

**COLÉGIO PEDRO II**

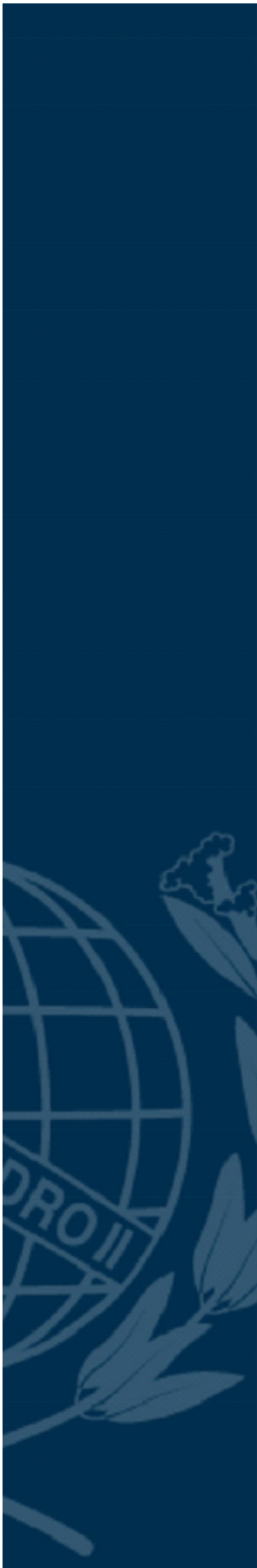
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Cultura  
Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional

Marcio Antonio Silva da Costa

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA POPULAÇÃO  
DE CÉLULAS TUMORAIS E UMA PROPOSTA  
DE TRABALHO APLICADA AO ENSINO MÉDIO**

Rio de Janeiro

2020



Marcio Antonio Silva da Costa

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA POPULAÇÃO DE CÉLULAS  
TUMORAIS E UMA PROPOSTA DE TRABALHO APLICADA AO  
ENSINO MÉDIO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional, vinculado à Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Cultura do Colégio Pedro II, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Matemática.

Orientadora: Dra. Luciana Santos da Silva Martino

Rio de Janeiro

2020

**COLÉGIO PEDRO II**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E CULTURA**  
**BIBLIOTECA PROFESSORA SILVIA BECHER**  
**CATALOGAÇÃO NA FONTE**

C837 Costa, Marcio Antonio Silva da  
Modelagem Matemática da População de Células Tumorais e uma  
Proposta de Trabalho Aplicada ao Ensino Médio / Marcio Antonio Silva  
da Costa. – Rio de Janeiro, 2020.  
84 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Matemática em Rede  
Nacional) – Colégio Pedro II. Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa,  
Extensão e Cultura.  
Orientador: Luciana Santos da Silva Martino.

1. Matemática – Estudo e ensino. 2. Modelagem matemática. 3.  
Matemática (Ensino Médio). I. Martino, Luciana Santos da Silva. II.  
Colégio Pedro II. III. Título.

CDD 510

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Simone Alves – CRB7 5692.

Marcio Antonio Silva da Costa

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA POPULAÇÃO DE CÉLULAS  
TUMORAIS E UMA PROPOSTA DE TRABALHO APLICADA AO  
ENSINO MÉDIO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional, vinculado à Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Cultura do Colégio Pedro II, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Matemática.

Aprovado em: 25 / 03 / 2020.

Banca Examinadora:

---

Dra. Luciana Santos da Silva Martino (Orientadora)  
Colégio Pedro II

---

Dra. Marilis Bahr Karam Venceslau  
Colégio Pedro II

---

Dra. Gabriela dos Santos Barbosa  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2020

Dedico este trabalho aos meus pais Geraldo e Maria de Lourdes (in memoriam), que com todo amor, carinho e gratidão sempre representaram meus exemplos e minhas inspirações de vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por mais esta conquista.

Gostaria de dedicar este espaço para agradecer às pessoas que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho:

À minha esposa Sabrina e a minha filha Rebeca, pela paciência e compreensão nas minhas ausências, devido à dedicação ao curso.

A cada familiar que me apoiou neste momento de minha vida, ouvindo minhas queixas e não me permitindo desistir no meio da caminhada.

À professora Luciana Santos da Silva Martino, pela orientação, dedicação, profissionalismo, paciência e motivação, que foram essenciais para elaboração deste trabalho.

À professora Marilis Bahr Karam Venceslau por aceitar participar da banca examinadora deste trabalho e pela dedicação e competência tanto quanto professora, quanto coordenadora do curso.

À professora Gabriela dos Santos Barbosa, por ter aceitado fazer parte da banca examinadora.

Agradeço também aos colegas de minha turma, em especial, ao Bruno e o Cláudio pela parceria e amizade desde o início do curso.

Aos meus professores do PROFMAT: Andréa Carvalho, Diego Nicodemos, Liliana Costa, Luciana Martino, Marilis Venceslau, Patrícia Hertal e Tânia Boffoni, que ajudaram muito em meu crescimento acadêmico.

Às minhas colegas de trabalho, Ana Gardênia e Aline Freitas, pelas dicas em língua estrangeira.

À amiga Marise de Oliveira da Silva, pela revisão do texto.

*“Percebendo que não há nada mais trabalhoso na prática da matemática, nem que mais prejudique e atrapalhe os calculadores, do que as multiplicações, as divisões, as extrações do quadrado e do cubo dos números muito grandes... comecei a considerar em minha mente através de que tipo de arte certa e rápida poderia remover essas dificuldades”.*

*(John Napier)*

## RESUMO

COSTA, Marcio Antonio Silva da. **Modelagem Matemática da População de Células Tumorais e uma Proposta de Trabalho Aplicada ao Ensino Médio**. 2020. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Colégio Pedro II, Pró-Reitoria de Pós- Graduação, Pesquisa, Extensão e Cultura, Programa de Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional, Rio de Janeiro, 2020.

O problema que o câncer representa para a saúde dos seres humanos e o desconhecimento por parte de alunos do Ensino Básico, a respeito do papel da Modelagem Matemática na abordagem de problemas dessa natureza, motivaram este trabalho no qual pretende-se fazer um breve estudo sobre a dinâmica do crescimento de células tumorais e sobre alguns modelos matemáticos capazes de representar esse fenômeno, tendo em vista a abordagem deste tema e a aplicabilidade de atividades que envolvam estes modelos em aulas para o Ensino Médio. Para isso, faz-se uma breve exposição sobre o câncer, a qual inclui seu surgimento; desenvolvimento e possíveis formas de tratamento; assim como, alguns conceitos importantes para a construção de modelos matemáticos representativos dessa doença. Além disso, apresentam-se os modelos populacionais de Malthus, Verhulst e Gompertz e, em seguida, a devida calibragem dos parâmetros de acordo com dados próximos da realidade, comparam-se esses modelos. Ao final observa-se que o modelo de Gompertz é o melhor representante dentre os citados nesta dissertação para descrever o crescimento das células cancerígenas. Acrescenta-se a este modelo uma função que representa o tratamento da neoplasia maligna através da inserção de uma droga chamada de endostatina, a qual funciona como um inibidor antiogênico. Especificamente, concluí-se também que o crescimento das células tumorais é inibido se um paciente é submetido ao tratamento com endostatina. Por fim, faz-se o desenvolvimento de um processo de ensino-aprendizagem diferente do tradicional, e propõe-se atividades ligadas aos modelos expostos nesse trabalho, as quais se baseiam na Modelagem Matemática, e visam uma melhor exploração os conceitos de funções, em particular, a função exponencial, e logaritmos, invertendo o sentido geralmente praticado em sala de aula, a partir da aplicação, fonte motivadora que justifica o estudo da teoria. E, espera-se que, através de um processo inverso do tradicional de construção do conhecimento, a Matemática possa ser apresentada de forma mais atraente para professores e alunos, com uso da Modelagem Matemática, auxiliada por novas tecnologias. Além disso, deseja-se que a Modelagem Matemática sirva de elo para a introdução da interdisciplinaridade durante as aulas ministradas e, conseqüentemente, os diferentes componentes curriculares deixem de caminhar a sós.

**Palavras-chave:** Câncer; Modelagem Matemática; Ensino Médio.

## ABSTRACT

COSTA, Marcio Antonio Silva da. **Mathematical Modeling of the Tumor Cell Population and a Work Proposal Applied to High School**. 2020. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Colégio Pedro II, Pró-Reitoria de Pós- Graduação, Pesquisa, Extensão e Cultura, Programa de Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional, Rio de Janeiro, 2020.

Taking into consideration the impacts of cancer on human health and by observing the educational scenarios unawareness regarding the increasingly role Mathematical Modelling has been playing in cancer treatments this research aims to provide a study on tumor cell dynamics growth and on math models capable to describe this phenomena. Besides, this paper targets classroom strategies to make an approach of the subject with High School students. In this regard it was given a brief overview of cancer causes, progression and treatments. It also considers some important concepts in order to create representative math models to describe this disease. According to a comparison made between three populational models – Malthus, Verhulst and Gompertz – and close-to-reality patterns data settings it was proven that Gompertz is the one that best describes cancer cells growth. Thus, by injecting endostatin, an angiogenic inhibitor drug, it was added to this model a function to represent a malignant neoplasm treatment. As a result it was confirmed that patients have their tumor cells development inhibited when submitted to endostatin. Furthermore, aiming at a new teaching-learning methodology to enhance Mathematical Modelling study in classrooms many activities have been developed to explore the concepts of functions, exponential functions and logarithms in a way the practical application of these concepts in teaching would justify and stimulate theory knowledgement in fact. Through a reverse process of the traditional construction of knowledge, mathematics can be more attractive to teachers and students by the use of mathematical modeling and aided by new technologies. In addition, it is possible that mathematical modeling serves as a link for interdisciplinary introduction during the classes taught. Therefore, the different curriculum components will not be left to walk alone.

**Keywords:** Cancer; Mathematical Modelin; High School.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Formação da angiogênese . . . . .   | 20 |
| Figura 2 – $a > 1$ . . . . .   | 26 |
| Figura 3 – $0 < a < 1$ . . . . .   | 26 |
| Figura 4 – Gráfico da função logarítmica para $a > 1$ . . . . .                              | 29 |
| Figura 5 – Gráfico da função logarítmica para $0 < a < 1$ . . . . .                          | 29 |
| Figura 6 – Função logarítmica x função exponencial, com $a > 1$ . . . . .                    | 30 |
| Figura 7 – Função logarítmica x função exponencial, com $0 < a < 1$ . . . . .                | 30 |
| Figura 8 – Variação média . . . . .  | 33 |
| Figura 9 – Interpretação geométrica da derivada . . . . .                                    | 33 |
| Figura 10 – Malthus . . . . .  | 42 |
| Figura 11 – Taxa de variação da população em função da população . . . . .                   | 50 |
| Figura 12 – Verhust antes da angiogênese . . . . .   | 51 |
| Figura 13 – Verhust x Malthus antes da angiogênese . . . . .                                 | 51 |
| Figura 14 – Verhust pós-angiogênese e não palpável . . . . .                                 | 52 |
| Figura 15 – Verhust pós-angiogênese e palpável enfocando o crescimento exponencial . . . . . | 53 |
| Figura 16 – Verhust palpável . . . . .   | 53 |
| Figura 17 – Gompertz antes da angiogênese . . . . .  | 60 |
| Figura 18 – Gompertz pós-angiogênese não palpável . . . . .                                  | 61 |
| Figura 19 – Gompertz pós-angiogênese palpável: parte do crescimento exponencial . . . . .    | 62 |
| Figura 20 – Gompertz pós-angiogênese palpável . . . . .                                      | 62 |
| Figura 21 – Comparação: parte do crescimento exponencial . . . . .                           | 63 |
| Figura 22 – Comparação: Malthus x Verhulst x Gompertz . . . . .                              | 64 |
| Figura 23 – Gompertz palpável comparação com e sem a inserção de tratamento . . . . .        | 68 |
| Figura 24 – $0 < b < 1$ e $a > 0$ . . . . .  | 73 |
| Figura 25 – $a > 0$ e $b < 0$ . . . . .  | 73 |
| Figura 26 – $a = 1$ e $b > 1$ . . . . .  | 74 |
| Figura 27 – $a < 0$ e $0 < b < 1$ . . . . .  | 75 |
| Figura 28 – $b > 1$ e $a < 0$ . . . . .  | 75 |
| Figura 29 – Variando $N_0$ . . . . .   | 77 |

## LISTA DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1 – Variação do número de células tumorais com o tempo . . . . . | 71 |
| Quadro 2 – Características dos modelos . . . . .                        | 78 |

## SUMÁRIO

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>  | <b>13</b> |
| <b>1.1</b> | <b>Objetivos gerais . . . . .</b>  | <b>14</b> |
| <b>1.2</b> | <b>Objetivos específicos . . . . .</b>   | <b>14</b> |
| <b>1.3</b> | <b>Metodologia . . . . .</b>   | <b>15</b> |
| <b>2</b>   | <b>O CÂNCER . . . . .</b>  | <b>17</b> |
| <b>2.1</b> | <b>O que é o câncer . . . . .</b>  | <b>17</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Dados estatísticos sobre o câncer . . . . .</b>                             | <b>17</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Como surge o câncer . . . . .</b>   | <b>18</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Formas de combater o câncer . . . . .</b>                                   | <b>20</b> |
| 2.4.1      | Cirurgia . . . . .   | 20        |
| 2.4.2      | Quimioterapia antineoplásica . . . . .   | 20        |
| 2.4.3      | Protocolos antiangiogênicos de quimioterapia antineoplásica . . . . .          | 21        |
| <b>3</b>   | <b>ALGUMAS DEFINIÇÕES . . . . .</b>  | <b>23</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Funções . . . . .</b>   | <b>23</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Função exponencial . . . . .</b>  | <b>25</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Logaritmo e função logarítmica . . . . .</b>                                | <b>27</b> |
| 3.3.1      | Número $e$ . . . . .   | 30        |
| <b>3.4</b> | <b>Taxas de variação . . . . .</b>   | <b>31</b> |
| <b>3.5</b> | <b>Equações Diferenciais . . . . .</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.6</b> | <b>Problema de Cauchy . . . . .</b>  | <b>36</b> |
| <b>4</b>   | <b>MODELAGEM MATEMÁTICA DO CRESCIMENTO DE CÉ-<br/>LULAS TUMORAIS . . . . .</b> | <b>37</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Modelo de Malthus . . . . .</b>   | <b>40</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Modelo logístico de Verhulst . . . . .</b>                                  | <b>43</b> |
| 4.2.1      | Verhulst antes da angiogênese . . . . .  | 50        |
| 4.2.2      | Verhulst pós-angiogênese e não palpável . . . . .                              | 52        |
| 4.2.3      | Verhulst palpável . . . . .  | 52        |
| <b>4.3</b> | <b>Modelo de Gompertz . . . . .</b>  | <b>53</b> |
| 4.3.1      | Modelo de Gompertz para o período pré-angiogênese . . . . .                    | 59        |
| 4.3.2      | Modelo de Gompertz após ocorrido a angiogênese e não palpável . . . . .        | 60        |
| 4.3.3      | Modelo de Gompertz pós-angiogênese, palpável, e sem tratamento . . . . .       | 61        |
| 4.3.3.1    | <i>Gompertz palpável primeira parte . . . . .</i>                              | <i>62</i> |
| 4.3.3.2    | <i>Gráfico completo da curva de Gompertz no período palpável . . . . .</i>     | <i>62</i> |

|         |   |           |
|---------|---|-----------|
| 4.3.3.3 | <i>Comparação entre os modelos de Malthus, Gompertz e Verhulst . . . .</i>                | 63        |
| 4.3.4   | Modelo com uma inserção de tratamento . . . . .   | 64        |
| 5       | <b>MODELAGEM MATEMÁTICA NA EDUCAÇÃO BÁSICA,<br/>PLANO DE TRABALHO E PESQUISA. . . . .</b> | <b>69</b> |
| 5.1     | Atividade 1: Notação algébrica → notação gráfica . . . . .                                | 70        |
| 5.2     | Atividade 2: Notação algébrica → notação gráfica . . . . .                                | 72        |
| 5.3     | Atividade 3: Gráfico → variação do valor inicial . . . . .                                | 76        |
| 6       | <b>CONCLUSÃO . . . . .</b>  | <b>78</b> |
|         | <b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>  | <b>80</b> |
|         | <b>APÊNDICES . . . . .</b>  | <b>83</b> |
|         | <b>APÊNDICE A – UMA OUTRA FORMA DE DESENVOL-<br/>VER O MODELO DE GOMPERTZ . . . .</b>     | <b>84</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Há anos que as discussões sobre os conteúdos a serem ministrados em cada ano letivo da Educação Básica vêm sendo promovidas por especialistas de cada componente curricular. Observa-se entretanto que, no geral, cada uma das disciplinas ministradas caminha só, ou seja, não há conectividade entre elas. Hoje, a Modelagem Matemática pode atuar no processo de ensino-aprendizagem como um elo entre essas disciplinas, caracterizando o desenvolvimento de temas interdisciplinares. É uma possibilidade para se estudar Matemática, usando como base fenômenos de outras ciências, e até da própria Matemática.

O desenvolvimento de novas teorias matemáticas e suas apresentações como algo acabado e completo acabaram conduzindo seu ensino nas escolas de maneira desvinculada da realidade e mesmo do processo histórico de construção da matemática. Assim é que um teorema é ensinado, seguindo o seguinte esquema: "enunciado  $\rightarrow$  demonstração  $\rightarrow$  aplicação", quando de fato o que poderia ser feito na ordem inversa (a mesma que deu origem ao teorema), isto é, sua motivação (externa ou não à matemática), a formulação de hipóteses e novos questionamentos, e finalmente seu enunciado. Estaríamos assim reinventando o resultado juntamente com os alunos, seguindo o processo da modelagem e conjugando verdadeiramente o binômio ensino-aprendizagem. (BASSANEZI, 2004, p. 36)

Na citação de Bassanezi aparece a defesa de um processo inverso do ensino-aprendizagem, e espera-se que os alunos participantes das atividades propostas no Capítulo 5, deste trabalho, consigam construir os conceitos de matemática implícitos nas atividades através desse processo.

Vários são os casos de sucesso nos modelos matemáticos para descrever esses fenômenos. Como no Ensino Médio, quando se modela a equação horária das velocidades no movimento retilíneo uniforme, a força peso, o decaimento radioativo de um átomo, o crescimento da população de bactérias, uma aplicação a juros compostos e outros que são estudados durante a Educação Básica.

Durante anos de magistério, quando se está na sala dos professores, ou numa reunião pedagógica, colegas de outras áreas de estudo, como por exemplo, professores de Geografia, colocam as dificuldades enfrentadas pelos alunos para resolver atividades básicas tais como, calcular a razão entre a população e a área de uma cidade, com a finalidade de determinar o valor da densidade demográfica desta cidade. Refletindo sobre essas dificuldades, iniciar-se-á um estudo de investigação de um problema que é abordado sob a ótica da interdisciplinaridade o qual propicia uma nova abordagem da Matemática em sala de aula. Por conseguinte, apresenta-se nesta dissertação um trabalho de investigação sobre o crescimento de uma população de células tumorais.

## 1.1 Objetivos gerais

Apresentar de forma breve as etapas da evolução do câncer, as principais formas de combatê-lo, como ele surge, seu desenvolvimento, e as principais formas de tratamento aplicadas pela Oncologia.

Expor, analisar individualmente e comparar três modelos usados na descrição da evolução dos tumores malignos, os quais são: Malthus, Verhulst e de Gompertz.

Introduzir uma inserção de tratamento ao modelo mais adequado a base de endostatina.

Apresentar a Modelagem Matemática como uma área capaz de estabelecer conexões e promover o diálogo entre diferentes áreas do conhecimento, que atualmente são abordadas de maneira tradicional e de forma isolada. Este objetivo contempla a Nova Base Nacional Curricular, que se refere à terceira habilidade proposta na área de Matemática, relacionada à competência específica quatro, que pode ser desenvolvida em qualquer série do Ensino Médio, conforme definições curriculares da BNCC, que diz:

Analisar e estabelecer relações, com ou sem apoio de tecnologias digitais, entre as representações de funções exponencial e logarítmica expressas em tabelas e em plano cartesiano, para identificar as características fundamentais (domínio, imagem, crescimento) de cada função. (BRASIL, 2018, p. 539)

Criar um plano de trabalho e pesquisa aplicável aos alunos do Ensino Médio, apresentando algumas situações que incluam outras áreas de estudo.

Contribuir com a geração de melhores condições de vida e de desenvolvimento da sociedade através da Matemática.

Usar a Modelagem Matemática como uma opção para dar significado aos conteúdos apresentados neste trabalho.

Utilizar a Modelagem Matemática como uma opção à implementação da interdisciplinaridade, que é um tema citado na LDB e muito debatido nas reuniões pedagógicas.

## 1.2 Objetivos específicos

Mostrar que não existe um modelo matemático melhor do que o outro, ou seja, mostrar que cada modelo tem uma aplicação melhor para um determinado fenômeno específico.

Expor as diversas formas que as funções exploradas, nas atividades propostas podem ser representadas.

Apresentar a Modelagem Matemática como uma opção para trabalhar a interdisciplinaridade nas escolas.

Construir os conceitos da Matemática de maneira clara através do uso das atividades propostas neste trabalho.

Trabalhar a Matemática como uma opção para a melhoria das condições de vida dos alunos.

### 1.3 Metodologia

A metodologia empregada nesta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica baseada na literatura existente sobre o tema abordado nesta dissertação. Mais especificamente, esta pesquisa é baseada:

- na leitura de alguns dos principais artigos científicos nacionais e internacionais publicados nos últimos anos pertencentes a jornais ou revistas científicas de grande relevância para a comunidade científica;
- em dissertações de mestrado;
- em livros referenciais ao estudo do câncer, sobre conceitos usados no Capítulo 3, sobre populações e sobre a Modelagem Matemática;
- na Base Nacional Comum Curricular.

Após a coleta de dados realizada em livros, artigos e outras fontes citadas no corpo deste trabalho, faz-se um levantamento quantitativo dos dados. Os resultados são apresentados através de gráficos, os quais são plotados, com o auxílio do *software* GeoGebra<sup>1</sup>. Na construção destas curvas, utilizam-se parâmetros baseados nas referências bibliográficas desta Dissertação. Após a plotagem dos gráficos, faz-se uma análise qualitativa desses dados, os quais são interpretados e comparados com o que está descrito pelos autores citados na bibliografia.

Sendo assim, neste trabalho faz-se um estudo sobre o crescimento dos tumores malignos e, para tal, propõem-se três modelos matemáticos que descrevam o desenvolvimento desses tumores. Esta dissertação está organizada em capítulos, conforme descrito a seguir.

No primeiro capítulo faz-se a introdução deste trabalho.

No segundo capítulo, é feito o embasamento com teorias biológicas do câncer, descrevendo as condições que geram o aumento do volume dos tumores e como ele invade outros órgãos ou tecidos.

No terceiro capítulo, são apresentados alguns conceitos, os quais servem como base para este trabalho.

---

<sup>1</sup> GeoGebra é um *software* de matemática dinâmica, e está disponível em: <<https://www.geogebra.org>>

No quarto capítulo, são desenvolvidos alguns modelos matemáticos que descrevem o crescimento das neoplasias malignas, a saber: Malthus, Verhulst e Gompertz. A partir destes, obtêm-se, respectivamente, as expressões das equações diferenciais determinadas por cada modelo. Após, comparam-se os três modelos, e àquele que for considerado o mais indicado a modelar o crescimento de células tumorais, acrescenta-se uma função que representa a inserção de um tratamento à base de endostatina.

