

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SÃO BERNARDO – CCSB
CURSO DE CIÊNCIAS NATURAIS/QUÍMICA

THAIS PONTES AGUIAR

**CRESCIMENTO DO CÂNCER NA FASE AVASCULAR VIA
EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS**

SÃO BERNARDO – MA

2026

THAIS PONTES AGUIAR

CRESCIMENTO DO CÂNCER NA FASE AVASCULAR VIA EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS

Trabalho de Conclusão do Curso, como requisito obrigatório para a obtenção do título de licenciada em Ciências Naturais/Química pela da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Campus de São Bernardo, MA.

Universidade Federal do Maranhão
Curso de Ciências Naturais/Química

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Oliveira Ribeiro

São Bernardo – MA

2026

AGUIAR, Thais Pontes
Crescimento do Câncer na Fase Avascular via Equações Diferenciais Ordinárias/ Thais Pontes Aguiar. – São Bernardo – MA, 2026-

85p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Oliveira Ribeiro
Monografia – Universidade Federal do Maranhão
Curso de Ciências Naturais/Química, 2026.

1. Câncer. 2. Crescimento tumoral. 3. Equações diferenciais ordinárias.
4. Modelo de Gompertz. 5. Modelo Logístico.

I. Orientador. II. Universidade Federal do Maranhão. III. Centro de Ciências de São Bernardo. IV. Título

THAIS PONTES AGUIAR

CRESCIMENTO DO CÂNCER NA FASE AVASCULAR VIA EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS

Trabalho de Conclusão do Curso, como requisito obrigatório para a obtenção do título de licenciada em Ciências Naturais/Química pela da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Campus de São Bernardo, MA.

Trabalho aprovado. São Bernardo – MA, 17 de julho de 2026



Documento assinado digitalmente
MARCELO OLIVEIRA RIBEIRO
Data: 17/07/2026 21:32:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marcelo Oliveira Ribeiro



Documento assinado digitalmente
JOSBERG SILVA RODRIGUES
Data: 17/07/2026 22:23:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Josberg Silva Rodrigues



Documento assinado digitalmente
FRANCISCO DAS CHAGAS VIEIRA SANTOS
Data: 18/07/2026 10:33:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. Franscisco das Chagas Vieira
Santos**
Membro

São Bernardo – MA
2026

*À minha mãe, que lutou bravamente
contra o câncer de mama.
Este trabalho é uma homenagem à sua
memória e à sua força.*

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela dádiva da vida. Acordar todos os dias é um milagre que muitos deixam de perceber. Obrigada, Deus, ao Senhor toda honra e glória.

Agradeço a Kevilly Vieira Morais pela amizade e consideração. Admiro muito sua força e seu caráter. Agradeço também ao Dálison da Silva Carvalho pela confiança, carinho e amor incondicional. Vocês me ensinaram a importância do trabalho em parceria e me motivaram todos os dias a continuar, mesmo sem perceberem.

Agradeço ao meu grande amigo Arthur Serejo Neves Ribeiro pela paciência e força. Seus conselhos foram valiosos e levarei comigo para sempre. Obrigada, em especial, pelos livros que me emprestou; tornei-me fã de Stephen King.

Ao meu orientador, Dr. Marcelo Oliveira Ribeiro, agradeço pela oportunidade e pela confiança em me convidar para fazer parte do grupo de iniciação científica. Obrigada por acreditar que eu seria capaz de concluir este trabalho.

Agradeço também ao meu professor Dr. Benedicto Augusto Vieira Lima. Sua inteligência e complexidade de ideias me motivam constantemente a buscar mais conhecimento. Um agradecimento especial à professora Dra. Maria Alves Fonteneles. Sua forma de ensinar me mostrou o verdadeiro significado de ser professor. Você é uma inspiração profissional para mim.

Ao meu pai, Edivaldo Dias de Morais, agradeço por me acolher, mesmo eu não sendo do seu sangue. Você passou inúmeras noites sem dormir, pescando em diferentes lugares, para que eu pudesse chegar até aqui. Obrigada por ser meu pai.

Por fim, agradeço à verdadeira inspiração deste trabalho: minha mãe, Francisca Ferreira de Aguiar. Você lutou durante seis anos contra o câncer de mama. Sua última preocupação era não conseguir me ver formada. Eu me formei, mãe, e este trabalho é para a senhora.

*“E ainda se vier, noites traiçoeiras
Se a cruz pesada for, Cristo estará contigo
O mundo pode até
Fazer você chorar
Mas Deus te quer sorrindo”
(Noites Traiçoeiras - José Carlos Papae)*

Resumo

O câncer constitui um dos principais desafios da saúde pública mundial, sendo caracterizado pelo crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos e órgãos, comprometendo o funcionamento do organismo. Nesse contexto, a modelagem matemática tem se consolidado como uma importante ferramenta para compreender a dinâmica do crescimento tumoral, permitindo descrever quantitativamente a evolução da doença e fornecer subsídios para estudos relacionados ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Este trabalho teve como objetivo analisar o crescimento de tumores sólidos em fase avascular por meio dos modelos matemáticos Logístico e de Gompertz, comparando suas características e sua capacidade de representar o comportamento biológico da proliferação celular. Inicialmente, foram apresentados aspectos históricos do desenvolvimento das equações diferenciais ordinárias e dos modelos clássicos de crescimento populacional, destacando suas aplicações na oncologia matemática. Em seguida, realizou-se a dedução analítica das soluções dos modelos estudados e a construção de simulações computacionais utilizando o *software* Matlab para a comparação gráfica das curvas de crescimento. Complementarmente, foram desenvolvidas simulações tridimensionais no *software* *PhysiCell*, possibilitando a visualização da evolução espacial de tumores avasculares em diferentes intervalos de tempo, bem como a identificação de células viáveis e necróticas. Os resultados obtidos evidenciaram que ambos os modelos descrevem satisfatoriamente o crescimento tumoral em sua fase inicial; entretanto, o modelo de Gompertz apresentou comportamento mais compatível com a dinâmica observada em tumores sólidos, ao representar a redução progressiva da taxa de crescimento à medida que o tumor se aproxima da capacidade de suporte do meio. Dessa forma, conclui-se que a integração entre modelagem matemática e simulação computacional constitui uma abordagem eficiente para o estudo do crescimento tumoral, contribuindo para uma melhor compreensão dos processos biológicos envolvidos e demonstrando o potencial da Matemática como ferramenta de apoio à pesquisa em oncologia.

Palavras-chave: Câncer. Crescimento tumoral. Equações diferenciais ordinárias. Modelo de Gompertz. Modelo Logístico.

Abstract

Cancer is one of the main challenges in global public health and is characterized by the uncontrolled growth of cells that can invade tissues and organs, compromising the body's functioning. In this context, mathematical modeling has emerged as an important tool for understanding the dynamics of tumor growth, allowing us to quantitatively describe the progression of the disease and provide support for studies related to the development of therapeutic strategies. This work aimed to analyze the growth of solid tumors in the avascular phase using the Logistic and Gompertz mathematical models, comparing their characteristics and their ability to represent the biological behavior of cell proliferation. Initially, historical aspects of the development of ordinary differential equations and classical population growth models were presented, highlighting their applications in mathematical oncology. Next, an analytical deduction of the solutions of the models studied was carried out, and computer simulations were built using Matlab software for the graphical comparison of the growth curves. Additionally, three-dimensional simulations were developed in PhysiCell software, allowing the visualization of the spatial evolution of avascular tumors at different time intervals, as well as the identification of viable and necrotic cells. The results obtained showed that both models satisfactorily describe tumor growth in its initial phase; however, the Gompertz model showed behavior more consistent with the dynamics observed in solid tumors, as it represents the progressive reduction in the growth rate as the tumor approaches the medium's carrying capacity. In this way, it is concluded that the integration of mathematical modeling and computer simulation is an effective approach for studying tumor growth, contributing to a better understanding of the biological processes involved and showing the potential of Mathematics as a support tool for research in oncology.

Keywords: Cancer. Tumor growth. Ordinary differential equations. Gompertz model. Logistic model.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Representação do modelo de iniciação tumoral avascular.	40
Figura 2 – Gráfico gerado com o código no Matlab.	43
Figura 3 – Comparação do crescimento de células segundo os modelos de Gompertz e Logístico, incluindo o nível estável (capacidade de carga). . . .	51
Figura 4 – Simulação de 2 dias biológicos de um tumor em 3D.	54
Figura 5 – Ampliação da simulação de 2 dias biológicos de um tumor em 3D. . .	55
Figura 6 – Simulação de 7 dias biológicos de um tumor em 3D.	57
Figura 7 – Ampliação da simulação de 7 dias biológicos de um tumor em 3D. . .	58
Figura 8 – Simulação inicial (0 dias) de um tumor em 2D.	59
Figura 9 – Simulação de 15 dias biológicos de um tumor em 2D.	59
Figura 10 – Simulação de 30 dias biológicos de um tumor em 3D.	61
Figura 11 – Comparação da evolução temporal do número de agentes celulares nas simulações 2D e 3D.	65

Lista de tabelas

Tabela 1 – Evolução do número de agentes celulares na simulação tridimensional (3D).	64
Tabela 2 – Evolução do número de agentes celulares na simulação bidimensional (2D).	64
Tabela 3 – <i>Script</i> em MATLAB utilizado para a simulação da equação logística generalizada - Figura 2.	76
Tabela 4 – <i>Script</i> em MATLAB utilizado para comparar os modelos de Gompertz e Logístico - Figura 3.	78
Tabela 5 – <i>Script</i> em <i>Python</i> utilizado para visualizar o tumor avascular após 2 dias de simulação.	80
Tabela 6 – <i>Script</i> em <i>Python</i> utilizado para visualizar o tumor avascular após 7 dias de simulação.	83

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTOS DO CÁLCULO	16
2.1	Contexto histórico	16
2.2	Derivadas	17
2.3	Integrais	18
2.4	Equações diferenciais ordinárias	20
2.4.1	Classificação	21
2.4.1.1	Ordem	21
2.4.1.2	Linearidade	21
2.4.1.3	Homogeneidade	21
2.4.2	Soluções	22
2.4.3	Problema de valor inicial	23
2.4.4	Equações separáveis	24
2.5	Aplicações de EDOs	24
3	MODELOS DE CRESCIMENTO TUMORAL	26
3.1	Modelo logístico	29
3.2	Modelo de Gompertz	34
4	METODOLOGIA	38
5	RESULTADOS	40
5.1	Modelo de Logístico	42
5.2	Modelo de Gompertz	50
5.3	Simulação usando o <i>software Physicell</i>	52
5.4	Modelo de Gompertz e Logístico no <i>PhysiCell</i>	65
5.4.1	Modelo Logístico	66

5.4.2	Cálculo de A	66
5.4.3	Cálculo da taxa de crescimento (r)	66
5.4.4	Modelo logístico ajustado	67
5.4.5	Modelo de Gompertz	67
5.4.6	Cálculo do parâmetro inicial	67
5.4.7	Cálculo da taxa de crescimento r	68
5.4.8	Modelo de Gompertz ajustado	68
6	CONCLUSÃO	70
Referências		71
REFERÊNCIAS		72
APÊNDICES		75
APÊNDICE A – CÓDIGOS DO MATLAB		76
APÊNDICE B – CÓDIGOS DO MATLAB		78
APÊNDICE C – SIMULAÇÃO DE 2 DIAS EM 3D		80
APÊNDICE D – SIMULAÇÃO DE 7 DIAS EM 3D		83

1 Introdução

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) o termo “câncer” abrange mais de 100 tipos de doenças malignas. O surgimento da doença é caracterizado pelo crescimento anormal de células geneticamente modificadas (INCA, 2022). Essa alteração genética provoca um tumor, que é um amontoado de células mal formadas, também chamado de neoplasia.

Segundo Dassios et, al (2012), “a proliferação celular é normalmente um processo altamente regulado, [...] se o controle da proliferação for alterado ou perdido, as células podem continuar a se dividir, levando a uma massa tecidual anormal – um tumor.” (Dassios, Kariotou, Tsampas, et al, 2012 p. 2).

Existem várias formas de desenvolver câncer: predisposição genética hereditária, exposição a radiações ou simplesmente hábitos não saudáveis. Esses fatores podem provocar alterações ou mutações no DNA e, conseqüentemente, as células multiplicam esse erro genético formando um tumor, que pode ser benigno ou maligno. O primeiro consiste em uma massa resultante da proliferação celular, mas que não tem capacidade de gerar metástase, isto é, de se espalhar para outros órgãos do corpo. O segundo, também chamado de neoplasia maligna, é o câncer propriamente dito. Ele tende a ser mais agressivo e possui a capacidade de infiltrar-se em outros órgãos.

A oncologia é a área da medicina dedicada ao estudo dos tumores, abrangendo os mecanismos envolvidos em seu desenvolvimento e as formas de tratamento. Nesse contexto, a oncologia matemática surge como uma área interdisciplinar que utiliza modelos matemáticos para compreender a progressão tumoral e auxiliar na avaliação de terapias contra o câncer. Esses modelos permitem tanto análises qualitativas do comportamento dos tumores quanto previsões quantitativas relacionadas à dinâmica de proliferação celular.

Embora este trabalho tenha como foco a modelagem matemática do crescimento tumoral por meio de Equações Diferenciais Ordinárias, o tema também apresenta uma relação direta com a Química. O desenvolvimento e a progressão dos tumores envolvem

diferentes processos químicos e bioquímicos, como o metabolismo celular, o consumo de oxigênio e a ação de agentes quimioterápicos. Assim, compreender o câncer também significa reconhecer a interação entre diferentes áreas do conhecimento, uma vez que os processos biológicos observados no organismo estão relacionados a transformações e interações químicas que ocorrem no nível celular.

Essa relação torna-se ainda mais evidente quando se considera o papel das terapias químicas no tratamento do câncer. Segundo Tilsed et al. (2022), em seu artigo, os autores destacam a importância da quimioterapia no tratamento de diferentes tipos de câncer, afirmando que “em muitos cânceres localizados, a quimioterapia antes ou após a cirurgia e/ou combinada com radioterapia pode proporcionar benefícios duradouros e de sobrevivência a longo prazo para muitos pacientes” (Tilsed et al., 2022, p. 2). A utilização dessas terapias reforça a importância de compreender os processos relacionados ao desenvolvimento e à evolução dos tumores, especialmente quando se considera que o crescimento celular pode ser influenciado pela disponibilidade de nutrientes, oxigênio e pelas condições do microambiente tumoral.

Nesse contexto, a matemática surge como uma ferramenta capaz de auxiliar na compreensão de um fenômeno biológico complexo. O crescimento de um tumor envolve diversas células, interações e condições que se modificam ao longo do tempo, tornando difícil descrevê-lo apenas por meio de uma análise qualitativa. A modelagem matemática permite, portanto, representar determinados aspectos desse processo por meio de relações quantitativas, possibilitando acompanhar a variação da população tumoral e analisar seu comportamento ao longo do tempo.

Durante a fase avascular, o tumor cresce sem possuir uma rede própria de vasos sanguíneos e depende da difusão de oxigênio e nutrientes provenientes dos tecidos adjacentes. À medida que a massa tumoral aumenta, a disponibilidade desses recursos pode se tornar limitada, interferindo na dinâmica de proliferação, quiescência e morte celular. Esse comportamento levanta uma questão importante: de que maneira modelos matemáticos baseados em Equações Diferenciais Ordinárias podem representar o crescimento tumoral durante a fase avascular?

A busca por respostas para essa questão justifica a realização deste estudo, uma vez que o crescimento tumoral envolve diferentes processos biológicos, químicos e físicos que se modificam ao longo do tempo. Nesse contexto, torna-se relevante compreender a dinâmica do crescimento tumoral durante a fase avascular e investigar de que maneira as Equações Diferenciais Ordinárias podem ser utilizadas para representar matematicamente esse fenômeno. Para isso, a pesquisa aborda os modelos logístico, associado à formulação de Verhulst, e de Gompertz, que apresentam formulações distintas para descrever comportamentos de crescimento não indefinidamente exponenciais. A análise desses modelos permite compreender diferentes formas de representar matematicamente a evolução de uma população tumoral e relacionar suas previsões aos dados obtidos por meio de simulações computacionais.

