

Equação de Gompertz: um estudo sobre a evolução de tumores

Otávio S. Macedo¹, Gilcélia R. Souza²
DEFIM, CAP, UFSJ – 36.495-000, Ouro Branco/MG.

Resumo. Este artigo investiga o modelo matemático de Gompertz para descrever o crescimento de tumores, uma extensão da equação logística que captura o crescimento inicial rápido seguido por um crescimento mais lento à medida que o tumor se aproxima da capacidade máxima. Iniciamos com a resolução da equação de Gompertz como um problema de valor inicial, explorando suas soluções gerais e particulares. Em seguida, realizamos uma análise gráfica utilizando parâmetros experimentais, ilustrando como o modelo pode ser aplicado para entender o crescimento tumoral em estudos com ratos. Comparamos nossos resultados com dados biológicos reais, destacando a utilidade do modelo de Gompertz na previsão e análise de crescimento tumoral. Este estudo contribui significativamente para a Biomatemática ao integrar teoria matemática com dados experimentais, oferecendo indicadores valiosos para a pesquisa em Biomatemática.

Palavras-chave: Crescimento tumoral; modelagem matemática; equações diferenciais.

1. Introdução

Ao estudar o conteúdo de equações diferenciais, em especial no estudo das equações logísticas nos deparamos com a equação de Gompertz. O livro de Zill (2011) relata que a equação em questão é “uma modificação na equação logística, conhecida como equação diferencial de Gompertz” que é capaz de representar crescimento ou decrescimento de populações, além de modelar o

¹otavio.matematica@hotmail.com

²gilcelia@ufsj.edu.br

crescimento de tumores malignos em determinados tipos celulares (Zill, 2011, p.101). O que nos aguçou a curiosidade de conhecer mais sobre o modelo.

O modelo de Gompertz surgiu de estudos realizados pelo matemático inglês Benjamin Gompertz, que realizou sua pesquisa a partir da taxa de mortalidade na companhia de seguros de sua família. Os feitos de Gompertz resultaram na famosa Lei da Mortalidade, como pode ser encontrado em Boyce e Diprima (2010); MT MacTutor (2021).

O modelo de crescimento populacional proposto por Gompertz descreve uma taxa de crescimento grande no início e converte, de forma rápida, em um crescimento mais lento, por este fato, ele consegue modelar diversos crescimentos celulares.

Este modelo é representado por diferentes equações, adotaremos a equação de acordo com as referências Boyce e Diprima (2010); Cavalcanti Filho e Silva (2018), a saber:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{k}{N} \quad (1.1)$$

sendo N a função que expressa o número de células de acordo com o tempo t e com as constantes r para velocidade de multiplicação das células (com $r > 0$) e k para o tamanho máximo que um tumor pode atingir.

2. Análise da equação de Gompertz

Repare que o modelo de Gompertz, representado pela equação (1.1), é não linear e se trata de uma equação autônoma. Resolvendo essa equação e considerando N_0 como sendo a população inicial de células tumorais, podemos escrever a equação como um problema de valor inicial (PVI) com $N(0) = N_0$, segue:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \left(\frac{k}{N} \right) \\ N(0) = N_0 \end{cases} \quad (2.2)$$

O PVI acima é solúvel por separação de variáveis, basta fazer uma manipulação algébrica simples e em seguida a integral:

$$\int \frac{dN}{N \ln \left(\frac{k}{N} \right)} = \int r dt$$

Resolvendo a equação obtemos a solução geral:

$$N(t) = ke^{e^c e^{-rt}} \quad (2.3)$$

Aplicando a condição inicial, $N(0) = N_0$ na equação (2.3) chegamos no valor da constante e^c , dada por

$$e^c = \ln \frac{N_0}{k}$$

Com isso, a solução particular é:

$$N(t) = ke^{\left(\ln \frac{N_0}{k}\right) e^{-rt}} \quad (2.4)$$

2.1. Análise gráfica do modelo de crescimento tumoral de Gompertz usando parâmetros experimentais

Para elucidar sobre o crescimento de um tumor no organismo capaz de oferecer condições suficientes e necessárias para seu desenvolvimento, buscou-se na literatura sobre o assunto os parâmetros que serão aplicados à equação (2.4). Usaremos os valores apresentados por Domingues (2011) como parâmetros para o esboço das curvas de interesse, são eles:

$$r = 0,0060; k = 10^{13}; N_0 = N(0) = 10^9$$

O valor de k , como estabelecido, é a capacidade de suporte do tumor e foi baseado no fato de que a partir de 10^6 células é necessário a ampliação dos vasos sanguíneos (angiogênese) para que o tumor receba nutrientes em toda sua extensão, podendo atingir a carga máxima de 10^{13} células, como descrito em Friberg e Mattson (1997).

Usaremos o *software MATLAB On-line*¹ para esboçar as curvas de nosso interesse. Todos os gráficos nesta sequência foram elaborados pelo autor.

Considerando os parâmetros apresentados e substituindo-os na equação (2.4) chegamos na seguinte equação:

$$N(t) = 10^{13} e^{\ln \frac{10^9}{10^{13}} e^{-0,0060t}} \quad (2.5)$$

¹*MATLAB On-line* é um *software* de computação numérica de análise e visualização de dados e se trata de um ambiente de programação sofisticado e de fácil entendimento, podendo ser utilizado em <https://www.mathworks.com/products/matlab-online.html>. Acesso em 24 de outubro de 2021.

Para a variável tempo (t), é necessário não interpretá-las em unidades de tempo, pois não tivemos acesso aos pontos para que estes números fossem estimados, para tanto, vamos usá-la em contagem de períodos iguais. O gráfico a seguir foi plotado com base na equação (2.5).

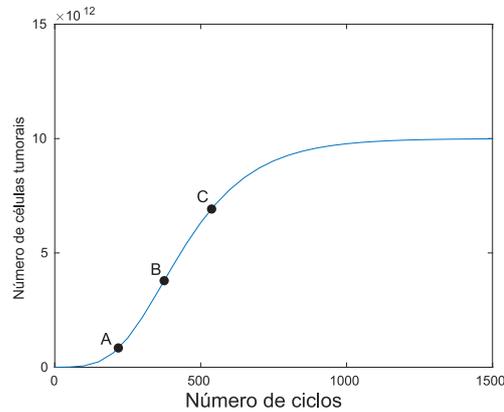


Figura 1: Gráfico do número de células tumorais \times ciclos.

Por fim, deseja-se adicionar um fator de tratamento que agirá na tentativa de reduzir o crescimento no gráfico (figura 1) e, conseqüentemente, reduzir a velocidade de crescimento tumoral e sua aceleração, como pode ser verificado em Domingues (2011).

2.2. Determinação dos parâmetros da equação de Gompertz de um experimento com ratos

O modelo de Gompertz pode ser exemplificado usando os dados encontrados no artigo “Monitoramento por imagem de ressonância magnética do crescimento tumoral no modelo C6 de glioblastoma com perspectivas de avaliação da terapia de magnetohipertemia” (Silva et al., 2012), para modelar o crescimento de tumores. O artigo trata de um experimento realizado em ratos Wistar (*Rattus norvegicus*)² que foram submetidos à aplicação de células

² Acredita-se que o rato Wistar foi o primeiro organismo desenvolvido para uso em pesquisa biomédica. Mais da metade de todas as linhagens de ratos de laboratório são descendentes da colônia de ratos Wistar original. Um dos principais motivos da utilização desta espécie, se deve a semelhança fisiológica humana e dos períodos de gestação serem curtos UNIFESP (2021).

tumorais. O artigo tem como objetivo pesquisar um padrão de crescimento dos tumores, em volume, nos ratos Wistar submetidos ao modelo C6 de *Glioblastoma Multiforme (GBM)*³. Este mesmo considera importante conhecer os parâmetros da progressão do tumor para implementação de terapias, em especial da hipertermia, que é o aquecimento tumoral, podendo ser realizada pela inserção de nanopartículas magnéticas que aquecem a região tumoral (magnetohipertermia) mediante a um campo magnético alternado.