No quinto capítulo é proposto um plano de trabalho com uma reflexão sobre uma atividade composta de três questões, em que o aluno possa ter uma breve noção do uso de novas tecnologias no ensino da Matemática, através do *software* GeoGebra, e da calculadora científica. Uma das atividades propostas é para que o aluno construa o conceito de função exponencial, através de sua expressão algébrica, e as outras duas serão interdisciplinares, em que os alunos trabalham com dois dos três modelos que são abordados no capítulo quatro.

E por fim no apêndice A, apresenta-se uma forma diferente daquela contida no corpo da dissertação para o desenvolvimento do modelo de Gompertz.

## 2 O CÂNCER

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (BRASIL, 2018 e 2019) dá-se o nome de câncer a um grupo de mais de 100 doenças que possuem características em comum. Estas doenças matam centenas de milhares de pessoas por ano somente no Brasil.

Nas seções a seguir deste capítulo, as informações e dados apresentados são disponibilizados por órgãos oficiais tais como: Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Pan Americana da Saúde (OPAS) e o Instituto Nacional do Câncer (INCA).

### 2.1 O que é o câncer

Antes de definir o câncer, pretende-se diferenciar um tumor benigno, de um tumor maligno. O primeiro, é uma massa que fica estacionária em tecidos ou órgãos do corpo, formado por células que se reproduzem bem devagar e assemelham-se às células do tecido normal. Já os tumores malignos, são formados por células que se multiplicam rapidamente, e são agressivas e não controláveis pela defesa do organismo (BRASIL, 2018a).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, (2018a, p.1) “Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de uma centena de doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, as quais invadem os tecidos e órgãos.”

Os cânceres se diferenciam principalmente, pelos tipos de células que os constituem; pela velocidade que suas células têm de se reproduzirem; e pela capacidade que têm para invadirem tecidos e órgãos próximos e ou longe, ou seja, a capacidade de formarem metástase.(BRASIL, 2018a)

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas, tais como radiação ionizante, substâncias cancerígenas e agentes virais ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais (BRASIL, 2018b).

### 2.2 Dados estatísticos sobre o câncer

Falando em nível mundial, o câncer foi o segundo fator que mais matou em 2018, ultrapassando 9,6 milhões de mortes. Em torno de 70% dessas mortes ocorreram em países com baixa e média renda, e “um terço desses óbitos se devem aos cinco principais fatores de riscos comportamentais e alimentares que são: o alto índice de massa corporal, o baixo

consumo de frutas e vegetais, a falta de atividade física, o uso de álcool e o tabaco.” (OPAS, 2018, p. 1)

Em relação ao envelhecimento da população, o câncer pode causar grandes prejuízos:

O envelhecimento natural do ser humano [...]. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer, explica, em parte, o porquê de o câncer ser mais frequente nessa fase da vida. (BRASIL, 2018a, p. 1)

Dentre os fatores de risco, o principal é o tabagismo:

O tabagismo, que é o principal fator de risco para o câncer, é responsável por aproximadamente 22% das mortes pela doença, e os cânceres causados por infecções, tais como hepatite e papilomavirus humano (HPV), são responsáveis por aproximadamente vinte e dois por cento das mortes pela doença em países de baixa e média renda. (OPAS, 2018, p. 1)

Além disso, o impacto econômico do câncer é significativo:

Apenas um em cada cinco desses países tem os dados necessários para conduzir uma política para o câncer. O impacto econômico do câncer é significativo e está aumentando. O custo anual total da doença em 2010 foi estimado em aproximadamente US\$ 1,16 trilhão. (OPAS, 2018, p. 1)

Um dos cânceres que mais atinge a população mundial, especialmente as mulheres, é o câncer de mama, e está atrás apenas do câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos novos casos registrados a cada ano em relação a todos os cânceres em mulheres. No Brasil, esse percentual é ainda maior e alcança 29% (INCA, 2019). Devido a isso, usa-se o tempo de dobra do câncer de mama no capítulo intitulado Modelagem Matemática.

Ainda segundo o INCA:

estimou-se para 2018, 59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil, excluído o câncer de pele não melanoma, que é o mais frequente nas mulheres das regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. [...] O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença. Em 2017, houve 16927 mortes, sendo 16724 mulheres e 203 homens. (BRASIL, 2019b, p. 1)

## 2.3 Como surge o câncer

As células normais do corpo humano se renovam de forma lenta, crescem e se dividem de forma ordenada. Essas novas células podem formar novos tecidos, fazer os tecidos crescerem, ou regenerar os tecidos saudáveis existentes no corpo. As células malignas se multiplicam rapidamente de modo desordenado, e não morrem como as células normais, isto é, elas se juntam as novas células que elas “produzem” e podem invadir outros órgãos e tecidos através da corrente sanguínea, formando metástases.

O câncer inicia-se com uma mutação genética. Os proto-oncogenes, que são genes especiais, podem sofrer essa mutação, e quando ativados, se tornam oncogenes, que são os agentes responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas (BRASIL, 2019a).

Segundo o INCA (BRASIL, 2019a, p. 1) “O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere-se e dê origem a um tumor visível.” Para a formação desse processo, a célula cancerosa deve ser exposta a agentes cancerígenos, como por exemplo o fumo, que é um agente completo pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese, em uma dada frequência e em dado período de tempo, pela interação entre eles. Estes agentes são incubidos de provocar ou estimular o aparecimento em cada um dos três estágios da formação da carcinogênese. Esses estágios são a iniciação, a promoção, e progressão (BRASIL, 2018a).

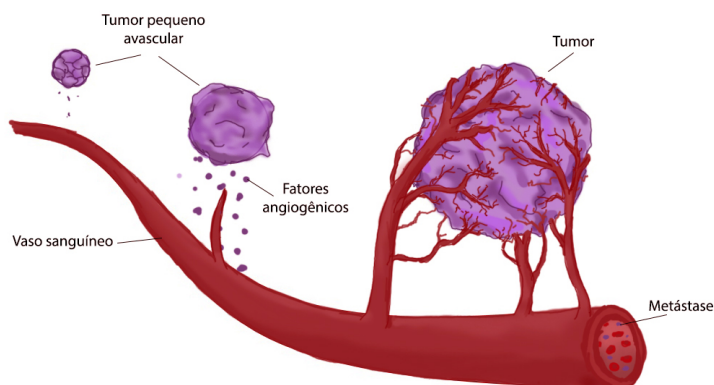
Geralmente as células cancerígenas formam um tumor. No entanto alguns cânceres, por exemplo, a leucemia, raramente formam tumores. Em vez disso, estas células cancerosas acometem o sangue e órgãos que produzem as células sanguíneas, chegando a tecidos onde elas se desenvolvem (BRASIL, 2019a).

Para crescer, se desenvolver, invadir os tecidos adjacentes e formar metástase, o tumor precisa de nutrientes e oxigênio que ele retira do sangue. Após esses nutrientes ficarem escassos, o tumor envia sinais químicos que estimulam o crescimento de novos vasos sanguíneos que transportam o sangue até ele. Esse processo é chamado de Angiogênese tumoral (FOLKMAN, 2002).

Em um estágio pré-vascular, as células tumorais podem obter nutrientes e oxigênio por difusão passiva na distância aproximada de 0.2 a 0.5 milímetros, levando a um crescimento tumoral de aproximadamente 2 a  $3\text{mm}^3$ , contendo alguns milhões de células. A taxa de crescimento de células em tumores sem neovascularização fica em equilíbrio com a sua taxa de mortalidade. [...] Ao contrário da angiogênese vista em tecidos normais, a angiogênese tumoral apresenta vasos vazantes, diâmetros irregulares, paredes finas, fluxo sanguíneo aberrante e áreas de necrose (RODRIGUES, 2008, p. 1 -2).

Folkman (1971 apud RIBATTI, 2008) (publicou no *New England Journal of Medicine* uma hipótese de que o crescimento do tumor é dependente da angiogênese e que a inibição da angiogênese poderia ser terapêutica. Foi nesse artigo, que Judah Folkman introduziu o termo antiangiogênese para significar a prevenção do recrutamento de novos vasos de um tumor. E, segundo Folkman (1990), um tumor não pode invadir tecidos vizinhos e nem formar metástase, antes de ter ocorrido a angiogênese. Pode-se observar, na Figura 1, a formação da angiogênese, em que o tumor libera agentes angiogênicos para estimular o crescimento de vasos sanguíneos.

Figura 1 – Formação da angiogênese



Fonte: Disponível em: <https://archive.org/details/angio2> Acesso em: 20 mar. 2020.

## 2.4 Formas de combater o câncer

Hoje, na literatura, já existem várias formas para tratar o desenvolvimento do câncer, e, segundo pesquisas, menos de 10% morrem de tumores que continuam a crescer no mesmo local onde se originaram. Geralmente essas mortes são provocadas pelas metástases, que são massas de células cancerígenas, as quais abandonam o local do tumor primário, através da corrente sanguínea ou vasos linfáticos, e se estabelecem em outro lugar do corpo (WEINBERG, 2008).

A seguir, apresentam-se alguns dos principais meios de combate ao câncer.

### 2.4.1 Cirurgia

Quando a cirurgia for o tratamento indicado para o câncer, e a doença estiver no seu estágio inicial, o câncer pode ser controlado e até mesmo curado, através deste procedimento. Quando em tumores de crescimento lento, a cirurgia pode se tornar uma poderosa arma para combater essa doença. Este procedimento é usado com as seguintes finalidades: diagnóstica, preventiva, paliativa ou curativa.

Quase 100 % dos pacientes portadores do câncer, passam por um procedimento cirúrgico para o diagnóstico, ou para o estadiamento da doença, e 60% dessas pessoas são obrigadas a passar por um procedimento cirúrgico.

A cirurgia foi o primeiro procedimento a alterar de forma clara o desenvolvimento do câncer, e atualmente, continua sendo uma dos principais formas de combater essa doença (BRASIL, 2008).

### 2.4.2 Quimioterapia antineoplásica

É o tratamento feito à base de substâncias químicas isoladas ou em combinação com outros tipos de substâncias. Pode ser tanto aplicada em leucemia ou em tumores

sólidos, mesmo que estes apresentem metástases. Um problema, que sempre se apresenta com este tratamento, é a sua não-especificidade, ou seja, ele não atua somente nas células e tecidos do tumor, ele acomete também as células e tecidos normais, o que provoca reações adversas muito prejudiciais ao tratamento, gerando uma interrupção periódica no tratamento (BRASIL, 2008).

Em relação a sua finalidade, deve-se levar em consideração a extensão da doença, o tipo de câncer, e o estado geral do paciente, para determinar qual a finalidade com que se aplicará a quimioterapia, as quais são listadas a seguir (BRASIL, 2008):

- neo-adjuvante – quando usada antes da radioterapia, ou da cirurgia, com a finalidade de eliminar metástases que não são detectáveis clinicamente, as quais sabe-se que existem por estudos, ou para diminuir o volume do tumor a ser tratado;
- adjuvante – quando usada após a radioterapia, ou a cirurgia, visando eliminar metástases que não são detectáveis clinicamente, mas que por estudos sabe-se que existem;
- potencializadora - quando usada simultaneamente com a radioterapia;
- paliativa – como o próprio nome sugere, a finalidade aqui, é combater os sintomas da doença, para melhorar a qualidade de vida do paciente;
- curativa – tem como finalidade a cura da doença.

### 2.4.3 Protocolos antiangiogênicos de quimioterapia antineoplásica

A angiogênese é o fenômeno que propicia o desenvolvimento do tumor (FOLKMAN, 1971). Devido a esta descoberta de Folkman, muitos cientistas têm feito pesquisas direcionadas para o estudo de terapias antiangiogênicas. Esses tratamentos consistem em administrar drogas desenvolvidas especificamente para agir sobre as células endoteliais e inibir a angiogênese. (RODRIGUES, 2011)

“Um tumor não consegue alcançar a quantidade de  $10^6$  células, que representa um volume entre 2 e  $3mm^3$ ,” (DOMINGUES, 2012, p. 9) sem que ocorra a capacidade de atrair para sua direção novos vasos sanguíneos, pois sem tal fenômeno não ocorrer, as células competem entre si por oxigênio, entre outros recursos, e acabam provocando o esgotamento desses recursos, que havia no tumor.

Hoje, alguns oncologistas estão tentando combater o crescimento dos tumores através da inibição dos vasos sanguíneos que os nutrem, isto é, eles querem eliminar o câncer, combatendo a formação da angiogênese. Para isso, usam drogas que causam efeitos colaterais mais amenos do que as usadas na quimioterapia tradicional, e menos destruidoras que a radiação iônica. Essas substâncias foram assim chamadas pelo pesquisador Judah

Folkman, de substâncias antiangiogênicas, porque elas inibem o crescimento de novos vasos sanguíneos, e assim evitam a evolução do tumor, além de evitar que as células cancerígenas invadam a corrente sanguínea e formem metástase. Como exemplo, cita-se a Angiostatina, e a Endostatina, que são substâncias naturais extraídas da urina.

O cientista Michael O'Reilly, o qual trabalhou no laboratório de pesquisa do Hospital Infantil de Boston e teve como supervisor o cirurgião Juda Folkman, observou que poderia existir uma substância na urina que evitasse a formação de novos vasos sanguíneos. Por isso, passou a fazer experiências em camundongos, injetando um tipo de tumor em alguns desses animais, injetando também angiostatina na metade deles ficando a outra metade desses pequenos ratos sem tratamento. Após várias observações, O'Reilly e Folkman verificaram por testes de cultura de células, que a urina dos portadores de tumor continha, sim, um inibidor do crescimento de células endoteliais. E não havia o menor sinal de inibidores na urina dos camundongos saudáveis. Eles notaram também, que os camundongos que não receberam a droga, vieram a óbito, e aqueles que receberam o tratamento, além de não morrerem, ainda tiveram seus tumores reduzidos. Essa foi a maior contribuição de O'Reilly para o tratamento do câncer, e em 1994, O'Reilly e Folkman denominaram a droga de angiostatina, que quer dizer, parar os vasos sanguíneos (COOKE, 2001).

Com base na mesma lógica e estratégia, O'Reilly isolou e purificou outro inibidor da angiogênese de um hemangioendotelioma murino, que é um tipo de tumor incapaz de formar metástase. A esse inibidor, Folkman e O'Reilly denominaram de endostatina. A endostatina também é um inibidor específico da proliferação endotelial e não tem efeitos nas células endoteliais em repouso ou em outros tipos de células. É um pouco mais potente que a angiostatina e também causa regressão de tumores grandes a um tamanho microscópico (COOKE, 2001).

### 3 ALGUMAS DEFINIÇÕES

Neste capítulo, são enunciados importantes conceitos matemáticos necessários para o desenvolvimento deste trabalho. Esses conceitos serão explorados nas atividades propostas no plano de trabalho e pesquisa e também aparecem no Capítulo 4, como base para o desenvolvimento dos modelos estudados.

#### 3.1 Funções

Nesta seção, baseando-se em algumas referências (KARLSON, 1961; CARAÇA, 1963; IEZZI; MURAKAMI, 2004), apresenta-se o conceito de função e sua construção de acordo com autor o abordado.

“Se existisse uma taquigrafia especial para os matemáticos, onde as palavras mais frequentes estivessem representadas por símbolos particulares, deveríamos começar por uma palavra e somente uma: a palavra Função” (KARLSON, 1961, p. 376).

Para Bento de Jesus Caraça (1963) a definição de função é:

**Definição 1.** *Sejam  $x$  e  $y$ , duas variáveis representativas de conjunto de números; diz-se que  $y$  é função de  $x$  e escreve-se  $y = F(x)$ , se existe entre as duas variáveis uma correspondência unívoca no sentido  $x \rightarrow y$ . A  $x$  chama-se variável independente, e a  $y$  variável dependente.*

O que Caraça quer deixar claro ao usar o termo unívoca, é que cada elemento do domínio só tem uma, e apenas uma imagem.

Já Iezzi e Murakami (2004) definem função como:

**Definição 2.** *Dados dois conjuntos de números reais  $A$  e  $B$ , não vazios, uma relação  $f$  de  $A$  em  $B$  recebe o nome de aplicação de  $A$  em  $B$  ou função definida de  $A$  com imagens em  $B$  se, e somente se, para todo  $x \in A$  existe só um  $y \in B$  tal que  $(x, y) \in f$ .*

E, por último, Paul Karlson (1961), no seu livro a Magia dos Números, antes de formalizar o conceito de função, faz uma relação entre a quantidade de passos que um viajante dá, e o trajeto que ele percorre. Ele cita que existe uma interdependência entre as duas grandezas, que no caso, é o número de passos, e o trajeto que se percorre. E esta interdependência obedece a uma lei determinada, ou seja, matematicamente falando, “o trajeto é uma função do número de passos”. Em linguagem matemática:

**Definição 3.** *(KARLSON, 1961) O trajeto  $w$  é uma função do número de passos  $z$ , ou  $w = f(z)$ . Chama-se  $z$  de variável independente ou também de variável arbitrária, pois o trajeto depende do número de passos e  $w$ , de variável dependente.*

Pode-se observar nas definições de função dos três autores, que a definição do conceito aqui falada não deixa dúvidas quanto a sua formalidade, a diferença é apresentada no modo como cada um constrói o referido conceito. Por exemplo, Iezzi e Murakami (2004) parte direto pra definição formal, citando apenas outros conceitos matemáticos; já Karlson (1961), constrói o conceito através de uma atividade cotidiana para introduzir esse conceito, embora esse exemplo não represente uma função no sentido matemático, pois a mesma quantidade de passos pode representar dois trajetos diferentes.

Segundo Ponte (1990, p. 5), para formar o conceito primitivo de função, deve-se considerar três elementos essenciais, que são:

- a notação algébrica, que é o elemento que carrega as regras da função, “permite a manipulação das expressões analíticas condensando uma grande quantidade de informações”;
- “a representação geométrica, que proporciona uma base intuitiva fundamental” para o entendimento da função estudada, isto é, nos dá uma maior visão da função e suas características;
- “a ligação com os problemas concretos do mundo físico associada a ideia de regularidade, que forneceu a motivação e o impulso para o estudo, ou seja, é o fato cotidiano ou científico que nos motiva a estudar função”.

Segundo Barreto (2008), as funções podem ser representadas por diferentes formas, tais quais:

- por tabelas, quando se pretende generalizar as relações, isto é, procurar uma lei que represente a função.
- por gráficos, pois favorecem a observação de alguns comportamentos que as outras formas não atendem, além de facilitar a visualização do estudo das características da função.
- regras verbais, a partir de uma situação problema, traduz-se para linguagem matemática.
- regras matemáticas: aqui a autora se refere às propriedades e às expressões algébricas.
- por modelos: é a representação de um fenômeno através das representações numéricas, algébricas e gráficas.

E quando essas diferentes formas de representação são desenvolvidas concomitantemente, geram um melhor entendimento desse conceito (BARRETO, 2008).

Pode-se concluir através do pensamento de Barreto (2008), sobre as diferentes formas de representação de funções, que ao mostrar para o aluno formas diferentes para representar uma função, a construção desse conteúdo fica mais claro. Por exemplo, ao iniciar um estudo através de uma situação problema, pode-se pedir ao aluno para determinar a lei de formação desta situação, tabelar esses valores e plotar o gráfico, para assim poder ter uma visualização completa da referida função que representa o problema abordado.

### 3.2 Função exponencial

Iezzi (2004) define função exponencial, como será visto a seguir:

**Definição 4.** (IEZZI; MURAKAMI; DOLCE, 2004) Dado um número real  $a$ , tal que  $0 < a \neq 1$ , chamamos função exponencial de base  $a$  a função  $f$  de  $\mathbb{R}$  em  $\mathbb{R}$  que associa a cada  $x$  real o número  $a^x$ . Usando símbolos:

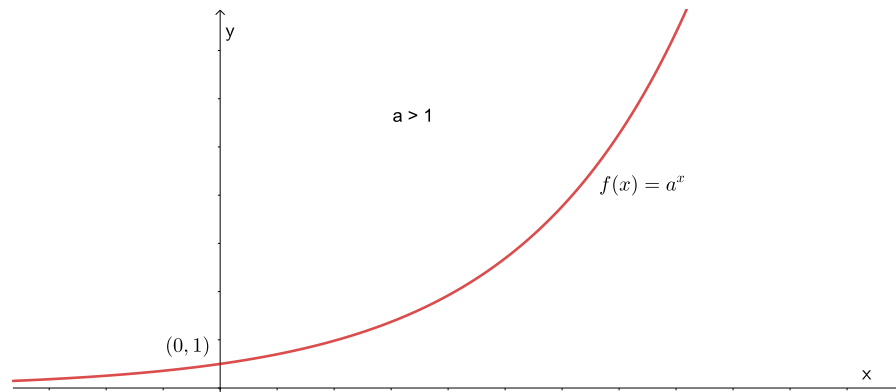
$$\left\{ \begin{array}{l} f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \\ x \rightarrow a^x \end{array} \right.$$

A seguir, são apresentadas as seguintes propriedades para quaisquer  $x, y \in \mathbb{R}$

1.  $a^x \cdot a^y = a^{x+y}$
2.  $a^1 = a$
3.  $x < y \Rightarrow a^x < a^y$  quando  $a > 1$  e  $x < y \Rightarrow a^y < a^x$  quando  $0 < a < 1$

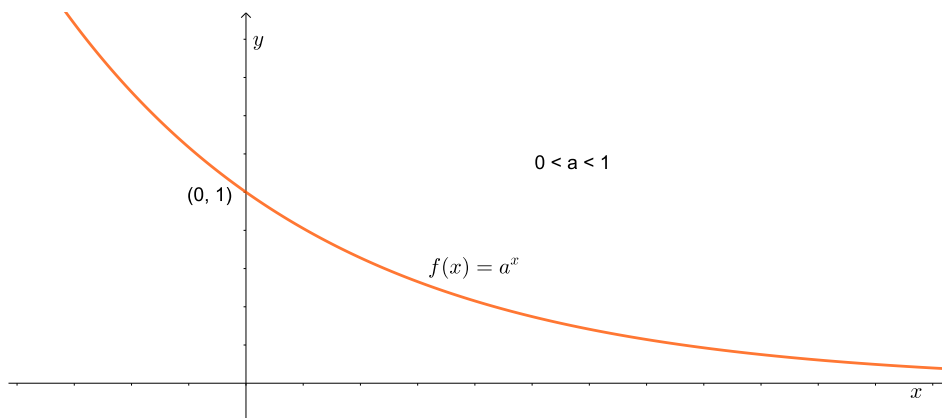
Analisando a função  $f(x) = a^x$ , sendo  $a$  um número real positivo e diferente de 1, obtém-se:

- se  $a > 1$ , a função cresce e tende ao infinito, como mostra a Figura 2, e quanto maior for o valor de  $a$ , mais rápido será o crescimento dessa função, pois  $a$  é o fator de crescimento.

Figura 2 –  $a > 1$ 

Fonte: O autor, 2020.

- Se  $0 < a < 1$ , a função decresce tendendo a zero, Figura 3, e quanto mais perto de zero for o valor de  $a$ , mais rápido essa função vai tender a zero.

Figura 3 –  $0 < a < 1$ 

Fonte: O autor, 2020.

- Se for considerada que uma população está sujeita a um crescimento populacional, pode-se concluir que esse crescimento é exponencial, e sua taxa de variação de crescimento,  $\frac{dN}{dt}$ , é proporcional ao número de indivíduos da população  $N$ , em cada instante  $t$ . Admitindo que  $a$  é o coeficiente de crescimento desta população, então a variação dessa taxa de crescimento será representado pelo seguinte modelo matemático matemático (BASSANEZI, 2004):

$$\frac{dN}{dt} = a \cdot N \quad (3.1)$$

### 3.3 Logaritmo e função logarítmica

O estudo dos logaritmos teve seu início no final século XVI com John Napier, e ele tinha como linha de pensamento, escrever operações que ele julgava mais complexas, tais quais, multiplicação e divisão, como somas e subtrações, as quais ele julgava serem operações mais simples.

