UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS DE ARAGUAÍNA
CURSO DE LICENCIATURA EM MATEMÁTICA

CARLA ALVES DOS SANTOS VENTURIN

UMA ANÁLISE MATEMÁTICA PARA COMPREENDER O FENÔMENO CÂNCER

ARAGUAÍNA
2018

CARLA ALVES DOS SANTOS VENTURIN

UMA ANÁLISE MATEMÁTICA PARA COMPREENDER O FENÔMENO CÂNCER

Monografia apresentada ao curso de Licenciatura em Matemática da Universidade Federal do Tocantins, como requisito parcial para a obtenção de título de Licenciado em Matemática.
Orientador: Prof. Dr. José Carlos de Oliveira Junior.

ARAGUAÍNA
2018

CARLA ALVES DOS SANTOS VENTURIN

UMA ANÁLISE MATEMÁTICA PARA COMPREENDER O FENÔMENO CÂNCER

Monografia apresentada ao curso de Licenciatura em Matemática da Universidade Federal do Tocantins, como requisito parcial para a obtenção de título de Licenciado em Matemática.
Orientador: Prof. Dr. José Carlos de Oliveira Junior.

Aprovada em: / / .

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Carlos de Oliveira Junior (orientador)

Prof. Dr. Alvaro Julio Yucra Hancco

Prof. Dr. Adolfo da Silva Melo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

V469a Venturin, Carlas Alves dos Santos.
Uma Análise Matemática para Compreender o Fenômeno Câncer. / Carlas Alves dos Santos Venturin. – Araguaína, TO, 2018.
47 f.

Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Matemática, 2018.
Orientador: José Carlos De Oliveira Junior

1. Desenvolvimento do câncer. 2. Equações diferenciais. 3. Equação do calor. 4. Matemática Aplicada. I. Título

CDD 510

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

É com muita alegria que quero aqui expressar meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à minha mãe, Aurelina Maria dos Santos, e ao meu pai, Jorge Alves dos Santos, por sempre acreditarem em mim e por terem batalhado para que hoje eu pudesse ter aquilo que para eles ficou apenas como sonho para os filhos. Ao meu esposo, Jamur André Venturin, pelas palavras de incentivo e pela paciência nos momentos que estive distante e exausta nesta fase de finalização do trabalho de conclusão de curso. Obrigada por ter sido a melhor influência nesta caminhada acadêmica. Aos meus colegas Iago e Tony, pelos diversos grupos de estudo que contribuíram e muito para minha evolução como estudante.

Agradeço também aos meus amigos Renato Paixão e Margareth Carvalho que ficaram na torcida pelo meu sucesso acadêmico. Às minhas irmãs Edneide, Edvania e Edileuza, e aos meus sobrinhos Ana Bianca e João Pedro e toda à minha família, que acreditaram no meu potencial e me motivaram em diversos momentos com palavras de encorajamento.

Não posso deixar de agradecer em especial meu orientador, professor Dr. José Carlos de Oliveira Junior, que hoje tenho como um grande amigo, por todo apoio e dedicação para me orientar nessa monografia. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos comigo. Serei infinitamente grata.

Agradeço a todos os docentes que contribuíram direta ou indiretamente para minha formação profissional. Por fim, manifesto minha gratidão a Deus, por ter me dado força e saúde para realizar o sonho de me tornar uma profissional na área da educação.

''A Matemática se aplica e, assim, torna-se viva''.

Carla A. S. Venturin.

RESUMO

Esta monografia tem por principal objetivo compreender através de uma análise matemática como a células neoplásicas se desenvolvem no corpo humano. Primeiramente, abordaremos a título informativo o que é câncer, como ele ocorre e alguns tipos de tratamento. Logo em seguida, trataremos a parte teórica de alguns conteúdos que servem como base para compreender o modelo matemático para o câncer. Diante da teoria apresentada, demonstraremos a aplicação das equações diferenciais ordinárias (EDOs) e equações diferenciais parciais (EDPs) na resolução da equação do calor na barra unidimensional, conteúdos estes que serão o eixo para expormos a dinâmica que existe no modelo matemático que será discutido.

Palavras-chave: Desenvolvimento do câncer. Equações diferenciais. Equação do calor.

ABSTRACT

This monograph aims to understand through a mathematical analysis how the neoplastic cells develop in the human body. First, we will cover for information what is cancer, how it occurs and some types of treatment. Soon after, we will discuss the theoretical part of some contents that serves as a basis for understanding the mathematical model for cancer. Considering the presented theory, we will show the application of the ordinary differential equations (ODEs) and partial differential equations (PDEs) in the resolution of the heat equation in the one-dimensional bar, contents that will be the axis to expose the dynamics that exist in the mathematical model that will be discussed .

Keywords: Cancer development. Differential equations. Heat equation.

Sumário

Capítulo 1

Introdução

Nesta pesquisa, será apresentado um modelo matemático para compreender como as células tumorais se desenvolvem no organismo. Para adentrar no assunto, primeiramente, explicaremos o que é câncer, como ele ocorre e os tipos de tratamentos. Além de mostrar a aplicação matemática que existe por trás do desenvolvimento e tratamento do câncer, o projeto tem cunho informativo, que visa conscientizar a população do que venha ser câncer e alguns efeitos desse fenômeno. O público destinado à presente pesquisa tem uma estreiteza com alguns conceitos de equações diferenciais e integrais, que serão o eixo para desenvolver o tema em questão. Tendo como base a dissertação de mestrado de Rafael Trvissanuto Guiraldello [3], onde o autor analisa um modelo matemático de tratamento de câncer via quimioterapia em ciclos, é que damos prelúdio aos nossos estudos, abrangendo a matemática que existe por trás da medicina, em especial do desenvolvimento do câncer, uma doença que ainda causa pavor ao ser mencionada.

Inicialmente, apresentaremos a equação que demonstra a evolução das células neoplásicas (células que perderam suas características fisiológicas normais, ou seja, células que sofreram mutações e que podem desenvolver um tumor), que é dada por:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = D_1 \nabla^2 N_1 + r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1}\right) - \alpha_{12} \frac{r_1}{k_1 + L_1} N_1 N_2 - N_1 \mu \frac{Q}{a + Q}.$$

Logo em seguida, será apresentada a equação que descreve a evolução das células normais, que é dada por:

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = D_2 \nabla^2 N_2 + r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{k_2}\right) - \alpha_{21} \frac{r_2}{k_2} N_1 N_2 - N_2 \mu \frac{Q}{b + Q}.$$

A equação que descreve a evolução das células endoteliais também será estudada e é dada por:

$$\frac{\partial L_1}{\partial t} = D_L \nabla^2 L_1 + \xi L_1 \left(1 + \frac{L_1}{K_L}\right) - \frac{\sigma}{k_2} (L_1)^2 - \eta \frac{L_1 Q}{c + Q} - \nabla(x(N_1, L_1)) \nabla N_1.$$

Essas três equações formam um sistema de equações que possibilita uma análise das células neoplásicas, normais e endoteliais com o efeito do agente quimioterápico. Cada termo que compõe tais equações será detalhado no capítulo 4.

O principal objetivo desta pesquisa é mostrar ao leitor a respeito do câncer e trazer uma divulgação científica no sentido de mostrar a matemática abstrata como aplicação na área da saúde, compreendendo melhor essa doença, que foi considerada a doença do século passado.

Este trabalho está dividido em 5 capítulos. No segundo, trataremos a respeito do câncer em si, trazendo informações e dados sobre a doença. No terceiro capítulo, motivamos o leitor com o estudo da Equação do Calor Unidimensional, modelando o fenômeno e resolvendo tal equação. O quarto capítulo, por sua vez, destina-se a apresentar dois sistemas de equações diferenciais que descrevem o comportamento de células do organismo com câncer e compreender alguns de seus termos no sentido prático. Finalmente, no capítulo cinco, fazemos nossas considerações finais.

Ressaltamos que, para uma leitura fluente, o leitor deve ter familiaridade com conceitos do Cálculo Diferencial, Álgebra Linear e Análise.

Capítulo 2

Sobre o Câncer

Câncer é o nome atribuído a uma série de doenças, que tem como característica o crescimento desordenado das células. Em geral, as células normais que formam os tecidos do corpo humano se dividem e multiplicam de forma contínua e organizada, correspondendo às necessidades específicas do corpo. Em suma, é importante ressaltar que a proliferação das células não corresponde na totalidade à incidência de câncer, pois nem todas as células normais têm a divisão celular de forma contínua e organizada. Um exemplo, são os neurônios que nunca se dividem; outro exemplo são as células do tecido epitelial que dividem-se de forma rápida e contínua. Sendo assim, o câncer tem a característica de crescimento desordenado das células, mas existem exceções que não totalizam essa classificação (INCA, 2011).

Como classifica-se o crescimento desordenado das células? O corpo é formado por trilhões de células. As células normais nascem, dividem-se e morrem de uma forma organizada. Quando essas células sofrem alterações, que por consequência geram mudanças na estrutura do DNA (ácido desoxirribonucleico),elas têm uma produção e divisão acelerada, além disso, não morrem como as células normais, fazendo com que mais células anormais se reproduzam. Segundo o Instituto Nacional de Câncer:

> A proliferação celular pode ser controlada ou não controlada. No crescimento controlado, tem-se um aumento localizado e autolimitado do número de células de tecidos normais que formam o organismo, causado por estímulos fisiológicos ou patológicos. Nele, as células são normais ou com pequenas alterações na sua forma e função, podendo ser iguais ou diferentes do tecido onde se instalam. O efeito é reversível após o término dos estímulos que o provocaram. No crescimento não controlado, tem-se uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é quase autônomo, persistindo dessa maneira excessiva após o término dos estímulos que o provocaram. As neoplasias (câncer in situ e câncer invasivo) correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular e, na prática, são denominadas tumores.(INCA, 2011, p. 16)

NOTA: "O câncer se caracteriza pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas." (INCA, 2011, p. 17).

O que se entende por Neoplasias?

A neoplasia, também conhecida como tumor, é uma proliferação anormal do tecido do organismo e está classificada em duas ordens: benignas e malignas. A neoplasia benigna é caracterizada pelo crescimento celular organizado e geralmente lento, porém, esses tumores se localizam em uma determinada região e não invadem tecidos vizinhos. Na maioria dos casos de neoplasias benignas, o procedimento utilizado para remoção é dado por meios de cirurgias. No caso de neoplasias malignas ou tumores malignos, tem como caracterização o crescimento desordenado e acelerado das células, tendo a capacidade de expandir e invadir outras regiões; esse procedimento é conhecido como metástase. Os tumores malignos têm um maior grau de autonomia e resistência, podendo colocar a vida do hospedeiro em alto risco de morte, pois esse tipo de neoplasia pode ser resistente ao tratamento. (INCA, 2011)

Quais a principais diferenças entre Neoplasias benignas e malignas?

Neoplasia benigna ou tumor benigno: Formado por células bem diferenciadas (semelhantes às do tecido normal); estrutura típica do tecido de origem; crescimento progressivo; pode regredir; mitoses normais e raras; massa bem delimitada, expansiva; não invade nem infiltra tecidos adjacentes; não ocorre metástase. (INCA, 2011, p 19)

Neoplasia maligna ou tumor maligno: Formado por células neoplásicas (diferentes das do tecido normal); atípico; falta diferenciação; Crescimento rápido; mitoses anormais e numerosas; Massa pouco delimitada, localmente invasivo; infiltra tecidos adjacentes; Metástase frequentemente presente. (INCA, 2011, p. 20)

Todo tumor é um câncer?

