que, segundo Bassanezi, [13], "é uma interface entre a Biologia e a Matemática caracterizada por uma grande extensão de contato que experimenta atualmente um processo de aprofundamento acelerado."

Um dos ramos de abordagem da biomatemática é o da dinâmica populacional que estuda populações de células, moléculas, animais, microorganismos e sociedades humanas. Os modelos matemáticos, então, são equações variacionais : equações diferenciais ordinárias e parciais, contínuas e discretas e equações variacionais que contemplam a subjetividade de parâmetros e variáveis de estado (equações fuzzy) que tomam como parâmetro diversos fatores biológicos, os quais podem influenciar no crescimento ou decaimento da população. Cada modelo possui uma equação própria que o descreve, com os parâmetros determinados de acordo com o estudo para o qual ele é aplicado.

Portanto, pode -se entender que os modelos matemáticos são ferramentas matemáticas e, em alguns casos, computacionais, para descrever o comportamento de uma população ao longo do tempo. Os modelos mais precisos levam em consideração diversos fatores externos e internos que contribuem ou inibem o crescimento populacional.

2.1 Modelo de Malthus

O Modelo de Malthus partiu da proposta do economista inglês T. R. Malthus [11] de associar a matemática à dinâmica populacional. É um modelo mais primitivo em que o crescimento de uma população é proporcional à população em cada instante [13]. No entanto esse modelo não leva em consideração diferenças de crescimento para cada indivíduo ,ou mesmo , Malthus desconsidera fatores como fome, guerra, doenças ou qualquer outro fator que poderia dizimar uma população. Malthus tentou provar matematicamente que a população humana crescia em progressão geométrica, mas a produção de alimentos crescia em progressão aritmética.

Então de acordo com esse modelo a população da Terra cresceria de forma gigantesca, tornando o planeta um local superlotado, sem alimento para todos e, por fim , inabitável ao longo do tempo. Entretanto , fatores que levaram a morte de várias pessoas e o salto que a produção mundial de alimentos obteve entre os anos de 1950 a 1998 passando de 247 quilos per capita para 312 quilos [20] contrariaram as hipóteses malthusianas.

Este modelo seria aplicado à crescimentos populacionais (crescimento bacteriano na cultura e de populações de pragas na ausência de inimigos naturais)

em que a variação do número populacional ao longo do tempo é proporcional à função de crescimento [7], onde $k \in \mathbb{R}$ é uma constante.

$$\begin{cases} P'(t) = kP(t) \\ P(0) = P_0 \end{cases} \quad (1)$$

A solução desta equação é dado por

$$P(t) = P_0 e^{kt} \quad (2)$$

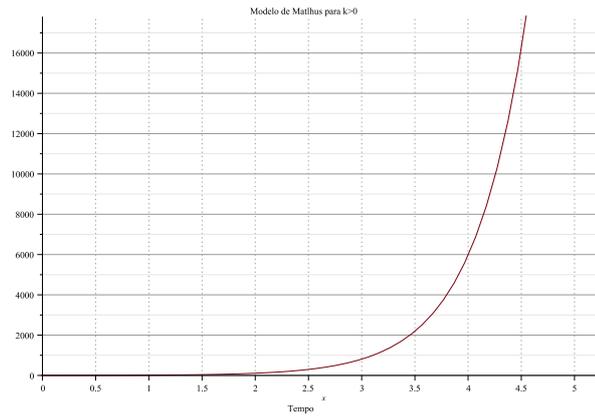
Para $k > 0$, estamos estudando o crescimento de uma determinada população. Neste caso, se $t \rightarrow \infty$ obtemos que $P(t) \rightarrow \infty$, ou seja, teríamos um crescimento infinito da população. Por outro lado, se $k < 0$, estaríamos estudando o decaimento de uma certa população. O gráfico 1 representa os comportamentos das soluções em cada condição de k . Por se tratar de uma população, deve se adotar valores positivos para a população no instante inicial $P_0 > 0$

2.2 Modelo de Verhulst(Logístico)

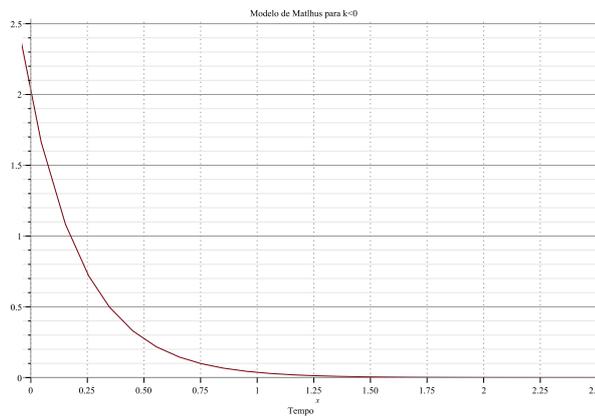
O sociólogo belga Pierre Verhulst propôs, em 1838, um novo modelo de crescimento populacional[21]. Verhulst observou que toda população tem predisposição a ter seu crescimento inibido por fatores naturais de seu ambiente.

De acordo com esse modelo, a taxa de crescimento demográfico diminui com o aumento da população, podendo chegar a zero quando atingida uma população máxima ou um limite máximo sustentável. Seria então, um aperfeiçoamento do modelo malthusiano.

Pode ser descrito pela equação diferencial:



(a) Crescimento: $k > 0$



(b) Decaimento: $k < 0$

Figura 1: Modelo de Malthus

$$\begin{cases} \frac{dP(t)}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{P_\infty} \right) \\ P(0) = P_0 \end{cases} \quad (3)$$

Onde P_∞ é a população-limite ou valor máximo sustentável e r é a taxa intrínseca de crescimento que é o crescimento sem nenhum fator limitador. Pode se observar através dessa equação que quando $P = P_\infty$, a taxa de crescimento se torna nula.

Esta equação diferencial pode ser resolvida de forma separável, e sua integral pode ser solucionada pelo método das frações parciais. A solução da equação ordinária pode ser dada por:

$$P(t) = \frac{P_\infty}{1 + \left(\frac{P_\infty}{P_0} - 1 \right) e^{-rt}} \quad (4)$$

Analisando o comportamento assintótico de $N(t)$, temos que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = P_\infty$$

Significa dizer que para grandes valores de tempo, a população se limita ao seu valor máximo, permanecendo constante.

Para valores de P_∞ muito maiores que P o modelo de Verhulst converge para o modelo de Malthus. Esse modelo pode ser utilizado para crescimento de populações humanas de vários países, crescimento de células de levedura durante a fermentação, dentre outros.

Para determinar os valores de r , P_∞ e P_0 de uma determinada população, utilizou-se o censo demográfico do Brasil de 1940 a 1991 [8], apresentado na tabela abaixo:

O valor de P_∞ foi obtido utilizando o método de Ford-Walford [14], em que pode ser feito um ajuste de função $P_{n+1} = f(P_n)$.

Períodos	População	Taxas de Crescimento (% a.a.)	Crescimento Absoluto	Distribuição Etária (%)		
				0-14	15-64	65 e mais
1940	41.236.315	2,3	10.708.082	42,6	55,0	2,4
1950	51.944.397	3,2	19.047.946	41,9	55,5	2,6
1960	70.992.343	2,8	22.146.694	43,2	54,3	2,5
1970	93.139.037	2,5	25.863.669	42,6	54,3	3,1
1980	119.002.706	1,9	27.822.769	38,8	57,2	4,0
1991	146.825.475			35,0	60,2	4,8

Tabela 1: Censos Demográficos do Brasil de 1940 a 1991

Então, é necessário resolver o sistema :

$$\begin{cases} P_{n+1} = f(P_n) \\ P_{n+1} = P_n = P_\infty \end{cases} \quad (5)$$

A função $f(P_n)$ foi obtida através de um ajuste polinomial retratado abaixo:

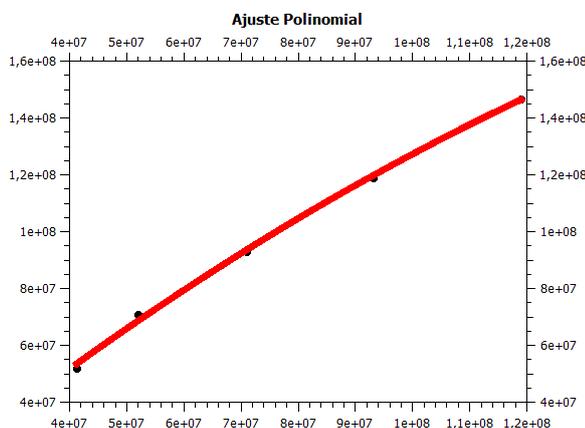


Figura 2: Ajuste Polinomial

A função obtida foi:

$$f(P_n) = (-3.1859612925787 \times 10^{-9})P_n^2 + 1,7059656196039P_n -$$

11449791, 735999. Para $P_{n+1} = f(P_n) = P_n = P_\infty$, o valor de P_∞ que se obtêm é 236, 765 milhões que corresponde à população limite de habitantes.

A curva logística pode ser escrita da seguinte maneira :

$$P(t) = \frac{P_\infty}{1 + \left(\frac{P_\infty}{P_0} - 1\right) e^{-rt}} = \frac{P_\infty}{1 + be^{-rt}} \tag{6}$$

Mas para se determinar o valor de γ e b é necessário um ajuste linear ($w(t)$) com uma troca de variáveis:

$$w = \ln \left(\frac{\frac{P}{P_\infty}}{1 - \left(\frac{P}{P_\infty}\right)} \right) \tag{7}$$

E

$$w = \ln \left(\frac{\frac{1}{1 + be^{-rt}}}{1 - \left(\frac{1}{1 + be^{-rt}}\right)} \right) = \ln \left[\frac{1}{b} e^{-rt} \right] \tag{8}$$

Então

$$w(t) = rt - \ln b \tag{9}$$

O ajuste se encontra no gráfico abaixo:

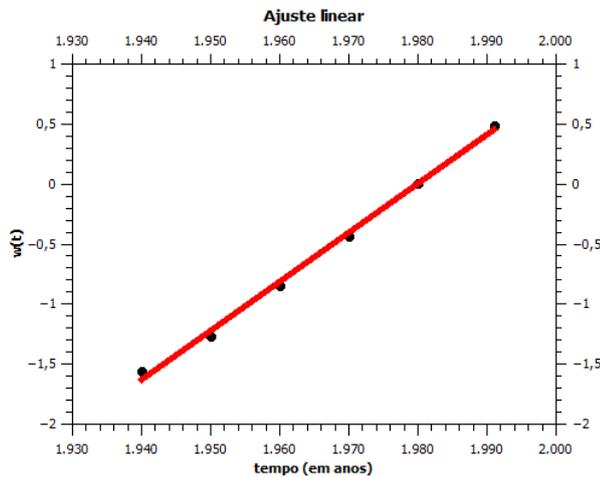


Figura 3: Ajuste Linear

Dessa forma, $w(t) = 0,04082748t - 80,8338355$. Portanto, $r \approx$

0,04082748.

