

## ESTUDOS DE MODELOS MATEMÁTICOS RELACIONADOS AO ACÚMULO DE DROGAS NO ORGANISMO E AO CRESCIMENTO CELULAR<sup>1</sup>

### *STUDIES OF MATHEMATICAL MODELS RELATED TO THE ACCUMULATION OF DRUGS IN THE ORGANISM AND TO THE CELLULAR GROWTH*

Aldoir Spitzmacher Dos Reis Junior<sup>2</sup>  
Evamberto Garcia de Góes<sup>3</sup>  
Alcibiades Gazzoni<sup>4</sup>

#### RESUMO

Este projeto teve como objetivo fazer um estudo do que é um modelo matemático, sua importância; o que é modelagem matemática, quais os passos a serem seguidos e o estudo de modelos matemáticos. Foi realizado um estudo do modelo matemático relacionado ao acúmulo de drogas terapêuticas no organismo. Observaram-se as condições e as hipóteses para a construção desse modelo com a finalidade de desenvolver a capacidade para entendê-lo e poder aplicá-lo, por analogia, a outras situações. Estudou-se também um problema biológico, de crescimento celular no qual, para ser melhor entendido, combinou-se o método experimental com a teoria matemática.

**Palavras-chave:** equações diferenciais, grandezas proporcionais, modelos matemáticos, taxa de variação.

#### ABSTRACT

This research was carried out with the aim of realizing what a mathematical model is and its importance; what a mathematical modeling means, the steps to be followed and the study of mathematical models. A study of the mathematical model related to the accumulation of therapeutic drugs in the organism was conducted. The conditions and hypotheses for building up this model were observed for the purpose of developing the capacity to understand it and, by analogy, be able to apply it to other situations. A biological problem of cellular growth was also studied and it could be better understood by combining the experimental method with the mathematical theory.

**Key words:** differential equations, proportional quantities, mathematical models, variation rate.

<sup>1</sup>Trabalho de Iniciação Científica (PROBIC - UNIFRA).

<sup>2</sup>Curso de Licenciatura Plena em Matemática - UNIFRA.

<sup>3</sup>Colaborador.

<sup>4</sup>Orientador.

## **INTRODUÇÃO**

O trabalho dos matemáticos, no presente ciclo de desenvolvimento, tem sido o de captar as possíveis situações problemas do plano mental abstrato relacionando-as com as idéias de quantidade, forma, bem como representá-las e operacionalizá-las no plano mental concreto, por meio do símbolo algébrico e de operações matemáticas. A modelagem matemática consiste no estabelecimento de um conjunto de ferramentas que permite fazer a análise teórica de uma dada situação. Aspectos externos desses modelos, como sistema de representação decimal e os algoritmos para implementação das operações matemáticas, constituem uma das invenções científicas mais bem sucedidas da história da humanidade (BASSANESSI et al., 1988). Assim são construídos os modelos matemáticos, os quais evoluem através dos tempos e acabam, às vezes, substituídos por outros mais abrangentes e eficazes.

Este trabalho teve como objetivo estudar modelos matemáticos e a utilidade das aplicações e modelação matemática no ensino. Como justificativa o trabalho surgiu a partir da necessidade de se desenvolverem estratégias para se obterem soluções para melhor compreensão de situações problemas. A razão principal é procurar aprender algo a respeito de fenômenos físicos, químicos, biológicos e outros que surgem no mundo real, transformando-os em equações matemáticas.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho teve como metodologia a revisão bibliográfica do tipo fenomenológica. Foi realizado um estudo de modelos matemáticos, observando suas aplicações e simulações com a finalidade de desenvolver a capacidade para entendê-los e aplicar, por analogia, a outras situações.

## **MODELOS MATEMÁTICOS E SUAS APLICAÇÕES NO ENSINO**

### **AS LEIS E LINGUAGEM A MATEMÁTICA**

As leis do universo estão em grande parte escritas em linguagem matemática

como a taxa, na qual, a quantidade  $x = f(t)$  varia em relação à variável independente “ $f$ ”, então é natural que equações envolvendo derivadas sejam, freqüentemente, usadas para descrever o universo em mudança. Uma equação que envolve uma função desconhecida e uma ou mais de suas derivadas é chamada uma *Equação Diferencial*.

Neste trabalho, tratou-se de modelagem matemática envolvendo equações diferenciais, sob o ponto de vista da matemática aplicada. O estudo da modelagem por meio de equações diferenciais tem duas metas:

1. descobrir a equação diferencial (modelo matemático) que descreve uma situação física específica;
2. achar a solução apropriada dessa equação.

A obtenção de um modelo matemático pressupõe a existência de um procedimento que interpreta os símbolos e operações de uma teoria matemática em termos da linguagem utilizada na descrição do problema estudado (BASSANESI et al., 1988). Assim, com uma interpretação adequada, transpõe-se o problema para a matemática, na qual, será estudado pelas teorias e técnicas próprias desta ciência. Isso pode ser observado em exemplos, como a difusão de calor.

