

Universidade Federal de São João del-Rei

Sabrina Dionísio

**UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CRESCIMENTO DE UM
TUMOR SEM TRATAMENTO EM UM MICROAMBIENTE DINÂMICO
E MUTÁVEL**

São João del-Rei - MG

2016

Sabrina Dionísio

**UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CRESCIMENTO DE UM
TUMOR SEM TRATAMENTO EM UM MICROAMBIENTE DINÂMICO
E MUTÁVEL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenadoria do Curso de Matemática, da Universidade Federal de São João del Rei, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em Matemática.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Andrés Julca Avila

Data da Defesa: 07 de Dezembro de 2016

São João del-Rei - MG

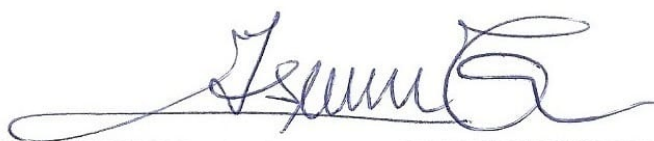
2016

Sabrina Dionísio

UM MODELO MATEMÁTICO PARA O CRESCIMENTO DE UM
TUMOR SEM TRATAMENTO EM UM MICROAMBIENTE DINÂMICO
E MUTÁVEL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenadoria do Curso de Matemática, da Universidade Federal de São João del Rei, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em Matemática.

Banca Examinadora



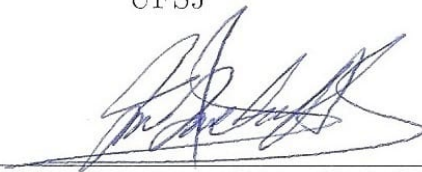
Orientador: Prof. Dr. Jorge Andrés Julca Avila

UFSJ



Prof. Dr. José Angel Dávalos Chuquipoma

UFSJ



Prof. Dr. Juan Carlos Zavaleta Aguilar

UFSJ

São João del-Rei, 07 de Dezembro de 2016.

Resumo

Muitos modelos matemáticos descrevem o crescimento de tumores sem tratamento, basicamente, usando equações diferenciais não-lineares. Nas últimas duas décadas pesquisas apontam o estudo dos efeitos do crescimento do tumor devido a necrose celular, apoptose, angiogênese, geometria tumoral, entre outros. Para abordar alguns desses efeitos, ou todos, muitas vezes é necessário acrescentar mais equações diferenciais não-lineares. Neste trabalho, devido a Nieves e Ubriaco (2015), estuda-se um modelo para o crescimento de um tumor, sem tratamento, em um microambiente que não é estático e nem está em equilíbrio, porém é dinâmico e mutável. A modelagem desse problema, diferentemente dos outros, é dada por uma Equação Diferencial Ordinária (EDO) Linear que se resolve utilizando o método da função de Green, útil, pois trabalha com intervalos maiores para a variável independente. Ao utilizar esse método, explora-se conceitos tais como, função de Heaviside e função Delta de Dirac. Finalmente, analisa-se algumas aplicações utilizando dados experimentais.

Palavras-chave: EDO, tumor, função de Green, modelagem, função de Heaviside, função Delta de Dirac.

Abstract

Many mathematical models describing the growth of untreated tumors, basically using nonlinear differential equations. In the last two decades research indicate the study of tumor growth effects due to cellular necrosis, apoptosis, angiogenesis, tumor geometry, among others. To address some of these effects, or all, it is often necessary to add more equations differential nonlinear. In this work, due to Nieves and Ubriaco (2015), studied a model for the growth of a tumor without treatment in a microenvironment that is not static and is not in equilibrium, but is dynamic and changing. The modeling of this issue, unlike the others, is given by an Linear Ordinary Differential Equation (ODE) that is solved using the method of Green's function, useful as it works with longer intervals for the independent variable. By using this method, it explores concepts such as Heaviside function and Dirac delta function. Finally, we analyze some applications using experimental data.

Keywords: ODE, tumor, Green's function, modeling, Heaviside function, Dirac delta function.

Sumário

1	Introdução	8
2	Preliminares	11
2.1	Funções de Impulso	12
2.2	Alguns Tópicos de Equações Diferenciais Ordinárias	13
2.3	A Função de Green para o operador $L := \frac{d}{dx} + p(x)$	15
2.3.1	Definição	15
2.3.2	Solução de uma EDO de primeira ordem envolvendo a função de Green	16
3	Conceitos básicos de Oncologia	19
3.1	Alguns tipos de câncer e suas estimativas para o Brasil em 2016	19
4	O Modelo	21
4.1	Ambiente Estático	21
4.2	Ambiente Dinâmico	23
4.2.1	Solução do modelo no ambiente dinâmico	24
4.2.2	Função de Green adequada à solução para o ambiente dinâmico	25
4.3	Casos particulares da solução para o ambiente dinâmico	30
4.3.1	Primeiro caso	30
4.3.2	Segundo caso	31
4.3.3	Terceiro caso	32
5	Aplicações	34
5.1	Um Exemplo do Primeiro Caso	34
5.2	Exemplos do Segundo Caso	34
5.2.1	Exemplo 1	35
5.2.2	Exemplo 2	35
5.2.3	Exemplo 3	36
5.2.4	Outras possíveis formas para os parâmetros	38
5.3	Exemplos do Terceiro Caso	40
5.3.1	Exemplo 1	40
5.3.2	Exemplo 2	44

6	Considerações finais	47
----------	-----------------------------	-----------

	Agradecimentos	49
--	-----------------------	-----------

	Referências	50
--	--------------------	-----------

1 Introdução

A modelagem matemática procura métodos ou ferramentas matemáticas para modelar diversos fenômenos ou situações do cotidiano, na área da alimentação, dos esportes, dos negócios, da medicina, da biologia, entre outros. A biomatemática, é uma sub-área da Matemática Aplicada que modela ou resolve problemas relacionados com a biologia. Veja também, SILVA (2014, p. 20). A oncologia é uma área da medicina que estuda os tumores. Um tumor maligno é o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, se dividem rapidamente e são agressivas e incontroláveis. O câncer é um tumor maligno. O Instituto Nacional de Câncer (INCA), Estimativa 2016 (2015), estima que o Brasil no biênio de 2016 - 2017 terá cerca de 600 mil novos casos de câncer e estas doenças malignas correspondem a segunda maior causa de morte na população, por isso ele se tornou um dos mais importantes problemas de saúde pública do país e do mundo.

Vários modelos matemáticos são propostos para modelar o crescimento de câncer. Citaremos três deles:

- **A equação de Gompertz**, apresentada por diversos autores, entre eles temos [12], que pode ser escrita na forma:

$$\frac{df}{dt} = -\alpha f \ln \left(\frac{f}{\beta} \right), \quad (1)$$

onde α e β são dois parâmetros e $f(t)$ é o tamanho do tumor no tempo t , ou seja, o número de células em um determinado instante de tempo. A solução da Equação (1) é dada por

$$f(t) = \beta e^{G(t)}, \quad (2)$$

com

$$G(t) = \left[\ln \left(\frac{f_0}{\beta} \right) \right] e^{-\alpha t}, \quad (3)$$

onde f_0 é o valor inicial de $f(t)$.

- O modelo generalizado da **equação logística**, dada por:

$$\frac{d}{dt}f(t) = Af(t) - Bf(t)^2. \quad (4)$$

onde $f(t)$ é o tamanho de uma população e A e B são constantes. A solução da equação logística (4) é dada por:

$$f(t) = \frac{1}{ce^{-At} + B/A}, \quad (5)$$

onde c é uma constante, [8].

Os modelos generalizados da equação logística são apresentados por SPRATT (1993), entre outros.

- O modelo de Bertalanffy-Richards, proposto por Dingli, Cascino, Josic, Ruseall e Bajzer (2006):

$$f' = \left(\frac{g}{\varepsilon}\right) f \left[1 - \left(\frac{f}{k}\right)^\varepsilon\right], \quad \varepsilon > 0, \quad f(0) = f_0, \quad (6)$$

onde $f(t)$ é o tamanho da população de células tumorais, $r = \frac{g}{\varepsilon} > 0$ é a taxa constante de crescimento intrínseca das células e k é a capacidade de carga do tumor, que “é o tamanho máximo que o mesmo pode atingir com os nutrientes disponíveis” (Sachs et al., 2001 apud Domingues, 2011) “e, portanto, temos que $k > 0$ ” (Domingues, 2011).

A solução da equação (6) tem a forma explícita:

$$f(t) = \frac{f_0}{[\rho^\varepsilon + (1 - \rho^\varepsilon)e^{-gt}]^{-\frac{1}{\varepsilon}}}, \quad \rho = \frac{f_0}{k}. \quad (7)$$

A equação (6) reproduz a função de Gompertz para $\varepsilon = 0$ (Nieves & Ubriaco, 2015).

Duas propriedades comuns destes modelos são que as equações diferenciais não lineares presentes no modelo possuem soluções cujos gráficos possuem a forma de uma letra S . Esta forma, de acordo com Nieves e Ubriaco (2015, pg. 1139), “representa a suspensão do crescimento em direção a um limite assintótico, e que eles contém diversos parâmetros livres que podem ser ajustados de acordo com dados experimentais”.

Neste trabalho estudamos a solução de um modelo proposto em [13] para o crescimento de um tumor sem tratamento em um microambiente dinâmico e mutável. Este modelo é dado pelo seguinte Problema de Valor Inicial:

$$\begin{cases} f'(t) + \gamma f(t) = \gamma f_s, & \text{se } t > 0 \\ f(0) = f_0 \end{cases} \quad (8)$$

$$f(0) = f_0 \quad (9)$$

Nieves e Ubriaco (2015) encontram a solução de (8) e (9) nos casos em que o ambiente é estático e dinâmico. O ambiente estático é, por exemplo, aquele que não pode ser afetado por sua própria população. E o ambiente dinâmico pode mudar devido à influências externas. No ambiente estático os parâmetros γ e f_s são constantes, já no ambiente

dinâmico, γ e f_s são funções do tempo t . No caso em que o ambiente é estático, é possível encontrar a solução utilizando o método dos fatores integrantes. Já no caso dinâmico, foi proposto em [13] que a solução fosse encontrada pelo método da Função de Green.

Após encontradas as soluções, são propostos em [13] alguns exemplos nos quais são traçados os gráficos destas soluções, considerando γ ora como um monômio, ora como um binômio e atribuindo-se valores a f_s , f_0 e as constantes que surgem durante a resolução do modelo. Tais valores são dados experimentais obtidos em [3]. Esses gráficos são comparados ao modelo de Bertalanffy-Richards, apresentado também em [3]. Mas, os exemplos consideram apenas o caso em que γ é uma função de t , e f_s é constante. Podemos notar que este caso não se encaixa em nenhum dos ambientes dinâmico ou estático. Assim, nós iremos além, mostrando exemplos deste caso em particular e também dos casos em que o ambiente é dinâmico ou estático.

A organização deste trabalho é como segue. Na Seção 2 trabalha-se algumas preliminares necessárias para a resolução das equações diferenciais propostas no decorrer do texto. Na Seção 3 apresentamos alguns conceitos básicos de oncologia, como o que é o câncer, quais os tipos mais incidentes no Brasil e as respectivas estimativas de novos casos para alguns destes tipos. A Seção 4 é dedicada ao modelo proposto para o crescimento de um tumor sem tratamento e para sua solução, nos casos em que o ambiente é estático e dinâmico. Finalmente, na Seção 5, apresentamos exemplos utilizando as soluções encontradas na Seção anterior e traçamos seus gráficos, comparando alguns deles com o gráfico do modelo de Bertalanffy-Richards.

2 Preliminares

Nesta seção trataremos de alguns conteúdos matemáticos importantes e necessários para o desenvolvimento deste trabalho, entre eles estão as Equações Diferenciais Ordinárias, a Transformada de Laplace, a Função de Heaviside, a Função Delta de Dirac e a Função de Green.

Proposição 2.1 (Regra de Leibniz - Derivação sob o sinal de integral). *Dado $U \subset \mathbf{R}^n$, aberto, seja $f : U \times [a, b] \rightarrow \mathbf{R}$ uma função com as seguintes propriedades:*

1. *Para todo $x \in U$, a função $t \mapsto f(x, t)$ é integrável em $a \leq t \leq b$.*
2. *A i -ésima derivada parcial $\frac{\partial f}{\partial x_i} : U \times [a, b] \rightarrow \mathbf{R}$, assim definida, é contínua.*

Então a função $\varphi : U \rightarrow \mathbf{R}$, dada por $\varphi(x) = \int_a^b f(x, t)dt$, possui i -ésima derivada parcial em cada ponto $x \in U$, sendo

$$\frac{\partial \varphi}{\partial x_i}(x) = \int_a^b \frac{\partial f}{\partial x_i}(x, t)dt. \quad (10)$$

Em suma: pode-se derivar sob o sinal de integral, desde que o integrando resultante seja uma função contínua.

