

# Análise do Modelo de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento

José Sérgio Domingues<sup>1</sup>  
IFNMG, 39.270-000, Pirapora/MG.

**Resumo.** O material genético (DNA) de uma célula pode sofrer alterações ou ser danificado, desenvolvendo mutações que afetam o crescimento normal das estruturas celulares e, conseqüentemente, a sua divisão. Com seus mecanismos de controle da divisão inoperantes, as células passam a se proliferar de maneira anormal e independentemente das necessidades do organismo (Herzberg e Ferrari, 1997). Chamamos de câncer um vasto grupo de doenças que têm em comum a proliferação anormal de células do próprio organismo. Essa proliferação descontrolada provoca a formação de uma massa celular denominada *tumor*. Para que um tumor possa se desenvolver além de um determinado volume ele precisa desenvolver a capacidade de promover o crescimento de novos vasos sanguíneos na sua direção (*angiogênese*), para sanar as necessidades de nutrição e oxigenação. Neste trabalho, faremos uso da Equação de Gompertz para estudar o desenvolvimento de tumores sólidos. Como parte inovadora, inseriremos nessa equação um fator que representa a ação de um determinado tratamento que tem por finalidade estabilizar o crescimento ou diminuir o volume da massa tumoral, e utilizaremos para isso, parâmetros reais de técnicas de tratamento desse fenômeno biológico.

**Palavras-chave:** Equação de Gompertz, Modelagem Matemática, Câncer.

## 1. Introdução

Com o intuito de descrever o crescimento de tumores sólidos, o matemático Benjamin Gompertz, em 1938, desenvolveu uma equação muito famosa

---

<sup>1</sup>sergio.domingues@ifnmg.br

que denominamos Equação de Gompertz. Na literatura científica pesquisada, encontramos várias formas de apresentação dessa equação. Nesse trabalho, consideraremos que ela é da forma descrita em uma de nossas referências (Boyce e DePrima, 2002), mas considerando algumas modificações relacionadas à notação dos parâmetros:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln \left( \frac{K}{N} \right), \quad (1.1)$$

onde

- $N(t)$ , é a população de células tumorais no instante  $t$ .
- $r$ , é a constante de crescimento intrínseca das células, com  $r > 0$ .
- $K$ , é a capacidade de carga do tumor, ou seja, é o tamanho máximo que o mesmo pode atingir com os nutrientes disponíveis (Sachs et al., 2001) e, portanto, temos que  $K > 0$ .

Apesar da capacidade de carga,  $K$ , de um tumor ser intimamente relacionada à quantidade de células tumorais,  $N(t)$ , no instante  $t$ , consideraremos que um tumor possui um limite para a quantidade de células que não pode ser ultrapassado e que esse valor é da ordem de  $10^{13}$  células (Spencer et al., 2004).

## 2. Análise da Equação de Gompertz

Considerando que conhecemos a população de células tumorais no instante inicial, ou seja, temos a condição inicial  $N(0) = n_0$  e que  $\ln \left( \frac{N}{K} \right) = v$ , é possível resolver o P.V.I (Problema de Valor Inicial)

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} &= rN \ln \left( \frac{K}{N} \right) \\ N(0) &= n_0 \end{cases} . \quad (2.2)$$

A resolução o P.V.I (2.2) nos fornece como solução a função do tempo que descreve a população de células tumorais no instante  $t$ , que é dada por:

$$N(t) = K \cdot e^{-e^{r \cdot t} \cdot \ln \left( \frac{n_0}{K} \right)}. \quad (2.3)$$

Com o desenvolvimento da angiogênese, a população  $N(t)$  tende a aumentar cada vez mais, e por isso, escrevemos que:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K, \quad (2.4)$$

e além disso, verifica-se de maneira relativamente simples que o único ponto crítico, que é ponto de máximo global para a Equação de Gompertz é

$$N = \frac{K}{e}, \quad (2.5)$$

e que seu valor máximo é alcançado em

$$V_{max} = r \cdot \frac{K}{e}. \quad (2.6)$$

Consultando os principais trabalhos relacionados ao desenvolvimento de tumores que utilizamos em nossa pesquisa (Sachs et al., 2001; Spencer et al., 2004; Domingues, 2010), extraímos os seguintes valores para os parâmetros da Equação de Gompertz:

Tabela 1: Parâmetros para a construção da curva de Gompertz

$r$	$K$	$N(0)$
0,0060	$10^{13}$	$10^9$

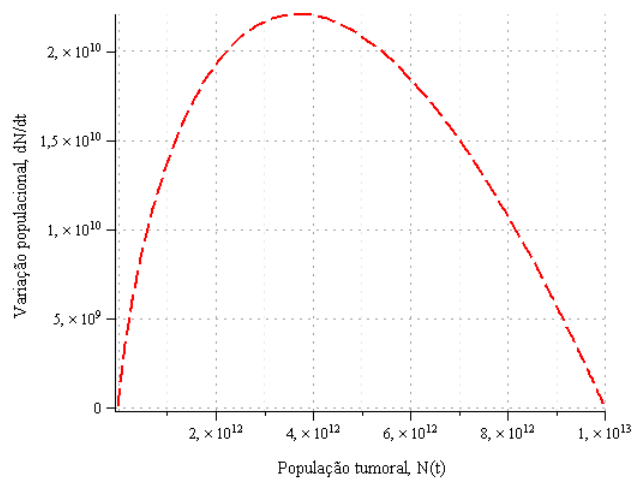


Figura 1: Gráfico  $N \times \frac{dN}{dt}$ , referente à equação (1.1).

Se alterações forem feitas no valor de  $n_0$ , obtemos o seguinte comportamento das populações celulares tumorais (Figura 3).

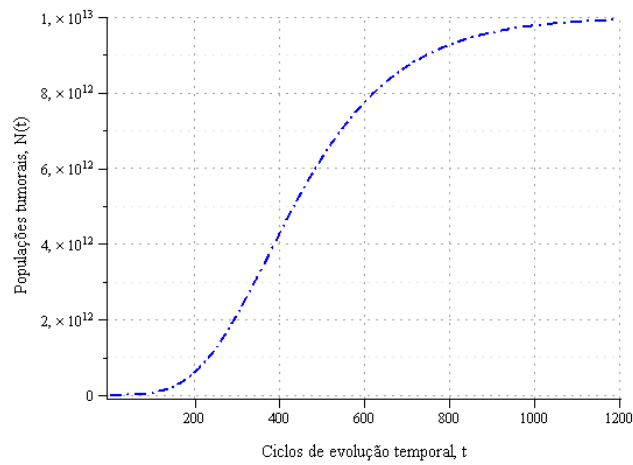


Figura 2: Gráfico  $t \times N$ , referente à solução da Equação de Gompertz (2.3), que descreve a variação da população tumoral com o passar do tempo.

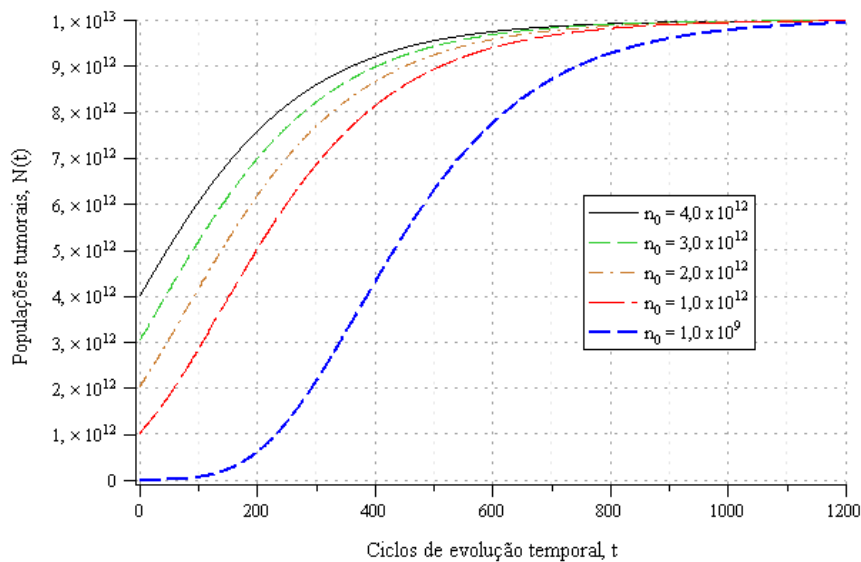


Figura 3: Comportamento da solução da Equação de Gompertz, quando variamos a condição inicial.