Com os valores de P_∞ e r definidos e uma população inicial menor que a população limite(41.236.315), temos a equação final:

$$P(t) = \frac{236765000}{1 + \left(\frac{236765000}{41216315} - 1\right) e^{-0,040827t}} \quad (10)$$

Sendo t equivalente a $\frac{t' - 1940}{10}$, em que t' é o tempo em anos. Essa substituição se faz necessária pois a população inicial dada é do ano de 1940, que foi adotado como $t = 0$. Além disso, a distribuição dos dados se dá em intervalos por décadas, por isso, se faz necessária a divisão por 10.

A curva obtida foi :

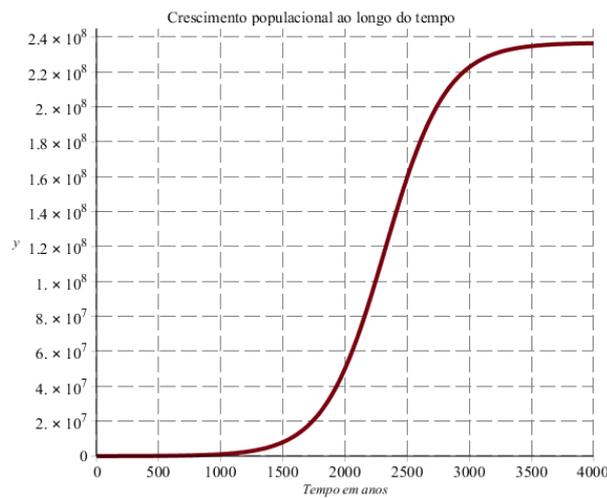


Figura 4: Gráfico do crescimento logístico para $P_0 < P_\infty$

Um outro comportamento é observado adotando a população inicial é maior que a população limite (os mesmos valores anteriores, mas $P_0 = 480$ milhões): Nesse caso, a população decaiu até atingir o valor de população limite.

2.3 Modelo de Gompertz

Em 1825, o matemático inglês Benjamin Gompertz associou uma taxa de inibição de variável de estado proporcional ao logaritmo dessa variável [7]. Isso

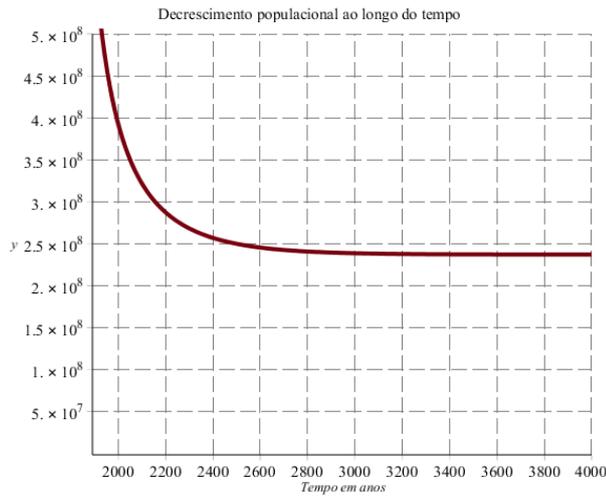


Figura 5: Gráfico do decrescimento logístico para $P_0 > P_\infty$

indica que a taxa de crescimento é grande no começo do processo mas depois apresenta um crescimento lento [13].

É um modelo bem utilizado no estudo da evolução do de tumores sólidos. Assume-se que a taxa de crescimento diminui com o aumento da massa tumoral uma vez que as células centrais recebem poucos nutrientes e oxigênio necessários à sua proliferação.

A equação pode ser escrita em função de uma constante que aumenta o crescimento populacional e que inibe esse aumento. É dada , então, pelo problema de valor inicial:

$$\begin{cases} \frac{dP(t)}{dt} = aP - rP \ln(P) \\ P(0) = P_0 \\ a > 0 \\ r > 0 \end{cases} \quad (11)$$

A taxa de crescimento relativa pode ser dada por $w(P) = a - r \ln(P)$ O valor de população limite(P_∞) pode ser obtido igualando a taxa de variação populacional à 0 , considerando que a população $P > 0$. Ou seja:

$$\begin{aligned}\frac{dP(t)}{dt} = 0 &\Leftrightarrow aP - rP \ln(P_\infty) = 0 \\ \Rightarrow P(a - r \ln(P_\infty)) &= 0 \Leftrightarrow P_\infty = e^{\frac{a}{r}}, P_\infty > 0\end{aligned}$$

Mas como $P > 0$, então $a - r \ln(P_\infty) = 0$.

Sendo assim,

$$a = r \ln(P_\infty)$$

Substituindo a na equação original, temos que:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP \ln(P_\infty) - rP \ln(P) = -rP(\ln(P) - \ln(P_\infty))$$

Então podemos reescrever a equação de modo que a taxa de crescimento por pessoa é proporcional ao logaritmo do número de indivíduos, mas dividida por uma população limite [12]:

$$\frac{dP}{dt} = -rP \left[\ln \left(\frac{P}{P_\infty} \right) \right] \quad (12)$$

Em que $P(t)$ é a população em função do tempo e r é uma constante que representa a constante de crescimento intrínseca.

A solução dessa equação é :

$$P(t) = P_\infty \left(\frac{P_0}{P_\infty} \right)^{e^{-rt}} \quad (13)$$

Utilizando os Censos Demográficos do Brasil de 1940 a 1991 foi feito um ajuste linear sugerido por [14]

O ajuste :

$$w_i = \frac{P_{i+1} - P_i}{(t_{i+1} - t_i)P_i} \quad (14)$$

Os valores de w_i se relacionam com $\ln(P_i)$

O valor de P_∞ foi obtido através dos coeficiente do ajuste linear, pela equa-

ção:

$$P_{\infty} = e^{\frac{a}{r}} \tag{15}$$

O gráfico do ajuste se encontra abaixo:

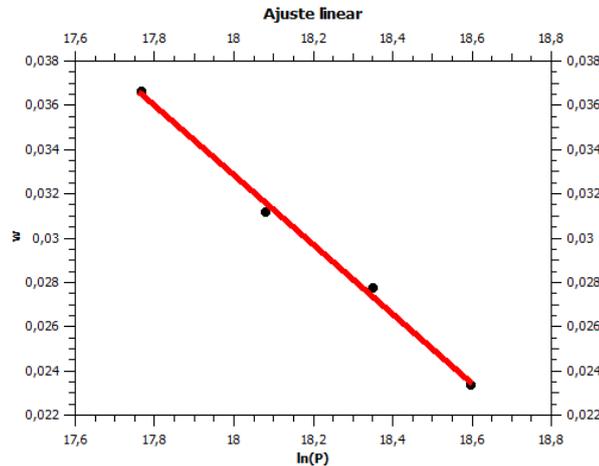


Figura 6: Ajuste linear para o modelo de Gompertz

Em que $a = 0,315494$ e $r = 0,0157026$.

Portanto $P_{\infty} = 531,826$ milhões de habitantes.

O valor de P_0 foi calculado com o valor de P_{∞} conhecido e utilizando um dos valores da tabela. De modo que se conheça o tempo e a população correspondente à esse tempo.

O comportamento desse modelo está no gráfico abaixo, e é importante salientar que $P_{\infty} > P_0$, sendo $P_0 = 34976087$ que corresponde à população inicial.

Para um valor de $P_{\infty} = 35000000$ ($P_{\infty} < P_0$) o gráfico :

2.4 Modelo de Von Bertalanffy

O modelo de Von Bertalanffy[22], proposto em 1957, teve como fonte de estudo as leis quantitativas do metabolismo e crescimento do corpo de seres vivos. Tomando como base a lei da alometria, que é a taxa na qual esses processos podem ser expressos em função do poder de massa do corpo, sua proposição inicial é de que a taxa de crescimento de um corpo se deve à diferença entre o processo de construção e destruição desse corpo, tendendo a um valor máximo constante

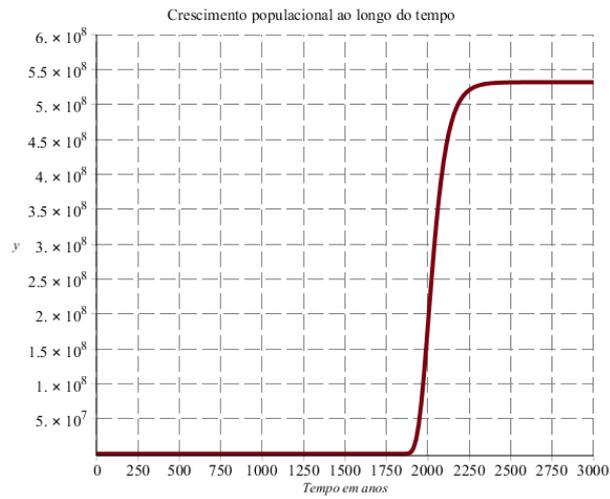


Figura 7: Gráfico do modelo de Gompertz para $P_\infty > P_0$

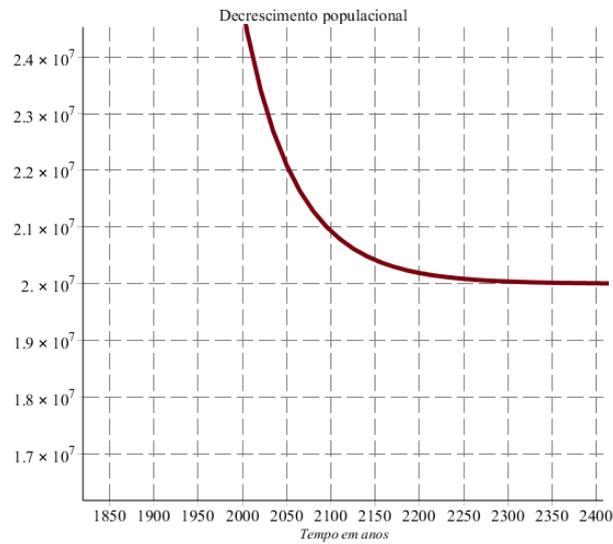


Figura 8: Gráfico do modelo de Gompertz para $P_\infty < P_0$

ao longo do tempo. Pode expresso pela seguinte equação:

$$\frac{dP}{dt} = aP^\alpha - bP^\beta \tag{16}$$

Em que podemos adotar $P(t)$ como sendo o peso do corpo, a constante de anabolismo e b é a constante de catabolismo que correspondem ao ganho e perda de peso (devido à síntese de proteínas ou ao consumo destas), respectivamente. Os fatores α e β correspondem a um certo poder de peso do corpo.