Demonstração. A demonstração desta proposição encontra-se em [10]. □

Teorema 2.1 (Teorema Fundamental do Cálculo). *Seja $f : I \rightarrow \mathbf{R}$ contínua no intervalo I . As seguintes afirmações a respeito de uma função $F : I \rightarrow \mathbf{R}$ são equivalentes:*

1. *F é uma integral indefinida de f , isto é, existe $a \in I$ tal que $F(x) = F(a) + \int_a^x f(t)dt$, para todo $x \in I$.*
2. *F é uma primitiva de f , isto é, $F'(x) = f(x)$ para todo $x \in I$.*

Demonstração. A demonstração deste teorema encontra-se em [9]. □

Definição 2.1 (Função de Heaviside). *A função de Heaviside*

$$\begin{aligned} \Theta_a &: \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R} \\ t &\mapsto \Theta_a(t) = \Theta(t - a) \end{aligned}$$

$\Theta(t - a)$ é 0 para $t < a$, apresenta um salto de tamanho 1 em $t = a$ (onde podemos deixá-la indefinida) e vale 1 para $t > a$, assim, podemos escrever:

$$\Theta(t - a) = \begin{cases} 0, & \text{se } t < a \\ 1, & \text{se } t > a \end{cases} \quad (11)$$

2.1 Funções de Impulso

“Em algumas aplicações é necessário tratar fenômenos de natureza impulsiva - por exemplo [...] forças de módulo grande que agem por um período de tempo muito curto. Tais problemas levam, com frequência, a equações diferenciais da forma

$$ay'' + by' + cy = g(t),$$

onde $g(t)$ é grande em um intervalo pequeno $t_0 - \tau < t < t_0 + \tau$ e é zero nos outros pontos.

A integral $I(t)$, definida por

$$I(t) = \int_{t_0 - \tau}^{t_0 + \tau} g(t) dt,$$

ou, como $g(t) = 0$ fora do intervalo $(t_0 - \tau, t_0 + \tau)$,

$$I(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} g(t) dt,$$

é uma medida da força do termo não homogêneo. Em um sistema mecânico, onde $g(t)$ é uma força, $I(t)$ é o **impulso** total da força $g(t)$ sobre o intervalo de tempo $(t_0 - \tau, t_0 + \tau)$ (Boyce & DiPrima, 2010).

Definição 2.2 (Função Delta de Dirac). A “função” $\delta : \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R} \cup \{+\infty\}$ é definida como tendo as propriedades

$$\delta(t - a) = \begin{cases} \infty, & \text{se } t = a \\ 0, & \text{em outros instantes} \end{cases} \quad \text{e} \quad (12)$$

$$\int_0^{\infty} \delta(t - a) dt = 1 \quad (13)$$

A função Delta de Dirac funciona como um impulso de tamanho 1 em $t = 0$ mas é zero para todos os outros valores de t diferentes de zero.

Não existe uma função, no sentido usual da palavra, estudada em Cálculo que satisfaça ambas as Equações (12) e (13). A “função” δ definida por essas equações é um exemplo de algo conhecido como funções generalizadas.

Proposição 2.2 (Propriedade da peneiração de δ). Para uma função contínua $g(t)$, temos

$$\int_0^{\infty} g(t) \delta(t - a) dt = g(a). \quad (14)$$

Demonstração. A demonstração desta proposição encontra-se em [2]. □

Esta propriedade recebeu este nome pois $\delta(t - a)$ age como uma peneira, selecionando de todos os possíveis valores de $g(t)$ o seu valor no ponto $t = a$.

Há também uma outra característica da função delta de Dirac, envolvendo a função de Heaviside, definida pela Equação (11). A função δ é simplesmente a derivada de $\Theta(t - a)$. Mas é preciso destacar que a derivada da função de Heaviside não é no sentido tradicional, de acordo com Mauch (2004), “a derivada da função de Heaviside é zero para $x \neq 0$. Em $x = 0$ a derivada é indefinida, nós vamos representar a derivada da função de Heaviside pela função delta de Dirac, $\delta(t - a)$. A função delta é zero para $t \neq a$ e infinita no ponto $t = a$. Desde que a derivada de $\Theta(t - a)$ é indefinida, $\delta(x - a)$ não é uma função no sentido convencional da palavra”. Podemos então escrever:

$$\delta(t - a) = \frac{d}{dt}\Theta(t - a). \quad (15)$$

E ainda temos uma última propriedade desta função, tal propriedade está indicada na Equação (16):

$$\delta(t - a) = \delta(a - t). \quad (16)$$

A Equação (16) pode ser deduzida observando-se a Definição 2.2.

2.2 Alguns Tópicos de Equações Diferenciais Ordinárias

Para resolvermos um problema de natureza física, precisamos primeiramente escrever este problema como uma expressão matemática. Vários conceitos físicos são derivadas de outros conceitos, por exemplo, a aceleração é a derivada da velocidade com relação ao tempo. Logo as expressões matemáticas dos problemas vão ser formadas por equações que contêm derivadas. Estas expressões são conhecidas como modelos matemáticos, e as equações que contêm derivadas são chamadas de equações diferenciais.

Nesta subseção, apresenta-se alguns tópicos básicos, mas importantes sobre as Equações Diferenciais Ordinárias.

Definição 2.3 (Equação Diferencial Ordinária). *Uma equação diferencial ordinária (EDO) é uma equação que contém todas as derivadas de ordem superior de uma função desconhecida, a qual usualmente chamamos de $y(x)$. Em geral, essa equação contém a própria função y , além disso, a variável independente x , isto é,*

$$F(x, y, y', y'', \dots, y^{(n)}, \dots) = 0$$

Os Exemplos 2.1, 2.2 e 2.3 são exemplos de equações diferenciais ordinárias:

Exemplo 2.1. $y' = \cos(x)$.

Exemplo 2.2. $y'' + 9y = 0$.

Exemplo 2.3. $x^2 y''' y' + 2e^x y'' = (x^2 + 2)y^2$

Como o modelo apresentado neste trabalho consiste de uma EDO de primeira ordem, apresentamos a Definição 2.4.

Definição 2.4 (Equação Diferencial Ordinária de Primeira Ordem). *Equações diferenciais ordinárias de primeira ordem contém somente a primeira derivada y' , podendo também conter y e funções quaisquer dadas de x . Dessa forma, é possível escrever essas equações como*

$$F(x, y, y') = 0 \quad (17)$$

ou na forma

$$y' = f(x, y) \quad (18)$$

A Equação (17) é chamada de forma implícita, e a Equação (18), de forma explícita.

Definição 2.5 (Equação Diferencial Ordinária Linear de Primeira Ordem). *Uma equação diferencial ordinária de primeira ordem é chamada de linear quando ela pode ser escrita na forma*

$$y' + p(x)y = q(x) \quad (19)$$

Definição 2.6 (Problema de Valor Inicial). *Para determinar a solução única de um problema, partimos de uma solução geral por meio de uma condição inicial $y(x_0) = y_0$, onde x_0 e y_0 são valores dados. Uma EDO apresentada juntamente com sua condição inicial é chamada de um problema de valor inicial, que assume a seguinte forma*

$$\begin{cases} y' = f(x, y), & (x, y) \in I \times J \\ y(x_0) = y_0, \end{cases} \quad (20)$$

onde I e J são intervalos da reta.

Definição 2.7 (Operadores Lineares). *Sejam X, Y espaços normados. $L : X \rightarrow Y$ é um operador linear, se para qualquer $f_1, f_2 \in X$, tem-se*

$$L[c_1 f_1 + c_2 f_2] = c_1 L[f_1] + c_2 L[f_2], \quad (21)$$

onde, c_1 e c_2 são constantes.

Definição 2.8 (Operador Diferencial). *Seja $X = P[0, 1]$ o espaço normado formado por todos os polinômios definidos em $[0, 1]$. $D : X \rightarrow X$ é o operador diferencial, se*

$$Dp(x) = p'(x) \quad (22)$$

O operador diferencial D é um operador linear.

2.3 A Função de Green para o operador $L := \frac{d}{dx} + p(x)$

Neste momento passamos a tratar da função de Green. Temos, a seguir, uma explicação do que seria e para que serve esta função.

“Um importante aspecto da física matemática é a solução de equações diferenciais lineares, não homogêneas. No caso de equações diferenciais ordinárias lineares podemos expressar este problema como $Lu = f$, onde L é um operador diferencial linear, x é a variável independente, $f(x)$ é uma função conhecida e $u(x)$ é a solução desejada. O método da Função de Green consiste em encontrar soluções para a equação diferencial $Lg = \delta(x - \xi)$, onde ξ é um ponto de excitação arbitrário. Depois iremos mostrar que a solução $u(x)$ é dada por uma integral envolvendo a Função de Green $g(x, \xi)$ [algumas vezes escrita $g(x|\xi)$]” (DUFFY, 2001).

2.3.1 Definição

Royston (2008) afirma que a pergunta “O que é a função de Green?” apenas faz sentido depois de serem dados dois itens. O primeiro é um operador diferencial linear. O segundo é a condição inicial da função na qual o operador linear atua. Uma vez dados esses dois itens, você pode perguntar uma questão mais bem definida: “O que é a função de Green associada com um operador L dado e uma condição inicial dada?”. A resposta é dada na Definição 2.9.

De aqui em diante o operador diferencial L é definido por $L = \frac{d}{dx} + p(x)$, para $x \in \mathbf{R}$; $x > x_0$, $x_0 \in \mathbf{R}$, sujeito a uma condição inicial homogênea, onde $p(x)$ é um polinômio.

Definição 2.9. *A função de Green $G(x, \xi) : \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R}$ é definida como a solução do problema de valor inicial:*

$$\begin{cases} L[G(x, \xi)] = \delta(x - \xi), & x \in \mathbf{R}; x > x_0 \\ G(x_0, \xi) = 0, & x_0 \in \mathbf{R} \end{cases} \quad (23)$$

$$(24)$$

Ainda de acordo com Royston (2008), a Equação (23) é uma equação diferencial para G com um termo muito específico no seu lado direito: a função delta de Dirac. Note que x é a variável enquanto ξ é um parâmetro. Quando escrevemos $G(x, \xi)$ indicamos que a função de Green vai ser uma função da variável x , e também vai depender do parâmetro ξ .

As leis da física são escritas em termos de equações diferenciais - a lei do resfriamento de Newton, que “afirma que a taxa de mudança de temperatura de um sistema é proporcional à diferença de temperatura do sistema e do seu ambiente” (Nieves & Ubriaco, 2015), é uma equação diferencial. “Geralmente a quantidade que nos interessa é alguma função u e a física nos fala qual operador diferencial L considerar. O lado direito da equação diferencial $Lu(x) = f(x)$ é o *termo de origem* $f(x)$. [...] Quando o termo de origem é a função delta de Dirac, a quantidade de interesse, u , se torna a função de Green do operador L . Em outras palavras, *A função de Green caracteriza a resposta de um sistema para a presença de um ponto de origem.*” (Royston, 2008).

Note que a condição inicial é homogênea. Por outro lado, para $x \neq \xi$ e de (12) e (13), podemos notar em (23) que a função de Green será a solução da equação

$$L[G(x, \xi)] = 0, \quad (25)$$

e, em $x = \xi$, a função apresentará um comportamento diferente. Este comportamento está ilustrado na Proposição 2.3.

Proposição 2.3. *A função de Green $G(x, \xi) : \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R}$ apresenta um salto finito de descontinuidade em $x = \xi$, isto é*

$$G(\xi^+, \xi) - G(\xi^-, \xi) = 1, \quad (26)$$

onde ξ^+ e ξ^- são pontos encontrando-se um pouco acima e abaixo de ξ , respectivamente.

Demonstração. A demonstração desta Proposição encontra-se em [11].

Desse modo, para construirmos a função de Green, devemos encontrar a solução da Equação homogênea (25) e, em seguida, utilizar a Equação (26) e a condição inicial homogênea requerida na Definição 2.9.

2.3.2 Solução de uma EDO de primeira ordem envolvendo a função de Green

Apresentamos agora os Teoremas 2.2 e 2.3, que tratam da solução de uma EDO de primeira ordem não homogênea, com condição inicial homogênea e não homogênea, res-

pectivamente, envolvendo a Função de Green.

Teorema 2.2. *A equação diferencial não homogênea de primeira ordem*

$$L[y] = f(x), \quad \text{para } x > a, \quad (27)$$

com condição inicial homogênea

$$y(a) = 0, \quad (28)$$

tem a solução

$$y(x) = \int_a^\infty G(x, \xi) f(\xi) d\xi, \quad (29)$$

onde $G(x, \xi)$ é a função de Green.