## DIFUSÃO DE CALOR

A lei de resfriamento de Newton pode ser formulada dessa maneira: a taxa de variação temporal da temperatura  $T(t)$  de um corpo, sem fonte interna, é proporcional à diferença entre  $T$  e a temperatura  $A$  do ambiente em volta. Que símbolos e operações matemáticas devem usar-se para descrever esta lei física?

Para responder a esta questão, observa-se que as idéias-chave são taxa de variação e proporcionalidade. A taxa de variação é a derivada  $T'(t)$ , que é proporcional à diferença  $T(t) - A$ . Logo, existe uma constante positiva  $k$  de modo que

$$\frac{dT}{dt} = -k(T - A). \quad (1)$$

Observa-se que, se  $T > A$ , então  $\frac{dT}{dt} < 0$ , de modo que a temperatura  $T(t)$  é uma função decrescente de  $t$ , e o corpo está esfriando. Por outro lado, se  $T < A$ , então  $\frac{dT}{dt} > 0$ , de maneira que  $T$  cresce. Isto também justifica o sinal negativo na equação (1).

Assim a lei física é traduzida em uma equação diferencial. Dados os valores para  $k$  e  $A$ , encontra-se uma fórmula explícita para  $T(t)$  e, então, pode-se prever a temperatura do corpo no futuro.

Verifica-se que cada função da forma  $T(t) = A + Ce^{-kt}$  é uma solução da equação diferencial  $\frac{dT}{dt} = -k(T - A)$ .

Mesmo se conhecendo o valor de  $k$ , a equação diferencial  $\frac{dT}{dt} = -k(T - A)$  tem infinitas soluções diferentes, da forma  $T(t) = A + Ce^{-kt}$ , uma para cada escolha da constante arbitrária  $C$ . Isto é típico de equações diferenciais em geral.

## APLICAÇÃO DO MODELO

Como exemplo de aplicação do modelo Difusão de Calor, pode-se citar o resfriamento de uma xícara de café (BOYCE et al., 1997). A temperatura de uma xícara de café obedece à lei de Newton de resfriamento. Se o café está a uma temperatura de  $90^{\circ}\text{C}$  logo depois de coado, um minuto depois, a temperatura diminui para  $85^{\circ}\text{C}$  em uma cozinha que se encontra à temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ , determina-se o tempo que o café levará para chegar a uma temperatura de  $65^{\circ}\text{C}$  aplicando-se a solução da equação diferencial (1).

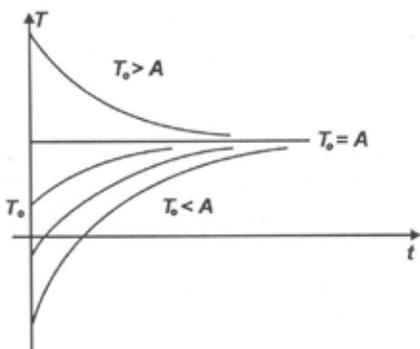
De fato, de  $T(t) = A + Ce^{-kt}$ , tem-se:

$$\begin{cases} 90 = T(0) = 25 + Ce^{-k \cdot 0} \\ 85 = T(1) = 25 + Ce^{-k \cdot 1}. \end{cases}$$

Segue-se daí que  $C = 65$  e que  $e^{-k} = 0,9200$ , de modo que  $k = \ln \frac{100}{92} \cong 0,08338$ . Com este valor de  $k$  a equação diferencial em (1) é:  $\frac{dT}{dt} = \ln \frac{100}{92}(T - A) \cong -0,08338(T - A)$  e, com valor de  $C = 65$ ,  $A = 25^{\circ}\text{C}$  tem-se a solução particular  $T(t) = 25 + 65e^{-0,08338 \cdot t}$ , que satisfaz as condições dadas. Daí, pode-se prever a temperatura num tempo futuro; por exemplo, o tempo, para a temperatura do café chegar a  $65^{\circ}\text{C}$ , será obtido resolvendo-se a equação  $65 \cong 25 + 65e^{-0,08338 \cdot t}$ , e obtendo-se, aproximadamente,  $t = 6,06$  minutos.

A condição  $T(0) = 90^{\circ}\text{C}$  é chamada de condição inicial porque, frequentemente, escrevemos equações diferenciais para as quais  $t = 0$  é o ponto de partida. A figura 1 mostra uma quantidade de soluções para temperatura ambiente igual a  $25^{\circ}\text{C}$ . Os gráficos de todas as soluções de  $\frac{dT}{dt} = -k(T - 25)$  de fato enchem completamente o plano bidimensional, sem que dois deles se interceptem. Além disso, a seleção de qualquer ponto no eixo  $T$  é análoga à

determinação do valor  $T(0)$ . Como exatamente uma solução passa por cada ponto desses, vê-se neste caso que uma condição inicial  $T(0) = T_0$  pode determinar a única solução coerente com os valores dados.