Para continuidade dos nossos estudos elencamos os seguintes itens, retirados de Silva et al. (2012), que serão úteis a aplicação do modelo.

- A concentração de células GBM implantadas no córtex frontal direito dos roedores foi de 10^5 células/ $10\mu L$ e a quantidade da solução aplicada foi de $10\mu L$, desta forma inseriu-se 10^5 células tumorais em cada rato;
- Foram realizadas três ressonâncias magnéticas (RM) nos 14^o, 21^o e 28^o dias após a implementação das células e foi possível medir o volume médio dos tumores nos ratos, apresentados na tabela 1;

Tabela 1: Evolução tumoral de acordo com os dias, fonte: dados retirados de Silva et al. (2012).

Observação	RM realizada após o dia de implantação	Volume [mm^3]
1	14 dias	$13,7 \pm 2,5$
2	21 dias	$31,7 \pm 6,5$
3	28 dias	$122,1 \pm 11,8$

- Os ratos separados para o grupo de controle receberam apenas o meio de cultura celular (sem as células) e não apresentaram crescimento tumoral findado os 28 dias de observação, comprovando que o crescimento tumoral se deve às células tumorais implantadas;

Precisamos agora estabelecer a quantidade de células presentes nesses estágios expostos na tabela 1, para isso usaremos os dados a seguir:

³“O glioblastoma multiforme (GBM) é um tipo de tumor maligno de crescimento rápido, se trata de um tumor cerebral mais comum em adultos [...] Pacientes diagnosticados com GBM têm um prognóstico ruim e geralmente sobrevivem menos de 15 meses após o diagnóstico” (NCI, 2021).

- “Quando um tumor maligno alcança cerca de 1 cm de diâmetro, torna-se detectável pelos métodos diagnósticos disponíveis e contém cerca de 10^9 células” (Instituto Nacional do Câncer, 2008, p.39).

A partir desses dados e considerando que o tumor maligno seja uma esfera perfeita e que seu raio seja de 5mm, conclui-se que seu volume é:

$$V = \frac{4}{3}\pi(5)^3 \approx 523,6mm^3$$

Logo, sabemos que em $523,6mm^3$ há 10^9 células. Fazendo a proporção desse dado com os dados da tabela 1, apresentamos a tabela 2:

Tabela 2: Número de células por observação

Observação	Tempo (dias)	Volume (mm^3)	Número de células
1	14 dias	$13,7 \pm 2,5$	$2,62 \cdot 10^7 \pm 4,77 \cdot 10^6$
2	21 dias	$31,7 \pm 6,5$	$6,05 \cdot 10^7 \pm 1,24 \cdot 10^7$
3	28 dias	$122,1 \pm 11,8$	$2,33 \cdot 10^8 \pm 2,25 \cdot 10^7$

A partir da tabela 2 podemos gerar três pares ordenados do tipo (dias de observação, números de células), são eles:

- $N_0 = 10^5$ com $t = 0$
- Ponto: (14 , $2,62 \times 10^7$)
- Ponto: (21 , $6,05 \times 10^7$)
- Ponto: (28 , $2,33 \times 10^8$)

Infelizmente, a quantidade de pontos obtidos experimentalmente, não é suficiente para uma precisão a uma curva ideal que contivesse todos os pontos de forma satisfatória e com minimização dos erros na determinação dos parâmetros r e k da equação (2.4).