Demonstração.

$$L[y(x)] = L \left[\int_a^\infty G(x, \xi) f(\xi) d\xi \right]$$

Utilizando a Proposição 2.1, temos

$$L[y(x)] = \int_a^\infty L[G(x, \xi) f(\xi)] d\xi.$$

por (23)

$$L[y] = \int_a^\infty \delta(x - \xi) f(\xi) d\xi,$$

por (16)

$$L[y] = \int_a^\infty \delta(\xi - x) f(\xi) d\xi,$$

e pela Proposição 2.2

$$L[y] = f(x).$$

O Teorema 2.3 pode ser encontrado em Parnell (2013).

Teorema 2.3. *Considere a seguinte equação diferencial não homogênea de primeira ordem*

$$L[y] = f(x), \quad \text{para } x > a, \quad (30)$$

sujeita a condição inicial não homogênea

$$y(a) = \alpha. \quad (31)$$

Nós podemos decompor a solução na forma

$$y(x) = s(x) + v(x) \quad (32)$$

onde $s(x)$ e $v(x)$ satisfazem

$$L[s] = f(x), \quad s(a) = 0, \quad (33)$$

$$L[v] = 0, \quad v(a) = \alpha. \quad (34)$$

Logo, se ambos $v(x)$ e a função de Green existem, a solução de (30)-(31) será

$$y(x) = \int_a^\infty G(x, \xi) f(\xi) d\xi + v(x). \quad (35)$$

onde $G(x, \xi)$ é a função de Green.

Demonstração. Do Teorema 2.2 sabemos que $s(x) = \int_a^\infty G(x, \xi) f(\xi) d\xi$ satisfaz (33) com sua respectiva condição inicial. Suponha que $v(x)$ existe e satisfaz (33) com sua respectiva condição inicial. Então,

$$L[y] = L \left[\int_a^\infty G(x, \xi) f(\xi) d\xi + v(x) \right]$$

Pela linearidade de L , temos

$$L[y] = L \left[\int_a^\infty G(x, \xi) f(\xi) d\xi \right] + L[v(x)]$$

Substituindo $s(x)$, temos

$$L[y] = L[s(x)] + L[v(x)] = f(x) + 0 = f(x).$$

3 Conceitos básicos de Oncologia

A oncologia é um ramo da medicina que lida com tumores e câncer. O câncer é uma doença cujos casos tem aumentado ao redor do mundo, preocupando milhares de pessoas, e que se tornou um desafio para a ciência médica atual. O INCA (Instituto Nacional de Câncer) estima que haverá 596.070 novos casos de câncer no biênio de 2016-2017 (INCA - 2015).

O câncer se caracteriza por um grande número de doenças em que as células do corpo se multiplicam desordenadamente, devido à mutações que acontecem em parte do DNA das células. Estas mutações ocorrem por falha genética, um traço hereditário ou por fatores externos (cigarro, radiação solar, etc.). O crescimento desordenado leva ao agrupamento maciço de células chamado de tumor. Quando este não evolui é chamado de benigno, caso contrário, maligno. O maligno atrai para si o suprimento sanguíneo, o corpo supre os nutrientes necessários, além de oxigênio, que os tumores precisam para crescer. Ele fica mais perigoso quando as células cancerosas se separam do tumor e se espalham na corrente sanguínea para órgãos próximos e distantes, neste caso passa a ser conhecido como metástase.

Existem mais de 100 diferentes tipos de câncer. Os mais incidentes na população brasileira são os de pele do tipo não melanoma, próstata, cólon e reto, pulmão, mama e estômago.

3.1 Alguns tipos de câncer e suas estimativas para o Brasil em 2016

O câncer de pele se apresenta em duas formas: o melanoma e o não melanoma. O principal fator de risco para ambos os tipos é a excessiva exposição à radiação solar. O câncer de pele não melanoma é o câncer mais frequente no Brasil em ambos os sexos, mas é mais frequente em homens do que em mulheres. Pessoas de pele clara ou que fazem bronzeamento artificial também possuem um maior risco de desenvolver este tipo. Já o câncer de pele melanoma é mais agressivo, mas é o tipo de câncer menos comum entre os outros. Para ambos os tipos de câncer de pele, é recomendado que se procure assistência médica assim que surgir uma mancha ou sinal na pele, ou quando houver uma mudança no tamanho, cor ou na borda de manchas antigas. Há estimativa de 175.760 novos casos

de não melanoma, sendo 80.850 homens e 94.910 mulheres (INCA - 2015).

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma. Sua incidência é maior a partir dos 50 anos, e o histórico familiar também é um fator de risco para a ocorrência da doença. Há estimativa de 57.960 novos casos. Ele pode ser prevenido por meio da prática de atividades físicas e alimentação saudável. Estas prevenções podem evitar cerca de 30% dos casos de câncer de mama (INCA - 2015). Também é recomendado que mulheres entre 50 e 69 anos façam a mamografia a cada dois anos.

O câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens no mundo. Ele representa cerca de 6% do total de mortes por câncer no mundo. Na maioria dos casos, ele é diagnosticado em homens acima dos 65 anos. Há estimativa de 61.200 novos casos (INCA - 2015).

Na maioria das vezes o câncer é tratado através de cirurgias e seções de quimioterapia e radioterapia. Há mais chances de cura se ele for descoberto no início, por isso é importante fazer alguns exames de rotina, como a mamografia para as mulheres e o exame de próstata para os homens.

4 O Modelo

Nesta seção, apresentaremos o modelo que descreve o crescimento de uma população que é sustentada por um ambiente que não é estático, mas dinâmico e mutável. Em situações nas quais a função população cresce a um limite assintótico f_s , Nieves e Ubriaco (2015, pg. 1141) afirmam “que a taxa de variação da população é proporcional à diferença entre o valor atual da população e seu limite assintótico, onde o fator de proporcionalidade γ , assim como f_s , depende das variáveis dinâmicas que descrevem o ambiente”. A equação será dada por (36):

$$f'(t) = -\gamma(f(t) - f_s) \quad (36)$$

Nieves e Ubriaco (2015) consideram o tempo t em dias e o tamanho do tumor, $y(t)$, em mm^3 . A EDO linear de primeira ordem (36) está sujeita a condição inicial $f(0) = f_0$, logo o Problema de Valor Inicial é dado por

$$\begin{cases} f'(t) + \gamma f(t) = \gamma f_s, & \text{se } t > 0 \\ f(0) = f_0 \end{cases} \quad (37)$$

$$(38)$$

Em situações nas quais o ambiente é estático, por exemplo, grande o suficiente para não ser afetado pela população, γ e f_s são constantes.

Em um ambiente mutável, que inclui o caso no qual o ambiente pode ser afetado pela própria população, f_s e γ mudam com o tempo.

Agora, vamos encontrar a solução para o nosso modelo. Vamos encontrá-la nos casos em que o ambiente é estático e dinâmico.

4.1 Ambiente Estático

No ambiente estático, como já explicado anteriormente, γ e f_s são constantes. Logo, nossa EDO será dada por:

$$f'(t) + \gamma f(t) = \gamma f_s \quad (39)$$

Resolveremos (39) pelo método dos fatores integrantes.

Podemos reescrever (39) da seguinte forma:

$$\frac{df}{dt} + \gamma f = \gamma f_s. \quad (40)$$

Multiplicando (40) por $\mu(t)$, nosso fator integrante, obtemos:

$$\mu(t) \frac{df}{dt} + \mu(t) \gamma f = \mu(t) \gamma f_s. \quad (41)$$

Queremos escolher $\mu(t)$ de tal forma que o lado esquerdo da Equação (41) seja igual a $\frac{d}{dt}(\mu(t)f)$, ou seja, queremos que

$$\begin{aligned}\mu(t)\frac{df}{dt} + \mu(t)\gamma f &= \frac{d}{dt}(\mu(t)f) = \frac{d\mu(t)}{dt}f + \mu(t)\frac{df}{dt} \\ \mu(t)\frac{df}{dt} + \mu(t)\gamma f &= \frac{d\mu(t)}{dt}f + \mu(t)\frac{df}{dt}.\end{aligned}\tag{42}$$

Subtraindo $\mu(t)\frac{df}{dt}$ em ambos os lados da Equação (42), obtemos

$$\mu(t)\gamma f = \frac{d\mu(t)}{dt}f,\tag{43}$$

invertendo (43)

$$\frac{d\mu(t)}{dt}f = \mu(t)\gamma f,\tag{44}$$

como $f \neq 0$, podemos dividir (44) por f , logo

$$\frac{d\mu(t)}{dt} = \gamma\mu(t),\tag{45}$$

dividindo (45) por $\mu(t)$

$$\frac{d\mu(t)}{dt} \frac{1}{\mu(t)} = \gamma.\tag{46}$$

Pela regra da cadeia, a expressão à esquerda do sinal de igualdade na Equação (46) é a derivada de $\ln |\mu(t)|$ em relação a t , logo temos

$$\frac{d}{dt} \ln |\mu(t)| = \gamma.\tag{47}$$

Integrando (47) com relação à t e lembrando que γ é constante obtemos:

$$\ln |\mu(t)| = \gamma t + c,\tag{48}$$

aplicando a exponencial em ambos os lados de (48):

$$e^{\ln |\mu(t)|} = e^{\gamma t + c},$$

aplicando uma das propriedades da função exponencial:

$$|\mu(t)| = e^{\gamma t} e^c,$$

escolhendo $\mu(t) > 0$ e $c = 0$:

$$\mu(t) = e^{\gamma t},\tag{49}$$

substituindo (49) em (41), obtemos:

$$\begin{aligned} e^{\gamma t} \frac{df}{dt} + \gamma e^{\gamma t} f &= \gamma e^{\gamma t} f_s \\ \frac{d}{dt}(e^{\gamma t} f) &= \gamma e^{\gamma t} f_s, \end{aligned} \quad (50)$$

integrando (50) com relação à t :

$$\begin{aligned} e^{\gamma t} f &= \int \gamma e^{\gamma t} f_s dt \\ e^{\gamma t} f &= \gamma f_s \frac{1}{\gamma} e^{\gamma t} + D, \end{aligned} \quad (51)$$

onde D é uma constante. Isolando f em (51)

$$f = f_s + D e^{-\gamma t},$$

utilizando a condição inicial (38):

$$f(t) = f_s + (f_0 - f_s) e^{-\gamma t}, \quad (52)$$

reescrevendo (52):

$$f(t) = f_s [1 - e^{-\gamma t}] + f_0 e^{-\gamma t}. \quad (53)$$

A equação (53) é a solução para nosso modelo, considerando o ambiente estático.

4.2 Ambiente Dinâmico

Consideramos agora o caso em que o ambiente pode mudar devido à influências externas. De acordo com Nieves e Ubriaco (2008, pgs. 4 e 5), “isso significa que os parâmetros γ e f_s que aparecem na Equação (36), ambos os quais dependem do estado do ambiente, mudam com o tempo. Na falta de uma teoria dinâmica de interações de células, tudo o que podemos fazer é estabelecer γ e f_s como funções do tempo.”

Com isso, teremos uma EDO linear de primeira ordem não homogênea:

$$f' = -\gamma(t) [f - f_s(t)] \quad (54)$$

Para resolvê-la utilizaremos o método da função de Green. Este método será utilizado pois a função de Green trabalha com intervalos ilimitados, ao contrário dos outros métodos para resolver equações diferenciais que utilizam intervalos limitados.

