Sequência didática - Uma proposta para o estudo da evolução tumoral no Ensino Médio

Priscilla Sayuri Saito de Oliveira[1], Louise Reips[2]
UFSC, Blumenau, SC

Resumo. A pesquisa aqui apresentada tem como objetivo a proposta de uma sequência didática motivada pelo estudo de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), aplicada à problemática do desenvolvimento do câncer. Especificamente, trabalha-se com a Equação de Gompertz que, ao ser resolvida, resulta em uma função exponencial. Tal função pode ser facilmente trabalhada na escola possibilitando uma relação direta com a disciplina de biologia e discussões voltadas à evolução tumoral, patologia essa bastante conhecida e uma das principais causas de morte no mundo. O público-alvo da proposta é o primeiro ano do Ensino Médio. Busca-se aqui discorrer sobre a importância dos modelos matemáticos na representação de um comportamento biológico, o processo de desenvolvimento do câncer e, por fim, a proposta de sequência didática envolvendo tais assuntos. Almeja-se, assim, oferecer uma atividade alternativa, que auxilie os professores a enriquecer o estudo da função exponencial através de um tema interdisciplinar, mostrando aos alunos uma aplicação da matemática em um problema real da sociedade. A sequência é composta por nove aulas com atividades envolvendo o software Octave no auxílio para a construção e análise de gráficos de forma dinâmica, pelos estudantes. Os exercícios propostos consistem em aprofundar o estudo da função exponencial dentro do contexto do câncer interpretando essa doença com o auxílio dos resultados matemáticos. Além disso, a proposta envolve competências e habilidades de matemática e suas tecnologias, de acordo com a BNCC do Ensino Médio.

Palavras-chave. Câncer, Modelos Matemáticos, Sequência Didática, Função Exponencial.

1 Introdução

Um dos desafios do docente de matemática nas escolas é desenvolver metodologias diferenciadas que possam motivar os estudantes instigando a sua curiosidade sobre aplicações matemáticas em problemas do seu dia-a-dia. A modelagem matemática surge, então, como um recurso bastante promissor, onde pode-se estudar a matemática de forma contextualizada relacionando-a com os diversos saberes. As *Equações Diferenciais*, bastante utilizadas em modelos matemáticos, permitem que vários tipos de fenômenos da natureza sejam modelados para predizer o comportamento de tais processos biológicos. Dessa forma, utilizou-se uma dessas equações como motivação para trabalhar numa proposta que envolve uma função exponencial, solução de tal EDO. Diversos trabalhos vêm sendo desenvolvidos gerando um grande impacto nas ciências biológicas, sendo, uma delas o estudo do tratamento de câncer [2, 8]. O câncer tem se tornado uma das principais causas de morte em todo o mundo, e portanto caracteriza-se como um tema que está presente na vida de muitos alunos mesmo que de forma indireta [6].

Além disso, segundo o Ministério da Educação, uma pesquisa do Progama Internacional de Avaliação Matemática [4], afirma que "68,1% dos estudantes brasileiros estão no pior nível de proficiência em matemática e não possuem nível básico de Matemática, considerado como o mínimo

[1] priscillasayuri0525@gmail.com
[2] l.reips@ufsc.br

para o exercício pleno da cidadania." Tal dado é realmente preocupante e sinaliza uma necessidade de desenvolver metodologias de ensino alternativas para melhorar a aprendizagem. Assim, o propósito deste trabalho é a apresentação de uma sequência didática para alunos do primeiro ano do Ensino Médio, oferecendo um estudo interdisciplinar entre Matemática e Biologia.

1.1 Câncer

O câncer é um conjunto de doenças [9] que possuem a mesma característica de crescimento desordenado das células, originando um tumor, denominada neoplasia e é uma das principais causas de morte no mundo [6]. Em caso da neoplasia ser maligna classifica-se o tumor como câncer. Nesse caso, as células crescem de forma rápida e descontrolada invadindo os órgãos e tecidos adjacentes (metástase). Segundo a instituição [9], com a detecção precoce e tratamento adequado é possível curar 30% dos casos.

