2015: Trabalho de Conclusão de Curso do Mestrado Profissional em Matemática - PROFMAT
Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ
Sociedade Brasileira de Matemática - SBM

O MODELO DE PIELOU PARA O PROBLEMA DA DINÂMICA POPULACIONAL DE CÉLULAS CANCERÍGENAS

Mouzart Bicalho Coelho [1]
José Angel Dávalos Chuquipoma[2]

Resumo: O problema aborda o estudo da dinâmica populacional de células cancerígenas do ponto de vista de taxa de variações discretas. Utilizando a teoria de equações de diferenças é obtido o modelo matemático do problema de propagação de células em um determinado habitat. É analisado o Modelo Logístico Discreto de Pielou e o comportamento qualitativo das soluções.

Palavras-chave: Equações de diferenças. Equação Logística de Pielou. Células cancerígenas. Equação de Riccati. Gráficos de Lamerey.

1 Introdução

Desde há algum tempo, o crescimento da biomatemática e a diversidade de aplicações nesta área tem sido o tema de pesquisa de muitos investigadores. Neste sentido, a modelagem matemática está sendo aplicada em cada disciplina importante nas ciências biomédicas. Um campo de aplicação muito diferente, e surpreendentemente bem-sucedido, nesta área é a modelagem da interação de células.

Dado um programa finito de conhecimentos quantificados e sequenciados, podemos dizer que o ponto de partida da modelagem matemática neste problema está no seguinte princípio da dinâmica populacional: A variação das células em relação ao tempo é proporcional à quantidade de células que estão presentes nesse instante. Se $x(t)$ indica o tamanho da população de células no tempo t e dx/dt ou $x'(t)$ a taxa de alteração do tamanho da população. Então podemos assumir que a taxa de crescimento da população depende apenas do tamanho da população. Tal suposição parece razoável para os organismos simples, como micro-organismos, veja [2], [6] para maiores detalhes. Para os organismos mais complexos, como plantas, animais ou seres humanos isso é obviamente uma simplificação, uma vez que ignora a concorrência intra-espécies de recursos, bem como outros fatores significativos, incluindo por exemplo a estrutura etária (a taxa de mortalidade pode depender da idade, em vez da densidade populacional, enquanto que a taxa de natalidade pode depender do tamanho da população adulta, em vez de tamanho da população total, veja [4]).

[1]Aluno de Mestrado Profissional em Matemática, Turma 2013
Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ
E-mail: mouzartbic@gmail.com
[2]Orientador do Trabalho de Conclusão de Curso
Departamento de Matemática e Estatística - DEMAT, UFSJ
E-mail: jadc13@ufsj.edu.br

Além disso, nessa análise da dinâmica populacional também deve ser considerada a possibilidade de que as taxas de natalidade ou mortalidade podem ser influenciadas pelo tamanho das populações que interagem com a população em estudo (competição, predação, mutualismo, conforme [5]). Neste trabalho seguiremos as ideias de Elaydi (veja [5]). Nosso modelo matemático prevê a propagação de uma população de células cancerígenas em um determinado meio, além disso é considerado o fator de inibição originado pelos efeitos de uma terapia (fármacos) aplicado no tumor gerado pelas células cancerígenas. O modelo é definido por uma equação de diferenças não linear de tipo Pielou (veja [5]). Utilizando uma transformação algébrica conseguimos resolver a equação emplementando o método de solução de uma equação de diferenças de tipo Riccati.

Na Seção 2 deste trabalho é apresentada a teoria qualitativa de equações de diferenças, definições e resultados básicos são discutidos para um melhor entendimento da modelagem do problema.

Posteriormente, na Seção 3, é feito o desenvolvimento do problema do modelo matemático da propagação de células com presença de um fator de inibição. É obtida uma análise qualitativa da solução do modelo e utilizando o gráfico de Lamerey conseguimos verificar as conclusões obtidas.

2 Equações de Diferenças

Equações de diferenças geralmente descrevem a evolução de certos fenômenos ao longo do tempo. Por exemplo, se uma determinada população tem gerações discretas (nesse caso trocamos o tempo contínuo t pelo discreto n), podemos inferir que o tamanho $x(n+1)$ da $(n+1)$ - ésima geração depende do tamanho da geração anterior, isto, pode ser interpretado como uma função da enésima geração $x(n)$. Então, essa relação funcional pode ser expressa através da *equação de diferenças*

$$x(n+1) = f(x(n)), \tag{1}$$

para alguma função f. Podemos olhar para este problema a partir de outro ponto de vista. A partir de um ponto x_0, pode-se gerar a sequência da recursão

$$x_0, f(x_0), f(f(x_0)), f(f(f(x_0))), \ldots.$$

Por conveniência, adotamos a notação

$$f^2(x_0) = f(f(x_0)), \quad f^3(x_0) = f(f(f(x_0))), \quad \text{etc.}$$

$f(x_0)$ é chamado a *primeira iteração* de x_0 sob f; $f^2(x_0)$ é chamada a segunda iteração de x_0 sob f; mais geralmente, $f^n(x_0)$ é a n enésima iteração de x_0 sob f. O conjunto de todas as iterações $\{f^n(x_0) \ : \ n \geq 0\}$ onde $f^0(x_0) = x_0$ é chamado a *orbita* (*positiva*) de x_0 e é denotada por $O(x_0)$.