Por ora, uma solução encontrada para finalizarmos essa modelagem de forma mais simplificada é usar uma relação proporcional para encontrar a capacidade de carga dos tumores nos ratos de laboratório. Considere a quantidade inicial de 10^9 células quando $t = 0$ e a capacidade de carga do tumor como 10^{13} células (dados abordados na seção 2.1). Desejamos descobrir a capacidade de

carga dos tumores nos ratos, para isso usaremos 10^5 células como quantidade inicial de células inseridas nos roedores. Segue a proporção:

$$\frac{10^9}{10^5} = \frac{10^{13}}{k_r}$$

Resolvendo essa relação obtemos $k_r = 10^9$.

Usando os dados obtidos na tabela 2, construímos a tabela 3.

Tabela 3: Logaritmo natural do número de células por tempo

Tempo (dias)	$\ln(\text{Número de células})$
0 dia	11,51293
14 dias	17,07993
21 dias	17,91885
28 dias	19,26738

Agora trabalharemos com a equação (2.4), exprimindo o logaritmo natural dos dois membros da equação, temos:

$$\ln N(t) = \ln k e^{\ln \frac{N_0}{k} e^{-rt}}$$

Aplicando algumas propriedades dos logaritmos, chegamos a seguinte equação:

$$\ln N(t) = \ln k + \ln \frac{N_0}{k} e^{-rt}$$

Substituindo $N_0 = 10^5$ e $k = k_r = 10^9$ na equação anterior, obtemos:

$$\ln N(t) = \ln 10^9 + \ln 10^{-4} \cdot e^{-rt} \quad (2.6)$$

A equação (2.6) pode ser vista como uma função exponencial transladada no eixo y . Considere $y = \ln N(t)$ e a nova função:

$$y = \ln 10^9 + \ln 10^{-4} \cdot e^{-rt} \quad (2.7)$$

Usando o *software* *SciDAVis*⁴ e os dados da tabela 3 plotamos o gráfico $y \times t$, segue:

⁴*SciDAVis* é um acrônimo para Scientific Data Analysis and Visualization é um programa de computador de código aberto e multiplataforma para a plotagem interativa de gráficos científicos e análise de dados. O *software* pode ser obtido em <http://scidavis.sourceforge.net/>. Acessado em 23 de outubro de 2021.

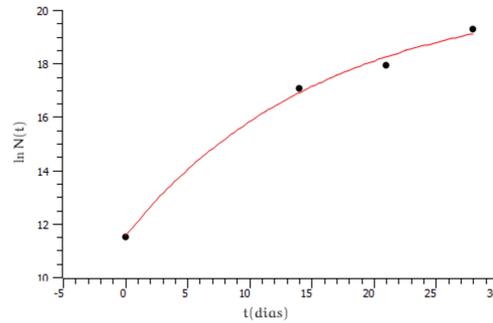


Figura 2: Gráfico $\ln(N(t))$ x $t(\text{dias})$

Usando o mesmo *software* anterior, a partir da curva apresentada pela figura 2, aplicamos um ajuste de crescimento exponencial à curva. Os dados fornecidos pelo programa se encontram na figura 3.

```

Exponential growth fit of dataset: Table1_2, using function:  $y_0 + A \cdot \exp(x/t)$ 
A (amplitude) = -9,12462695085294 +/- 1,53150978072263
t (lifetime) = -15,7697015372378 +/- 0,0230802021309025
y0 (offset) = 20,6534952642341 +/- 1,53064604408908
-----
Chi^2 = 0,164652030992261
R^2 = 0,995277652700679