Não, nem todo tumor é um câncer. O tumor se origina pelo crescimento e acúmulo de células em uma determinada região do corpo. Para ser classificado como câncer, esse tumor tem que ser maligno, ou seja, crescer de forma rápida e desorganizada, podendo infiltrar-se em tecidos vizinhos. (INCA, 2011, p. 24)

NOTA: "O câncer é uma neoplasia maligna." (INCA, 2011, p. 28)

Todo câncer origina-se de um tumor?

Não, nem todo câncer origina-se de um tumor. Existem exceções como a leucemia, em que as células doentes (células cancerosas) estão presentes no sangue, que percorrem por todo o corpo.

O processo de formação de um câncer

As células do corpo humano se renovam constantemente, e elas sofrem mutações genéticas espontâneas, ou seja, alterações nos genes do DNA. As células que sofreram as alterações ou mutações passam a receber informações erradas, o que por consequência compromete as suas atividades de origem. Esse processo de formação chama-se carcinogênese ou oncogênese, podendo levar vários anos para que o tumor se torne visível, devido ao seu desenvolvimento acontecer de forma lenta. O processo de formação do câncer está composto por três estágios, sendo eles, "estágio de iniciação, onde os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos; estágio de promoção, no qual os agentes oncopromotores atuam na célula já alterada; estágio de progressão, caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível das célula." (INCA, 2011)

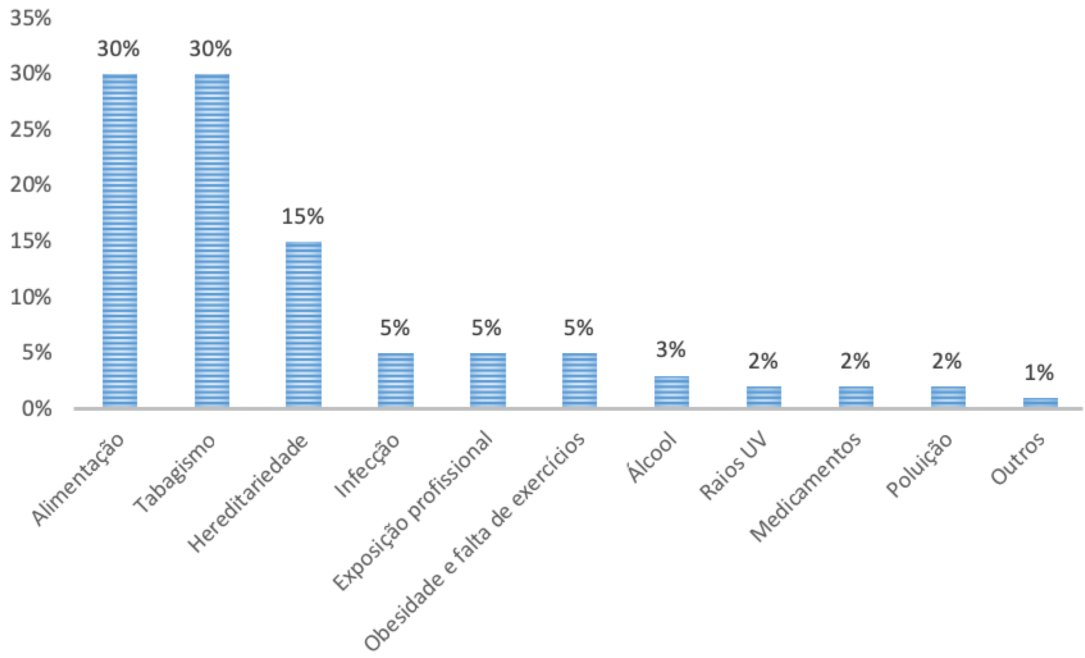
O que causa câncer?

As causas do câncer são variadas. Embora as células estejam submetidas a mutações espontâneas, não necessariamente o organismo vai desenvolver o câncer devido a essa mutação. As causas que contribuem para o desenvolvimento do câncer envolvem fatores externos (tabagismo, radiação, álcool, água, terra, ar, etc.), fatores internos (herança genética, condições imunológicas, hormônios, outros.) ou por ambos simultaneamente. Os hábitos e estilos de vida adotados pelas pessoas podem proporcionar vários tipos de câncer. Um exemplo de câncer relacionado ao estilo de vida que uma pessoa adota é bem representado pelo câncer do pulmão, onde o indivíduo tem contato com um fator químico, por exemplo o tabaco , onde existem variadas substâncias químicas em sua composição, deixando o organismo mais vulnerável a desenvolver uma doença crônica. É relevante ressaltar que quanto maiores são o tempo de uso e a quantidade que uma determinada pessoa se submete a esse tipo de substância, maior é o risco dela desenvolver o câncer de pulmão. Segundo o Dr. Antônio Pedro Mirra, 85 a 90% do câncer de pulmão está relacionado ao tabagismo, enquanto o risco determinado pela poluição atmosférica e do ambiente de trabalho é de apenas 10 a 15% dos casos (MIRRA, 2010, p. 28).

As causas externas e internas podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. O surgimento do câncer depende da intensidade e da duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer. Por exemplo: o risco de uma pessoa desenvolver câncer de pulmão é diretamente proporcional ao número de cigarros fumados por dia e ao número de anos que ela vem fumando." (INCA, 2011)

Dados percentuais das principais causas do câncer podem ser vistos no gráfico a seguir.

Figura 2.1: Porcentagem para causas do câncer



Fonte: (INCA, 2011).

Quem está sob o risco de desenvolver um câncer?

Qualquer pessoa está submetida ao risco de desenvolver câncer, porém os hábitos e estilos de vida de cada indivíduo que vão favorecer a desenvoltura da doença. Por exemplo, uma pessoa que tem o hábito de fumar estará mais propícia a desenvolver o câncer de pulmão do que a pessoa que não fuma; uma pessoa que tem casos de câncer na sua família, parentes de primeiro grau, corre um risco maior a desenvolver o câncer do que uma pessoa que não tem histórico de câncer familiar. (INCA, 2011)

Uma pergunta pertinente é: Por que a maioria dos casos de câncer atinge às pessoas após os 40 anos de idade?

Durante a fase de vida inicial do ser humano, as células nascem, dividem-se e se multiplicam-se para formar os tecidos do corpo. Na fase adulta, as células nascem para recompor as células que já estão velhas ou desgastadas. Nessa fase, é natural que esse processo de reprodução das células esteja mais suscetível a sofrer mutações. Na fase adulta (após os 40 anos de idade), as células foram submetidas por mais tempo a fatores de risco que ocasionam o câncer. Somando as duas variáveis, isso explica em parte o porquê o câncer atinge as pessoas de idade mais avançada. (INCA, 2011)

Principais tipos de tratamento

Segundo artigo publicado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), ABC do câncer (Abordagens Básicas para controle do Câncer), existem 3 formas principais de tratamento de câncer, sendo elas: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Cada tratamento tem sua finalidade específica, porém pode acontecer de o paciente precisar de um único tratamento ou dos 3, isso dependerá do diagnóstico do médico. Por exemplo, o paciente pode ter passado pelo procedimento cirúrgico para retirada do tumor; e, ainda, o médico pode diagnosticar que o mesmo também precise passar pelo procedimento quimioterápico, e pode ser que o tratamento prossiga com a radioterapia, e vice-versa. Cada caso é um caso. Outro exemplo, pode acontecer, inclusive, de o paciente não passar pela cirurgia e fazer apenas a quimioterapia ou radioterapia. O procedimento varia de acordo com o caso de cada paciente. O tempo de tratamento dependerá também do caso, alguns podem durar 6 meses, 12 meses e outros a vida toda.

Finalidades da quimioterapia

Quimioterapia prévia, neoadjuvante ou citorredutora: indicada para a redução de tumores loco e regionalmente avançados que, no momento, são irreversíveis ou não. Tem a finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou de melhorar o prognóstico do paciente." (INCA, 2011, p 67)

Quimioterapia adjuvante ou profilática: indicada após o tratamento cirúrgico curativo, quando o paciente não apresenta qualquer evidência de neoplasia maligna detectável por exame físico e exames complementares." (INCA, 2011, p 67)

Quimioterapia curativa: tem a finalidade de curar pacientes com neoplasias malignas para as quais representa o principal tratamento (podendo ou não estar associada à cirurgia e à radioterapia). Alguns tipos de tumores no adulto, assim como vários tipos de tumores que acometem crianças e adolescentes, são curáveis com a quimioterapia. (INCA, 2011, p. 67)

Tratamentos de tumores sólidos, avançados ou recidivados, ou neoplasias hematopoiéticas de evolução crônica. Permite longa sobrevida (meses ou anos), mas sem possibilidade de cura; sendo porém, possível obter-se o aumento da sobrevida global do doente. (INCA, 2011, p. 67)

Quimioterapia paliativa: indicada para a paliação de sinais e sintomas que comprometem a capacidade funcional do paciente, mas não repercute, obrigatoriamente na sua sobrevida. Independente da via de administração, é de duração limitada, tendo em vista a incurabilidade do tumor (doença avançada recidivada ou metastática), que tende a evoluir a despeito do tratamento aplicado. (INCA, 2011, p. 68)

Finalidades da Radioterapia

Radioterapia curativa: principal modalidade de tratamento radioterápico; visa à cura do paciente.

Radioterapia pré-operatória (RT prévia ou citorredutora): procedimento que antecede a principal modalidade de tratamento, a cirurgia, para reduzir o tumor e facilitar o procedimento operatório. (INCA, 2011, p. 68)

Radioterapia pós-operatória ou pós-quimioterapia (radioterapia profilática): segue-se à principal modalidade de tratamento, com a finalidade de esterilizar possíveis focos microscópicos do tumor. (INCA, 2011, p. 68)

Radioterapia paliativa: objetiva o tratamento local do tumor primário ou metástase(s), sem influenciar a taxa da sobrevida do paciente. É usada principalmente nas seguintes circunstâncias: Radioterapia anti-hemorrágica: modalidade de radioterapia paliativa com a finalidade especifica de controlar sangramentos. (INCA, 2011, p. 68)

A radioterapia é o método de tratamento local ou locorregional do câncer que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas. Finalidades da radioterapia: As finalidades da radioterapia relacionadas acima e referem a pacientes adultos, já que, em crianças e adolescentes, cada vez menos se utiliza a radioterapia, em virtude dos efeitos colaterais tardios ao desenvolvimento orgânico que ela acarreta. (INCA, 2011, p. 68)

Angiogênese Tumoral

O corpo humano é revestido por inúmeros vasos sanguíneos, e neste vasos contem as células endoteliais, células essas que tem como algumas de suas funções facilitar o fluxo laminar do sangue,e de modular a coagulação e inflamação presentes no nosso corpo. No processo de angiogênese, responsável pela formação de nossos vasos sanguíneos está diretamente ligado a reprodução das células endoteliais. Múltiplos processos do funcionamento do nosso corpo dependem da angiogênese, por exemplo, o processo de cicatrização e a formação do endométrio, camada interna do útero, durante o ciclo reprodutor feminino. (Rafael Trevissanuto, 2015, apud, Wetberg, 2008).

A angiogênese acontece quando algo inesperado acontece no nosso corpo, por exemplo, uma inflamação causado por uma bactéria; já a angiogênese tumoral está relacionada ao crescimento tumoral que se manifesta através das células neoplásicas (Rafael Trevissanuto, 2015, apud, Hanahan e Weinberg, 2011).