Raramente na história da ciência uma idéia matemática abstrata foi recebida de modo mais entusiástico por toda a comunidade científica do que a invenção dos logaritmos. E dificilmente podemos imaginar uma pessoa com menos probabilidade de realizar essa invenção. Seu nome era John Napier. (MAOR, 2008, p. 1)

**Definição 5.** (IEZZI; MURAKAMI; DOLCE, 2004). Sendo  $a$  e  $b$  números reais positivos, com  $a \neq 1$ , chama-se logaritmo de  $b$  na base  $a$  o expoente que se deve dar a base  $a$  de modo que a potência obtida seja igual a  $b$ . Em símbolos: se  $a, b \in \mathbb{R}$ ,  $0 < a \neq 1$  e  $b > 0$ , então:  $\log_a b = x \iff a^x = b$  Onde  $a$  é a base,  $b$  é o logaritmando, e  $x$  é o logaritmo.

Partindo da definição de logaritmos, com  $a$  e  $b$  números reais positivos e  $a$  diferente de um, tem-se as seguintes consequências:

- $\log_a a = 1$
- $\log_a 1 = 0$
- $a^{\log_a b} = b$

A seguir, apresenta-se as propriedades operatórias dos logaritmos.

Sejam  $a$ ,  $b$  e  $c$  números reais positivos, com  $a$  diferente de um, então:

- $\log_a (b \cdot c) = \log_a b + \log_a c$
- $\log_a \left(\frac{b}{c}\right) = \log_a b - \log_a c$
- $\log_a a^n = n$ , onde  $n$  é um número real.

Para se prosseguir neste estudo, e tratar da função logarítmica e de seu gráfico, é necessário antes falar de função inversa e da noção de simetria em relação à uma reta. As próximas definições e resultados que se seguem são baseados em Lima (2013).

**Definição 6.** Diz-se que a função  $g : Y \rightarrow X$  é a função inversa da função  $f : X \rightarrow Y$  quando se tem  $g(f(x)) = x$  e  $f(g(y)) = y$  para quaisquer  $x \in X$  e  $y \in Y$ . Evidentemente,  $g$  é a inversa de  $f$ , se e somente se,  $f$  é a inversa de  $g$ .

**Proposição 1.** *A função  $f: X \rightarrow Y$  possui inversa se, e somente se,  $f$  é uma função bijetora.*

**Definição 7.** *Dados dois pontos  $P$  e  $P' \in \mathbb{R}^2$ ,  $P'$  é simétrico de  $P$  em relação à reta  $r$  se esta for a mediatriz do segmento  $PP'$ .*

**Definição 8.** *Duas figuras são ditas simétricas em relação à reta  $r$  se cada ponto de uma das figuras é o simétrico de um ponto da outra figura em relação à  $r$ .*

**Proposição 2.** *O simétrico do ponto  $P = (x, y) \in \mathbb{R}^2$  em relação à bissetriz dos quadrantes ímpares, isto é, em relação à reta  $y = x$ , é o ponto  $P' = (y, x)$ .*

*Demonstração.* Considere o quadrado de vértices  $P = (x, y)$ ,  $Q = (x, x)$ ,  $R = (y, y)$  e  $P' = (y, x)$ . O segmento  $PP'$  é uma diagonal do quadrado, enquanto a reta  $y = x$  é o prolongamento da outra diagonal. Como o segmento  $PP'$  é congruente ao segmento  $QR$ , o ângulo formado por estes dois segmentos é um ângulo de  $90^\circ$ , e eles se intersectam em seus pontos médios, tem-se que a reta  $y = x$  é a mediatriz do segmento  $PP'$ . E, portanto,  $P = (x, y)$  e  $P' = (y, x)$  são simétricos.  $\square$

Finalmente, a Proposição 3 a seguir, mostra como obter o gráfico da inversa de uma função  $f$  a partir do seu gráfico

**Proposição 3.** *Se  $X$  e  $Y$  são conjuntos de números reais e  $g: Y \rightarrow X$  é a função inversa da função  $f: X \rightarrow Y$  então o gráfico  $G'$  da função  $g$  é o simétrico do gráfico  $G$  da função  $f$  em relação à bissetriz dos quadrantes ímpares.*

*Demonstração.* De fato,

$$(x, y) \in G \Leftrightarrow y = f(x) \Leftrightarrow x = g(y) \Leftrightarrow (y, x) \in G'.$$

Voltando a falar sobre logaritmos, define-se agora a função logarítmica.

Como a função exponencial  $f: \mathbb{R}_+^* \rightarrow \mathbb{R}$ , definida por  $f(x) = a^x$ ,  $0 < a \neq 1$ , é uma função bijetora, pela Proposição 1 tem-se que  $f$  possui inversa. Por outro lado, segue-se da definição de logaritmo, com  $x \in X$  e  $y \in Y$ , que  $y = a^x \Leftrightarrow x = \log_a y$ .

Tem-se, portanto, que a função  $g: \mathbb{R}_+^* \rightarrow \mathbb{R}$  definida por  $g(y) = \log_a y$  está bem definida e também é bijetora. Mais ainda,

$$f(g(y)) = a^{\log_a y} \Rightarrow f(g(y)) = y \tag{3.2}$$

e

$$g(f(x)) = \log_a a^x \Rightarrow g(f(x)) = x. \tag{3.3}$$

$\square$

**Definição 9.** (IEZZI; MURAKAMI, 2004).

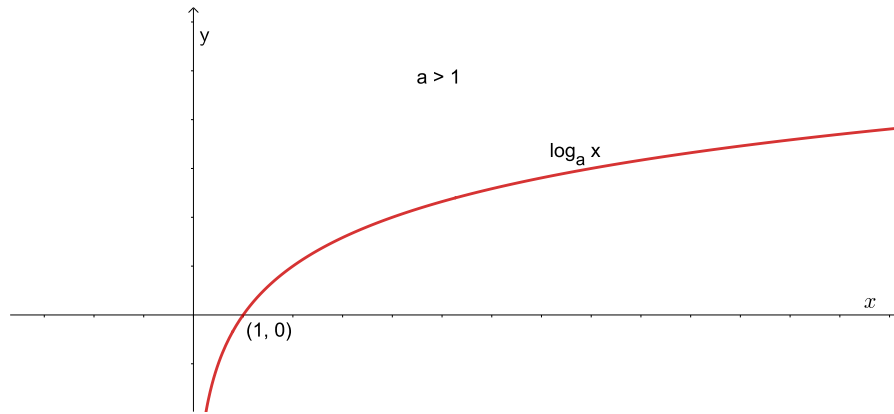
Dado um número real  $a$  ( $0 < a \neq 1$ ), chama-se função logarítmica de base  $a$  função  $f$  de  $\mathbb{R}_+^*$  em  $\mathbb{R}$ . que associa a cada número real positivo  $x$  o número real  $\log_a x$ .

Em símbolos:

$$\begin{cases} f : \mathbb{R}_+^* \rightarrow \mathbb{R} \\ x \rightarrow \log_a x \end{cases}$$

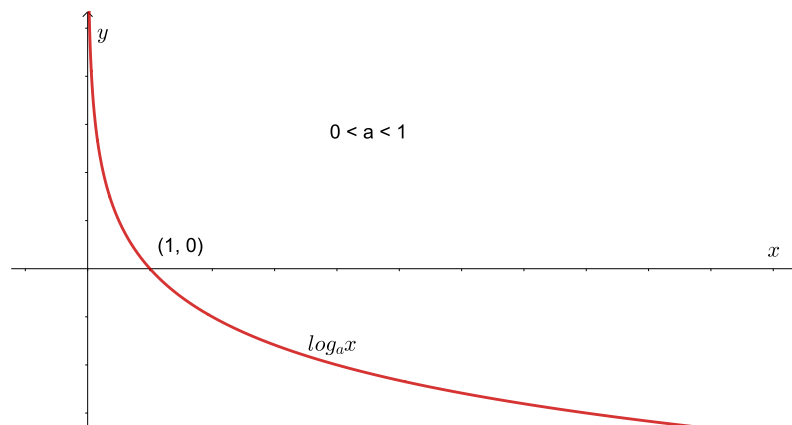
A seguir, nas Figuras 4 e 5, apresentam-se os gráficos de  $\log$  na base para  $a > 1$  e  $0 < a < 1$ , respectivamente.

Figura 4 – Gráfico da função logarítmica para  $a > 1$



Fonte: O autor, 2020.

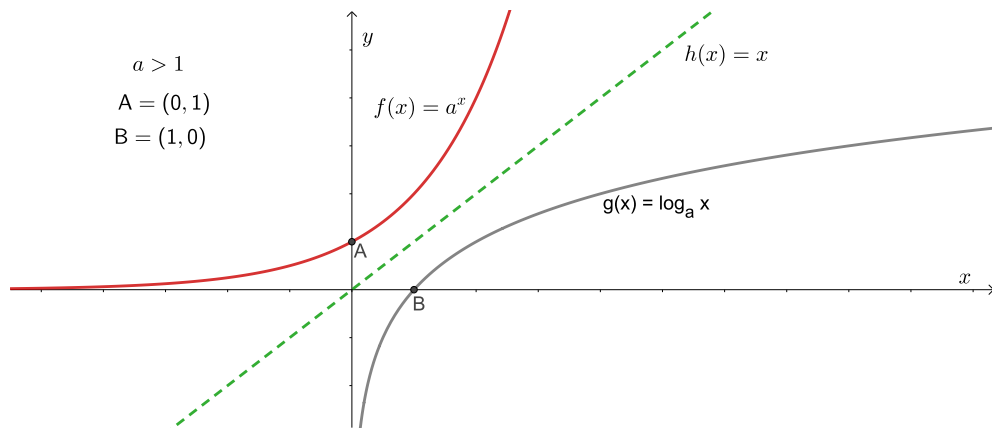
Figura 5 – Gráfico da função logarítmica para  $0 < a < 1$



Fonte: O autor, 2020.

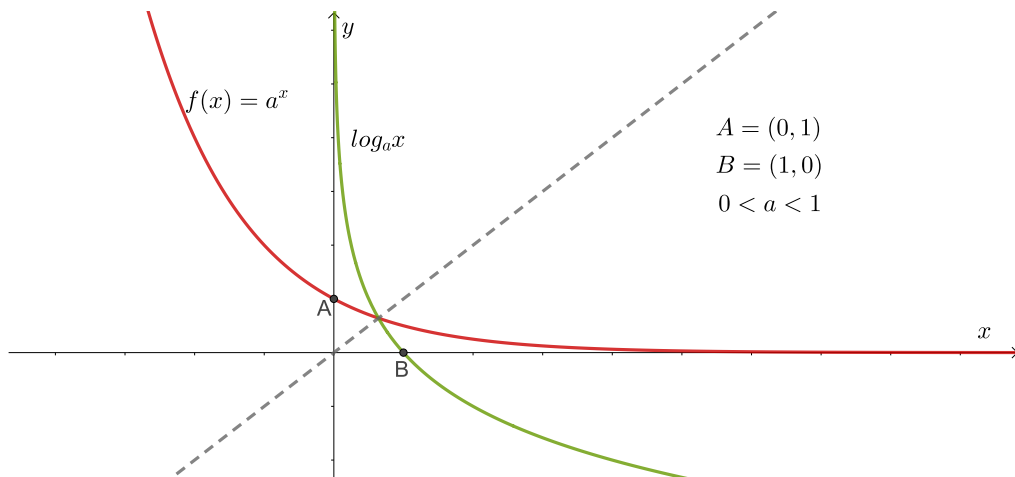
Observe que plotando num mesmo plano cartesiano os gráficos de  $f(x) = \log_a x$  e  $g(x) = e^x$ , para valores de  $a > 1$ , na Figura 6, e de  $0 < a < 1$ , na Figura 7, os gráficos destas são simétricos em relação à bissetriz dos quadrantes ímpares, conforme afirma a proposição 3.

Figura 6 – Função logarítmica x função exponencial, com  $a > 1$



Fonte: O autor, 2020.

Figura 7 – Função logarítmica x função exponencial, com  $0 < a < 1$



Fonte: O autor, 2020.

### 3.3.1 Número $e$

Acredita-se, que a primeira aparição do número  $e$  tenha ocorrido nos estudos do matemático escocês John Napier, entre os séculos XVI e XVII, no qual, mesmo sem ter a noção do conceito de base de um sistema de logaritmos, mas podia, através dos seus estudos, se certificar que ele usava a base  $\frac{1}{e}$  (EVES, 2004).

Segundo Karlson (1961), foi o problema proposto no século XVII, pelo matemático suíço Jacques (Jakob) Bernoulli, no qual ele propôs a descoberta da lei que representa o crescimento de um capital depositado no banco a juros compostos, quando os juros são acrescidos ao capital em cada instante, ou seja, Jacques queria saber o que aconteceria com a seguinte fórmula:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \left(1 + \frac{1}{n}\right)^n \quad (3.4)$$

O matemático suíço Leonard Euler (1707 - 1783) usou a letra  $e$  para representar este resultado, onde acredita-se que esta nomeação simboliza a primeira letra da palavra exponencial, pois segundo Boyer (1996), Euler era uma pessoa muito simples ao ponto de associar a primeira letra de seu nome a tal descoberta. Segundo Maor (2008), em 1737 o matemático suíço Leonard Euler provou que o número  $e$  é um número irracional, e somente após a era de Euler, o número  $e$  passou a ser denotado como a base dos logaritmos naturais, e que este matemático também apresentou a devida importância da função  $e^x$ . Ainda segundo EVES (2004) o matemático francês Charles Hermite (1822 - 1901) provou em 1873, que o número  $e$  é um número transcendente.

Portanto, o número  $e$  é um número irracional, transcendente e na sua notação decimal, pode ser aproximado para 2,71828182845904523536. A função  $e^x$  representa fenômenos de diversas áreas de estudos, tais como, o decaimento radioativo de um átomo na Química, o crescimento de uma colônia de bactérias na Biologia, a dinâmica de uma população em Geografia, o cálculo de juros na própria Matemática, entre outras representações.

**Proposição 4.** (LIMA, 1985) *Todo número real é o logaritmo natural de um único número real positivo.*

*Ou seja: dado qualquer número real  $y$ , existe um, e só um, número real  $x > 0$  tal que  $\ln x = y$ .*

Em virtude da proposição 1, existe um único número real positivo cujo logaritmo natural é igual a 1. Tal número é representado pela letra  $e$ . Ou seja:  $\ln x = 1 \Leftrightarrow x = e$  (LIMA, 1985).

### 3.4 Taxas de variação

A cada uma das características observadas ou mensuradas em um fenômeno dá-se o nome de variável.

As variáveis podem ser classificadas em contínuas ou discretas. Segundo Bassanezzi (2004):

- Variável contínua – uma variável  $x$  é dita contínua se pode assumir todos os valores reais intermediários de uma sequência com  $n$  números, onde  $n \in \mathbb{R}$
- Variável discreta - Uma variável é dita discreta se assumir valores de um conjunto discreto, ou seja, um conjunto onde exista uma correspondência biunívoca com um subconjunto dos números naturais.

Ao conjunto de mudanças que um fenômeno apresenta no curso do seu desenvolvimento, num determinado intervalo de tempo, dá-se o nome de variação.

As variações podem ser classificadas em contínuas ou discretas. Conforme Bassanezi (2004):

- Variação Discreta - uma variação é dita discreta, se ocorre uma variação de variáveis discretas. Essa variação mede a quantidade da variável dependente em valores discretos da variável independente (BASSANEZI, 2004).

O exemplo a seguir foi retirado de Bassanezi (2004, p. 87). Seja  $N$  o número de indivíduos numa população. Considerando que  $N$  varia com o tempo  $t$ , pode-se induzir que  $N$  seja uma função de  $t$ , isto é,  $N = f(t)$ . Seja  $t_1$  e  $t_2$  dois instantes, com  $t_2 > t_1$ . Então, a diferença,  $\Delta N = N_2 - N_1 = f(t_2) - f(t_1)$  é a variação total (ou simplesmente, variação) do tamanho da população no intervalo de tempo  $t_1$  a  $t_2$ .

Logo, se  $\Delta N > 0$ , A população aumenta, se  $\Delta N < 0$ , a população diminui e se  $\Delta N = 0$ , a população se mantém constante.

- Variação Contínua - uma variação é dita contínua, se a variação ocorre por variáveis contínuas em um dado intervalo.

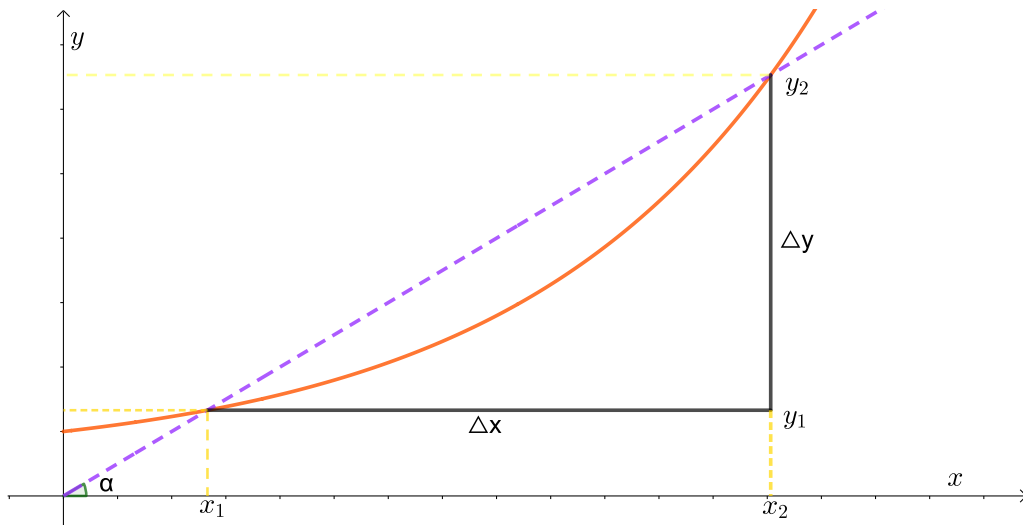
A seguir é definido dois conceitos importantes para este trabalho, que é a taxa de variação média ou taxa de variação e a taxa de variação instantânea.

**Definição 10.** (BASSANEZI, 2004). *Taxa de variação média ou taxa de variação é a razão entre as variações das duas grandezas envolvidas no fenômeno estudado, isto é:*

$$\frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{y(x_2) - y(x_1)}{x_2 - x_1}. \quad (3.5)$$

A expressão  $\frac{\Delta y}{\Delta x}$ , geometricamente, mede o coeficiente angular, ou inclinação da reta secante que liga os pontos  $(x_1, f(x_1))$  e  $(x_2, f(x_2))$ , conforme representado na Figura 8.

Figura 8 – Variação média



Fonte: O autor, 2020.

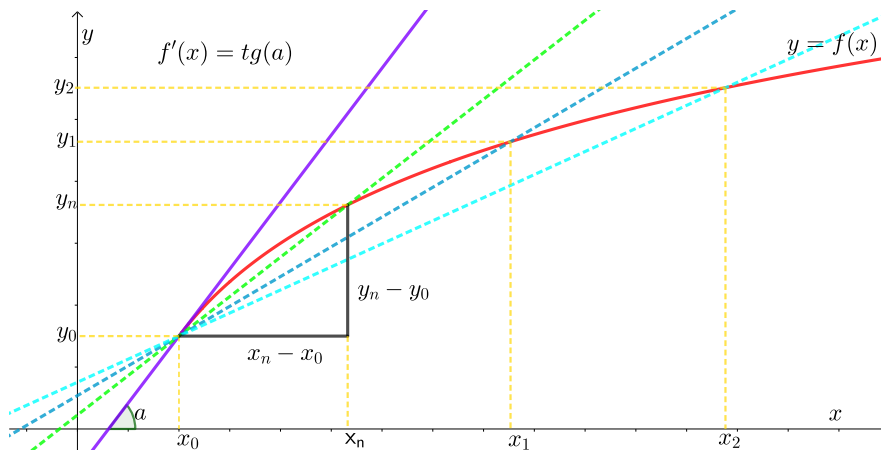
**Definição 11.** (BASSANEZI, 2004). A variação instantânea de uma função  $y = f(x)$ , num ponto  $x$ , é dada pelo valor do limite:

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{f(x + \Delta x) - f(x)}{\Delta x} = f'(x) \quad (3.6)$$

quando o limite existir.

Tal limite também é chamado de derivada de  $f(x)$  num ponto  $x$ .

Figura 9 – Interpretação geométrica da derivada



Fonte: O autor, 2020.

Na Figura 9, tem-se a interpretação geométrica da derivada de uma função.

### 3.5 Equações Diferenciais

As equações diferenciais são usadas para modelar o desenvolvimento de um fenômeno, e tratam-se de modelos que exprimem relações entre as taxas de variação das grandezas envolvidas nos fenômenos e as suas respectivas variáveis. As equações diferenciais são usadas para modelar problemas reais, desde os mais simples até os mais complexos, e com o avanço da ciência, desenvolveram-se métodos numéricos e computacionais capazes de fornecer soluções aproximadas até para os problemas mais complexos (BOYCE; DIPRIMA, 2009).

A seguir será feito um breve histórico sobre as equações diferenciais.

Pode-se dizer que a diferenciação se originou de problemas relativos ao traçado de tangentes a curvas e de questões objetivando a determinação de máximos e mínimos de funções. Embora essas considerações remontem aos gregos antigos, parece razoável afirmar que a primeira manifestação realmente clara do método diferencial se encontra em algumas idéias de Fermat em 1629. (EVES, 2004, p. 428-429)

Um pouco de história...

Medeiros e Oliveira (2017) relatam que com o desenvolvimento dos métodos de Cálculo Diferencial e Integral, por Isaac Newton e Gottfried Wilhen Leibniz no final do século XVII, deu-se início ao estudo das Equações Diferenciais Ordinárias, as quais foram consolidadas no início do século XVIII, como um novo ramo da Matemática, transformando-se assim em disciplina independente.

A Teoria das Equações Diferenciais, no final do século XVIII, além de ser mais um método aplicado à pesquisa científica, tornou-se uma das mais importantes entre as disciplinas matemáticas. Euler, Laplace, Lagrange, e outros fizeram contribuições notáveis para diversos ramos da Matemática, tais como Cálculos de Variações, Mecânica Celeste, Teoria das Oscilações, Elasticidade, Dinâmica dos Fluidos, etc.

Poincaré publicou um trabalho em 1881, o qual lança as bases da Teoria Qualitativa das Equações Diferenciais. O estudo da estabilidade das soluções de um sistema de Equações Diferenciais Ordinárias tem por base este trabalho de Poincaré.

Voltando-se agora a falar de Equações Diferenciais...

**Definição 12.** (ZILL; CULLEN, 2001). *Uma equação que contém as derivadas ou diferenciais de uma ou mais variáveis dependentes, em relação a uma ou mais variáveis independentes, é chamada de equação diferencial*

Como exemplo de uma equação diferencial, tem-se:

$$\frac{dy}{dx} = y^2 - 3y. \quad (3.7)$$

Pode-se afirmar que as Equações Diferenciais aplicam-se à diversas áreas de conhecimento, e até mesmo a algumas questões da própria Matemática, como por exemplo, questões de Topologia, Geometria Diferencial e Cálculo Variacional (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2017).