Entretanto, para o estudo de caso abordado por Bertalanfy, o fator α foi determinado como sendo $\frac{2}{3}$, e β é 1.

Portanto a equação final pode ser dada como o problema de valor inicial :

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = aP^{\frac{2}{3}} - bP \\ P(0) = P_0 \end{cases} \tag{17}$$

Para células tumorais, o parâmetro α traduz a dependência do anabolismo no volume do corpo que considera -se a influência da absorção de oxigênio e nutrientes.

A equação é do tipo Bernoulli e tem a seguinte solução:

$$P(t) = \left\{ 1 + \left[\left(\left(\frac{P_0}{P_\infty} \right)^{\frac{1}{3}} - 1 \right) e^{-\frac{bt}{3}} \right] \right\}^3 \tag{18}$$

2.5 Um modelo Generalizado

O modelo generalizado proposto é uma referência ao modelo de Richard do ano de 1959 que teve uma proposta de ser um modelo empírico para crescimento de plantas [4].

Para compreender o modelo generalizado é preciso entender como funciona a função de logaritmo generalizada:

Partindo de uma família de funções $f_{\tilde{q}}(t) : \mathbb{R}_+^* \implies \mathbb{R}, \tilde{q} \in \mathbb{R}$, temos a função:

$$f_{\tilde{q}} = \frac{t}{t^{1-\tilde{q}}} \tag{19}$$

A função $\ln_{\tilde{q}}(x)$ é a função de logaritmo generalizada que geometricamente corresponde à área abaixo da curva (19) em um intervalo de $[1, x]$. Então pode ser definida da seguinte maneira:

$$\ln_{\tilde{q}}(x) = \int_1^x \frac{dt}{t^{1-\tilde{q}}} = \lim_{\tilde{q}' \rightarrow \tilde{q}} \frac{x^{\tilde{q}'} - 1}{\tilde{q}'} \begin{cases} \frac{x^{\tilde{q}} - 1}{\tilde{q}}, & \text{se } \tilde{q} \neq 0, \\ \ln x & \text{se } \tilde{q} = 0. \end{cases} \quad (20)$$

Então para o modelo generalizado ,temos que a variação do logaritmo natural do número de indivíduos dividido por uma capacidade máxima sustentável(P_{∞}) é proporcional ao logaritmo generalizado da população dividida por essa capacidade máxima:

$$\frac{d \ln \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)}{dt} = -r \ln_{\tilde{q}} \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right) \quad (21)$$

Mas:

$$\frac{d \ln \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)}{dt} = \frac{1}{P} \frac{dP}{dt} \Rightarrow \frac{dP}{dt} = -rP \ln_{\tilde{q}} \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)$$

De acordo com a definição de logaritmo generalizado:

$$\ln_{\tilde{q}} \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right) = \frac{\left(\left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)^{\tilde{q}} - 1 \right)}{\tilde{q}} \Rightarrow -\ln_{\tilde{q}} \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right) = \frac{\left(1 - \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)^{\tilde{q}} \right)}{\tilde{q}}$$

Então a equação (21) pode ser escrita da forma :

$$\frac{dP}{dt} = rP \frac{\left(1 - \left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)^{\tilde{q}} \right)}{\tilde{q}} \quad (22)$$

Partindo da equação generalizada(21) , quando temos que $\tilde{q} = 1$, retoma-se

o modelo logístico de Verhulst. E quando $\tilde{q} \rightarrow 0$, tem-se então o modelo de Gompertz.

Uma forma de se interpretar \tilde{q} se baseia nos trabalhos de Geoffrey West, James H. Brown e Brian J. Enquist [24, 25, 23] que relacionaram a taxa metabólica e massa dos indivíduos com a estrutura fractal das ramificações sanguíneas dos seres vivos. Foi proposto que a energia total gasta pelo indivíduo em um intervalo ínfimo de tempo (B) equivale à: (energia para a manutenção das células) + (energia para criar novas células). Tal proposição pode ser descrita através da equação:

$$B = N(t)B_c + E_c \frac{dN(t)}{dt} \quad (23)$$

Em que B_c é a energia utilizada por uma célula e E_c é a energia necessária para se criar uma nova célula. E N é o número de total de células no instante t . A taxa metabólica se relaciona com a energia pela fórmula $B = B_0 M^\beta$ sendo $\beta = \frac{3}{4}$. E $N = \frac{M}{M_c}$ pela qual M_c é a massa de uma célula. Portanto a equação diferencial pode ser escrita da seguinte maneira:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{B_0 M_c^\beta}{E_c} N^\beta - \frac{B_c}{E_c} N \quad (24)$$

Fazendo :

$$a \equiv \frac{B_0 M_c^\beta}{E_c} \quad e \quad b \equiv \frac{B_c}{E_c}$$

A equação ordinária (23) pode ser reescrita na forma de um problema de valor inicial do tipo:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = aN^\beta - bN \\ N(0) = N_0 \end{cases} \quad (25)$$

A solução da EDO se dá por:

$$N(t) = \left[\frac{a}{b} + \left(N_0^{1-\beta} - \frac{a}{b} \right) e^{b(\beta-1)t} \right]^{\frac{1}{1-\beta}} \quad (26)$$

Para valores de $\beta < 1$, a população converge para:

$$N_\infty \equiv N(t \rightarrow \infty) = \left(\frac{a}{b} \right)^{\frac{1}{1-\beta}}$$

Levando à uma nova equação diferencial na forma:

$$\frac{dN}{dt} = bN \left[\left(\frac{N}{N_\infty} \right)^{\beta-1} - 1 \right] \quad (27)$$

E multiplicando e dividindo a equação (26) por $\beta - 1$ para fins de tornar a EDO em um modelo conhecido, pode se obter:

$$\frac{dN}{dt} = b(\beta - 1)N \frac{\left[\left(\frac{N}{N_\infty} \right)^{\beta-1} - 1 \right]}{\beta - 1} \quad (28)$$

Para esse caso, podemos adotar que o parâmetro $\tilde{q} = \beta - 1$ e $r_{\tilde{q}} \equiv -b\tilde{q}$. Utilizando a definição do logaritmo generalizado, sendo $x = N/N_\infty$, e $\ln_{\tilde{q}} = \frac{\left(\frac{N}{N_\infty} \right)^{\tilde{q}} - 1}{\tilde{q}}$, obtemos o modelo de Richards[15]:

$$\frac{dN}{dt} = -r_{\tilde{q}}N \ln_{\tilde{q}} \left(\frac{N}{N_\infty} \right) \quad (29)$$

Portanto, como solução para esse modelo, pode se obter:

$$N(t) = \frac{N_\infty}{\left\{ 1 + \left[\left(\frac{N_\infty}{N_0} \right)^{\tilde{q}} - 1 \right] e^{-rt} \right\}^{\frac{1}{\tilde{q}}}} \quad (30)$$

E o parâmetro \tilde{q} está relacionado com a estrutura fractal das ramificações sanguíneas dos seres vivos.

2.6 Modelo de Bassanezi

Como uma forma de tornar o modelo proposto por Von Bertalanffy[22], em um modelo que pode ser abordado de uma forma geral, Bassanezi[10] apresentou uma generalização para o crescimento de uma população ou forma de vida qualquer:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = \alpha P^\gamma - \beta P \\ P(0) = P_0 \end{cases} \quad (31)$$

Sendo γ um parâmetro que alométrico, ou seja, depende da taxa de poder do poder de corpo do animal estudado e $0 < \gamma < 1$. Esse parâmetro deve estimado conforme o caso abordado.

Os parâmetros α e β correspondem às constantes de anabolismo e catabolismo, respectivamente.

A equação é do tipo de Bernoulli e é resolvida utilizando substituição de variáveis. Tendo como solução:

$$P(t) = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}} \left(1 + C \frac{\beta}{\alpha} e^{-\beta(1-\gamma)t}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}} \quad (32)$$

Entretanto, $P_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} P(t)$, o que leva à igualdade :

$$P_\infty = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}}$$

E, sendo $P(0) = P_0$ a constante C é:

$$C = \left[\left(\frac{P_0}{P_\infty}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}} - 1 \right] \frac{\alpha}{\beta}$$

Portanto, a equação (35) pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$P(t) = P_{\infty} \left\{ 1 + \left[\left(\left(\frac{P_0}{P_{\infty}} \right)^{1-\gamma} - 1 \right) e^{-\beta(1-\gamma)t} \right]^{\frac{1}{1-\gamma}} \right\} \quad (33)$$

De forma que P_0 é o peso inicial e P_{∞} é o peso máximo que o animal pode atingir.

O ponto de inflexão, ou seja, o máximo valor que a função atinge, representa o ponto em que o peso do animal começa a se estabilizar e pode ser dado por $\frac{d^2P}{dt^2} = 0$. Esse ponto pode ser obtido pela equação:

$$P_* = \left(\frac{1}{\gamma} \right)^{\frac{1}{\gamma-1}} P_{\infty} \quad (34)$$

Porém, quando não é conhecido o peso máximo, é preciso parametrizar os pontos pelo método Ford-Walford[14] e assim obter esse valor. Após isso, deve se obter o valor do ponto de inflexão pela equação (37) e assim reparametrizar os pontos para obter P_{∞} , mas dessa vez, à partir do ponto de inflexão.

Considerando que em situações reais a constante de catabolismo(β) pode variar com o tempo, conforme os hábitos do animal, então β pode ser explicitado da seguinte maneira:

$$\beta = - \frac{\ln \left[\frac{\left(\frac{P}{P_{\infty}} \right)^{1-\gamma} - 1}{\left(\frac{P_0}{P_{\infty}} \right)^{1-\gamma} - 1} \right]}{(1-\gamma)t} \quad (35)$$

A constante de anabolismo α é obtida pela equação:

$$\alpha = \beta P_{\infty}^{1-\gamma} \quad (36)$$

Caso seja conhecido P_* , o parâmetro alométrico γ é determinado por :

$$\gamma^{\frac{1}{1-\gamma}} = \frac{P_*}{P_{\infty}} \quad (37)$$

3 Modelos em Quimioterapia

Os modelos de crescimento populacional tradicionais consideram diversos fatores que podem levar a população a um valor máximo de saturação ao longo do tempo. Entre esses fatores, pode-se considerar taxas de anabolismo e catabolismo, aumento de massa e o próprio aumento da população, que, neste caso, levaria à escassez de recursos.