A angiogênese tumoral manifesta-se quando um tumor sem vasos sanguíneos atinge um diâmetro fora do normal,fazendo com que as células neoplásicas se aproximem das células endoteliais devido a falta de oxigênio, isto ocorre pelo processo nomeado TAFs (Tumor Angiogenic factors). Diante deste processo as células endoteliais correspondem ao gradiente TAFs, formando brotos contínuos que vão em direção ao tumor, produzindo uma ligação do tumor ao vaso sanguíneo que dão aporte ao crescimento tumoral (Rafael Trevissanuto 2015, apud, Carmeliet e Jain, 2000).

Destacando um tipo de Câncer – Câncer Colorretal (CCR)

Segundo os autores Rodrigues Gama, Gama Habr e Pagin, em [6], o câncer colorretal corresponde a cerca de 15% de todos ao casos de câncer, e esse tipo de câncer é resultado de mutações genéticas, mutações essas que levam a propagação dessas células, gerando o câncer chamado adenocarcinoma. Essas mutações genéticas vêm de um processo cumulativo que se origina de natureza hereditária ou ambiental. Assim como qualquer tipo de doença, quando rastreada com antecedência, eleva a chance de cura, e com o CCR segue o mesmo protocolo, a sua prevenção diminui a sua incidência e mortalidade. Rodrigues Gama, Gama Habr e Pagin afirmam que, conhecendo os fatores de risco é que se pode criar critérios de rastreamento, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de tumores, assim como obter diagnósticos precoce de neoplasias já existentes. Pondera ainda que o risco para CCR pode ser considerado moderado, alto ou muito alto.

O grupo populacional com moderado risco corresponde às pessoas de ambos os sexos, acima de 50 anos de idade, que é a faixa etária em que o CCR é mais frequente. Nesse grupo, o risco de desenvolver ao longo da vida alguma neoplasia colorretal é de 4 a 6% entre homens e mulheres. No grupo com alto risco estão incluídas as pessoas com algum familiar de primeiro grau que teve uma neoplasia colorretal antes dos 45 ano, ou mais de um familiar de primeiro grau com esse tipo de neoplasia em qualquer idade, ou ainda aqueles com familiar de primeiro grau com adenoma maior que 1 cm. Também estão nesse grupo pessoas que tiverem um adenoma maior que 1 cm, múltiplos adenomas maiores que 1 cm ou câncer colorretal. Entram também aqueles que têm doença inflamatória crônica, com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn de longa duração. O risco desse grupo deve desenvolver uma neoplasia colorretal ao longo da vida varia de 20 a 30%. O grupo com alto risco compreende as pessoas que pertencem a famílias com história de câncer com características autossômicas dominantes ou com tipos de transmissão hereditária. ([6], p. 187).

Os Rodrigues Gama, Gama Habr e Pagin relatam que os grupos de risco para o CCR é um dos fatores principais para o rastreamento precoce dos tumores ou para não desenvoltura dos mesmos, mas, além dos fatores de risco, existe um fator que também é muito importante para a prevenção. Os hábitos cotidianos estão diretamente ligados ao risco de desenvolver câncer. Segundo os autores, alguns alimentos como fibras, frutas, vegetais, cálcio, vitamina D, folato, alguns antioxidantes e minerais, em um alto consumo, apresentam um caráter protetor para as neoplasias colorretais.

Capítulo 3

Preliminares para Modelagem

Derivadas parciais e equações parciais são pontos cruciais para as aplicações na área de Física, Engenharia, Ciências Biológicas etc, todas essas áreas que almejam trazer para vida real o sentido matemático. Quando se modela um problema da vida real, tem-se a abertura de relacionar teoria e prática, pois a modelagem matemática se origina da necessidade que temos de compreender o fenômenos que nos inquietam, buscando soluções aproximadas do problema.

Entende-se que equações contendo derivadas são definidas como equações diferenciais, por exemplo, para compreender e analisar problemas que envolvem a propagação de ondas sonoras, faz-se necessário saber parte do conteúdo de equações diferenciais, pois, para compreendermos como essas ondas estão se comportando, precisamos levar em consideração várias variáveis, a vista disto, as equações diferenciais nos possibilitam desenvolver uma simplificação do problema, ou seja, através do modelo matemático encontraremos uma solução para o problema em situações adversas; em linguagem matemática, as equações são as relações com o modelo e as derivadas são a taxas de variações. Com base no que fora dito, dá-se prelúdio ao modelo matemático que, nesta pesquisa, estudará o comportamento das células tumorais, utilizando conceitos de derivadas parciais e equações parciais. Para melhor compreensão do desenvolvimento desta investigação, conceituaremos e mostraremos exemplos do que venham ser uma derivada parcial e uma equação parcial.

3.1 Definição de Limite e de Derivadas Parciais

O limite de uma função é fundamental para determinarmos uma reta tangente a uma curva em um dado ponto ou a velocidade de um objeto em um determinado instante; por exemplo, quando calculamos um limite específico de uma função de n variáveis, podemos encontrar o que chamamos de derivada parcial ao variar apenas uma das variáveis. Isto acontece porque calcular tal limite de uma função quando x tende a um determinado ponto a é o mesmo que calcular a derivação da função quando x for igual a a.

No que se refere a limite de uma função com uma variável, seja $f : I \to \mathbb{R}$ uma função definida em um intervalo aberto I que contém, possivelmente, o ponto $x = a$. Dizemos que o limite de $f(x)$, conforme x se aproxima de a é o número L, em que denotamos

$$\lim_{x \to a} f(x) = L$$

se, para cada número $\varepsilon > 0$ existe um número correspondente $\delta > 0$, tal que, para todos os valores de x com $0 < |x - a| < \delta$ tem-se $|f(x) - L| < \varepsilon$.

Aprofundar-se neste conteúdo fugirá do intuito inicial da pesquisa. Deixamos aqui algumas bibliografias caso o leitor tenha maiores interesses nesta teoria, [8] e [9].

No contexto de limite de função com duas variáveis, seja f definida em torno do ponto (x_0, y_0), exceto talvez no próprio (x_0, y_0). Então, o limite de $f(x, y)$ quando (x, y) tende a (x_0, y_0) é L, e escrevemos

$$\lim_{(x,y) \to (x_0,y_0)} f(x, y) = L$$

se, para todo $\varepsilon > 0$, por menor que seja, existir um $\delta > 0$, tal que, se

$$0 < \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2} < \varepsilon \text{ então } |f(x, y) - L| < \delta.$$

Entendendo melhor o conceito de limite de funções de várias variáveis, podemos introduzir o conceito de derivadas parciais.

Derivada parcial é a derivação de uma função de n variáveis, com , em que tratamos $n \leq 2$ essa função como função de uma dimensão, fixando as demais variáveis e derivando em relação a uma variável e assim sucessivamente.

No caso de uma função de duas variáveis, x e y, a derivada parcial de f em relação a x, é determinada por:

$$D_1 f(x, y) = \lim_{h \to 0} \frac{(x + h, y) - f(x, y)}{h},$$

quando o limite existe.

Em que D_1 representa a variação da função em relação a variável x, que também pode ser escrita na forma $\frac{\partial f}{\partial x}$.

O limite $\lim_{h \to 0} \frac{f(x + h, y) - f(x, y)}{h}$ representa o limite da função f quando delta x tende a zero, em que fixamos a variável y e derivamos em relação a variável x. Perceba que ao fixarmos a variável x, tivemos uma acréscimo a ela do tamanho de delta x e dividimos toda a função por delta x, ou seja, isto significa a variação da função dividido pela variação da variável x. Isto é a derivada parcial de x no ponto (x, y).

Analogamente, a derivada parcial de f em relação a y, é representada pela fórmula:

$$D_2 f(x,y) = \lim_{h \to 0} \frac{f(x, y+h) - f(x,y)}{h},$$

quando o limite existe.

Em que D_2 é a variação da função em relação a variável y, que também pode ser escrita na forma $\dfrac{\partial f}{\partial y}$. O limite $D_2 f(x,y) = \lim\limits_{h \to 0} \dfrac{f(x, y+h) - f(x,y)}{h}$ representa a derivada da $f(x,y)$ em que fixamos a variável x e derivamos em relação à variável y.

O processo de encontrar uma derivada parcial é chamado de derivação parcial. Vejamos agora um exemplo onde encontraremos uma derivada parcial de uma função de duas variáveis.

Exemplo 3.1. *Utilizando dos conceitos de derivadas parciais, encontraremos $D_1 f(x,y)$ e $D_1 f(3,-2)$, onde $f(x,y) = 3x^2 - 2xy + y^2$.*

Solução:

$$D_1 f(x,y) = \lim_{h \to 0} \frac{f(x+h, y) - f(x,y)}{h}$$

$$= \lim_{h \to 0} \frac{3(x+h)^2 - 2(x+h)y + y^2 - 3x^2 - 2xy + y^2}{h}$$

$$= \lim_{h \to 0} \frac{3x^2 + 6xh + 3(h)^2 - 2xy - 2y(h) + y^2 - 3x^2 + 2xy - y^2}{h}$$

$$= \lim_{h \to 0} \frac{6x(h) + 3(h)^2 - 2y(h)}{h}$$

$$= \lim_{h \to 0} 6x + 3h - 2y$$

$$= 6x - 2y.$$

Para solucionar a $f(x,y) = 3x^2 - 2xy + y^2$, aplica-se a fórmula (D_1) das definições de limites e derivadas, em que a derivada parcial de f está sendo encontrada, isto é, fixamos y e derivamos em função de x. Perceba que feito isto, encontramos uma equação que depende dos valores de duas variáveis x e y. Analogamente, ao aplicar a fórmula (D_2) da definição de limites e derivadas, encontramos uma função que dependerá do valor de duas variáveis, em que fixamos x e derivamos em relação de y.

Para encontrar derivada parcial, com respeito x, onde foram indicados os pontos específicos da função, aplica-se a mesma ideia anterior. Vejamos!

Encontraremos o valor de $D_1 f(3,-2)$, onde $f(x,y) = 3x^2 - 2xy + y^2$. Temos que

$$D_1f(3,-2) = \lim_{h\to 0} \frac{f(3+h,y)-f(3,-2)}{h}$$

$$= \lim_{h\to 0} \frac{3(3+h)^2 - 2(3+h)(-2) + (-2)^2 - (27+14+4)}{h}$$

$$= \lim_{h\to 0} \frac{27 + 18(h) + 3(h)^2 + 12 + 4(h) + 4 - 43}{h}$$

$$= \lim_{h\to 0} 18 + 3h + 4 = 22.$$

3.2 Definição de Equações Diferenciais

Equação diferencial (ED) é qualquer equação que envolva pelo menos uma derivada, em que a solução dessas equações tem significado de encontrar o valor da variáveis dependentes nas condições das variável independente.

Uma equação diferencial é classificada em duas categorias: equação diferencial ordinária (EDO), em que tem apenas derivadas de funções de uma variável, ou seja, não possuiu nenhuma derivada parcial; e equação diferencial parcial (EDP), em que temos mais de uma derivada, isto é, essa equação é composta por derivadas parciais.

As equações diferenciais nos possibilitam modelar e encontrar soluções para fenômenos naturais, tais características potencializam a importância do verdadeiro espírito da matemática.