Segundo Zill (2001), as equações diferenciais se classificam de acordo com o tipo, a ordem, e a linearidade.

### 1. Quanto ao tipo

#### a) Equação Diferencial Ordinária

**Definição 13.** (ZILL; CULLEN, 2001). *Equação diferencial ordinária (EDO) é aquela que contém apenas diferenciais ou derivadas de uma ou mais variáveis dependentes em relação a apenas uma variável independente.*

Como exemplo de uma equação diferencial ordinária, tem-se: Exemplo:  $\frac{dy}{dx} = y$ .

#### b) Equação Diferencial Parcial

**Definição 14.** (ZILL; CULLEN, 2001). *Uma equação que envolve as derivadas parciais de uma ou mais variáveis dependentes de duas ou mais variáveis independentes é chamada de equação diferencial parcial (EDP).*

Como exemplo de uma equação diferencial parcial, tem-se:  $\frac{du}{dt} \cdot (x, t) = a^2 \cdot \frac{d^2u}{dx^2}(x, t)$  (BOYCE; DIPRIMA, 2009).

2. Quanto a ordem A ordem da equação diferencial é determinada pela derivada de maior ordem.

3. Classificação quanto a linearidade: Uma equação diferencial linear tem a variável dependente  $y$ , suas derivadas são de primeiro grau, e cada coeficiente depende só da variável independente  $x$ . Caso isso não ocorra, a equação é dita não-linear

(ZILL; CULLEN, 2001).

Como este trabalho se refere ao estudo do crescimento de células em função do tempo apenas, então o foco desta dissertação será nas equações diferenciais ordinárias de primeira ordem. Por simplicidade do modelo trabalhar-se-á com coeficientes constantes e, consequentemente, com equações lineares.

### 3.6 Problema de Cauchy

O matemático Augustin Louis Cauchy nasceu em 1789, no início da Revolução Francesa, faleceu no ano de 1857. Seu pai Louis François Cauchy era advogado. "Cauchy estudou na *École Polytechnique*, ingressou em 1805 e na *École des Pontes et Chaussées*, em que se matriculou em 1807. Trabalhou como engenheiro até 1813"(BOYER, 1996). Ele fez importantes estudos envolvendo diferentes ramos da Matemática, mas ater-se-a apenas ao problema do cálculo, que será relevante para o próximo capítulo.

Para Cauchy, os conceitos de função e limite de função eram fundamentais para o desenvolvimento do Cálculo. Ele dava um acréscimo  $\Delta x$  a variável independente  $x$ , para definir a derivada de  $y = f(x)$ , como no quociente a seguir:

$$\frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{f(x + \Delta) - f(x)}{\Delta x} \quad (3.8)$$

Cauchy definia formalmente a derivada de  $y$  em relação a  $x$ , como o limite da Equação 3.8, quando  $\Delta x$  tende a zero (BOYER, 1996).

Um outra descoberta importante atribuída a Cauchy, e também muito importante para esta dissertação, foi o Problema de Valor Inicial (PVI) ou Problema de Cauchy, descoberto no século XIX, que é uma equação diferencial a qual satisfaz a algumas condições adicionais, e a partir do século XIX e pode ser representado da forma a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r \cdot N. \\ N(t_0) = N_0 \end{cases}$$

Será visto no capítulo de Modelagem Matemática do Crescimento de Células Tumorais, que em Equações Diferenciais, um problema de Cauchy (PVI) consiste em resolver uma equação diferencial sujeita a certas condições iniciais sobre a solução quando uma das variáveis que a definem, admite um determinado valor, para determinar as condições no instante inicial  $t_0 = t(0)$ .

## 4 MODELAGEM MATEMÁTICA DO CRESCIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS

Há séculos, pesquisadores de diversas áreas do conhecimento vêm investigando os fenômenos naturais. Em especial, os biólogos e cientistas das áreas afim da Biologia vêm estudando-os para entender a complexibilidade do câncer, bem como, qual é a forma mais eficaz para combater o desenvolvimento dessa doença. Pode-se citar, como exemplo, o cirurgião Judah Folkman (1971), que foi precursor no tratamento contra o câncer através do uso de inibidores antiangiogênicos, tais como: angiostatina, endostatina, entre outros.

Em paralelo aos estudos citados, pesquisadores na área de Matemática procuram associar os fenômenos naturais a modelos matemáticos. Na Física, na Geografia e na Economia, por exemplo, já são registrados grandes avanços com este ramo da Matemática, denominado Modelagem Matemática, que consiste em estabelecer uma relação entre modelos matemáticos e situações as quais envolvam fenômenos de outras áreas de estudo, tais como, Geografia, Biologia, Física, Economia, entre outras, ou mesmo da própria Matemática.

Pretende-se fazer, neste capítulo, um estudo de um fenômeno biológico, que é o crescimento de células tumorais. Para isso, vamos nos basear numa nova área de estudo, que é a Biomatemática, a qual consiste em usar a Matemática como ferramenta para estudar fenômenos biológicos. Pode-se citar nessa área, os matemáticos Handsfeld (1999), Bassanezi (2004), Domingues (2012) e Rodrigues (2011) entre outros, que estão fazendo estudos sobre o crescimento de neoplasias malignas e publicando seus trabalhos, a fim de associar o crescimento tumoral a modelos matemáticos, conforme pode-se observa na citação a seguir de Bassanezi.

Biomatemática é uma interface entre a Biologia e a Matemática, caracterizada por uma grande extensão de contato que experimenta atualmente um processo de aprofundamento acelerado. Deste processo de mão dupla, tanto questões básicas de Biologia têm sido resolvidas, como novas linhas de pesquisa em Matemática emergiram e adquirem vida própria. Além disso, é importante notar a emergência de novas áreas em Matemática Aplicada tais como algoritmos genéticos, redes neurais, algoritmos sociobiológicos, lógica fuzzy etc, que poderíamos designar de Matemática Biológica, já que, em muitos casos, devem os seus conceitos básicos à Biologia Teórica. (BASSANEZI, 2013, p. 1)

Ainda, segundo Bassanezi (2013), modelo matemático é um conjunto de símbolos e relações matemáticas que representam de alguma forma o objeto estudado.

A Modelagem Matemática apresenta diversas opções para representar os fenômenos naturais que aparecem em outros ramos das ciências, e ela pode servir como uma opção para representar as propriedades dos fenômenos estudados fazendo uso da linguagem matemática.

Um dos métodos mais utilizados para modelar um fenômeno, é torná-lo menos complexo, e fazer algumas simplificações, para que a solução do modelo não atrapalhe o objetivo de ajudar na solução do objeto de estudo. (VELTEN, 2009; CARVALHO, 2016)

Na Modelagem Matemática, nem sempre todas as características envolvidas do problema estudado podem ser representadas e em especial, na Modelagem Matemática de dinâmicas populacionais, a qual é o tipo de fenômeno a ser estudado aqui neste trabalho. Quando se acrescentam aos modelos mais parâmetros e fatores, as equações começam a ficar mais complexas e muitas vezes não apresentam solução analítica. (VILLAR, 2014)

Um dos objetivos a alcançar com este trabalho, é usar modelos matemáticos para descrever o objeto estudado da forma mais abrangente possível, sempre considerando as hipóteses, e, se possível, resolver esse objeto estudado. Devido a isso, os modelos matemáticos que serão usados nesta dissertação são ajustados de forma que se obtenha uma solução analítica. Quando necessário, são feitas algumas aproximações para os valores das variáveis e dos parâmetros envolvidos no fenômeno estudado. A dinâmica da população é analisada de forma contínua, embora seja um fenômeno discreto.

Os Matemáticos Boyce e DiPrima (2009) enumeraram algumas etapas para a construção de modelos matemáticos. Segundo esses autores, antes de qualquer passo, é necessário que se molde a equação diferencial adequada que represente as características do objeto de estudo. Ainda segundo os autores, para cada problema estudado, existe um modelo diferente que o representa, pois cada problema tem as suas características particulares. Observe a seguir as etapas de construção dos modelos propostas pelos autores (BOYCE; DIPRIMA, 2009, p. 5):

1. “Identifique as variáveis independentes e dependentes. E atribua letras para representá-las. Muitas vezes a variável independente é o tempo.”
2. “Escolha as unidades de medida de cada variável.” Pois essa escolha vai determinar o bom andamento do estudo do fenômeno.
3. “Use o princípio básico subjacente, ou a lei que rege o problema em investigação.” Essa etapa é muito importante, pois é nela que se enfoca que deve-se ter conhecimento de qual área de estudo o problema se originou.
4. Neste passo, devemos fazer a conexão entre os passos 1 e 3, ou seja, substituir as variáveis de 1 no 3. Deve ser feito com muita atenção e observar se serão necessários parâmetros e ou variáveis secundárias ou intermediárias, que devem ter relação com as primeiras variáveis escolhidas. O resultado dessa etapa apresenta a equação diferencial, que vai representar o modelo do fenômeno.

5. “Certifique-se de que cada parcela em sua equação está nas mesmas medidas físicas,” pois é a partir daí, que o modelador já tem a base que suas variáveis estão na mesma dimensão.
6. “Para os problemas mais complexos, o modelo matemático resultante pode ser muito mais complicado, podendo envolver, por exemplo, um sistema com várias equações diferenciais.”

Observa-se na citação dos autores que um modelo não é ruim ou bom, mas sim, se ele é adequado ou não para o determinado fenômeno que está em estudo. Uma outra questão é que o modelo a ser escolhido tem que ter familiaridade com o problema que motivou a confecção do trabalho. Nesta dissertação, em especial, escolhemos modelos de dinâmica populacional, pois se deseja modelar o crescimento de tumores malignos, e estes são compostos de população de células. Esses modelos, que são elaborados usando Equações Diferenciais Ordinárias, são aplicados na fase inicial, isto é, antes de ter ocorrido a angiogênese, na fase após ocorrer a angiogênese, sem o início do tratamento, e após o início do tratamento.

Bassanezi(2004), escreveu em seu livro:

...a importância da analogia no processo de modelagem, o que implica, naturalmente, que os conhecimentos adquiridos numa determinada área podem ser transferidos para outras áreas. Em termos de equações (diferenciais ou diferenças) esta implicação é evidenciada em muitas situações, que um bom modelador deve, antes de mais nada, conhecer os modelos clássicos da literatura, mesmo porque uma única equação ou sistema pode servir para modelar situações completamente diversas. (BASSANEZI, 2004, p. 325)

Observando-se a citação de Bassanezi, pode-se concluir, que além dos passos citados por Boyce e DiPrima, um bom modelador deve conhecer bem os modelos clássicos, pois alguns modelos podem servir para fenômenos diferentes.

Nota-se que na Modelagem Matemática, fica evidente a forma como se apresenta a conexão entre a Matemática e as outras áreas de estudo, e seja qual for o fenômeno escolhido, tem-se o uso da linguagem matemática para modelar o fenômeno, o que caracteriza um estudo com mais de uma disciplina, que é a interdisciplinaridade.

A Modelagem Matemática oferece uma vasta gama de possibilidades na representação de diversos fenômenos, oriundos das mais diversas áreas de conhecimento. Os modelos matemáticos resultantes podem ser classificados em relação às diversas características, por exemplo, de acordo com a consideração ou não da evolução temporal, a dimensão espacial e a consideração de fatores aleatórios. (CARVALHO, 2016, p. 44)

Em se tratando de Modelagem Matemática tumoral, sabe-se que é um tema que é estudado há alguns anos, e que existem três importantes ramos, os quais visam aplicar modelos matemáticos na pesquisa do câncer, a saber (CARVALHO, 2016):

1. modelagem epidemiológica no contexto estatístico, que trabalha com casos incidentes sobre o câncer;
2. modelagem evolutiva da iniciação à progressão do câncer em um indivíduo, analisa a população com a doença de forma coletiva.
3. modelagem mecanicista do crescimento tumoral avascular e vascular, estuda o desenvolvimento da doença com ênfase no processo biológico na formação dos tecidos do tumor.

Nesta dissertação são estudados os modelos de dinâmica populacional, com enfoque nos modelos já existentes na literatura, que retratam esse assunto.

É sabido que, na natureza, as populações podem crescer exponencialmente por alguns períodos, mas que em algum momento, esse crescimento vai diminuir pela competição de recursos, ou por alguma epidemia, ou por guerra, ou outro fator que ocorra e afete a dinâmica desta população.

Como o objetivo é modelar o crescimento de tumores malignos, e esses são formados por populações de células, nesta dissertação dar-se-á enfoque aos modelos de dinâmicas populacionais, que são representados por Equações Diferenciais Ordinárias.

São apresentados a seguir alguns modelos que acredita-se, que melhor descrevem o crescimento das células tumorais, são eles: o modelo exponencial, que foi proposto por Thomas Malthus, o modelo logístico de Verhulst e o modelo de Gompertz.

O primeiro a estabelecer um modelo matemático para a dinâmica de uma população humana foi o economista inglês Thomas Robert Malthus, em 1798. Por isso, o modelo de Malthus será o primeiro a ser abordado.

#### **4.1 Modelo de Malthus**

Malthus foi um economista inglês que criou a teoria, que ficou batizada de Teoria Malthusiana, em sua homenagem.

Malthus enfocava além de outros temas, o pauperismo nas suas reflexões. Ele, em sua primeira versão do princípio de população, cria um polêmica com os chamados socialistas utópicos, pois ele era contra as idéias desses socialistas, que quase sempre faziam uma proposta de uma sociedade igualitária como opção ao combate da miséria vivida na época. Para ele, a principal causa dessa miséria vivida pelo homem não era porque a sociedade era dividida de acordo com o poder econômico das pessoas na época, mais sim, que a miséria servia como um obstáculo para o equilíbrio entre o aumento da população humana, e a quantidade de recursos, como por exemplo, alimentos.

Ele sugeria, com essa postura, que a população crescia num ritmo geométrico, e que os produtos de subsistência cresciam num ritmo aritmético (DAMIANI, 2002).

O modelo Malthusiano será ajustado para a modelagem do crescimento dos tumores malignos.

No crescimento exponencial, a taxa per capita de uma população permanece constante, independentemente do tamanho da população, e essa população cresce mais rápido à medida que essa população aumenta.

Será considerado para este modelo, que o tumor é formado por uma única população de células, ou seja, considera-se que o tumor seja homogêneo, e que ainda está na sua fase inicial de desenvolvimento, sem ter sofrido angiogênese. Com estas características, consideraremos que a taxa de crescimento do tumor é proporcional ao número dessas células tumorais, e que estas células estão se dividindo a cada instante  $t$ .

Seja  $t$  um tempo dado, e  $N(t)$ , a população de células cancerígenas, onde a taxa de variação de crescimento é proporcional a essa população, ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r \cdot N \\ N(t_0) = N_0 \end{cases} \quad (4.1)$$

Resolvendo o PVI pelo método da separação, e Multiplicando ambos os lados por  $\frac{1}{N}$ , tem-se:

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

Integrando a equação, teremos:

$$\ln|N| = r \cdot t + C$$

Resolvendo o logaritmo, e sabendo que a população de células cancerígenas é positiva, encontra-se:

$$N = e^{r \cdot t + C}$$

Onde se pode escrever o segundo membro como  $e^{r \cdot t} \cdot e^C$ . Como  $e^C$  é uma constante, então será usada apenas a constante  $C$ , para representá-la.

Portanto, se pode descrever o crescimento das células tumorais, de acordo com o modelo de Malthus, através da relação

$$N(t) = C \cdot e^{r \cdot t}$$

Fazendo  $C = N_0$ , onde  $N_0$ , é  $N(0)$ , isto é, o número de células, quando  $t = 0$ , logo a equação malthusiana vai ser apresentada como:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{r \cdot t} \quad (4.2)$$

O objetivo agora é determinar os parâmetros  $N_0$  e  $r$  deste modelo.

Friberg e Mattson (1997) considera que um tumor primário começa numa única célula. Portanto, será considerado que  $N_0 = 1$ .

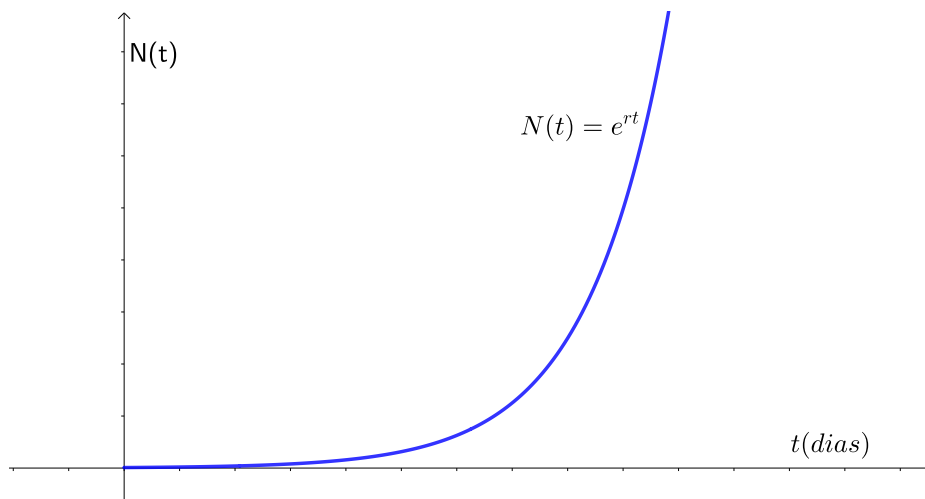
Assim como as células de cada tecido do corpo humano, cada tipo de tumor possui um valor característico  $r$  de taxa de crescimento, obtido através de dados experimentais *in vitro* ou *in vivo*, ou ainda, relacionando-o com o tempo de duplicação  $t_d$  de tamanho do tumor. (RODRIGUES, 2011, p. 15)

No nosso caso, fazendo  $N(0) = N_0 = 1$ , (FRIBERG; MATTSON, 1997) e o tempo de duplicação  $t_d$  tal que  $N(t_d) = 2 \cdot N_0$ , temos que  $2 = e^{r \cdot t_d}$ . Logo,  $r$  é dado por  $r = \frac{\ln(2)}{t_d}$  (RODRIGUES, 2011).

Usando  $t_d = 100$  dias (FRITZ; SPEROFF, 2015), que é o tempo de dobra do câncer de mama, então obtém-se:

$$r = \frac{0,6931}{100}, \text{ o que implica que } r = 0,0069$$

Figura 10 – Malthus



Fonte: O autor, 2019.

Através do gráfico da Figura 10, pode-se observar que a população de células cancerígenas crescerá exponencialmente e sem um limite. Entretanto, isso não pode ocorrer, pois chegará um determinado momento, em que os recursos necessários para

nutrição das células cancerígenas vão ficar escassos, e assim, haverá uma competição entre elas por recursos para suas subsistências.

Então pode-se relacionar o Modelo de Malthus ao crescimento do tumor apenas do início do seu desenvolvimento, até um determinado período, em que todas as células ainda encontrem recursos para suprir suas necessidades de sobrevivência e, provavelmente, este período terminará antes que ocorra a angiogênese (RODRIGUES, 2011).

Vale a pena frisar que se houver alguma intervenção da medicina, o crescimento tumoral não seguirá este modelo, pois independentemente do tratamento aplicado no combate ao câncer, este irá acarretar numa mudança na caracterização do crescimento das células tumorais. Se o desenvolvimento dos tumores fosse representado pelo modelo exponencial, o câncer não teria cura, e nem mesmo se poderia ter amenizado os seus sintomas, pois o modelo sugere um crescimento infinito, devido a taxa de crescimento do tumor para esse modelo ser constante. Portanto ao sofrer uma intervenção cirúrgica, uma sessão de quimioterapia, ou radioterapia, a característica do crescimento das células do tumor é alterada.

## 4.2 Modelo logístico de Verhulst

Em 1804, nasceu em Bruxelas, o matemático Pierre François Verhulst, que em 1825 se tornara doutor pela Universidade Ghent. Durante a época que esteve na Itália para tratar uma tuberculose, escreveu uma constuição, e entregou aos líderes da igreja, e logo foi expulso do país. Após a independência da Bélgica (1830), mais especificamente em 1835, seu professor e inspirador, Lambert Adholphe Jacques Quételet (1796- 1874), que foi matemático, astrônomo, demógrafo, estatístico, sociólogo e diretor do observatório de Bruxelas, publicou um tratado sobre o homem e suas faculdades. Em 1840, a convite de Quételet, Verhulst se tornou professor da *Royal Military School*, que ficava localizada em Bruxelas, e em 1841 ele publicou o trabalho *Traité Ellémentaire des Fonctions Elliptiques* (BACAER, 2011).

Quételet entendia que as populações não conseguiriam crescer por longos intervalos de tempo, pois segundo ele, os obstáculos que Malthus mencionou, poderiam servir como uma espécie de retardamento do crescimento populacional, e esse retardamento, seria proporcional ao quadrado da velocidade do crescimento populacional. Foi esse pensamento de Quételet que inspirou Verhulst a escrever, em 1838, a sua contribuição para o estudo de modelos populacionais (BACAER, 2011).

O modelo de crescimento populacional de Verhulst foi proposto em 1838, e é baseado na avaliação de estatísticas disponíveis e complementa a teoria do crescimento exponencial com um fator que representa a inibição do crescimento. Após uma posterior elaboração, esse modelo foi publicado no trabalho *“Notice Sur la loi que la Population*

*Suite Dans son Accroissement*” de 1845. Verhulst publicou em 1838 a Equação Logística (BACAER, 2011):

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{K}\right) \\ N(0) = N_0 \end{cases} \quad (4.3)$$

Onde  $N(t)$  representa o número de indivíduos no tempo  $t$ ,  $r$  a taxa de crescimento intrínseca,  $K$  é a capacidade de carga, ou número máximo de indivíduos que o ambiente suporta e a expressão  $\left(-\frac{r \cdot N^2}{K}\right)$  representa um fator de inibição do crescimento, (ZILL; CULLEN, 2001).

O modelo de crescimento populacional de Verhulst se opõe ao modelo exponencial, que pressupõe que para uma população com quantidade infinita de recursos o crescimento da população é infinito, que no modelo logístico o crescimento dessa população tenderia a atingir um valor limite, que se aproxima mais da realidade, principalmente quando a quantidade de recursos se tornam escassos para a população e quando se observa uma competição entre indivíduos por esses recursos. No modelo logístico é esperada uma diminuição na taxa de crescimento da população, que deve tender a zero. Espera-se que a população se aproxime do valor máximo que ela pode alcançar, tendo em vista a disponibilidade de recursos do meio, que é chamada de capacidade de carga, ou capacidade de suporte ( $K$ ).