Vemos então, que populações abaixo da capacidade de carga tendem para  $K$  à medida que os ciclos de evolução temporal,  $t$ , aumentam. Isso significa que,

se a população de células tumorais estiver abaixo do valor  $K$ , ela tende a crescer em direção a esse valor. Se considerarmos, que por algum motivo a população de células tumorais ultrapassou o valor que definimos para a capacidade de carga, ela também tenderá a esse valor, ou seja, como  $K$  é o valor máximo que o tumor pode atingir, se por algum motivo  $N(t) > K$ , tem-se que, com o passar do tempo,  $N(t) \rightarrow K$ . Dessa forma, podemos admitir que  $K$  é a solução de equilíbrio estável da equação 1.1.

Obviamente, estamos analisando, até esse ponto, o crescimento do tecido tumoral sem considerarmos o efeito da administração de tratamentos contra esse tumor. Sendo assim, é de se esperar que com a consideração de técnicas de tratamento, como quimioterapia ou medicação específica, o equilíbrio populacional das células tumorais seja alcançado bem antes da capacidade de carga,  $K$ , do tumor ou então, que a taxa de crescimento dessa população diminua drasticamente devido à ação dessas técnicas. Esse será o grande objetivo da próxima seção.

### 3. Inserção de um fator de tratamento

Considerando a equação 1.1, que obviamente, não possui um fator representante de um determinado tratamento, vamos, a partir de agora, elaborar uma forma de inseri-lo, com o intuito de fazer com que a população de células tumorais cresça mais lentamente ou diminua à medida que o tempo passe.

Queremos que esse fator seja tal que, na sua ausência tenhamos a própria Equação de Gompertz (1.1) e que, com a sua atuação, ele funcione como retardador do crescimento da população de células tumorais,  $N(t)$ . Utilizaremos nesse trabalho, dados reais, referentes ao tratamento de tumores com a aplicação de uma droga denominada *endostatina*.

Estudos recentes indicam que a endostatina é capaz de interromper o crescimento de tumores em ratos. A endostatina é uma proteína natural que bloqueia a formação de vasos sanguíneos. No caso do câncer, por exemplo, acaba interrompendo a irrigação do tumor bloqueando o fornecimento de nutrientes e destruindo as células tumorais (Folkman, 1971; Herzberg e Ferrari, 1997). Sua eficácia ainda não está comprovada, porém a endostatina pode trazer, também, esperança para tratamentos contra doenças cardíacas, pois se revelou-se com importante função contra o enrijecimento das artérias inibindo, desta forma, a aterosclerose.

Seguindo a idéia de uma de nossas referências (Sachs et al., 2001), consideramos que a inibição do crescimento das células tumorais depende da “força” de atuação do medicamento,  $\gamma$ , da sua concentração no organismo no instante  $t$ ,  $c(t)$ , e da quantidade de células tumorais a cada instante,  $N(t)$ .

Consideraremos, então, a seguinte equação

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln \left( \frac{K}{N} \right) - \gamma c(t)N, \quad (3.7)$$

em que a concentração,  $c(t)$ , do medicamento a cada instante,  $t$ , é dada pela equação

$$c(t) = c_0 \cdot S \cdot t \cdot e^{-rt} \quad (3.8)$$

e  $S$  é a função degrau definida como

$$S = \begin{cases} 1, & \text{considerando o tratamento,} \\ 0, & \text{sem considerar o tratamento.} \end{cases} \quad (3.9)$$

Com base na modelagem matemática da inserção do fator de tratamento que apresentamos, o próximo passo será dedicado à simulação computacional desse modelo, para que, com base nos parâmetros específicos que utilizamos, possamos encontrar os resultados.

## 4. Resultados

Na bibliografia pesquisada (O’Reilly et al., 1997; Sachs et al., 2001), encontramos diferentes valores para os parâmetros definidos anteriormente e, portanto, escolhemos aleatoriamente os valores que seguem na tabela abaixo, para que pudéssemos fazer as nossas simulações.

Tabela 2: Parâmetros utilizados para construção da curva de Gompertz com a inserção do fator de tratamento.

$r$	$K$	$N(0)$	$c_0$	$\gamma$
0,0060	$10^{13}$	$10^9$	0,04	0,04

Com base nas equações e valores de parâmetros descritos anteriormente, foi possível efetuar as simulações computacionais da população de células tumorais *versus* variação populacional, sem e com a consideração do fator de

tratamento para que pudéssemos fazer a comparação da evolução populacional. Os resultados obtidos nas simulações nos permitiram construir o gráfico da Figura 4 que representa essa comparação.