Por *solução* de uma equação de diferenças, entendemos uma expressão que fornece o valor de uma variável num estágio n em função de n e dos valores dos estágios iniciais (condições iniciais) segundo [1], 2011, p. 100.

As equações de diferenças se classificam em lineares e não lineares, nas seções seguintes apresentaremos em detalhe essas definições.

2.1 Equações de Diferenças Lineares

Nem sempre podemos explicitar analiticamente a solução geral de uma equação de diferenças quando esta não é linear.

Definição 2.1 *A ordem de uma equação de diferenças é definida como a diferença entre o maior e o menor sub-índices presentes na equação.*
Equações lineares de ordem $k = n - m$ são equações da forma:

$$x_n = \alpha_{n-1}x_{n-1} + \alpha_{n-2}x_{n-2} + \ldots + \alpha_m x_m,$$

ou seja,

$$x_n = \sum_{i=n-1}^{m} \alpha_i x_i, \tag{2}$$

com α_i constantes com $m < n$. Se fosse acrescentado $k = n - m$ condições iniciais à equação (1)*, então estamos em frente de um chamado* problema de valor inicial.

Uma equação de diferenças de *primeira ordem* ($k = n - m = 1$), é uma equação que tem a forma

$$x_n = \alpha x_{n-1}$$

para alguma constante α. Se fosse dada uma informação adicional do comportamento da função x em um estágio inicial $n_0 = 0$, então o seguinte problema é chamado de *problema de valor inicial de primeira ordem*:

$$\begin{cases} x_n & = & \alpha x_{n-1} \\ x_{n_0} & = & x_0. \end{cases} \tag{3}$$

Nesse caso, o processo recursivo fornece:

$$\begin{array}{rcl} x_1 & = & \alpha x_0 \\ x_2 & = & \alpha x_1 = \alpha^2 x_0 \\ & \vdots & \\ x_n & = & \alpha x_{n-1} = \alpha x_0, \end{array}$$

e portanto,

$$x_n = x_0 \alpha^n \tag{4}$$

é a solução de (3), satisfazendo a condição inicial x_0 dada.

Uma maneira alternativa para resolver a equação (3) é a seguinte: Suponhamos que $x_n = k\lambda^n$ seja uma solução geral de (3). Substituindo esta expressão em (3), temos:

$$k\lambda^n = \alpha k \lambda^{n-1} \Longleftrightarrow k\lambda^{n-1}[\lambda - \alpha] = 0 \Longrightarrow \begin{cases} \lambda & = & 0 \\ \text{ou} & & \\ \lambda & = & \alpha. \end{cases}$$

Desde que, para $n = 0$ devemos ter $x_0 = k\lambda^0$, então $k = x_0$. Logo,

$$x_n = \begin{cases} 0 & \text{se} \quad x_0 = 0 \\ x_0\alpha^n & \text{se} \quad x_0 \neq 0. \end{cases}$$

Não é difícil verificar que a solução da equação linear

$$x_{n+1} = ax_n + b$$

com x_0 dado e a, b constantes, é

$$\begin{cases} x_n = x_0 + bn & \text{se} \quad a = 1 \\ x_n = x_0 a^n + b\dfrac{1-a^n}{1-a} & \text{se} \quad a \neq 1. \end{cases} \tag{5}$$

De (2) vemos que uma equação de diferenças de *segunda ordem* ($k = n - m = 2$) é uma equação da forma:

$$x_n = ax_{n-1} + bx_{n-2}$$

em que a e b são constantes dadas. Se fossem dadas duas informações adicionais do comportamento da função x em dois estágios iniciais $n_0 = 0$, $n_1 = 1$, então o seguinte problema seria chamado de *problema de valor inicial de segunda ordem*:

$$\begin{cases} x_n & = & ax_{n-1} + bx_{n-2} \\ x_{n_0} & = & x_0, \quad x_{n_1} \; = \; x_1 \end{cases} \tag{6}$$

com x_0 e x_1 dados. O processo de solucionar o problema de valor inicial de segunda ordem (6) é o seguinte: Considerando que $x_n = k\lambda^n$ (como no caso da 1ª ordem) seja solução de (6) temos, ao substituir na equação,

$$k\lambda^n - ak\lambda^{n-1} - bk\lambda^{n-2} = 0 \quad \Longrightarrow \quad k\lambda^{n-2}[\lambda^2 - a\lambda - b] = 0$$

logo, $\lambda = 0$ ou $\lambda^2 - a\lambda - b = 0$.

- Para $\lambda = 0 \Longrightarrow x_n = 0$ para todo n (solução trivial) que só tem sentido se $x_0 = x_1 = 0$;
- Se $\lambda \neq 0$, $P(\lambda) = \lambda^2 - a\lambda - b$ é o *polinômio característico* de (6) e suas raízes $\lambda_{1.2}$ são denominadas auto-valores,

  $$\lambda^2 - a\lambda - b = 0 \quad \Longrightarrow \quad \lambda_{1.2} = \frac{a \pm \sqrt{a^2 + 4b}}{2}$$

  $\lambda_{1.2}$ são univocamente determinadas pelos valores dos coeficientes a e b.