Assim como as equações envolvendo polinômios são classificadas com o grau de seu polinômio, as equações diferenciais também são classificadas de acordo com sua ordem, na qual a ordem das EDs é a ordem da derivada mais alta que apresenta-se na equação.

Alguns exemplos de EDOs de segunda, terceira e quarta ordens:

EDO de segunda ordem: $\frac{d^2y}{dx^2} + 4\frac{dy}{dx} - 10y = e^x$;

EDO de terceira ordem: $\frac{d^3y}{dx^3} + \frac{d^2y}{dx^3} + 6y = 0$;

EDO de quarta ordem: $x^2\frac{d^4y}{dx^4} + seny = 2x$;

Alguns exemplos de EDPs de primeira, segunda e terceira ordens:

EDP de primeira ordem: $u_t + uu_x = 0$;

EDP de segunda ordem: $u_t = \beta^2 u_{xx}$;

EDP de terceira ordem: $u_t = u_{xxx} + cosu$;

De uma maneira mais formal, podemos explicitar uma equação diferencial ordinária de ordem n que envolve uma função desconhecida f do seguinte modo:

$$\frac{df}{dx}, \frac{d^2f}{dx^2}, \dots, \frac{d^nf}{dx^n}$$

ou

$$F\left(x, f, \frac{df}{dx}, \frac{d^2 f}{dx^2}, ..., \frac{d^n f}{dx^n}\right) = 0.$$

Do mesmo modo, de maneira formal podemos expressar uma equação de derivadas parciais em que f é uma função qualquer, do seguinte modo:

$$F\left(x_1, x_2, \cdots, x_n, u, \frac{\partial u}{\partial x_1}, \frac{\partial u}{\partial x_2}, \cdots, \frac{\partial u}{\partial^2 x_1^2}, \frac{\partial^2 u}{\partial x_1 \partial x_2}, \cdots, \frac{\partial^m u}{\partial x_n^m}\right) = 0.$$

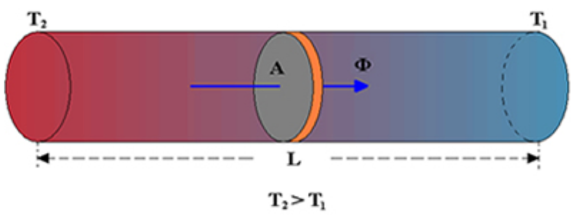
Para a solução de EDOs e EDPs, primeiramente temos que verificar qual o grau da equação, se é uma equação implícita ou explicita, separável,homogênea, linear, dentre outras naturezas de identificação de uma equação diferencial. Para melhor compreensão dessas características de identificação sugiro [1].

3.3 Motivação: Equação do Calor

Nesta seção, desenvolveremos a equação do calor para termos uma melhor compreensão de possíveis aplicações de equações diferenciais. Nosso intuito é desenvolver a equação do calor unidimensional (em uma barra) é resolvê-la, explicitando a função temperatura e compreendendo-a melhor, por conseguinte. Para maiores detalhes sobre este assunto, veja [7].

Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768 – 1830) considerou uma barra isolada, uniforme, de um certo comprimento L, com uma temperatura inicial em cada ponto x, com $x \in [0, L]$, supôs que as temperaturas das extremidades da barra fossem 0 e que a temperatura de cada seção transversal da barra fosse constante. Com isso, Fourier representou a temperatura pela função $u(x,t)$ de cada ponto x da barra em um determinado instante t.

Figura 3.1: Barra horizontal



Fonte: [5]

Considerando 3 princípios físicos é que chegaremos à equação do calor nessa situação. O primeiro é que a densidade de energia de calor (quantidade de energia de calor dividida pelo comprimento) é proporcional à temperatura u, isto é, qualquer que seja o intervalo $[a, b]$ da

[1]C.F.Simmons e Krantz, 2008

barra, a quantidade de energia de calor é proporcional a $\int_b^a u(x,t)dx$ (seção 6.3 de [7]). O segundo princípio surge da lei do resfriamento de Newton veja [7] , que diz que a diferença de temperatura é proporcional à taxa de calor que flui de um lugar quente para um lugar frio. Assim, a versão infinitesimal deste princípio é que taxa de fluxo de calor por um ponto x, da esquerda para direita, é alguma constante negativa vezes $u_x(x,t)$. Esta última derivada parcial significa a diferença de temperatura no instante x sobre o comprimento do intervalo considerado (isso no sentido infinitesimal). Fluxo, por sua vez, é o comprimento do intervalo multiplicado pela velocidade (aqui, taxa de calor).

O terceiro princípio é devido à conservação de energia (veja [7]), pois a barra não possui fontes de calor, isto é, a única maneira do calor entrar e sair da barra é pelas extremidades.

Em linguagem matemática, os três princípios dão forma à equação do calor, que é:

$$\frac{d}{dt}\int_a^b u(x,t)dx = \eta^2[u_x(b,t) - u_x(a,t)],$$

onde η^2 é uma constante positiva de proporcionalidade. Podemos, ainda, reescrever essa equação do seguinte modo, usando o Teorema Fundamental do Cálculo,

$$\int_a^b u_t(x,t)dx = \eta^2 \int_a^b u_{xx}(x,t)dx.$$

Como esta equação vale para todo valor de $b \in [0, L]$, derivamos em relação a b e encontramos

$$u_t(x,t) = \eta^2 u_{xx}(x,t).$$

Podemos ainda denotar tal equação da seguinte forma, que será a que trabalharemos posteriormente.

$$u_t = K u_{xx},$$

com $K > 0$.

Nesta equação, perceba que temos uma derivada em função de t e duas derivadas em função de x. Para solucionar o problema, precisamos colocar condições de acordo com o fenômeno estudado. Uma condição inicial para a derivada em função de t será fixar $t = 0$, isto é, saberemos em cada ponto x da barra qual é a temperatura no tempo 0, em que essa função irá variar de acordo com os valores de x, ou seja, colocaremos a seguinte hipótese: $u(x,0) = f(x)$, para alguma função f conhecida.

Como dito na introdução desta seção, a temperatura nos extremos da barra no tempo t qualquer sempre será zero. Vamos resolver, então, o seguinte problema.

$$\begin{cases} u_t = ku_{xx}; \text{equação do calor} \\ u(0,t) = u(L,t) = 0; \text{condições nas extremidades da barra} \\ u(x,0) = f(x), 0 \leq x \leq L; \text{temperatura inicial da barra.} \end{cases}$$

Vamos resolver este problema, isto é, encontrar uma função u (temperatura) que satisfaça as condições acima dadas.

Como nesta equação buscamos uma solução como função de duas variáveis, utilizando do método de separação de variáveis, vamos supor que podemos separar as variáveis da função $u(x,t)$ como um produto de duas funções que dependem de cada variável separadamente. Em símbolos,

$$u(x,t) = X(x)T(t).$$

Vamos encontrar as funções $u_{xx}(x,t)$ e $u_t(x,t)$. Como fazer isso? Perceba, na equação, que a ordem da derivada em função de x é 2, e a derivada em função de t é 1. Logo, temos que derivar as funções de acordo com sua ordem, em outras palavras, temos que derivar $u(x,t)$ duas vezes em relação a x e uma vez em relação a t. Este processo é feito da seguinte maneira: quando estivermos derivando em função de x, t é mantido como constante, e neste caso derivamos apenas o x; de maneira similar, quando estivermos derivando em relação a t, a variável x é mantida como constante. Vejamos:

$$u_x(x,t) = X'(x)T(t)$$

$$u_{xx}(x,t) = X''(x)T(t)$$

$$u_t(x,t) = X(x)T'(t)$$

Substituindo tais derivadas na equação do calor, obtemos

$$X(x)T'(t) = KX''(x)T(t)$$

$$\frac{X''(x)}{X(x)} = \frac{T'(t)}{KT(t)}.$$

Note que chegamos a uma expressão que nos diz que uma função que depende apenas de x é igual a uma função que depende apenas de t. Neste caso, temos que analisar quando que uma função é igual a outra; podemos dizer que a função que depende de x é igual a uma função que depende de t quando, por exemplo, $x = t$; mas já sabemos que x e t são diferentes. Para solucionar esse problema, a única condição que satisfaz a igualdade será quando $\dfrac{X''(x)}{X(x)} = -\lambda = \dfrac{T'(t)}{KT(t)}$, isto é, as funções serão iguais a uma constante fixa.

Igualando as equações a uma constante fixa, digamos $-\lambda$, perceba que obtemos dois novos problemas, a saber, duas novas equações diferenciais ordinárias. Vejamos!

$$\frac{X''(x)}{X(x)} = -\lambda = \frac{T'(t)}{KT(t)}$$

$$X''(x) + \lambda X(x) = 0$$

e

$$T'(t) + \lambda KT(t) = 0.$$

Repare que, no lugar de uma equação diferencial parcial, obtivemos duas equações diferenciais ordinárias, uma em função de x e outra em função de t. Poderíamos, a partir daqui, simplesmente resolver as equações ordinárias e analisar cada caso obtido de cada uma das equações, porém, temos que analisar as condições nas extremidades da barra, em que $u(0, t) = u(L, t) = 0$. Nós sabemos que $u(x, t) = X(x)T(t)$, com isto temos que $u(0, t) = X(0)T(t) = 0$. Para essa igualdade ser verdadeira, um dos fatores do produto tem que ser 0, mas note que, se $T(t)$ for 0, na equação $u(x, t) = X(x)T(t)$, teremos uma solução igual a 0, e isto não resolve o problema geral. Logo, $X(0) = 0$ e $T(t) \neq 0$. De maneira semelhante, vamos analisar a condição da barra na $u(L, t) = X(L)T(t) = 0$, como já vimos que $T(t) \neq 0$, isto implica que $X(L) = 0$.

Das duas equações ordinárias obtidas, vamos resolver a equação $X''(x) + \lambda X(x) = 0$. O motivo pelo qual escolhemos resolver esta equação se dá pelo fato dela ser entre as duas, uma equação em que obtivemos duas condições de contorno, o que a torna mais completa para resolução. Depois que analisarmos todos os casos de $X''(x) + \lambda X(x) = 0$, vamos analisar a equação $T'(t) + \lambda KT(t) = 0$

Para resolver a equação escolhida, vamos ter que analisar os casos em que λ é negativo, igual a 0 e positivo.

Para $\lambda = 0$, substituindo na equação, temos

$$X''(x) + 0X(x) = 0$$

$$\Rightarrow X''(x) = 0.$$

Aplicando integral em ambos os lados duas vezes, obtemos $X(x) = Cx + D$. Agora, vamos analisar o que obtemos quando aplicarmos as condições de contorno $X(0) = 0$ e $X(L) = 0$ dentro da solução e assim analisar se $\lambda = 0$ resolve o problema em questão.

Sendo

$$0 = X(0) = C0 + D = 0 \Rightarrow D = 0.$$

Sabendo que $D = 0$, na segunda condição de contorno $X(L) = 0$, temos que

$$0 = X(L) = CL + 0 = CL = 0.$$

Para $CL = 0$, ou $C = 0$ ou $L = 0$. Mas, como L é o comprimento da barra, então $L \neq 0$, logo

$$C = 0.$$

Encontramos que $C = 0$ e $D = 0$. Portanto, $X(x) = Cx + D = 0$, o que implica que a função $u(x,t) = X(x)T(t) = 0T(t) = 0$, pois ao substituirmos 0 no lugar de $X(x)$ obtemos um produto em que um dos fatores é 0, e isto resulta em uma solução igual 0. Assim, no caso de $\lambda = 0$, não conseguimos uma solução que seja válida para a nossa análise, pois, se $\lambda = 0$, então a função $u(x,t)$ se anula, e com isso não teremos o que analisar na nossa equação.