Desenvolvendo a Equação 4.3 pelo método da separação de variáveis, e considerando que  $N(0) = N_0$ , tem-se:

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

Aplicando ao lado esquerdo da equação o método de integração das frações parciais, obtém-se.

$$\int \frac{1}{N} dN + \int \left( \frac{1}{K} \cdot \frac{1}{1 - \frac{N}{K}} \right) dN = \int r \cdot dt \quad (4.4)$$

Usando a técnica de integração por substituição, fazendo  $1 - \frac{N}{K} = u$ , temos  $dN = -K \cdot du$  daí obtém-se a Equação 4.4 da seguinte forma:

$$\int \frac{1}{N} dN - \int \left( \frac{1}{u} \right) du = \int r \cdot dt$$

Resolvendo as integrais, encontra-se:

$$\ln |N| - \ln |u| + C_1 = r \cdot t + C_2$$

Voltando com a variável  $N$ , e fazendo  $C_2 - C_1 = C_3$ , obtém-se:

$$\ln |N| - \ln \left| 1 - \frac{N}{K} \right| = r \cdot t + C_3$$

Aplicando a propriedade do quociente dos logaritmos e admitindo que  $N$  seja positivo, encontra-se:

$$\ln \left( \frac{N}{1 - \frac{N}{K}} \right) = r \cdot t + C_3$$

Aplicando a base  $e$ , obtém-se:

$$\frac{N}{1 - \frac{N}{K}} = e^{r \cdot t + C_3}$$

Organizando a equação, tem-se:

$$\frac{N \cdot K}{K - N} = e^{r \cdot t} \cdot e^{C_3}$$

Fazendo  $e^{C_3} = C$ , e invertendo a equação, tem-se:

$$\frac{K - N}{N \cdot K} = \frac{1}{e^{r \cdot t} \cdot C}$$

Que se pode reescrever como:

$$\frac{1}{N} - \frac{1}{K} = \frac{1}{e^{r \cdot t} \cdot C}$$

Daí, pode-se concluir que:

$$N(t) = \frac{K \cdot C \cdot e^{r \cdot t}}{K + C \cdot e^{r \cdot t}}$$

Que se reescreve como:

$$N(t) = \frac{1}{\frac{K}{K \cdot C \cdot e^{r \cdot t}} + \frac{C \cdot e^{r \cdot t}}{K \cdot C \cdot e^{r \cdot t}}}$$

Simplificando, tem-se:

$$N(t) = \frac{1}{\frac{1}{C \cdot e^{r \cdot t}} + \frac{1}{K}}$$

E reescrevendo a última equação encontra-se:

$$N(t) = \frac{1}{C \cdot e^{-r \cdot t} + \frac{1}{K}} \quad (4.5)$$

Fazendo  $N(0) = N_0$ , e substituindo na Equação 4.5 para determinar o valor da constante  $C$ , obtém-se:

$$N(0) = \frac{1}{C \cdot e^{-r \cdot 0} + \frac{1}{K}} = N_0$$

Organizando, tem-se que:

$$N_0 = \frac{K}{C \cdot K + 1}$$

Portanto:

$$N_0 + N_0 \cdot K \cdot C = K$$

Logo:

$$C = \frac{K - N_0}{N_0 \cdot K} \quad (4.6)$$

Substituindo 4.6 na Equação 4.5, obtém-se:

$$N(t) = \frac{1}{\frac{K - N_0}{N_0 \cdot K} \cdot e^{-r \cdot t} + \frac{1}{K}} \quad (4.7)$$

Resolvendo e simplificando a Equação 4.7, encontra-se:

$$N(t) = \frac{K \cdot N_0}{(K - N_0) \cdot e^{-r \cdot t} + N_0} \quad (4.8)$$

A Equação 4.8 representa a Curva Logística de Verhulst (BASSANEZI, 2004).

Ao analisar a equação da curva logística e admitindo que  $N_0 < K$ , pôde-se observar que a população ao longo do tempo é sempre menor que a sua capacidade máxima, isto é,  $N_0 < N(t) < K$ , o que implica que  $N(t)$  vem crescendo até chegar ao seu limite  $K$ .

A Equação 4.3 será representada na forma a seguir para determinar os seus parâmetros, e assim plotar os gráficos para uma análise da curva produzida por ela.

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N - \left( \frac{r \cdot N^2}{K} \right) \quad (4.9)$$

Igualando a Equação 4.9 a zero, temos:

$$r \cdot N \cdot K - r \cdot N^2 = 0$$

$$r \cdot N \cdot (K - N) = 0$$

Logo tem-se  $N = K$  ou  $N = 0$ , que são os pontos críticos da Equação 4.8, isto é, são os candidatos a ponto de máximo ou mínimo da curva gerada pela equação citada. Esses dois valores encontrados como solução da Equação 4.9, são chamados de pontos de equilíbrio, ou soluções de equilíbrio da equação diferencial, pois  $\frac{dN}{dt} = 0$  nesses pontos, isto é, próximos desses pontos a variação da população em função do tempo tende a zero.

Fazendo a derivada da Equação 4.3 igual a zero, ou seja, a segunda derivada da Equação 4.8, obtém-se:

$$\frac{d^2N}{dt^2} = \frac{d}{dt} \left[ rN - \frac{rN^2}{K} \right] = 0$$

Que implica em:

$$\frac{d^2N}{dt^2} = r \cdot \frac{dN}{dt} - \frac{2rN}{K} \frac{dN}{dt}$$

Organizando e igualando a zero, obtém-se:

$$r \cdot \frac{dN}{dt} \left[ 1 - \frac{2N}{K} \right] = 0 \quad (4.10)$$

Como  $r > 0$ , tem-se  $1 - \frac{2N}{K} = 0$ , que implica em  $N = \frac{K}{2}$ , logo esse será o valor de  $N(t)$  para que a taxa de variação da população alcance o seu valor máximo, e sabendo que a derivada da Equação 4.3 é a segunda derivada da Equação 4.8, então  $\frac{K}{2}$  será o valor da ordenada do ponto de inflexão desta última equação, ou seja, vai ser o valor de  $N(t)$  para que a curva gerada pela Equação 4.8 mude de concavidade.

Por outro lado, como  $r > 0$ , tem-se que  $\frac{dN}{dt}$  é crescente se  $0 < N(t) < \frac{K}{2}$  é decrescente, se  $\frac{K}{2} < N(t) < K$ . O valor máximo de  $\frac{dN}{dt}$ , relativamente a  $N$ , é atingido quando  $N = \frac{K}{2}$ , isto é, quando a população for igual a metade da população limite.

Considerando na Equação 4.8  $N(t) = \frac{K}{2}$ , isto é,

$$N(t) = \frac{K \cdot N_0}{(K - N_0) \cdot e^{-r \cdot t} + N_0} = \frac{K}{2} \quad (4.11)$$

pode-se então, determinar o instante  $t_m$ , em que a população atinge a sua máxima variação, resolvendo a Equação 4.11, como será feito a seguir:

$$2 \cdot N_0 - N_0 = (K - N_0) \cdot e^{-r \cdot t}$$

O que implica em:

$$e^{r \cdot t} = \frac{K - N_0}{N_0}$$

Aplicando  $\ln$  em ambos os lados da equação, obtém-se:

$$r \cdot t = \ln \left( \frac{K - N_0}{N_0} \right)$$

Portanto o instante  $t_m$ , em que a população atinge a sua máxima variação é descrito pela equação:

$$t_m = \frac{1}{r} \cdot \ln \left( \frac{K - N_0}{N_0} \right)$$

Considerando que  $N_0 < \frac{K}{2}$ , e admitindo que  $t = t_m$ , encontra-se:

$$N(t_m) = \frac{K}{2}$$

Logo:

$$\frac{dN}{dt_m} = r \cdot \frac{K}{2} \cdot \left( 1 - \frac{\frac{K}{2}}{K} \right) = \frac{r \cdot K}{2} - \frac{r \cdot K}{4} = \frac{r \cdot K}{4} > 0 \quad (4.12)$$

Substituindo 4.12 em 4.10, obtém-se:

$$\frac{d^2N}{dt_m^2} = r^2 \cdot \frac{K}{4} - \frac{r^2 \cdot N}{2} = r^2 \cdot \left( \frac{K}{4} - \frac{N}{2} \right)$$

Como  $r > 0$ , pôde-se concluir então que a raiz da segunda derivada para  $t = t_m$ , é  $N = \frac{K}{2}$

Portanto  $t = t_m$  é uma das coordenadas do ponto de inflexão de  $N(t)$ , e desta forma, se  $N_0 = \frac{K}{2}$ , tem-se  $t_m = 0$ , mas se  $\frac{K}{2} < N_0 < K$ , a curva não terá ponto de inflexão, isto é, se  $N_0$  for maior que metade da capacidade máxima da população então a concavidade será voltada para baixo.

Será usada a a Equação 4.8 para calcular a constante  $r$ . Para isso, usa-se o tempo de dobra  $t_d$  do tumor inicial, isto é, o tempo que decorre para o tumor ter o dobro do tamanho inicial. Fazendo  $N(t_d) = 2 \cdot N_0$ , tem-se:

$$N(t_d) = \frac{K \cdot N_0}{(K - N_0) \cdot e^{-r \cdot t_d} + N_0} = 2 \cdot N_0$$

Logo:

$$2 \cdot [(K - N_0) \cdot e^{-r \cdot t_d} + N_0] = K,$$

implicando em:

$$2 \cdot (K - N_0) \cdot e^{-r \cdot t_d} = K - 2 \cdot N_0;$$

consequentemente:

$$e^{-r \cdot t_d} = \frac{K - 2 \cdot N_0}{2 \cdot K - 2 \cdot N_0}$$

Invertendo-se a equação, obtém-se:

$$e^{r \cdot t_d} = \frac{2 \cdot K - 2 \cdot N_0}{K - 2 \cdot N_0}$$

Aplicando-se o logaritmo natural a ambos os lados da igualdade, encontra-se:

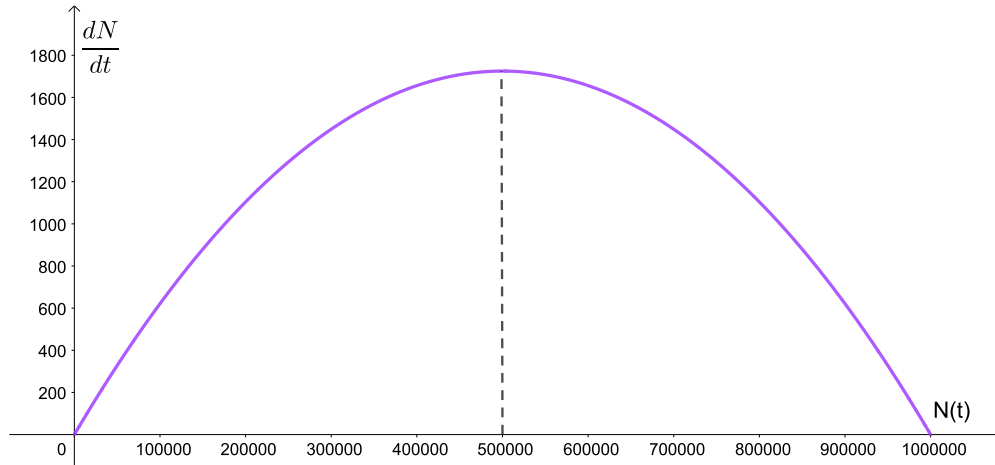
$$r \cdot t_d = \ln \left( \frac{2 \cdot K - 2 \cdot N_0}{K - 2 \cdot N_0} \right)$$

$$r = \frac{1}{t_d} \cdot \left[ \ln \left( \frac{2 \cdot K - 2 \cdot N_0}{K - 2 \cdot N_0} \right) \right] \quad (4.13)$$

Para determinar o valor da constante  $r$ , será escolhido o câncer de mama, pois é a segunda neoplasia maligna que mais acomete as mulheres no Brasil. O tempo médio de dobra do câncer de mama é de 100 dias (FRITZ; SPEROFF, 2015).

Pode-se observar, que  $\frac{dN}{dt}$ , em função de  $N(t)$ , é uma parábola com concavidade voltada para baixo, como se pode observar na Figura 11 onde  $r = 0,0069$  e  $K = 1000000$  (SPENCER, 2005), valor de  $K$ , no período pré-angiogênese.

Figura 11 – Taxa de variação da população em função da população



Fonte: O autor, 2019.

Observando na Figura 11, verifica-se que o valor de  $N(t)$  para o qual a taxa de variação  $\frac{dN}{dt}$  é máxima é  $N(t) = 5000000$ , que é a metade do valor de  $K$ , ou seja,  $\frac{K}{2}$ .

Analisando a Equação 4.3, pôde-se concluir que se a população  $N(t)$  for muito pequena, então  $\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$  será igual a um (1), pois  $\frac{dN}{dt}$  tende a zero, o que faz com que a curva seja semelhante a de Malthus para esses valores de  $N(t)$ , mas se o valor de  $N(t)$  for igual a  $K$ , teremos  $\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right) = 0$ , pois  $\frac{dN}{dt} = 0$ , o que implica numa taxa de variação de crescimento nula, ou seja,  $\frac{dN}{dt} = 0$  (CARVALHO, 2016).

#### 4.2.1 Verhulst antes da angiogênese

Para poder plotar o gráfico, primeiro será feita a substituição dos valores dos respectivos parâmetros na Equação 4.8 para determinar o valor de  $r$ .

"Um tumor não pode crescer além de  $10^6$  células, sem que ocorra a angiogênese" (SPENCER, 2005, p. 3) e como essa parte do estudo se refere ao fato de que a angiogênese ainda não ocorreu, será adotado esse valor para a capacidade de carga  $K$ , pois esse parâmetro representa o maior valor que o tumor pode assumir, e nesse caso, no período pré-angiogênese.

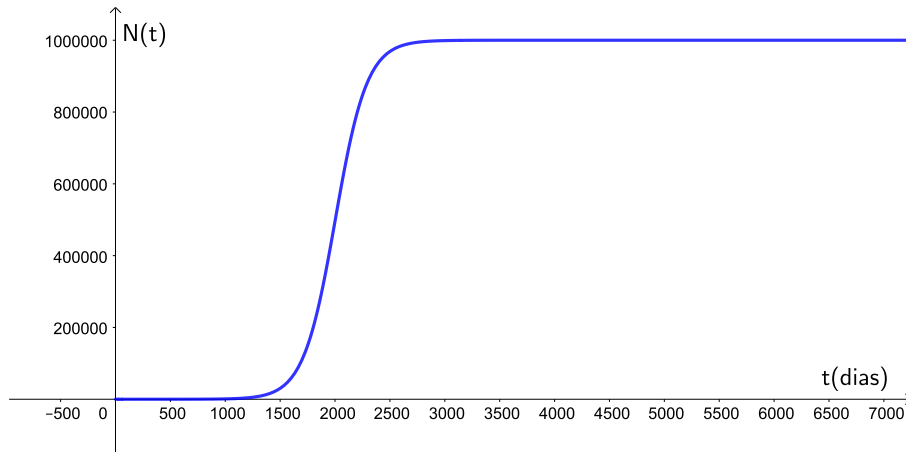
Antes de ocorrer a angiogênese, os valores pesquisados na literatura para os parâmetros são:  $N_0 = 1$  (FRIBERG; MATTSON, 1997),  $t_d = 100$  dias (FRITZ; SPEROFF, 2015). Assim, após encontrar o valor de  $r$ , ao substituir os respectivos valores na Equação 4.8, para plotar o gráfico do Modelo Logístico antes da ocorrência da angiogênese.

$$r = \frac{1}{100} \cdot \left[ \ln \left( \frac{2 \cdot 10^6 - 2 \cdot 1}{10^6 - 2 \cdot 1} \right) \right]$$

Resolvendo a equação, encontra-se  $r = 0.0069$ . Substituindo na Equação 4.2.1, obtém-se:

$$N(t) = \frac{10^6 \cdot 1}{(10^6 - 1) \cdot e^{-0.0069 \cdot t} + 1}$$

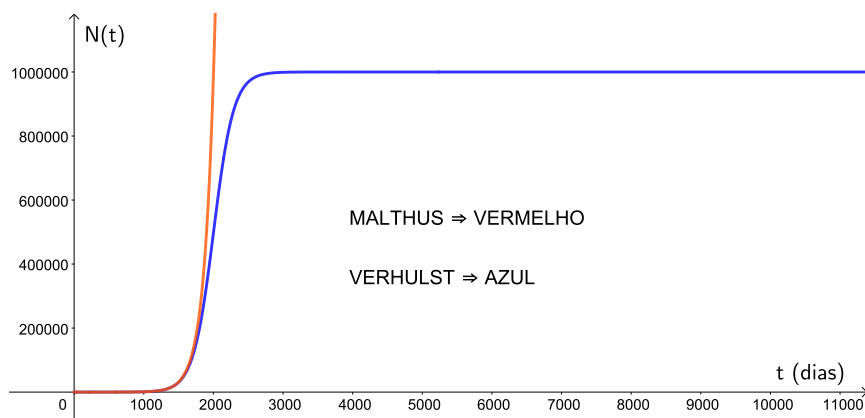
Figura 12 – Verhust antes da angiogênese



Fonte: O autor, 2019.

Ao observar o gráfico da Figura 12, pode-se concluir que a população de células tumorais cresce rapidamente no início, e depois diminui essa velocidade de crescimento, tendendo ao valor de  $K$ .

Figura 13 – Verhust x Malthus antes da angiogênese



Fonte: O autor, 2019.

Ao comparar os gráficos da Figura 13, pôde-se observar que para valores até 2000 dias, o crescimento das duas curvas é semelhante, visto que após esse período, a de Malthus tende ao infinito, e a do modelo de Verhulst tende ao valor  $K$ .

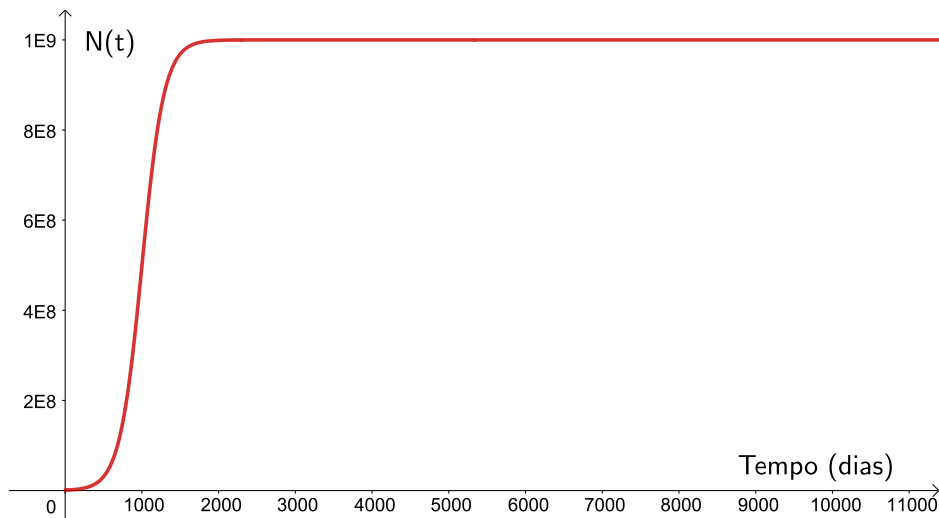
#### 4.2.2 Verhulst pós-angiogênese e não palpável

Será feito agora um esboço do gráfico do modelo de Verhulst, para o período pós angiogênese, mas que o tumor ainda não pode ser palpável. Para isso, serão usados os seguintes parâmetros:  $N_0 = 10^6$ , e  $K = 10^9$ , pois um tumor só se torna palpável após alcançar um bilhão de células (FRIBERG; MATTSON, 1997; WEINBERG, 2008).

Calculando o parâmetro  $r$ , encontrou-se o mesmo valor para a constante  $r$ , ou seja,  $r = 0,0069$ . A seguir, os respectivos valores dos parâmetros serão substituídos na Equação 4.8, para a seguir, plotar o gráfico da equação relativo ao período.

$$N(t) = \frac{10^9 \cdot 10^6}{(10^9 - 10^6) \cdot e^{-0.069 \cdot t} + 10^6}$$

Figura 14 – Verhulst pós-angiogênese e não palpável



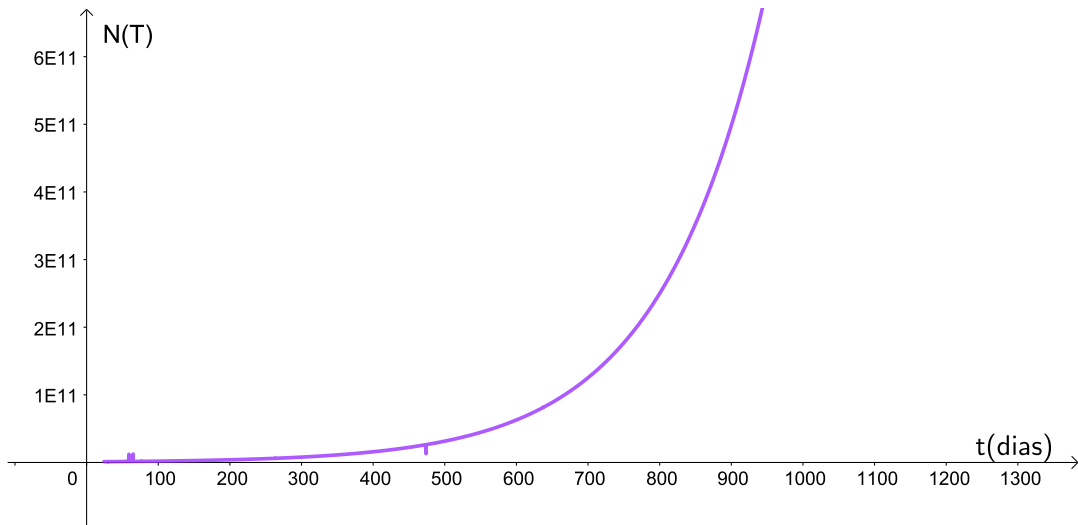
Fonte: O autor, 2019.

Podemos observar que a curva gerada na Figura 14 cresce exponencialmente até um certo instante, e a partir desse instante, a taxa de crescimento diminui, e a população cresce lentamente até o valor máximo que  $N(t)$  pode atingir, ou seja,  $K$ .

#### 4.2.3 Verhulst palpável

Para este período da evolução da doença, decidiu-se plotar o gráfico em duas partes, sendo a primeira enfocando o crescimento exponencial, e a segunda mostrando o crescimento assintótico tendendo ao valor  $K$ . Neste período serão usados os seguintes parâmetros:  $N_0 = 10^9$ , como já foi falado antes,  $t_d = 100$  dias  $r = 0,0069$ ,  $K = 10^{12}$ , que é o maior número de células que o ser humano pode suportar num tumor (WEINBERG, 2008).

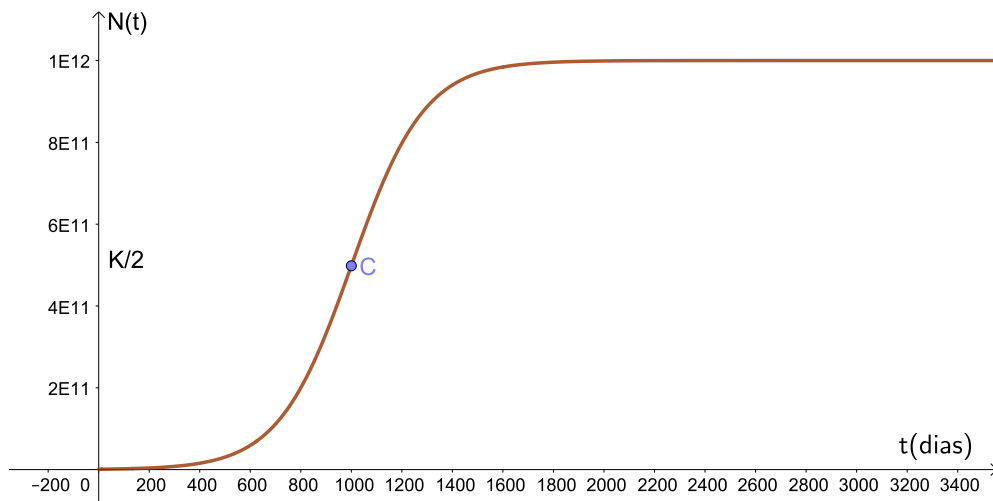
Figura 15 – Verhust pós-angiogênese e palpável enfocando o crescimento exponencial



Fonte: O autor, 2019.

Pôde-se observar na Figura 15, que a população está crescendo exponencialmente, ou seja, que a velocidade da taxa de crescimento da população é grande no período.

Figura 16 – Verhust palpável



Fonte: O autor, 2019.