  Para as equações lineares vale o princípio da superposição, isto é, se temos várias soluções, então a combinação linear entre elas também é uma solução. Como λ_1 e λ_2 foram determidados, justamente com a promessa de $k\lambda_1^n$ e $k\lambda_2^n$ serem soluções de (6), podemos concluir que

  $$x_n = A_1\lambda_1^n + A_2\lambda_2^n \tag{7}$$

  também é solução de (6).

  A expressão (7) será a solução geral de (6) se $\lambda_1 \neq \lambda_2$, isto é, se $a^2 - 4b \neq 0$. Neste caso, as constantes A_1 e A_2 são determinadas univocamente através das condições iniciais x_0 e x_1:

- Para $n = 0 \Longrightarrow x_0 = A_1 + A_2$;
- Para $n = 1 \Longrightarrow x_1 = A_1\lambda_1 + A_2\lambda_2$.

  O sistema
$$\begin{cases} A_1 + A_2 & = & x_0 \\ \lambda_1 A_1 + \lambda_2 A_2 & = & x_1 \end{cases}$$
  admite como solução os valores
$$A_2 = \frac{\lambda_1 x_0 - x_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \quad \text{e} \quad \mathrm{A}_1 = \mathrm{x}_0 - \frac{\lambda_1 \mathrm{x}_0 - \mathrm{x}_1}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

O seguinte exemplo permite ilustrar o dito acima.

Exemplo 1. Resolver a equação de diferenças de segunda ordem
$$x_{n+1} = x_n + x_{n-1} \tag{8}$$
com $x_0 = 1$ e $x_1 = 1$.

Temos que esta equação recursiva gera a seguinte sequência crescente:
$$1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, ...$$
conhecida como sequência de Fibonacci.

A solução de (8) é obtida em termos de seus auto-valores, ou seja, raízes do polinômio característico:
$$\lambda^2 - \lambda - 1 = 0 \quad \Longrightarrow \quad \lambda_{1.2} = \frac{1 \pm \sqrt{5}}{2}.$$
Considerando as condições iniciais $x_0 = 1$ e $x_1 = 1$, temos:
$$\begin{cases} 1 & = & A_1 + A_2 \\ 1 & = & A_1 \left(\dfrac{1+\sqrt{5}}{2}\right) + A_2 \left(\dfrac{1-\sqrt{5}}{2}\right) \end{cases}$$
Resolvendo o sistema, obtemos
$$A_1 = \frac{\sqrt{5}+1}{2\sqrt{5}} \quad e \quad A_2 = \frac{\sqrt{5}-1}{2\sqrt{5}}$$
Logo, a solução particular de (8) é :
$$x_n = \frac{1}{\sqrt{5}} \left(\frac{1+\sqrt{5}}{2}\right)^{n+1} - \frac{1}{\sqrt{5}} \left(\frac{1-\sqrt{5}}{2}\right)^{n+1} \tag{9}$$
A solução para o caso geral da equação linear com coeficientes constantes é solucionado de forma análoga aos casos anteriores. Para maiores detalhes o leitor pode consultar [5].

2.2 Equações de Diferenças não-Lineares(1^a ordem)- estabilidade

Uma *equação de diferenças não-linear de primeira ordem* é uma fórmula de recorrência do tipo

$$x_{n+1} = f(x_n), \tag{10}$$

em que f é uma combinação não linear de x_n (potências, exponenciais, etc).

A *solução* de (10) é uma expressão que relaciona x_n e x_0 (condição inicial), para cada estágio n. Geralmente, não é possível obter tal solução diretamente quando se trata de equações não lineares.

Definição 2.2 *Um ponto x no domínio da função $f : \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}$ é dito de equilíbrio da equação* (10) *se ele é um ponto fixo de f, isto é, $f(x) = x$.*

Uma maneira de analisar as equações de diferenças não lineares é através de seus pontos de equilíbrio. No contexto das equações de diferenças tem-se a estabilidade do processo quando não ocorre variações do estágio n para o estágio $n + 1$, isto é, quando

$$x_{n+1} = x_n = x^* \tag{11}$$

Da equação (11), tem-se que x^* é um ponto de equilíbrio de f, pois

$$x^* = x_{n+1} = f(x_n) = f(x^*) \tag{12}$$

Uma maneira simples para determinar os pontos de equilíbrio de uma equação não-linear é através dos gráficos de Lamerey, que explicamos a seguir.

Consideramos, no sistema cartesiano, os valores de x_n no eixo das abscissas e x_{n+1} no eixo das ordenadas e obtemos o gráfico ajustado de $x_{n+1} = f(x_n)$. Os pontos de equilíbrio são dados pela interseção do gráfico de f com a bissetriz $x_{n+1} = x_n$. Um dos principais objetivos do estudo de um sistema dinâmico é analisar o comportamento de suas soluções perto de um ponto de equilíbrio. Este estudo constitui a *teoria de estabilidade*. Neste trabalho não pretendemos dar uma informação detalhada do tema, e sim a informação necessária que vamos utilizar no desenvolvimento de nosso problema em estudo. A seguir, apresentamos resultados básicos de estabilidade.