4.2.1 Solução do modelo no ambiente dinâmico

Seja a EDO linear de primeira ordem não homogênea (54), ou equivalentemente,

$$L[f] = f'(t) + \gamma(t)f(t) = \gamma(t)f_s(t), \text{ se } t > 0, \quad (55)$$

com a condição inicial

$$B[f] = f(0) = f_0. \quad (56)$$

onde, L e B são operadores diferenciais. Uma solução para este PVI, de acordo com Nieves e Ubriaco (2015) e também com o Teorema 2.3, é dada por:

$$f(t) = \int_0^\infty G(t, t')\gamma(t')f_s(t')dt' + f_h(t), \quad (57)$$

onde $G(t, t') : \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R}$ é a função de Green, definida como a solução do Problema de Valor Inicial:

$$\begin{cases} L[G(t, t')] = \delta(t - t'), & \text{se } t > 0 \\ G(0, t') = 0 \end{cases} \quad (58)$$

$$G(0, t') = 0 \quad (59)$$

com δ sendo a função Delta de Dirac e $f_h(t)$ a solução da equação homogênea

$$L[f_h(t)] = 0, \quad (60)$$

escolhida de modo que f_h satisfaça a condição inicial

$$f_h(0) = f_0. \quad (61)$$

Com efeito,

$$L[f(t)] = L\left[\int_0^\infty G(t, t')\gamma(t')f_s(t')dt' + f_h(t)\right] \quad (62)$$

Pela linearidade de L e aplicando a Proposição 2.1 em (62), obtemos

$$L[f(t)] = \int_0^\infty L[G(t, t')\gamma(t')f_s(t')]dt' + L[f_h(t)]$$

Por (60) e por (58),

$$L[f(t)] = \int_0^\infty \delta(t - t')\gamma(t')f_s(t')dt'.$$

Por (16),

$$L[f(t)] = \int_0^\infty \delta(t' - t)\gamma(t')f_s(t')dt'.$$

Utilizando a Proposição 2.2, obtemos

$$L[f(t)] = \int_0^\infty \delta(t' - t)\gamma(t')f_s(t')dt' = \gamma(t)f_s(t).$$

Ainda, falta provar que (57) satisfaz a condição inicial (56). De fato,

$$\begin{aligned} B[f(t)] &= B\left[\int_0^\infty G(t, t')\gamma(t')f_s(t')dt' + f_h(t)\right] \\ &= \int_0^\infty B[G(t, t')]\gamma(t')f_s(t')dt' + B[f_h(t)]. \end{aligned}$$

Mas, utilizando a condição inicial (61) e, pelo fato de que $B[G(t, t')] = G(0, t') = 0$, devido a (59), temos

$$\begin{aligned} B[f(t)] &= 0 + f_h(0) \\ &= f_0. \end{aligned}$$

4.2.2 Função de Green adequada à solução para o ambiente dinâmico

Passamos agora a encontrar uma função de Green adequada para o nosso modelo. Para isso precisamos encontrar a solução homogênea, a qual nomearemos de $g(t, t')$, da equação diferencial (54), ou seja, a solução de

$$L[g(t, t')] = 0 \tag{63}$$

com a condição inicial

$$g(t', t') = 1. \tag{64}$$

Precisamos encontrar esta solução pois, de acordo com a Definição 2.9, ela é utilizada para se escrever a função de Green. Por (55):

$$\begin{aligned} L[g(t, t')] &= \frac{d}{dt}g(t, t') + \gamma(t)g(t, t') = 0 \\ \frac{d}{dt}g(t, t') &= -\gamma(t)g(t, t'), \end{aligned} \tag{65}$$

dividindo (65) por $g(t, t')$

$$\frac{1}{g(t, t')} \frac{d}{dt}g(t, t') = -\gamma(t). \tag{66}$$

Pela regra da cadeia, a expressão do lado esquerdo da igualdade (66) é igual a derivada com relação a t de $\ln |g(t, t')|$. Logo

$$\frac{d}{dt} \ln |g(t, t')| = -\gamma(t). \tag{67}$$

Integrando ambos os lados de (67) com relação a t :

$$\int \frac{d}{dt} \ln |g(t, t')| dt = \int -\gamma(t) dt$$

$$\ln |g(t, t')| + c = \int -\gamma(t) dt,$$

onde c é uma constante,

$$\ln |g(t, t')| = \int -\gamma(t) dt + k, \quad (68)$$

onde k é uma constante. Aplicando a exponencial em (68):

$$e^{\ln |g(t, t')|} = e^{-\int \gamma(t) dt + k}$$

Utilizando as propriedades da função exponencial:

$$e^{\ln |g(t, t')|} = e^k e^{-\int \gamma(t) dt}.$$

$$|g(t, t')| = k_1 e^{-\int \gamma(t) dt}.$$

onde k_1 é uma constante igual a e^k . Logo,

$$k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} = |g(t, t')| = \begin{cases} g(t, t'), & \text{se } g(t, t') \geq 0 \\ -g(t, t'), & \text{se } g(t, t') < 0. \end{cases}$$

Assim, se $g(t, t') \geq 0$:

$$k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} = g(t, t')$$

$$g(t, t') = k_1 e^{-\int \gamma(t) dt}. \quad (69)$$

Vamos agora utilizar a condição inicial (64). Para facilitar os cálculos, vamos considerar a notação:

$$\int \gamma(t) dt = h(t) \quad (70)$$

Logo:

$$g(t, t') = k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} = k_1 e^{-h(t)}$$

$$g(t', t') = k_1 e^{-h(t')} = 1. \quad (71)$$

Isolando k_1 em (71):

$$k_1 = \frac{1}{e^{-h(t')}} = e^{h(t')}. \quad (72)$$

Substituindo (72) em (69),

$$\begin{aligned} g(t, t') &= e^{h(t')} e^{-h(t)} \\ &= e^{h(t') - h(t)} \\ &= e^{\int_t^{t'} h'(t'') dt''} \\ &= e^{-\int_{t'}^t h'(t'') dt''} \end{aligned}$$

Logo, como utilizamos a notação (70), o que implica que $h'(t) = \gamma(t)$, obtemos:

$$g(t, t') = e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}. \quad (73)$$

Por outro lado, se $g(t, t') < 0$:

$$\begin{aligned} k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} &= -g(t, t') \\ g(t, t') &= -k_1 e^{-\int \gamma(t) dt}, \end{aligned} \quad (74)$$

utilizando a condição inicial (64) e a notação (70):

$$g(t', t') = -k_1 e^{-h(t')} = 1, \quad (75)$$

isolando k_1 em (75):

$$k_1 = -\frac{1}{e^{-h(t')}} = -e^{h(t')}. \quad (76)$$

Substituindo (76) em (74),

$$\begin{aligned} g(t, t') &= -(-e^{h(t')})e^{-h(t)} \\ &= e^{h(t')-h(t)} \\ &= e^{\int_t^{t'} h'(t'') dt''} \\ &= e^{-\int_{t'}^t h'(t'') dt''} \end{aligned}$$

Logo, como utilizamos a notação (70), o que implica que $h'(t) = \gamma(t)$, obtemos:

$$g(t, t') = e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}. \quad (77)$$

Desse modo, a solução homogênea será dada por (77).

De acordo com Mauch (2004), desde que a função de Green satisfaça a equação homogênea para $t \neq t'$, ela vai ser essa solução homogênea para $t < t'$ e $t > t'$. Podemos confirmar esta afirmação a partir da Equação (26) e da Definição 2.9.

$$G(t, t') = \begin{cases} e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}, & 0 < t < t' \\ e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}, & t > t'. \end{cases} \quad (78)$$

Ainda de acordo com Mauch (2004), para satisfazer a condição inicial (59), a função de Green deve desvanecer-se no intervalo $[0, t']$:

$$G(t, t') = \begin{cases} 0, & 0 < t < t' \\ e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}, & t > t'. \end{cases} \quad (79)$$

Logo, podemos utilizar a função de Heaviside para escrever a função de Green:

$$\begin{aligned} G(t, t') &= \Theta(t - t') \cdot e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \\ &= \Theta(t - t') \cdot g(t, t') \end{aligned} \quad (80)$$

Agora que encontramos uma função de Green adequada, vamos substituir (80) na solução (57) do problema não homogêneo (54),

$$\begin{aligned} f(t) &= \int_0^\infty G(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + f_h(t) \\ &= \int_0^\infty \Theta(t - t') g(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + f_h(t) \end{aligned}$$

Para escrever a igualdade (81), utilizaremos a Definição 2.1.

$$f(t) = \int_0^t \Theta(t - t') g(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + \int_t^\infty \Theta(t - t') g(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + f_h(t). \quad (81)$$

Quando $t' > t$, $\Theta(t - t')$ é igual a zero, logo a segunda parcela do lado direito da igualdade (81) se anula, e obtemos:

$$f(t) = \int_0^t g(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + f_h(t). \quad (82)$$

Vamos encontrar agora uma expressão para $f_h(t)$ utilizando a condição inicial (61). Já sabemos que $|g(t, t')| = |f_h(t)| = k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} = k_1 e^{-h(t)}$, pois $|g(t, t')|$ é a solução da equação homogênea (63), agora determinaremos a constante k_1 utilizando a condição inicial (61).

$$k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} = |f_h(t)| = \begin{cases} f_h(t), & \text{se } f_h(t) \geq 0 \\ -f_h(t), & \text{se } f_h(t) < 0. \end{cases}$$

Se $f_h(t) \geq 0$:

$$\begin{aligned} k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} &= f_h(t) \\ f_h(t) &= k_1 e^{-\int \gamma(t) dt}. \end{aligned} \quad (83)$$

Vamos agora utilizar a condição inicial (61).

Para isso vamos considerar a notação (70). Logo:

$$\begin{aligned} f_h(t) &= k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} = k_1 e^{-h(t)} \\ f_h(0) &= k_1 e^{-h(0)} = f_0, \end{aligned} \quad (84)$$

isolando k_1 em (84):

$$k_1 = f_0 \frac{1}{e^{-h(0)}} = f_0 e^{h(0)}. \quad (85)$$

Substituindo (85) em (83),

$$\begin{aligned} f_h(t) &= f_0 e^{h(0)} e^{-h(t)} \\ &= f_0 e^{h(0)-h(t)} \\ &= f_0 e^{\int_t^0 h'(t'') dt''} \\ &= f_0 e^{-\int_0^t h'(t'') dt''} \end{aligned}$$

Logo, como utilizamos a notação (70), o que implica que $h'(t) = \gamma(t)$, obtemos a seguinte equação:

$$f_h(t) = f_0 e^{-\int_0^t \gamma(t'') dt''} = f_0 g(t, 0).$$

Por outro lado, se $f_h(t) < 0$:

$$\begin{aligned} k_1 e^{-\int \gamma(t) dt} &= -f_h(t) \\ f_h(t) &= -k_1 e^{-\int \gamma(t) dt}. \end{aligned} \quad (86)$$

Utilizando a condição inicial (61) e a notação (70):

$$f_h(0) = -k_1 e^{-h(0)} = f_0, \quad (87)$$

isolando k_1 em (87):

$$k_1 = f_0 \left(-\frac{1}{e^{-h(0)}} \right) = f_0 (-e^{h(0)}), \quad (88)$$

substituindo (88) em (86),

$$\begin{aligned} f_h(t) &= -[f_0 (-e^{h(0)})] e^{-h(t)} \\ &= f_0 e^{h(0)-h(t)} \\ &= f_0 e^{\int_t^0 h'(t'') dt''} \\ &= f_0 e^{-\int_0^t h'(t'') dt''} \end{aligned}$$

Logo, como utilizamos a notação (70), o que implica que $h'(t) = \gamma(t)$, obtemos a seguinte equação:

$$f_h(t) = f_0 e^{-\int_0^t \gamma(t'') dt''} = f_0 g(t, 0).$$

Desse modo, a solução homogênea $f_h(t)$ será dada por:

$$f_h(t) = f_0 g(t, 0). \quad (89)$$

Substituindo o resultado (89) em (82):

$$f(t) = \int_0^t g(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + f_0 g(t, 0). \quad (90)$$

A Equação (90) é a solução procurada.

4.3 Casos particulares da solução para o ambiente dinâmico

Podemos obter uma forma explícita para $f(t)$ trabalhando com os parâmetros γ e f_s nos seguintes casos:

1. γ e f_s constantes;
2. γ função de t e f_s constante;
3. γ e f_s funções de t .

Vamos trabalhar estes casos separadamente.

4.3.1 Primeiro caso

Se γ e f_s são assumidos como constantes, a Equação (90) se reduz à solução dada na Equação (53). Vamos verificar esta afirmação.

Com γ e f_s constantes, (90) vai assumir a seguinte forma:

$$f(t) = \gamma f_s \int_0^t e^{-\gamma \int_{t'}^t dt''} dt' + f_0 g(t, 0), \quad (91)$$

calculando a integral do expoente em (91),

$$\begin{aligned} f(t) &= \gamma f_s \int_0^t e^{-\gamma t + \gamma t'} dt' + f_0 g(t, 0) \\ &= \gamma f_s \int_0^t e^{-\gamma t} \cdot e^{\gamma t'} dt' + f_0 g(t, 0) \\ &= \gamma f_s e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} dt' + f_0 g(t, 0) \end{aligned} \quad (92)$$

resolvendo a integral de (92),

$$\begin{aligned} f(t) &= \gamma f_s e^{-\gamma t} \left(\frac{1}{\gamma} e^{\gamma t} - \frac{1}{\gamma} e^0 \right) + f_0 g(t, 0) \\ &= f_s e^0 - f_s e^{-\gamma t} + f_0 g(t, 0) \\ &= f_s [1 - e^{-\gamma t}] + f_0 g(t, 0) \end{aligned} \quad (93)$$

Calculando $g(t, 0)$ utilizando sua expressão dada por (77):

$$g(t, 0) = e^{-\int_0^t \gamma dt''} = e^{-\gamma t''} \Big|_0^t = e^{-\gamma t}.$$

$$g(t, 0) = e^{-\gamma t}. \quad (94)$$

Substituindo (94) em (93):

$$f(t) = f_s[1 - e^{-\gamma t}] + f_0 e^{-\gamma t}. \quad (95)$$

A Equação (95) é realmente idêntica à Equação (53).