Para $\lambda < 0$, escrevemos $\lambda = -\alpha^2$ e vamos resolver a equação dada por

$$X''(x) - \alpha^2 X(x) = 0.$$

Esta é uma equação diferencial de segunda ordem com coeficientes constantes e homogênea. A teoria que resolve esse tipo de equação pode ser encontrada no capítulo 3 de [2]. A equação característica a ser considerada é

$$r^2 - \alpha^2 = 0$$

cujas soluções são $r = \pm\alpha$. Com isto, temos que as soluções gerais da equação diferencial considerada são dadas por

$$X(x) = d_1 e^{\alpha x} + d_2 e^{-\alpha x},$$

para algumas constantes d_1, d_1. Note que temos como base na solução a soma de duas exponenciais. Utilizando dos conceitos de cosseno hiperbólico e seno hiperbólico, em que

$$\cosh \alpha x = \frac{e^{\alpha x} + e^{-\alpha x}}{2}$$

e

$$\text{senh } \alpha x = \frac{e^{\alpha x} - e^{-\alpha x}}{2},$$

podemos reescrever a função $X(x) = d_1 e^{\alpha x} + d_2 e^{-\alpha x}$ da seguinte maneira

$$X(x) = C_1 \cosh \alpha x + C_2 \text{senh } \alpha x.$$

Com efeito, tem-se

$$C_1 \cosh \alpha x + C_2 \text{senh } \alpha x =$$
$$C_1 \left(\frac{e^{\alpha x} + e^{-\alpha x}}{2} \right) + C_2 \left(\frac{e^{\alpha x} - e^{-\alpha x}}{2} \right) =$$
$$\frac{C_1 e^{\alpha x} + C_1 e^{-\alpha x}}{2} + \frac{C_2 e^{\alpha x} - C_2 e^{-\alpha x}}{2} =$$
$$\frac{C_1 e^{\alpha x} + C_2 e^{\alpha x}}{2} + \frac{C_1 e^{-\alpha x} - C_2 e^{-\alpha x}}{2} =$$
$$\left(\frac{C_1 + C_2}{2} \right) e^{\alpha x} + \left(\frac{C_1 - C_2}{2} \right) e^{-\alpha x}.$$

Com isso, basta tomarmos $d_1 = \left(\frac{C_1 + C_2}{2} \right)$ e $d_2 = \left(\frac{C_1 - C_2}{2} \right)$, e isto nos prova que desenvolvendo a equação dentro dos conceitos de seno e cosseno hiperbólicos, não alteramos a solução.

Analisando e aplicando as condições de contorno para a função $X(x) = C_1 \cosh \alpha x + C_2 \text{senh } \alpha x$, temos

$$0 = X(0) C_1 cosh 0 + C_2 senh 0.$$

Como temos que

$$\cosh \alpha x = \frac{e^{\alpha x} + e^{-\alpha x}}{2} \Rightarrow$$
$$\cosh \alpha 0 = \frac{e^{\alpha 0} + e^{-\alpha o}}{2} = \frac{2}{2} = 1$$

e

$$\text{senh } \alpha x = \frac{e^{\alpha x} - e^{-\alpha x}}{2} \Rightarrow$$
$$\text{senh } \alpha 0 = \frac{e^{\alpha 0} - e^{-\alpha 0}}{2} = \frac{0}{2} = 0.$$

Portanto,

$$0 = X(0) = C_1 \cosh(\alpha 0) + C_2 \text{senh } (\alpha 0) \Rightarrow$$
$$0 = X(0) = C_1(1) + C_2(0) \Rightarrow$$
$$C_1 = 0.$$

Temos também

$$0 = X(L) = C_1 \cosh(\alpha L) + C_2 \text{senh } (\alpha L).$$

Como sabemos que $C_1 = 0$, então

$$0 = X(L) = C_2 \text{senh } (\alpha L).$$

Neste caso, $C_2 = 0$, pois, caso contrário, teríamos senh $(\alpha L) = 0$, porém, para isso, $\alpha = 0$ ou $L = 0$. Estamos analisando a equação no caso que $\lambda < 0$, logo $\alpha \neq 0$; sabemos também que $L \neq 0$, pois é o comprimento da barra. Portanto, só me resta $C_2 = 0$.

Como $C_1 = 0$ e $C_2 = 0$, novamente encontramos um caso em que zeramos a função $u(x,t)$, e já vimos que essa solução não nos interessa.

Vamos analisar, agora, o caso em que $\lambda > 0$.

Para λ positivo, isto é, $\lambda > 0$, chamaremos $\lambda = \alpha^2$, e com isto substituindo na equação $X''(x) + \lambda X(x) = 0$, encontramos

$$X''(x) + \alpha^2 X(x) = 0,$$

cuja equação característica é dada por

$$r^2 + \alpha^2 = 0$$

e as soluções são $r = \pm\alpha i$. Aplicando o princípio da superposição (veja [2]), temos que a solução geral é dada por

$$X(x) = C_1 \cos(\alpha x) + C_2 sen(\alpha x).$$

Substituindo as condições de contorno, vejamos

$$0 = X(0) = C_1 \cos(\alpha 0) + C_2 sen(\alpha 0) \Rightarrow$$

$$0 = X(0) = C_1 \cos(0) + C_2 sen(0) \Rightarrow$$

$$0 = X(0) = C_1(1) + C_2(0) \Rightarrow$$

$$C_1 = 0.$$

Para $0 = X(L)$, temos

$$0 = X(L) = C_1 \cos(\alpha L) + C_2 sen(\alpha L).$$

Já encontramos que $C_1 = 0$, logo

$$0 = X(L) = (0) \cos(\alpha L) + C_2 sen(\alpha L) \Rightarrow$$

$$0 = X(L) = 0 + C_2 sen(\alpha L).$$

Neste caso, para $sen(\alpha L) = 0$, isso implica que $\alpha L = n\pi \Rightarrow \alpha = \dfrac{\pi n}{L}$ com $n \in \mathbb{N}$.

Escrevendo matematicamente, podemos dizer que

$$X''(x) + \lambda X(x) = 0$$

quando λ for igual a α^2, ou seja, estritamente positivo, chegamos à seguinte solução:

$$X_n(x) = c_n sen\left(\frac{n^2\pi^2}{L^2}x\right).$$

Resolvida nossa primeira equação, agora, vamos analisar a seguinte equação:

$$T'(t) + \lambda K T(t) = 0.$$

Como já vimos na primeira equação que para $\lambda = 0$ e $\lambda < 0$, não obtemos condições que nos interessam, ou seja, a função $u(x,t)$ se anula, vamos partir para a resolução da segunda equação no caso em que $\lambda > 0$. Vejamos!

$$T_n'(t) + \frac{n^2\pi^2}{L^2}KT_n(t) = 0 \Rightarrow$$
$$T_n'(t) = -\frac{n^2\pi^2}{L^2}KT_n(t).$$

Pela propriedade da derivada de exponencial, pode ser provado que

$$T_n(t) = A_n e^{-\frac{n^2\pi^2}{L^2}Kt}$$

Encontramos um grupo infinito de soluções para a função X em função de x e encontramos um grupo infinito para a função T em função de t, logo podemos reescrever a função $u(x,t) = X(x)T(t)$ da seguinte maneira

$$u_n(x,t) = X_n(x)T_n(t).$$

Fazendo o somatório das soluções obtidas para cada $n \in \mathbb{N}$ e vendo que a equação estudada é uma equação diferencial ordinária linear, obtemos que as somas também são soluções. Portanto,

$$u(x,t) = \sum_{n=1}^{+\infty} c_n sen\left(\frac{n^2\pi^2}{L^2}x\right) A_n e^{\frac{-n^2\pi^2}{L^2}Kt}.$$

Definindo $c_nA_n = D_n$, ficamos com

$$u(x,t) = \sum_{n=1}^{+\infty} D_n sen\left(\frac{n^2\pi^2}{L^2}x\right) e^{\frac{-n^2\pi^2}{L^2}Kt}.$$

Finalmente, considerando nossa condição inicial $u(x,0) = f(x)$, vamos finalizar a resolução do problema, fazendo $t = 0$ e obtendo

$$f(x) = u(x,0) = \sum_{n=1}^{+\infty} D_n sen\left(\frac{n^2\pi^2}{L^2}x\right). \tag{3.1}$$

Diante de algumas hipóteses sobre a função f, é possível determinar os coeficientes D_n de tal maneira que a igualdade (3.1) seja verificada. Para provar esse fato, precisamos compreender conceitos sobre séries de Fourier, os quais, para que não fujamos do objetivo central desta pesquisa, apenas referenciaremos em [7].

Feitas essas considerações, vemos que encontrar soluções para uma equação diferencial nem sempre é um processo simples. Assim como a equação do calor modela o fenômeno introduzido nesta seção, neste trabalho, apresentaremos alguns sistemas de equações diferenciais parciais que modelam o comportamento de células neoplásicas. Nosso intuito, devido ao grau de dificuldade de resolubilidade de equações diferenciais, é apenas trazer à tona a matemática por trás da compreensão do fenômeno câncer.

Existem outras equações diferenciais que modelam vários outros fenômenos naturais. Abaixo, trazemos alguns exemplos.

$u_t = \alpha^2(u_x x + u_y y)$, Equação do Calor Bidimensional

$u_t t = C^2 u_x x$, Equação da Onda Unidimensional

$u_t t = \alpha^2 u_x x + \beta^2 u_t + \gamma^2 u$, Equação do telégrafo

$u_t t = K^2 u_x xx$, Equação da viga engastada

$u_t t + uu_x + u_x xx = 0$, Equação de Korteweg-de Vris para as ondas de água-rasa

$-\sum_{i=1}^{n} u_{x_i x_i}(x) + V(x)u = f(x,u)$ Equação de Schrödinger que pode modelar fenômenos quânticos

Nas próximas seções, apresentaremos alguns conceitos utilizados nas principais equações diferenciais apresentadas neste trabalho.