Nesta segunda parte do gráfico enfocou-se a parte onde a curva da Figura 16 cresce tendendo ao valor de  $K$ , e ainda mostrou-se o ponto  $C$ , que é o ponto de inflexão da curva.

### 4.3 Modelo de Gompertz

Benjamin Gompertz (1779-1865) foi quem desenvolveu os mais importantes trabalhos sobre mortalidade no século XIX. Por causa da importância desses trabalhos, ele foi

nomeado a membro da Sociedade Real de Londres, no ano de 1819. Ele publicou *On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies*, em 1825, apresentou uma lei que descrevia o crescimento geométrico da taxa de mortalidade. Através desse trabalho, Gompertz, deu início a uma reestruturação em relação aos estudos de Thomas Malthus (GOMPERTZ, 1825).

A Lei de Gompertz foi depois reformulada por Makeham, em *On the Law of Mortality and the Construction of Annuity Tables* de 1860, que apresentou um novo modelo batizado posteriormente de Lei de Gompertz-Makeham.

O modelo de Gompertz é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \ln\left(\frac{K}{N}\right) \\ N(0) = N_0 \end{cases} \quad (4.14)$$

Onde:

$N(t)$  é o número de células cancerígenas no instante  $t$ ;

$K$ , é a capacidade de carga do tumor, ou seja, é o tamanho máximo que o mesmo pode atingir com os nutrientes disponíveis. O valor de  $k$ , será tratado como uma constante.

$r$  é a constante de crescimento intrínseca das células, com  $r > 0$ ;

$N_0$  é a população inicial de células, isto é, a população no instante  $t = 0$  ;

$t$  é o tempo decorrido em dias.

O modelo de Gompertz é hoje o mais indicado para descrever o crescimento de células tumorais, incluindo o câncer de mama. Esse modelo nos fornece um ajuste muito adequado para representar os tumores vascularizados e não vascularizados e através desse modelo, consegue-se uma maior aproximação da realidade com os resultados (BENZEKRY et al., 2014; CARVALHO, 2016).

Resolução da Equação 4.14.

Fazendo a mudança de variável a seguir, tem-se:

$$v = \ln \frac{N}{K} \quad (4.15)$$

Aplicando a definição de logaritmo na Equação 4.15, obtém-se:

$$e^v = \frac{N}{K}$$

O que implica em:

$$N(t) = K \cdot e^v \quad (4.16)$$

Usando a regra da cadeia,

$$\frac{dN}{dt} = K \cdot e^v \cdot \frac{dv}{dt} \quad (4.17)$$

Substituindo 4.16 em 4.17, encontr-se:

$$\frac{dN}{dt} = N \cdot \frac{dv}{dt} \quad (4.18)$$

Reescrevendo a Equação 4.15, implica em:

$$v = -\ln\left(\frac{K}{N}\right) \quad (4.19)$$

Substituindo a Equação 4.19 na Equação 4.14, tem-se.

$$\frac{dN}{dt} = -v \cdot r \cdot N \quad (4.20)$$

Das Equações 4.18, e 4.20, obtém-se:

$$\frac{dv}{dt} + r \cdot v = 0 \quad (4.21)$$

Será usada a técnica do fator integrante para resolver a Equação 4.21

Seja:

$$u(t) = e^{r \cdot t}$$

Multiplicando a Equação 4.21 por  $e^{r \cdot t}$ , obtém-se:

$$\frac{dv}{dt} \cdot e^{r \cdot t} + r \cdot v \cdot e^{r \cdot t} = 0$$

Logo,

$$\frac{d(v \cdot e^{r \cdot t})}{dt} = 0$$

Daí,

$$v \cdot e^{r \cdot t} = c$$

Onde  $c$  é uma constante arbitrária.

Logo a solução da Equação 4.21 é:

$$v = c \cdot e^{-r \cdot t} \quad (4.22)$$

Igualando 4.15 e 4.22, tem-se:

$$\ln \frac{N}{K} = c \cdot e^{-r \cdot t}$$

Aplicando a a função exponencial de base  $e$  em ambos os lados da igualdade, encontra-se.

$$\frac{N}{K} = e^{(c \cdot e^{-r \cdot t})}$$

Logo, tem-se:

$$N(t) = K \cdot e^{(c \cdot e^{-r \cdot t})} \quad (4.23)$$

Esta é a solução da Equação de Gompertz, e representa o número de células tumorais em função do tempo baseado na equação diferencial de Gompertz.

Fazendo  $N(0) = N_0$ , e substituindo na Equação 4.23, encontra-se:

$$K \cdot e^{(c \cdot e^{-r \cdot 0})} = N_0$$

Logo:

$$e^c = \frac{N_0}{K}$$

Portanto:

$$c = \ln \frac{N_0}{K} \quad (4.24)$$

Substituindo 4.24, na Equação 4.23, tem-se:

$$N(t) = K \cdot e^{(\ln \frac{N_0}{K} \cdot e^{-r \cdot t})} \quad (4.25)$$

Esta é a solução da Equação de Gompertz, e representa o número de células tumorais em função do tempo.

Análise da Equação 4.17:

Primeiro, são determinados, se existirem, os pontos de inflexão da curva de Gompertz, para isso, será calculada a derivada da Equação 4.17, que representa a segunda derivada da Equação 4.25, e após esse cálculo, a expressão encontrada será igualada a zero.

$$\frac{d^2 N}{dt^2} = \frac{d \left[ r \cdot N \cdot \ln \left( \frac{K}{N} \right) \right]}{dt}$$

$$\frac{d^2 N}{dt^2} = r \cdot \left[ \frac{dN}{dt} \cdot \ln \left( \frac{K}{N} \right) + N \cdot \frac{d \ln \left( \frac{K}{N} \right)}{dt} \right]$$

Admitindo que  $K$  seja uma constante, tem-se:

$$\ln \left( \frac{K}{N} \right) = \ln \left( K \cdot \frac{1}{N} \right) = \ln K + \ln \left( \frac{1}{N} \right),$$

então:

$$\frac{d \ln \left( \frac{K}{N} \right)}{dt} = \frac{d \ln \left( \frac{1}{N(t)} \right)}{dt} = \frac{d \ln (N(t)^{-1})}{dt} = -1 \cdot \frac{d \ln (N(t))}{dt} = -\frac{\frac{dN}{dt}}{N}.$$

Assim, tem-se:

$$\frac{d^2 N}{dt^2} = r \cdot \left[ \frac{dN}{dt} \cdot \ln \left( \frac{K}{N} \right) - \frac{dN}{dt} \right] \quad (4.26)$$

Igualando a zero, obtém-se:

$$r \cdot \frac{dN}{dt} \cdot \left[ \ln \left( \frac{K}{N} \right) - 1 \right] = 0 \quad (4.27)$$

Logo, há duas raízes:

1.  $r = 0$ , o que representa uma taxa de crescimento nula, mas este fato não pode ocorrer, pois  $r > 0$  ;
2.  $\ln \frac{K}{N} = 1 \implies \frac{K}{N} = e \implies N(t) = \frac{K}{e}$

Portanto  $N = \frac{K}{e}$  é o único valor que determina a maior taxa de variação da população. Substituindo na Equação 4.17, obtém-se o maior valor para a taxa de variação da população, ou seja,  $\left( \frac{dN}{dt} \right)_{\text{máx}} = r \cdot \frac{K}{e}$

Para determinar o tempo em que a taxa de variação da população é máxima  $t_m$ , basta igualar a Equação 4.25 a  $\frac{K}{e}$ , ou seja:

$$K \cdot e^{\left( \ln \frac{N_0}{K} \cdot e^{-r \cdot t_m} \right)} = \frac{K}{e}$$

Simplificando e aplicando  $\ln$  nos dois membros da equação, tem-se:

$$e^{\left(\ln \frac{N_0}{K} \cdot e^{-r \cdot t_m}\right)} = e^{-1}$$

Simplificando:

$$\left(\ln \left(\frac{N_0}{K}\right) \cdot e^{-r \cdot t_m}\right) = -1$$

Então:

$$-\left(\ln \left(\frac{K}{N_0}\right) \cdot e^{-r \cdot t_m}\right) = -1$$

Multiplicando por  $-1$ , e aplicando  $\ln$  nos dois membros, tem-se:

$$t_m = \frac{\ln \left(\ln \left(\frac{K}{N_0}\right)\right)}{r}$$

Logo, o ponto de inflexão da Equação 4.25 é:  $\left(\frac{\ln \left(\ln \left(\frac{K}{N_0}\right)\right)}{r}, \frac{K}{e}\right)$  (VILLAR, 2014).

Analisando a concavidade da curva de Gompertz com  $r > 0$ , tem-se:

$$\frac{d^2 N}{dt^2} = r \cdot \left[ \frac{dN}{dt} \cdot \ln \left(\frac{K}{N}\right) - \frac{dN}{dt} \right]$$

1. para  $0 < N < \frac{K}{e} \implies \frac{d^2 N}{dt^2} > 0 \implies$  concavidade da curva voltada para cima.
2.  $\frac{K}{e} < N < K \implies \frac{d^2 N}{dt^2} < 0 \implies$  concavidade da curva voltada para baixo (VILLAR, 2014).

A próxima parte deste trabalho é determinar os valores para as constantes da Equação 4.25, para que o gráfico seja plotado, e assim, sejam analisados os dados que são fornecidos.

Agora a próxima etapa é calcular o valor da constante de crescimento intrínseca  $r$ . Segundo rodrigues (2011) o valor dessa constante depende do tempo de duplicação de cada tipo de tumor.

assim, admitindo que  $N(0) = N_0$  e fazendo a substituição na Equação 4.25 que para o tempo  $t_d$  de duplicação da população inicial,  $N(td) = 2N_0$  (DOMINGUES, 2012), obtém-se:

$$2N_0 = K \cdot e^{e^{-r \cdot t_d \cdot \ln \left(\frac{N_0}{K}\right)}}$$

Multiplicando ambos os lados por  $\frac{1}{K}$ , tem-se:

$$\frac{2N_0}{K} = e^{e^{-r \cdot t_d} \cdot \ln\left(\frac{N_0}{K}\right)}$$

Aplicando o logaritmo natural em ambos os membros, tem-se:

$$\ln\left(\frac{2 \cdot N_0}{K}\right) = e^{-r \cdot t_d} \cdot \ln\left(\frac{N_0}{K}\right)$$

Multiplicando pelo inverso de  $\ln\left(\frac{N_0}{K}\right)$ , obtém-se:

$$\left(\frac{\ln\left(\frac{2 \cdot N_0}{K}\right)}{\ln\left(\frac{N_0}{K}\right)}\right) = e^{-r \cdot t_d}$$

Aplicando o logaritmo natural em ambos os membros, tem-se:

$$\ln\left(\frac{\ln\left(\frac{2 \cdot N_0}{K}\right)}{\ln\left(\frac{N_0}{K}\right)}\right) = -r \cdot t_d$$

O que implica, que a taxa de crescimento é

$$r = \frac{-1}{t_d} \cdot \ln\left[\frac{\ln\left(\frac{2 \cdot N_0}{K}\right)}{\ln\left(\frac{N_0}{K}\right)}\right] \quad (4.28)$$

Esse modelo é estudado em casos diferentes, ou seja, antes que a angiogênese tenha ocorrido, após a ocorrência da angiogênese, mais ainda num estágio em que ele ainda não seja palpável, e o modelo é também analisado após a angiogênese e já podendo ser palpável.

#### 4.3.1 Modelo de Gompertz para o período pré-angiogênese

Segundo Friberg e Mattson (1997), um tumor primário sempre tem início em uma única célula, então é considerado  $N_0 = 1$ .

Logo, pode-se calcular o valor de  $r$  usando os parâmetros já citados, e é usado o tempo de dobra do câncer de mama, isto é,  $t_d = 100$  dias. e como já foi adotado para esta parte do trabalho,  $N_0 = 1$ , e  $K = 10^6$ . Substituindo os parâmetros na Equação de 4.28.

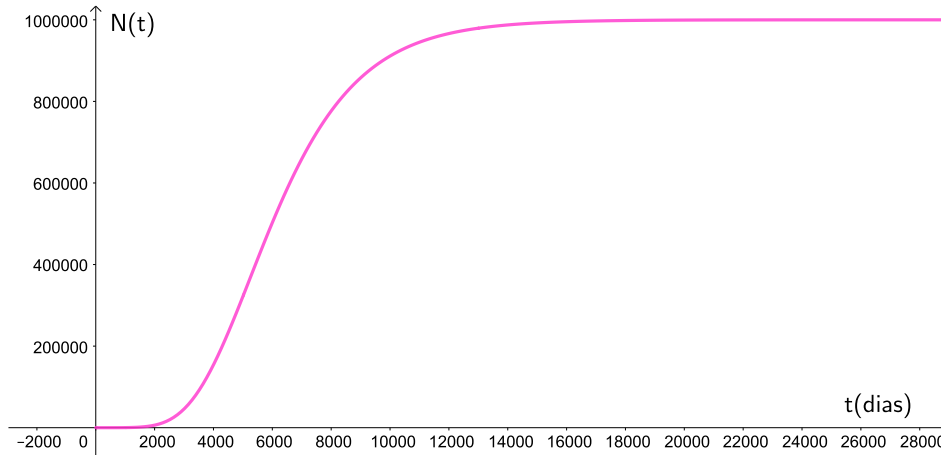
$$r = \frac{-1}{100} \cdot \ln\left[\frac{\ln\left(\frac{2 \cdot 1}{10^6}\right)}{\ln\left(\frac{1}{10^6}\right)}\right] \quad (4.29)$$

Encontra-se um valor aproximado de  $r = 0.0005$ .

Após os parâmetros encontrados, pode-se montar o modelo antes da ocorrência da angiogênese como:

$$N(t) = 10^6 \cdot e^{\ln\left(\frac{1}{10^6}\right) \cdot (e^{-0.0005 \cdot t})} \quad (4.30)$$

Figura 17 – Gompertz antes da angiogênese



Fonte: O autor, 2019.

A curva da Figura 17 se assemelha aos gráficos do modelo de Verhulst, ou seja, cresce exponencialmente no início, e depois de um determinado instante, sua taxa de crescimento diminui, até que a curva atinja o valor  $K$ .

#### 4.3.2 Modelo de Gompertz após ocorrido a angiogênese e não palpável

$$N(t) = K \cdot e^{\ln\left(\frac{N_0}{K}\right) \cdot (e^{-r \cdot t})} \quad (4.31)$$

Das literaturas já citadas anteriormente neste trabalho, tem-se que, após ocorrida a angiogênese,  $N_0 = 10^6$ ,  $K = 10^9$  e  $t_d = 100$  dias. Usando esses valores obtidos para  $N_0$ ,  $K$  e  $t_d$  e substituindo-os na fórmula deduzida anteriormente:

$$r = \frac{-1}{t_d} \cdot \ln \left[ \frac{\ln \left( \frac{2 \cdot N_0}{K} \right)}{\ln \left( \frac{N_0}{K} \right)} \right] \quad (4.32)$$

$$r = \frac{-1}{100} \cdot \ln \left[ \frac{\ln \left( \frac{2 \cdot 10^6}{10^9} \right)}{\ln \left( \frac{10^6}{10^9} \right)} \right],$$

então:

$$r = 0.0011.$$

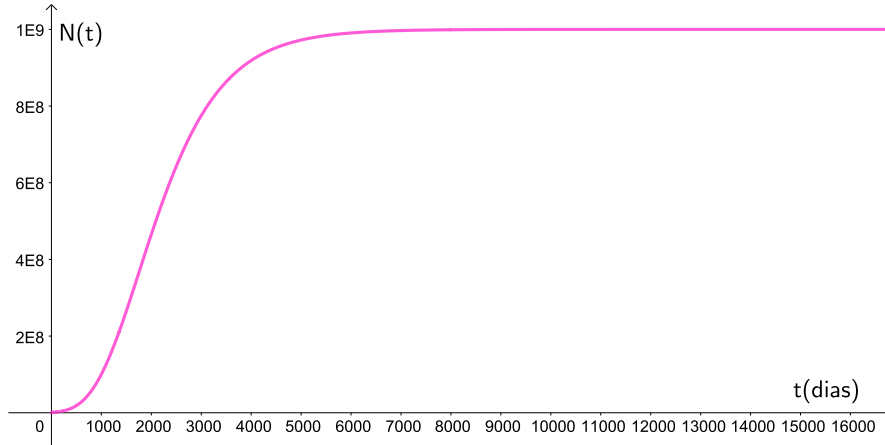
Logo, o modelo pra este período é:

$$N(t) = 10^9 \cdot e^{-0,0011 \cdot t \cdot \ln\left(\frac{10^6}{10^9}\right)}, \quad (4.33)$$

que gera a curva a seguir:

;

Figura 18 – Gompertz pós-angiogênese não palpável



Fonte: O autor, 2019.

Pode-se observar, que a curva da Figura 18 cresce exponencialmente no período inicial, e após esse período, a velocidade da taxa de crescimento diminui e a curva tende ao valor  $K$ .

#### 4.3.3 Modelo de Gompertz pós-angiogênese, palpável, e sem tratamento

Para esta parte do crescimento tumoral, são usados os seguintes valores para os parâmetros:  $t_d = 100$  dias,  $N_0 = 10^9$ ,  $K = 10^{12}$ , valores já citados neste trabalho. Para calcular a constante  $r$ , é feita a substituição desses valores na Equação 4.28.

$$r = \frac{-1}{100} \cdot \ln \left[ \frac{\ln\left(\frac{2 \cdot 10^9}{10^{12}}\right)}{\ln\left(\frac{10^9}{10^{12}}\right)} \right] \quad (4.34)$$

Encontra-se,  $r = 0,0011$ , e a expressão aparece como:

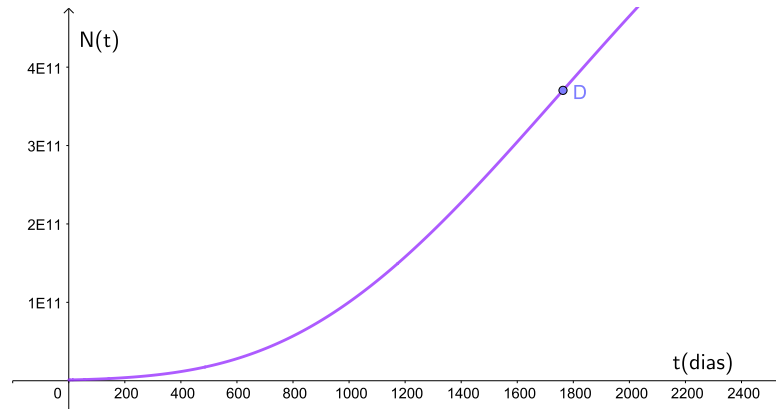
$$N(t) = 10^{12} \cdot e^{-0,0011 \cdot t \cdot \ln\left(\frac{10^9}{10^{12}}\right)} \quad (4.35)$$

Este período, é estudado com mais detalhes, pois aqui o tumor já pode ser palpável, segundo já foi apresentado também para o modelo de Verhulst.

#### 4.3.3.1 Gompertz palpável primeira parte

Primeiro, será feita a exposição da parte no qual o crescimento da curva é exponencial, isto é, onde a velocidade da taxa de crescimento no período é grande.

Figura 19 – Gompertz pós-angiogênese palpável: parte do crescimento exponencial



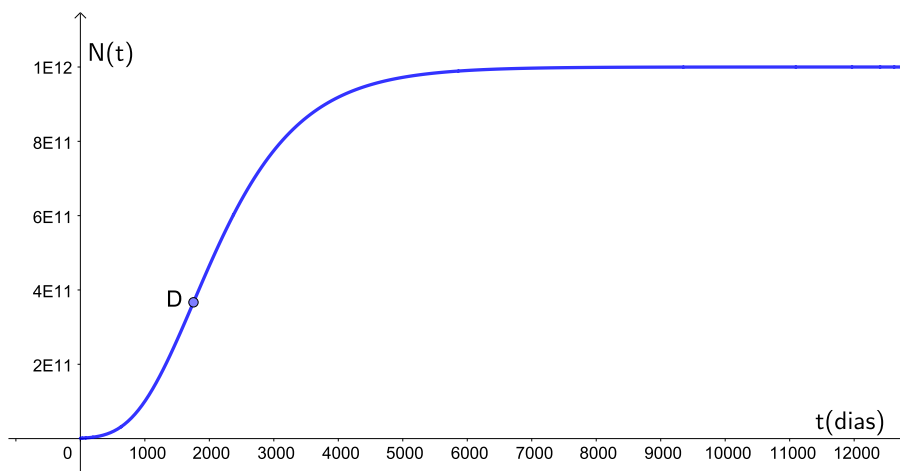
Fonte: O autor, 2019.

Observa-se na Figura 19, que o crescimento da curva de Gompertz é exponencial até o ponto  $D$ , que é o ponto de inflexão da curva nesse período, pois já foi mostrado que o valor de  $N(t) = \frac{K}{e}$ , é a ordenada do ponto de inflexão, logo a concavidade da curva muda nesse ponto.

#### 4.3.3.2 Gráfico completo da curva de Gompertz no período palpável

Nesta parte é apresentada a curva completa, mas enfocando mais na parte onde ela muda de concavidade, até tender a  $K$ .

Figura 20 – Gompertz pós-angiogênese palpável



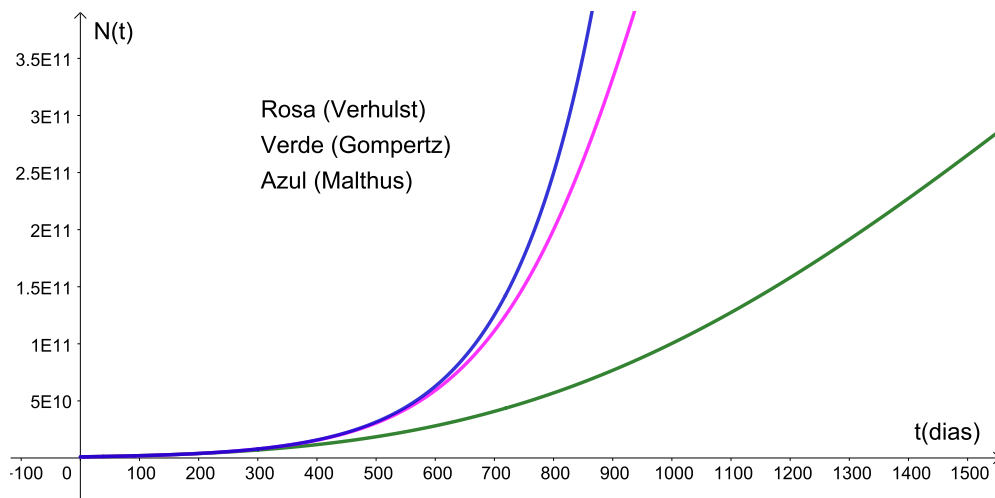
Fonte: O autor, 2019.

Observando o gráfico da Figura 20, que é o gráfico contendo o período em que a curva cresce até o valor  $K$ , nota-se que a curva muda sua concavidade no ponto  $D$ , pois este é o ponto de inflexão da curva.

#### 4.3.3.3 Comparação entre os modelos de Malthus, Gompertz e Verhulst

É feita a comparação dos três modelos estudados aqui nesta dissertação, para isso, tem-se:  $N_0 = 10^6$ ,  $r_G = 0,0011$ ,  $r_M = r_V = 0,0069$ ,  $t_d = 100$  dias e  $K = 10^{12}$ , que é o valor limite que um ser humano pode suportar.