4.3.2 Segundo caso

Vamos resolver a integral da Equação (90) tomando γ como uma função de t e f_s como constante.

$$\begin{aligned} f(t) &= \int_0^t g(t, t') \gamma(t') f_s dt' + f_0 g(t, 0) \\ &= f_s \int_0^t g(t, t') \gamma(t') dt' + f_0 g(t, 0). \end{aligned} \quad (96)$$

Substituindo (77) em (96):

$$f(t) = f_s \int_0^t e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \gamma(t') dt' + f_0 g(t, 0). \quad (97)$$

Para calcular a integral de (97), vamos encontrar uma expressão cuja derivada seja igual a

$$e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \gamma(t'). \quad (98)$$

Para isso, vamos calcular a derivada, com relação a t' , de $e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}$,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt'} (e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}) &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \frac{d}{dt'} \left(- \int_{t'}^t \gamma(t'') dt'' \right) \\ &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \frac{d}{dt'} \left(\int_t^{t'} \gamma(t'') dt'' \right) \end{aligned} \quad (99)$$

Agora considere $F(t') = \int_t^{t'} \gamma(t'') dt''$, temos então que $F(t) = 0$, assim podemos escrever

$$F(t') = F(t) + \int_t^{t'} \gamma(t'') dt''.$$

Pelo Teorema 2.1, podemos concluir que F é uma primitiva de γ , isto é, $\frac{d}{dt'} F(t') = \gamma(t')$.

Assim

$$\frac{d}{dt'} \left(\int_t^{t'} \gamma(t'') dt'' \right) = \gamma(t'). \quad (100)$$

Substituindo (100) em (99) obtemos:

$$\frac{d}{dt'}(e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''}) = e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} \gamma(t'). \quad (101)$$

Invertendo a Equação (101):

$$e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} \gamma(t') = \frac{d}{dt'}(e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''}). \quad (102)$$

Substituindo (102) em (97),

$$\begin{aligned} f(t) &= f_s \int_0^t \frac{d}{dt'}(e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''}) dt' + f_0 g(t, 0) \\ &= f_s e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} \Big|_0^t + f_0 g(t, 0) \\ &= f_s [e^0 - e^{-\int_0^t \gamma(t'')dt''}] + f_0 g(t, 0) \\ &= f_s [1 - g(t, 0)] + f_0 g(t, 0) \end{aligned} \quad (103)$$

4.3.3 Terceiro caso

Neste último caso, resolveremos a integral da Equação (90) utilizando ambos os parâmetros γ e f_s como funções do tempo t .

Para isto, nós vamos escolher uma forma para $f_s(t)$ de tal maneira que seja fácil de se calcular a integral de (90).

Pensando assim, tentamos encontrar uma expressão cuja derivada fosse ao menos parecida com o integrando de (90).

Calculamos então a derivada de $t'e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''}$, utilizando a regra da derivada do produto de duas funções:

$$\frac{d}{dt'}(t'e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''}) = e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} + t' \frac{d}{dt'}(e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''})$$

Utilizando (102),

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt'}(t'e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''}) &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} + t'e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} \gamma(t') \\ &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} (1 + t'\gamma(t')) \end{aligned} \quad (104)$$

Logo, queremos encontrar $f_s(t)$ de tal forma que

$$\begin{aligned} g(t, t')\gamma(t')f_s(t') &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} \gamma(t')f_s(t') = e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} (1 + t'\gamma(t')) \\ e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} \gamma(t')f_s(t') &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'')dt''} (1 + t'\gamma(t')). \end{aligned} \quad (105)$$

Isolando $f_s(t')$ em (105),

$$f_s(t') = \frac{1}{\gamma(t')} [1 + t' \gamma(t')]. \quad (106)$$

Logo, (106) é uma expressão adequada para o cálculo da integral de (90). Vamos então calcular $f(t)$.

$$f(t) = \int_0^t g(t, t') \gamma(t') f_s(t') dt' + f_0 g(t, 0). \quad (107)$$

Substituindo (77) e (106) em (107):

$$\begin{aligned} f(t) &= \int_0^t e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \gamma(t') \frac{1}{\gamma(t')} [1 + t' \gamma(t')] dt' + f_0 g(t, 0) \\ f(t) &= \int_0^t e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} [1 + t' \gamma(t')] dt' + f_0 g(t, 0). \end{aligned}$$

Por (104):

$$f(t) = \int_0^t \frac{d}{dt'} (t' e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}) dt' + f_0 g(t, 0),$$

logo

$$\begin{aligned} f(t) &= (t' e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''}) \Big|_0^t + f_0 g(t, 0) \\ f(t) &= t e^{-\int_t^t \gamma(t'') dt''} - 0 e^{-\int_0^t \gamma(t'') dt''} + f_0 g(t, 0) \\ f(t) &= t + f_0 g(t, 0) \end{aligned} \quad (108)$$

Calculando $g(t, 0)$ utilizando sua expressão dada por (77) e substituindo em (108) obtemos:

$$f(t) = t + f_0 e^{-\int_0^t \gamma(t'') dt''}. \quad (109)$$

5 Aplicações

Para ilustrar algumas propriedades gerais da solução, vamos considerar nesta seção vários exemplos específicos, considerando os casos trabalhados dentro do ambiente dinâmico.

5.1 Um Exemplo do Primeiro Caso

No primeiro caso, provamos que a equação encontrada no ambiente dinâmico se reduz a encontrada no ambiente estático, quando consideramos ambos os parâmetros γ e f_s como constantes.

Vamos então traçar alguns gráficos para a Equação (95), variando o valor da constante γ , e fixando o valor de $f_s = 2139,3$ e $f_0 = 5,5$ como os encontrados em [3] através de dados experimentais. Observe a Figura 1. Todos os gráficos possuem o mesmo comportamento, mas a medida que γ aumenta, eles crescem mais rapidamente.

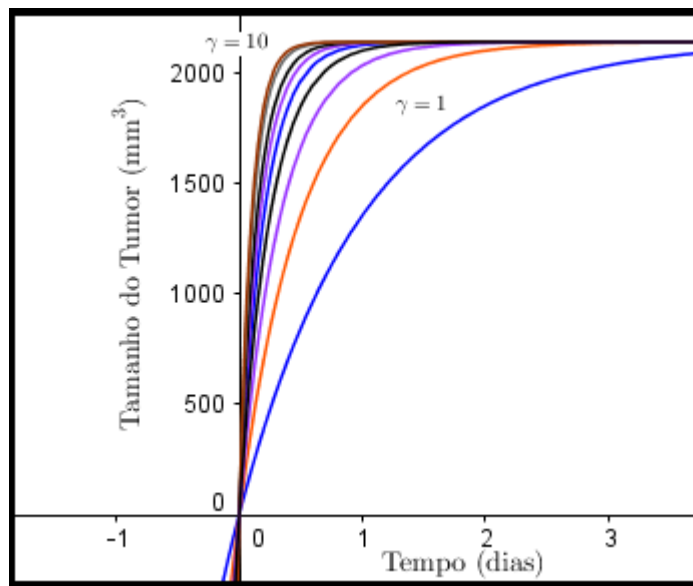


Figura 1: Gráficos da função (95) para $1 \leq \gamma \leq 10$, $\gamma \in \mathbf{Z}$.

5.2 Exemplos do Segundo Caso

Para o segundo caso consideraremos três exemplos, além disso, outras possíveis formas para os parâmetros que melhor se ajustem ao modelo.

5.2.1 Exemplo 1

Neste caso, f_s é uma constante e γ uma função de t . Vamos então considerar, como em [13], γ como a e -nésima potência de t , isto é, $\gamma(t) = at^n$, onde a é uma constante maior que 0 e n inteiro maior que 0. Primeiramente, calculando a integral do expoente da Equação (77) obtemos:

$$\begin{aligned} - \int_{t'}^t \gamma(t'') dt'' &= - \int_{t'}^t a(t'')^n dt'' = -a \int_{t'}^t (t'')^n dt'' = \\ &= -a \frac{(t'')^{n+1}}{n+1} \Big|_{t''=t'}^{t''=t} = -\frac{a}{n+1} (t^{n+1} - (t')^{n+1}) = -\gamma_0 (t^{n+1} - (t')^{n+1}). \end{aligned}$$

Definimos $\gamma_0 = \frac{a}{n+1}$.

Assim,

$$g(t, t') = e^{-\gamma_0 (t^{n+1} - (t')^{n+1})}.$$

Logo, a solução obtida na equação (103) será:

$$\begin{aligned} f(t) &= f_s [1 - g(t, 0)] + f_0 g(t, 0) \\ f(t) &= f_s [1 - e^{-\gamma_0 (t^{n+1} - 0)}] + f_0 e^{-\gamma_0 (t^{n+1} - 0)} \\ f(t) &= f_s [1 - e^{-\gamma_0 t^{n+1}}] + f_0 e^{-\gamma_0 t^{n+1}}. \end{aligned} \tag{110}$$

5.2.2 Exemplo 2

Novamente f_s é uma constante, mas neste exemplo consideraremos, também como em [13], γ como combinação de dois monômios: $\gamma(t) = at^n + bt^m$, onde n e m são inteiros maiores que 0 e a e b constantes maiores que 0. Desse modo,

$$\begin{aligned} g(t, t') &= e^{-\int_{t'}^t \gamma(t'') dt''} \\ g(t, t') &= e^{-\int_{t'}^t (a(t'')^n + b(t'')^m) dt''}. \end{aligned} \tag{111}$$

Calculando a integral no expoente da Equação (111):

$$\begin{aligned} - \int_{t'}^t (a(t'')^n + b(t'')^m) dt'' &= - \left(a \frac{(t'')^{n+1}}{n+1} + b \frac{(t'')^{m+1}}{m+1} \right) \Big|_{t'}^t \\ &= -\frac{a}{n+1} (t^{n+1} - (t')^{n+1}) - \frac{b}{m+1} (t^{m+1} - (t')^{m+1}) \\ &= -\gamma_0 (t^{n+1} - (t')^{n+1}) - \gamma'_0 (t^{m+1} - (t')^{m+1}). \end{aligned}$$

Definimos $\gamma_0 = \frac{a}{n+1}$, como anteriormente, e $\gamma'_0 = \frac{b}{m+1}$.

Logo,

$$g(t, t') = e^{-[\gamma_0(t^{n+1} - (t')^{n+1}) + \gamma'_0(t^{m+1} - (t')^{m+1})]}.$$

A solução será:

$$\begin{aligned} f(t) &= f_s[1 - g(t, 0)] + f_0 g(t, 0) \\ f(t) &= f_s[1 - e^{-[\gamma_0(t^{n+1} - 0) + \gamma'_0(t^{m+1} - 0)}] + f_0 e^{-[\gamma_0(t^{n+1} - 0) + \gamma'_0(t^{m+1} - 0)}] \\ f(t) &= f_s[1 - e^{-[\gamma_0 t^{n+1} + \gamma'_0 t^{m+1}]}] + f_0 e^{-[\gamma_0 t^{n+1} + \gamma'_0 t^{m+1}]}. \end{aligned} \quad (112)$$

5.2.3 Exemplo 3

Neste exemplo nós iremos fazer contato com dados experimentais. Em [3], são apresentados resultados numéricos obtidos a partir de experimentos feitos com ratos imunocomprometidos, ou seja, cujos mecanismos normais de defesa contra infecção estão comprometidos. Indivíduos com câncer, por exemplo, se enquadram nesta definição.

Este contato é útil para mostrar que nosso modelo também pode servir para dados experimentais, ou seja, dados reais, obtidos em laboratório. Compararemos nossa solução com a solução obtida em [3], substituindo os parâmetros por tais dados.

Seus autores utilizam o modelo de Bertalanffy-Richards, dado pela Equação (6) cuja solução é dada na Equação (7), tal modelo também representa o crescimento de um tumor sem tratamento.

Os autores de [3] encontram uma boa adaptação com o expoente $\varepsilon = 1.65$, e os melhores parâmetros foram:

$$r = \frac{g}{\varepsilon} = 0,206 \text{ por dia}, \quad k = 2139,3 \text{ mm}^3. \quad (113)$$

Em nosso modelo, vamos utilizar, como em [13], $f_0 = 5,5$, nas mesmas unidades de k , $\gamma(t) = 5\gamma_0 t^4$, como no exemplo 1 do segundo caso ($a = 5\gamma_0$ pois definimos $\gamma_0 = \frac{a}{n+1}$ e escolhemos $n = 4$), f_s igual a k e $\gamma_0 = 5 \times 10^{-8}$ por dia⁵.