Como parte dessa investigação, este trabalho realiza uma revisão bibliográfica sobre o crescimento tumoral e a aplicação das Equações Diferenciais Ordinárias na descrição de fenômenos biológicos, buscando compreender de maneira mais ampla a dinâmica do crescimento tumoral durante a fase avascular. Nesse percurso, são apresentados os modelos matemáticos de Verhulst e Gompertz, utilizados para representar diferentes comportamentos de crescimento celular. Além da abordagem teórica, o crescimento tumoral é simulado por meio do *software PhysiCell*, possibilitando a obtenção de dados sobre a evolução da população celular. Posteriormente, os resultados provenientes das simulações são comparados aos modelos matemáticos estudados, utilizando o *software Matlab*, com o intuito de analisar a correspondência entre o comportamento observado na simulação computacional e a representação matemática do crescimento tumoral.

Assim, este trabalho busca contribuir para a compreensão da aplicação das Equações Diferenciais Ordinárias no estudo do crescimento tumoral durante a fase avascular, aproximando diferentes áreas do conhecimento, como a Matemática, a Química, a Biologia e a Computação. Ao relacionar o estudo bibliográfico dos modelos matemáticos, a simulação computacional e a análise da evolução de uma população tumoral, a pesquisa procura demonstrar como a Matemática pode ser utilizada como uma ferramenta de investigação para auxiliar na compreensão de processos biológicos complexos relacionados ao câncer.

2 Fundamentos do cálculo

2.1 Contexto histórico

Muitos se questionam sobre a origem do cálculo integral. Há registros de seu desenvolvimento na civilização egípcia e também na Grécia Antiga. No entanto, o cálculo só ganhou notória repercussão durante o século XVIII. “Nessa época, surgiu a teoria das equações diferenciais, graças aos avanços no cálculo. Os tipos de problemas aplicados às equações diferenciais envolviam assuntos físicos e astronômicos.”(Gomes, 2024, p. 13)

Sir Isaac Newton, foi um matemático, físico, astrônomo, alquimista, teólogo e escritor britânico (descrito em seus dias como um “filósofo natural”) amplamente reconhecido como um dos cientistas mais influentes de todos os tempos e como uma figura central na revolução científica. Seu livro *Philosophiæ Naturalis Principia Mathematica* (Princípios Matemáticos da Filosofia Natural), publicado pela primeira vez em 1687, lançou as bases da mecânica clássica. Em *Principia*, Newton formulou as leis do movimento e da gravitação universal, que criaram o ponto de vista científico dominante até serem refinadas pela teoria da relatividade de Albert Einstein.

Isaac Newton também é citado como um dos criadores do Cálculo Diferencial e Integral. “[...] com o desenvolvimento do Cálculo Diferencial e Integral, inventado por Isaac Newton (1642-1727) e Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716), a contribuição de ambos para a criação do cálculo realizou-se de forma independente.” (Gomes, 2024, p. 12).

“Historicamente Newton foi o primeiro a aplicar o cálculo à física ao passo que Leibniz desenvolveu a notação utilizada até os dias de hoje, a notação de Leibniz” (Wikipédia, 2026, par. 10)

As EDOs envolvem derivadas de uma função. Dessa forma, é fundamental uma análise sobre o conceito de função. Lima e Rosa (2025), em seu artigo, abordaram minuciosamente o conceito de função:

“Função é uma relação matemática estabelecida entre duas variáveis. Trata-se de uma regra que associado elemento x de um conjunto a um único elemento y de outro conjunto. A definição de função como conhecemos hoje não era formalmente conhecida na antiguidade, no entanto, já era utilizada de forma intuitiva para resolver problemas do dia a dia. Antigas civilizações desenvolveram sistemas para realizar contagem, cobrar impostos, realizar medições de terrenos, controlar o plantio e a colheita, além de construir edificações.” (Lima e Rosa, 2025, p. 1)

Outrossim, Silva (2024) também esclarece a visibilidade do termo “função” no contexto histórico da época.

“Historicamente, a palavra “função”, na matemática, demorou alguns séculos para florescer. Com a ideia de variáveis (variabilidade), o solo foi germinado no âmbito do cálculo infinitesimal e abriu-se um espaço livre para o aparecimento do conceito de função. Inicialmente, surgiu a palavra função; depois, uma definição um tanto vaga e dois séculos decorreram até que os matemáticos estivessem satisfeitos com uma definição rigorosa para esse conceito” (Silva, 2024, p. 2)

Assim, compreendida a importância histórica e conceitual das funções, torna-se necessário abordar o conceito de derivada, ferramenta matemática essencial para o desenvolvimento das equações diferenciais ordinárias.

2.2 Derivadas

As primeiras noções de cálculo apareceram no Egito e na Babilônia há mais de 2000 anos a.C. Os egípcios utilizavam um sistema simples de notação para registrar suas atividades econômicas, enquanto os babilônios desenvolveram técnicas avançadas para a resolução de problemas de geometria e aritmética.

No entanto, foi com os gregos que a matemática começou a ganhar o seu caráter científico. Os matemáticos gregos como Euclides, Pitágoras e Platão deram importantes contribuições para o desenvolvimento da geometria e da álgebra, criando a base para o desenvolvimento do cálculo.

Um dos maiores nomes ligados a Cálculo está o de Isaac Newton, "foi com Isaac Newton e Gottfried Leibniz que o cálculo alcançou a sua forma atual. Newton desenvolveu o cálculo das diferenças, enquanto que Leibniz criou o cálculo integral, ambos trabalhando independentemente um do outro"(Alves, 2023, p. 7).

Ressalta-se que Leibniz foi o primeiro a publicar suas descobertas sobre o cálculo, mas Newton desenvolveu a teoria anos antes, provocando um debate sobre o parentesco do cálculo. A *Royal Society*, composta pelos principais cientistas da Grã-Bretanha, acusou Leibniz de plágio que marcou um marco na carreira de German.

O cálculo se tornou uma ferramenta fundamental para a resolução de problemas matemáticos e para o avanço da ciência e da tecnologia. A partir do século XVIII, matemáticos como Leonhard Euler, Joseph Lagrange e Carl Friedrich Gauss fizeram importantes contribuições para a consolidação do cálculo.

Para fins de completude iremos apresentar a definição de derivada de uma função.

Definição 2.1. Seja I um intervalo aberto não-vazio e seja $f : I \rightarrow \mathbb{R}$, $y = f(x)$ uma função de I em $\mathbb{R}$. Diz-se que função $f(x)$ é derivável no ponto $a \in I$ se existir o limite

$$f'(a) = \lim_{x \rightarrow a} \frac{f(x) - f(a)}{x - a} \quad (2.1)$$

Uma função é dita derivável (ou diferenciável) quando sua derivada existe em cada ponto do seu domínio.

2.3 Integrais

"Newton iniciou o cálculo da integral utilizando como símbolo um quadrado, pois percebeu que se aplicava a uma área. Depois passou à usar um traço vertical sobre a variável. Leibniz pensava em integral como a soma de infinitas muito pequenas, Infinitésimos, daí usava um formato de letra S da época. Usava uma letra S para associar à palavra summa, que significa soma; símbolo este que é usado até os dias de hoje"(Cruz, 2017, p. 11).

Definição 2.2 (Integral indefinida). Seja f uma função definida em um intervalo I . Dizemos que uma função F é uma primitiva de f em I se

$$F'(x) = f(x), \quad (2.2)$$

para todo $x \in I$.

A integral indefinida de f é o conjunto de todas as primitivas de f e é denotada por

$$\int f(x) dx = F(x) + C, \quad (2.3)$$

onde C é uma constante real.

Exemplo 2.3 (Derivando uma função e integrando sua derivada). Considere a função $f(x) = x^3$. Calculando sua derivada, obtém-se

$$f'(x) = \frac{d}{dx}(x^3) = 3x^2.$$

Agora, integrando a função derivada, temos

$$\int 3x^2 dx = 3 \int x^2 dx = 3 \left(\frac{x^3}{3} \right) + C,$$

o que resulta em

$$\int 3x^2 dx = x^3 + C.$$

Exemplo 2.4 (Integrando uma função e derivando sua integral). Considere a função $f(x) = x^2$.

Calculando sua integral indefinida, obtém-se

$$F(x) = \int x^2 dx = \frac{x^3}{3} + C. \quad (2.4)$$

Agora, derivando a função obtida, temos

$$\frac{d}{dx} \left(\frac{x^3}{3} + C \right) = \frac{3x^2}{3} + 0 = x^2. \quad (2.5)$$

Portanto, verificamos que a derivada da integral recupera a função original, isto é,

$$\frac{d}{dx} \left(\int f(x) dx \right) = f(x). \quad (2.6)$$

“O nascimento das EDOs está intrinsecamente ligado à invenção do Cálculo Diferencial e Integral por Isaac Newton e Gottfried Leibniz, por volta de 1670.” (Selumbo, 2026, p. 18)

A partir das contribuições de outros matemáticos do século XX, as equações diferenciais ordinárias tiveram desenvolvimento em diversos âmbitos para além da matemática, como nas engenharias, biologia, física e outras áreas. “Na era contemporânea, a aplicação das EDOs expandiu-se para áreas além da física, como a biologia, a economia e a sociologia.” (Selumbo, 2026, p. 19)

Em problemas de crescimento populacional, nos quais a taxa de variação de uma população é proporcional ao seu próprio tamanho, esse fenômeno pode ser descrito por uma equação diferencial ordinária. Ou seja, "a história das EDOs é a história da tentativa humana de prever o futuro através de taxas de variação, e não apenas um exercício de lógica pura." (Selumbo, 2026, p. 19).

2.4 Equações diferenciais ordinárias

Uma Equação Diferencial Ordinária (EDO) é uma equação matemática que relaciona uma função desconhecida $y(x)$, suas derivadas e uma variável independente. Formalmente, uma EDO pode ser expressa na forma

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

Onde

- x é a variável independente.
- $y = y(x)$ é a função desconhecida (chamada de função incógnita ou solução).
- $y', y'', \dots, y^{(n)}$ são as derivadas de y com relação a x .
- n representa a ordem da equação, ou seja, o maior grau de derivada presente.

2.4.1 Classificação

Segundo Cullen e Zill (2000), as EDOs podem ser classificadas de diversas formas, dependendo de suas características. Entre as classificações mais comuns, destacam-se:

2.4.1.1 Ordem

A ordem de uma EDO é determinada pela derivada de maior grau presente na equação.

Exemplo 2.5.

- Primeira ordem: $y' + y = 0$.
- Segunda ordem: $y'' - y' + 3y = e^n$

2.4.1.2 Linearidade

Uma EDO é dita linear se todas as derivadas e a função incógnita aparecem de forma linear (isto é, sem potências ou produtos entre elas). Caso contrário, é classificada como não-linear.

Exemplo 2.6.

- Linear: $y'' + 3y' - 2y = 0$.
- Não-linear: $y'' + y^2 = 0$

2.4.1.3 Homogeneidade

Uma EDO é homogênea se todos os termos dependem da função incógnita $y(x)$ e suas derivadas. Caso contrário, é classificada como não-homogênea.

Exemplo 2.7.

- Homogênea: $y' - y = 0$

- Não-homogênea: $y' - y = e^x$

A equação diferencial utilizada neste trabalho, conhecida como equação de Gompertz, é classificada como uma Equação Diferencial Ordinária (EDO) autônoma, não linear e de primeira ordem. Trata-se de uma EDO de primeira ordem por envolver apenas a primeira derivada da variável dependente em relação ao tempo. Além disso, é considerada não linear devido à presença do termo logarítmico associado à variável dependente, o que impossibilita sua representação na forma linear clássica. Essa equação tem ampla aplicação na modelagem de fenômenos de crescimento biológico, sendo particularmente utilizada para descrever a dinâmica de crescimento tumoral em sua fase avascular, em razão de sua capacidade de representar comportamentos de crescimento sigmoidal.

De maneira semelhante, a equação logística proposta por Verhulst também é classificada como uma Equação Diferencial Ordinária (EDO) autônoma, não linear e de primeira ordem. Essa classificação decorre do fato de a equação apresentar apenas a primeira derivada da variável dependente em relação ao tempo e possuir um termo quadrático, característica que a torna não linear. O modelo logístico é amplamente utilizado na descrição de processos de crescimento populacional sujeitos a limitações ambientais, apresentando uma curva sigmoidal que representa um crescimento inicialmente acelerado, seguido de uma desaceleração progressiva até a estabilização em torno da capacidade de suporte do sistema. Devido à sua simplicidade e à sua capacidade de descrever fenômenos biológicos limitados, esse modelo tornou-se uma das ferramentas matemáticas mais utilizadas no estudo da dinâmica populacional.

2.4.2 Soluções

Resolver uma EDO significa encontrar a função $y(x)$ que satisfaz a equação diferencial em um intervalo definido. As soluções podem ser classificadas em

- **Solução geral:** Envolve uma ou mais constantes arbitrárias que refletem a liberdade de escolha das condições iniciais.

- **Solução particular:** Obtida ao aplicar condições iniciais ou de contorno para determinar valores específicos das constantes

Exemplo 2.8. Considere a equação diferencial $\frac{dy}{dx} = 2x$. Uma função que satisfaz essa equação é

$$y = x^2 + C,$$

pois, ao derivarmos y , obtemos

$$\frac{d}{dx}(x^2 + C) = 2x.$$

Portanto, $y = x^2 + C$ é a solução geral da EDO.

2.4.3 Problema de valor inicial

Um Problema de Valor Inicial (PVI) consiste em uma equação diferencial associada a uma condição inicial, cuja finalidade é determinar uma solução específica dentre a família de soluções da equação. De maneira geral, um PVI de primeira ordem pode ser representado por

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y),$$

acompanhado da condição inicial

$$y(t_0) = y_0,$$

em que (t_0) representa o valor inicial da variável independente e (y_0) o valor correspondente da variável dependente. A condição inicial é fundamental para determinar uma solução particular da equação diferencial, permitindo descrever a evolução do sistema a partir de um estado inicial conhecido.

Exemplo 2.9. Considere novamente a equação $\frac{dy}{dx} = 2x$, com a condição inicial $y(0) = 3$. Como a solução geral é $y = x^2 + C$, substituindo a condição inicial, temos

$$3 = 0^2 + C,$$

Logo, $C = 3$. Assim, a solução particular é

$$y = x^2 + 3.$$

2.4.4 Equações separáveis

Existem diversos métodos para resolver EDOs de primeira ordem, dependendo de sua forma. Entre os métodos mais utilizados está o das equações de variáveis separáveis, que é aplicado quando as variáveis podem ser separadas em lados opostos da equação.

Uma EDO é chamada de separável quando pode ser reescrita na forma

$$\frac{dy}{dx} = g(x)h(y)$$

que é equivalente a

$$\frac{1}{h(y)} dy = g(x) dx,$$

onde as funções $g(x)$ e $h(y)$ dependem exclusivamente de x e y , respectivamente.

O objetivo é integrar ambos os lados da equação para encontrar a solução.

Exemplo 2.10. Considere a equação diferencial $\frac{dy}{dx} = xy$. Separa-se as variáveis da seguinte forma

$$\frac{1}{y} dy = x dx$$

e integra-se ambos os lados, obtendo

$$\int \frac{1}{y} dy = \int x dx \implies \ln |y| = \frac{x^2}{2} + C$$

Assim sendo, reescrevendo a solução, ficará

$$y = Ce^{\frac{x^2}{2}}$$

2.5 Aplicações de EDOs

As Equações Diferenciais Ordinárias desempenham um papel fundamental na formação de estudantes de matemática e em pesquisas científicas. Sua relevância está não apenas em seu conteúdo matemático, mas também em sua capacidade de conectar conceitos teóricos a aplicações práticas. Ao serem introduzidas no currículo de cursos como matemática, física, engenharia e economia, as EDOs oferecem uma oportunidade

para os alunos desenvolverem habilidades analíticas e compreenderem como a matemática é aplicada para modelar e resolver problemas reais.