3.4 Laplaciano de uma Função

O Laplaciano de uma função f é a soma de todas as derivadas parciais de segunda ordem da função f. Este operador é encontrado com frequência em modelos da Física. Se estamos trabalhando com aplicações que abordam derivadas parciais em uma função de três variáveis, por exemplo, $w = f(x,y,z)$, para encontrarmos o laplaciano de f no ponto genérico (x,y,z) do domínio de f, denotado aqui como $\nabla^2 f(x,y,z)$, fazemos

$$\nabla^2 f(x,y,z) = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2}.$$

Essa ideia se expande em casos de funções com n variáveis. Em geral, o laplaciano de uma função diferenciável f de n variáveis no ponto $(x_1, x_2, \cdots, x_n)$ é dado por

$$\nabla^2 f(x_1, x_2, \cdots, x_n) = \sum_{i=1}^{n} f_{x_i x_i}(x_1, x_2, \cdots, x_n).$$

Para entendermos um pouco mais sobre o laplaciano de uma função, considere a equação da difusão do calor dada por:

$$\frac{1}{\alpha}\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{q}{k} + \nabla^2 T,$$

onde $\frac{1}{\alpha}$ é a difusidade térmica, $\frac{q}{k}$ é a geração de energia interna e $\nabla^2 T$ é o laplaciano da função temperatura T. Analisando um caso particular da equação dada, quando não há geração de energia interna, ou seja, quando $\frac{q}{k} = 0$, vamos obter conclusões sobre o fenômeno analisando o laplaciano da função T. Com a geração de energia sendo nula, a equação com a qual vamos trabalhar é a seguinte:

$$\frac{1}{\alpha}\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla^2 T.$$

Perceba que estamos desenvolvendo uma equação unidimensional, em que vamos derivar em função de t. Nos conceitos do Cálculo Diferencial, podemos através do sinal da derivada segunda de T, T'', (ou seja, $\nabla^2 T$ para o caso de apenas uma variável) estudar o comportamento do fenômeno em questão. Por exemplo, se $\frac{d^2T}{dt^2} > 0$, a concavidade do gráfico de T está voltada para cima; se, porém, $\frac{d^2T}{dt^2} < 0$, a concavidade do gráfico de T está para baixo. Isso significa que, se o laplaciano de T for maior que zero, isto é, $\frac{d^2T}{dt^2} > 0$, o valor da temperatura neste ponto é menor que o valor médio da temperatura ao seu redor. Fisicamente falando, isto significa que haverá uma transferência de calor ao redor do ponto para o ponto e, portanto, a temperatura do ponto tende a aumentar. No caso em que o laplaciano é menor que zero, isto é, $\frac{\partial^2 T}{\partial t^2} < 0$, o valor da temperatura neste ponto é maior que o valor médio da temperatura ao seu redor e, fisicamente falando, isto significa que haverá transferência de calor do ponto em questão para os arredores, ou seja, o ponto encontrado perderá calor.

Existem outras inúmeras aplicações do laplaciano na Física como no Teorema da Divergência, Potencial Newtoniano e na Teoria de Malhas.

3.5 Gradiente de uma Função

Outro conceito do Cálculo Diferencial que possui aplicações na Física e que lidaremos aqui é o de gradiente de uma função. O gradiente de uma função escalar f é um vetor que aponta na direção de maior inclinação do gráfico da função f. Para calcular o vetor gradiente, calculamos as derivadas parciais de primeira ordem da função no ponto dado. A notação matemática mais usual de gradiente é dada do seguinte modo:

$$\nabla f(x_1, x_2, \cdots, x_n) = \left(\frac{\partial f}{\partial x_1}, \frac{\partial f}{\partial x_2}, \cdots, \frac{\partial f}{\partial x_n} \right).$$

Por exemplo, dada uma função $z = f(x, y)$, o vetor gradiente no ponto (a, b) é dado da seguinte maneira:

$$\nabla f(a, b) = \left(\frac{\partial f}{\partial x}(a, b), \frac{\partial f}{\partial y}(a, b) \right).$$

Uma aplicação matemática que aborda a importância do conceito de gradiente é bem representada na resolução de problemas em que visamos calcular a taxa de variação de uma função em uma determinada direção em um ponto dado, isto é, a derivada direcional de uma função em um ponto (para maiores detalhes, veja [8]). Por exemplo, seja $f(x, y) = 9 - x^2 - y^2$, em que queremos calcular a derivada direcional no ponto $(a, b) = (4, 4)$ e na direção do vetor unitário $v = \left(\frac{1}{\sqrt{2}}, \frac{1}{\sqrt{2}} \right)$. Primeiramente, como a derivada direcional é dada por

$$\frac{\partial f}{\partial v}(a, b) = \langle v, \nabla f(a, b) \rangle,$$

vamos calcular o gradiente da função f no ponto $(4, 4)$. Temos

$$\frac{\partial f}{\partial x}(x, y) = -2x \Rightarrow \frac{\partial f}{\partial x}(4, 4) = -8$$

$$\frac{\partial f}{\partial x}(x, y) = -2y \Rightarrow \frac{\partial f}{\partial x}(4, 4) = -8$$

$$\Rightarrow \nabla f(4, 4) = (-8, -8).$$

Aplicando o resultando obtido na derivada direcional, tem-se

$$\frac{\partial f}{\partial v}(4, 4) = \Big\langle \left(\frac{1}{\sqrt{2}}, \frac{1}{\sqrt{2}} \right), \nabla f(4, 4) \Big\rangle = \Big\langle \left(\frac{1}{\sqrt{2}}, \frac{1}{\sqrt{2}} \right), (-8, -8) \Big\rangle = \frac{-16}{\sqrt{2}}.$$

Exemplo 3.2. *Ache o gradiente das seguintes funções:*

$$f(x, y) = 4x^2 - 3xy + y^2 \quad \textit{e} \quad g(x, y) = \ln \sqrt{x^2 + y^2}.$$

Solução:

Seja a função dada por $f(x, y) = 4x^2 - 3xy + y^2$. Para calcular seu gradiente, primeiramente, vamos calcular a derivada parcial em relação a x e a y. Feito isto, o gradiente é o vetor cujas componentes são elas. Vejamos!

$$\nabla f(x, y) = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right) = (8x - 3y, 2y - 3x).$$

De modo semelhante, vamos determinar o vetor gradiente da função $g(x, y) = \ln \sqrt{x^2 + y^2}$. Temos que

$$\ln \sqrt{x^2 + y^2} = \ln(x^2 + y^2)^{\frac{1}{2}} = \frac{1}{2} \ln(x^2 + y^2).$$

Sendo assim,

$$\nabla f(x, y) = \left(\frac{1}{2} \frac{1}{x^2 + y^2} 2x, \frac{1}{2} \frac{1}{x^2 + y^2} 2y \right)$$

$$\nabla f(x, y) = \left(\frac{x}{x^2 + y^2}, \frac{y}{x^2 + y^2} \right).$$

Exemplo 3.3. *Determine uma função $z = f(x, y)$ tal que $\nabla f(2, 1) = (4, 5)$.*

Solução:

Por definição, temos que $\nabla f(x, y) = \left(\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y} \right)$. Queremos, então, encontrar $f_x(2, 1) = 4$ e $f_y(2, 1) = 5$. Existem inúmeras funções que satisfazem isso. Por exemplo, $f(x, y) = x^2 + 5y + 30$ é uma dessas funções, uma vez que $f_x(x, y) = 2x$ e $f_y(x, y) = 5$, e isso implica que $f_x(2, 1) = 4$ e $f_y(2, 1) = 5$, o que mostra que tal função é uma das funções procuradas. Outra função que poderíamos ter tomado é $f(x, y) = 4xy - y^3$. Deixaremos ao leitor a tarefa de mostrar esse fato.

Existem muitas outras aplicações deste conceito. Aqui, referenciamos [8].

Capítulo 4

Modelo Matemático para o Câncer

Este capítulo será destinado à apresentação de um modelo matemático para o estudo do câncer. Nosso intuito, como proposta principal deste trabalho, é apenas mostrar a força da matemática por trás de uma melhor compreensão em relação a uma das doenças mais temíveis do século. Não faremos aqui um estudo aprofundado sobre o assunto, mas tentaremos ao máximo explicitar as conclusões que a matemática nos permite ter ao estudarmos o câncer sob sua ajuda.

Primeiramente, vamos analisar um sistema de equações diferenciais que dão origem a um modelo matemático de tratamento de câncer via quimioterapia em ciclos. Este modelo matemático foi retirado do trabalho de mestrado de Rafael Trvisanuto Guiraldello, que pode ser encontrado em [3]. Tendo como referência esta obra, vamos analisar como as células neoplásicas se comportam. Parafraseando este trabalho, vamos explicar o que cada termo das seguintes equações representam, e, devido ao grau de complexidade, não nos preocuparemos com a parte aplicada, por exemplo, não traremos a maneira com a qual tais equações são obtidas.

A primeira equação do sistema de equações diferenciais, que estuda o comportamento das células neoplásicas, é dada por:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = D_1 \nabla^2 N_1 + r_1 N_1 (1 - \frac{N_1}{K_1 + L_1}) - \alpha_{12} \frac{r_1}{K_1 + L_1} N_1 N_2 - N_1 \mu \frac{Q}{a + Q}. \tag{4.1}$$

Abaixo, o significado de alguns termos.

• $D_1 \nabla^2 N_1$ tem como representatividade o produto da constante aleatória D_1 pelo laplaciano ∇^2, e N_1 representa a densidade das células neoplásicas. Esta parte da equação é assumida como uma amostra de células que se movimentam aleatoriamente. Sabemos que o laplaciano é a soma de todas as derivadas parciais de segunda ordem da função. Quando o laplaciano de uma determinada função é maior que zero, significa graficamente que temos a concavidade para cima; já quando é menor que zero, a concavidade é para baixo. No caso das células neoplásicas, nesta expressão, o termo laplaciano está calculando, de certa forma, a variação da densidade das células neoplásicas em um determinado tempo t.

• $r_1N_1\left(1-\dfrac{N_1}{K_1+L_1}\right)$: r_1 é uma taxa de crescimento, K_1+L_1 (L_1 células endoteliais) sendo a capacidade de suporte, e K_1 é uma densidade constante. Esta expressão nos diz o quanto as células neoplásicas estão crescendo. Para tal estudo, N_1 depende de L_1, pois se as células endoteliais estão atingindo um diâmetro fora do que se julga normal, essas células podem estar sendo estimuladas pelo processo chamado angiogênese tumoral (veja capítulo 2 desta pesquisa), em que essas células começam a formar brotos contínuos em determinados tecidos do corpo. A capacidade de suporte das células neoplásicas depende e varia de acordo com a densidade das células endoteliais.

• $-\alpha_{12}\dfrac{r_1}{K_1+L_1}N_1N_2$: aqui, descrevemos o termo de competição dessas células, em que α_{12} é o termo de competição que acontece entre as células normais e as células neoplásicas. Perceba que, nesta expressão, temos o termo que descreve a taxa de crescimento das células endoteliais e a capacidade de suporte das mesmas. A análise que tiramos daqui é como as células tumorais estão competindo com as normais.

• $-N_1\mu\dfrac{Q}{a+Q}$: temos os elementos N_1 que representa as células neoplásicas, μ que é a densidade do componente quimioterápico, Q o agente quimioterápico e D_1 a constante aleatória. Aqui, analisamos em especial, como as células estão agindo com a reação química. A análise é feita determinando a taxa de crescimento dessas células com relação ao agente quimioterápico, ou seja, estuda-se se essa taxa é crescente ou decrescente.

De modo geral, essa primeira parte do sistema de equação analisa a densidade das células neoplásicas em um determinado tempo, por exemplo, ao recolher uma amostra do paciente com objetivo de verificar as células, é feita uma análise para um tempo igual a zero, depois faz-se para um tempo igual a x, para um tempo igual a y, e assim sucessivamente, ou seja, no tempo igual a zero, x e y, dependendo de todas essas variáveis que compõem a equação, estuda-se a densidade das células.

A segunda equação do sistema de equações é dada por:

$$\frac{\partial N_2}{\partial t}=D_2\nabla^2N_2+r_2N_2\left(1-\frac{N_2}{K_2}\right)-\alpha_{21}\frac{r_2}{K_2}N_1N_2-N_2\nu\frac{Q}{b+Q}. \tag{4.2}$$

Nesta equação, estuda-se o crescimento das células normais.

• $D_2\nabla^2N_2$: de modo similar à primeira equação, esta parte estuda a densidade das células normais (N_2) em um determinado ponto do fenômeno.