Figura 21 – Comparação: parte do crescimento exponencial

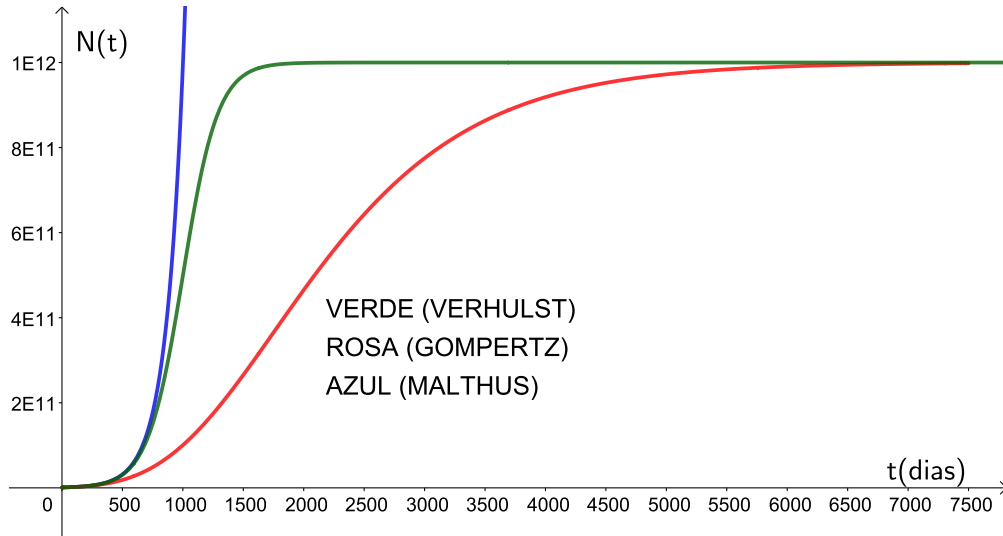


Fonte: O autor, 2019.

Pode-se observar na Figura 21, que no início do processo do crescimento das células tumorais, os modelos de Malthus e de Verhulst apresentam crescimento exponencial e com taxas de crescimento semelhantes, já a curva do modelo de Gompertz, se diferencia neste período pois a sua taxa de crescimento é mais lenta no período avaliado, em relação ao crescimento do número de células tumorais.

Observando a Figura 22, nota-se que os modelos de Gompertz e Verhulst, embora tenham crescimentos com velocidades diferentes, caminham a ter um valor máximo, que no caso, é  $10^{12}$ , segundo Weinberg (2008) que é o valor da capacidade de carga  $K$ , já o modelo de Malthus, mantém o seu comportamento exponencial em qualquer instante do gráfico.

Figura 22 – Comparação: Malthus x Verhulst x Gompertz



Fonte: O autor, 2019.

#### 4.3.4 Modelo com uma inserção de tratamento

Visando a estudar um modelo que descreva o crescimento tumoral com a inserção de um tratamento, o estudo nesta seção baseia-se no modelo proposto por Domingues (2012), onde ele inseriu ao modelo de Gompertz, uma função que descreve a inserção de um tratamento. A finalidade dessa função é representar a diminuição do número de células tumorais, através da atuação de uma certa droga administrada no paciente, que especificamente neste trabalho é a endostatina.

A expressão que descreve a inibição do crescimento das células tumorais “depende do grau do efeito do medicamento administrado  $\gamma$ , da sua concentração  $c(t)$  no organismo, e da quantidade da população  $N(t)$  no instante  $t$ ” (SACHS; HLATKY; HAHNFELDT, 2001, p. 1299). Assim, matematicamente, obtém-se que:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \ln\left(\frac{K}{N}\right) - \gamma \cdot c(t) \cdot N \\ N(0) = N_0 \end{cases} \quad (4.36)$$

Onde:

O parâmetro  $\gamma$ , “que representa a força de atuação da droga responsável pela inibição do crescimento das células tumorais” (DOMINGUES, 2012, p. 10), é obtido através do quociente entre o tempo de meia vida ( $t_v$ ) de uma droga no organismo, e o logaritmo natural de 2 ( $\ln 2$ ), conforme descrito por Rodrigues (2011). Como o inibidor da angiogênese que é usado neste trabalho é a endostatina, e a meia vida dessa droga no organismo é de 7 horas, ou seja,  $t_v = 0,2917$  dias e  $\ln 2 = 0,6931$ , logo tem-se:

$$\gamma = \frac{0.2917}{0.6931} = 0.4209,$$

$$c(t) = c_0 \cdot S \cdot t \cdot e^{-rt}, \quad (4.37)$$

$c(t)$  é a concentração da droga usada no tratamento a cada instante  $t$ ;

$c_0$  é a concentração inicial dessa droga;

$S$  é a função degrau descrita a seguir:

$$\begin{cases} S = 0, & \text{caracteriza que não houve a inserção do tratamento.} \\ S = 1, & \text{caracterizando que a inserção do tratamento já começou.} \end{cases}$$

Pesquisando na literatura, foi encontrado  $c_0 = 0,04$  (HAHNFELDT et al., 1999), o qual foi usado para o tratamento de um carcinoma pulmonar de Lewis à base de endostatina, que é um tipo de câncer que afeta os pulmões e é muito usado pra realizar experiências.

Fazendo a mudança de variável na Equação 4.36, encontra-se:

$$v = \ln \left( \frac{N}{K} \right) \quad (4.38)$$

Aplicando-se a exponencial de base  $e$  em ambos os lados da igualdade, obtém-se:

$$e^v = \frac{N}{K}$$

O que implica em:

$$N(t) = K \cdot e^v \quad (4.39)$$

Usando a regra da cadeia na Equação 4.39, encontra-se:

$$\frac{dN}{dt} = K \cdot e^v \cdot \frac{dv}{dt} \quad (4.40)$$

Substituindo 4.39 em 4.40, obtém-se:

$$\frac{dN}{dt} = N \cdot \frac{dv}{dt} \quad (4.41)$$

Reescrevendo a Equação 4.38, encontra-se:

$$v = -\ln \left( \frac{K}{N} \right) \quad (4.42)$$

Substituindo 4.42 na Equação 4.36, implica em:

$$\frac{dN}{dt} = -r \cdot N \cdot v - \gamma \cdot c(t) \cdot N \quad (4.43)$$

Substituindo 4.41 em 4.43, obtém-se:

$$N \cdot \frac{dv}{dt} = -r \cdot N \cdot v - \gamma \cdot c(t) \cdot N$$

O que implica em:

$$\frac{dv}{dt} = -r \cdot v - \gamma \cdot c(t)$$

Implicando em:

$$\frac{dv}{dt} + r \cdot v = -\gamma \cdot c(t) \quad (4.44)$$

Resolvendo a Equação 4.44 pelo método dos fatores integrantes, e multiplicando o fator  $h(t) = e^{r \cdot t}$  pela Equação 4.44, e assim obtém-se:

$$e^{r \cdot t} \cdot \frac{dv}{dt} + r \cdot e^{r \cdot t} v = -\gamma \cdot c(t) \cdot e^{r \cdot t}$$

Organizando o primeiro membro da equação, obtém-se::

$$\frac{d(v \cdot e^{r \cdot t})}{dt} = -\gamma \cdot c(t) \cdot e^{r \cdot t} \quad (4.45)$$

Integrando a Equação 4.45, encontra-se:

$$\int_{t_0}^t \frac{d(v \cdot e^{r \cdot t})}{dt} = \int_{t_0}^t -\gamma \cdot c(t) \cdot e^{r \cdot t} dt$$

O que implica em:

$$v(t) \cdot e^{r \cdot t} - v(t_0) \cdot e^{r \cdot t_0} = \int_{t_0}^t -\gamma \cdot c(t) \cdot e^{r \cdot t} dt \quad (4.46)$$

Substituindo 4.37 em 4.46, obtém-se:

$$v(t) \cdot e^{r \cdot t} - v(t_0) \cdot e^{r \cdot t_0} = \int_{t_0}^t -\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot t \cdot e^{-rt} \cdot e^{r \cdot t} dt$$

Que implica em:

$$v(t) \cdot e^{r \cdot t} - v(t_0) \cdot e^{r \cdot t_0} = \int_{t_0}^t -\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot t dt$$

Logo:

$$v(t) = e^{-r \cdot t} \left[ \int_{t_0}^t -\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot t \, dt + v(t_0) \cdot e^{r \cdot t} \right]$$

Integrando o segundo membro, encontra-se:

$$v(t) = -\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot e^{-r \cdot t} \cdot \left( \frac{t^2}{2} - \frac{t_0^2}{2} \right) + v(t_0) \cdot e^{r \cdot (t-t_0)} \quad (4.47)$$

Substituindo 4.38 em 4.47, obtém-se:

$$\ln \left( \frac{N}{K} \right) = -\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot e^{-r \cdot t} \cdot \left( \frac{t^2}{2} - \frac{t_0^2}{2} \right) + v(t_0) \cdot e^{r \cdot (t-t_0)}$$

O que implica em:

$$N(t) = K \cdot e^{-\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot e^{-r \cdot t} \cdot \left( \frac{t^2}{2} - \frac{t_0^2}{2} \right) + v(t_0) \cdot e^{r \cdot (t-t_0)}} \quad (4.48)$$

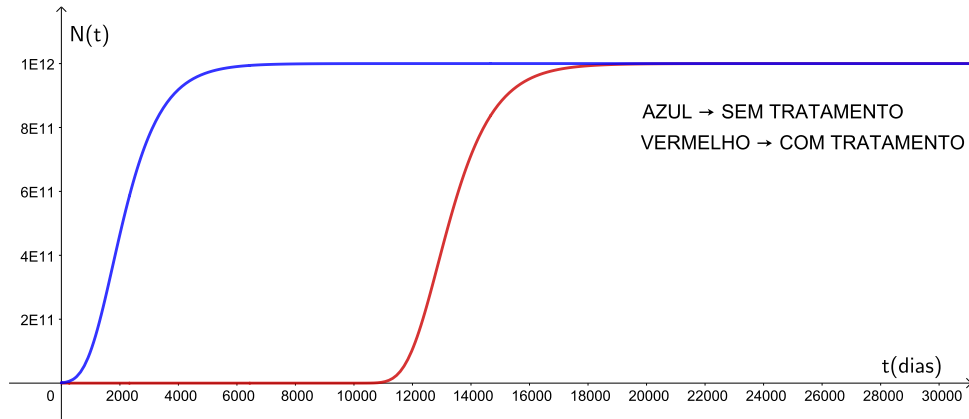
Da Equação 4.38, pode-se extrair que  $v(t_0) = \ln \left( \frac{N_0}{K} \right)$ , e substituindo na Equação 4.48, tem-se:

$$N(t) = K \cdot e \left[ -\gamma \cdot c_0 \cdot S \cdot e^{-r \cdot t} \cdot \left( \frac{t^2}{2} - \frac{t_0^2}{2} \right) + \ln \left( \frac{N_0}{K} \right) \cdot e^{r \cdot (t-t_0)} \right] \quad (4.49)$$

A Equação 4.49 representa a solução da Equação de Gompertz, com a inserção de um tratamento.

É representada na Figura 23 a seguir, a curva gerada pela Equação 4.49, onde é feito um estudo de uma curva sem tratamento, e outra com um tratamento à base de endostatina, a qual já foi mencionada anteriormente e é um inibidor da angiogênese. Dados:  $t_0 = 0$ ,  $r = 0,0011$ ,  $N_0 = 10^9$ ,  $K = 10^{12}$ ,  $c_0 = 0.04$  e  $\gamma = 0.4209$

Figura 23 – Gompertz palpável comparação com e sem a inserção de tratamento



Fonte:O autor, 2019.

Observando-se a Figura 23 conclui-se que ao se inserir um tratamento à base de endostatina para um paciente, o crescimento tumoral é retardado, o que pode ocasionar uma melhora na qualidade de vida desse paciente.

## 5 MODELAGEM MATEMÁTICA NA EDUCAÇÃO BÁSICA, PLANO DE TRABALHO E PESQUISA.

Neste capítulo são propostas algumas atividades visando a sua utilização em sala de aula, para auxiliar na construção do conceito de funções exponenciais e de logaritmos. Essas atividades são interdisciplinares, e julga-se que são úteis para que os discentes aprendam matemática, e se familiarizem com conceitos de outras ciências. E além disso, contempla uma das habilidades da Base Nacional Curricular (BNCC) que é:

Interpretar criticamente situações econômicas, sociais e fatos relativos às Ciências da Natureza que envolvam a variação de grandezas, pela análise dos gráficos das funções representadas e das taxas de variação, com ou sem apoio de tecnologias digitais. (BRASIL, 2018, p. 533)

A habilidade citada visa interpretar situações que envolvam variações de grandezas. A Modelagem Matemática pode ser vista como uma possibilidade para o desenvolvimento dessa habilidade, pois ela visa entre outras coisas, interpretar problemas de outras áreas de estudo através de modelos matemáticos, onde são aplicados conceitos matemáticos para o desenvolvimento desses modelos.

O público alvo dessas atividades são alunos do Ensino Médio, e se for o caso, é aconselhável que o professor regente da turma faça uma revisão sobre as propriedades de potenciação. E, o ideal é que o aluno já tenha noção do conceito de funções exponenciais, e das propriedades dessas funções e logaritmo.

- Objetivos gerais das atividades:

- levar o aluno a construir e entender as definições de função exponencial e de logaritmo;
- entender o conceito de função exponencial e logaritmo aplicado a situações de outras disciplinas;
- fazer cálculos com potências;
- usar o logaritmo para executar cálculos;
- reconhecer que as funções logarítmica e exponencial são inversas.

Lembrando que antes da realização de cada atividade, é feita uma breve introdução sobre os comandos do GeoGebra que são utilizados em cada atividade.

### 5.1 Atividade 1: Notação algébrica $\rightarrow$ notação gráfica

A função exponencial é utilizada para modelar algumas formas de crescimento e decréscimo de alguns fenômenos da natureza, tais como o cálculo de juros compostos, o decaimento radioativo de um átomo e outras importantes situações que aparecem no cotidiano. Sendo assim, este capítulo é iniciado com uma atividade dessa função no qual envolve o crescimento exponencial de uma população.

Para isso, é usado o Modelo de Malthus, que é o mais simples entre os três modelos estudados nesta dissertação, e assim facilitando para se atingir os objetivos a serem alcançados nesta atividade, visto que com a utilização dos outros modelos, iriam faltar conceitos, que ainda não foram estudados nesse período da Educação Básica para a realização das atividades.

Pretende-se com esta atividade que o aluno possa, a partir da expressão algébrica que representa a lei da função exponencial, em especial, o modelo de Malthus, construir e visualizar o gráfico da mesma, e que ele perceba as características dessa função. Além disso, serão apresentados ao aluno a calculadora científica e o *software* GeoGebra, para que ele faça uso das novas tecnologias para o ensino da Matemática.

No crescimento exponencial, a taxa per capita de uma população permanece constante, independentemente do tamanho da população, e essa população cresce mais rápido à medida que essa população aumenta.

Com estas características, é considerado que a taxa de crescimento  $r$  do tumor é proporcional ao número dessas células tumorais, e que estas células estão se dividindo a cada instante  $t$ .

Seja  $t$  um tempo dado, e  $N(t)$ , o número de células cancerígenas, onde a taxa de variação de crescimento é proporcional a essa população, ou seja:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{r \cdot t} \quad (5.1)$$

Observe a Equação 5.1, atribua  $r = 0,1$ ,  $N_0 = 1$  e faça o que se pede:

1. Usando uma calculadora científica determine a população de células tumorais após 5 dias.

Será verificado se o aluno sabe fazer cálculo usando uma calculadora científica.

2. Complete o Quadro 2 a seguir, relacionando o número de células tumorais ( $N$ ), e o tempo ( $t$ ) em dias.

Quadro 1 – Variação do número de células tumorais com o tempo

|            |   |      |      |      |      |      |      |      |      |       |
|------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| N(t)       | 1 | 1,11 | 1,22 | 1,35 | 1,49 | 1,65 | 2,72 | 4,48 | 7,39 | 20,09 |
| (t) (dias) | 0 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 10   | 15   | 20   | 30    |

Fonte: O Autor, 2020.

Espera-se que o aluno seja capaz de completar o Quadro 1, relacionando a cada número de dias do quadro, o respectivo número de células tumorais.

3. Plote todos os pontos do Quadro 1 no plano cartesiano, onde o eixo  $x$  é o tempo em dias e o eixo  $y$  é o número de células tumorais no tempo  $t$ .

Espera-se que o aluno saiba plotar pontos no plano cartesiano.

4. A partir do conjunto de pontos plotados no plano cartesiano, no item anterior, determine o tipo de curva que sugere o desenho.

Deseja-se verificar se, a partir do gráfico dado, o aluno é capaz de identificar que o crescimento é exponencial

5.
  - a) Escolha dois pares de pontos do quadro que você preencheu e determine a taxa de variação entre o número de células e o tempo, em dias, para cada um desses dois pares.
  - b) De acordo com os valores calculados no item *a* pode-se dizer que os valores obtidos no quadro para  $N(t)$  representam um crescimento do tipo afim ou linear? Justifique sua resposta.

Espera-se que o aluno observe que existem outros tipos de funções, além da função afim, ou da linear.

6. Usando o *software* GeoGebra plote o gráfico da função dada por 5.1 com os parâmetros  $N = 1$  e  $r = 0.1$
7. Qual a função que a Equação 5.1 representa?

Deseja-se familiarizar o aluno com o gráfico da função exponencial.

Esta atividade contempla uma habilidade da BNCC, que se refere à quarta habilidade proposta na área de matemática, relacionada à competência específica três, que pode ser desenvolvida em qualquer série do Ensino Médio, conforme definições curriculares da BNCC: “Resolver e elaborar problemas com funções exponenciais nos quais seja necessário compreender e interpretar a variação das grandezas envolvidas, nos contextos como o da Matemática Financeira, entre outros” (BRASIL, 2018, p. 536).

## 5.2 Atividade 2: Notação algébrica $\rightarrow$ notação gráfica

Esta atividade tem como prioridade auxiliar o aluno na construção do conceito de função exponencial, e também que esse discente consiga observar suas propriedades através da construção de seu gráfico.

É feita nesta atividade a transição da Notação Algébrica para a Notação Gráfica, sendo os alunos auxiliados em cada item para o uso do *software* GeoGebra.

Os objetivos específicos dos itens são descritos nas respectivas tarefas, logo abaixo de cada tarefa que o aluno realizará com o GeoGebra.

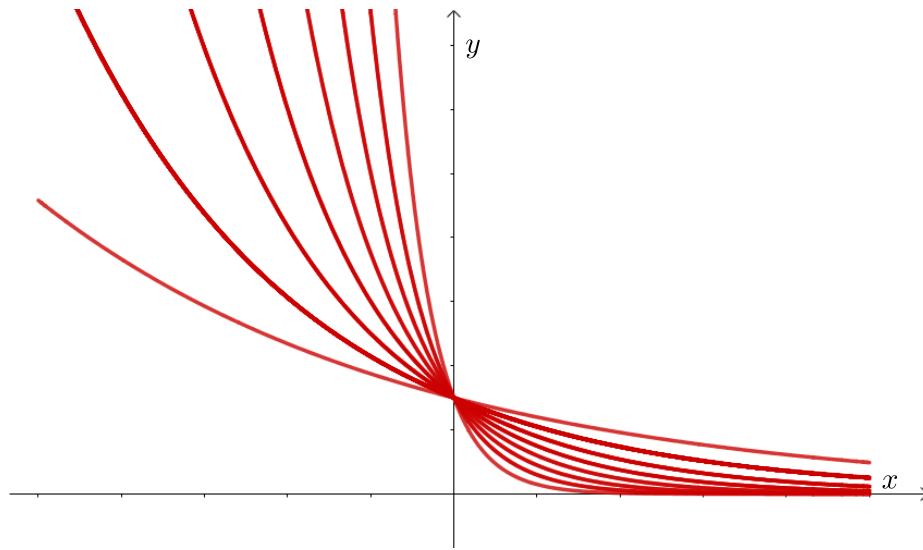
Usando o *software* GeoGebra, será proposto aos alunos que digitem a Equação 5.2, e coloquem  $a$  e  $b$  variando no intervalo  $-5$  e  $5$  utilizando os controles deslizantes e depois realizem as tarefas a seguir, conforme as orientações:

Observe a expressão

$$f(x) = a \cdot b^x \quad (5.2)$$

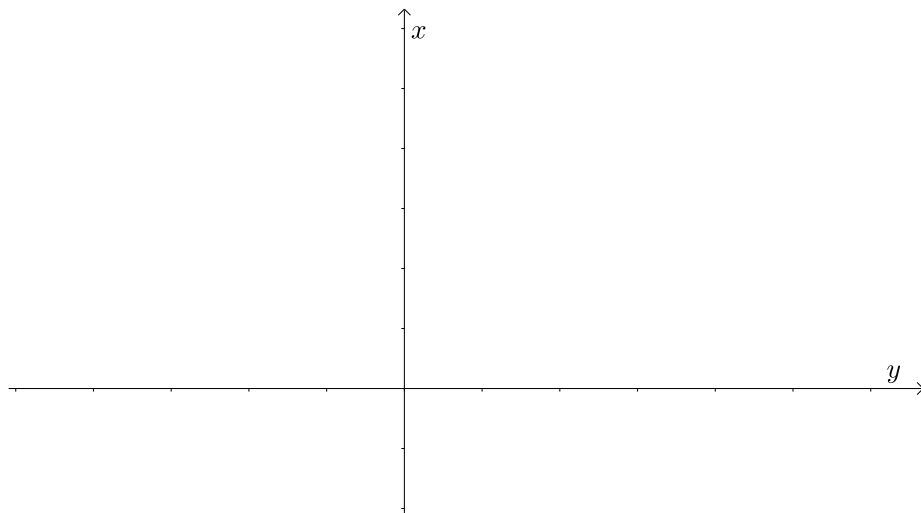
1. Atribua um valor positivo para  $a$ , mantenha-o constante e faça o que se pede:
  - a) Faça  $b$  variar com valores entre 0 e 1 e observe as mudanças que essas variações ocasionam no gráfico, registrando suas observações.

Espera-se que o aluno perceba que cada curva gerada é decrescente quando  $0 < b < 1$  e  $a > 0$ ,  $a$  fixo, e que a função tende a zero mais rapidamente, quanto mais próximo de zero estiver o valor de  $b$ , isto é, que a taxa de decrescimento é maior, quanto mais o valor de  $b$  se aproxima de zero. Além disso, para cada valor de  $b$ , a curva gerada pela função  $f(x)$  passa pelo ponto  $(0, a)$ . Na Figura 24, um exemplo de gráfico obtido para  $a = 1,5$  e  $0 < b < 1$ .

Figura 24 –  $0 < b < 1$  e  $a > 0$ 

Fonte: O autor, 2019.

- b) Mantenha  $a$  fixo e faça  $b$  variar com valores negativos e observe as mudanças que essas variações ocasionam no gráfico, registrando suas observações. O aluno deve, a partir da Figura 25, perceber que a função não é definida para todo  $x$  real quando  $b$  assume valores negativos.