Em biologia, as EDOs estão sendo usadas para modelar fenômenos como crescimento tumoral, dinâmica de epidemias e funcionamento de redes neuronais. Na física moderna, as EDOs têm sido aplicadas para entender a dinâmica de partículas quânticas e simular sistemas cosmológicos em larga escala. Em engenharia, o uso de EDOs para otimizar sistemas de controle em dispositivos autônomos, como drones e carros autônomos, tornou-se uma área de destaque.

3 Modelos de crescimento tumoral

O câncer caracteriza-se como uma proliferação anormal de células geneticamente modificadas. A compreensão de tal crescimento tumoral na fase inicial requer a aplicação de ferramentas matemáticas capazes de descrever a evolução temporal da população de células neoplásicas. Dentre essas ferramentas, as equações diferenciais ordinárias (EDOs) destacam-se pela capacidade de modelar a dinâmica de crescimento com base em parâmetros biológicos como taxa de proliferação (velocidade com que o tumor cresce) e capacidade de carga (tamanho máximo que o tumor pode atingir em determinado ambiente). (INCA, 2026).

A palavra *karkinos*, que significa “caranguejo” em grego, foi a primeira designação para câncer, proposta por volta de 400 a.C. por Hipócrates. Segundo ele, o termo surgiu após observações de tumores com vasos sanguíneos inchados à sua volta. Essa característica fazia Hipócrates lembrar de um caranguejo enterrado na areia com patas abertas, no entanto, isso era válido apenas para tumores grandes visíveis a olho nu, como no caso dos cânceres de mama. O termo sofreu diversas modificações ao longo dos séculos, atualmente, o termo “tumor” define-se como “o aumento no volume dos tecidos, quando se deve ao acúmulo de líquidos se chama cisto, quando há um aumento do número de células com crescimento autônomo, denomina-se neoplasia” (Queiroga, 2017, p. 18).

O Dr Higor Nasser, professor de bioquímica pela Universidade Estadual de Roraima, afirmou que as neoplasias apresentam uma nomenclatura bem organizada:

Condroma: Neoplasia benigna de tecido cartilaginoso. Condrossarcoma: Neoplasia maligna de tecido cartilaginoso. Adenoma: Tumor benigno de tecido glandular. Adenocarcinoma: Tumor maligno de tecido glandular. (Nasser, 2025, par. 4).

ou seja, cada nomenclatura indica o tipo de neoplasia (benigna e maligna) e a origem do tumor (tecido ou célula de origem).

Queiroga (2017), afirma que cada tumor tem suas características de acordo com o nível de agressividade. Na primeira fase, denominada de avascular, o tumor não está ligado aos vasos sanguíneos. Nesta fase, considerada a fase inicial e mais vantajosa para a cura do paciente, o tumor, por ser pequeno, consegue obter nutrientes suficientes para sua manutenção. Seu formato geométrico, muito semelhante a uma esfera, pode ser modelado utilizando equações diferenciais. O câncer ainda sofre várias modificações para tentar “sobreviver” no corpo humano. As fases vascular e metastática, correspondem à segunda e à terceira fases, respectivamente.

As duas últimas fases do tumor são consideradas de alto risco para o paciente, pois referem-se aos estágios onde o tumor necessita de mais nutrientes para se manter. Diante dessa necessidade, a neoplasia maligna estimula o desenvolvimento de vasos sanguíneos pré existentes do paciente. Esses vasos recém formados ficarão responsáveis por disponibilizar oxigênio e nutrientes suficientes para o tumor continuar com seu crescimento. Tal processo é chamado de angiogênese, depois desse ponto, o tumor pode começar a sua proliferação em outros tecidos ou órgãos mais distantes do corpo. Esse processo é denominado Metástase, a fase final do câncer e não apresenta cura. (INCA, 2026).

No entanto, a identificação e o tratamento do tumor ainda durante a fase avascular podem favorecer melhores perspectivas terapêuticas, uma vez que, nesse estágio, o tumor ainda não desenvolveu uma rede própria de vasos sanguíneos. Diante da importância de compreender a dinâmica de crescimento tumoral e os fatores que influenciam sua evolução, diversos modelos matemáticos foram desenvolvidos com o objetivo de representar e analisar esse processo (Roose; Chapman; Maini, 2007). Segundo os autores, Trevor A. Graham e Andrea Sottoriva (2017), a mutação não é a única força que molda o genoma do câncer: a seleção evolutiva também desempenha um papel crítico. O desenvolvimento do câncer requer evolução em múltiplos níveis nos tecidos epiteliais.

A modelagem matemática (ou talvez mais precisamente: a teoria da genética populacional) fornece uma descrição formal da frequência de mutações subclonais dentro de um tumor de crescimento neutro. (Graham e Sottoriva, 2017, p. 3)

Entre os modelos matemáticos que foram desenvolvidos, destacam-se àqueles

desenvolvidos a partir de equações diferenciais ordinárias. Por definição, já vimos que uma equação diferencial é uma equação que contém variáveis independentes, funções e derivadas de funções. Simbolicamente, é representada por

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad (3.1)$$

Onde

- y é a função desconhecida (tamanho de um tumor);
- t é a variável independente (tempo);
- $f(t, y)$ descreve a regra de variação de y .

A equação (3.1) afirma que y vai depender inteiramente de t . A taxa de crescimento de um tumor é dada a partir da sua interação com o tempo, logo, faz sentido que EDOs sejam utilizadas como recurso na modelagem do crescimento tumoral.

“Os modelos matemáticos são tipicamente denunciados como ‘muito simplistas’ para fenômenos complexos relacionados a tumores” (Gatenby, Maini 2003, p. 2). As denúncias ignoram, é claro, o fato de que suposições simplificadoras semelhantes são necessárias na maioria dos projetos experimentais. Gatenby e Maini afirmam que tal conduta é incentivada desde a graduação entre os médicos. Consideram o modelo estatístico e esquecem de entender a matemática biológica.

Uma compreensão quantitativa da biologia do câncer requer uma estrutura matemática para descrever os princípios fundamentais da genética populacional e da evolução que governam a iniciação e progressão do tumor (Michor, Iwasa, Nowak 2004, p. 4).

Uma abordagem para a proliferação de modelagem matemática é empregar modelos “contínuos” que tratam as quantidades de um sistema (por exemplo, população de células tumorais) como campos suaves. As duas principais formas de modelos contínuos são equações diferenciais ordinárias e parciais (EDPs). “Os modelos EDO são comumente empregados para representar as taxas de produção e consumo de espécies moleculares”

(Jarrett et al, 2018, p. 4). Esses modelos assumem que o microambiente celular é uniforme, o que é uma limitação fundamental da abordagem, no entanto, essa suposição torna a modelagem via EDOs mais facilmente integrada aos tipos de dados frequentemente coletados de ensaios biológicos.

segundo o INCA (2026), na fase avascular, o tumor ainda não tem vasos sanguíneos próprios. Ele depende da difusão de nutrientes e oxigênio a partir dos tecidos próximos. Isso faz com que no início, o crescimento seja rápido (nutrientes abundantes), depois, fique limitado pela difusão, levando a uma desaceleração. Esse comportamento é justamente o que as EDOs conseguem descrever bem: uma taxa de crescimento que diminui à medida que o tumor cresce.

A dinâmica do crescimento tumoral tem sido investigada há décadas por meio de estudos clínicos e experimentais. Ao longo desse processo, observou-se que o crescimento dos tumores não se mantém necessariamente de forma exponencial durante períodos prolongados (Benzekry et al., 2014). Embora o crescimento exponencial possa representar adequadamente determinadas fases iniciais da evolução tumoral, sua utilização se torna limitada quando se considera o desenvolvimento do tumor ao longo do tempo. Nesse contexto, diferentes modelos matemáticos passaram a ser utilizados para representar comportamentos mais complexos de crescimento, entre os quais se destacam os modelos logístico e de Gompertz (Mackilin, et al., 2018).

3.1 Modelo logístico

Em 1798, o economista Thomas Robert Malthus escreveu "Um Ensaio sobre o Princípio da População", no livro, ele discute um modelo que descreve o crescimento exponencial da população. Malthus destacou que todos os seres, incluindo os humanos, seguem um crescimento exponencial quando os recursos são abundantes.

Suponhamos que os meios de subsistência em qualquer país sejam exatamente iguais, ao sustento fácil de seus habitantes. O esforço constante para aumentar a população... eleva o número de pessoas antes que os meios de subsistência aumentem. Assim, os alimentos que antes sustenta-

vam sete milhões agora precisam ser divididos entre sete milhões e meio ou oito milhões (Wikipédia, 2026, par 8).

Essa citação refere-se ao capítulo II do livro "Um Ensaio sobre o Princípio da População" na reimpressão da *Oxford World's Classics*. Em síntese, Malthus aponta as consequências presentes em um crescimento desproporcional da população em relação aos recursos limitantes como: alimento, trabalho e saúde.

Pierre François Verhulst nasceu em Bruxelas, em 28 de outubro de 1804. Ele iniciou seus estudos clássicos no *Athénée Royal* de Bruxelles, onde obteve prêmios em latim. No entanto, descobriu cedo uma paixão pelas ciências exatas e, em 1822, ingressou na Universidade de Gand, mesmo sem ter concluído completamente seus estudos literários. Em 1838, quarenta anos após a publicação de Malthus, Verhulst escreve a função logística, baseado nos estudos de Malthus.

Ademais, "a lei de Verhulst nunca foi, de forma alguma, concebida como concorrente da lei de Malthus. Pelo contrário, para Verhulst trata-se de superar a heterogeneidade da exposição do autor do Ensaio sobre o Princípio da População" (Delmas, 2004, p. 4). O modelo segue os seguintes critérios:

- Uma apresentação, ilustrada por um exemplo matemático, das tendências de crescimento em série geométrica da população e em série aritmética dos recursos;
- Uma descrição puramente literária dos obstáculos – preventivos e destrutivos – que se opõem ao crescimento indefinido da população.

Portanto, Verhulst visava um modelo que combinasse um crescimento acelerado com recursos abundantes e obstáculos que torna-se o aumento populacional limitante. Essa ideia propõe a previsão de barreiras que irão interferir no crescimento da população, sendo elas: a falta de alimentos, oportunidades nulas de trabalho, saúde escassa e miséria extrema.

Tais empecilhos também são descritos por Malthus, porém o economista aborda somente o crescimento linear da população em relação ao tempo. Logo, seu modelo restringia a ambientes neutros, que não mudam com o tempo e os recursos são ilimitados.

Verhulst explorou os fatores que poderiam impossibilitar um crescimento desenfreado, dessa forma, seu modelo logístico refere-se a um crescimento acelerado no início, pois apresenta bons recursos e uma desaceleração em relação ao tempo, devido a falta de recursos.

O modelo logístico surgiu no contexto da ecologia e demografia, como uma forma de descrever o crescimento de populações levando em conta limites ambientais. É geralmente aceito que a taxa de crescimento específico diminui à medida que a densidade aumenta, e, “portanto, que a forma da curva populacional ao longo do tempo em um sistema limitado tem uma forma sigmóide. Dos muitos modelos propostos, apenas um, a logística de Verhulst (1838) [...] é amplamente utilizado” (Brilhante, Gomes e Pestana, 2019, p. 3).

Verhulst definiu a seguinte equação:

$$\frac{dN}{dt} = rN - \alpha N^2$$

onde $N(t)$ representa o número de indivíduos no tempo t , r a taxa de crescimento intrínseco, e α é o efeito de aglomeração dependente da densidade (também conhecido como competição intraespecífica)

A equação logística foi redescoberta e reintroduzida várias décadas depois por diferentes pessoas, sem conhecer o trabalho de Verhulst. Pesquisadores como A. G. McKendrick em 1911, que estudou o crescimento de bactérias e Raymond Pearl e Lowell J. Reed em 1920, que estudaram o crescimento populacional dos Estados Unidos. Tais pessoas desconheciam inicialmente do trabalho de Verhulst, diante desse cenário, é válido ressaltar que o modelo só foi amplamente conhecido depois dos anos 1900, cerca de 50 anos após a publicação.

Outrossim, é importante ressaltar que a equação desenvolvida por Verhulst foi escrita usando notações matemáticas da época, portanto, a versão moderna que se conhece atualmente é uma adaptação feita por matemáticos e historiadores modernos. Logo, a versão adaptada do modelo de Verhulst é

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N^2$$

Onde

- $N(t)$ é a população;
- $\alpha > 0$ é a taxa de crescimento;
- $\beta > 0$ representa o efeito limitante da população.

Notemos que, colocando N em evidência, obtemos

$$\frac{dN}{dt} = N(\alpha - \beta N)$$

e definindo $K = \frac{\alpha}{\beta}$, obtemos a forma logística moderna, que é dada por

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N \left(1 - \frac{N}{K}\right).$$

Reescrevendo na forma atual o α é substituído por r , daí

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right).$$

Tendo a equação acima, separamos as variáveis e obtemos

$$\frac{dN}{N \left(1 - \frac{N}{K}\right)} = r dt.$$

Multiplicando o numerador e denominador por K , vem

$$\frac{K dN}{N(K - N)} = r dt.$$

Agora, aplicando as frações parciais, temos

$$\frac{K}{N(K - N)} = \frac{1}{N} + \frac{1}{K - N}.$$

Portanto,

$$\left(\frac{1}{N} + \frac{1}{K - N}\right) dN = r dt.$$

Integrando ambos os lados, vem

$$\int \frac{dN}{N} + \int \frac{dN}{K - N} = \int r dt.$$

Assim, temos

$$\ln |N| - \ln |K - N| = rt + C$$

e portanto

$$\ln \left| \frac{N}{K - N} \right| = rt + C$$

Agora usando que $\frac{N}{K-N} = Ae^{rt}$, onde $A = e^C$ e isolando N , obtemos

$$N = (K - N)Ae^{rt},$$

vem

$$N + NAe^{rt} = KAe^{rt},$$

assim,

$$N(1 + Ae^{rt}) = KAe^{rt}.$$

Finalmente, obtemos

$$N(t) = \frac{KAe^{rt}}{1 + Ae^{rt}}.$$

Dividindo o numerador e denominador por Ae^{rt} fica

$$N(t) = \frac{K}{1 + Be^{-rt}}$$

sendo $B = \frac{K-N_0}{N_0}$.

A solução logística usada atualmente é

$$N(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K-N_0}{N_0} \right) e^{-rt}}$$

Onde

- $N(t)$ é população no instante de tempo t ;
- t é o tempo;
- N_0 é a condição inicial da população;
- K é a capacidade de suporte;

- r é a taxa intrínseca de crescimento;
- e é o número de Euler ($e \approx 2,71828$);
- $\frac{K - N_0}{N_0}$ é a constante determinada pela condição inicial.

Em resumo, Verhulst descreveu um modelo que explica como ocorre o crescimento populacional em um ambiente limitante. Diante disso, ressalta-se que a dinâmica tumoral segue o mesmo princípio: um crescimento inicial acelerado, pois há recursos abundantes (porém limitados) e uma proliferação mais estável quando ele se aproxima da capacidade máxima de recursos disponíveis.

Um gráfico gerado, utilizando um modelo logístico, é uma curva sigmoide, ou seja, em forma formato de S. O gráfico descreve três fases do crescimento: primeira fase referem-se a uma proliferação lenta, pois a população inicial é muito pequena. A segunda fase é exponencial, isto é, a população cresce rapidamente consumindo o máximo de recursos possível. Por fim, a terceira fase corresponde a estabilização, a população já não consegue continuar o crescimento devido a falta de recursos disponíveis no ambiente.

3.2 Modelo de Gompertz

Benjamin Gompertz foi um matemático e atuário judeu, o mesmo nasceu em 1779 na cidade de Londres, na Inglaterra e faleceu aos 86 anos em 1865, na mesma cidade. Apesar de sua família ter uma boa estrutura financeira devido ao comércio de diamantes do seu pai e avô, Gompertz teve uma educação muito limitada e restrita por ser judeu. O matemático não teve acesso a universidades, por isso, sua educação foi focada no autodidatismo (educação sem o auxílio de professores). Ele concentrava sua atenção nos estudos de Isaac Newton, Colin Macaurin e William Emerson. (Wikipédia, 2026).