**Figura 1** - Representação gráfica da Lei de Resfriamento de Newton (BASSANEZI et al., 1988). A constante  $A$  representa a temperatura ambiente ( $T = 25^{\circ}C$ ).

Nesse modelo matemático, a temperatura do corpo só atinge a temperatura ambiente  $A$  para  $t \rightarrow +\infty$ ; entretanto, na realidade, a temperatura ambiente é atingida num tempo finito!

Observa-se também que com  $k = 0,08338$ ,  $A = 25^{\circ}C$  e  $T = 85^{\circ}C$ , a taxa de variação é  $T' = 0,08338(85 - 25) \cong -5$ , isto significa que a temperatura está decrescendo a uma taxa de 5 graus por minuto. Contudo, é possível que nenhuma dessas soluções esteja em perfeita concordância com toda informação conhecida. Em semelhante caso, deve-se suspeitar que a equação diferencial (Modelo Matemático), representando o fenômeno físico em questão, pode não descrever, adequadamente, o mundo real. As soluções da equação (1) são da forma  $T(t) = A + Ce^{-kt}$ , em que  $k$  é uma constante positiva. Entretanto, pode ocorrer que, para nenhuma escolha das constantes  $k$  e  $C$ , a função  $T(t)$  descreva, precisamente, o aumento ou decaimento da temperatura em relação à temperatura ambiente. Nesses casos, deve-se considerar uma equação diferencial (mais complicada) que leve em consideração os efeitos, por exemplo, da oscilação da temperatura ambiente. Isso não deve ser encarado como uma falha do modelo citado anteriormente, mas como indício sobre que fatores adicionais devem ser considerados no estudo sobre difusão de calor.

Essa breve discussão sobre a difusão de calor, ilustra o processo crucial de modelagem matemática, que envolve:

- 1º) uma situação (problema) do mundo real a ser matematizada (por exemplo, o problema de resfriamento de um corpo citado anteriormente);
- 2º) a formulação do problema real em termos matemáticos por meio de um processo de abstração, identificando e selecionando variáveis essenciais e formalizando em linguagem natural a situação (problema) real: a taxa de variação da temperatura, no exemplo citado anteriormente;
- 3º) a construção do modelo matemático (equação ou função) quando se substitui a linguagem natural por uma linguagem matemática:  

$$\frac{dT}{dt} = -k(T - A), T(0) = T_0$$
, no caso do exemplo citado anteriormente;
- 4º) a análise matemática pela resolução da equação obtendo-se a solução do problema matemático resultante:  $T(t) = A + Ce^{-k \cdot t}$ , no modelo citado anteriormente;
- 5º) a interpretação dos resultados matemáticos feita no contexto da situação real original, que é numa comparação entre a solução obtida via resolução do modelo matemático e os dados reais (é a validação do modelo): Quando  $t \rightarrow \infty$ ,  $T \rightarrow 25^\circ C$ , no modelo apresentado anteriormente;
- 6º) a interpretação questionando se o modelo pode ser usado para previsões da temperatura  $T$  para cada instante  $t$ . Se não puder, então, modifica-se o modelo até obter um grau de aproximação aceitável.

Assim, pode-se dizer que nesse modelo da difusão de calor, o problema é determinar o tempo que levará o corpo para atingir uma determinada temperatura, ou até mesmo o tempo que levará o corpo a aproximar sua temperatura da temperatura ambiente. Pode-se também dizer que um modelo matemático consiste em uma lista de variáveis ( $T$  e  $t$ ) que descrevem a situação dada, com uma ou mais equações relacionando estas variáveis:  $\frac{dT}{dt} = -k(T - A)$ ,  $T(0) = T_0$ , que são conhecidas ou que se assume serem verdadeiras. A análise matemática consiste da solução destas equações (aqui para  $T$  como uma função de  $t$ ). Finalmente, aplica-se este resultado matemático para responder à questão original do problema.

O estudo de problemas e situações reais, que usa a matemática como linguagem para sua compreensão, simplificação e resolução, e para uma possível previsão ou modificação do objeto estudado, faz parte do processo que se convencionou chamar de *modelagem matemática*.

Conforme foi dito, qualquer fenômeno não pode ser, em geral, representado de maneira exata, com toda sua complexidade, por uma equação matemática ou um sistema de equações. No entanto, se trabalharmos com as variáveis essenciais do fenômeno observado, o modelo matemático, que

simula tal fenômeno, poderá levar a soluções bastante próximas daquelas observadas na realidade.

Muito freqüente, obtêm-se equações que envolvem as variações das quantidades (variáveis) essenciais presentes num problema e obtêm-se **modelos discretos**. No entanto, considerando-se que essas variações são instantâneas, o fenômeno se desenvolve continuamente e as equações matemáticas são denominadas equações diferenciais.