```

Figura 3: Resultados do ajuste de crescimento exponencial

Repare que o valor de $\ln 10^9 \approx 20,73$ e está dentro do valor estimado para $y_0 = 20 \pm 1$ e que $\ln 10^{-4} \approx -9,21$ está de acordo com o valor de $A = -9 \pm 1$, dados combinados na comparação da equação (2.7) e pela figura 3, com isso, podemos estimar que

$$-\frac{x}{15,76} = -rx \Rightarrow r \approx 0,06$$

Portanto, inferimos que a velocidade de multiplicação de células tumorais é $r = 0,06$ para $N_0 = 10^5$ e capacidade de carga $k = 10^9$. Esses dados sugerem que o crescimento tumoral segue um padrão exponencial que se estabiliza ao se aproximar da capacidade de carga. No entanto, sabemos que um tumor com 10^9 células possui aproximadamente 1 cm de diâmetro, segundo dados de (Instituto Nacional do Câncer, 2008, p.39). Portanto, é improvável que um

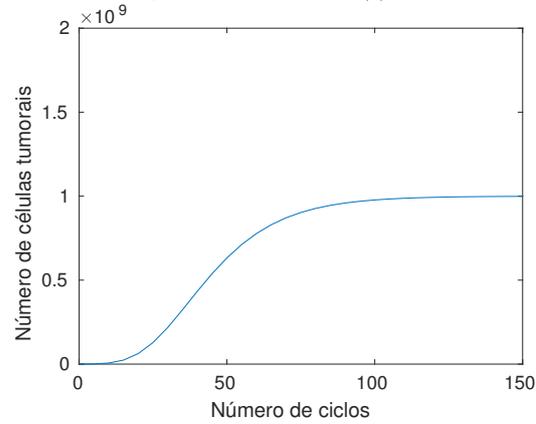
tumor em um rato Wistar atinja a capacidade de carga, dado que o crânio desses roedores é aproximadamente igual ao tamanho de um tumor com capacidade de carga. Mesmo que isso fosse possível, haveria escassez de recursos para o crescimento do tumor e elevada pressão craniana, o que poderia afetar outras funções cerebrais e levar ao óbito.

3 Resultados

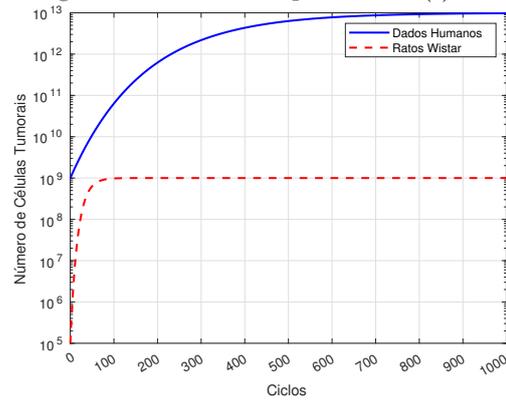
Calculamos o valor $r \approx 0,06$. Este resultado nos sugere que o crescimento tumoral será mais rápido em ratos que em humanos, é natural que seja, pois eles vivem de 2 a 3,5 anos. Não há uma relação de proporção direta entre a idade humana e a idade dos ratos. Andreollo et al. (2012) faz uma relação entre essas idades, 6 meses de vida do rato é correspondente a 18 anos de idade humana e 12 meses da vida de um rato corresponde à 30 anos da vida humana, mostrando que não há relação direta à qual podemos nos basear. Araújo ainda ressalta que em diferentes fases da vida do rato há diferentes correspondências para as idades humana, um exemplo disso é a fase de puberdade do rato que é de 4,3 dias e de 1 ano no ser humano, ainda conclui que “Ratos e modelos animais nas pesquisas em geral podem ser ferramentas muito importantes e úteis; seus resultados podem ser aplicáveis nos seres humanos, entretanto, não podem ser interpretados como pessoas em miniatura.”

Tendo em vista a exposição no parágrafo anterior, já era esperado que a curva de Gompertz tivesse maior velocidade de crescimento para os ratos do que para os humanos pois um rato gasta menos tempo que um humano para que o tumor atinja a capacidade de carga.

Considerando os valores de r , N_0 e k_r para os ratos e usando a aplicação construída no *MATLAB On-line*, como expomos anteriormente, apresentamos o gráfico 4 a seguir.