“A partir de 1798, foi um colaborador destacado do Gentleman’s Mathematical Companion e, por um período, ganhou os prêmios anuais da revista para a resolução de problemas” (Wikipédia, 2026, par. 2). Em 1819, Gompertz ganhou “A Fellowship da Royal Society (FRS, ForMemRS e HonFRS)” que é uma concessão concedida pelos Fellows da

Royal Society of London a indivíduos que tenham feito uma contribuição substancial para o aprimoramento do conhecimento natural, incluindo matemática, ciência da engenharia e ciência médica. Dentre os ganhadores dessa bolsa, destacam-se nomes como Benjamin Franklin, Isaac Newton e Albert Einstein.

Com sua posição favorecida dentro da *Royal Society*, Gompertz desenvolveu vários estudos focados na matemática e na astronomia. Porém, a fama do matemático é atribuída a sua lei desenvolvida em 1825. “Elaborou uma nova série de tabelas de mortalidade para a Royal Society, que lhe sugeriram em 1825 sua lei da mortalidade humana” (Wikipédia, 2026, par. 9). Tal lei consistia em uma versão mais refinada do modelo demográfico de Robert Malthus desenvolvida em 1798.

“Embora inicialmente tenha sido desenvolvido para o estudo da dinâmica populacional, o modelo de Gompertz também tem aplicações em outras áreas, incluindo a matemática educacional e biologia” (Máximo, 2023, p. 2). Conforme descrito pela autora Kissia Máximo (2023), o modelo de Gompertz é amplamente utilizado na biologia para explicar a dinâmica populacional de diversas espécies e como ocorreria o crescimento, das mesmas, em diferentes cenários. O modelo visa uma série temporal, ou seja, uma sequência de pontos de dados indexados, listados ou representados em ordem cronológica. Nesse formato, o crescimento é mais lento no início e no fim de um período observado.

O modelo de Gompertz foi desenvolvido, inicialmente, para descrever a taxa de mortalidade, relacionando fatores dependentes e independentes como idade e condições econômicas, respectivamente. Desse modo, o modelo também pode ser usado para explicar um crescimento tumoral na fase inicial. Seu modelo pode ser descrito da forma

$$N(t) = K \exp \left(-Ae^{-rt} \right)$$

onde

- $N(t)$: é o tamanho do tumor no instante t ;
- K : é a capacidade de suporte;
- r : é o parâmetro relacionado à desaceleração do crescimento;

- A : é uma constante determinada pela condição inicial.

A solução obtida,

$$N(t) = K \exp(-Ae^{-rt}),$$

é a forma clássica do modelo de Gompertz, amplamente utilizada para descrever o crescimento tumoral. Entretanto, essa expressão fornece apenas o tamanho do tumor em função do tempo. Para obter a dinâmica do crescimento, isto é, uma equação que descreva a taxa de variação do tumor em função do seu próprio tamanho, deduziremos a equação diferencial satisfeita por $N(t)$.

Derivando $N(t)$ em relação ao tempo, obtemos

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d}{dt} [K \exp(-Ae^{-rt})].$$

Como K é constante, pela regra da cadeia segue que

$$\frac{dN}{dt} = K \exp(-Ae^{-rt}) \frac{d}{dt} (-Ae^{-rt}).$$

Além disso,

$$\frac{d}{dt} (-Ae^{-rt}) = A r e^{-rt},$$

de modo que

$$\frac{dN}{dt} = K \exp(-Ae^{-rt}) A r e^{-rt}.$$

Como

$$N(t) = K \exp(-Ae^{-rt}),$$

podemos escrever

$$\frac{dN}{dt} = A r e^{-rt} N.$$

Resta eliminar a dependência explícita do tempo. Da solução obtida,

$$\frac{N}{K} = \exp(-Ae^{-rt}),$$

e, aplicando o logaritmo natural em ambos os lados,

$$\ln \left(\frac{N}{K} \right) = -Ae^{-rt}.$$

Equivalentemente,

$$Ae^{-rt} = \ln \left(\frac{K}{N} \right).$$

Substituindo essa identidade na expressão para a derivada, obtemos

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

que é a forma clássica da equação diferencial de Gompertz.

Nessa equação,

- N representa o tamanho do tumor (número de células, massa ou volume) no instante t ;
- r é a taxa intrínseca de crescimento;
- K é a capacidade de suporte, isto é, o tamanho máximo que o tumor pode atingir segundo o modelo;
- $\ln$ denota o logaritmo natural.

O modelo de Gompertz trata-se de uma EDO, pois apresenta uma única variável independente t . Portanto, a equação afirma que a taxa de crescimento vai depender do tempo, no entanto, o tempo independe de qualquer um.

“Embora a etiologia do modelo de Gompertz tenha sido debatida há muito tempo, vários estudos independentes relataram uma correlação forte e significativa entre os parâmetros α e β em sistemas experimentais” (Vaghi et al., 2020, p. 4). O debate consistia na controvérsia entre a capacidade limite na equação. Autores questionaram se esse fator significaria um tamanho constante de um tumor, em caso afirmativo, o modelo matemático só funcionaria em algumas espécies de tumores.

Todavia, outros autores defendem o modelo argumentando que a função exponencial, também chamada de capacidade limite, poderia variar em várias ordens de magnitude.

4 Metodologia

A presente pesquisa classifica-se, quanto aos procedimentos técnicos, como bibliográfica e computacional. Realizou-se um levantamento da literatura acerca dos modelos matemáticos de crescimento tumoral na fase avascular, com ênfase nas equações diferenciais ordinárias (EDOs). Adicionalmente, foram conduzidas simulações numéricas no *software* Matlab e na plataforma *PhysiCell* para gerar dados quantitativos (curvas de crescimento, gradientes de oxigênio, evolução populacional). Quanto à natureza dos dados, a pesquisa é quantitativa, uma vez que os resultados são expressos em medidas numéricas e submetidos à análise estatística descritiva e comparativa entre modelos.

Ademais, para a construção da fundamentação teórica, realizou-se uma revisão narrativa da literatura nas bases *PubMed*, *Scopus* e Google Acadêmico, utilizando os descritores "*ordinary differential equations tumor growth*", "*avascular phase*", "*Gompertz model*", "*logistic model*" e "*PhysiCell*". Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2026, priorizando aqueles com validação experimental ou revisões consolidadas na área. Os dados epidemiológicos complementares foram extraídos das publicações do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Outrossim, para a verificação visual do crescimento tumoral, foram utilizados algumas estratégias *in silico*. Uma das abordagens utilizadas foi o uso do *software* Matlab, que significa *MATrix LABoratory*, é um ambiente de programação e plataforma de computação numérica desenvolvido pela *MathWorks*, muito usado em engenharia, ciência e matemática aplicada.

Um modelo matemático foi inserido em forma de código e executado no programa. Os códigos foram utilizados para análise do modelo matemático logístico e como ele se relaciona com o modelo de Gompertz na análise de crescimento tumoral na fase avascular. O gráfico da simulação refere-se a Figura 2.

O modelo matemático logístico, em questão, refere-se ao seguinte problema de

valor inicial:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \left(\left(1 - \frac{N(t)}{\theta} \right)^\alpha \right) \\ N(0) = N_0 \end{cases}$$

Já o modelo de Gompertz, que também foi simulado no Matlab, corresponde a seguinte equação

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

Outra abordagem computacional utilizada foi com o *software PhysiCell*, que tem como objetivo fornecer uma estrutura robusta, escalável e extensível para simular grandes sistemas de células em tecidos 2D e 3D em computadores *desktop* padrão, em *clusters* e na nuvem. Ou seja, o programa foi um recurso usado para visualizar o crescimento de um tumor avascular, levando em consideração agentes biológicos como: distribuição de oxigênio, regiões necróticas e heterogeneidade celular.

Foram realizadas duas simulações distintas: uma retratando um crescimento biológico de 10 dias e outra com crescimento de 30 dias. Os dados analisados tiveram uma escala de tempo controlada entre: 0, 2 e 7 dias que demonstra o crescimento inicial e 15 dias e 30 dias que permite observar melhor hipóxia e necrose. Ressalta-se que a simulação foi realizada em 2D e 3D para melhor visualização do tumor e suas características biológicas.

Entre as diferentes plataformas disponíveis para modelagem multicelular, o *PhysiCell* foi selecionado devido à facilidade de implementação, elevada capacidade de personalização, baixo custo de utilização por ser um software livre e ampla aplicação em pesquisas recentes envolvendo crescimento tumoral.

5 Resultados

O estudo bibliográfico sobre a aplicação das Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) foi fundamental para compreender como modelos matemáticos podem representar quantitativamente a dinâmica do crescimento tumoral. Essas equações permitem descrever a variação temporal da população de células tumorais, possibilitando analisar diferentes padrões de crescimento e prever o comportamento do tumor sob determinadas condições biológicas. Diversos autores destacam a importância da matemática biológica, evidenciando sua contribuição para o desenvolvimento de ferramentas capazes de descrever fenômenos biológicos complexos.

Na dinâmica tumoral, as EDOs podem ser utilizadas para analisar diferentes padrões de crescimento celular e auxiliar na compreensão da evolução dos tumores. A fase avascular, mencionada anteriormente, corresponde ao estágio inicial do desenvolvimento tumoral, no qual o crescimento ocorre sem a formação de vasos sanguíneos próprios.

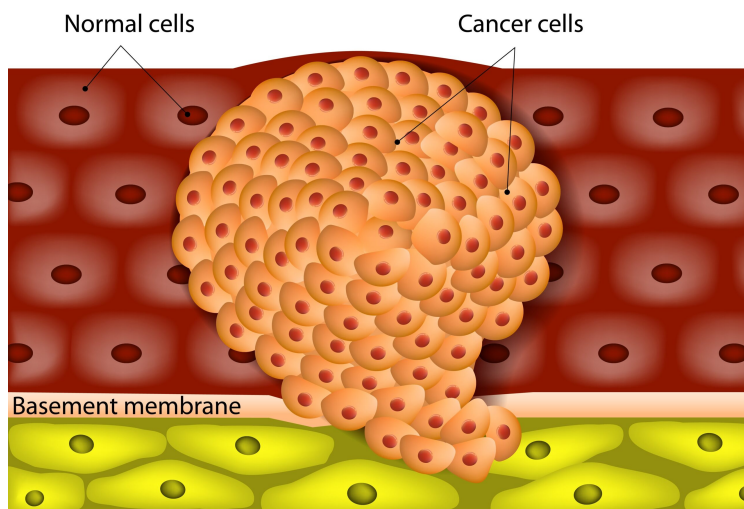


Figura 1 – Representação do modelo de iniciação tumoral avascular.

Fonte: Fonte: To Nazaedu, 2024.

Conforme visto na Figura 1, publicada por To Nazaedu (2024), o tumor (*Cancer cells* - Células cancerígenas) encontra-se em sua fase inicial, localizado entre as (*Normal cells* - Células normais). É perceptível a massa central de células cancerígenas com alto poder de se proliferar à medida que cresce. Ao longo do tempo, o tumor alcançaria determinado tamanho e os nutrientes não se tornariam mais suficientes. Dessa forma a massa tumoral buscaria outras formas de se manter, recorrendo, neste caso, aos vasos sanguíneos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), à medida que evoluem, as células tumorais invadem inicialmente os tecidos vizinhos e podem atingir vasos sanguíneos ou linfáticos, favorecendo sua disseminação para outras regiões do organismo. Esse processo está relacionado ao desenvolvimento da doença e constitui uma das principais características associadas aos estágios mais avançados do câncer.

À medida que o tumor cresce, suas células passam a competir por recursos essenciais, como oxigênio e nutrientes. Durante a fase avascular, esses recursos chegam ao tecido tumoral apenas por difusão a partir dos vasos sanguíneos existentes nos tecidos vizinhos. Esse mecanismo é suficiente apenas para tumores de pequenas dimensões. Entretanto, conforme o número de células aumenta, a difusão torna-se incapaz de suprir adequadamente toda a massa tumoral.

Em consequência dessa limitação, a taxa de crescimento do tumor passa a diminuir progressivamente, aproximando-se de um valor máximo, frequentemente denominado capacidade de suporte do ambiente. Nesse estágio, parte das células localizadas nas regiões mais internas do tumor pode sofrer hipóxia, isto é, deficiência de oxigênio, e até mesmo necrose, em virtude da insuficiência no fornecimento de nutrientes. Assim, embora o tumor continue crescendo, esse crescimento ocorre de forma cada vez mais lenta.

Como resposta à deficiência de oxigênio e nutrientes, as células tumorais passam a liberar fatores pró-angiogênicos, estimulando a formação de novos vasos sanguíneos em um processo denominado angiogênese. A vascularização permite que maiores quantidades de oxigênio e nutrientes alcancem as células tumorais, criando condições favoráveis para a continuidade e a intensificação do crescimento da massa tumoral. Dessa forma, a transição da fase avascular para a fase vascular representa um marco importante na evolução do tumor, pois possibilita um desenvolvimento mais acelerado e aumenta o potencial de invasão dos

tecidos adjacentes.

Esse comportamento está de acordo com o descrito por Miranda, que demonstra que o crescimento tumoral na fase avascular apresenta desaceleração progressiva em função da limitação de nutrientes e oxigênio. Essa característica fundamenta a utilização de modelos matemáticos, como o modelo logístico, que incorporam a existência de uma capacidade de suporte para representar a dinâmica do crescimento tumoral antes da angiogênese.

Na fase avascular, o crescimento do tumor mostra um certo grau de regularidade, devido ao número limitado de capilares presentes no tecido e uma cápsula fibrosa que delimita a sua fronteira, o tumor cresce para um estado conhecido como estado dormente, os nutrientes disponíveis para o tumor rapidamente se tornam escassos. (Miranda, 2020, p. 10)

De acordo com a dinâmica tumoral, é possível notar semelhança com o Modelo de Gompertz e o Modelo Logístico. Neste último, o tumor cresce quase que exponencialmente e a sua desaceleração é simétrica, conforme visualizado na figura 2. O código utilizado para a simulação do crescimento encontra-se na tabela 3 (APÊNDICE A).

5.1 Modelo de Logístico

A Figura 2 representa um gráfico onde mostra a evolução temporal do tamanho de uma população tumoral, $N(t)$ modelada por uma equação logística generalizada. Essa equação é uma versão modificada do modelo logístico clássico, que incorpora um parâmetro adicional α para maior flexibilidade na modelagem do crescimento.

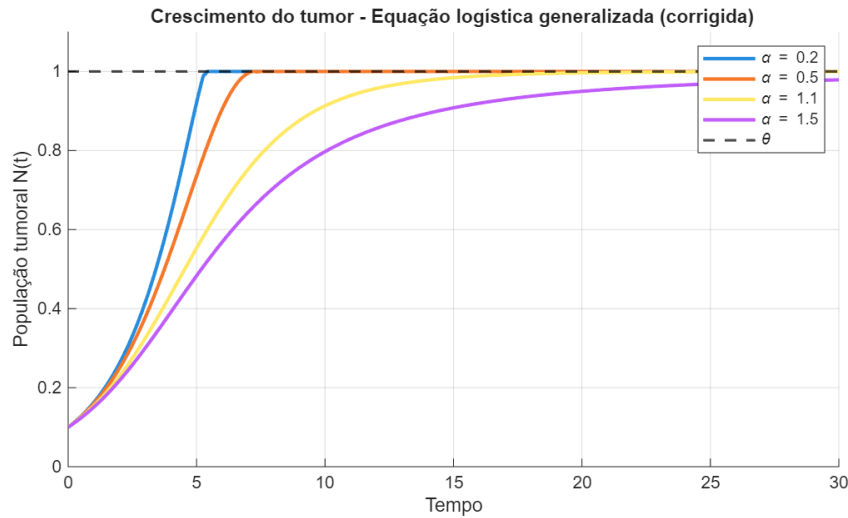


Figura 2 – Gráfico gerado com o código no Matlab.