## MODELO PARA CÁLCULO DA ACUMULAÇÃO DE DROGAS TERAPEÚTICAS NO ORGANISMO

Um problema fundamental em farmacologia é saber como cai a concentração de uma droga no sangue de um paciente (BASSANEZI et al., 1988). O conhecimento deste fato permite estabelecer qual a dosagem a ser administrada e o intervalo de tempo em que cada aplicação deve ser feita.

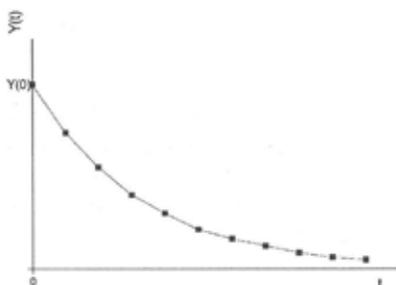
O modelo mais simples é obtido quando supomos que a taxa de variação da concentração é proporcional à concentração da droga na corrente sanguínea. Em termos matemáticos temos:  $\frac{dy}{dt} = -ky$ , na qual  $k > 0$  é uma constante encontrada experimentalmente, a qual depende da droga. É necessário o sinal negativo, pois a quantidade de droga  $y$  presente na corrente sanguínea decresce com o tempo. A constante  $k$  é chamada de taxa de decaimento relativo.

Supondo-se que seja dado ao paciente uma dose inicial  $y_0$ , absorvida pelo sangue instantaneamente, no instante  $t = 0$  (o tempo de absorção da droga é, geralmente, muito pequeno, quando comparado com o tempo entre as aplicações das doses), então a expressão é obtida resolvendo-se o problema de valor inicial:  $\frac{dy}{dt} = -ky$ ,  $y(0) = y_0$ .

$y' + ky = 0$  é uma equação diferencial linear (separável) de 1ª ordem. Usando o método de fatores integrantes, obtém-se o fator de integração  $\mu(t) = e^{\int p(t)dt} = e^{\int k dt} = e^{kt}$ .

Daf, voltando na equação  $y' + ky = e$ , temos  $\frac{d(e^{kt}y)}{dt} = 0$ . Portanto,  $e^{kt}y = c$  ou  $y(t) = ce^{-kt}$ , e pela condição inicial, obtém-se:  $y_0 = c$ , e como solução particular  $y(t) = y_0e^{-kt}$ .

Caso não fossem dadas outras doses ao paciente, uma simples análise da expressão para  $y$ , permite concluir que  $y$  decresce com o passar do tempo, tendendo a zero quando  $t$  cresce muito. Isso pode ser observado na figura 2.



**Figura 2** - Decaimento da concentração de droga na corrente sanguínea do paciente que tomou apenas uma dose.

Supondo-se que outras doses sejam administradas ao paciente, após decorridos intervalos de tempo  $T$ , então, no instante  $t = T$ , a quantidade residual de droga, na corrente sanguínea, é dada pela expressão  $R_1 = y_0 e^{-k \cdot T}$ . Daí, aplicando-se num instante  $T$ , uma segunda dose da droga com a mesma quantidade  $y_0$ , tem-se que  $y(T_-) = y_0 e^{-k \cdot t}$  representa o quanto de droga existia no sangue instantes antes da 2ª dose e,  $y(T) = y_0 e^{-k \cdot T} + y_0$  é a quantidade de droga no sangue, imediatamente após, a aplicação da segunda dose, que também representa a dose inicial  $y(T) = Y_0 = y_0 e^{kt} + y_0$ , no instante  $t = T$ . Portanto, para  $T \leq t < 2T$ ,  $y(t) = Y_0 e^{-k(t-T)}$ , ou seja,  $y(t) = (y_0 + y_0 e^{-kT}) e^{-k(t-T)}$ . Analogamente, ter-se-á  $R_2 = (y_0 + y_0 e^{-kT}) e^{-k(2T-T)} = y_0 e^{-kT} + y_0 e^{-2kT}$  representando a quantidade residual de droga no sangue decorrido um tempo  $t = 2T$ ;  $y(2T) = y_0(1 + e^{-kT}) e^{-kT} + y_0 = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})$ , no instante após a aplicação da 3ª injeção de quantidade  $y_0$  da droga. Para  $2T \leq t < 3T$ , ter-se-á  $y(t) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT}) e^{-k(t-2T)}$ . Generalizando, determina-se  $y(t) = (y_0 \sum_{j=0}^{n-1} e^{-jkT}) e^{-k[t-(n-1)T]}$  para  $(n-1)T \leq t < nT$ .

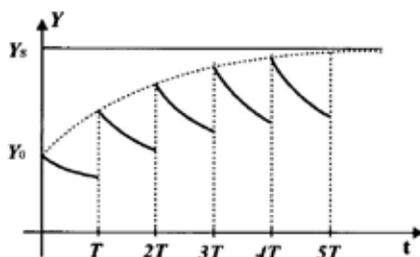
Dessa forma, depois da  $n$ -ésima aplicação, existirá no sangue uma quantidade de droga  $y(nT) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-nkT})$ , e uma quantidade residual no instante  $t = nT$  igual a  $R_{n+1} = y_0(1 + e^{-kT} + \dots + e^{-nkT}) e^{-kT} = y_0 e^{-kT} + \dots + y_0 e^{-(n+1)kT}$ .