Entretanto, para o estudo do tratamento do câncer, é preciso inserir nos modelos um fator correspondente à inserção de drogas e outras intervenções médicas no tratamento tumoral, ou seja, são fatores que podem diminuir o valor máximo limite da população e são consideradas até possibilidades de cura total das células cancerosas.

Por isso foram estudados diversas equações diferenciais para encontrar um modelo mais adequado conforme o procedimento médico utilizado e alguns desses modelos também considera a taxa de quantidade de aumento ou diminuição dos medicamentos utilizados.

3.1 Modelo para uma droga ciclo-inespecífica

Esse modelo considera que o crescimento tumoral se dá por uma curva que corresponde ao modelo de Gompertz[12], retratado na equação (11).

Porém, para esse novo modelo, é inserido um fator de tratamento, proporcionado pela inserção de uma droga ciclo-inespecífica (atua nas células que estão ou não no ciclo proliferativo, como, por exemplo, a mostarda nitrogenada), de forma com que as células tumorais cresçam de forma mais lenta ou até diminua ao passar do tempo, de acordo com Domingues[6].

Baseando se na ideia de Sachs[18], foi considerado que a inibição de crescimento das células depende do grau de efeito do medicamento administrado (γ), da sua concentração no organismo no instante $t(c(t))$, e da quantidade de células tumorais em cada instante ($P(t)$).

O modelo é descrito na seguinte equação, em que N é a população de células :

$$\frac{dN}{dt} = -rN \left[\ln \left(\frac{N}{k} \right) \right] - \gamma c(t)N \quad (38)$$

Em que $c(t)$ é dado por:

$$c(t) = c_0 * S * t * e^{-rt} \quad (39)$$

Sendo c_0 a concentração inicial do medicamento, e S uma função degrau do seguinte tipo:

$$\begin{cases} S = 1, & \text{considerando o tratamento,} \\ S = 0, & \text{desconsiderando o tratamento.} \end{cases} \quad (40)$$

3.2 Modelo de Kohandel

O modelo de Kohandel toma como base o modelo conhecido como *log-kill* [19].

A hipótese de *log-kill* é caracterizada pela eliminação das células tumorais em proporção constante, a cada infusão de agente quimioterápico. É definido que os agentes anticâncer matam uma certa porcentagem e não um número fixo de células, e a magnitude de células tumorais mortas é dada por uma função logarítmica. Um exemplo: uma dose de *3log-kill* reduziria uma população de 10^{12} para 10^9 de células de tumor, ou seja, uma redução de $9,99 \times 10^{11}$, correspondendo a 99,9% de células mortas.

No modelo de Kohandel, a infusão de um agente quimioterápico se dá por meio de cirurgias. Na cirurgia, o processo de remoção é instantâneo, eliminando uma quantidade fixa de células. Esse valor de células mortas se dá por $(-w_s)$, que corresponde a porcentagem de células eliminadas. Então a taxa de variação da população depende de um crescimento seguindo o modelo de Gompertz, de uma concentração de uma droga utilizada ($c(t)$) no tratamento e do procedimento cirúrgico.

A equação que descreve esse modelo é dada por Kohandel et al.[9]:

$$\frac{dN}{dt} = -rN \left[\ln \left(\frac{N}{k} \right) \right] - c(t)N - w_s I_{t=t_s} N \quad (41)$$

Sendo:

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

Em que t_s é o instante em que a cirurgia acontece.

Se a quimioterapia e a cirurgia não ocorreram, a solução da equação(3), é a própria solução do modelo de Gompertz:

$$N(t) = k \left(\frac{N_0}{k} \right)^{e^{-rt}} \tag{42}$$

No intervalo em que a cirurgia não ocorreu mas a quimioterapia foi realizada $t_0 < t < t_f$, a solução é :

$$N(t) = ke^{e^{-rt} \left(c_1(t) + \ln \left(\frac{N_0}{k} \right) \right)} \tag{43}$$

com

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

Com a cirurgia ocorrendo em $t = t_f$, (depois da quimioterapia) e w_s são as células mortas, a solução é dada por:

$$N(t) = ke^{\left(e^{-rt_f} \left[c_1(t) + \ln \left(\frac{N_0}{k} \right) \right] - w_s \right)} \tag{44}$$

Quando a cirurgia ocorre antes da quimioterapia, o número de células logo após a cirurgia em t_0 é:

$$N(t_0) = ke^{-w_s} \left(\frac{N_0}{k} \right)^{e^{-rt_0}} \tag{45}$$

Mas para o intervalo em que a cirurgia ocorreu mas a quimioterapia ainda está sendo aplicada ($t_0 < t < t_f$), a equação é :

$$N(t) = ke^{\left(e^{-rt_f} \left[c_1(t) + \ln \left(\frac{N_0}{k} \right) \right] - w_s e^{-rt_0} \right)} \tag{46}$$

3.3 Modelo de Byrne

A matemática Helen Byrne [3] considera um modelo em que o tumor sem tratamento cresce em uma curva logística e a droga quimioterápica elimina células tumorais quando entra em contato com elas. Ou seja, existe um sistema de equações diferenciais em que o decréscimo de células depende da concentração de medicamento e essa concentração depende da quantidade de células.

Tal modelo pode ser descrito pelas seguintes equações:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k} \right) - \mu QN \equiv f(N, Q) \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q - \gamma QN \equiv g(N, Q) \end{cases} \quad (47)$$

Na equação (47), os parâmetros $N(t)$, r e k são os mesmos da equação logística e $Q(t)$ é a concentração média da droga. As condições iniciais são $N(0) = N_0$ e $Q(0) = Q_0$. Temos que λ é a taxa de decaimento da droga, γ é a taxa na qual a droga fica sem efeito e $q(t)$ é a taxa em que a droga é entregue ao tumor.

Entretanto esse modelo possui uma falha, pois por mais que o medicamento fosse administrado continuamente, o modelo (47) não contempla as células normais, que na realidade também são afetadas pela quimioterapia.

Em uma situação na qual não há administração da droga, $q_\infty = 0$ e portanto $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = k$. É considerado, então, que a concentração ao longo do tempo tem um valor médio de $q_\infty > 0$, ou seja, $q(t) = q_\infty$.

Para o estudo desse sistema, é importante conhecer o ponto de estabilidade no qual o valor da taxa de variação se anula, considerando $t \rightarrow \infty$, por se tratar de um sistema que visa estabilizar o crescimento populacional de células tumorais ou mesmo extingui-las.

Para encontrar esse ponto, temos que

$$rN \left(1 - \frac{N}{k} - \frac{\mu Q}{r} \right) = 0 \quad (48)$$

E

$$q_{\infty} - \lambda Q - \gamma Q N = 0 \tag{49}$$

O que resulta em:

$$N = 0 \text{ e } Q = \frac{q_{\infty}}{\lambda}$$

Da equação (48) temos:

$$Q = \frac{r}{\mu} \left(1 - \frac{N}{k} \right) \tag{50}$$

Substituindo (50) em (49), obtemos:

$$N^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda} \right) N + \frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_{\infty} \mu}{r \lambda} - 1 \right) = 0 \tag{51}$$

Para um tumor sólido e droga específica, os parâmetros r , γ , μ e k são fixos, mas q_{∞} varia de acordo com o protocolo de tratamento.

A análise desse modelo, é feita com base nas raízes da equação (51), de forma a determinar se os parâmetros têm algum sentido biológico.

Então, utilizando-se o modelo de equação de Bhaskara, e comparando-o à equação (51), o discriminante é dado por :

$$\Delta = \left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda} \right) \right)^2 - 4 \left(\frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_{\infty} \mu}{r \lambda} - 1 \right) \right) \tag{52}$$

Como a população de células deve ser um número real, logo:

$$\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda} \right) \right)^2 - 4 \left(\frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_{\infty} \mu}{r \lambda} - 1 \right) \right) \geq 0 \tag{53}$$

A solução da equação é:

$$N = \frac{- \left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda} \right) \right) \pm \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda} \right) \right)^2 - 4 \left(\frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_{\infty} \mu}{r \lambda} - 1 \right) \right)}}{2} \tag{54}$$

Mas para haver um sentido biológico, é necessário que as raízes sejam tam-

bém positivas, e isso só será atendido se :

$$-\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right) > 0$$

Logo:

$$\frac{\gamma k}{\lambda} > 1 \tag{55}$$

E, analisando o caso de $\Delta = 0$, temos:

$$\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)\right)^2 = 4 \left(\frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{r\lambda} - 1\right)\right)$$

Mas,

$$\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)\right)^2 > 0 \text{ e } \frac{\lambda k}{\gamma} > 0$$

Portanto:

$$\frac{q_\infty \mu}{r\lambda} - 1 > 0 \rightarrow q_\infty > \frac{r\lambda}{\mu} \tag{56}$$

Realizando o estudo de sinais da equação (53), obtém se que :

$$\left(\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)\right)^2 \geq 4 \left(\frac{\lambda k}{\gamma} \left(\frac{q_\infty \mu}{r\lambda} - 1\right)\right)$$

Isolando o termo q_∞ , temos:

$$q_\infty \geq \frac{r\lambda}{\mu} \left(1 + \frac{\lambda}{4\gamma k} \left(1 - \frac{\gamma k}{\lambda}\right)^2\right) \equiv q_\infty^{max}$$

O que implica dizer que o valor de q_∞ tem um máximo definido por q_∞^{max}

$$q_\infty < q_\infty^{max} \tag{57}$$

Dessa maneira, a equação (53) tem sentido biológico para duas raízes somente nas seguintes condições:

$$\frac{r\lambda}{\mu} < q_\infty < q_\infty^{max} \text{ e } \frac{\gamma k}{\lambda} > 1$$

Se somente uma das condições for atendida, a equação terá somente uma

raiz positiva.

Foi feita uma análise para alguns valores de q_∞ que alteram as raízes de N, da equação (54), e obteve se o seguinte gráfico:

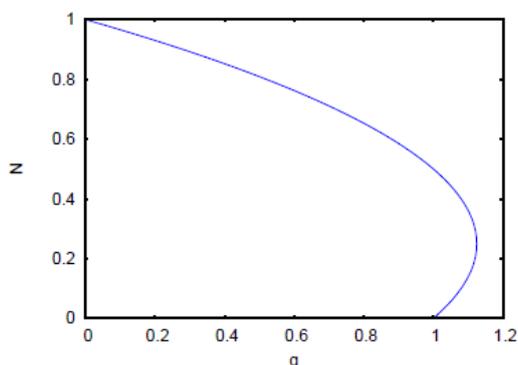


Figura 9: Variação do valor de N pela quantidade de droga para $\frac{\gamma k}{\lambda} > 1$

Em que $r = k = \mu = \lambda = 1$ e $\gamma = 2$. Através desse gráfico é possível ver que para alguns valores de q_∞ , existem duas raízes positivas para N.