Fonte: Autoria própria (2026).

A simulação realizada no Matlab (código na tabela 3 - APÊNDICE A) refere-se ao problema de valor inicial:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \left(\left(1 - \frac{N(t)}{\theta} \right)^\alpha \right) \\ N(0) = N_0 \end{cases},$$

onde

- $N(t)$ é o tamanho da população tumoral no tempo t ;
- λ representa a taxa de crescimento intrínseco (parâmetro que controla a velocidade do crescimento);
- θ é a capacidade de carga (tamanho máximo que o tumor pode atingir, devido a limitações de nutrientes, espaço etc.);
- α indica o parâmetro de “não-linearidade” que generaliza o modelo logístico. Ele ajusta a forma como o crescimento desacelera próximo à capacidade de carga;

- N_0 é o tamanho inicial do tumor em $t = 0$.

Esta é uma equação diferencial ordinária autônoma e não-linear, pois segue os seguintes critérios: Apresenta uma variável independente com sua derivada ordinária ($\frac{dN}{dt}$), portanto é uma EDO; Ela é autônoma, pois não deixa explícito a sua variável independente e trata-se de uma equação não-linear, visto que, a variável N não se encontra na primeira potência (α pode assumir qualquer número real maior que zero).

Ela descreve como a taxa de crescimento $\frac{dN}{dt}$ depende do tamanho atual $N(t)$. Quando $N(t)$ é pequeno em comparação com θ a equação se reduz a: $\frac{dN}{dt} \approx \lambda N(t)$ que é o crescimento exponencial. Isso reflete a fase inicial do tumor quando os recursos são abundantes no organismo.

Quando $N(t)$ se aproxima de θ a taxa de crescimento $\frac{dN}{dt} \approx 0$, o tumor para de crescer e se estabiliza no tamanho máximo θ , pois entende-se que os recursos se tornam insuficientes. Destaca-se a função de α :

- Se $\alpha = 1$, recupera-se a equação logística clássica;
- Se $\alpha > 1$, a desaceleração do crescimento ocorre mais abruptamente perto de θ ;
- Se $\alpha < 1$, a desaceleração é mais gradual.

Cada curva no gráfico (Figura 2) corresponde a um valor diferente de α . Quando $\alpha = 0$, a curva deve subir rapidamente sem se estabilizar (a menos que haja restrições). Na figura 2, essa curva provavelmente mostra um crescimento mais acentuado.

Quando $\alpha = 0,2$ o valor indica que o crescimento foi rápido e desacelerou gradualmente. A curva do gráfico (cor azul) subiu rapidamente e depois se aproximou suavemente da capacidade de carga K . A mesma ação pode ser observada quando $\alpha = 0,5$ (curva na cor laranja).

Os valores $\alpha = 1,1$ e $\alpha = 1,5$, representam a desaceleração abruptamente do crescimento perto da capacidade de carga. É perceptível nas curvas da figura 2 (cores

amarelo e roxo) que ambas subiram quase exponencialmente no início e depois “achatarem” de forma brusca perto de K .

Miranda (2020), afirmou que a equação logística quadrática é muito utilizada na biologia e medicina.

Segundo Verhulst, o crescimento populacional tem necessariamente um limite constante, conforme o tempo cresce. Atualmente, a equação de crescimento logístico ou equação logística quadrática tem sido aplicada em modelos matemáticos aplicados à biologia, ecologia, relações presa-predador, interações competitivas, entre outros. (Miranda, 2020, p. 18)

Como citado anteriormente, a equação logística foi criada pelo matemático Pierre François Verhulst, onde a equação de crescimento logístico supôs que uma população não poderia crescer indefinidamente, pois existiam inibições naturais em seu crescimento. A equação logística quadrática é uma extensão do modelo logístico clássico que ganhou destaque justamente por conseguir explicar fenômenos biológicos mais complexos do que os modelos tradicionais.

A equação logística descreve a dinâmica do crescimento com a seguinte equação diferencial:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \left(\left(1 - \frac{N(t)}{\theta}\right)^\alpha \right) \\ N(0) = N_0 \end{cases}$$

Sendo $N(t)$, a representação do tamanho do tumor no instante t , r : a taxa de crescimento celular intrínseca e o K , sendo a capacidade de suporte do meio. Ou seja, o tamanho máximo que o tumor pode alcançar diante das condições apresentadas pelo ambiente.

A equação logística clássica é dada por

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{\theta}\right),$$

com condição inicial

$$N(0) = N_0.$$

Inicialmente, separando as variáveis, obtém-se

$$\frac{dN}{N \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)} = \lambda dt.$$

Como

$$1 - \frac{N}{\theta} = \frac{\theta - N}{\theta},$$

segue que

$$\frac{1}{N \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)} = \frac{\theta}{N(\theta - N)}.$$

Assim,

$$\frac{\theta}{N(\theta - N)} dN = \lambda dt.$$

Aplicando o método das frações parciais,

$$\frac{\theta}{N(\theta - N)} = \frac{A}{N} + \frac{B}{\theta - N}.$$

Multiplicando ambos os lados por $N(\theta - N)$,

$$\theta = A(\theta - N) + BN.$$

Reagrupando os termos,

$$\theta = A\theta + (B - A)N.$$

Comparando os coeficientes,

$$A = 1 \quad \text{e} \quad B = 1.$$

Logo,

$$\frac{\theta}{N(\theta - N)} = \frac{1}{N} + \frac{1}{\theta - N}.$$

Substituindo na integral,

$$\int \left(\frac{1}{N} + \frac{1}{\theta - N} \right) dN = \lambda \int dt.$$

Integrando ambos os lados,

$$\ln |N| - \ln |\theta - N| = \lambda t + C.$$

Utilizando a propriedade dos logaritmos,

$$\ln \left| \frac{N}{\theta - N} \right| = \lambda t + C.$$

Aplicando a função exponencial,

$$\frac{N}{\theta - N} = Ce^{\lambda t}.$$

Isolando N ,

$$N = Ce^{\lambda t}(\theta - N).$$

Desenvolvendo,

$$N = \theta Ce^{\lambda t} - N Ce^{\lambda t}.$$

Reunindo os termos que contêm N ,

$$N + NCe^{\lambda t} = \theta Ce^{\lambda t}.$$

Colocando N em evidência,

$$N(1 + Ce^{\lambda t}) = \theta Ce^{\lambda t}.$$

Portanto,

$$N(t) = \frac{\theta Ce^{\lambda t}}{1 + Ce^{\lambda t}}.$$

Para determinar a constante C , utiliza-se a condição inicial $N(0) = N_0$:

$$N_0 = \frac{\theta C}{1 + C}.$$

Multiplicando em cruz,

$$N_0(1 + C) = \theta C.$$

Desenvolvendo,

$$N_0 + N_0C = \theta C.$$

Logo,

$$N_0 = C(\theta - N_0),$$

e, conseqüentemente,

$$C = \frac{N_0}{\theta - N_0}.$$

Substituindo esse resultado na solução geral,

$$N(t) = \frac{\theta \left(\frac{N_0}{\theta - N_0} \right) e^{\lambda t}}{1 + \left(\frac{N_0}{\theta - N_0} \right) e^{\lambda t}}.$$

Multiplicando numerador e denominador por $(\theta - N_0)e^{-\lambda t}$, obtém-se a forma mais utilizada da solução analítica:

$$N(t) = \frac{\theta}{1 + \left(\frac{\theta - N_0}{N_0} \right) e^{-\lambda t}}.$$

Onde N_0 representa o tamanho inicial do tumor. A solução analítica descreve um crescimento sigmoidal da população tumoral, caracterizado por uma fase inicial aproximadamente exponencial, seguida por uma desaceleração gradual da taxa de crescimento até que a população se estabilize em torno da capacidade de suporte θ . Esse comportamento é uma característica da equação logística clássica, amplamente utilizada para representar sistemas em que o crescimento é limitado pelos recursos disponíveis.

Embora o caso ($\alpha = 1$) conduza ao modelo logístico clássico, a equação logística generalizada também admite solução analítica para valores de ($\alpha \neq 1$). Entretanto, nesses casos, a solução apresenta maior complexidade matemática e, em geral, não pode ser expressa apenas por meio de funções elementares, como exponenciais e logaritmos. Após a separação das variáveis, obtém-se uma integral cuja solução pode envolver funções matemáticas especiais. Por esse motivo, a análise numérica e a representação gráfica das soluções tornam-se importantes para compreender como diferentes valores do parâmetro (α) influenciam a dinâmica do crescimento populacional.

Nesse contexto, a simulação realizada no MATLAB permite comparar o comportamento da população tumoral para diferentes valores de (α). Assim, é possível observar visualmente como esse parâmetro modifica a forma da curva de crescimento e a maneira como a população se aproxima da capacidade de carga (θ). Portanto, embora exista uma

solução analítica para diferentes valores de (α) , a utilização da simulação computacional facilita a interpretação do comportamento do modelo.

As diferenças entre as equações estão na forma como cada uma modela o crescimento tumoral. A equação logística quadrática, defendida pela autora Miranda (2020), visa o realismo, mecanismos de inibição adicional em alta densidade e situações onde a competição é extremamente agressiva, como em tumores muito agressivos ou com microambiente hostil.

5.2 Modelo de Gompertz

O modelo de Gompertz é dada pela equação:

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

onde

- λ é o parâmetro de taxa de crescimento;
- K é a capacidade de carga.

Como discutido anteriormente, os modelos de Gompertz e logístico apresentam características semelhantes, uma vez que ambos descrevem o crescimento de uma população limitada por uma capacidade de suporte. Em ambos os casos, o crescimento ocorre de forma acelerada nas fases iniciais e desacelera gradualmente à medida que a população se aproxima do valor máximo estabelecido pelo ambiente. Entretanto, embora compartilhem essa mesma ideia geral, os modelos diferem significativamente em sua formulação matemática e, conseqüentemente, no comportamento de suas curvas de crescimento.

Com o objetivo de evidenciar essas diferenças, foi realizada uma simulação computacional no Matlab utilizando os códigos apresentados na Tabela 4 (APÊNDICE B). A partir dessa simulação, foi possível gerar as curvas correspondentes aos dois modelos e compará-las graficamente, conforme ilustrado na Figura 3. Essa comparação permite observar as particularidades de cada modelo, destacando as diferenças na taxa de crescimento,

na forma das curvas e na maneira como ambas se aproximam da capacidade de suporte ao longo do tempo.

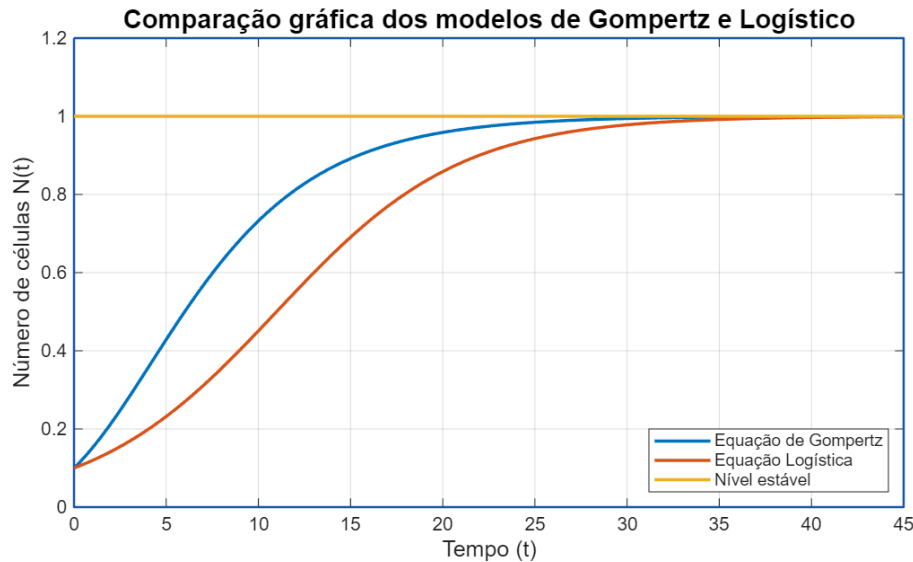


Figura 3 – Comparação do crescimento de células segundo os modelos de Gompertz e Logístico, incluindo o nível estável (capacidade de carga).

Fonte: Autoria própria (2026).

Com o desenvolvimento da angiogênese (processo onde o tumor desenvolve vasos para se nutrir), $N(t)$ aumenta cada vez mais. Por K ser intimamente ligado a quantidade de células tumorais $N(t)$, no instante t , consideramos que um tumor possua um limite que não ultrapasse um valor estimado.

A curva de Gompertz também é sigmóidal, mas não é simétrica. Ela tem uma subida inicial mais rápida que a logística é uma abordagem mais gradual ao plateau K . Na figura 3 é possível analisar as duas curvas, no logístico, o crescimento é simétrico em forma de S, em contrapartida, no modelo de Gompertz, o crescimento torna-se ainda mais rápido e assemelha-se com uma “cauda”. Ademais, há uma linha horizontal representando o "Nível estável" K (capacidade de carga), que é comum a ambos os modelos.

O modelo logístico clássico é simples e amplamente usado, no entanto, não é adequado para capturar bem um crescimento tumoral. Já o modelo de Gompertz, devido a sua precisão, é muito utilizado na oncologia para ajustar dados experimentais.

“Em 1825, o matemático inglês Benjamin Gompertz sugeriu e aplicou pela primeira vez seu modelo, inicialmente intitulado de “Lei Teorética da Mortalidade de Gompertz”, que relaciona o aumento da taxa de mortalidade e a idade.” (Biller, 2023, p. 36). Como cita o autor Biller (2023), Gompertz desenvolveu e aplicou um modelo que explicava como acontecia a dinâmica de crescimento populacional e como ela se relaciona com fatores limitantes. Seguindo o mesmo princípio, é perceptível que a dinâmica tumoral assemelha-se com o modelo proposto por Gompertz.

Apesar da capacidade de carga, K , de um tumor ser intimamente relacionada à quantidade de células tumorais, $N(t)$, no instante t , consideramos 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” (Domingues, 2011, p. 2)

O trabalho defendido pelo autor Domingues (2011), analisa o crescimento do tecido tumoral sem considerar o efeito da administração de tratamentos contra esse tumor. Igualmente a presente pesquisa, que analisa pontos de crescimento levando em consideração as características biológicas sem uso de tratamentos médicos.

5.3 Simulação usando o software *Physicell*

O *PhysiCell* é uma plataforma computacional de código aberto desenvolvida para a simulação de sistemas biológicos multicelulares. Sua arquitetura permite que pesquisadores adaptem livremente os modelos computacionais às necessidades de diferentes estudos, favorecendo a reprodutibilidade científica e o desenvolvimento de novas estratégias de modelagem do crescimento tumoral. Segundo Graffarizadeh et. al (2018), afirma em seu artigo que uma das principais vantagens do *PhysiCell* é disponibilizar modelos celulares previamente implementados, reduzindo a necessidade de que o pesquisador programe todas as funções básicas do comportamento celular.

O simulador foi desenvolvido em linguagem C++ e combina modelos físicos, biológicos e computacionais para reproduzir a dinâmica de populações celulares em diferentes contextos biológicos. Além disso, o *PhysiCell* integra-se ao BioFVM, um solucionador numérico responsável pela simulação da difusão, consumo e secreção de múltiplos substratos, como oxigênio, nutrientes e fatores de crescimento, possibilitando a representação realista do microambiente extracelular.