A estabilidade de um ponto de equilíbrio x^* da equação (10), em que f é continuamente diferenciável em x^*, pode ser determinada pelo valor do módulo da derivada f'

$$\lambda = \left[\frac{df(x^*)}{dx_n}\right] \tag{13}$$

Em que λ é o coeficiente angular da reta tangente à curva $f(x_n)$ no ponto x^*. O parâmetro λ é dito autovalor do equilíbrio x^* da equação (10). Segundo Bassanezi [1], temos as seguintes caracterizações:

(i) Se $0 < |\lambda| < 1$, então x^* é *localmente assintoticamente estável*, isto é, se x_n está "próximo"de x^* então $x_n \longrightarrow x^*$ (x_n converge para x^*). Figura 1.

Ainda, se $0 < \lambda < 1$ então dizemos que a convergência é *monótona*; se $-1 < \lambda < 0$ a convergência é *oscilatória*.

(ii) Se $|\lambda| > 1$, então dizemos que o ponto de equilíbrio x^* é *instável*(repulsor). Figura 2.

(iii) No caso em que $|\lambda| = 1$, dizemos que o ponto de equilíbrio x^* é *neutramente estável*, ou simplesmente *estável*. Neste caso, a sequência x_n, a partir de algum n, oscila em torno do ponto x^* que é denominado *centro de um ciclo limite*. Figura 3.

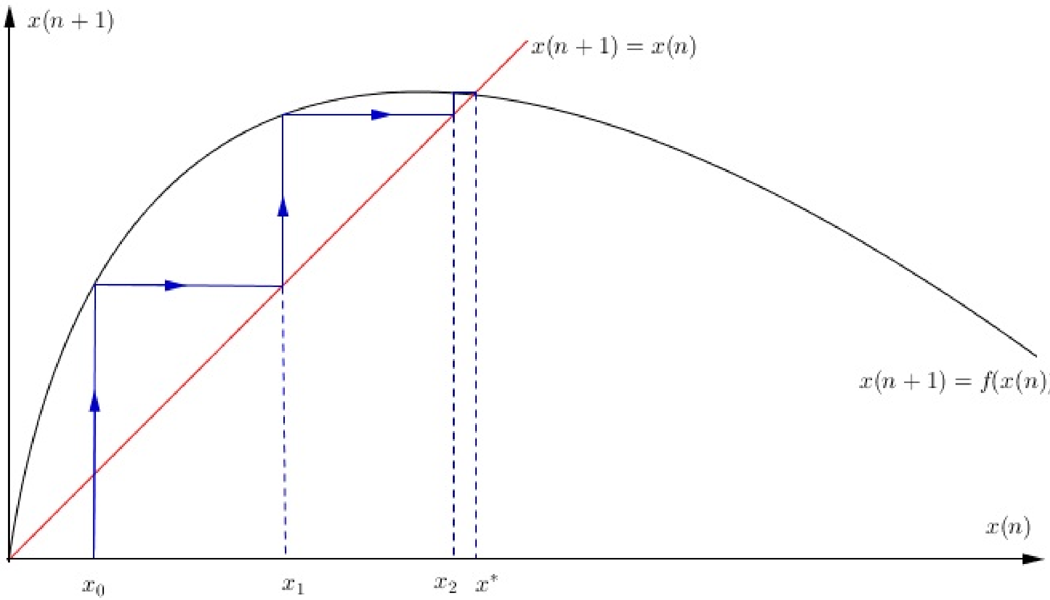

Figura 1: Gráfico de Lamerey.

Observamos que na Figura 1 temos dois pontos fixos de f: $\overline{x} = 0$ e x^* com características diversas; dado qualquer valor inicial x_0, a sequência x_n obtida por recorrência, se afasta de $\overline{x} = 0$ e se aproxima de x^*, logo, temos que $\overline{x} = 0$ é o ponto de equilíbrio instável e x^* é assintoticamente estável.

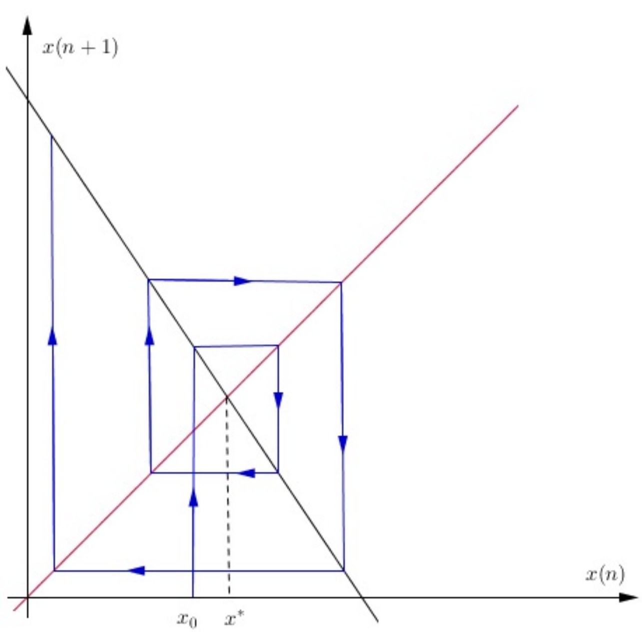

Figura 2: Ponto de equilíbrio instável.