Entretanto, adotando $r = k = \mu = \lambda = 1$ e $\gamma = 0,5$ obtemos o gráfico:

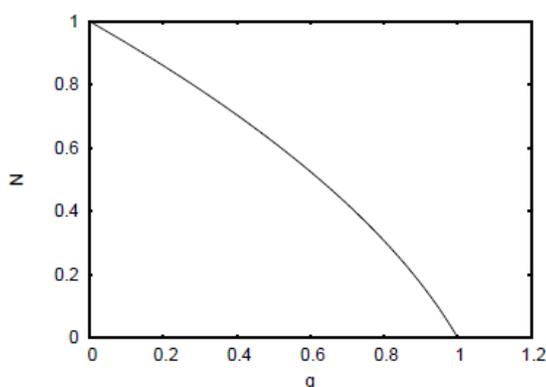


Figura 10: Variação do valor de N pela quantidade de droga com $\frac{\gamma k}{\lambda} < 1$

E, nesse caso, é possível observar que não há duas raízes reais positivas para qualquer valor de q_∞ no intervalo.

Para encontrar os pontos fixos, de maneira a determinar os pontos em que o modelo ainda é estável com a taxa de variação nula, foi feita uma linearização ao redor desse ponto.

Sendo q_∞ o ponto fixo e introduzindo um parâmetro $\epsilon \ll 1$, então a linearização é dada por:

$$\begin{cases} N(t) = 0 + \epsilon \overline{N}(t) \\ Q(t) = \frac{q_\infty}{\lambda} + \epsilon \overline{Q}(t) \end{cases} \quad (58)$$

Substituindo $N(t)$ e $Q(t)$ do sistema (58) nas equações do sistema(47) , é possível encontrar as seguintes equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{d\overline{N}(t)}{dt} = \overline{N} \left(r - \frac{\mu q_\infty}{\lambda} \right) \\ \frac{d\overline{Q}}{dt} = -\lambda \overline{Q} - \gamma \frac{q_\infty}{\lambda} \overline{N} \end{cases} \quad (59)$$

As soluções do sistema de equações (59), são:

$$\overline{N} = \overline{N}(0) e^{\left(r - \frac{\mu q_\infty}{\lambda} \right) t} \quad (60)$$

$$\overline{Q} = \left(\overline{Q}(0) + \frac{\gamma \overline{N}(0) \frac{q_\infty}{\lambda}}{\lambda^2 + r\lambda - \mu q_\infty} \right) e^{*\lambda t} - \left(\frac{\gamma \overline{N} \frac{q_\infty}{\lambda}}{\lambda^2 + r\lambda - \mu q_\infty} \right) \quad (61)$$

Se for obedecida a condição $q_\infty > \frac{r\lambda}{\mu}$, então:

$$\overline{N}(t) \rightarrow 0 \text{ e } \overline{Q}(t) \rightarrow 0, \text{ quando } t \rightarrow \infty$$

Isso significa que o sistema tende ao ponto fixo trivial de equilíbrio.

Mas caso contrário, $(q_\infty < \frac{r\lambda}{\mu})$, o sistema não tendo ao ponto fixo, sendo esse ponto trivial é instável.

Isso significa que se a dose administrada for maior que $\frac{r\lambda}{\mu}$, o tumor será

totalmente eliminado.

Entretanto, uma forma de encontrar a estabilidade do ponto fixo não trivial, considera-se os pontos $(N, Q) = (N_\infty, Q_\infty)$ como solução da equação (51). Realiza-se uma nova linearização a fim de encontrar soluções na proximidade desse ponto. Tomando $\epsilon \ll 1$:

$$N(t) = N_\infty + \epsilon \bar{N}(t) \tag{62}$$

$$Q(t) = Q_\infty + \epsilon \bar{Q}(t) \tag{63}$$

Fazendo uma substituição de (62) e (63) em (47) e fazendo uma expansão de $f(N, Q)$ e $g(N, Q)$ em torno do ponto (N_∞, Q_∞) , tem se que:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{N}}{dt} = \frac{\partial f}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f}{\partial Q} \bar{Q} \\ \frac{d\bar{Q}}{dt} = \frac{\partial g}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial g}{\partial Q} \bar{Q} \end{cases} \tag{64}$$

Fazendo a matriz jacobiana do sistema (64), que corresponde à matriz das equações diferenciais parciais de cada equação, temos que :

$$J(\bar{N}, \bar{Q}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial N} & \frac{\partial f}{\partial Q} \\ \frac{\partial g}{\partial N} & \frac{\partial g}{\partial Q} \end{bmatrix}$$

$$\sigma^2 - \sigma \left(\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial Q} \right) + \left(\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial Q} - \frac{\partial g}{\partial N} \frac{\partial f}{\partial Q} \right) = 0 \tag{65}$$

Para as raízes serem negativas, os coeficientes da equação dos autovalores devem ser positivos; Isso implica em :

$$\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial Q} < 0 < \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial Q} - \frac{\partial g}{\partial N} \frac{\partial f}{\partial Q} \tag{66}$$

E a análise da estabilidade das soluções é feita avaliando os autovalores

da matriz , uma vez que esses autovalores devem ser negativos para exista a estabilidade. A equação dos autovalores é :

Substituindo as derivadas parciais da equação (66), utilizando as funções $f(N, Q)$ e $g(N, Q)$ do sistema (47), obtemos:

$$r \left(1 - \frac{2N_{\infty}}{k} - \frac{\mu Q_{\infty}}{r} \right) - (\lambda + \gamma N_{\infty}) < 0 \quad (67)$$

e

$$-r \left(1 - \frac{2N_{\infty}}{k} - \frac{\mu Q_{\infty}}{r} \right) (\lambda + \gamma N_{\infty}) - \gamma \mu Q_{\infty} N_{\infty} > 0 \quad (68)$$

3.4 Modelo matemático de quimioterapia anti-neoplásica

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer(INCA) "a quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral[5]."

O tratamento adotado para o câncer pode afetar tanto as células normais como as neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares. O que produz efeitos específicos no tratamento são as diferenças existentes entre o crescimento das células cancerígenas e os das células normais e suas pequenas diferenças bioquímicas.

Na quimioterapia o uso de somente uma droga mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores. Por isso, faz-se necessária a utilização da poliquimioterapia que atinge populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, além de diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada.

Um modelo generalizado proposto por Rodrigues[16] para se estudar o comportamento celular em angiogênese inclui células normais e tumorais afetadas pelo tratamento e as normais delimitam a quantidade de droga a ser administrada. E, ainda, há uma competição entre ambas células, em que a morte de

uma, a outra população apresenta maior crescimento.

Além disso, esse modelo geral adota como L_1 a capacidade suporte pela angiogênese e a quantidade de agente quimioterápico Q .

Segue o modelo:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 f_1(N_1, L_1) - g_1(N_1, N_2, L_1) - h_1(N_1, Q) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 f_2(N_2) - g_2(N_1, N_2, L_1) - h_2(N_2, Q) \\ \frac{dL_1}{dt} = m(L_1) + n(N_1, L_1) - p(N_1, L_1) - h_3(L_1, Q) \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - u(N_1, N_2, Q) \end{cases} \quad (69)$$

O índice $i = 1$ corresponde à uma população de células cancerosas e $i = 2$ são as normais; r_i são as taxas de crescimento das populações tumoral e normal; $f_i(*) \geq 0$; é a parcela referente à inibição interespecífica, $g_i(*) \geq 0$ representa a competição entre as células normais e tumorais; $h_j(*) \geq 0 (j = 1; 2; 3)$ indica a interação de cada população com a droga; $n(*) \geq 0$ modela a capacidade do tumor induzir vascularização¹; e $p(*) \geq 0$ refere-se aos fatores inibidores. A função $m(*) \geq 0$ representa a proliferação de células endoteliais no interior do tumor.

As condições iniciais são:

- $Q(0) = 0$, pois no instante inicial não há interação da droga com as células,
- $N_1 > 0$ e $N_2 > 0$, pois só se realiza a quimioterapia na presença de células cancerosas

O tratamento pode ser realizado em administração contínua ou administração em ciclos.

Na administração contínua, $q(t) = q(constante) > 0$.

¹A vascularização é um processo de formação ou desenvolvimento de vasos sanguíneos em um tecido que não os possuía.

Mas quando se administra a droga em ciclos, temos:

$$q(t) = \begin{cases} q > 0, & n \leq t < n + \tau \\ 0, & n + \tau \leq t < n + T \end{cases} \quad (70)$$

$T + \tau$ período entre início de cada infusão, $n = 0, T, 2T, 3T, \dots$, sendo τ o tempo de infusão.

Entretanto, um efeito de uma droga pode potencializar ou diminuir o efeito de outra[17], e por isso é necessário analisar o comportamento desses medicamentos utilizados em conjunto.

No caso de um câncer não tratado, ou seja, sem infusão de um agente quimioterápico, são explicitadas as funções contidas no modelo (69):

$$f_1(N_1, L_1) = 1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1}, \quad (71)$$

$$f_2(N_2) = 1 - \frac{N_2}{k_2}, \quad (72)$$

$$g_1(N_1, N_2, L_1) = r_1 \frac{\alpha_1}{k_1 + L_1} N_1 N_2, \quad (73)$$

$$g_2(N_1, N_2, L_1) = r_2 \frac{\alpha_2}{k_2} N_1 N_2, \quad (74)$$

A variável k_1 denota a capacidade suporte do tumor após a neovascularização atingir o equilíbrio, k_2 indica a capacidade suporte das células normais, α_i o coeficiente de competição interespecífica referente à população i .

A função g_1 engloba os mecanismos de defesa do paciente; g_2 modela efeitos negativos do tumor ao tecido normal. As funções f_1 e f_2 representam um crescimento logístico para as células normais e tumorais.

A modelagem da taxa de variação da capacidade suporte de angiogênese (L_1) se dá da seguinte maneira:

$$m(L_1) = \sigma N_1, \quad (75)$$

$$n(N_1, L_1) = \phi N_1, \tag{76}$$

$$p(N_1, L_1) = \omega L_1 N_1^x, \tag{77}$$

Para simplificação, x foi adotado igual a 1. O parâmetro σ refere-se à proliferação das células endoteliais adjacentes ao tumor, ϕ corresponde à liberação dos fatores de crescimento da massa tumoral e ω modela a inibição da vascularização provocada pelo tumor.