O *PhysiCell* foi escolhido devido a sua flexibilidade computacional. Seu código aberto é amplamente utilizado em pesquisas envolvendo crescimento tumoral, heterogeneidade celular, imunoterapia, engenharia de tecidos e modelagem de sistemas biológicos multicelulares. Sua capacidade de representar simultaneamente processos celulares individuais e fenômenos emergentes em escala tecidual o torna uma importante ferramenta para estudos em biologia computacional e oncologia matemática. Segundo Ghaffarizadeh et. al, (2018):

"Essas plataformas normalmente exigem que os usuários escrevam seu próprio código para todas as atividades da célula, programando funções básicas embutidas. (por exemplo, construir um modelo de ciclo celular a partir de funções API para sobrescrever volume de células e duplicar agentes quando apropriado.)" (Ghaffarizadeh et. al, 2018, p. 3)

Logo, diante desse cenário, o *PhysiCell* se tornou uma ferramenta indispensável para a presente pesquisa. Foram realizadas duas simulações distintas, sendo a primeira, uma simulação em 3D e a última sendo em 2D. O intuito é visualizar como ocorre o processo de proliferação de células cancerígenas em um domínio 3D, que imitasse as condições biológicas de um tumor.

Ademais, a simulação realizada em duas dimensões (2D) teve como principal objetivo analisar o crescimento populacional das células cancerígenas ao longo de um maior intervalo de tempo biológico. A escolha dessa abordagem ocorreu devido à sua maior viabilidade computacional, permitindo a execução de simulações mais longas em um tempo reduzido. Por outro lado, simulações tridimensionais (3D) demandam um elevado custo computacional, podendo exigir vários dias de processamento e apresentar maior risco de interrupções durante a execução. Assim, a utilização do modelo 2D possibilitou investigar

a dinâmica de crescimento tumoral em períodos mais extensos, mantendo a eficiência e a estabilidade das simulações.

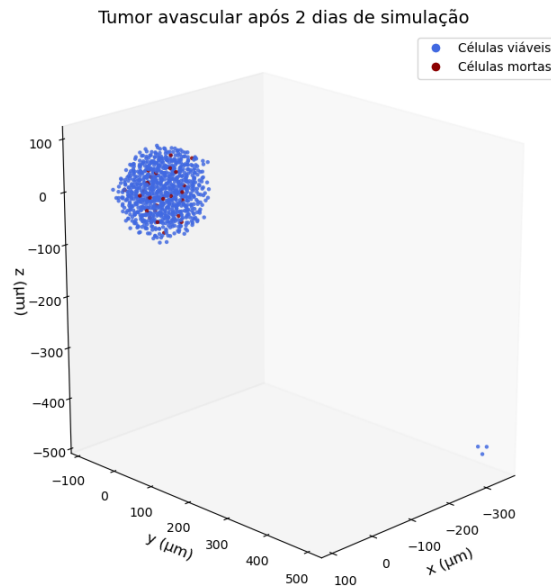


Figura 4 – Simulação de 2 dias biológicos de um tumor em 3D.

Fonte: Autoria própria (2026).

O *script* utilizado para a simulação em 3D de 2 dias biológicos encontra-se na tabela 5 (APÊNDICE C)

Na representação gráfica da simulação, as células tumorais viáveis foram identificadas pela coloração azul, enquanto as células tumorais mortas foram representadas pela coloração vermelha. A distribuição espacial dessas populações evidencia a dinâmica do crescimento tumoral, caracterizada pela coexistência de regiões proliferativas e áreas de morte celular decorrentes da limitação de recursos no microambiente.

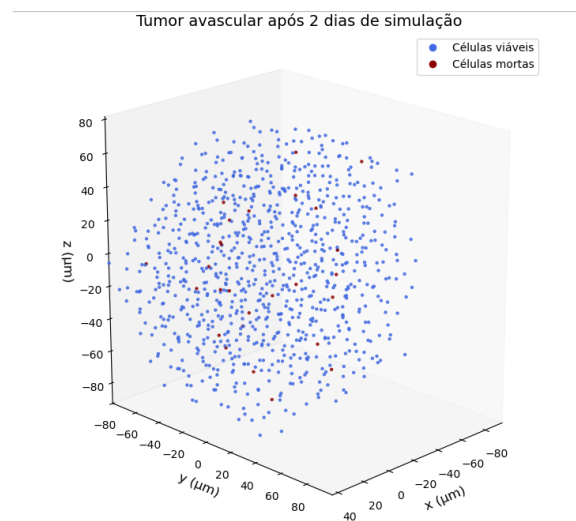


Figura 5 – Ampliação da simulação de 2 dias biológicos de um tumor em 3D.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A simulação tridimensional foi iniciada com uma população de 130 agentes celulares, representando as células tumorais iniciais. Após 48 horas de simulação, correspondentes a dois dias de crescimento tumoral, observou-se um aumento para 903 agentes celulares. Esse resultado evidencia a capacidade proliferativa da população tumoral durante o período analisado, correspondendo a um crescimento aproximado de 6,9 vezes em relação ao número inicial de células.

Isso evidencia o quão rápido é o crescimento de células cancerígenas quando se têm altos níveis de recursos disponíveis. Os pontos azuis referem-se as células viáveis, ou seja, as células que tem potencial de se proliferar. Já os pontos vermelhos, indicam células que sofreram apoptose, ou seja, morreram devido a falta de recursos.

A apoptose é um processo de morte celular programada e controlada, essencial para a manutenção da homeostase dos tecidos. Diferentemente da necrose, que ocorre de forma desorganizada e geralmente está associada a danos celulares severos, a apoptose é caracterizada por uma série de eventos bioquímicos regulados que levam à eliminação da célula sem provocar uma resposta inflamatória significativa.

No *PhysiCell*, a apoptose é implementada por meio de regras computacionais que simulam o comportamento biológico das células diante de condições adversas, como deficiência de oxigênio, privação nutricional ou danos celulares. Dessa forma, o modelo consegue reproduzir, de maneira aproximada, o equilíbrio entre proliferação e morte celular observado em tumores reais.

No contexto do crescimento tumoral, a apoptose atua como um importante mecanismo regulador da população celular. Entretanto, muitas células cancerígenas desenvolvem estratégias para evitar ou reduzir a ocorrência da morte programada, favorecendo a proliferação descontrolada e a progressão tumoral. Em modelos computacionais, como os utilizados no *software PhysiCell*, a apoptose é incorporada para representar a dinâmica de morte celular e sua influência sobre o crescimento e a organização espacial do tumor.

A distribuição espacial das células na simulação revelou uma concentração de células mortas na região central da massa tumoral, enquanto as células viáveis permaneceram predominantemente nas regiões mais externas. Esse padrão está relacionado à forma como o oxigênio e os nutrientes são disponibilizados no microambiente tumoral. À medida que o tumor cresce, as células localizadas em sua periferia encontram-se mais próximas da região de onde essas substâncias são fornecidas, enquanto as células situadas no interior dependem da difusão através das camadas celulares que as envolvem. Consequentemente, a expansão da massa tumoral pode dificultar a chegada de oxigênio e nutrientes às regiões mais internas, favorecendo a formação de um microambiente com menor disponibilidade desses recursos.

A limitação na difusão e o consumo contínuo de oxigênio pelas células contribuem para o estabelecimento de gradientes de concentração no interior do tumor. Assim, a região central tende a apresentar condições mais desfavoráveis à manutenção da viabilidade celular, podendo ocorrer hipóxia e, em condições mais severas, necrose. Esse comportamento é consistente com estudos sobre esferoides e tumores avasculares, nos quais a disponibilidade de nutrientes e oxigênio é maior nas regiões periféricas, enquanto a região central pode se tornar deficiente nesses recursos e desenvolver um núcleo necrótico (Ghaffarizadeh et al., 2018; Hemming et al., 2020).

Na simulação realizada neste trabalho, a concentração de células mortas na região central pode, portanto, ser interpretada como uma consequência da menor disponibilidade de oxigênio e nutrientes nessa região. Por outro lado, a maior presença de células viáveis na periferia está associada à maior proximidade com as regiões de fornecimento desses recursos, favorecendo a manutenção das atividades celulares. Esse padrão espacial evidencia que o crescimento tumoral não depende apenas da multiplicação celular, mas também das condições do microambiente em que as células estão inseridas.

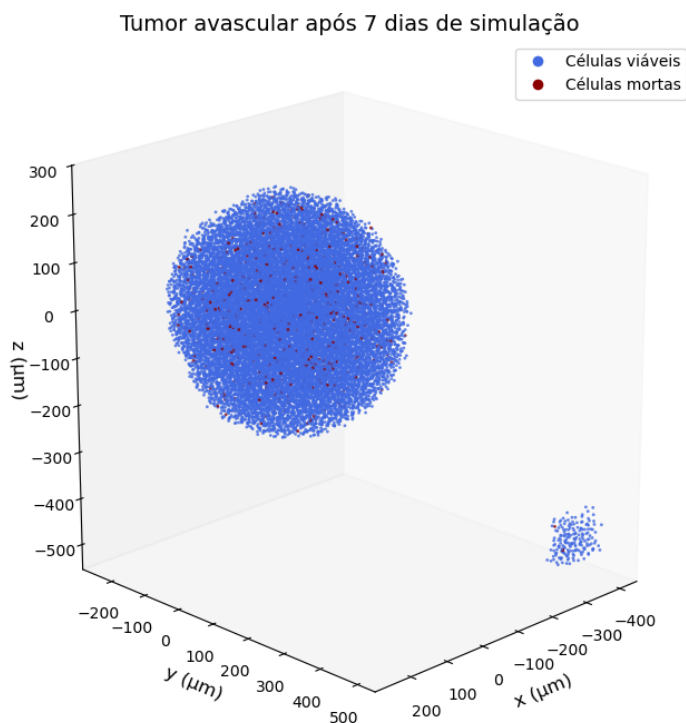


Figura 6 – Simulação de 7 dias biológicos de um tumor em 3D.

Fonte: Criado pela autora (2026).

O *script* utilizado para simular 7 dias de crescimento tumoral encontra-se na tabela 6 (APÊNDICE D).

A Figura 6 acima refere-se a simulação de 7 dias biológicos de um tumor. É notável a evolução em quantidades de células tumorais assim com a quantidade de células

mortas. Esse último, exemplifica como acontece a apoptose de células tumorais reais no corpo humano. Uma grande quantidade de células cancerígenas que se multiplicam com rapidez e uma quantidade significativa de células que não possuem recursos suficientes para se multiplicar.

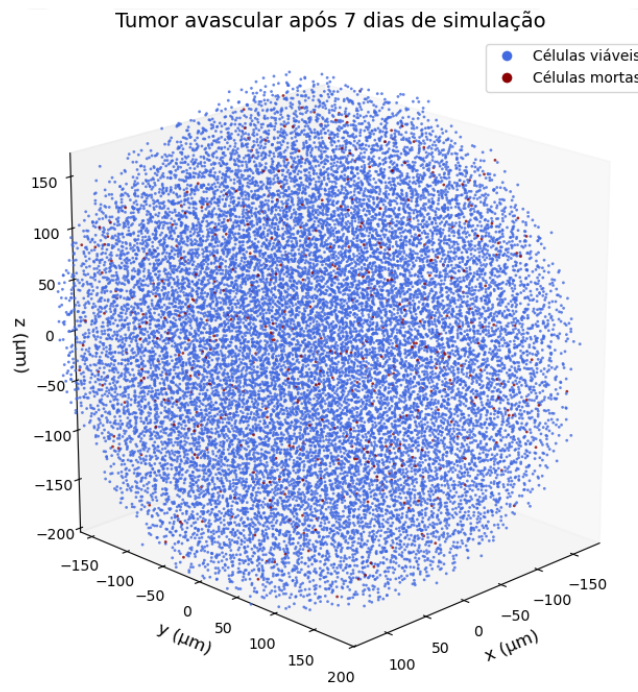


Figura 7 – Ampliação da simulação de 7 dias biológicos de um tumor em 3D.

Fonte: Criado pela autora (2026).

A simulação aumentou significativamente, passando de 130 agentes (0 dia), para 903 agentes (2 dias) e por fim, para 21.498 agentes (7 dias). Nota-se um pequeno tumor se formando no canto inferior da imagem, isso aconteceu devido a uma pequena quantidade de células que se distanciaram durante a simulação.



Figura 8 – Simulação inicial (0 dias) de um tumor em 2D.

Fonte: Autoria própria (2026).

A Figura 8 apresenta o estágio inicial da simulação bidimensional (2D), correspondente a 0 dias biológicos de crescimento tumoral. Nesse instante, observa-se apenas a distribuição inicial das células cancerígenas no domínio computacional, antes do início dos processos de proliferação, competição por recursos e morte celular. Essa configuração representa a condição inicial da simulação e constitui a referência para a análise da evolução do tumor ao longo do tempo.

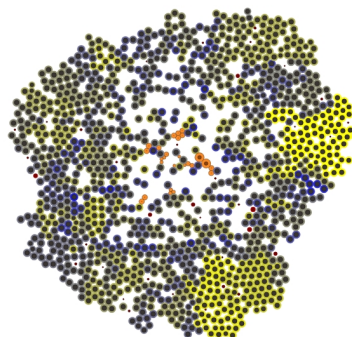


Figura 9 – Simulação de 15 dias biológicos de um tumor em 2D.

Fonte: Autoria própria (2026).

A Figura 9 refere-se a simulação de 15 dias biológicos de um tumor. Nota-se que o aspecto visual do tumor mudou, pois trata-se uma nova simulação em 2D.

A análise dos resultados obtidos por meio da simulação mostrou que, no instante inicial, todas as 15.990 células presentes no domínio computacional encontravam-se viáveis, representando um tumor em sua fase inicial de desenvolvimento. Ao longo da simulação, observou-se uma redução gradual dessa população, de modo que, após 15 dias, restavam apenas 1.245 células viáveis. Esse comportamento evidencia uma alteração significativa na dinâmica do sistema, indicando que diversos processos biológicos e computacionais atuaram simultaneamente durante a evolução temporal do modelo.

Entretanto, a análise detalhada dos dados revela que essa redução expressiva no número de células viáveis não está associada predominantemente aos processos de morte celular programada (apoptose) ou de morte celular por necrose. Ao final da simulação, a quantidade de células classificadas nesses estados permanece relativamente baixa quando comparada à redução total observada na população celular. Dessa forma, conclui-se que esses mecanismos, embora presentes no modelo, não são suficientes para justificar, isoladamente, a diminuição do número total de células ao longo do período analisado.

Esse resultado sugere que outros mecanismos implementados no modelo computacional exerceram influência significativa sobre a dinâmica da população tumoral. Entre esses mecanismos, destacam-se a possível remoção de células do domínio computacional, decorrente das condições de contorno adotadas, bem como alterações na organização espacial do sistema e nas interações entre os agentes ao longo da simulação. Além disso, fatores relacionados à disponibilidade de espaço, à competição por recursos e às regras de atualização do modelo podem contribuir para modificar a distribuição e a permanência das células no domínio, afetando diretamente o número de agentes observados em cada instante.

Assim, os resultados obtidos reforçam a importância de interpretar a evolução da população celular considerando não apenas os mecanismos biológicos de morte celular, mas também os processos computacionais incorporados ao modelo. Essa análise permite compreender de forma mais ampla a dinâmica do sistema simulado e evidencia que a

redução do número de células pode ser consequência da atuação conjunta de diferentes mecanismos, e não exclusivamente da ocorrência de apoptose ou necrose.

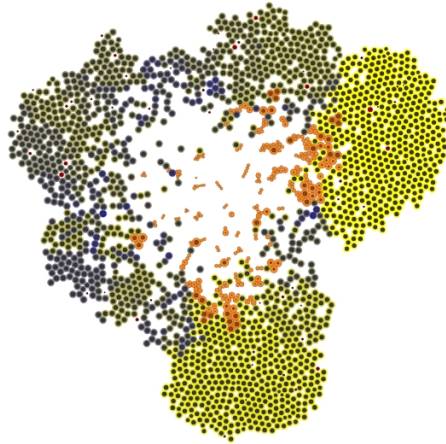


Figura 10 – Simulação de 30 dias biológicos de um tumor em 3D.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

A análise temporal da simulação bidimensional mostrou que a população celular iniciou com 15.990 agentes, apresentando uma redução significativa ao longo dos primeiros 15 dias, quando atingiu 1.245 células. Entretanto, entre 15 e 30 dias de simulação, observou-se uma recuperação parcial da população, que passou a 2.114 células.