Os tratamentos do câncer disponíveis atualmente são cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia [9]. Como alguns desses tratamentos possuem muitos efeitos colaterais, diversas pesquisas vêm sendo realizadas na busca por outras alternativas menos agressivas ao corpo humano. Assim, a modelagem matemática tem contribuído na pesquisa sobre o câncer permitindo o entendimento de seus mecanismos e processos, bem como oferecendo predição quantitativa que pode ser validada [1]. Compreender o modo de crescimento da célula cancerígena e o seu comportamento durante os tratamentos é extremamente importante para prever a progressão da doença e desenvolver tratamentos mais eficientes com menores danos colaterais aos pacientes. Dessa forma, muitos matemáticos dedicam seus estudos à formulação de modelos que possam dar informações precisas e coerentes sobre o desenvolvimento tumoral. Tais modelos podem auxiliar na descoberta precoce do câncer e aumentar as chances de cura. Além disso, o conhecimento do estágio patológico pode dar uma maior precisão da taxa de sobrevida dos pacientes.

1.2 A equação de Gompertz

Em 1825, o matemático inglês Benjamin Gompertz apresentou uma lei para descrever o crescimento geométrico da taxa de mortalidade, também utilizada futuramente para caracterizar o crescimento de tumores sólidos. A equação assume que a taxa de crescimento do tumor diminui de forma não linear quando a massa do tumor aumenta, é dada por:

$$\frac{dN}{dt} = rN\ln\left(\frac{K}{N}\right), \tag{1}$$

em que $N(t)$ é a população de células tumorais, r é o crescimento intrínseco das células com a restrição $r > 0$ e K é a capacidade de crescimento do tumor, isto é, o tamanho máximo que o tumor pode atingir com os nutrientes disponíveis [7]. Na sequência didática a seguir, a Equação (1) foi a motivação para o desenvolvimento dessa proposta. Como encontrar a solução da EDO em questão não será aqui discutido, pois foge ao escopo desse trabalho. Para maiores detalhes, sugere-se a consulta de [10]. Dessa forma, faz-se uso da uma equação exponencial (solução da equação (1)) que descreve a população tumoral exata em um determinado tempo, mostrando o estágio patológico do paciente.

2 Metodologia

2.1 Sequência didática

O público alvo desta sequência didática é o primeiro ano do Ensino Médio, por ser o ano escolar em que a função exponencial costuma ser estudada. Serão abordados os conteúdos que são pré-

requisitos como potenciação, radiciação, equação e inequação exponencial, definição e propriedades de função exponencial. A sequência de atividades foi pensada para ser executada em nove aulas, na qual cada aula com duração de 45 minutos. Os recursos didáticos necessários são laboratório de informática, calculadora científica e Data Show. Ademais, as competências específicas e habilidades [5] relacionadas são:

- *Matemática e suas tecnologias:* Competências específicas 1, 3 e 4, Habilidades: EM13MAT101, EM13MAT103, EM13MAT304, EM13MAT313 e EM13MAT403.
- *Computação:* Competência específica 3 e Habilidade EM13CO11.
- *Ciência da Natureza e suas tecnologias:* Competência específica 3 e Habilidade EM13CNT301.

Os objetivos gerais dessa proposta são: Compreender noções básicas sobre o câncer; reconhecer a aplicação da matemática na modelagem da evolução tumoral; explorar problemas relacionados à função exponencial, identificar características das funções exponenciais e saber interpretar o problema através dos gráficos.

2.2 Desenvolvimento

Aulas 01 e 02

Objetivo específico: Estudo dos processos biológicos relacionados ao câncer.