Então o modelo corresponde ao câncer não tratado, substituindo (71), (72), (73), (74), (75), (76) e (77) no modelo (69), com $\frac{dQ}{dt} = 0$ é :

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) \\ \frac{dL_1}{dt} = \sigma N_1 + \phi N_1 + \omega L_1 N_1 \end{cases} \tag{78}$$

Um outro modelo considera uma situação em que a inibição e os estímulos angiogênicos² se encontram em equilíbrio. Após o seu início, o tratamento não apresenta efeito anti-angiogênico com o número de células tumorais dado por N_i sendo ($i = 1, i = 2$) e uma quantidade da droga quimioterápica Q .

Mas para compreender esse modelo, é preciso determinar as funções $h_j(*)$ e $u(*)$. A função $u(N_1, N_2, Q)$ é dependente somente da quantidade administrada do agente quimioterápico.

Pode ser descrito pela equação:

$$u(Q) = \lambda Q \tag{79}$$

Sendo $\lambda > 0$ representando a taxa de decrescimento de uma droga utilizada

²A angiogênese consiste no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos num tecido vivo. Este processo depende da proliferação de células endoteliais, que são as células de revestimento dos vasos sanguíneos.

em quimioterapia, em um ciclo que pode ou não depender do ciclo de proliferação das células.

A resposta funcional da droga, segue um modelo do tipo Michaelis-Menten[2]. Essa forma de modelagem adota que a formação de produto numa reação é determinada com uma função do tempo para uma série concentração de substrato. Entretanto, quando é atingido o regime permanente, a reação entra em equilíbrio, e a resposta da reação não depende mais da concentração de substrato ou produto.

Para a quimioterapia, essa modelagem indica que após uma certa dose, a resposta do tratamento não depende da concentração de droga. E se além disso as células são eliminadas em uma proporção constante, pode-se definir as funções $h_j(*), (j = 1, 2, 3)$ como:

$$h_1(N_1, Q) = \frac{\mu N_1 Q}{a + Q}, \quad (80)$$

$$h_2(N_2, Q) = \frac{\nu N_2 Q}{b + Q}, \quad (81)$$

$$h_3(N_3, Q) = \frac{\eta N_3 Q}{c + Q}, \quad (82)$$

Uma vez que a, b, c determinam a velocidade da resposta da droga, μ e ν correspondem às taxas de tratamento das células-tumorais e normais, respectivamente, η modela a intensidade do efeito da quimioterapia metronômica, sendo que a taxa de mortalidade *percapita* das células tumorais é dada por $\frac{\mu Q}{a + Q}$.

Em uma situação que há um equilíbrio entre a inibição e os estímulos angiogênicos quando o tratamento se inicia, temos que:

$$\frac{dL_1}{dt} \approx 0$$

Então através das equações obtidas e fazendo as devidas substituições no modelo (78), temos o seguinte modelo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q} \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q \end{array} \right. \quad (83)$$

Em um tratamento que faça sentido clínico, o efeito da droga nas células cancerosa deve ser muito maior do que nas normais e por isso temos que :

$$\mu \gg \nu \quad (84)$$

Em relação às taxas de crescimento das células, é preciso analisar como se dá o desenvolvimento e morte das células no organismo. Para tal, verificou se que as células tumorais se diferenciavam das normais no processo de apoptose. A apoptose, de acordo com Anazetti[1] "é um fenômeno de morte celular programada, reconhecida morfológicamente como um fenômeno distinto de morte há mais de 30 anos por Kerr, Wyllie e Durrie (1972), que ocorre individualmente, sendo que a morte de uma célula não leva à morte de outras células".

O câncer surge quando células recém-fomadas apresentam mutações simultâneas em genes que controlam o crescimento e a sobrevivência. Tais células mutantes não sofrem apoptose e sobrevivem por mais tempo, acumulam mais mutações e multiplicam-se sem controle, gerando tumores. Enquanto as células normais morrem. Isso gera maior crescimento populacional das células tumorais ao longo do tempo.

Dessa maneira:

$$r_1 > r_2 \quad (85)$$

Analisar esse modelo nos permite comparar diferentes protocolos de administração de drogas quimioterápicas. E visando tratamentos bem sucedidos, é necessário entender as situações que poderiam causar fracasso no tratamento clínico do câncer através da quimioterapia. As causas foram citadas por Rodri-

gues [16]:

1. Tumor resistente ao tratamento devido à terapia ser iniciada para tumor de grande volume com baixa fração de crescimento.

2. Tumor não curado devido à administração de doses de intensidades insuficientes para manter a regressão do tumor (devido à regressão relativamente baixa de pequenos tumores).

3. Surgimento de segundo tumor resistente por mutação ou seleção.

4. Tumor resistente ao tratamento devido à administração de dose muito baixa.

5. Tumor resistente ao tratamento porque o intervalo de tempo entre as doses é muito alto.

Mas para o modelo proposto, não há distinção entre as células tumorais. Logo, a análise é feita considerando os itens 4 e 5, que abordam a influência do concentração de agente quimioterápico e ciclos de tratamento, respectivamente.

Para fins de impor condições sobre o câncer se curar espontaneamente foi postulado que sem tratamento o tumor não poderia ser eliminado, formulando assim a *hipótese geral do câncer*.

Considerando que não há tratamento, ou seja, sem inserção de um agente quimioterápico, têm se o modelo para o *caso limite*:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_1 N_2}{k_1} \right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2} - \frac{\alpha_2 N_1}{k_2} \right) \end{cases} \quad (86)$$

Esse modelo será considerado para obter alguns resultados das situações

sem tratamento do câncer. Para isso, serão feitos estudos das soluções de equilíbrio.

3.4.1 Câncer não tratado

Para analisar as soluções de equilíbrio do sistema³, foi feita uma análise dos autovalores⁴ da matriz Jacobiana.

A matriz jacobiana é formada pelas derivadas parciais de cada equação do sistema, e para o modelo (86), a matriz resulta em:

$$F(N_1, N_2) = \begin{bmatrix} r_1 \left(\frac{k_1 - 2N_1 - \alpha_1 N_2}{k_1} \right) & -r_1 \frac{N_1 \alpha_1}{k_1} \\ -r_2 \frac{N_2 \alpha_2}{k_2} & r_2 \left(\frac{k_2 - 2N_2 - \alpha_2 N_1}{k_2} \right) \end{bmatrix}$$

Para o câncer não tratado, as soluções de equilíbrio do sistema (83) são

1. $F_1(0, 0)$ (extinção das células normais e tumorais).
2. $F_2(0, k_2)$ (cura espontânea).
3. $F_3(k_1, 0)$ (extinção de células normais e persistência do tumor).
4. $F_4 \left(\frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1} \right)$ (existem células normais e tumorais).

Os itens 1 e 2 não ocorrem em situações biologicamente possíveis segundo a hipótese geral do câncer. Dessa forma, são pontos instáveis.

Para $F_1(0, 0)$, obteve-se os autovalores r_1 e r_2 , mas para que seja um ponto de equilíbrio estável, esses valores deveriam ser menores que 0. Entretanto as taxas

³As soluções de equilíbrio são os pontos nos quais a equação diferencial se anula, ou seja, situações em que: o câncer será curado; as células normais se extinguem; ambas condições.

⁴O autovalor retorna um valor característico de cada solução, de forma que se possa verificar se esse valor é biológico e matematicamente aceitável. Autovalores positivos de uma matriz jacobiana correspondem a um ponto de equilíbrio instável e os negativos são de pontos estáveis. Autovalores nulos referem-se a pontos de sela.

de crescimento são sempre maiores que ou iguais a zero, fazendo esses com que esse ponto seja instável. Além disso, população nula de células cancerígenas e normais jamais serão extintas ao mesmo tempo no tratamento.

Os autovalores de $F_2(0, k_2)$ são $-r_2$ e $r_1 \left(\frac{k_1 - \alpha_1 k_2}{k_1} \right)$. Como $-r_2 < 0$, esse autovalor corresponderia à um ponto estável, mas, analisando o outro autovalor, o ponto é instável se:

$$r_1 \left(\frac{k_1 - \alpha_1 k_2}{k_1} \right) > 0$$

Mas como $\frac{r_1}{k_1} > 0$ então:

$$k_1 - \alpha_1 k_2 k_1 > 0 \Rightarrow 0 < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2} \quad (87)$$

Caso a condição (87) seja atendida, o ponto F_2 é instável. Porém, para $\alpha_1 = \frac{k_1}{k_2}$, esse ponto é um ponto de sela, o que não garante instabilidade ou estabilidade da solução. Além dessas condições, a *hipótese geral do câncer* garante que não há cura sem tratamento.

O caso biologicamente viável e matematicamente estável é para o ponto $F_4 \left(\frac{\alpha_2 k_1 - k_2}{\alpha_2 \alpha_1 - 1}, \frac{\alpha_1 k_2 - k_1}{\alpha_2 \alpha_1 - 1} \right)$, em que há existência de células tumorais e normais e é estável para $\alpha_2 \alpha_1 - 1 < 0$ e $\alpha_2 k_1 - k_2 < 0$.

Uma análise numérica foi realizada demonstrando a coexistência de células normais e cancerosas. Os dados foram obtidos através de uma tabela de parâmetros obtida por Rodrigues[16]:

O gráfico obtido foi:

Os parâmetros iniciais foram $N_1(0) = 10^9$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais, e os parâmetros fornecidos pela Tabela 2. Esse gráfico mostra

Parâmetro	Valor	Unidade
r_1	10^{-2}	dia ⁻¹
r_2	10^{-3}	dia ⁻¹
k_1	10^{12}	células
k_2	10^{12}	células
α_1	9×10^{-2}	-
α_2	9×10^{-2}	-
μ	8	dia ⁻¹
ν	8×10^{-2}	dia ⁻¹
λ	4, 16	dia ⁻¹
a	2×10^3	mg
b	5×10^6	mg

Tabela 2: Tabela de parâmetros

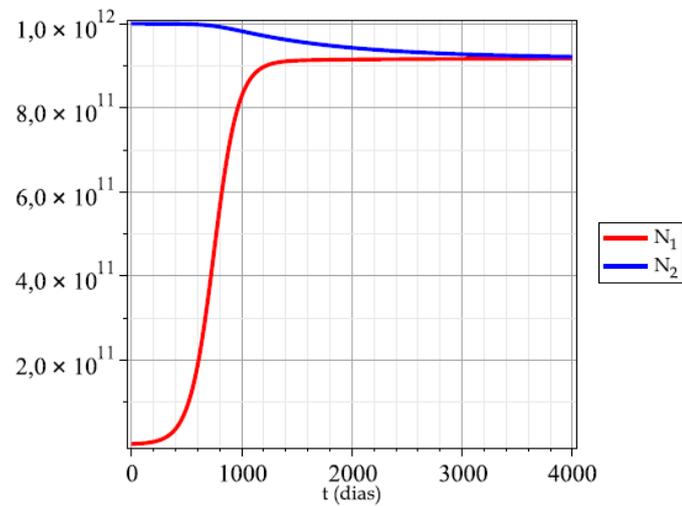


Figura 11: Evolução do tumor quando o paciente não é submetido ao tratamento

que à partir de 4000 dias as células normais e cancerosas estariam em mesma quantidade o que levaria o paciente à óbito pela competição intraespecífica das células. Porém, após 1500 dias dificilmente o paciente iria sobreviver pois o tumor teria aproximadamente 9×10^{11} células, causando sérias complicações no organismo.