Esse comportamento sugere que a dinâmica tumoral não ocorre de forma monotônica, podendo envolver fases de declínio seguidas por períodos de adaptação e retomada do crescimento celular. Esse padrão pode estar associado à reorganização espacial das células no microambiente e à adaptação progressiva às condições locais de disponibilidade de recursos, como oxigênio e nutrientes.

Ademais, a dinâmica condiz com o comportamento esperado pelo modelo de Gompertz e logístico, pois há um alto crescimento no início e uma desaceleração quando os níveis de recursos se tornam escassos.

Outrossim, ressalta-se que, na simulação bidimensional (2D), observou-se uma

predominância das cores amarela, cinza e azul, cada uma representando um estado funcional distinto das células presentes no modelo. A cor amarela está associada ao processo de proliferação celular, indicando células viáveis com elevada capacidade de divisão e crescimento. Essas células encontram-se em condições favoráveis do ponto de vista metabólico, dispondo de recursos suficientes para manter sua atividade proliferativa. Já as células representadas por tonalidades acinzentadas indicam um estado de menor atividade metabólica, estando possivelmente submetidas a algum nível de estresse microambiental decorrente da redução na disponibilidade de oxigênio, nutrientes ou espaço para crescimento.

Esse padrão de distribuição das cores sugere a formação de uma heterogeneidade espacial no interior do tumor, característica frequentemente observada em tumores avasculares. Nessa fase do desenvolvimento tumoral, a difusão de oxigênio e nutrientes ocorre de maneira limitada, fazendo com que diferentes regiões da massa tumoral apresentem condições ambientais distintas. Como consequência, células localizadas em regiões periféricas tendem a permanecer metabolicamente mais ativas e proliferativas, enquanto aquelas situadas em regiões mais internas passam a apresentar redução em sua atividade celular devido às restrições impostas pelo microambiente.

Dessa forma, a distribuição das cores observada nas simulações reflete a organização progressiva do tumor em regiões com diferentes estados funcionais, evidenciando a influência direta das limitações de oxigênio, nutrientes e espaço sobre o comportamento celular. Essa heterogeneidade constitui uma das principais características dos modelos de crescimento tumoral avascular e está diretamente relacionada à evolução da massa tumoral ao longo do tempo.

Os espaços considerados "vazios" nas simulações representam regiões anteriormente ocupadas por células que morreram em decorrência dos processos de apoptose ou necrose. Observa-se que essas células mortas tendem a concentrar-se nas proximidades do núcleo tumoral, região em que o acesso aos recursos metabólicos é significativamente mais limitado devido à maior distância em relação às fontes de difusão. Esse comportamento está de acordo com o esperado para tumores avasculares, nos quais a deficiência de oxigênio e nutrientes nas regiões centrais favorece a ocorrência de morte celular.

Além da análise qualitativa das imagens obtidas, foram elaboradas tabelas e gráficos contendo as quantidades de agentes observadas ao longo das simulações bidimensional (2D) e tridimensional (3D). Esses resultados complementam a análise visual do modelo, permitindo uma avaliação quantitativa da evolução da população celular e fornecendo uma comparação mais detalhada entre os diferentes cenários simulados.

As plataformas computacionais utilizadas neste trabalho desempenharam funções distintas na investigação do crescimento tumoral. O *software PhysiCell* foi utilizado para a realização das simulações computacionais, permitindo representar a dinâmica de uma população celular e acompanhar sua evolução ao longo do tempo. A partir dessas simulações, foram obtidos os dados referentes à quantidade de agentes presentes em diferentes momentos da evolução tumoral.

O *software MATLAB*, por sua vez, foi utilizado para a representação gráfica dos modelos matemáticos estudados. A partir dos parâmetros determinados para os modelos logístico e de Gompertz, foram construídas as respectivas curvas de crescimento, permitindo visualizar o comportamento previsto por cada formulação matemática ao longo do tempo. Dessa forma, o Matlab possibilitou observar as características das curvas geradas pelos modelos, como a variação da taxa de crescimento e a tendência de estabilização ou desaceleração da população.

A utilização dessas duas plataformas contribuiu para a abordagem integrada da pesquisa. Enquanto o *PhysiCell* possibilitou a realização de uma simulação computacional baseada na dinâmica de agentes celulares, o *Matlab* permitiu visualizar o comportamento dos modelos matemáticos utilizados para descrever o crescimento tumoral. Assim, as ferramentas foram utilizadas de maneira complementar, relacionando a simulação computacional do fenômeno à representação gráfica das formulações matemáticas analisadas.

Nas simulações realizadas neste trabalho, observou-se uma concentração de células mortas na região central da massa tumoral, enquanto as células viáveis se distribuíram predominantemente nas regiões mais externas. Esse padrão pode ser relacionado às condições do microambiente tumoral, uma vez que as células localizadas no interior da massa celular encontram-se mais distantes das regiões de fornecimento de oxigênio e nutrientes.

Com o aumento da densidade celular, o consumo desses recursos e as limitações associadas à sua difusão podem contribuir para a formação de regiões internas menos favoráveis à manutenção da viabilidade celular.

Esse comportamento é compatível com os resultados apresentados por Ghaffarizadeh et al. (2018), que demonstraram, por meio do PhysiCell, a influência do microambiente e da disponibilidade de oxigênio sobre a dinâmica de crescimento e morte celular em sistemas multicelulares. No modelo desenvolvido pelos autores, a formação de regiões internas com condições desfavoráveis à sobrevivência celular contribuiu para o estabelecimento de um núcleo necrótico, evidenciando a relação entre a organização espacial do tumor e as condições físico-químicas do microambiente. Dessa forma, a concentração de células mortas observada na região central das simulações realizadas neste trabalho apresenta comportamento semelhante ao descrito na literatura.

Tabela 1 – Evolução do número de agentes celulares na simulação tridimensional (3D).

Tempo de simulação	Número de agentes celulares
0 dias	130
2 dias	903
7 dias	21.498

Fonte: Autoria própria (2026).

Tabela 2 – Evolução do número de agentes celulares na simulação bidimensional (2D).

Tempo de simulação	Número de agentes celulares
0 dias	15.990
15 dias	1.245
30 dias	2.114

Fonte: Autoria própria (2026).

A partir dos dados apresentados nas Tabelas 1 e 2, foi elaborado o Gráfico 11, que sintetiza a evolução do número de células tumorais ao longo do tempo nas simulações realizadas em duas e três dimensões. A representação gráfica permite visualizar de forma

mais clara o comportamento das populações celulares em cada modelo, evidenciando a tendência de crescimento observada durante o período analisado. Além disso, o gráfico possibilita uma comparação direta entre as duas abordagens de simulação, facilitando a identificação de semelhanças e diferenças na dinâmica de evolução tumoral. Dessa forma, torna-se mais simples analisar a influência da dimensionalidade do modelo sobre o crescimento celular, bem como compreender o comportamento global das populações ao longo do tempo.

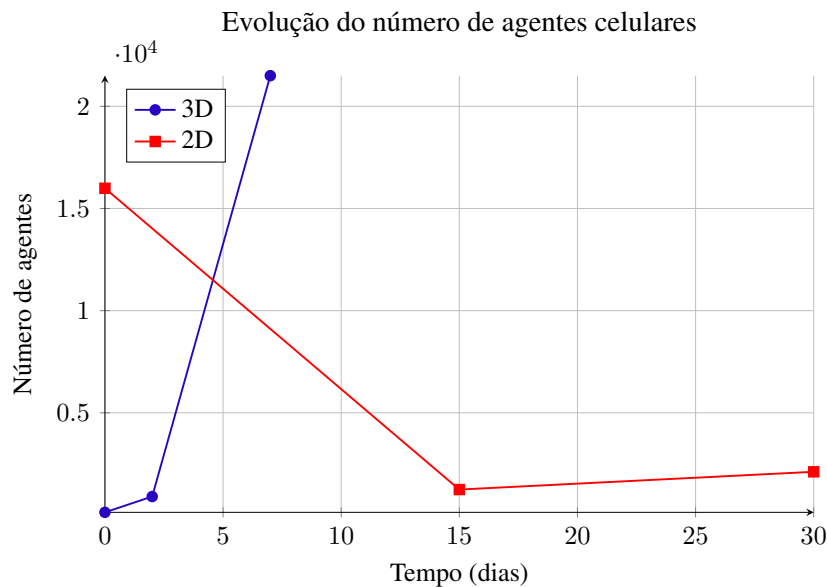


Figura 11 – Comparação da evolução temporal do número de agentes celulares nas simulações 2D e 3D.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

5.4 Modelo de Gompertz e Logístico no *PhysiCell*

No presente trabalho, os parâmetros dos modelos são ajustados com base nos dados obtidos das simulações computacionais, considerando a evolução temporal do número de células em ambientes bidimensionais e tridimensionais. Dessa forma, busca-se comparar o comportamento dos sistemas simulados com as previsões teóricas dos modelos clássicos.

5.4.1 Modelo Logístico

O modelo logístico é dado por

$$N(t) = \frac{K}{1 + Ae^{-rt}},$$

onde

$$A = \frac{K - N_0}{N_0}.$$

Para os dados da simulação tridimensional, temos

$$t = \{0, 2, 7\}, \quad N(t) = \{130, 903, 21498\}.$$

Como o maior valor observado da simulação é 21498, adota-se uma estimativa inicial para a capacidade de suporte: $K \approx 22000$.

5.4.2 Cálculo de A

Com $(N_0 = 130)$, obtém-se

$$A = \frac{22000 - 130}{130}.$$

Logo,

$$A = \frac{21870}{130} \approx 168.23.$$

5.4.3 Cálculo da taxa de crescimento (r)

Utilizando o ponto $(t = 2)$, $(N(2) = 903)$, temos

$$903 = \frac{22000}{1 + 168.23e^{-2r}}$$

Invertendo a equação, vem

$$1 + 168.23e^{-2r} = \frac{22000}{903}.$$

Logo,

$$r \approx 0.987.$$

5.4.4 Modelo logístico ajustado

Substituindo os parâmetros encontrados, donde obtemos

$$N(t) = \frac{22000}{1 + 168.23e^{-0.987t}}.$$

Os parâmetros obtidos pelo ajuste do modelo logístico ajudam a entender de forma mais clara o comportamento da população celular na simulação tridimensional. O valor de $K \approx 22000$ pode ser interpretado como um limite aproximado para o crescimento do sistema, sugerindo que, ao longo do tempo, a população tende a se aproximar de um estado de saturação imposto pelas restrições do ambiente. Já o parâmetro $r \approx 0.987$ indica uma taxa de crescimento inicial elevada, o que está de acordo com o aumento rápido observado nas primeiras etapas da simulação.

O valor de $A \approx 168.23$ reforça que a população inicial está bastante distante desse limite de saturação, caracterizando um início de crescimento intenso antes da influência das restrições ambientais se tornar significativa. De forma geral, esses resultados mostram que o modelo logístico consegue representar bem a tendência global dos dados da simulação em 3D, capturando o crescimento acelerado inicial e a tendência de estabilização em valores mais altos de população celular.

5.4.5 Modelo de Gompertz

O modelo de Gompertz é dado por $N(t) = K \exp(-e^{-rt+c})$. Para a simulação tridimensional, os dados obtidos foram

$$t = \{0, 2, 7\}, \quad N(t) = \{130, 903, 21498\}.$$

Assim como no modelo logístico, considera-se uma estimativa inicial para a capacidade de suporte baseada no valor máximo observado $K \approx 22000$.

5.4.6 Cálculo do parâmetro inicial

No instante inicial $t = 0$, temos

$$130 = 22000 \exp(-e^c).$$

Dividindo ambos os lados por 22000, vem

$$\frac{130}{22000} = \exp(-e^c).$$

Portanto

$$c = \ln \left[-\ln \left(\frac{130}{22000} \right) \right].$$

$$c \approx 1,63535.$$

5.4.7 Cálculo da taxa de crescimento r

Utilizando o ponto $t = 2$, $N(2) = 903$, temos

$$903 = 22000 \exp(-e^{-2r+c}).$$

Dividindo por 22000, obtemos

$$\frac{903}{22000} = \exp(-e^{-2r+c}).$$

Assim,

$$r = \frac{c - \ln \left[-\ln \left(\frac{903}{22000} \right) \right]}{2}.$$

$$r \approx 0,23718.$$

5.4.8 Modelo de Gompertz ajustado

Substituindo os parâmetros obtidos, o modelo final é

$$N(t) = 22000 \exp(-e^{-0,23718t+1,63535}),$$

onde r e c são dados pelas expressões acima.

Os parâmetros obtidos no ajuste do modelo de Gompertz permitem interpretar de forma mais realista o comportamento do crescimento celular observado na simulação

tridimensional. O valor de $K \approx 22000$ representa um limite superior para a população celular, indicando que o sistema tende a um estado de saturação ao longo do tempo, influenciado pelas restrições do ambiente.

Já o parâmetro associado à taxa de crescimento evidencia que o aumento inicial da população ocorre de forma rápida, mas não constante, apresentando uma desaceleração progressiva conforme o sistema se aproxima desse limite. O termo adicional do modelo reflete justamente essa mudança gradual de comportamento, característica típica de sistemas biológicos reais, nos quais o crescimento não é apenas exponencial, mas regulado por fatores internos e externos.

Em conjunto, esses resultados mostram que o modelo de Gompertz consegue descrever de maneira coerente a dinâmica observada na simulação, capturando tanto a fase inicial de expansão quanto a tendência de estabilização da população celular.

O modelo logístico conseguiu representar, de forma razoável, a tendência geral dos dados, pois capturou o crescimento inicial e a aproximação de um limite de células. No entanto, o modelo de Gompertz representou de forma mais realista a desaceleração, principalmente nas fases em que o tumor começa a sofrer limitações de espaço na simulação.

Ressalta-se que a simulação 3D simboliza um crescimento biológico de 10 dias e a simulação 2D, um crescimento de 30 dias, logo, ambos os tempos não são considerados avançados para se ver o tumor atingindo a estabilização proposta nos dois modelos matemáticos. No entanto, esse tempo proposto na simulação retratou bem a fase inicial e a fase intermediária da dinâmica tumoral, logo, os dois modelos possuem diferenças mínimas entre si.

6 Conclusão

O estudo bibliográfico possibilitou uma revisão minuciosa sobre o envolvimento da matemática na biologia, mais precisamente, as EDOs na modelagem do crescimento tumoral. Físicos e matemáticos como Isaac Newton, Gottfried Wilhelm Leibniz, Benjamin Gompertz e Pierre François Verhulst foram cruciais para o desenvolvimento de modelos matemáticos que trabalham em conjunto com a oncologia. Newton e Leibniz foram os nomes por trás do desenvolvimento do cálculo e integral. Dessa forma, seus estudos contribuíram para o surgimento das EDOs e, conseqüentemente, para o estudo da dinâmica tumoral.

A abordagem *in silico* promoveu uma precisão nos dados e uma aprendizagem significativa quanto ao uso de *softwares*. O estudo de modelos matemáticos utilizando EDOs para averiguar o crescimento tumoral é de suma importância na área da oncologia. Esses modelos podem prever a ocorrência da dinâmica tumoral e aprimorar os testes terapêuticos em pacientes, possibilitando assim, mais vantagens contra o câncer.

O uso do *software* Matlab contribuiu para a análise dos dois modelos estudados no presente trabalho. Ao comparar os modelos de Gompertz e Logístico, nota-se como ambos apresentam semelhança em sua curva. O que difere os dois modelos está na interpretação, pois o modelo de Gompertz descreve que a taxa de crescimento diminui de forma exponencial. Já o modelo logístico trata-se de uma taxa de crescimento que diminui linearmente com o tamanho da população.

A utilização do *software* *PhysiCell* foi de suma importância para a visualização técnica de um crescimento tumoral. O presente trabalho apresentou duas simulações distintas, sendo uma em 3D e a outra em 2D. Ambas tinham a função de mostrar de forma visual, como ocorre a proliferação de células cancerígenas em função do tempo. Logo, com os dados fornecidos de ambas as simulações, foram reajustadas, utilizando o modelo matemático de Gompertz e o logístico.