Sugere-se que essas duas aulas aconteçam em parceria com o professor de biologia. Primeiramente deve ser abordada a definição de câncer e estudada cada etapa da carcinogênese, bem como os tratamentos disponíveis. O entendimento da angiogênese e metástase em especial é importante para que os alunos consigam interpretar as atividades que serão realizadas. Sugere-se também que sejam apresentados alguns dados estatísticos envolvendo a doença e que seja discutido o impacto que o câncer gera na sociedade brasileira e no mundo. Entre os tópicos a serem trabalhados nessa aula, encontram-se: definição de câncer; número de mortes causadas pelo câncer no mundo nos últimos anos; os estágios da carcinogênese, conceito de neoplasia, angiogênese e metástase, os tipos de câncer que têm maior incidência na população brasileira, tratamentos disponíveis, a importância de conhecer o estágio patológico e a contribuição da modelagem matemática na pesquisa sobre o câncer. A seguir, os alunos iniciarão o estudo da função exponencial que descreve a quantidade de células tumorais em função do tempo.

Aulas 03 e 04

Objetivo específico: Determinar a quantidade de células tumorais para um determinado tempo.

Inicialmente sugere-se retomar o que foi trabalhado na aula anterior motivado pelas seguintes perguntas: o que é câncer ?, há alguma informação que seja útil para aumentar a chance de cura da doença? Almeja-se nessa aula o diálogo para que surja a seguinte resposta: "A identificação do estágio de desenvolvimento do câncer para a escolha do tratamento mais adequado". Como motivação, o professor pode fazer uma breve de Benjamin Gompertz, contextualizando o cenário do período em que viveu. Então, o docente deverá apresentar a equação exponencial (solução do modelo de Gompertz), a seguir, explicando que a regra descreve a quantidade de células tumorais do câncer em função do tempo e que conhecer a quantidade de células tumorais permite identificar o estágio de desenvolvimento do câncer:

$$N : \mathbb{R} \to \mathbb{R}, \qquad N(t) = Ke^{e^{-rt}\ln\left(\frac{n_0}{K}\right)}.$$

Na sequência são explicados os parâmetros envolvidos: r, K e n_0. Um dos parâmetros, o tamanho inicial do tumor, será alterado nas atividades das próximas aulas, mas a análise de como cada parâmetro afeta o comportamento da função não será detalhada aqui e pode ser encontrada em Domingues [7]. O tumor será considerado com formato esférico e mais adiante será apresentada a relação entre a quantidade de células e o volume da esfera. E serão adotados os seguintes valores para os parâmetros, retirados de Domingues [7]: $r = 0,0060$, $K = 10^{13}$, e $n_0 = 10^9$.

Os alunos irão calcular, usando a calculadora científica, o valor de $N(t)$ para $t = 200$ dias e $t = 600$ dias. Sugere-se que seja utilizada a função de memória da calculadora para os alunos efetuarem os cálculos passo a passo devido a extensão da expressão. Assume-se que os alunos saibam utilizar a calculadora científica. Efetuando os cálculos, os alunos devem encontrar os seguintes resultados: $N(200) = 6,2406 \times 10^{11}$ e $N(600) = 7,7751 \times 10^{12}$. Ao final do cálculo, propõe-se que seja feito um comentário de que nem todo fenômeno cresce de forma linear e que portanto, nesse caso, por exemplo, tem-se que $N(600) \neq 3N(200)$.

Aulas 05 e 06

Objetivo específico: Interpretar o problema através do gráfico e estimar o tamanho do tumor baseando-se na quantidade de células tumorais.

O professor apresentará com o uso do projetor, o gráfico da função $N : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ definida por $N(t) = (10^{13})e^{e^{-(0,0060)t}\ln\left(\frac{10^9}{10^{13}}\right)}$ conforme na Figura 1 (a). Aconselha-se que o professor oriente os alunos sobre a notação utilizada no software Octave, visto que, nesse software para as potências de dez, a nomenclatura é um pouco diferente, por exemplo, 10^{13} será representada como e+13. Espera-se que, com a visualização do gráfico, seja reforçada a observação já feita de que o aumento da quantidade das células tumorais não ocorre de forma linear e que após um determinado tempo o crescimento tende a desacelerar próximo ao valor de $K = 1,0 \times 10^{13}$. Ainda mostrando o gráfico, indica-se o seguinte questionamento: o crescimento dessa função se assemelha a qual função que já foi estudada? Deseja-se que os alunos consigam identificar o crescimento exponencial que é a principal característica da função trabalhada.