Utilizando a solução (110), obtemos:

$$f(t) = f_s[1 - e^{-\gamma_0 t^5}] + f_0 e^{-\gamma_0 t^5}.$$

Substituindo os parâmetros:

$$f(t) = 2139,3[1 - e^{-5 \times 10^{-8} t^5}] + 5,5 e^{-5 \times 10^{-8} t^5}. \quad (114)$$

Agora, substituímos os mesmos parâmetros na solução do modelo de Bertalanffy-Richards:

$$f(t) = \frac{f_0}{[\rho^\varepsilon + (1 - \rho^\varepsilon)e^{-gt}]^{-\frac{1}{\varepsilon}}}, \quad \rho = \frac{f_0}{k},$$

onde, para obter g , procedemos da seguinte maneira:

$$r = \frac{g}{\varepsilon} = 0,206$$

$$\frac{g}{1,65} = 0,206$$

$$g = 0,206 \times 1,65 = 0,3399,$$

obtendo:

$$f(t) = \frac{5,5}{\left[\left(\frac{5,5}{2139,3}\right)^{1,65} + \left(1 - \left(\frac{5,5}{2139,3}\right)^{1,65}\right)e^{-0,3399t}\right]^{\frac{1}{1,65}}}. \quad (115)$$

Os gráficos de (114) e (115) estão ambos ilustrados na Figura 2.

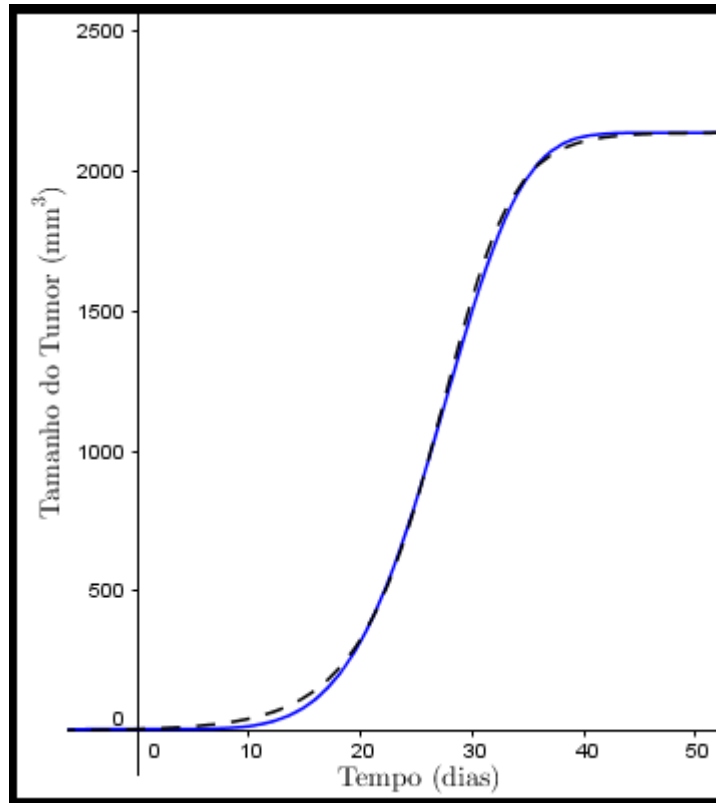


Figura 2: Gráficos das funções (114) (contínuo) e (115) (tracejado).

Observe que eles são praticamente impossíveis de se distinguir, ou seja, nosso modelo, no caso em que f_s é constante e γ função de t , serve para se utilizar dados experimentais.

5.2.4 Outras possíveis formas para os parâmetros

Vamos considerar agora, outras formas para os parâmetros que se ajustam bem ao nosso modelo, ou seja, quando traçarmos seu gráfico, ele será bem aproximado daquele do modelo de Bertalanffy-Richards com os dados experimentais.

Observe que para compararmos nosso modelo com o modelo de Bertalanffy-Richards, utilizamos a Equação (110) com $\gamma(t) = 5\gamma_0 t^4$. Vamos mudar o grau deste monômio, utilizando, por exemplo, $n = 3$, ou seja, $\gamma(t) = 4\gamma_0 t^3$. Obtemos então:

$$f(t) = f_s[1 - e^{-\gamma_0 t^4}] + f_0 e^{-\gamma_0 t^4}$$

$$f(t) = 2139,3[1 - e^{-5 \times 10^{-8} t^4}] + 5,5 e^{-5 \times 10^{-8} t^4}. \quad (116)$$

Mas o gráfico da Equação (116) não se aproximou do modelo de Bertalanffy-Richards, observe a Figura 3.

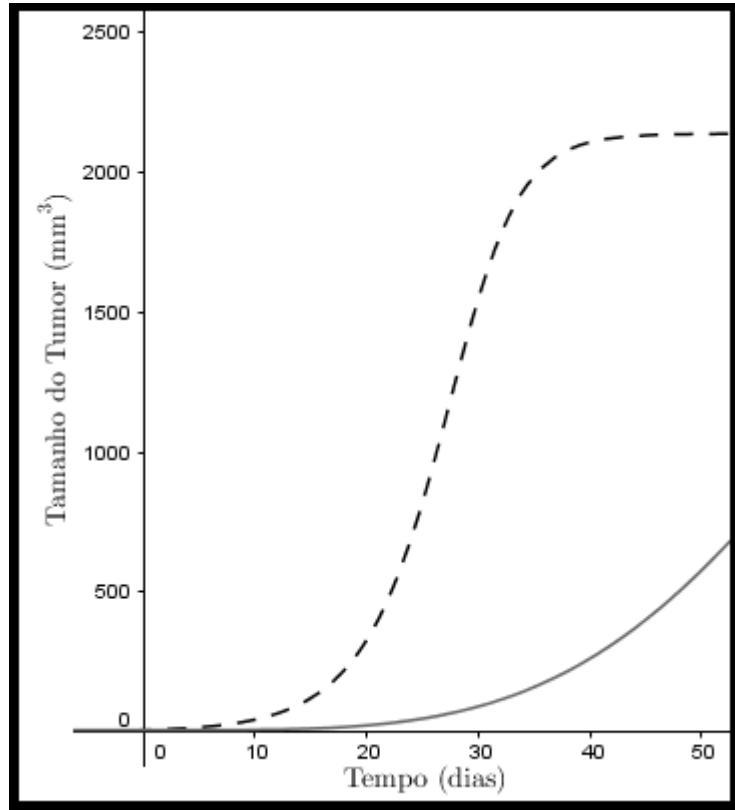


Figura 3: Gráficos das funções (116) (contínuo) e (115) (tracejado).

Se utilizarmos ainda a Equação (110) e $\gamma(t) = at^n$, mas com outros valores para n , diferentes de 3 e 4, podemos observar que o único valor de n que faz com que o gráfico se aproxime do modelo de Bertalanffy é 5. A única semelhança entre todos os gráficos

traçados para os diversos valores de n considerados, é que eles param de crescer quando $f(t)$ alcança o valor 2139,3, que é o valor tomado para f_s . Observe a Figura 4. O gráfico contínuo é do modelo de Bertalanffy, o tracejado é o da Equação (110) para $n = 5$, e os demais pontilhados são também da Equação (110) para $n = 0, 1, 2, 6, 7, 8$ e 100.

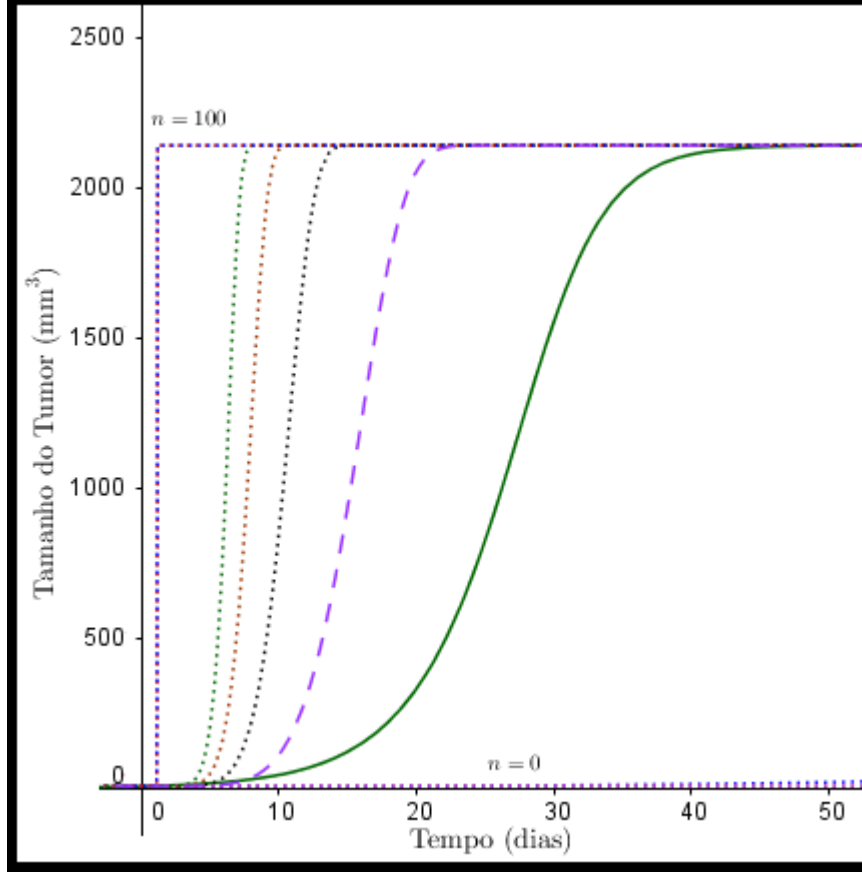


Figura 4: Gráficos das funções (110) para $n = 5$ (tracejado) e $n = 0, 1, 2, 6, 7, 8$ e 100 (pontilhados) e (115) (contínuo).

Uma outra mudança seria utilizar γ como a combinação de dois monômios. Vamos utilizar então $\gamma(t) = 5\gamma_0 t^4 + 4\gamma'_0 t^3$. Utilizando o resultado (112), com $n = 4$ e $m = 3$, e fazendo $\gamma'_0 = 10 \times 10^{-8}$, como considerado em um dos exemplos apresentados em [13], obtemos a seguinte equação:

$$f(t) = f_s [1 - e^{-(\gamma_0 t^{n+1} + \gamma'_0 t^{m+1})}] + f_0 e^{-(\gamma_0 t^{n+1} + \gamma'_0 t^{m+1})}$$

$$f(t) = 2139,3 [1 - e^{-(5 \times 10^{-8} t^5 + 10 \times 10^{-8} t^4)}] + 5,5 e^{-(5 \times 10^{-8} t^5 + 10 \times 10^{-8} t^4)}. \quad (117)$$

Plotando o gráfico desta equação, observamos que ele é quase idêntico ao do modelo de Bertalanffy-Richards. E se m variar entre valores inteiros menores ou iguais a 0 e 3, isso

ainda acontece. Observe a Figura 5, nela estão traçados os gráficos com $m = 0, 1, 2$ e 3 , eles são indistinguíveis.

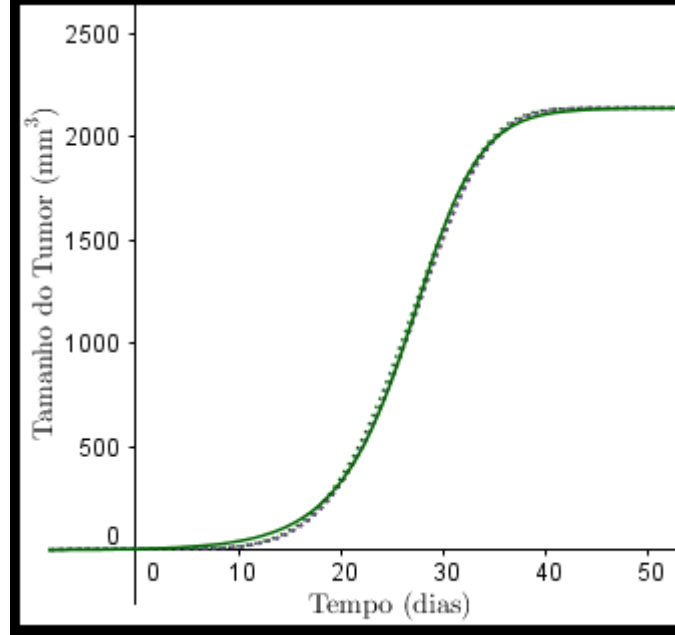


Figura 5: Gráficos das funções (117) para $m = 0, 1, 2$ e 3 (tracejado) e (115) (contínuo).