A tabela 1 apresenta uma série de equações que descrevem a acumulação de uma determinada droga no organismo administrada segundo um intervalo regular de tempo (AGUIAR et al, 1988). Como  $1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-nkT}$  é a soma de uma progressão geométrica de  $(n+1)$  termos, com o primeiro termo igual a 1 e razão igual a  $e^{-kT}$ , tem-se:  $y(nT) = R_n = y_0 \cdot \frac{1 - e^{-(n+1)kT}}{1 - e^{-kT}}$ . Então  $\lim_{n \rightarrow \infty} R_n = \lim_{n \rightarrow \infty} y_0 \frac{1 - e^{-(n+1)kT}}{1 - e^{-kT}} = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$ , resultando daí o nível de saturação da droga que será expresso por  $y_s = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$ .

**Tabela 1** - Equações que descrevem a acumulação de uma determinada droga no organismo administrada segundo um intervalo regular de tempo (AGUIAR et al, 1988).

Dose (i)	Concentração ( $y_i - 1$ )	Concentração residual ( $R_i$ )
1	$y_0$	$R_1 = y_0 e^{-k \cdot T}$
2	$y(T) = y_0 + y_0 e^{-kT}$	$R_2 = y_0 e^{-k \cdot T} + y_0 e^{-2k \cdot T}$
3	$y(2T) = y_0 + y_0 e^{-kT} + y_0 e^{-2kT}$	$R_3 = y_0 e^{-k \cdot T} + y_0 e^{-2k \cdot T} + y_0 e^{-3k \cdot T}$
⋮	⋮	⋮
n	$y(nT) = y_0 + \dots + y_0 e^{-nkT}$	$R_{n+1} = y_0 e^{-k \cdot T} + \dots + y_0 e^{-(n+1)k \cdot T}$

A figura 3 representa doses residuais, após sucessivas injeções de droga no organismo para um mesmo período tempo.



**Figura 3** - Aumento da concentração de determinada substância no sangue após a administração de sucessivas doses até atingir a concentração limite  $y_s$  (AGUIAR et al, 1988).

Pode-se observar que:

- a) conhecido o valor de  $y_0$  (quantidade de cada dose) e o nível de saturação  $y_s$ , então pode-se determinar o período de aplicação  $T$ . De fato de  $y_s = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$ , tem-se

$$1 - e^{-kT} = \frac{y_0}{y_s} \Rightarrow e^{-kT} = 1 - \frac{y_0}{y_s} \Rightarrow T = -\frac{\ln\left(\frac{y_s - y_0}{y_s}\right)}{k};$$

- b) tendo-se  $y_s$  e  $T$ , pode-se obter qual deve ser a dosagem  $y_0$ , pois de  $y_s = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$  resulta:  $y_0 = y_s(1 - e^{-kT})$ .

Assim, concluiu-se o estudo do problema sobre dosagem de drogas e

períodos de injeção. No modelo resultante de absorção de drogas a que se chegou, fizeram-se hipóteses simplificadoras: a taxa de variação é proporcional à concentração da droga na corrente sanguínea, e a absorção da droga se dá, instantaneamente, em relação ao prazo entre as aplicações. Com isso construiu-se o modelo matemático:

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = -ky, & 0 \leq t < T \\ y(0) = y_0. \end{cases}$$

e obteve-se a solução

$$y(t) = (y_0 \sum_{j=0}^n e^{-jkT}) e^{-k(t-(n-1)T)}, \quad (n-1)T \leq t < nT$$

Esse modelo permite prever que, quando  $n \rightarrow \infty$ ,  $y(nT) = R_n \rightarrow y_s = \frac{y_0}{1-e^{-kT}}$ , deverá ser o nível de saturação da droga. Se isso for coerente com dados experimentais, o modelo matemático se diz válido. Se não for, então o modelo deve ser modificado e melhorado. Isto é, o modelo, ao ser revisado, deve permitir fazer previsões do nível de saturação para cada período de tempo  $T$ . Se não puder, procura-se-á outro "mais rico", que certamente será mais complexo, mas, mais coerente com os dados experimentais. Deve-se buscar a discussão com profissionais da área da saúde para aperfeiçoar o modelo e acrescentar outras considerações importantes que, numa primeira tentativa de construção do modelo, por motivos pedagógicos, foram omitidas.

A figura 4 apresenta um diagrama sobre tomada de decisão na busca de validação do modelo para solucionar o problema real de dosagem de droga (BASSANEZI et al., 1988).