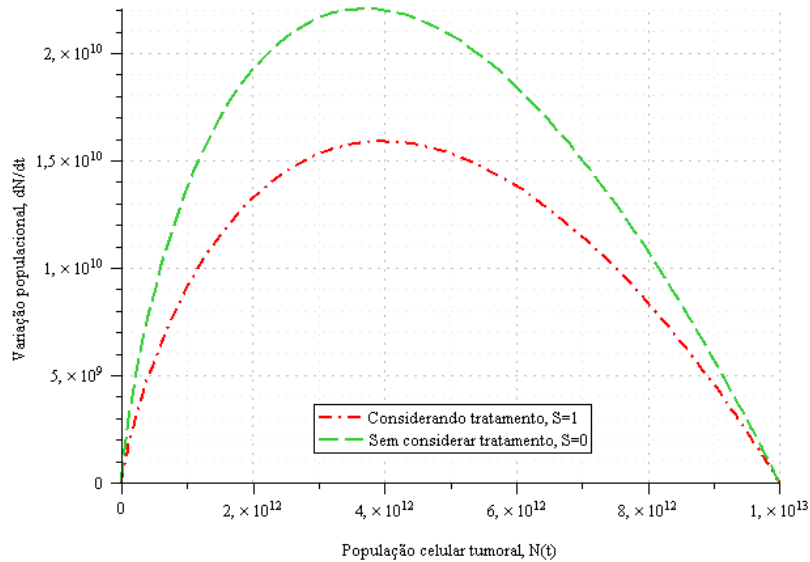


Figura 4: Comparação entre as curvas que representam a população de células tumorais versus variação populacional,  $N \times dN/dt$ , sem e com a consideração do tratamento.

Verifica-se pelo gráfico da Figura 4, que com a inserção do fator de tratamento (ou seja, considerando  $S = 1$  para a função  $c(t)$ ), a taxa de variação da população de células tumorais é drasticamente reduzida, e isso fica evidente quando percebemos que a curva que representa a população de células tumorais *versus* variação populacional, com  $S = 1$  está bem abaixo da curva correspondente, mas sem a consideração do tratamento, isto é,  $S = 0$ .

Esse resultado nos indica que com a inserção de um tratamento baseado em endostatina, o crescimento da população de células tumorais será retardado em comparação ao seu crescimento sem o tratamento, o que nos permite intuir que, considerando o tratamento, mesmo que nos dois casos as populações tumorais finais sejam as mesmas, com a administração do medicamento, essa população demorará muito mais a atingir esse limiar. Em outras palavras, com a medicação administrada, espera-se que o paciente tenha crescimento elevado

da massa tumoral depois de um tempo bem maior do que se não estivesse sendo medicado.

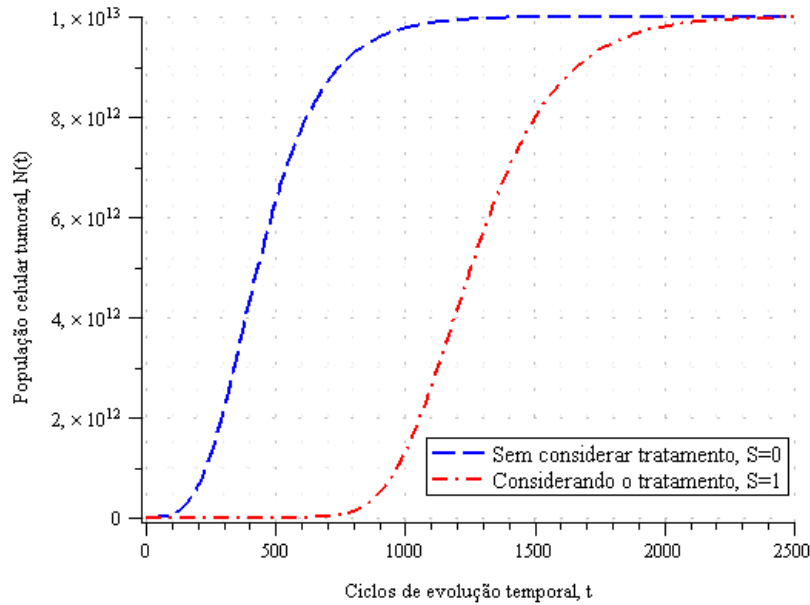


Figura 5: Comparação entre as curvas que representam a população de células tumorais com o passar do tempo,  $t \times N$ , sem e com a consideração do tratamento.