Se $n \neq 4$ esta aproximação não acontece, pode-se testar qualquer valor de m que o gráfico não irá se aproximar do modelo de Bertalanffy. Se $n = 5$, por exemplo, os gráficos ficam indistinguíveis para $m = 0, 1, 2, 3$ e 4 , e os gráficos se aproximam do eixo x a medida que m cresce. Mas estes também tem a semelhança de que, quando $f(t)$ alcança o valor atribuído a f_s , $2139,3$, a função para de crescer. Observe a Figura 6.

5.3 Exemplos do Terceiro Caso

Nesta subseção, trabalharemos exemplos da Equação (109), na qual ambos os parâmetros γ e f_s são funções do tempo t .

5.3.1 Exemplo 1

Traçaremos o gráfico da Equação (109) utilizando $\gamma(t) = at^n$, para alguns valores de n e utilizando as constantes fornecidas em [3], as quais já havíamos utilizado no Exemplo 3 do segundo caso, são elas:

$$f_0 = 5, 5;$$

$$\gamma_0 = \frac{a}{n+1} = 5 \times 10^{-8}.$$

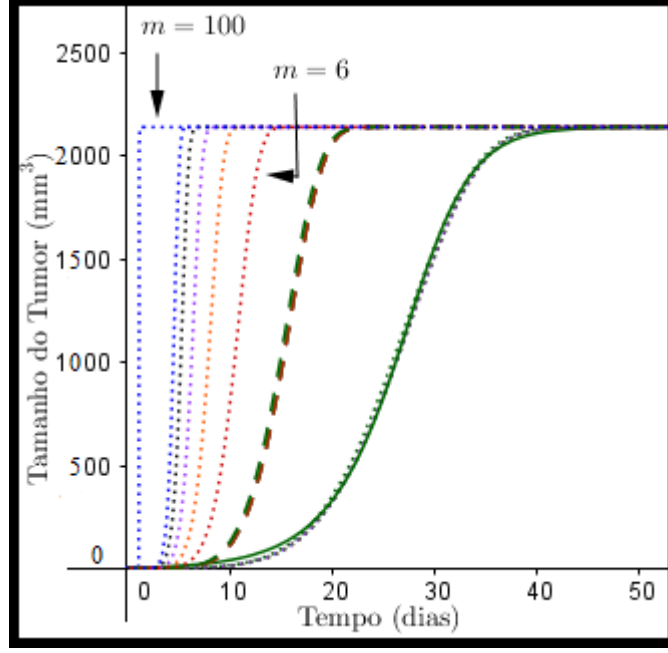


Figura 6: Gráficos das funções (110) para $n = 5$ e $m = 0, 1, 2, 3$ e 4 (tracejado), (110) para $n = 5$ e $m = 6, 7, 8, 9, 10$ e 100 (pontilhados) e (115) (contínuo).

A equação a qual traçaremos seu gráfico será dada por:

$$\begin{aligned}
 f(t) &= t + f_0 e^{-\int_0^t \gamma(t'') dt''} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-\int_0^t a(t'')^n dt''} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-\frac{a}{n+1} [(t'')^{n+1}] \Big|_{t''=0}^{t''=t}} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-\frac{a}{n+1} [t^{n+1} - 0]} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-5 \times 10^{-8} t^{n+1}}.
 \end{aligned} \tag{118}$$

Na Figura 7, temos os gráficos da Equação 118 para $n = 2, 4, 6, 8$ e 100 . Já na Figura 8, estão traçados os gráficos da Equação 118 para $n = 1, 3, 5, 7$ e 99 . Na Figura 8 está também plotado o gráfico do modelo de Bertalanffy-Richards, com os dados experimentais, para possíveis comparações.

Observe que em ambas as Figuras 7 e 8, alguns gráficos decrescem em um pequeno intervalo de tempo e em seguida crescem indefinidamente, como o caso $n = 100$ na Figura 7 e o caso $n = 99$ na Figura 8. E para outros valores de n os gráficos sempre crescem, como $n = 2$ na Figura 7 e $n = 1$ na Figura 8.

Uma outra opção seria não utilizar a constante

$$\gamma_0 = \frac{a}{n+1} = 5 \times 10^{-8}.$$

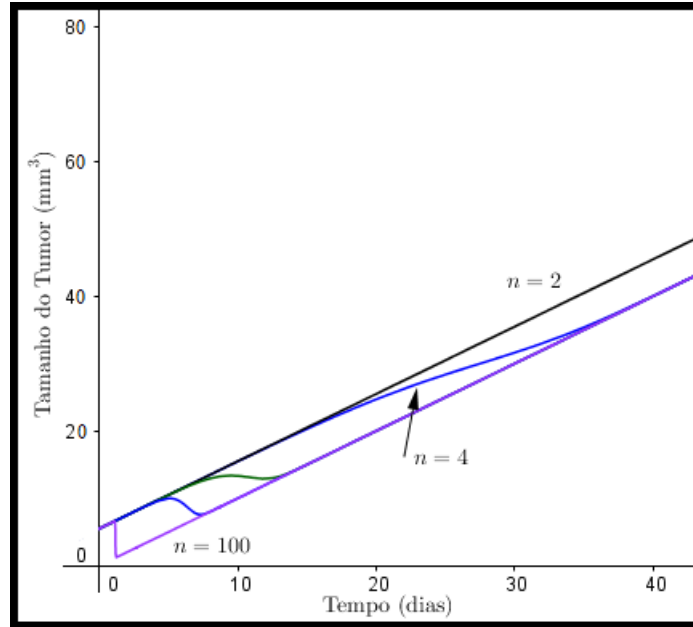


Figura 7: Gráficos da função (118) para $n = 2, 4, 6, 8$ e 100 (contínuos) e (115) (tracejado).

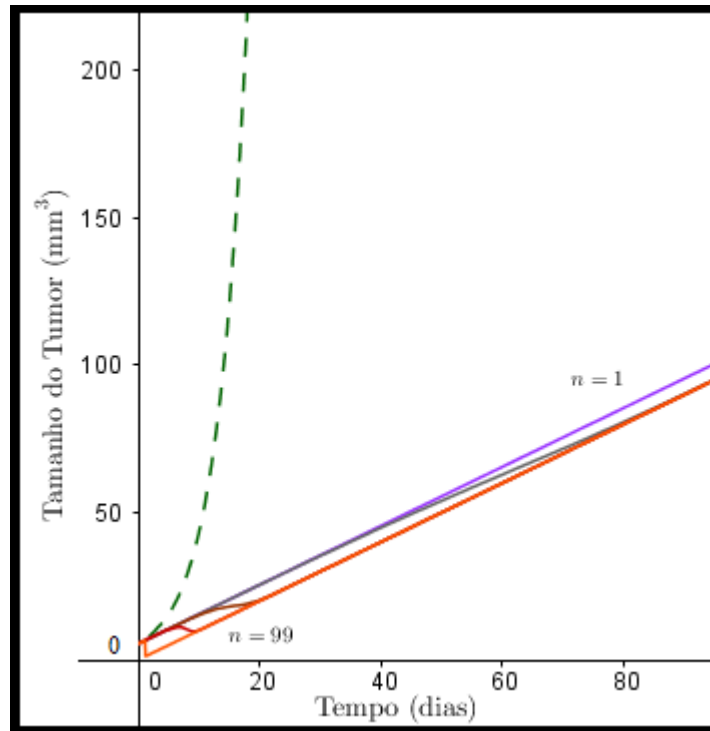


Figura 8: Gráficos da função (118) para $n = 1, 3, 5, 7$ e 99 (contínuos) e (115) (tracejado).

A equação (109) ficará como segue:

$$f(t) = t + 5,5e^{-\frac{a}{n+1}t^{n+1}}. \quad (119)$$

Sendo assim, podemos plotar alguns gráficos utilizando certos valores inteiros e maiores que zero para a . Na Figura 9, temos os gráficos de (119) para $a = 1, 2, 3, 4$ e 5 , todos com

$n = 4$.

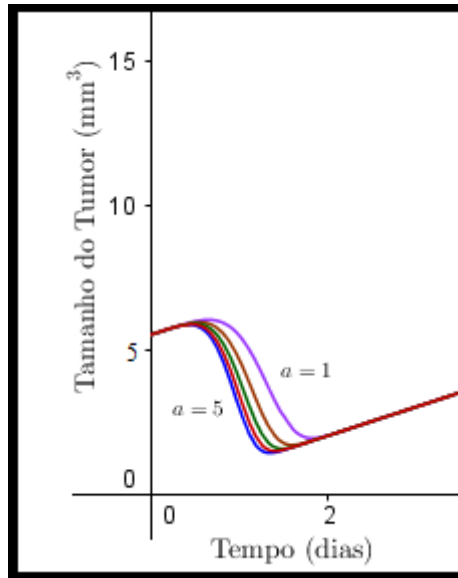


Figura 9: Gráficos da função (119) para $n = 4$ e $a = 1, 2, 3, 4$ e 5 .

Pela Figura 9, podemos observar que todos os gráficos tem dois pontos de inflexão e em cada um destes pontos mudam seu crescimento.

Agora vamos fazer o contrário: fixar um valor para a e variar n . Seja $a = 4$. Na Figura 10, temos os gráficos da Equação (119) para $n = 0, 2, 4$ e 100 , e na Figura 11, para $n = 1, 3, 5$ e 99 .

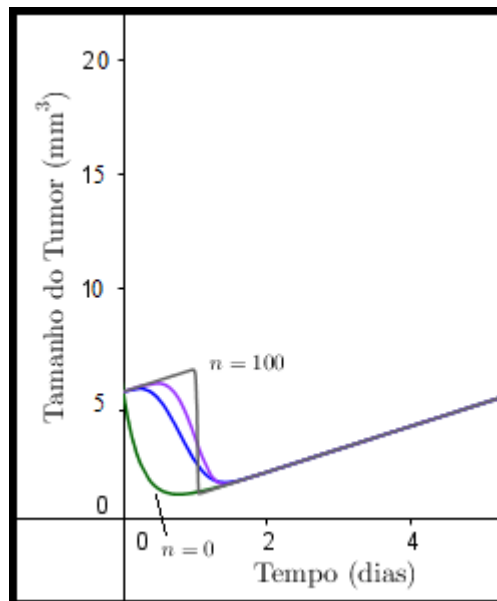


Figura 10: Gráficos da função (119) para $a = 4$ e $n = 0, 2, 4$ e 100 .

Podemos observar que para n par ou ímpar os gráficos apresentaram um comporta-

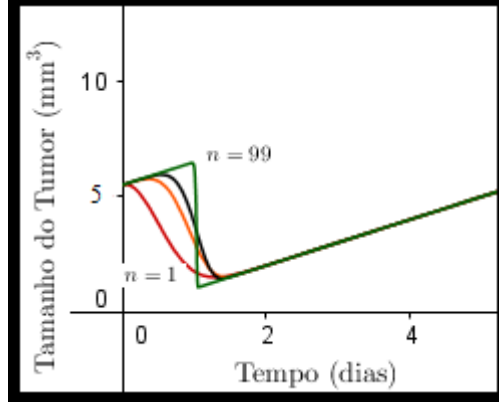


Figura 11: Gráficos da função (119) para $a = 4$ e $n = 1, 3, 5$ e 99 .

mento bem parecido: eles possuem dois pontos de inflexão e em cada um destes pontos mudam seu crescimento.

5.3.2 Exemplo 2

Vamos agora considerar γ como um binômio: $\gamma(t) = at^n + bt^m$, com m e n inteiros positivos e $m \neq n$. Primeiramente, vamos utilizar as constantes $f_0 = 5,5$, $\gamma_0 = \frac{a}{n+1} = 5 \times 10^{-8}$ e $\gamma'_0 = \frac{b}{m+1} = 10 \times 10^{-8}$.

A equação a qual traçaremos seu gráfico será dada por:

$$\begin{aligned}
 f(t) &= t + f_0 e^{-\int_0^t \gamma(t'') dt''} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-\int_0^t [a(t'')^n + b(t'')^m] dt''} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-\frac{a}{n+1} [(t'')^{n+1}] \Big|_{t''=0}^{t''=t} - \frac{b}{m+1} [(t'')^{m+1}] \Big|_{t''=0}^{t''=t}} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-\frac{a}{n+1} [t^{n+1} - 0] - \frac{b}{m+1} [t^{m+1} - 0]} \\
 f(t) &= t + 5,5 e^{-(5 \times 10^{-8} t^{n+1} + 10 \times 10^{-8} t^{m+1})}. \tag{120}
 \end{aligned}$$

Vamos fixar $m = 1$. Na Figura 12, fizemos $n = 0, 2$ e 3 , os gráficos ficaram com pouca diferença e crescentes. Na Figura 13, utilizamos $n = 4, 6, 8, 10$ e 100 , ou seja, par. Todos os gráficos apresentaram um comportamento parecido. Já na Figura 14, temos $n = 5, 7, 9$ e 99 , ou seja, ímpar. Os gráficos também são muito parecidos com os da Figura 13.