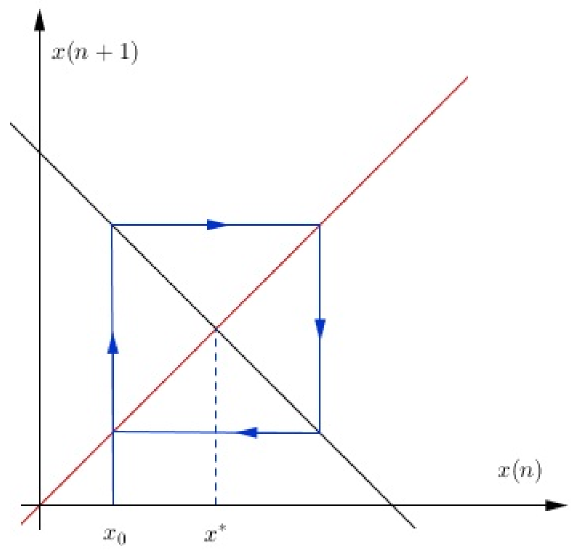

Figura 3: Ponto de equilíbrio neutramente estável.

Exemplo 2. Consideramos a equação de diferenças

$$x_{n+1} = 0,5x_n(1 - x_n). \tag{14}$$

Os pontos de equilíbrio de (14) são dados por :

$$x^* = 0,5x^*(1 - x^*) \Longrightarrow$$

$$0,5(x^*)^2 + 0,5x^* = 0.$$

Portanto $x^* = 0$ ou $x^* = -1$. Neste caso, $f(x) = 0,5x(1 - x)$ e assim $f'(x) = 0,5 - x$. Calculando λ, temos:

$$\lambda = 0,5 - x^*.$$

Quando $x^* = 0 \Rightarrow \lambda = 0,5$, ou seja $x^* = 0$ é assintoticamente estável. Vamos exemplificar a convergência atribuindo um valor para a condição inicial suficientemente à direita de $x^* = 0$.

x_0	=	0,4
x_1	=	0,12
x_2	=	0,0528
x_3	=	0,02500608
x_4	=	0,012190388
x_5	=	0,006020891
x_6	=	0,00299232
x_7	=	0,001491683
x_8	=	0,000744729
x_9	=	0,000372087
x_{10}	=	0,000185974

Tabela 1: Tabela para $x_0 = 0,4$

Construindo o gráfico de Lamerey, temos:

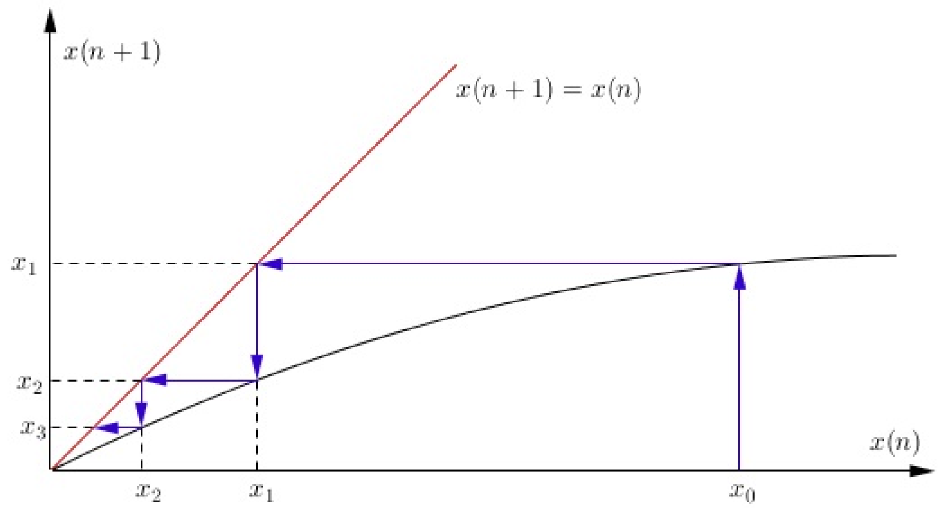

Figura 4: Gráfico de Lamerey para $x_{n+1} = 0,5x_n(1 - x_n)$, com $x_0 = 0,4$.

Quando $x^* = -1 \Rightarrow \lambda = 1,5$, ou seja $x^* = -1$ é instável. Vamos exemplificar esta instabilidade em relação ao ponto fixo $x^* = -1$, para isso atribuiremos um valor para a condição inicial localizada à esquerda de $x^* = -1$.

x_0	=	-1,5000
x_1	=	-1,8750
x_2	=	-2,6953
x_3	=	-4,9800
x_4	=	-14,8903
x_5	=	-118,3051
x_6	=	-7057,1955
x_7	=	-24905532,7475

Tabela 2: Tabela para $x_0 = -1,5$

Construindo o gráfico de Lamerey, temos:

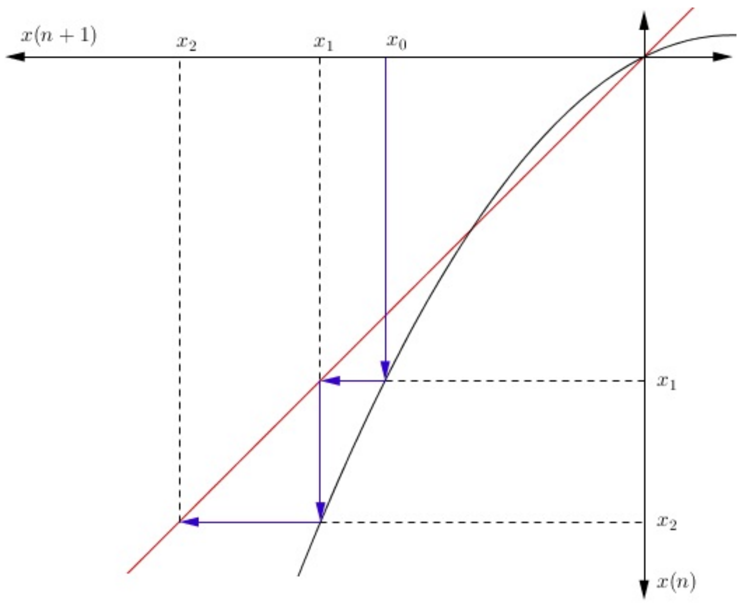

Figura 5: Gráfico de Lamerey para $x_{n+1} = 0,5x_n(1 - x_n)$, com $x_0 = -1,5$.

2.3 A Equação de Tipo Riccati

A equação de diferenças de tipo Riccati é uma equação que tem a seguinte forma

$$x(n+1) = \frac{a(n)x(n) + b(n)}{c(n)x(n) + d(n)} \tag{15}$$

tal que $c(n) \neq 0,\ a(n)d(n) - b(n)c(n) \neq 0,\ \forall n \geq 0$.

Para resolver esta equação introduzimos uma nova variável $y(n)$ com o objetivo de transformar a equação (15) em uma equação mais simples, nesse sentido façamos:

$$c(n)x(n) + d(n) = \frac{y(n+1)}{y(n)}, \tag{16}$$

o que implica em

$$x(n) = \frac{y(n+1)}{c(n)y(n)} - \frac{d(n)}{c(n)}.$$

Substituindo a última igualdade em (15) obtemos

$$\frac{y(n+2)}{c(n+1)y(n+1)} - \frac{d(n+1)}{c(n+1)} = \frac{a(n)\left[\dfrac{y(n+1)}{c(n)y(n)} - \dfrac{d(n)}{c(n)}\right] + b(n)}{\dfrac{y(n+1)}{y(n)}}.$$

Esta equação simplificada é dada pelo problema de valor inicial de segunda ordem

$$\begin{aligned} y(n+2) + p_1(n)y(n+1) + p_2(n)y(n) &= 0 \\ y(0) = 1, \quad y(1) = c(0)x(0) + d(0), & \end{aligned} \tag{17}$$

em que

$$p_1(n) = \frac{-c(n)d(n+1) + a(n)c(n+1)}{c(n)}$$

$$p_2(n) = (a(n)d(n) - b(n)c(n))\frac{c(n+1)}{c(n)}.$$

Solucionando o problema de valor inicial (17) encontramos $y(n)$ e voltando a (16) conseguimos solucionar a equação de Riccati (15).

3 O Problema de Propagação de células

Nesta seção estudaremos a dinâmica de propagação de células cancerígenas, a sua formulação matemática e a análise da solução. Segundo Murray ([6]) e Edelstein-Kenest ([4]), o comportamento de uma determinada população de células cancerígenas $x(t)$ presente em um tempo t segue o modelo contínuo (também chamado equação de Verhulst-Pearl):

$$x'(t) = x(t)[a - bx(t)], \qquad a, b > 0, \tag{18}$$

em que a é a taxa de crescimento da população no caso em que os recursos são ilimitados e os indivíduos não se afetam mutuamente, e $-bx^2(t)$ representa o efeito negativo sobre o crescimento, devido à aplicação dos anticorpos dados pelos fármacos. Sendo objetivo de nosso problema, o estudo do modelo discreto, não entraremos em detalhe acerca da obtenção da solução da equação diferencial anterior. A solução de (18) é dado por:

$$x(t) = \frac{a/b}{1 + (e^{-at}/cb)},$$

em que a constante de integração c é qualquer número real, veja [5] e [7]. Logo,

$$\begin{aligned} x(t+1) &= \frac{a/b}{1 + (e^{-a(t+1)}/cb)} \\ &= \frac{e^a(a/b)}{1 + (e^{-at}/cb) + (e^a - 1)}. \end{aligned}$$

Dividindo por $[1 + (e^{-at}/cb)]$, obtemos

$$x(t+1) = \frac{e^a x(t)}{[1 + \frac{b}{a}(e^a - 1)x(t)]}. \tag{19}$$

Nosso interesse neste sistema dinâmico está na análise do problema do ponto de vista do modelo discreto. Nesse sentido, introduzimos a variável discreta n no lugar de t simplesmente para indicar que faremos um estudo discreto do crescimento de células cancerígenas. Desse modo, obtemos que o tamanho da população $x(n)$ será definida pela equação de diferenças:

$$x(n+1) = \frac{\alpha x(n)}{[1 + \beta x(n)]}, \tag{20}$$

em que $\alpha = e^a$ e $\beta = \frac{b}{a}(e^a - 1)$.