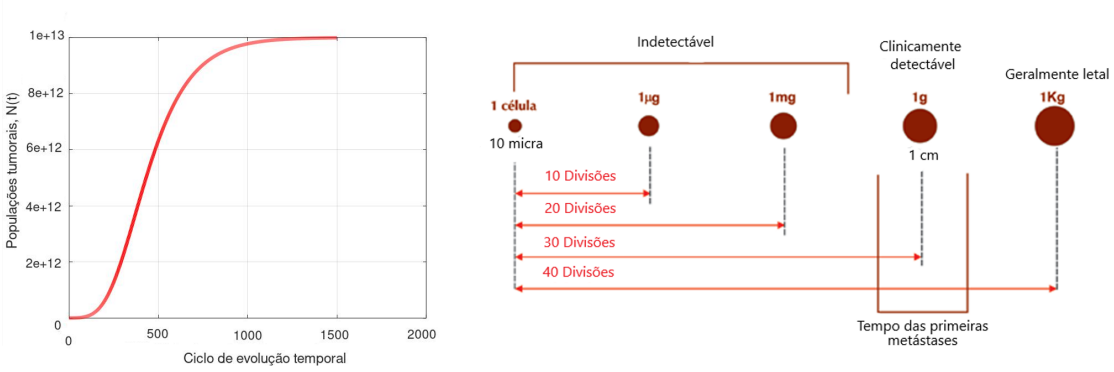


Figura 1: Evolução das células tumorais: (a) $N(t)$ em função do tempo t em dias e (b) divisão celular na evolução da doença. Fonte: (a) Elaborado pelas autoras e (b) INCA (2008).

Ademais, aconselha-se que seja abordada também a análise biológica, isto é, o que pode-se entender sobre o corpo do paciente a partir do gráfico? Aproximadamente a partir do $t = 200$ pode-se verificar que inicia-se um crescimento exponencial das células da população tumoral. Isso significa que o sistema imunológico do paciente já não consegue mais conter a produção descontrolada de células cancerígenas. Então, sugere-se que seja perguntado aos alunos qual é uma possível causa do início de um crescimento exponencial. Além disso, conhecendo a quantidade de células tumorais existentes pode-se analisar se o tumor é detectável, pois quando um tumor maligno alcança cerca de 1 cm de diâmetro estima-se que contém 10^9 células e a partir desse momento torna-se detectável pelos métodos diagnósticos, de acordo com a Figura 1 (b).

Considerando que o tumor seja uma esfera perfeita com raio igual a $5mm$, o seu volume será dado por $V = \frac{4}{3}\pi(5)^3 \approx 523,6mm^3$. Portanto, há aproximadamente 10^9 células em um tumor de

volume igual a $523,6mm^3$. Foi visto que $N(600) = 7,7751 \times 10^{12}$, ou seja, há $7,7751 \times 10^{12}$ células após 600 dias. Assim, o tumor já supera o diâmetro de 1 cm e é detectável.

Outra pergunta a ser feita é sobre o que ocorrerá se as células da população tumoral atingirem a carga máxima. Espera-se que os alunos respondam que o paciente estará num estado muito avançado de câncer. Sugere-se que seja comentado com os alunos de que é praticamente impossível que a população tumoral atinja a carga máxima com o paciente ainda em vida.

Aula 07

Objetivo específico: identificar, de forma qualitativa, a velocidade de crescimento do tumor em diferentes intervalos de tempo.

Além do objetivo específico dessa aula, deseja-se que seja mostrado aos alunos como a implementação da matemática através de software como o Octave pode tornar muito mais eficiente atividades como as realizadas na aula anterior. Para tanto, sugere-se que seja feito uma breve apresentação sobre o Octave a fim de difundir os software matemáticos.