Neste exemplo, também vamos considerar o caso em que

$$\frac{a}{n+1} \neq 5 \times 10^{-8} \text{ e } \frac{b}{m+1} \neq 10 \times 10^{-8}.$$

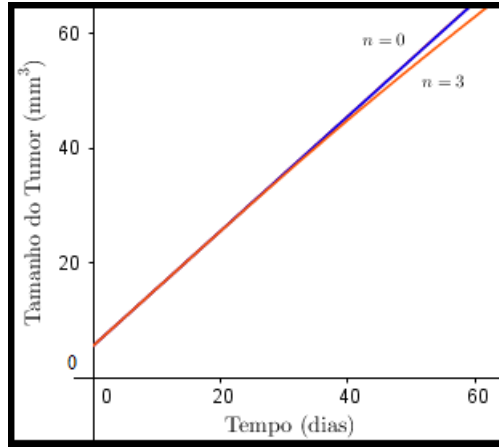


Figura 12: Gráficos da função (120) para $m = 1$ e $n = 0, 2$ e 3 .

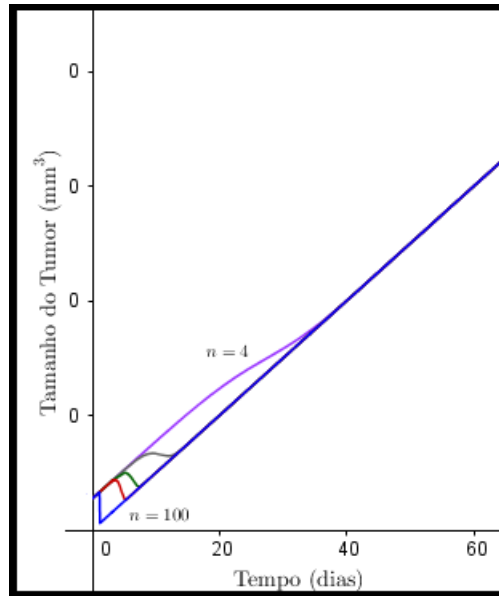


Figura 13: Gráficos da função (120) para $m = 1$ e $n = 4, 6, 8, 10$ e 100 .

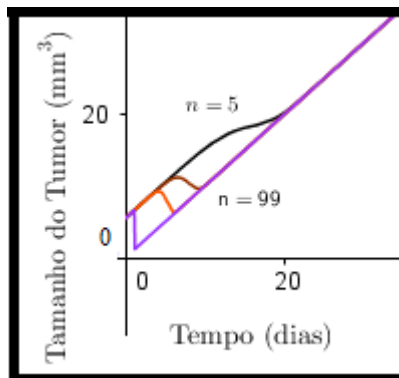


Figura 14: Gráficos da função (120) para $m = 1$ e $n = 5, 7, 9$ e 99 .

Assim, a equação ficará como segue:

$$f(t) = t + 5, 5e^{-\left(\frac{a}{n+1}t^{n+1} + \frac{b}{m+1}t^{m+1}\right)}. \quad (121)$$

Vamos manter fixos $n = 4$, $m = 1$ e $a = 5$ e variar b . Plotando os gráficos, os quais estão ilustrados na Figura 15, podemos observar que eles sempre mantêm a mesma forma, a medida que variamos o valor de b a mudança é bem pequena.

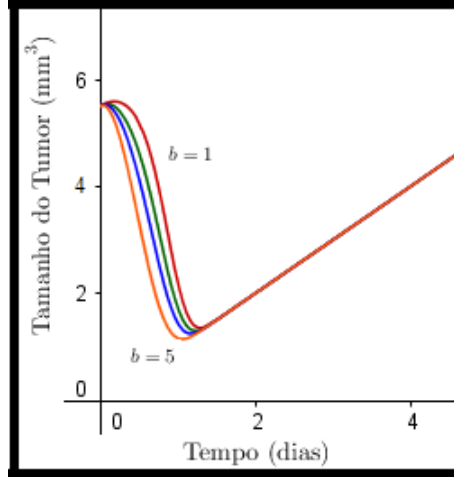


Figura 15: Gráficos da função (121) para $n = 4$, $m = 1$, $a = 5$ e $b = 1, 2, 3$ e 5 .

Agora, vamos manter fixos $n = 4$, $m = 1$ e $b = 2$ e variar a . Os gráficos estão na Figura 16.

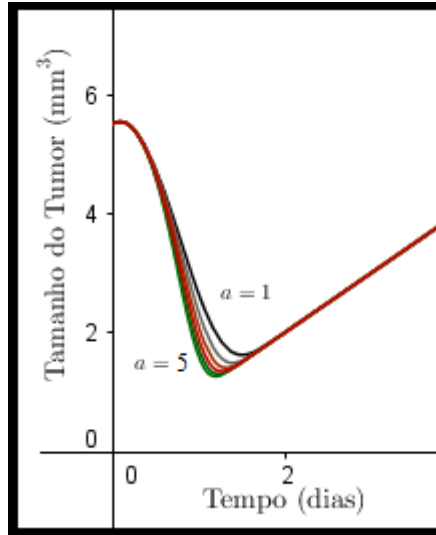


Figura 16: Gráficos da função (121) para $n = 4$, $m = 1$, $b = 2$ e $a = 1, 2, 3, 4, 5$ e 6 .

Novamente, observamos que os gráficos não mudam o comportamento e são bem parecidos com aqueles nos quais fixamos a e variamos b (Figura 15).

6 Considerações finais

Neste trabalho estudamos um modelo matemático de Equações Diferenciais Ordinárias Lineares de primeira ordem que governa o crescimento de um tumor sem tratamento em um microambiente dinâmico e mutável, apresentado em [13]. Encontra-se a solução para este modelo dentro de dois casos: o ambiente dinâmico e o estático. Para encontrar as soluções no ambiente estático utilizamos o Método dos Fatores Integrantes, já no ambiente dinâmico utilizamos o método da Função de Green, pois este engloba intervalos ilimitados, que são mais viáveis para o estudo em questão. Os métodos usuais de resolução de EDO's envolvem apenas intervalos limitados.

A partir da solução encontrada no ambiente dinâmico, dada pela Equação (90), estuda-se três casos dos parâmetros f_s e γ , envolvidos na solução, onde f_s é o limite assintótico do modelo e γ é a constante de proporcionalidade:

1. f_s e γ ambos constantes;
2. f_s constante e γ função do tempo t e
3. f_s e γ ambos funções de t .

O valor de f_s foi tomado como $2139,3 \text{ mm}^3$, baseado em dados experimentais obtidos em [3].

Desenvolvido o primeiro caso, pode-se observar que foi necessária apenas uma solução para ambos os ambientes, já que, quando considera-se ambos os parâmetros f_s e γ como constantes, a solução para o ambiente dinâmico se reduz à solução para o ambiente estático.

No artigo [13], o qual tomamos como base, são trabalhados apenas o primeiro e o segundo caso, e os exemplos são feitos baseados nestes dois casos. Assim, não foram trabalhados exemplos do ambiente dinâmico. Por isso decidimos fazer o terceiro caso e observar qual seria o comportamento da solução. Em tal caso, encontramos uma forma para $f_s(t)$, dada pela Equação (106), de tal maneira que fosse fácil de se calcular a integral da equação (90), sem importar as propriedades físicas do problema, mas coerentes com as grandezas das variáveis envolvidas.

Assim, após obtidas as equações resultantes dos três casos, apresentou-se exemplos onde eram trabalhados os parâmetros f_s e γ . No caso em que γ é uma função de t

- neste trabalho, baseando-nos em [13], tomado como monômios e binômios - e f_s é uma constante, o gráfico da solução foi comparado ao gráfico do modelo de Bertalanffy-Richards, apresentado em [3]. Eles ficaram quase indistinguíveis, ambos apresentaram uma forma de S e alcançaram um valor assintótico igual a f_s . Já no caso em que f_s não é constante, as funções não param de crescer e apresentam um comportamento bem diferente daquele do modelo de Bertalanffy-Richards.

Pode-se ainda fazer uma associação entre o tumor benigno e o ambiente estático e entre o tumor maligno e o ambiente dinâmico. De acordo com o INCA (2011), o tumor benigno é caracterizado por não invadir tecidos vizinhos e não se espalhar para órgãos próximos e distantes, ou seja, por não provocar metástase. O ambiente estático se caracteriza por não ser afetado por sua população, assim, como o tumor benigno não invade seu tecido adjacente e não se espalha, podemos associá-lo ao ambiente estático. Já o tumor maligno, também de acordo com o INCA (2011), pode infiltrar tecidos adjacentes, através da angiogênese, por exemplo, que é a criação de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes, e conseqüentemente provocar metástase. A angiogênese acontece devido à falta de nutrientes necessários para o desenvolvimento do tumor, assim, começam a liberar fatores angiogênicos que se encargam de criar novos vasos sanguíneos. Hayat (2008) afirma que “as células malignas são sujeitas a um ambiente dinâmico à medida que crescem e progridem”. Desse modo, podemos associar um tumor maligno ao ambiente dinâmico.

Observando o gráfico ilustrado na Figura 1, notamos que ele para de crescer quando atinge o valor $f(t) = 2139,3$. Esta propriedade se adapta aos tumores benignos, já que, de acordo com o INCA (2011), estes podem se estabilizar, ou seja, parar de crescer depois de algum intervalo de tempo. Logo a Equação (95), com os dados experimentais apresentados por Dingli et al. (2006), seria um modelo matemático para o crescimento de um tumor benigno. Observando os gráficos das Figuras 7, 8, 12, 13 e 14, nota-se que eles não param de crescer, e uma das características do tumor maligno é exatamente esta: alguns deles não param de se desenvolver. Desse modo, as Equações (118) e (120), com as diversas variações dos expoentes m e n , podem ser modelos matemáticos para o crescimento de um tumor maligno.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, saúde, força e sabedoria para realizar este trabalho.

Agradeço aos professores do DEMAT pelos ensinamentos que me passaram durante todos estes anos de estudo, principalmente ao meu orientador Prof. Dr. Jorge Andrés Julca Avila, pela dedicação e paciência enquanto trabalhamos juntos.

Agradeço aos meus pais por sempre apoiarem meus estudos.

E, finalmente, agradeço aos meus amigos de classe do curso de Matemática por me ajudarem em tudo que precisei.

Referências

- [1] ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011.
- [2] BOYCE, William E.; DIPRIMA, Richard C. *Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno*; tradução e revisão Valéria de Magalhães Iório. Rio de Janeiro: LTC, 2010. Tradução de: Elementary differential equations and boundary value problems, 9th ed.
- [3] DINGLI, David et al. *Mathematical modeling of cancer radiotherapy*. Mathematical Biosciences, v. 199, n° 1, p. 55-78, 2006.
- [4] DUFFY, Dean G. *Green's functions with applications*. (Studies in advanced mathematics). CRC Press, 2001.
- [5] DOMINGUES, José Sérgio. *Análise do Modelo de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento*. Biomatemática 21, p. 103 - 112, 2011.
- [6] Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- [7] HAYAT, M. A. (Ed.) *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis*. Vol. 2, 2009.
- [8] KREYSZIG, Erwin. *Matemática Superior para Engenharia, volume 1*; tradução Luís Antônio Fajardo Pontes. Rio de Janeiro: LTC, 2009.
- [9] LIMA, Elon Lages. *Análise Real volume 1: Funções de uma Variável*. 12ª Edição. Rio de Janeiro: IMPA, 2013.
- [10] LIMA, Elon Lages. *Curso de Análise Vol. 2*. 9ª Edição. Projeto Euclides. Rio de Janeiro: IMPA/CNPq, p. 546, 2006.
- [11] MAUCH, Sean. *Introduction to Methods of Applied Mathematics*, 2004.
- [12] NIEVES, José F.; UBRIACO, Marcelo R. *Linear model of tumor growth in a changing environment*. Applied Mathematics, 2008.

- [13] NIEVES, José F.; UBRIACO, Marcelo R. *Simple Linear model of tumor growth in a changing environment*. Applied Mathematics, v. 6, p. 1139 - 1147, 2015.
- [14] PARNELL, William J. *Green's functions, integral equations and applications*, 2013.
- [15] ROYSTON, Andy. *Notes on the Dirac delta and Green Functions*, 2008.
- [16] SILVA, Patrícia Demétria Branco da. *Comportamento Caótico em Modelos Matemáticos de Câncer*. Universidade Estadual Paulista, 2014.
- [17] SPRATT, John A.; FOURNIER, D. Von; SPRATT, John S.; WEBER, Ernest E. *Decelerating Growth and Human Breast Cancer*. CANCER, v. 71, nº 6, p. 2013 - 2019, 1993.