Esta equação de diferenças é chamada a *equação logística de Pielou*, a qual é um modelo de equação de tipo Riccati vista na seção anterior.

Análise da Solução da Equação de Pielou

Como visto na seção anterior, a equação (20) que é do tipo Riccati pode ser resolvida fazendo

$$x(n) = \frac{1}{z(n)},$$

em que $z(n)$ é uma função a ser encontrada posteriormente. Substituindo na equação (20), isso nos dá a equação de diferenças linear de primeira ordem estudada na primeira seção

$$z(n+1) = \frac{1}{\alpha} z(n) + \frac{\beta}{\alpha},$$

cuja solução é dada por:

$$z(n) = \begin{cases} \left[c - \dfrac{\beta}{\alpha - 1} \right] \alpha^{-n} + (\beta/(\alpha - 1)) & \text{se} \quad \alpha \neq 1 \\ c + \beta n & \text{se} \quad \alpha = 1. \end{cases}$$

em que $c = z(0)$ é a condição inicial.

Assim

$$x(n) = \begin{cases} \alpha^n (\alpha - 1)/[\beta \alpha^n + c(\alpha - 1) - \beta] & \text{se} \quad \alpha \neq 1 \\ \dfrac{1}{c + \beta n} & \text{se} \quad \alpha = 1. \end{cases}$$

Portanto

$$\lim_{n \to \infty} x(n) = \begin{cases} (\alpha - 1)/\beta & \text{se} \quad \alpha \neq 1 \\ 0 & \text{se} \quad \alpha = 1. \end{cases}$$

Para $\alpha = 1$ o ponto de equilíbrio $x^* = 0$ é neutramente estável, pois:

$$f'(x_n) = \frac{\alpha}{[1 + \beta x(n)]^2},$$

logo,

$$|\lambda| = |f'(0)| = \frac{\alpha}{1} \Rightarrow |\lambda| = \alpha = 1.$$

Assim, de (iii) temos que $x^* = 0$ é neutramente estável. Por outro lado se $\alpha \neq 1$ então:

$$|\lambda| = \left| f' \left(\frac{\alpha - 1}{\beta} \right) \right| = \frac{\alpha}{\alpha^2} = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{e^a} < 1,$$

logo de (i) obtemos que $x^* = (\alpha - 1)/\beta$ é assintoticamente estável. Nesse caso nosso modelo matemático é mais realista, pois a aplicação de um determinado fármaco prevê que a população de células cancerígenas tende a se estabilizar.

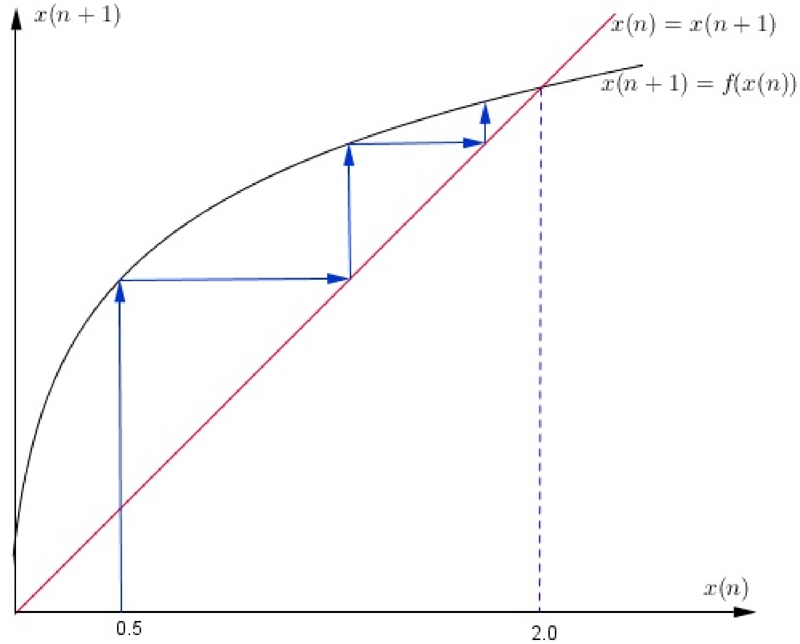

Figura 6: Ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

As mesmas conclusões podem ser obtidas utilizando os gráficos de Lamerey. Com efeito, podemos observar que a Figura 6 ilustra esse fato para o caso em que $\alpha = 3$, $\beta = 1$ e a população inicial de células é $x(0) = 0,5$ (dado em milhares). Nesse caso espera-se que a propagação de células tende a convergir a uma população de 2000 células cancerígenas aproximadamente.

Considerando agora as taxas $a = 2$ e $b = 3 \Rightarrow \alpha \simeq 7,4$ e $\beta \simeq 9,6$. Substituindo em (20), temos:

$$x(n+1) = \frac{7,4x(n)}{[1 + 9,6x(n)]}.$$

Considerando a condição inicial $x(0) = 1,0$ (dado em milhares). Se iterarmos a recorrência 3 vezes, teremos a seguinte sequência: $x_0 = 1,0$; $x_1 \simeq 0,698$; $x_2 \simeq 0,676$; $x_3 \simeq 0,668$

Agora, considerando a condição inicial $x(0) = 0,1$ (dado em milhares), se iterarmos a recorrência 3 vezes, teremos a seguinte sequência: $x_0 = 0,1$; $x_1 \simeq 0,337$; $x_2 \simeq 0,588$; $x_3 \simeq 0,655$.