A proposta é para os alunos identificarem qualitativamente a velocidade de crescimento da função exponencial $N : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ definida por $N(t) = (10^{13})e^{e^{-(0,0060)t}\ln\left(\frac{10^9}{10^{13}}\right)}$ para os seguintes intervalos do domínio: $[1, 400], [400, 800], [800, 1200]$. O intuito é fazer com que os alunos notem a diferença da velocidade de crescimento dos tumores dependendo do intervalo do domínio da função, isto é, do estágio de avanço do câncer. Apesar de não incluir a atividade de programação como proposta aos alunos, caso a escola tenha um professor de informática, a programação também poderia ser realizada em conjunto com os alunos já que ela é simples e lógica. O professor deverá deixar programado o seguinte código no editor Figura 2(a):

```
tspan = 0:1500;
r=0.006;
K=10^13;
N0=10^9;
N=K*exp(log(N0/K)*exp(-r*tspan));
```

```
>> N(400)-N(1)
ans = 4.3141e+12
>> N(800)-N(400)
ans = 4.9511e+12
>> N(1200)-N(800)
ans = 6.6488e+11
```

Figura 2: Atividade no software Octave: (a) Código de programação, (b) Cálculos na janela de comandos. Fonte: Elaborado pelas autoras.

Então, o aluno deverá realizar os cálculos na janela de comandos Figura 2(b). Após a realização dos cálculos, o professor pode perguntar aos alunos se em cada intervalo houve a mesma quantidade de células tumorais. Os alunos responderão que não, então pode questioná-los em qual intervalo houve mais quantidade de células tumorais e o que poderia ser refletido sobre o fato de haver mais células tumorais no terceiro intervalo, apesar de ter o mesmo tempo de duração de 400 dias. Além disso, recomenda-se mostrar um conjunto de objetos esféricos com o diâmetro correspondente aos valores obtidos para os alunos visualizem que o crescimento não ocorre de forma linear.

Aulas 08 e 09

Objetivo específico: modificar os parâmetros para comparar o desenvolvimento do crescimento tumoral.

Sabe-se que, dependendo do tempo decorrido para que o paciente receba o diagnóstico de câncer, a taxa de sobrevivência pode variar significativamente, já que o mesmo pode ter atingido a angiogênese na detecção tardia. Sugere-se que questionem os alunos se a variação da condição inicial, isto é, o tamanho do volume tumoral inicial, altera o desenvolvimento da carcinogênese. Espera-se que os discentes respondam que sim, altera. Caso os alunos fiquem em dúvida, pergunte a eles se há diferença nas chances de cura dependendo do tamanho que o tumor possuir no momento do diagnóstico de câncer. Isso será a motivação para que a condição inicial $N(0) = n_0$ seja

modificada a fim de que os alunos possam identificar a importância da detecção precoce do câncer. Os parâmetros a ser analisados são: $n_0 = 4,0 \cdot 10^{12}$, $n_0 = 3,0 \cdot 10^{12}$, $n_0 = 2,0 \cdot 10^{12}$, $n_0 = 1,0 \cdot 10^{12}$, $n_0 = 1,0 \cdot 10^{9}$ [7]. Para isso, o docente fará uso do software Octave deixando os computadores pré-programados 3(a):

```
tspan = 0:1500;
r=0.006;
K=10^13;
N0=10^9;
xlabel("Ciclo de evolucao temporal")
ylabel("Populacoes tumorais, N(t)")
N=K*exp(log(N0/K)*exp(-r*tspan));
plot(tspan,N)
```

```
>> N(400)
ans = 4.3151e+12
```

Figura 3: Atividade no software Octave: (a) Código de programação, (b) Solução na janela de comandos para $N(400)$. Fonte: Elaborado pelas autoras.

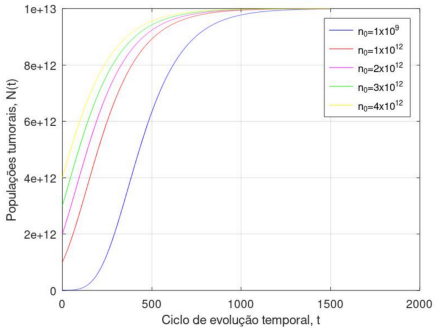


Figura 4: A evolução tumoral em função do tempo com diferentes valores para o tamanho inicial do tumor. Fonte: Elaborado pelas autoras.