3.4.2 Tratamento quimioterápico antineoplásico

Para esse tratamento foi admitido uma administração contínua do agente quimioterápico, e o modelo abordado foi o modelo(83). Como em infusão contínua a função $q(t) > 0 = \text{constante}$, então o sistema é autônomo⁵.

O sistema possui quatro soluções de equilíbrio e são elas:

1. $G\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ (as células normais e tumorais são eliminadas devido à uma alta dosagem)
2. $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ (cura total com auxílio do tratamento)
3. $G\left(N_1^*, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ (o tumor permanece mas há morte das células normais)
4. $G\left(\overline{N}_1, \overline{N}_2, \frac{q}{\lambda}\right)$ (há células normais e tumorais durante o tratamento)

Os pontos $\overline{N}_1, \overline{N}_2, N_1^*, N_2^*$ foram obtidos igualando as taxas de variação à zero e fazendo as devidas substituições. Por exemplo:

$$N_1^* = \frac{k_1(r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu))}{r_1(a \lambda + q)} \quad e \quad N_2^* = \frac{k_2(r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b \lambda + q)} \quad (88)$$

O segundo ponto segue a hipótese geral do câncer se :

$$N_2^* > 0 \Rightarrow 0 < q < \frac{r_2 b \lambda}{\nu - r_2}, \quad \text{sendo } \nu > r_2. \quad (89)$$

Ou seja, para o caso de cura total do câncer, com existência de células normais, o valor da dosagem possui um limite superior determinado pela desigualdade (89). Uma análise análoga pode ser feita para o terceiro ponto, em que há a permanência do tumor e morte total de todas as células normais:

⁵Uma E.D. de 1ª ordem, ou um sistema de E.D. de 1ª ordem é dito autônomo se suas derivadas não dependem explicitamente do tempo.

$$N_1^* > 0 \Rightarrow 0 < q < \frac{r_1 a \lambda}{\mu - r_1}, \quad \text{com } \mu > r_1. \quad (90)$$

O primeiro ponto considera a eliminação de células normais e tumorais, o que não é desejado no tratamento. Dessa maneira, é preciso encontrar o ponto de instabilidade dessa solução. A matriz jacobiana aplicada ao ponto $G\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ retorna os seguintes autovalores:

$$\Phi_1 = \frac{r_1 a \lambda + q(r_1 - \mu)}{a \lambda + q}, \quad \Phi_2 = \frac{r_2 b \lambda + q(r_2 - \nu)}{b \lambda + q}, \quad \Phi_3 = -\lambda. \quad (91)$$

Uma vez que $\lambda > 0$, então $\Phi_3 < 0$, o que implica dizer que basta qualquer um dos outros dois autovalores ser positivo que a solução será assintoticamente instável.

Mas, analisando os termos, é possível perceber que $\Phi_1 \equiv \frac{r_1 N_1^*}{k_1}$ e $\Phi_2 \equiv \frac{r_2 N_2^*}{k_2}$ como $\frac{r_2}{k_2}$ e $\frac{r_1}{k_1}$ são positivos, então a análise feita para os autovalores tem um modo análogo àquela feita para os pontos $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ e $G\left(N_1^*, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$. Dessa maneira, quando $\Phi_1 > 0$ o ponto $G\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é instável e o ponto $G\left(N_1^*, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ é biologicamente viável. Ou para $\Phi_2 > 0$, o ponto $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ tem sentido biológico e o ponto $G\left(0, 0, \frac{q}{\lambda}\right)$ também é instável.

É importante conhecer as condições que levariam à extinção do tumor pela quimioterapia, sem grandes danos às células normais. Essas condições se baseiam na análise da matriz jacobiana do ponto $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$

A matriz:

$$J\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right) = \begin{bmatrix} n_{11} & 0 & 0 \\ -\frac{r_2 N_2^* \alpha_2}{k_2} & n_{22} & -\frac{\nu N_2^* \alpha^2 b}{(b \lambda + q)^2} \\ 0 & 0 & -\lambda \end{bmatrix}$$

Sendo

$$n_{11} = \frac{r_1(a\lambda + q)(k_1 - \alpha_1 N_2^*) - \mu q k_1}{k_1(a\lambda + q)}$$

e

$$n_{22} = \frac{r_2(b\lambda + q)(k_2 - 2N_2^*) - \nu q k_2}{k_2(b\lambda + q)}$$

Para encontrar os autovalores, foi determinado o polinômio característico $P(\psi) = \det(J - \psi I_3)$. Foram determinados alguns polinômios auxiliares :

$$R(\psi) = (b\lambda + q)(k_2(r_2 - \psi) - 2r_2 N_2^*) - \nu q k_2 \quad (92)$$

$$D(\psi) = (a\lambda + q)(k_1(r_1 - \psi) - r_1 \alpha_1 N_2^*) - \mu q k_1. \quad (93)$$

O polinômio característico então tem a seguinte forma:

$$P(\psi) = \frac{(\lambda + \psi)R(\psi)D(\psi)}{k_1 k_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)} \quad (94)$$

Os autovalores são as raízes do polinômio característico. O primeiro autovalor encontrado é $\psi_1 = -\lambda$ e λ sempre é positivo, então $\psi_1 < 0$. ψ_2 e ψ_3 são raízes dos polinômios $R(\psi)$ e $D(\psi)$, respectivamente.

Substituindo $N_2^* = \frac{k_2(r_2 b\lambda + q(r_2 - \nu))}{r_2(b\lambda + q)}$ em $R(\psi)$, obtemos $\psi_2 = -\Phi_2$ como raiz. Portanto se as condições estabelecidas em (89) forem atendidas, $\Phi_2 > 0$ logo $\psi_2 < 0$. O terceiro autovalor é obtido substituindo N_2^* novamente, mas no polinômio $D(\psi)$. Assim:

$$\psi_3 = \frac{\bar{A}q^2 + \bar{B}q + \bar{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)} \quad (95)$$

Em que

$$\bar{A} = r_2 k_1 (r_1 - \mu) + \alpha_1 k_2 r_1 (\nu - r_2), \quad (96)$$

$$\bar{B} = (a + b)(r_1 r_2 \lambda (k_1 - \alpha_1 k_2)) + \lambda (r_1 a \nu \alpha_1 k_2 - r_2 b \mu k_1), \quad (97)$$

$$\bar{C} = r_1 r_2 a b \lambda^2 (k_1 - \alpha_1 k_2) \quad (98)$$

Mas para garantir que a solução $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ seja assintoticamente estável, ψ_3 deve ser negativo, além das outras condições anteriores.

Então:

$$\psi_3 = \frac{\bar{A}q^2 + \bar{B}q + \bar{C}}{k_1 r_2 (a\lambda + q)(b\lambda + q)} < 0 \Rightarrow \bar{A}q^2 + \bar{B}q + \bar{C} < 0. \quad (99)$$

Fazendo as devidas substituições e reorganizando os termos, a inequação (99) pode ser reescrita como :

$$\bar{D}\alpha_1 + \bar{E} < 0 \quad (100)$$

De modo que:

$$\bar{D} = -r_1 k_2 (a\lambda + q)(r_2(b\lambda + q) - \nu q), \quad (101)$$

$$\bar{E} = -r_2 k_1 (b\lambda + q)(r_1(a\lambda + q) - \mu q), \quad (102)$$

Pela desigualdade (100) temos que:

$$\bar{D}\alpha_1 < \bar{E} \quad (103)$$

Para analisar essa desigualdade, é preciso verificar os sinais de \bar{D} e \bar{E} . As condições para \bar{D} ser positivo ou negativo são :

$$\bar{D} > 0 \iff r_2(b\lambda + q) - \nu q < 0 \Rightarrow \frac{\nu q}{r_2(b\lambda + q)} > 1, \quad (104)$$

$$\bar{D} < 0 \iff r_2(b\lambda + q) - \nu q > 0 \Rightarrow \frac{\nu q}{r_2(b\lambda + q)} < 1, \quad (105)$$

Já as condições para \bar{E} são :

$$\bar{E} > 0 \iff r_1(a\lambda + q) - \mu q < 0 \Rightarrow \frac{\mu q}{r_1(a\lambda + q)} > 1 \quad (106)$$

$$\bar{E} < 0 \iff r_1(a\lambda + q) - \mu q > 0 \Rightarrow \frac{\mu q}{r_1(a\lambda + q)} < 1 \quad (107)$$

Análise para $\bar{D} > 0$

Sendo $\bar{D} > 0$ e $\bar{E} > 0$, então temos a seguinte desigualdade:

$$0 < \alpha_1 < \frac{\bar{E}}{\bar{D}} \tag{108}$$

A garante *hipótese geral do câncer* que não há cura sem tratamento, então a equação (87) $\left(0 < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2}\right)$ deve ser atendida, e, dessa maneira, temos uma das condições necessárias para o ponto ser estável. Para isso: $\frac{\bar{E}}{\bar{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$, com a condição (89) $(\nu > r_2)$ sendo satisfeita. Dessa forma, o ponto $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ é estável.

Caso $0 < \frac{\bar{E}}{\bar{D}} < \frac{k_1}{k_2}$, a *hipótese geral do câncer* dispõe uma condição necessária para a cura da doença, bastando que a equação (87) seja atendida.

Caso $\bar{E} < 0$, o ponto $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ é assintoticamente instável, uma vez que α_1 é sempre positivo.

Análise para $\bar{D} < 0$

Com $\bar{D} < 0$ e $\bar{E} < 0$, a desigualdade resulta em :

$$\alpha_1 > \frac{\bar{E}}{\bar{D}} \tag{109}$$

Para atender às condições (87) e (109), então $\frac{\bar{E}}{\bar{D}} < \frac{k_1}{k_2}$. Se além dessas, a condição (89) for atendida, o ponto $G\left(0, N_2^*, \frac{q}{\lambda}\right)$ é assintoticamente instável.