A figura 5 nos apresenta os resultados expressos por nossas simulações computacionais da variação das células tumorais com o passar do tempo, onde fazemos a comparação dessa variação sem e com a consideração do tratamento. Por ela, podemos observar que no caso no qual se considera a inserção do tratamento,  $S = 1$ , a população de células tumorais,  $N(t)$ , cresce bem mais lentamente do que o caso em que esse tratamento não é considerado,  $S = 0$ , até o ciclo de evolução temporal de número aproximado  $t = 1000$ . A partir de então, suas inclinações se aproximam cada vez mais, indicando que essas populações tendem a se encontrar, o que de fato acontece.

Pensando nesses resultados a partir da visão médica e considerando o que eles representam a um paciente, acreditamos que nosso modelo matemático e computacional nos permite concluir que com a inserção do fator de tratamento e considerando os parâmetros reais que utilizamos; um tratamento com esses



molde representaria um ganho de tempo e de qualidade de vida ao paciente, já que, com esses resultados, foi possível observar claramente que o tratamento impede o crescimento acelerado da população de células do tumor por quase que metade do tempo que gastaria até alcançar a capacidade de carga,  $K$ .

## 5. Conclusões

Através desse trabalho, pudemos entender um pouco melhor a Equação de Gompertz, que é pouco tratada (ou nem comentada) nos cursos introdutórios de Equações Diferenciais. O fato de termos analisado cada um dos seus parâmetros com uma visão biológica associada à visão matemática e de termos utilizado parâmetros reais já verificados em experiências médicas foi um diferencial significativo em nosso trabalho, uma vez que, com essa análise, ficou determinado qual deveria ser o comportamento da massa tumoral com o passar do tempo e, exatamente, onde algumas alterações importantes deveriam ocorrer.

Além disso, conseguimos inserir na Equação de Gompertz um fator que representa a ação de um determinado medicamento, com base em suas características e, com isso, simular o comportamento da massa tumoral após esse tratamento ser administrado. Dessa forma, também foi possível simular o comportamento da massa tumoral, considerando e também, desconsiderando a ação do medicamento administrado, para que, com isso, pudéssemos fazer uma comparação da eficiência desse tratamento.

Verificamos que o tratamento considerado aumenta o tempo e a qualidade de vida do paciente, uma vez que, ele retarda o crescimento da massa tumoral por um longo período de tempo, tornando-o viável para possíveis comparações com resultados de outros tratamentos, para que se possa chegar a um tratamento ótimo, dentro das limitações médicas que ainda restringem o tratamento de cânceres.

Também esperamos que esse trabalho de pesquisa possa permitir uma melhor compreensão da evolução celular de um tecido tumoral; servir de material de apoio para o ensino tanto de equações diferenciais em cursos de graduação e pós-graduação e, também; de base para novas pesquisas na modelagem matemática da dinâmica de populações, em especial, à população de células tumorais.

## Agradecimentos

Agradeço de forma especial à Professora Dra. Maria Elizabeth de Gouvêa do IFMG, minha professora e orientadora de mestrado, que me auxiliou de forma competente no aprendizado e crescimento como pesquisador, à chefe do DCEX (Departamento de Ciências Exatas) da UNIMONTES, Professora Dayse Braga Santos, por todo apoio e compreensão em diversos momentos e também à Professora Talita A. da Guarda do IFNMG pela grande ajuda na correção ortográfica.

## Referências

- Boyce, W. E. e DePrima, R. C. (2002). *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. LTC, Rio de Janeiro/RJ.
- Domingues, J. S. (2010). Modelo matemático e computacional do surgimento da angiogênese em tumores e sua conexão com as células-tronco. in “Dissertação de Mestrado - CEFET MG”, Belo Horizonte.
- Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*, 285:1182–1186.
- Herzberg, V. e Ferrari, C. L. S. (1997). Tenho câncer. e agora? in “SmithKline Beecham Farmacêutica”, online.
- O’Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., Flynn, E., Birkhead, J. R., Olsen, B. R., e Folkman, J. (1997). Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88:277–285.
- Sachs, R. K., Hlatky, L. R., e Hahnfeldt, P. (2001). Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *PERGAMON - Mathematical and Computer Modelling*, 33:1297–1305.
- Spencer, S. L., Berryman, M. J., Garcia, J. A., e Abbott, D. (2004). An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 231:515–524.