Por outro lado, como $\alpha \neq 1$ temos:

$$\lim_{n\to\infty} x(n) = \frac{\alpha - 1}{\beta} = \frac{7,4 - 1}{9,6} = 0,666...$$

Construindo o gráfico de Lamerey, temos:

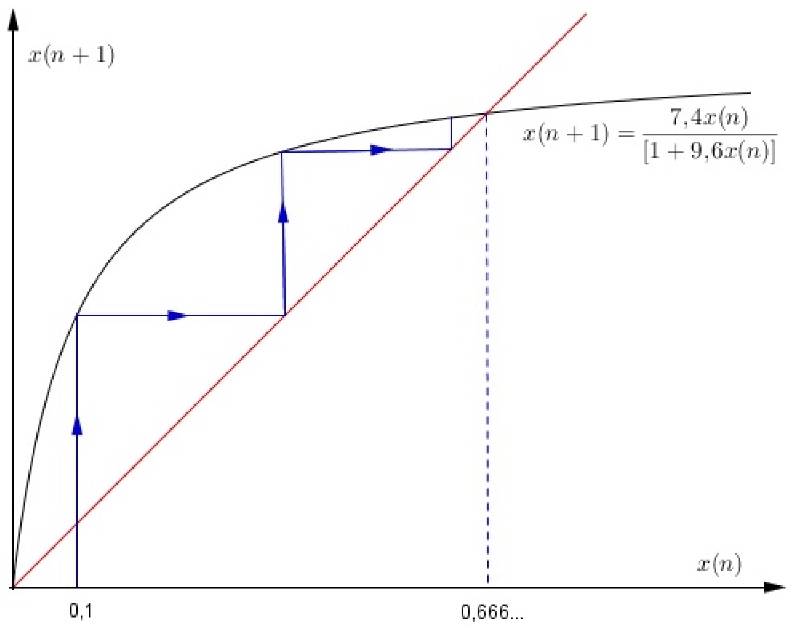

Figura 7: Ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

4 Considerações Finais

A modelagem matemática considerada permite interpretar e simular o problema da propagação de células cancerígenas em sua forma bem simples. É importante mencionar que o modelo pode ser enriquecido significativamente assumindo outras hipóteses, como por exemplo a introdução de dois fármacos no tumor. Também podemos pensar no problema de diminuir a população de células cancerígenas utilizando mecanismos de controle, mas isso pode ser estudado dentro da teoria de controle de equações de diferenças e implica em um bom conhecimento de aspectos matemáticos, no entanto nosso objetivo é a apresentação de um modelo que seja possível sua análise para alunos do ensino médio em sua forma mais simples. Nesse sentido, as referências [1] e [3] permitirão ter ampla informação na formulação de modelos matemáticos com o estímulo de motivar os alunos no estudo da matemática.

A modelagem da dinâmica de propagação de células cancerígenas por equações de diferenças nos leva à resolução de uma equação de diferenças não linear, chamada Equação de Pielou. Utilizando uma adequada mudança de variável, transformamos a equação em uma equação de diferenças linear com coeficientes constantes e porém a resolução de uma equação algébrica de primeira ordem. Concluímos que dependendo dos parâmetros da equação (20) temos a estabilização ou a extinção da população de células cancerígenas.

5 Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus por me guiar em todos os momentos da minha vida, especialmente durante estes dois anos de estudos.
Agradeço aos professores do PROFMAT da Universidade Federal de São João del Rei-(UFSJ) pela contribuição em minha formação, em especial ao professor José Angel Dávalos Chuquipoma, pela orientação, dedicação e confiança em meu trabalho.
Agradeço à minha esposa Kátia, e ao meu filho Mateus, que me apoiaram em tempo integral com carinho e paciência nos momentos que precisei estar ausente.

Aos meus irmãos, Rodrigo e Alexandre pelo companheirismo, e à minha irmã e afilhada Thaís, que amo tanto.
Concluo agradecendo à minha mãe Maria Consolação, pelo amor, carinho e palavras de apoio.
E ao meu pai Antônio Jorge, a quem dedico este trabalho, pela força, amizade e companheirismo.

Referências

[1] R. C. Bassanezi, *Ensino-aprendizagem com Modelagem Matemática*. São Paulo: Contexto, 2011.

[2] F. Brauer, C. Castillo-Chavez *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. 2nd ed. Texts in Applied Mathematics. Springer, New York, 2012.

[3] J. A. D. Chuquipoma *Modelagem matemática*. São João del-Rei, MG:UFSJ, 147p. 2012.

[4] Edelstein-Kesnet L, *Mathematical Models in Biology*, The Random House, Toronto, 1988.

[5] S. Elaydi, *An Introduction to Difference Equations*. 3rd ed. Undergraduate texts in mathematics. Springer, New York, 2005.

[6] J. D. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition*, Interdisciplinary Applied Mathematics. Volume 17. Springer, New York, 2002.

[7] D. G. Zill, *Equações diferenciais com aplicações em modelagem*. São Paulo: Afiliada, 2003.