**Desintegração Radioativa** Um núcleo atômico é constituído de prótons e de nêutrons. Os núcleos de um dado elemento com número diferente de nêutrons são chamados isótopos do elemento. Estes podem ser estáveis ou instáveis. Os núcleos dos isótopos instáveis estão em níveis energéticos excitados e, eventualmente, podem dar origem à emissão espontânea de uma "partícula", passando, então de um núcleo (pai) para outro (filho) em nível energético menos excitado ou fundamental. Essa partícula pode ser alfa (um núcleo de  $He_2^4$ ), elétron, pósitron (elétron positivo), que pode estar ou não acompanhada de fóton de radiação gama. A esse fenômeno dá-se o nome de decaimento nuclear, ou desintegração radioativa.

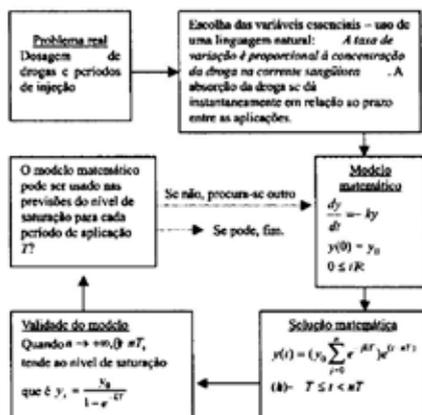


Figura 4 - Diagrama de bloco apresentando as etapas relacionadas à busca de possíveis soluções de um problema real de dosagem de droga e períodos de injeção (BASSANEZI et al., 1988).

O tempo necessário para que o número de átomos (ou a massa) radioativos, inicialmente presentes, em certa amostra, decaia à metade é denominado de meia-vida  $T_{1/2}$ . A meia-vida dos átomos radioativos pode variar de segundos a muitos milhões de anos. Entretanto, a meia-vida dos radioisótopos com aplicação na biologia e medicina deve estar dentro de um certo intervalo de tempo limitado. Por exemplo, a meia-vida do  $I_{53}^{131}$ , usado no estudo do funcionamento da tireóide, é de 8 dias, enquanto que a do  $O_8^{15}$ , empregado na investigação respiratória, é de 2,1 minutos e a do  $C_6^{14}$ , utilizado na pesquisa de comportamento metabólico de proteínas, açúcares e gorduras, é de 5760 anos.

A atividade de amostra radioativa é medida pelo número de desintegração por unidade de tempo. Essa compreensão resultou de experimentos realizados por Rutherford, Becquerel, Royds, Vilard, e Madame Curie, entre o final do século dezanove e o início do século vinte. Desde essa época era sabido que a atividade é proporcional ao número de átomos radioativos presentes em cada instante. Para essa afirmação, tem-se a seguinte formulação matemática (PESSOA et al, 1978): se  $N = N(t)$  é o número de átomos radioativos na amostra no instante  $t$ , e  $N_0$ , a quantidade inicial destes átomos, isto é,  $N(0) = N_0$ , então,  $\frac{dN}{dt} = -\lambda N$ , onde  $\lambda > 0$  é a constante de desintegração (usa-se o sinal negativo porque o número de átomos diminui com o passar do tempo e, daí,  $\frac{dN}{dt} < 0$ ).

A solução então, para encontrar a expressão  $N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$ , é resolvendo-se o problema de valor inicial:  $\frac{dN}{dt} = -\lambda N$ ,  $N(0) = N_0$ .

Tem-se que  $N = \frac{N_A}{A}m$ , em que o  $A$  é o número de massa do elemento radioativo e  $N_A$  é a constante de Avogadro, que vale  $6,02 \times 10^{23} \text{ mols}^{-1}$ , e a razão  $\frac{N_A}{A}$  é constante para cada elemento e mede o número de átomos em um grama deste elemento. De  $N = \frac{N_A}{A}m$  resulta  $\frac{dN}{dt} = \frac{N_A}{A} \frac{dm}{dt}$  e, então, substituindo-se na equação  $\frac{dN}{dt} = \lambda N$ , ter-se-á  $\frac{dm}{dt} = -\lambda m$ . Assim, em termos da massa do material radioativo, a lei da atividade pode ser expressa por:  $m(t) = m_0 e^{-\lambda t}$ , na qual  $\lambda$  é uma constante determinada experimentalmente e  $m_0$  a massa inicial.

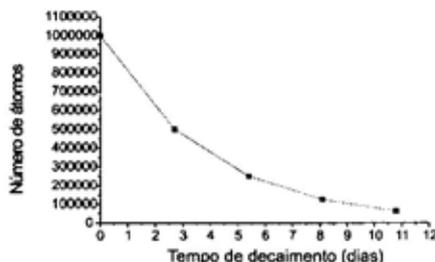
Se após um tempo  $t_1$ , verifica-se que determinado elemento decaiu uma porcentagem  $\alpha$  da quantidade original então,  $m_0 - \alpha\%(m_0) = m_0 e^{-\lambda t}$ , ou seja,  $(1 - \frac{\alpha}{100})m_0 = m_0 e^{-\lambda t_1} \Rightarrow (1 - \frac{\alpha}{100}) = e^{-\lambda t_1}$ , e assim,  $-\lambda t_1 = \ln(1 - \frac{\alpha}{100})$  ou  $\lambda = \frac{-1}{t_1} \ln(1 - \frac{\alpha}{100})$ .