Então, os alunos irão calcular $N(400)$ na janela de comandos 3(b).Após os alunos realizarem os cálculos, o professor pode perguntar se houve aumento das células tumorais ao modificar o valor inicial e se a cada modificação a quantidade de células tumorais que aumenta é igual. Deseja-se que os alunos notem que, para cada um dos valores iniciais o resultado obtido foi diferente, e que ao aumentar o valor inicial a quantidade de células tumorais também aumentou. Também espera-se que os alunos percebam que o aumento da quantidade de células tumorais não é igual para cada um dos valores iniciais calculados mesmo considerando intervalos iguais. Em seguida, recomenda-se projetar o seguinte gráfico na lousa no qual pode-se perceber a diferença do tempo em que a população de células tumorais atinge o seu valor máximo e também o intervalo onde a velocidade de crescimento das células é mais acelerada. Com a visualização do gráfico, espera-se que os alunos consigam visualizar que a função de cor amarela é a primeira função a se aproximar do tamanho máximo de 1×10^{13}. Esse fato evidencia que quanto maior o tamanho inicial do tumor no paciente, no momento do diagnóstico, menos tempo ele terá para fazer uma intervenção com os tratamento disponíveis.

3 Resultados e Discussões

Segundo [3], a avaliação formativa é definida como um processo contínuo na qual o professor acompanha a aprendizagem dos alunos de modo a fazer ajustes no ensino caso necessário. Assim, a avaliação deve ocorrer durante todas as etapas apresentadas. Recomenda-se que o professor faça uma avaliação qualitativa levando em consideração todo o processo desenvolvido em conjunto com o professor de Biologia e que os próprios alunos façam uma autoavaliação discutindo e levando em consideração o que aprenderam com o tema e como a matemática pode auxiliar no tratamento.

4 Considerações Finais

Esse trabalho é o resultado de uma pesquisa de mestrado desenvolvido com o intuito de motivar os alunos no estudo das funções exponenciais, apresentando uma aplicação dos conceitos estudados em sala de aula, em um problema real da sociedade. Foi escolhido como tema uma patologia muito conhecida e com uma das maiores causas de morte no mundo: o câncer. Ademais, procurou-se desenvolver uma sequência didática interdisciplinar que pode ser aplicada em sala de aula, no Ensino Médio, como metodologia alternativa para o estudo mais aprofundado envolvendo interpretações gráficas e noções básicas da referida doença.

Referências

[1] P. M. Altrock, L. L. Liu e F. Michor. "The mathematics of cancer: integrating quantitative models". Em: **Nature Reviews Cancer** 15.12 (2015), pp. 730–745.

[2] N. Bellomo e L. Preziosi. "Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system". Em: **Mathematical and Computer Modelling** 32.3 (2000), pp. 413–452.

[3] A. M. Á. Borralho, I. C. R. Lucena e M. A. R. B. Brito. **Avaliar para melhorar as aprendizagens matemáticas**. Belém, 2015.

[4] Ministério da Educação. BRASIL. **Pisa 2018 revela baixo desempenho escolar em Leitura, Matemática e Ciências no Brasil**. Brasília, 2019.

[5] MEC; CNE. BRASIL; **Resolução nº 4, de 17 de dezembro de 2018b. Institui a Base Nacional Comum Curricular - Ensino Médio (BNCC-EM).** Brasília, 2018.

[6] **Câncer**. Organização Pan-Americana da Saúde. Washington, D.C.

[7] J.S. Domingues. "Análise do Modelo de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento". Em: **Biomatemática IMECC - Unicamp** 21 (2011), pp. 103–112.

[8] R. Eftimie e H. Hamam. "Modelling and investigation of the CD4+ T cells – Macrophages paradox in melanoma immunotherapies". Em: **Journal of Theoretical Biology** 420 (2017), pp. 82–104. ISSN: 0022-5193.

[9] **O que é câncer?** Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 2022.

[10] P. S. S. de Oliveira. "Aplicação da equação diferencial ordinária na evolução tumoral: uma proposta de sequência didática para o ensino da função exponencial". Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina, 2023.