As equações diferenciais ordinárias apresentam apenas uma única variável inde-

pendente, no caso de crescimento tumoral, a variável seria o tempo. O quão grande ficaria um tumor em determinado período, ou o quanto ele diminuiria com a ação terapêutica em determinado t . Essas equações, que muitas vezes são chamadas de “simples”, ajudam a tratar o câncer na fase avascular, que é a fase inicial de um tumor e as chances de cura são altas.

Dessa forma, o trabalho analisou dois modelos: Logístico e Gompertz. Apesar de ambas serem parecidas, suas precisões diferem uma da outra. Justamente este fator, eleva o modelo de Gompertz para a mais qualificada em analisar a dinâmica tumoral. O modelo de Gompertz descreve um crescimento acelerado nas fases iniciais, uma redução gradual à medida que o tumor cresce e uma "queda" progressiva da taxa específica de crescimento.

Em síntese, a modelagem matemática, particularmente através do modelo de Gompertz, destaca-se na oncologia por representar com maior precisão a dinâmica tumoral, crescimento exponencial inicial seguido de desaceleração gradual, permitindo prever comportamentos celulares e otimizar terapias de forma menos invasiva e mais personalizada. Essa nuance não apenas valida o uso preferencial do modelo de Gompertz em oncologia matemática, mas também reforça o potencial da abordagem *in silico* para otimizar estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

BENZEKRY, Sébastien; LAMONT, Clare; BEHESHTI, Afshin; TRACZ, Amanda; EBOS, John M. L.; HLATKY, Lynn; HAHNFELDT, Philip. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Computational Biology*, v. 10, n. 8, e1003800, 2014. <[10.1371/journal.pcbi.1003800](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003800)>.

ALVES, Jose Max de Souza. **Uma breve história do cálculo diferencial e integral: contribuições de Newton e Leibniz**. In: CONGRESSO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 9., 2023, Campina Grande. *Anais IX CONEDU....* Campina Grande: Realize Editora, 2023. Disponível em: <<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/98331>>.

CÁLCULO INFINITESIMAL. In: *Wikipédia: a enciclopédia livre*. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1lculo_infinitesimal>.

CRUZ, A. R. B. da. Um levantamento histórico sobre limites. *ForScience*, Formiga, v. 5, n. 1, e00214, jan./jun. 2017. Disponível em: <<https://forscience.ifmg.edu.br/index.php/forscience/article/view/214>>.

DASSIOS, George; KARIOTOU, Foteini; TSAMPAS, M.; SLEEMAN, Brian. *Mathematical modelling of avascular ellipsoidal tumour growth*. *Quarterly of Applied Mathematics*, v. 70, n. 1, p. 1–24, 2012. DOI: <<https://doi.org/10.1090/S0033-569X-2011-01240-2>>.

DOMINGUES, José Sérgio. *Análise do Modelo de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento*. *Biomatemática*, Campinas, v. 21, p. 103–112, 2011.

GATENBY, R. A.; MAINI, P. K. *Mathematical oncology: Cancer summed up*. *Nature*, v. 421, n. 6921, p. 321, 2003. DOI: <<https://doi.org/10.1038/421321a>>.

GHAFFARIZADEH, A.; HEILAND, R.; FRIEDMAN, S. H.; MUMENTHALER, S. M.; MACKLIN, P. *PhysiCell: An open source physics-based cell simulator for 3-D multicellular*

systems. PLoS Computational Biology, v. 14, n. 2, e1005991, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005991>.

GOMES, Maria Monteiro. *Equações diferenciais ordinárias: da teoria a prática*. 2024. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Matemática) – Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Campus Universitário de Abaetetuba, Universidade Federal do Pará, Abaetetuba, 2024. Disponível em: <https://bdm.ufpa.br/handle/prefix/6856>.

GRAHAM, T. A.; SOTTORIVA, A. *Measuring cancer evolution from the genome*. The Journal of Pathology, Londres, v. 241, n. 2, p. 183–191, jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4821>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Tipos de câncer*. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos>. Acesso em: 31 maio 2026.

JARRETT, A. M.; LIMA, E. A. B. F.; HORMUTH, D. A., II; MCKENNA, M. T.; FENG, X.; EKRUT, D. A.; RESENDE, A. C. M.; BROCK, A.; YANKEELOV, T. E. *Mathematical models of tumor cell proliferation: a review of the literature*. Expert Review of Anticancer Therapy, v. 18, n. 12, p. 1271–1286, dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1527689>.

LIMA, Wellika de Jesus; ROSA, Miriam Aparecida. *Evolução histórica e aplicações das funções matemáticas: da antiguidade ao século XXI*. Seminários Integradores de Pesquisa e Extensão do Curso de Licenciatura em Matemática do IFMT Campus Confresa, [S. l.], v. 3, n. 1, 2025. Disponível em: <https://periodicos.cfs.ifmt.edu.br/periodicos/index.php/SIPE/article/view/1205>.

MICHOR, F.; IWASA, Y.; NOWAK, M. A. *Dynamics of cancer progression*. Nature Reviews Cancer, v. 4, n. 3, p. 197–205, mar. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1295>.

MIRANDA, Luiza Mayara Santos. *Uma generalização da equação logística no crescimento do tumor avascular*. 2020. Monografia (Bacharelado em Física Médica) – Departamento de Física, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2020. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/16720>.

- NASSER, Higo. *Oncologia: nomenclatura das neoplasias – guia completo para profissionais de saúde e estudantes de medicina*. HPS Cursos, 23 jan. 2025. Disponível em: <<https://hpscursos.com/nomenclatura-das-neoplasias-guia-completo-para-profissionais-de-saude-e-estudantes-de-medicina>>.
- NAZAEDU. *Tumores benignos e malignos*. 2024. Disponível em: <<https://admin.nazarethvillage.com/naz/tumores-benignos-e-malignos.html>>.
- QUEIROGA, A. S. *Um modelo espacial estocástico para o crescimento e tratamento do câncer in situ em fase avascular*. 2017. Tese (Doutorado em Oncologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5165/tde-08012018-092549/>>.
- ROOSE, Tiina; CHAPMAN, S. Jonathan; MAINI, Philip K. Mathematical models of avascular tumor growth. *SIAM Review*, v. 49, n. 2, p. 179–208, 2007. <[10.1137/S0036144504446291](https://doi.org/10.1137/S0036144504446291)>.
- SELUMBO, Domingos Gomes. *Ensino das equações diferenciais ordinárias sob o ponto de vista do professor universitário*. 2026. Dissertação (Mestrado em Matemática/Educação Matemática) – [Nome da instituição], [Cidade], 2026. Disponível em: <<[linkourepositóriooficial](#)>>.
- SILVA, Circe Mary Silva da. *Infância e maturidade do conceito de função*. Revista Brasileira de História da Matemática, São Paulo, v. 24, n. 49, p. 1–18, 2024. DOI: <<https://doi.org/10.47976/RBHM2024v24n4901-18>>. Disponível em: <<https://rbhm.org.br/index.php/RBHM/article/view/443>>.
- TILSED, C. M.; FISHER, S. A.; NOWAK, A. K.; LAKE, R. A.; LESTERHUIS, W. J. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 960317, 2022. DOI: <<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960317>>.

Apêndices

APÊNDICE A – Códigos do Matlab

Tabela 3 – *Script* em MATLAB utilizado para a simulação da equação logística generalizada - Figura 2.

Linha	Código MATLAB
1	<code>clc; clear; close all;</code>
2	<code>% Parâmetros</code>
3	<code>lambda = 0.5;</code>
4	<code>theta = 1;</code>
5	<code>N0 = 0.1;</code>
6	<code>alpha_values = [0.2, 0.5, 1.1, 1.5];</code>
7	<code>tspan = linspace(0,30,500);</code>
8	<code>% Cores para as curvas</code>
9	<code>cores = lines(length(alpha_values));</code>
10	<code>figure; hold on; grid on;</code>
11	<code>for i = 1:length(alpha_values)</code>
12	<code>alpha = alpha_values(i);</code>
13	<code>f = @(t,N) lambda*N*max(0, (1-N/theta)^alpha);</code>
14	<code>[t,N] = ode45(f,tspan,N0);</code>
15	<code>N(N > theta) = theta;</code>
16	<code>plot(t,N,'LineWidth',2,'Color',cores(i,:),...</code>
17	<code>'DisplayName',['\alpha = ' num2str(alpha)]);</code>
18	<code>end</code>
19	<code>h = yline(theta,'-k','LineWidth',1.5);</code>
20	<code>h.DisplayName = '\theta';</code>
21	<code>xlabel('Tempo');</code>
22	<code>ylabel('População tumoral N(t)');</code>
23	<code>title('Crescimento do tumor - Equação logística generalizada');</code>

Linha	Código MATLAB
24	<code>legend('show');</code>
25	<code>xlim([0 max(tspan)]);</code>
26	<code>ylim([0 1.1*theta]);</code>

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

APÊNDICE B – Códigos do Matlab

Tabela 4 – *Script* em MATLAB utilizado para comparar os modelos de Gompertz e Logístico - Figura 3.

Linha	Código MATLAB
1	<code>clc; clear; close all;</code>
2	
3	<code>% Parâmetros</code>
4	<code>lambda = 0.2; % taxa de crescimento</code>
5	<code>theta = 1; % capacidade de carga</code>
6	<code>N0 = 0.1; % população inicial</code>
7	<code>tmax = 45; % tempo máximo</code>
8	<code>t = linspace(0,tmax,500); % vetor de tempo</code>
9	
10	<code>%% Solução do modelo logístico</code>
11	<code>N_log = theta./(1 + ((theta-N0)/N0)*exp(-lambda*t));</code>
12	
13	<code>%% Solução do modelo de Gompertz</code>
14	<code>N_gom = theta*exp(-(log(theta/N0))*exp(-lambda*t));</code>
15	
16	<code>%% Nível estável (capacidade de carga)</code>
17	<code>N_stable = theta*ones(size(t));</code>
18	
19	<code>%% Cores exatas</code>
20	<code>cor_gom = [0 0.4470 0.7410]; % azul</code>
21	<code>cor_log = [0.8500 0.3250 0.0980]; % laranja</code>
22	<code>cor_stable = [0.9290 0.6940 0.1250]; % amarelo</code>
23	

Linha	Código MATLAB
24	<code>%% Plot</code>
25	<code>figure('Color','w')</code>
26	<code>plot(t,N_gom,'-','LineWidth',1.7,'Color',cor_gom);</code> <code>hold on</code>
27	<code>plot(t,N_log,'-','LineWidth',1.7,'Color',cor_log)</code>
28	<code>plot(t,N_stable,'-','LineWidth',1.7,'Color',cor_stable)</code>
29	
30	<code>xlabel('Tempo (t)','FontSize',12)</code>
31	<code>ylabel('Número de células N(t)','FontSize',12)</code>
32	<code>title('Comparação gráfica dos modelos de Gompertz e</code> <code>Logístico','FontSize',14)</code>
33	<code>legend('Equação de Gompertz','Equação</code> <code>Logística',...</code>
34	<code>'Nível estável','Location','southeast')</code>
35	<code>grid on</code>
36	<code>axis([0 tmax 0 1.2])</code>

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

APÊNDICE C – Simulação de 2 dias em 3D

Tabela 5 – *Script em Python* utilizado para visualizar o tumor avascular após 2 dias de simulação.

Linha	Código <i>Python</i>
1	<code>import scipy.io as sio</code>
2	<code>import numpy as np</code>
3	<code>import matplotlib.pyplot as plt</code>
4	<code>from matplotlib.lines import Line2D</code>
5	
6	<code>data = sio.loadmat('output/output00000016_cells.mat')</code>
7	<code>cells = data['cells']</code>
8	
9	<code>x = cells[1,:]</code>
10	<code>y = cells[2,:]</code>
11	<code>z = cells[3,:]</code>
12	<code>estado = cells[26,:]</code>
13	
14	<code>cores = np.where(</code>
15	<code> estado == 1,</code>
16	<code> 'darkred',</code>
17	<code> 'royalblue')</code>
18	
19	<code>fig = plt.figure(figsize=(12,10))</code>
20	<code>ax = fig.add_subplot(111, projection='3d')</code>
21	
22	<code>ax.scatter(</code>
23	<code> x,</code>

Linha	Código Python
24	y,
25	z,
26	c=cores,
27	s=10,
28	alpha=0.85,
29	edgecolors='none')
30	
31	legend_elements = [
32	Line2D([0],[0], marker='o', color='w',
33	label='Células viáveis',
34	markerfacecolor='royalblue', markersize=8),
35	Line2D([0],[0], marker='o', color='w',
36	label='Células mortas',
37	markerfacecolor='darkred', markersize=8)]
38	
39	ax.legend(handles=legend_elements, loc='upper
	right')
40	
41	ax.set_xlabel('x (μm)', fontsize=12)
42	ax.set_ylabel('y (μm)', fontsize=12)
43	ax.set_zlabel('z (μm)', fontsize=12)
44	ax.grid(False)
45	
46	ax.set_box_aspect([
47	np.ptp(x),
48	np.ptp(y),
49	np.ptp(z)])
50	
51	ax.view_init(elev=20, azim=45)
52	

Linha	Código Python
53	<code>plt.title('Tumor avascular após 2 dias de simulação',</code>
54	<code> fontsize=14)</code>
55	<code>plt.tight_layout()</code>
56	<code>plt.savefig('tumor_2dias_biologico.png',</code>
57	<code> dpi=600, bbox_inches='tight')</code>
58	<code>plt.show()</code>

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

APÊNDICE D – Simulação de 7 dias em 3D

Tabela 6 – *Script em Python* utilizado para visualizar o tumor avascular após 7 dias de simulação.

Linha	Código Python
1	<code>import scipy.io as sio</code>
2	<code>import numpy as np</code>
3	<code>import matplotlib.pyplot as plt</code>
4	<code>from matplotlib.lines import Line2D</code>
5	
6	<code>data = sio.loadmat('output/output00000056_cells.mat')</code>
7	<code>cells = data['cells']</code>
8	
9	<code>x = cells[1,:]</code>
10	<code>y = cells[2,:]</code>
11	<code>z = cells[3,:]</code>
12	<code>estado = cells[26,:]</code>
13	
14	<code>cores = np.where(</code>
15	<code> estado == 1,</code>
16	<code> 'darkred',</code>
17	<code> 'royalblue')</code>
18	
19	<code>fig = plt.figure(figsize=(12,10))</code>
20	<code>ax = fig.add_subplot(111, projection='3d')</code>
21	
22	<code>ax.scatter(</code>
23	<code> x,</code>

Linha	Código Python
24	y,
25	z,
26	c=cores,
27	s=4,
28	alpha=0.8,
29	edgecolors='none')
30	
31	legend_elements = [
32	Line2D([0],[0], marker='o', color='w',
33	label='Células viáveis',
34	markerfacecolor='royalblue', markersize=8),
35	Line2D([0],[0], marker='o', color='w',
36	label='Células mortas',
37	markerfacecolor='darkred', markersize=8)]
38	
39	ax.legend(handles=legend_elements, loc='upper
	right')
40	
41	ax.set_xlabel('x (μm)', fontsize=12)
42	ax.set_ylabel('y (μm)', fontsize=12)
43	ax.set_zlabel('z (μm)', fontsize=12)
44	ax.grid(False)
45	
46	ax.set_box_aspect([
47	np.ptp(x),
48	np.ptp(y),
49	np.ptp(z)])
50	
51	ax.view_init(elev=20, azimuth=45)
52	

Linha	Código Python
53	<code>plt.title('Tumor avascular após 7 dias de simulação',</code>
54	<code> fontsize=14)</code>
55	<code>plt.tight_layout()</code>
56	<code>plt.savefig('tumor_7dias_biologico.png',</code>
57	<code> dpi=600, bbox_inches='tight')</code>
58	<code>plt.show()</code>

Fonte: Elaborado pela autora (2026).