Calcula-se  $t_{1/2}$ , que é a meia-vida do material radioativo  $m_0$ , pela equação  $\frac{m_0}{2} = m_0 e^{-\lambda t_{1/2}}$ , obtendo-se  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$ .

A constante de desintegração  $\lambda$  caracteriza os núcleos radioativos e representa o tempo de vida desses elementos.

Seja uma fonte de ouro radioativo ( $Au^{198}$ ), com meia vida de 2,7 dias, inicialmente com  $100 \times 10^6$  átomos.

Sabendo que  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$  pode-se achar a constante de decaimento de  $Au^{198}$ . Tem-se  $\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \Rightarrow \lambda = \frac{\ln 2}{2,7} \Rightarrow \lambda = 0,257$ . Como são conhecidos  $N_0 = 100 \times 10^6$  e  $\lambda = 0,257$ , substituindo-se esses valores na equação diferencial  $N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$ , resulta:  $N(2,7) = 100 \times 10^6 e^{-0,567 \cdot 2,7} \Rightarrow N(2,7) \cong 50 \times 10^6$ . Portanto, passados 2,7 dias, a fonte radioativa terá  $50 \times 10^6$  átomos; após  $2 \times 2,7$  dias,  $25 \times 10^6$  átomos; após  $3 \times 2,7$  dias,  $12,5 \times 10^6$  átomos e assim por diante (figura 5).



**Figura 5** - Decaimento do  $Au^{198}$  (OKUNO et al., 1982).

## MODELO PARA CRESCIMENTO CELULAR

O crescimento celular é um problema biológico e, portanto, deve ser resolvido por experimentação. Isso não exclui o uso da modelagem matemática na otimização dos procedimentos laboratoriais pertinentes ao problema.

A modelagem, para crescimento celular, pode ser realizada por meio do uso da equação diferencial. Supondo-se que a massa da célula seja função do tempo, isto é,  $m = m(t)$  e que  $m_0 = m(0)$  seja sua massa inicial no instante  $t = 0$ . Supondo-se ainda que a razão de crescimento da massa celular seja proporcional à massa presente em cada instante, na linguagem matemática tem-se:  $\frac{dm}{dt} = km$ , em que  $k > 0$  é a constante de proporcionalidade. Esta equação está sujeita à restrição  $m < M$ , pois quando a célula atinge um determinado tamanho, ela se divide.

A solução geral da equação diferencial proposta é  $m(t) = Ae^{kt}$ . Usando como condição inicial  $m_0 = m(0)$ , obtém-se a solução particular  $m(t) = m_0 e^{kt}$ , com  $m < M$ .

Assim, a célula tem um crescimento exponencial até se dividir, isto é, enquanto  $m_0 e^{kt} < M$ , o que implica que  $t < \frac{1}{k} \ln\left(\frac{M}{m_0}\right)$ .

Entretanto, o crescimento de uma planta ou animal não é tão simples como descrito no problema, haja vista que a divisão celular não é um processo contínuo.

No início, supõe-se que existia apenas uma quantidade  $m_0$  de células meristemáticas (aquelas que se reproduzem por divisão), responsáveis pelo crescimento de uma planta. Se as células provenientes da divisão de uma meristemática também forem meristemáticas, o processo de divisão continuará e o modelo que descreve esta situação será dado por  $\frac{dm}{dt} = \gamma m$ , com  $m_0 = m(0)$ .

Agora, ao se supor que as células originadas da divisão de uma meristemática terá probabilidade  $p$  de serem meristemáticas e  $(1 - p)$  de serem indivisíveis (diferenciadas), então Tornley propôs o modelo:

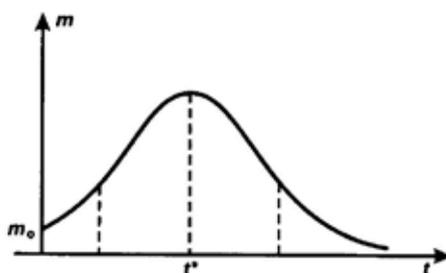
$$\frac{dm}{dt} = \gamma m \left(1 + \frac{\ln p}{\ln 2}\right) \text{ com } m_0 = m(0). \quad (2)$$

A parte fundamental, neste modelo, consiste em determinar o comportamento de  $p = p(t)$ , e uma primeira aproximação pode ser dada por  $\frac{dp}{dt} = -kp$ , em que  $k$  é a taxa de diferenciação das células, e  $p(0) = 1$ , ou seja  $p(t) = e^{-kt}$ .