• $r_2N_2(1-\dfrac{N_2}{K_2})$: caracteriza o crescimento das células normais, em que r_2 descreve a taxa constante das células normais, N_2 representa as células normais e K_2 a capacidade de suporte dessas células, ou seja, analisa-se o crescimento das células normais em relação a capacidade de suporte.

• $-\alpha_{21}\dfrac{r_2}{K_2}N_1N_2$: representa a competição das células normais e neoplásicas, no qual α_{21} indica o movimento de competição entre as neoplásicas em relação a capacidade de suporte das células normais.

• $-N_2\nu\dfrac{Q}{b+Q}$: descreve a ação do agente quimioterápico nas células normais, N_2 são as células normais, ν a taxa de decaimento do agente quimioterápico, Q o agente quimioterápico e b a concentração do agente quimioterápico.

Nessa parte da equação, analisa-se a densidade das células normais em um determinado tempo, e deste modo compreende-se qual está sendo a evolução das células normais em relação a neoplásicas em cada tempo determinado.

A terceira parte do sistema de equações é dada por:

$$\frac{\partial L_1}{\partial t} = D_L\nabla^2 L_1 + \xi L_1\left(1+\frac{L_1}{K_L}\right) - \frac{\sigma}{k_2}(L_1)^2 - \eta\frac{L_1 Q}{c+Q} - \nabla(x(N_1,L_1))\nabla N_1. \qquad (4.3)$$

Através dessa terceira equação, vamos compreender a importância das células endoteliais no fenômeno câncer.

• $D_L\nabla^2 L_1$: examina a densidade das células endoteliais em um determinado tempo; essa análise é feita em tempos diferentes.

• $\xi L_1\left(1+\dfrac{L_1}{K_L}\right)$: ξ é a taxa específica que analisa a progressão das células endoteliais que dependem das células neoplásicas, com o intuito de modelar a liberação de TAFs ao redor do tecido celular, tendo como limitante a capacidade de suporte K_L.

• $\dfrac{\sigma}{k_2}(L_1)^2$: σ é o termo que verifica a competição das células endoteliais por nutrientes.

• $\eta\dfrac{L_1Q}{c+Q}$: η e a taxa de decrescimento que o agente quimioterápico exerce nas células endoteliais, dependendo da densidade de drogas que estão concentradas em c.

• $\nabla(x(N_1,L_1))\nabla N_1$: ∇ é o gradiente químico que descreve o declínio dos agentes quimiotáticos. Sendo ele negativo, significa que as células estão se propagando em direção contrária às substâncias da droga; se positivo, quer dizer que as células estão se propagando em direção às substâncias da droga.

A análise desta equação nos diz como está se comportando a taxa de variação das células endoteliais, analisando também em que direção estas células estão se propagando em relação à substância utilizada para o combate das células neoplásicas.

4.1 Comportamento das Células Neoplásicas sem o Agente Quimioterápico

O que acontece com as células do câncer quando não há o agente quimioterápico? E como isso acontece?

Traremos, nesta seção, o rigor matemático que pode responder essas questões de maneira precisa. O que faremos aqui é manter a proposta inicial do trabalho que é trazer à discussão as ferramentas matemáticas para compreender melhor este fenômeno. Apresentaremos, então, o sistema de equações diferenciais ordinárias, agora, sem os termos que dependem do agente quimioterápico que aparecem nas equações (4.1), (4.2) e (4.3); rescrevendo-o, vamos analisar o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{dN_1}{dt} = N_1\left(1 - \dfrac{N_1}{K_1 + L_1}\right) - \alpha_{12}\dfrac{N_1 N_2}{K_1 + L_1} \\ \\ \dfrac{dN_2}{dt} = r_2 N_2(1 - N_2) - \alpha_{21} r_2 N_2 N_1 \\ \\ \dfrac{dL_1}{dt} = \xi N_1\left(1 - \dfrac{L_1}{K_L}\right) - \sigma(L_1)^2. \end{cases} \tag{4.4}$$

Para desenvolver esse sistema de equações, primeiramente teríamos que definir alguns conceitos que são necessários para a análise deste fenômeno. Nesta parte do trabalho, nos deparamos com uma teoria ampla e densa na análise de sistemas dinâmicos, a saber, o estudo de estabilidade e instabilidade de pontos específicos do sistema considerado. Apresentar toda essa teoria de forma que compreendêssemos a relação deste estudo com o câncer fugiria do objetivo central proposto nesta pesquisa. Então, referenciamos as literaturas [7], página 455, [3], página 26 , e [4], capítulo 1, para que o leitor possa, caso necessário, se aprofundar e conhecer melhor os conceitos aqui envolvidos. Por essa causa, falaremos naturalmente de alguns conceitos sem a preocupação do aprofundamento necessário para sua compreensão, acreditando que o leitor interessado o fará baseado nas referências supracitadas.

Ora, quando estudamos sistemas dinâmicos (sistemas que mudam com o tempo), analisamos se um dado ponto é *instável* ou *estável*, ou seja, as interações que são feitas nas funções de um sistema dinâmico, elas podem convergir ou divergir a um determinado ponto, e isto define a estabilidade ou não-estabilidade de um determinado ponto. Essas definições são cruciais para o entendimento do sistema (4.4).

Perceba que, para estudarmos o sistema de equações sem o agente quimioterápico, as equações foram reduzidas de derivadas parciais para derivadas ordinárias. Então, calculando as derivadas dos sistemas e aplicando os pontos de equilíbrio, obtemos:

Derivando em relação às variáveis N_1, N_2 e L_1 a primeira equação dada por

$$\frac{dN_1}{dt} = N_1\left(1 - \frac{N_1}{K_1 + L_1}\right) - \alpha_{12}\frac{N_1 N_2}{K_1 + L_1},$$

temos

$$\frac{d}{dN_1}\left(\frac{dN_1}{dt}\right) = \frac{d}{dN_1}\left(N_1 - \frac{N_1^2}{K_1 + L_1} - \alpha_{12}\frac{N_1 N_2}{k_1 + L_1}\right) = 1 - \frac{2N_1}{k_1 + L_1} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1 + L_1}$$

$$= 1 - \frac{2N_1 + \alpha_{12}N_2}{k_1 + L_1}.$$

Para a segunda equação,

$$\frac{d}{dN_2}\left(\frac{dN_1}{dt}\right) = \frac{d}{dN_2}\left(N_1\left(1 - \frac{N_1}{k_1 + L_1}\right) - \alpha_{12}\frac{N_1N_2}{k_1 + L_1}\right) = -\frac{\alpha_{12}N_1}{k_1 + L_1}.$$

Para a terceira,

$$\frac{d}{dL_1}\left(\frac{dN_1}{dt}\right) = \frac{(N_1)^2}{(k_1 + L_1)^2} + \frac{\alpha_{12}N_1N_2}{(k_1 + L_1)^2} = \frac{N_1^2 + \alpha_{12}N_1N_2}{(k_1 + L_1)^2}.$$

Logo, a solução das derivadas da equação $\frac{dN_1}{dt} = N_1\left(1 - \frac{N_1}{K_1 + L_1}\right) - \alpha_{12}\frac{N_1N_2}{K_1 + L_1}$ são:

$$S_1 = 1 - \frac{2N_1 + \alpha_{12}N_2}{k_1 + L_1}, \qquad S_2 = -\frac{\alpha_{12}N_1}{k_1 + L_1}, \qquad S_3 = \frac{N_1^2 + \alpha_{12}N_1N_2}{(k_1 + L_1)^2}.$$

Fazendo o mesmo para a equação $\frac{dN_2}{dt} = r_2N_2(1 - N_2) - \alpha_{21}r_2N_2N_1$, temos

$$\frac{d}{dN_1}\left(\frac{dN_2}{dt}\right) = r_2N_2(1 - N_2) - \alpha_{21}r_2N_2N_1 = -\alpha_{21}r_2N_2.$$

Agora, em relação à variável N_2, tem-se

$$\frac{d}{dN_2}\left(\frac{dN_2}{dt}\right) = r_2N_2(1 - N_2) - \alpha_{21}r_2N_2N_1 = \frac{d}{dN_1}\left(r_2N_2 - r_2N_2^2 - \alpha_{21}r_2N_1\right)$$

$$= r_2(1 - 2N_2 - \alpha_{21}N_1).$$

Já em relação a L_1, obtemos

$$\frac{d}{dL_1}\left(\frac{dN_2}{dt}\right) = \frac{d}{dL_1}(r_2N_2(1 - N_2) - \alpha_{21}r_2N_2N_1) = 0.$$

Portanto, a solução das derivadas de $\frac{dN_2}{dt} = r_2N_2(1 - N_2) - \alpha_{21}r_2N_2N_1$ são:

$$S_4 = -\alpha_{21}r_2N_2, \qquad S_5 = r_2(1 - 2N_2 - \alpha_2 1N_1), \qquad S_6 = 0.$$

Finalmente, seguindo o mesmo raciocínio empregado, agora, para a equação

$$\frac{dL_1}{dt} = \xi N_1\left(1 - \frac{L_1}{K_L}\right) - \sigma L_1^2,$$

temos

$$\frac{d}{dN_1}\left(\frac{dL_1}{dt}\right) = \frac{d}{dN_1}\left(\xi N_1\left(1 - \frac{L_1}{k_L}\right) - \sigma L_1^2\right) = \xi\left(1 - \frac{L_1}{K_L}\right).$$

Com respeito à variável N_2, segue que

$$\frac{d}{dN_2}\left(\frac{dL_1}{dt}\right) = \frac{d}{dN_2}\left(\xi N_1(1-\frac{L_1}{k_L}) - \sigma L_1^2\right) = 0$$

e à variável L_1, temos

$$\frac{d}{dL_1}\left(\frac{dL_1}{dt}\right) = \frac{d}{dL_1}\left(\xi N_1(1-\frac{L_1}{k_L}) - \sigma L_1^2\right) = -\xi\frac{N_1}{L_1} - 2\sigma L_1.$$

Assim, a solução das derivadas de $\frac{dL_1}{dt} = \xi N_1(1-\frac{L_1}{K_L}) - \sigma L_1^2$ são:

$$S_7 = \xi(1-\frac{L_1}{K_L}), \qquad S_8 = 0, \qquad S_9 = -\xi\frac{N_1}{L_1} - 2\sigma L_1.$$

Todos esses cálculos foram feitos para estudarmos a estabilidade de alguns pontos do sistema em questão, que será feito utilizando algumas ferramentas da Álgebra Linear, como autovalores, por exemplo. Existem quatro pontos de equilíbrio para este sistema. Eles são os seguintes:

$$P_1(N_1,N_2,L_1) = (0,0,0)$$

$$P_2(N_1,N_2,L_1) = (0,1,0)$$

$$P_3(N_1,N_2,L_1) = (N_1^*,0,N_1^*-k_1)$$

$$P_4(N_1,N_2,L_1) = (\widehat{N_1},\widehat{N_1}-k_1,\widehat{N_1}-k_1+\alpha_{12}(1-\alpha_2 1\widehat{N_1})),$$

onde N_1^* e $\widehat{N_1}$ são dados na página 20 de [3].