Figura 25 –  $a > 0$  e  $b < 0$ 

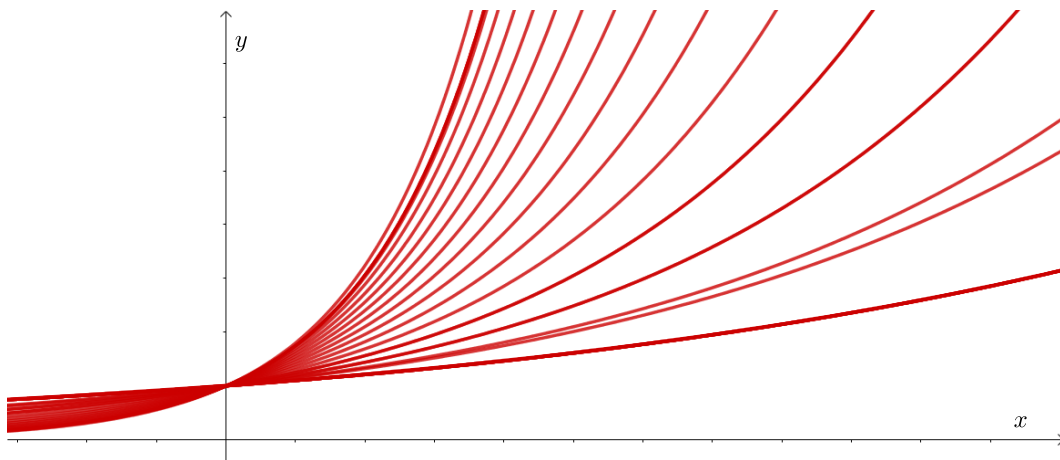
Fonte: O autor, 2019.

- c) Mantendo  $a$  fixo faça  $b = 0$  e observe o gráfico, registrando suas observações. O aluno deve perceber que a função só é definida para valores positivos do domínio e seu gráfico é uma semirreta contida no eixo  $x$ , no referido intervalo.

- d) Mantenha  $a$  fixo e faça  $b$  variar com valores maiores que 1 e observe as mudanças que essas variações ocasionam no gráfico, registrando suas observações.

O aluno deve perceber que o gráfico da Figura 26 cresce tendendo ao infinito e quanto maior for o valor de  $b$  no intervalo  $]1, 5]$ , maior será a taxa de crescimento da função. Além disso, para cada valor de  $b$ , a curva gerada pela função  $f(x)$  passa pelo ponto  $(0,a)$ . Na figura abaixo, um exemplo de gráfico obtido para  $a = 1$  e  $b > 1$ .

Figura 26 –  $a = 1$  e  $b > 1$



Fonte: O autor, 2020.

2. Atribua um valor negativo para  $a$  e o mantenha constante. Faça  $b$  variar no intervalo  $[-5, 5]$  e observe as mudanças que essas variações ocasionam no gráfico, registrando suas observações de acordo com o indicado.

- a) O que você verifica ao atribuir valores negativos para a constante  $b$ ?

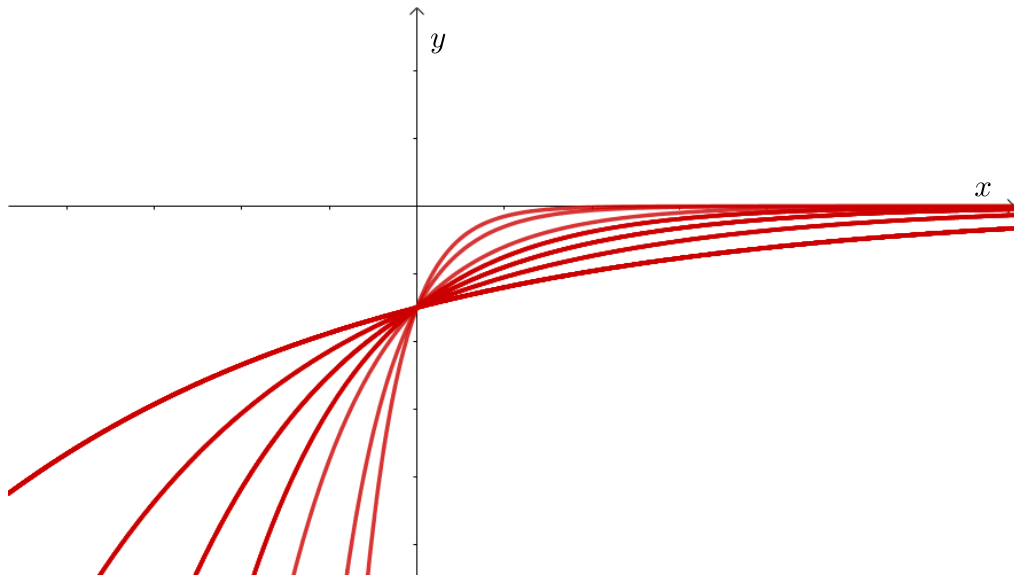
Ele deve perceber que a função não está definida para todo  $x$  real, se  $b < 0$ .

- b) O que você verifica ao atribuir valor  $b = 0$ ?

O gráfico será uma semirreta contida no eixo  $x$ , e a função é definida apenas para os valores positivos de  $x$ .

- c) O que você verifica ao atribuir valores para  $b$  entre 0 e 1?

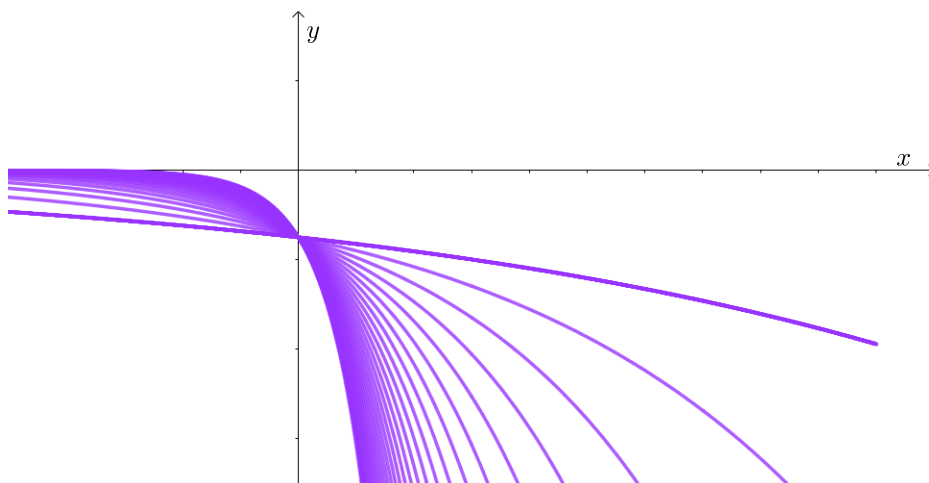
O aluno deverá perceber na Figura 27 que as curvas obtidas são todas crescentes e seus gráficos ficam todos abaixo do eixo  $x$ , pois o sinal de  $a$  rebate o gráfico em relação ao eixo  $x$ . E a função tende a zero com maior rapidez, conforme  $b$  se aproxima de zero. Na figura abaixo, um exemplo com  $a = -1,5$  e  $0 < b < 1$ .

Figura 27 –  $a < 0$  e  $0 < b < 1$ 

Fonte: O autor, 2020.

d) O que você verifica ao atribuir valores para  $b$ ,  $b > 1$ ?

O aluno deverá observar que as curvas da Figura 28 estão todas abaixo do eixo  $x$ , e que elas decrescem tendendo ao infinito, devido ao sinal negativo de  $a$  e quanto maior for valor de  $b$  no intervalo  $]0, 5]$ , mais rápido a função vai tender ao infinito.

Figura 28 –  $b > 1$  e  $a < 0$ 

Fonte: O autor, 2020.

- Atribua o valor 0 para  $a$  e o mantenha constante. Faça  $b$  variar e observe as mudanças que essas variações ocasionam no gráfico, registrando suas observações de acordo com o que se pede.

- a) O que você verificou ao atribuir valores para  $b$  entre 0 e 1?

O aluno deve perceber que o gráfico será uma reta, ou seja o próprio eixo  $x$ , para  $0 < b < 1$ .

- b) O que você verifica ao atribuir valores para  $b$  maiores do que 1?

O aluno deve perceber uma reta contida no eixo  $x$ .

- c) O que você verifica ao atribuir valor zero (0) para  $b$ ?

O aluno deve perceber que o gráfico é uma semirreta contida no eixo  $x$ , embora ele possa se confundir e imaginar que o resultado desse item seria apenas um ponto.

Neste item, o aluno pode refletir melhor sobre a diferença dos parâmetros  $a$  e  $b$  além de diferenciar que os valores pra variável  $x$ , correspondem ao domínio da função. Diferenciar a variável independente  $x$ , pertencente ao domínio da função  $f(x)$ , dos parâmetros  $a$  e  $b$ .

- a) Atribua o valor 1 para  $b$ , e faça  $a$  variar  $-5 < a < 5$ . O que você pode verificar?

Espera-se que o aluno entenda que o gráfico observado não representa uma curva exponencial, e que o ajude a entender o porquê da base  $b$  não poder assumir o valor 1 na definição dessa função.

4. O que você observa em geral nesta atividade?

Espera-se que o aluno faça um resumo a respeito do que entendeu sobre os itens acima, e assim construa o conceito de função exponencial, bem como algumas propriedades que ele observou no gráfico.

5. Determinar o domínio e a imagem dessa função.

### 5.3 Atividade 3: Gráfico $\rightarrow$ variação do valor inicial

O objetivo desta atividade é familiarizar o aluno com um modelo muito pouco usado no Ensino Médio, que é o Modelo de Gompertz, o qual já foi estudado no Capítulo quatro desta dissertação. Dentro desse objetivo, será destacada a variação do valor inicial do mesmo, para que o aluno enxergue a convergência do gráfico para o valor  $K$ .

Observe a Equação 5.3:

$$N(t) = k \cdot e^{\ln\left(\frac{N_0}{k}\right) \cdot (e^{-r \cdot t})} \quad (5.3)$$

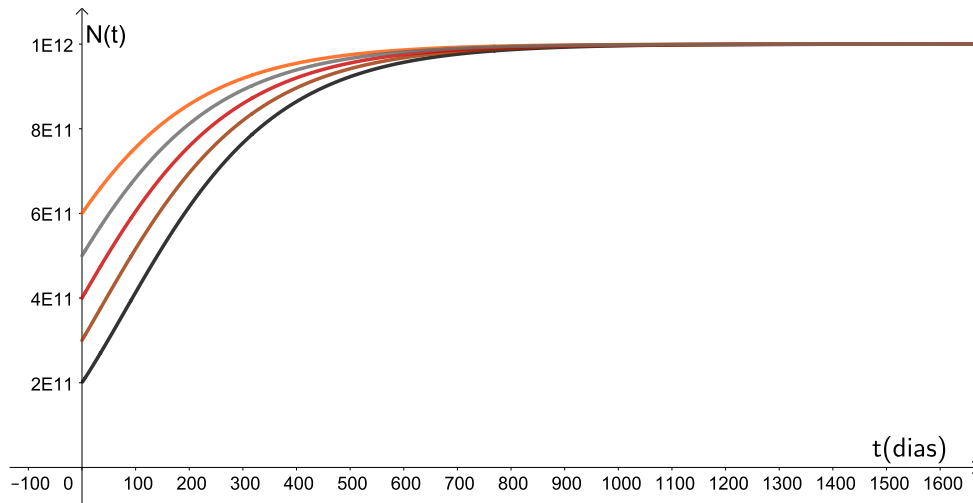
Esta equação representa o Modelo de Gompertz, que é um modelo que representa o crescimento de células tumorais.

Faça agora o que se pede:

1. Atribua os valores  $r = 0,006$ ,  $K = 10^{12}$  e construa no mesmo plano cartesiano os gráficos a seguir:
2. gráfico 1:  $N_0 = 2 \cdot 10^{11}$
3. gráfico 2:  $N_0 = 4 \cdot 10^{11}$
4. gráfico 3:  $N_0 = 6 \cdot 10^{11}$
5. gráfico 4:  $N_0 = 8 \cdot 10^{11}$

Espera-se que o aluno plote os gráficos que estão representados na Figura 29 .

Figura 29 – Variando  $N_0$



Fonte: O autor, 2019.

6. As curvas são crescentes ou decrescentes?

Espera-se que ao olhar a curva da Figura 29, o aluno observe que as curvas crescem, e que elas são limitadas, ou porém seu crescimento não é exponencial em todo o seu domínio, dada que a função do Modelo de Gompertz é uma composição de duas funções exponenciais.

7. Explique com suas palavras o que você observa na Figura 5.3, após plotar os gráficos pedidos nesta atividade.

Espera-se que o aluno observe a convergência do gráfico para o valor  $K$ , independentemente do valor atribuído ao parâmetro  $N_0$  e que ele conheça o modelo de Gompertz, que é um modelo desconhecido para os alunos, e até mesmo para muitos professores.

## 6 CONCLUSÃO

Foram analisados três modelos que descrevem o crescimento populacional, em que listou-se as principais características de cada uma das curvas geradas pelos respectivos modelos. Apresenta-se a seguir, um resumo no Quadro 2 contendo essas características.

Quadro 2 – Características dos modelos

| Modelo   | Pontos críticos | Pontos de inflexão | N(t) tende para |
|----------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Malthus  | — — —           | — — —              | $\infty$        |
| Verhulst | 0 ou $K$        | $\frac{K}{2}$      | $K$             |
| Gompertz | 0 ou $K$        | $\frac{K}{e}$      | $K$             |

Fonte: O Autor, 2020

Através do Quadro 2 pode-se concluir que o modelo malthusiano não apresenta ponto de inflexão, e nem ponto de máximo e mínimo, pois como foi visto no Capítulo quatro, o modelo cresce exponencialmente, e tende ao infinito, por isso conclui-se, que este modelo só representa o crescimento tumoral, enquanto a população for pequena. Já os modelos de Verhulst e Gompertz apresentam pontos de inflexão diferentes, mas tendem ao mesmo valor  $K$ , valor esse que é o maior tamanho do tumor que o ser humano pode suportar. O modelo de Verhulst tem o comportamento idêntico ao modelo de Malthus no início do crescimento, mas após um determinado valor, sua taxa de crescimento começa a diminuir e assim passa a se diferir do modelo malthusiano. Foi observado, segundo algumas referências na área de biomatemática, que o modelo de Verhulst não se ajusta ao crescimento tumoral, pois o seu ponto de inflexão, que é  $\frac{K}{2}$ , nem sempre representa o fenômeno na realidade, usando valores coletados da literatura.

Portanto, ao usar valores coletados na literatura para os parâmetros, ficou constatado que dos três modelos analisados, o de Gompertz foi o que mais se ajustou à realidade do crescimento de um tumor sólido, e em especial, o câncer de mama, o qual foi o tipo de câncer escolhido para usar o seu tempo de dobra, a fim de calcular a taxa de crescimento intrínseca  $r$  dos modelos matemáticos estudados nesta dissertação. Ficou constatado também, que se um paciente for submetido a um tratamento à base de endostatina, que é um inibidor angiogênico, o crescimento do tumor é retardado e com isso, a vida do portador do tumor é prolongada, pois o tumor leva mais tempo pra alcançar a capacidade de carga de valor  $K$  e com isso, pode se pensar na melhora da qualidade de vida desse paciente.

Espera-se que as atividades propostas no Capítulo 5 desta dissertação sirvam como

uma opção para que os docentes possam usá-las como um disparador para os temas aqui abordados durante as suas aulas; a Modelagem Matemática possa servir como uma ferramenta para a introdução da interdisciplinaridade durante as aulas ministradas, isto é, que ela sirva como um elo entre os diversos componentes curriculares, que hoje caminham só; e o uso de novas tecnologias possa tornar as aulas mais atraentes.

Pretende-se também que essas atividades possam ajudar aos alunos a construir de forma clara os conceitos matemáticos aqui envolvidos, que tem como base o processo inverso de construção do conhecimento, ou seja, é proposta uma situação problema, depois faz-se o desenvolvimento dessa situação, até chegar no enunciado, que seria o conceito matemático a construir. E almeja-se que essa forma de propor a Matemática seja um ponto de partida para que esses alunos se encantem com a disciplina, e que a Matemática possa ser útil para a vida desses alunos.

Como proposta de um trabalho futuro, aplicar as atividades propostas em alunos do Ensino Médio, e, com os resultados assim obtidos, redigir um artigo. Pretende-se também estudar modelos que envolvam mais de uma equação diferencial sobre crescimento de células tumorais o qual foi o tema do Capítulo 4 desta dissertação.

## REFERÊNCIAS

- BACAER, N. **A Short History of Mathematical Population Dynamics**. Londres, Inglaterra: Springer-Verlag London Limited, 2011.
- BARRETO, M. M. **Tendências Atuais Sobre o Ensino de Funções no Ensino Médio**, Artigo adaptado da dissertação de mestrado: Matemática e Educação Sexual, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2008.
- BASSANEZI, R. C. **Ensino - Aprendizagem com Modelagem Matemática**. São Paulo, SP, Brasil: Contexto, 2004.
- BASSANEZI, R. C. **Modelagem Matemática**. 2013. Universidade Federal do ABC. Disponível em: <<http://posmat.ufabc.edu.br/inverno/wp-content/uploads/2013/04/minicurso-ufabc1.pdf>> Acesso em: 08 março 2020.
- BENZEKRY, S. et al. **Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth**. *PLoS Computational Biology*, Encyclopedia of Library and Information Sciences, v. 10, n. 65, p. 284–297, 2014.
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: LTC, 2009.
- BOYER, C. B. **História da Matemática**. São Paulo, SP, Brasil: Edgar Blucher, 1996.
- BRASIL. **Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes, 2008.
- BRASIL. **Base Nacional Curricular Comum (BNCC): Ensino Fundamental e Ensino Médio**. Brasília: Ministério da Educação e Cultura, 2018.
- BRASIL. **O Que é o Câncer?** 2018. Data de acesso: 22 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>.
- BRASIL. **O que Causa o Câncer?** 2018. Data de acesso: 22 abr. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-caoa-cancer>>.
- BRASIL. **Como Surge o Câncer?** 2019. Data de acesso: 22 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>.
- BRASIL. **Tipos de Câncer: Câncer de Mama**. 2019. Data de acesso: 4 dez. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>.
- CARAÇA, B. d. J. **Conceitos Fundamentais da Matemática**. Lisboa, Portugal: Tipografia Matemática, 1963.
- CARVALHO, D. S. **Modelagem Matemática do Crescimento Tumoral Mamário**. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016.
- COOKE, R. **A Guerra Contra o Câncer: A Revolucionária Descoberta da Angiogênese**. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Objetiva, 2001.

- DAMIANI, A. L. **População e Geografia**. São Paulo, SP, Brasil: Contexto, 2002.
- DOMINGUES, J. S. **Modelagem matemática de um tratamento de câncer utilizando o Modelo de Gompertz**, Revista Ciência e Tecnologia, v. 15, n. 27, p. 9 – 14, 2012.
- EVES, H. **Introdução à História da Matemática**. Campinas, SP, Brasil: Unicamp, 2004.
- FOLKMAN, J. **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications**, New England Journal of Medicine, v. 285, n. 1, p. 1182–1186, 1971.
- FOLKMAN, J. **Role of Angiogenesis in Tumor Growth and Metastasis**, Elsevier Science: Semin Oncol, v. 6, n. 1, p. 15–18, 2002.
- FRIBERG, S.; MATTSON, S. **On the Growth Rates of Human Malignant Tumors: Implications for Medical Decision Making**, Journal of Surgical Oncology 1997, v. 1, n. 65, p. 284–297, 1997.
- FRITZ, M. A.; SPEROFF, L. **Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade**. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Revinter, 2015.
- GOMPERTZ, B. **On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies**, Philosophical Transactions of the Royal Society of London, v. 115, n. 1825, p. 513 – 583, 1825.
- HAHNFELDT, P. et al. **Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy**, CANCER RESEARCH, v. 59, n. 59, p. 4770–4775, 1999.
- IEZZI, G.; MURAKAMI, C. **Fundamentos da Matemática Elementar: Conjuntos e Funções**. São Paulo, SP, Brasil: Atual, 2004.
- IEZZI, G.; MURAKAMI, C.; DOLCE, O. **Fundamentos da Matemática Elementar: Logaritmos**. São Paulo, SP, Brasil: Atual, 2004.
- KARLSON, P. **A Magia dos Números**. Porto Alegre, RS, Brasil: Globo, 1961.
- LIMA, E. L. **Logaritmos**. Brasília, DF, Brasil: SBM, 1985.
- MAOR, E. e: **A História de um Número**. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Record, 2008.
- MEDEIROS, A.; OLIVEIRA, M. **Equações Diferenciais Ordinárias**. João Pessoa, PB, Brasil: Universidade Federal da Paraíba, 2017.
- OPAS. **Câncer**. 2018. Data de acesso: 22 jul. 2019. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)>.
- PONTE, J. P. **O Conceito de Função no Currículo de Matemática**. Educação e Matemática, Repositório da Universidade de Lisboa, v. 15, n. 15, p. 5 – 9, 1990.

RODRIGUES, D. B. **Terapia Antiangiogênica de Tumores Utilizando Células Produtoras de Endostatina Encapsuladas em Dispositivos de Imunoisolamento**. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, 2008.

RODRIGUES, D. S. **Modelagem Matemática em Câncer: Dinâmica Angiogênica e Quimioterapia Anti-Neoplásica**. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Universidade Estadual Paulista, 2011.

SACHS, R. K.; HLATKY, L. R.; HAHNFELDT, P. **Simple ODE Models of Tumor Growth and Anti-Angiogenic or Radiation Treatment**, Elsevier Science Ltd., v. 33, n. 33, p. 1297–1305, 2001.

SPENCER, S. L. e. a. **An Ordinary Differential Equation Model for the Multistep Transformation to Cancer**, Artigo em Journal of Theoretical Biology, v. 3, n. 231, p. 515–524, 2005.

VELTEN, K. **Mathematical Modeling and Simulation: Introduction for Scientists and Engineers**. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH, 2009.

VILLAR, R. P. **ESTUDO ANALÍTICO DA EQUAÇÃO DE FISHER LINEARIZADA: DETERMINAÇÃO DE TAMANHOS MÍNIMOS DE FRAGMENTOS POPULACIONAIS**. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS, 2014.

WEINBERG, R. A. **A Biologia do Câncer**. Porto Alegre, RS, Brasil: Rocco, 2008.

ZILL, D. G.; CULLEN, M. R. **Equações Diferenciais**. São Paulo, SP, Brasil: Pearson, 2001.

## APÊNDICES

**APÊNDICE A – UMA OUTRA FORMA DE DESENVOLVER O  
MODELO DE GOMPERTZ**

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \ln\left(\frac{k}{N}\right) \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \ln(k \cdot N^{-1}) \quad (\text{A.2})$$

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \ln\left(\frac{N}{k}\right)^{-1} \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{dN}{dt} = -r \cdot N \ln\left(\frac{N}{k}\right) \quad (\text{A.4})$$

$$\frac{dN}{N \ln\left(\frac{N}{k}\right)} = -r \cdot dt \quad (\text{A.5})$$

$$\int \frac{dN}{N \ln\left(\frac{N}{k}\right)} = \int -r \cdot dt \quad (\text{A.6})$$

Usando a técnica de integração por substituição, chega-se o resultado:

$$\ln\left(\frac{N}{k}\right) = e^{-rt+c} \quad (\text{A.7})$$

$$\ln\left(\frac{N}{k}\right) = e^{-rt} \cdot e^c \quad (\text{A.8})$$

Aplicando a base  $e$  obtém-se:

$$\frac{N}{k} = e^{e^{-rt} \cdot e^c} \quad (\text{A.9})$$

$$N(t) = e^{e^{-r \cdot t} \cdot e^c} \cdot k \quad (\text{A.10})$$

Fazendo  $N(0) = n_0$ , e substituindo na equação 3.16, obtém-se:

$$e^c = \ln\left(\frac{N_0}{k}\right) \quad (\text{A.11})$$

Substituindo o resultado anterior na equação final, observou-se:

$$N(t) = k \cdot e^{\ln\left(\frac{N_0}{k}\right) \cdot (e^{-r \cdot t})} \quad (\text{A.12})$$