Substituindo-se esta função em (2), tem-se  $\frac{dm}{dt} = \gamma m(1 - \frac{kt}{\ln 2})$ , e resolvendo-se o PVI, obtém-se

$$m(t) = m_0 e^{\gamma(1 - \frac{kt}{\ln 2})t}$$

Fazendo-se uma análise mais aprofundada desta função, concluímos o máximo valor de  $m$  ocorre quando  $1 - \frac{kt}{\ln 2} = 0$ , isto é,  $t^* = \frac{\ln 2}{k}$ . Também partir de  $\frac{d^2m}{dt^2} = 0$ , obtém-se os dois tempos  $t = t^* [1 \pm (\gamma t^*)^{-1/2}]$  que são pontos de inflexão da curva-população das células meristemáticas, como mostra o gráfico abaixo.



**Figura 6** - População meristemática (BASSANEZI et al., 1988).

A produção de células diferenciadas depende do valor  $(1 - p(t))$  e a população  $n = n(t)$  é dada pela equação

$$\frac{dn}{dt} = \gamma n - \gamma n(1 + \frac{\ln p}{\ln 2}),$$

que é a diferença entre o crescimento normal das meristemáticas e o crescimento com diferenciação.

Usando o valor de  $m = m(t)$  obtido anteriormente, tem-se:

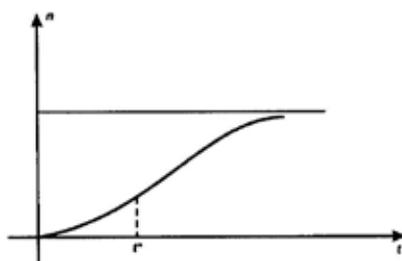
$$\frac{dn}{dt} = (\frac{\gamma m_0}{t^*}) t \exp[\gamma(1 - \frac{t}{2t^*})t], \quad n(0) = 0.$$

Integrando-se essa equação tem-se que

$$n(t) = m_0 \{ 1 - \exp[\gamma(1 - \frac{t}{2t^*})t] \} + (\frac{\gamma t^* \pi}{2})^{1/2} e^{1/2 \gamma t^*} \cdot \text{erf}(\frac{1}{2} \gamma t^*)^{1/2}$$

Uma análise qualitativa da função  $n$  é mais simples, considerando que  $\frac{dn}{dt} = 0$  se  $t = 0$  ou  $t \rightarrow +\infty$  e  $\frac{d^2n}{dt^2} = 0$  quando  $t = t^* = \frac{k}{ln2}$

Conforme figura 7, o crescimento de uma planta se estabiliza depois de algum tempo.



**Figura 7** - População de células diferenciadas (BASSANEZI et al., 1988).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O emprego de modelagem matemática, na representação da concentração de droga na corrente sanguínea de um paciente, tem despertado o interesse e curiosidade para saber se o modelo pode ser usado em situações concretas. Nesse sentido, tem-se dedicado em dar continuidade aos estudos buscando dados que possam confirmar aproximações aceitáveis destes com os que se obtém com o modelo.

Embora a equação diferencial que modela o fenômeno da radioatividade seja bastante simples, a dificuldade maior está em realizar as contagens, objeto dos radioquímicos. A equação diferencial oferece uma melhor compreensão do processo do que a sua solução (BATSCHULET, 1978).

Com este trabalho, percebeu-se com clareza, que a modelagem matemática contribui, significativamente, no estudo de tópicos das ciências exatas, físicas e naturais, entre outros.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, Alberto Flávio Alves Aguiar; SAVIER, Airton Fontenele Sampaio; RODRIGUES, José Euniv Moreira. 1988. *Cálculo: para Ciências*

Médicas e Biológicas. São Paulo. Harbra.

ANTON, Howard. 2000. **Cálculo um novo Horizonte**. 6a.ed. Porto Alegre. Bookman. V.1.

BASSANEZI, Rodney Carlos; FERREIRA JR, Wilson Castro. 1998. **Equações Diferenciais com Aplicações**. São Paulo. Harbra.

BATSCHULET, Edward. 1978. **Introdução à Matemática para Biocientistas**. São Paulo. Interciência.

BOYCE, William, E.; DIPRIMA, Richard C. 1997. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. 6a.ed. Rio de Janeiro. LTC.

EDWARDS JR, C. H.; PENNEY, David E. 1995. **Equações Diferenciais Elementares com Problemas de Contorno**. 3a.ed. São Paulo. Prentice-Hall do Brasil.

OKUNO, Emico; CALDAS, Iberê L.; CHOW, Cecil. 1982. **Física para Ciências Biológicas e Biomédicas**. São Paulo. Harbra.

PESSOA, Elizabeth Farrelly; COUTINHO, Francisco Antônio Bezerra; SALA, Oscar. 1978. **Introdução à Física Nuclear**. São Paulo. McGraw-Hill do Brasil LTDA.