Para analisarmos os pontos de equilíbrio nas soluções encontradas, vamos estudar a matriz jacobiana do sistema (4.4). Ela é dada por

$$J = \begin{pmatrix} S_1 & S_2 & S_3 \\ S_4 & S_5 & S_6 \\ S_7 & S_8 & S_9 \end{pmatrix}$$

Aplicando os valores de pontos de equilíbrio de P_1 em J, temos

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & r_2 & 0 \\ \varepsilon & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Para determinar os autovalores da matriz $J(P_1)$, precisamos calcular o determinante da matriz

$$\begin{pmatrix} 1-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & r_2-\lambda & 0 \\ \xi & 0 & 0-\lambda \end{pmatrix}$$

que, por se tratar de uma matriz triangular inferior, seus autovalores são os elementos que estão em sua diagonal principal, sendo eles: $j_1 = 1$, $j_2 = r_2$ e $j_3 = 0$. Como os autovalores $j_1 > 0$ e $j_2 > 0$, é possível concluir que P_1 é um ponto instável.

De maneira análoga, calcularemos os autovalores da matriz Jacobiana $J = \begin{pmatrix} S_1 & S_2 & S_3 \\ S_4 & S_5 & S_6 \\ S_7 & S_8 & S_9 \end{pmatrix}$ nos pontos de equilíbrio para P_2, P_3, e P_4.

Aplicando o ponto de equilíbrio P_2 em J, obtemos as seguinte matriz

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} 1-\dfrac{\alpha_{12}}{k_1} & 0 & 0 \\ -\alpha_{21} & -r_2 & 0 \\ \varepsilon & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

O autovalores de $J(P_2)$, portanto, são $J_1 = \dfrac{k_1-\alpha_{12}}{k_1}$, $J_2 = -r_2$ e $J_3 = 0$. Para conhecermos o sinal destes valores, neste caso, precisamos analisar como mais detalhes o autovalor J_1, colocando algumas condições para k_1 e α_{12}. Esses detalhes são obtidos com base nos seguintes teoremas cujas demonstrações se encontram em [3].

Teorema 4.1. *(Critério de Rauth-Huwitz para sistema de segunda ordem) Uma condição necessária e suficiente para que ambas as raízes do polinômio*

$$\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0$$

tenham parte real negativa é $a_1 > 0, a_2 > 0$.

Teorema 4.2. *(Corolário de Cayler-Hamilton) O polinômio minimal de uma matriz quadrada* A *é o único polinômio mônico* $m(x)$ *de grau mínimo tal que* $m(A) = 0$.

Teorema 4.3. *(Franklin etal, 2009, apud Rafael Trevissanuto Guiraldelo, pag 50, 2015) A equação* $x(t) = Ax(t)$ *é marginalmente estável se o somente se todos os autovalores de* A *tem parte real igual a zero ou aqueles que têm parte real igual a zero são raízes de multiplicidade 1 de polinômio minimal de* A.

Para conhecermos sobre a estabilidade do ponto P_2, precisamos do seguinte resultado.

Teorema 4.4. *Se* $\alpha_{12} \leq k_1$*, então* P_2 *é um ponto marginalmente instável; caso contrário, é um ponto marginalmente estável.*

Analisando as condições de J_1, para P_2 ser um ponto instável, temos que $\alpha_{12} < k_1$, pois, assim, $J_1 > 0$. No caso de $k_1 = \alpha_{12}$, obtemos a seguinte matriz:

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_{21} & -r_2 & 0 \\ \xi & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Pelos Teoremas 4.3 e 4.4, se $k_1 = \alpha_{12}$, podemos concluir que P_2 é instável. Pelo Teorema 4.4, no caso em que $k_1 < \alpha_{12}$, segue que P_2 é um marginalmente estável.

Aplicando o ponto de equilíbrio P_3 em J, obtemos as seguinte matriz

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} -1 & \alpha_{12} & 1 \\ 0 & j_1 & 0 \\ \widehat{S}_7 & 0 & \widehat{S}_9 \end{pmatrix}$$

no qual $\widehat{S}_7 = \xi(1 - \dfrac{N_1^*}{k} + \dfrac{k_1}{k_L})$, $j_1 = r_2(1 - \alpha_{21}N_1^*)$, $\widehat{S}_9 = -\xi\dfrac{N_1^*}{k_l} - \alpha\sigma(N_1^* - k_1)$. Os autovalores de $J(P_3)$ são: $j_1 = r_2(1 - \alpha_{21}N^*)$, $j_2 = j_2^*$, $j_3 = j_3^*$, onde j_2^* e j_3^* dependem dos elementos da matriz $J(P_3)$.

Verificando a instabilidade ou estabilidade no ponto P_3, dize-se que a estabilidade de P_3 depende exclusivamente de j_1, e esta análise é feita quando $\alpha_{21} > \dfrac{1}{N_1^*}$. E a instabilidade de P_3 é representada quando $\alpha_{21} < \dfrac{1}{N_1^*}$.

Para o estudo do ponto P_4, Rafael Trevissanuto em [3] fez a análise através de gráficos computacionais. Para melhores esclarecimentos, sugerimos ao leitor analisar o trabalho do mesmo. Por meio dele, diante dos gráficos, pode-se notar que existe uma instabilidade numérica de coexistência em que P_4 transita para P_3.

Diante de todas essas informações, conclui-se que a instabilidade dos pontos de equilíbrio está diretamente ligada aos termos de competição entre as células normais e neoplásicas α_{12}, à competição das células neoplásicas e à capacidade de suporte das células normais α_{21}. Mesmo que a competição entre as células normais e neoplásicas se potencialize acima da densidade constante, a eliminação do tumor sem o tratamento se dá de forma lenta e apenas quando o tumor é muito pequeno e a formação de novos vasos sanguíneos anormais não seja significativa para o crescimento dele. Em outras palavras, analisando a competição da massa de células normais com as neoplásicas, quando o tumor não tiver alcançado uma densidade alta, que induz o crescimento das células endoteliais para o crescimento do tumor, existe a possibilidade da eliminação do tumor ter sucesso sem o agente quimioterápico e, no caso em que isto acontece, a regressão do tumor se dá de forma lenta.

4.2 Sistema de Equações com o Agente Quimioterápico

Nesta seção, vamos explicar brevemente como as células neoplásicas se comportam com o agente quimioterápico. A discussão se baseia essencialmente na seção anterior. O sistema que descreve a dinâmica deste fenômeno é dado por:

$$\begin{cases} \dfrac{dN_1}{dt} = N_1\left(1 - \dfrac{N_1}{K_1 + L_1}\right) - \alpha_{12}\dfrac{N_2N_1}{K_1 + L_1} - \mu N_1\left(\dfrac{Q}{a+Q}\right) \\ \dfrac{dN_2}{dt} = r_2N_2(1 - N_2) - \alpha_{21}r_2N_2N_1 - \nu N_2\left(\dfrac{Q}{b+Q}\right) \\ \dfrac{dL_1}{dt} = \xi L_1(1 + \dfrac{L_1}{K_L}) - \sigma(L_1)^2 - \eta L_1\left(\dfrac{Q}{c+Q}\right) \\ \dfrac{dQ}{dt} = dq - \lambda Q. \end{cases}$$

Utilizando a mesma ideia de resolução para o modelo sem a quimioterapia, também vamos utilizar conceitos de derivadas, matriz jacobiana, autovalores e pontos de equilíbrio para resolução deste modelo matemático. Então, encontramos a matriz jacobiana, aplicamos os pontos de equilíbrio, obtemos os autovalores e, assim, mostramos a estabilidade ou instabilidade de cada ponto de equilíbrio. Diante disto, encontramos a solução para o presente modelo.

Neste sistema de equações, consideramos uma derivada em relação ao agente quimioterápico e, deste modo, ao derivarmos este sistema de equações em relação a N_1, N_2, L_1 e Q, vamos obter a matriz jacobiana de ordem $4X4$. Além disso, temos aqui 4 pontos de equilíbrios a serem considerados, digamos P_1,P_2,P_3 e P_4.

O ponto P_1 é um ponto instável, P_2 estável, P_3 instável e P_4 instável. Veja os detalhes dessas afirmações e a solução completa deste sistema de equações em [3], página 26.

Para Rafael Trevissanuto Guiraldelo, a eliminação do tumor é possível com o tratamento, caso exista um potencial de competição acima de um determinado limiar. Tal erradicação dependerá da ação do agente quimioterápico sob as células neoplásicas e endoteliais. Quando o efeito do agente quimioterápico for suficiente, obtemos a eliminação do tumor se dando de uma forma exponencial. Caso contrário, a massa de células normais é extinta.

Capítulo 5

Considerações Finais

A indagação com relação à minha problemática se originou por uma experiência de vida quando, no ano de 2017, meu esposo foi diagnosticado com câncer. Ao acompanhá-lo em todas as etapas de tratamento, percebi que, desde as dosagens de quimioterapia até os exames que verificavam suas células, havia aplicações matemáticas. Uma percepção inicialmente vaga, porém, procurei-me informar se a minha percepção poderia ser fundamentada, através de leituras, documentários sobre o assunto, dentre outros. Percebi, então, que um procedimento estava em função do outro e que ,de fato, a matemática se aplicava ali.

Dos modelos apresentados para análise, concluímos com base na teoria de limites, derivadas, equações diferenciais, matriz jacobiana, autovalores, dentre outros, a matemática existente é aplicada no resultado de que a eliminação do tumor só é possível sem o agente quimioterápico no caso em que a competição das células neoplásicas e normais estejam acima do primeiro estágio de iniciação, e o tumor deve estar com um certo diâmetro considerável a não interferir no crescimento das células endoteliais e na competição das células normais e neoplásicas. Neste caso, a eliminação acontecerá mesmo que de forma lenta.

No segundo modelo matemático, foram apresentados alguns conceitos matemáticos para concluir que a eliminação do tumor com o agente quimioterápico se dá de forma rápida. Para isto, a competição das células normais em relação as células neoplásicas precisa estar acima do primeiro estágio de iniciação. Caso isto aconteça e o agente quimioterápico seja eficaz, as células neoplásicas e endoteliais atingidas pelo tumor serão eliminadas rapidamente pelo agente quimioterápico.

Referências

[1] ABC do Câncer. **Abordagens básicas para controle do câncer**. Instituto Nacional do Câncer – Rio Janeiro. Inca, 2011.

[2] BOYCE, William E. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Rio de Janeiro:LTC 2006.

[3] GUIRALDELLO, Rafael T. **Modelo Matemático de Tratamento de Câncer Via Quimioterapia em Ciclos**. São Paulo: 2015.

[4] HIRSCH, Morris. W.; SMALE, Stephen.; DEVANEY, Robert. L. **Differential Equations, Dynamical Systems and an Introduction to Chaos**. USA. Elsevier Academic Press, 2. ed., 2004.

[5] MARQUES, Domiciano. **Lei de Fourier**. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/fisica/lei-fourier.htm>. Acesso 29 nov. 2018.

[6] **Prevenção de câncer**. Editores Ricardo César Pinto Antunes, Antônio André Magoulas Perdicaris, Roberto Gomes- 2. ed.- Barueri, SP: Manole. 2015.

[7] SIMMONS, George F., KRANTZ, Steven G. **Equações Diferenciais: Teoria, Técnica e Prática**. São Paulo: McGraw–Hill, 2008.

[8] SWOKOWSKI, Earl W. **Cálculo com Geometria Analítica**. São Paulo: McGraw–Hill, 1983.

[9] THOMAS, George B. **Cálculo**. São Paulo: Addison Wesley, 2009.

[10] UNIVESP. **Cursos Unicamp – Cálculo III – Separação de Variáveis; Equação do Calor - Parte 1**. [On–line] https://youtu.be/zc9WbbIJMjI. Acesso 13 dez. 2018.