Figura 4: Gráfico $N(t) \times t$ 

No gráfico 5 a seguir, comparamos as curvas de desenvolvimento tumoral utilizando parâmetros para humanos e aqueles obtidos em experimentos com ratos.

Figura 5: Gráfico comparativo $N(t) \times t$ 

No gráfico 5, comparamos as curvas de desenvolvimento tumoral utilizando parâmetros para humanos e aqueles obtidos em experimentos com ratos Wistar. As curvas mostram que o crescimento tumoral para humanos, com uma taxa de crescimento $r = 0,006$, é mais lento comparado aos ratos Wistar, em que a taxa é $r = 0,06$. Isso indica um crescimento mais rápido dos tumores em ratos. Além disso, a capacidade de carga para humanos ($k = 10^{13}$) é muito maior do que para ratos Wistar ($k = 10^9$), sugerindo que os tumores humanos

podem crescer mais. Ambas as curvas seguem um padrão exponencial inicial antes de se estabilizarem à medida que o número de células se aproxima da capacidade de carga, refletindo a limitação dos recursos disponíveis. A diferença nas taxas de crescimento e capacidades de carga entre humanos e ratos destaca a importância de considerar essas variáveis ao aplicar resultados experimentais e desenvolver terapias, garantindo que as abordagens sejam ajustadas para as características específicas de cada organismo.

4. Conclusões

Por meio deste artigo, foi possível potencializar os conhecimentos a cerca da equação de Gompertz, que tem um papel muito relevante dentro da Biomatemática. Com esse intuito foi possível analisar a equação por meio de valores reais, podendo trabalhar com os parâmetros com significado biológico, atrelando os parâmetros já verificados em pesquisas médicas a uma pesquisa biológica que tinha como um de seus objetivos medir o desenvolvimento de tumores em ratos, complementando a literatura com um estudo de parâmetros para a pesquisa.

Referências

- Andreollo, N. A., Santos, E. F., Araújo, M. R., e Lopes, L. R. (2012). Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 25(1):49–51.
- Boyce, W. e Diprima, R. (2010). *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. LTC.
- Cavalcanti Filho, G. F. e Silva, C. M. (2018). Simulação numérica de crescimento de tumores malignos da próstata usando a equação diferencial de gompertz. *Revista Nucleus*, 15(2):105–116.
- Domingues, J. (2011). Análise do modelo de gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento. *Biomatemática IMECC - UNICAMP, Brasil*.
- Friberg, S. e Mattson, S. (1997). On the growth rates of human malignant

tumors: Implications for medical decision making. *Journal of Surgical Oncology*, 65:284–297.

Instituto Nacional do Câncer (2008). *Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço*. Ministério da Saúde, Brasília, 3 edição.

MT MacTutor (2021). Arquivo de história da matemática mactutor. <https://mathshistory.st-andrews.ac.uk/Biographies/Gompertz/>. Acessado em 20/04/2021.

NCI (2021). National cancer institute. <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga/studied-cancers/glioblastoma>. Acessado em 20/05/2021.

Silva, A. C. d., Cabral, F. R., Mamani, J. B., Malheiros, J. M., Polli, R. S., Tannus, A., Vidoto, E., Martins, M. J., Sibov, T. T., Pavon, L. F., et al. (2012). Monitoramento por imagem de ressonância magnética do crescimento tumoral no modelo c6 de glioblastoma com perspectivas de avaliação da terapia de magnetohipertemia. *einstein (São Paulo)*, 10:11–15.

UNIFESP (2021). Wistar epm-1. <https://www.unifesp.br/campus/sao/cedeme/modelos-animais/ratos/heterogenicos/92-wistar>. Acessado em 20/05/2021.

Zill, D. (2011). *Equações Diferenciais com aplicações em modelagem*. Cengage Learning, 9 edição.