As condições (87) e (109) resultam na desigualdade:

$$\frac{\bar{E}}{\bar{D}} < \alpha_1 < \frac{k_1}{k_2} \tag{110}$$

Entretanto, se $\frac{\bar{E}}{\bar{D}} \geq \frac{k_1}{k_2}$, o ponto é instável pois dessa maneira, ao atender a condição (106), não atenderia a condição (84) e vice-versa.

Se $\bar{E} > 0$, resultaria em $\alpha_1 < 0$, o que não é biologicamente plausível.

3.4.3 Quimioterapia administrada em ciclos

O Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu em 2008 um protocolo para câncer de mama denominado FAC (fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) que prevê uma aplicação da ciclofosfamida IV de forma intravenosa numa proporção de 500mg de droga por metro quadrado da superfície corporal de um paciente, em um intervalo de 21 dias. Tem se esse protocolo como o *protocolo padrão*.

A aplicação dessa forma de tratamento segue a hipótese de *log-kill*, uma vez que em cada ciclo, as células cancerosas são removidas em proporção constante. Tal hipótese pode ser comprovada através de uma simulação numérica de tratamento tendo como $N_1(0) = 2,4 \times 10^{10}$ células tumorais, $N_2(0) = 10^{12}$ células normais e $Q(0) = 0$ e os parâmetros da Tabela 2. O ciclo $T + \tau$ entre as infusões é de 21 dias e o tempo τ da infusão é de 3 horas. Os resultados da simulação estão no gráfico abaixo:

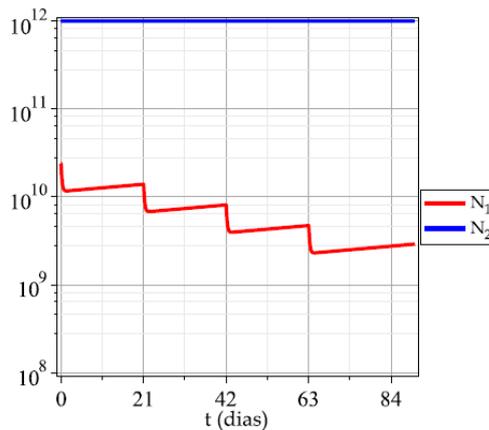


Figura 12: Simulação numérica

Entretanto há o caso de fracasso clínico quando há administração de doses muito baixas da droga no tratamento. Com uma dosagem de 370 mg de ciclofosfamida, obtêm se o seguinte resultado, com os mesmos parâmetros utilizados na Figura 9, em que a linha verde é a baixa dosagem e a linha pontilhada é o *protocolo padrão*.

Esse gráfico mostra que enquanto houve uma diminuição das células tumorais em cada ciclo de tratamento no *protocolo padrão*, a curva verde já de-

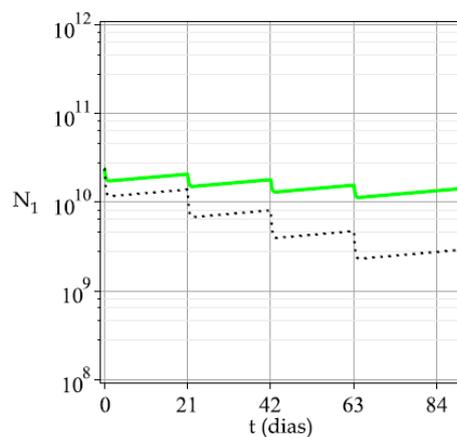


Figura 13: Tratamento mal sucedido

monstra que para baixas dosagens, não há diminuição significativa das células cancerosas.

Outra abordagem foi a comparação entre os intervalos de infusão para um suposto tratamento em que as infusões seriam realizadas a cada 28 dias e para o *protocolo padrão* em que isso ocorre a cada 21 dias. O resultado obtido foi :

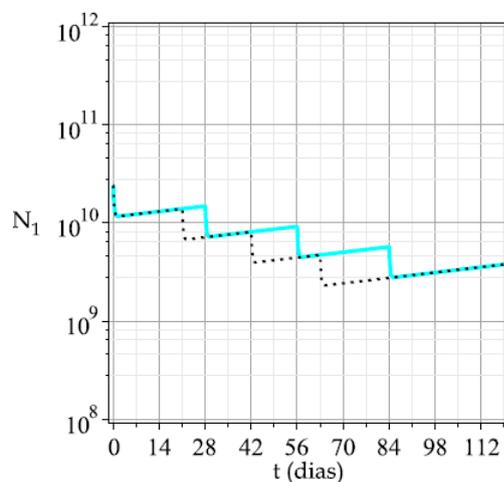


Figura 14: Comparação entre tratamentos

A curva azul retrata o tratamento realizado a cada 28 dias e a curva pontilhada representa o *protocolo padrão*. Esse gráfico demonstra que não há grandes

diferenças na redução do tumor de um tratamento para outro.

4 Conclusão

Analisando os modelos mais primitivos para o crescimento populacional, temos que o modelo malthusiano não se aplicaria para o caso do câncer, uma vez que as células crescem até um valor limite e esse modelo já apresenta um crescimento exponencial infinito ao longo do tempo.

Já os modelos Logístico e de Gompertz apresentam uma realidade mais próxima às dinâmicas de crescimento das células cancerosas, uma vez que tais modelagens incluem um fator limitador. Entretanto, esses modelos não incluem medidas de tratamento para o câncer, necessitando de uma abordagem mais complexa. Para isso, podem ser incluídos outros modelos em um mesmo sistema de equação diferencial, inclusive os modelos de Von Bertalanfy e de Bassanezi que analisam o crescimento celular devido aos nutrientes disponíveis.

Assim, foi possível estudar o modelo para uma droga ciclo-inespecífica em que há a inserção de um fator de tratamento que visa diminuir o crescimento das células cancerosas ou pelo menos que elas cresçam de forma mais lenta. Porém o modelo de Kohandel proporcionou um aprimoramento à esse modelo anterior, incluindo também o fator correspondente a uma cirurgia que remove as células do câncer em uma proporção constante.

Entretanto tais modelos não consideram uma inter relação entre a taxa de variação da população com a quantidade de droga inserida no tratamento ao longo do tempo e vice versa. Nesse caso, o modelo de Byrne já possui uma abordagem mais completa em relação aos anteriores, uma vez que a modelagem matemática foi feita com base em um sistema de equações diferenciais. Porém ainda é um modelo falho pois não inclui as células normais que também são afetadas pelo tratamento.

Dessa forma, foram analisados os modelos matemáticos para quimioterapia anti-neoplásica que abordaram além dos fatores de tratamento, a quantidade de população de células normais e cancerosas e a influencia de uma competição intraespecífica entre estas. Tais modelos possuem uma maior generalização, podendo ser aplicados em mais casos diferentes de tratamento, bastando se identificar o valor dos parâmetros utilizados para cada caso.

Estudar os valores limites para os parâmetros do tratamento foi de extrema importância para determinar as quantidades de doses são eficazes e não tão prejudiciais às células normais. Os gráficos apresentados demonstraram que dosagens baixas poderiam não surtir efeito na diminuição do câncer e intervalos um pouco maiores entre as infusões cirúrgicas não corromperiam o tratamento de forma brusca.

Por fim, o estudo dos modelos matemáticos voltados ao câncer proporcionou o conhecimento de diversos modelos matemáticos para crescimento populacional, além de ter sido possível aprimorar os conhecimentos matemáticos em soluções de equações diferenciais ordinárias e sistemas de equação. E também, foi adquirido um bom conhecimento de biologia voltada ao tratamento de tumores.

Referências

- [1] Maristella Conte Anazetti and Patrícia Silva Melo. Morte celular por apoptose: uma visão bioquímica e molecular. *Metrocamp pesquisa*, 1(1):37–58, 2007.
- [2] Stryer L Berg JM, Tymoczko JL. Biochemistry. 5th edition. 2002.
- [3] Helen M Byrne. Modelling avascular tumour growth. *Cancer modelling and simulation*, 3, 2003.
- [4] B.C.T Cabella. Modelos aplicados ao crescimento e tratamento de tumores e à disseminação da dengue e tuberculose. 2012.
- [5] Instituto Nacional do Câncer. Quimioterapia. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101.
- [6] José Sérgio Domingues. Análise do modelo de gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento. *Biomatemática*, 21:103–12, 2011.
- [7] M. L. A. Magalhães e N. M. G. Leite. Equações diferenciais aplicadas à dinâmica populacional. 2012.
- [8] FIBGE. Censos demográficos do brasil de 1940 a 1991.

- [9] M Kohandel, S Sivaloganathan, and A Oza. Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: sequencing of surgery and chemotherapy. *Journal of theoretical biology*, 242(1):62–68, 2006.
- [10] A. J. V. Brandão e R. C. Bassanezi L.de Oliveira. Modelo de von bertalanffy generalizado aplicado ao crescimento de suínos de corte. 2007.
- [11] T. R. Malthus. An essay on the principle of population. 1798.
- [12] J.A. Muniz e F.M. Ribeiro M.S. Nascimento. Ajuste dos modelos generalizado, logístico e gompertz a dados de crescimento de peruas.
- [13] R.C.Bassanezi. Modelagem matematica.
- [14] R.C.Bassanezi. Temas e modelos.
- [15] FJ Richards. A flexible growth function for empirical use. *Journal of experimental Botany*, 10(2):290–301, 1959.
- [16] Diego S Rodrigues, Paulo FA Mancera, and Suani TR Pinho. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução. *Notas em Matemática Aplicada, e-ISSN*, pages 2236–5915, 2011.
- [17] Diego S Rodrigues, Suani TR Pinho, and Paulo FA Mancera. Um modelo matemático em quimioterapia. *TEMA (São Carlos)*, 13(1):01–12, 2012.
- [18] RK Sachs, LR Hlatky, and P Hahnfeldt. Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling*, 33(12):1297–1305, 2001.
- [19] Frank M Schabel, Thomas P Johnston, George S McCaleb, John A Montgomery, W Russell Laster, and Howard E Skipper. Experimental evaluation of potential anticancer agents viii. effects of certain nitrosoureas on intracerebral 11210 leukemia. *Cancer research*, 23(5):725–733, 1963.
- [20] Veja. no39. set/99,pp.86-89.
- [21] P. F Verhulst. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondance mathématique et physique*, 10, 1838.

- [22] L. von Bertalanffy. Quantitative laws in metabolism and growth. *Q. Rev. Biol.* 32(1957), 217–231.
- [23] Geoffrey B West and James H Brown. Life’s universal scaling laws. *Physics today*, 57(9):36–43, 2004.
- [24] Geoffrey B West, James H Brown, and Brian J Enquist. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*, 276(5309):122–126, 1997.
- [25] Geoffrey B West, James H Brown, and Brian J Enquist. A general model for ontogenetic growth. *Nature*, 413(6856):628–631, 2001.